

Синтез и изучение рибофуранозидов ряда феназазолов

В. Л. Макитрук, А. С. Шаламай, И. В. Кондратюк

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
252143, ул. Академика Заболотного, 150

Изучена реакция гликозилирования силилированных имидазо-[4,5-d]-феназина, его 2-метил- и 2-трифторметилпроизводных и 1,2,3-триазоло-[4,5-d]-феназина. Полученные рибофуранозиды феназазолов в условиях реакции деоксигенирования были превращены в соответствующие 2'-дезоксинуклеозиды. По данным физико-химических характеристик и, прежде всего, по своим флюоресцентным свойствам и гидролитической устойчивости, среди синтезированных феназазоловых нуклеозидов наиболее перспективными модификаторами антисенс-олигонуклеотидов могут быть рибофуранозиды и/или их дезоксианалоги имидазо-[4,5-d]-феназина и его 2-метилпроизводного.

Введение. Антисенс-олигонуклеотиды как реагенты геннаправленного действия могут найти применение для селективного ингибирования процессов транскрипции и трансляции [1—3]. Введение в олигонуклеотидные последовательности модификаторов всевозможного строения всегда преследует цели повышения функциональных свойств антисенс-олигонуклеотидов [4—6]. Применение в качестве модификаторов аналогов нуклеозидов, в которых обычные агликоны заменены на гетероароматические планарные структуры различного строения, является весьма перспективным [7, 8]. Нуклеозидные аналоги могут быть введены в любое положение олигонуклеотидной цепи, что позволяет синтезировать последовательности заданного строения и свойств.

Полициклические агликоны модифицированных нуклеозидов, находясь в составе олигонуклеотидов, действуют как эффективные интеркаляторы [9, 10] и существенно повышают стабильность комплементарных дуплексов, улучшают транспорт модифицированных олигонуклеотидных последовательностей через цитоплазматическую мембрану и оказывают стабилизирующее влияние на нуклеазы [11, 12].

Отмеченными свойствами, на наш взгляд, могут обладать тетрациклические структуры феназа-

золового ряда: имидазо-[4,5-d]-феназин (Ia), его 2-метил- (Iб), 2-трифторметил- (Iв) производные и 1,2,3-триазоло-[4,5-d]-феназин (Iг). В синтезах модифицированных олигонуклеотидов эти гетероциклы были использованы после химического превращения их в рибофуранозиды или соответственно в 2'-дезоксиданалоги [13].

Цель нашей работы состояла в поиске способов гликозилирования феназазолов Ia—г, синтезе 2'-дезоксирибозидов имидазофеназина и его 2-метилпроизводного, а также в доказательстве строения полученных гликозидов и изучении их физико-химических свойств, включая флюоресцентные и гидролитические характеристики.

Целесообразность получения полного ряда феназазоловых гликозидов была очевидной, так как при наличии заместителей различного электронного строения при азоловом фрагменте гетероцикла становилось возможным изучение гидролитической стабильности гликозидной связи нуклеозидов.

При синтезе олигонуклеотидов на стадии снятия 5'-трифенилметановой защиты с применением сильных кислот этот весьма важный фактор играет решающую роль.

Флюоресцентные свойства феназазолов и их гликозидов можно также использовать при изучении комплексообразующих свойств модифицированных олигонуклеотидов.

Материалы и методы. Абсолютно безводные растворители и силилирующие агенты — ацетонит-

рил, метиленхлорид, триметилхлорсилан (ТМХС), гексаметилдисилазан (ГМДС) готовили путем дистилляции над соответствующими осушителями. Исходные имидазо-[4,5-d]-феназин (Ia), его 2-метил- (Iб) и 2-трифторметил- (Iв) производные и 1,2,3-триазоло-[4,5-d]-феназин (Iг) получали при взаимодействии 4,5-диаминофеназина соответственно с муравьиной, уксусной, трифторуксусной и азотистой кислотами.

Катализатор реакции гликозилирования — калиевую соль перфтор-4-метил-3,6-диоксаоктансульфокислоты — «хромоксан» (НПО «Фтор», Борислав) сушили в вакууме над пятиокисью фосфора.

Контроль за прохождением реакций, проверку чистоты синтезированных соединений осуществляли методами ТСХ на пластинках «Kieselgel 60F₂₅₄» («Merck», Германия). Ацилированные нуклеозиды очищали на силикагеле L40/100 («Kavalier», Чехия). При выполнении ТСХ и КХ в качестве элюентов были следующие системы растворителей: хлороформ : метанол, 9 : 1 (А) и 20 : 1 (Б); бензол : ацетонитрил, 1 : 1 (В); этилацетат : гексан, 1 : 1 (Г) и 3 : 2 (Д); бутанол : уксусная кислота : вода, 5 : 2 : 3 (Е).

При получении 2'-дезоксинуклеозидов (IIа, б) применяли 4-диметиламинопиридин (DMAP) и тетрабутиламмоний фторид (Bu₄N⁺F⁻) («Fluka», Швейцария), 1,1',3,3'-тетраизопропилдисулфоксан-1,3-дихлорид (TPDS-Cl₂), фенокситиокарбамоилхлорид (PТС-Cl) синтезировали по разработанным методикам.

1,2,3,5-Тетра-О-ацетил- и 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоилрибофуранозы получали методом ацидолиза исходных перацилгуанозинов уксусным ангидридом в присутствии хлорной кислоты.

Синтезированные соединения, по данным элементного анализа, были близкими к рассчитанным при отклонениях ±0,2 %.

УФ спектры поглощения соединений записывали в этаноле на спектрометре «Specord M40» («Zeiss Jena», Германия).

¹H-ЯМР спектры регистрировали в ДМСО-d₆ с внутренним стандартом ТМС на спектрометре «Varian Gemini-200» («Bruker», США).

Спектры флуоресценции при концентрациях веществ в этаноле 0,10 Е.270 записаны на спектрометре фирмы «Hitachi» (Япония).

Эксперимент. Триацил-N₁-β-D-рибофуранозиды имидазо-[4,5-d]-феназина (IIа), его 2-метил- (IIб), 2-трифторметил- (IIв) производные и 1,2,3-триазоло-[4,5-d]-феназина (IIг). К суспензии высушенных в вакууме над Р₄О₁₀ 20 ммоль феназазолов (Iа—г), 48 ммоль «хромоксана» в 150 мл абсолютного ацетонитрила добавили 8,5 мл

(66 ммоль) ТМХС и 3,4 мл (16 ммоль) ГМДС. К кипящей смеси в течение 1 ч прикапали раствор 25 ммоль тетраацетата или ацетилтрибензоилрибофураноз. Реакционную смесь кипятили в атмосфере аргона еще 3 ч, затем фильтровали, фильтрат упарили в вакууме досуха, остаток растворили в 200 мл хлороформа и раствор последовательно промыли насыщенным раствором NaHCO₃ (6 × 100 мл), 10 %-м NaCl (2 × 100 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и упарили досуха. Маслообразные остатки хроматографировали на колонке (800 см³) с силикагелем, применяя в качестве элюентов хлороформ, а затем системы А или В.

Фракции, содержащие ацилрибозиды феназазолов Iа—г, упарили досуха и остатки кристаллизовали из подобранных растворителей или их смесей.

Выходы ацилнуклеозидов находились в пределах 70—85 % и, по данным ТСХ, были гомогенными: для триацетатов рибофуранозидов феназазолов Iа—в R_f 0,66; 0,68; 0,74 соответственно

Триацетилпроизводные деацилировали водным аммиаком в этаноле, а трибензоаты — 0,1 М метилатом натрия.

Выходы N₁-β-D-рибофуранозидов феназазолов (IIа—г) и N₁-β-D-глюкопиранозид 1,2,3-триазоло-[4,5-d]-феназина (IIг*), их физико-химические характеристики приведены в таблице.

N₁-β-D-Рибофуранозид 1,2,3-триазоло-[4,5-d]-феназина (IIг). К суспензии высушенного в вакууме над Р₄О₁₀ 20 ммоль триазолофеназина в 300 мл абсолютного ацетонитрила прибавили 20 ммоль 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоилрибофуранозы, 6 мл (28,6 ммоль) ГМДС и 2 мл (16 ммоль) ТМХС. К реакционной смеси при перемешивании в токе аргона прибавили раствор 2,84 мл (24 ммоль) SnCl₄ в 20 мл CH₃CN. Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, а затем оставили на ночь.

Реакционную смесь упарили в вакууме досуха, остаток растворили в 400 мл СНСl₃, осадок отфильтровали. Хлороформный фильтрат промыли насыщенным раствором NaHCO₃ (3 × 100 мл), 10 %-м раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄ и упарили досуха. Остаток очистили с помощью КХ на силикагеле (800 см³), элюируя продукт сначала СНСl₃, а затем — градиентом соотношения СНСl₃ : этанол, постепенно поднимая его до 20 : 1.

Фракции, содержащие ацилнуклеозид, объединили, упарили в вакууме и остаток кристаллизовали из бензола.

Выход трибензоата триазолофеназина IIг 9,3 г (70 %). ТСХ: R_f 0,82 (А). Т. пл. 227—229 °С.

Физико-химические характеристики N_1 - β -D-рибофуранозидов феназолов

Соединение	X	Выход, %	Т. пл., °С	R _f (система)	УФ спектр, λ _{max} , нм (lgε)	Н-ЯМР спектр, δ, м. д. (D, Гц)			
						Х	Ha	Hb	HГ'
IIa	C—H	64	257—258	0,23 (A)	270 (4,85) 380 (4,29)	9,01с	8,58с	8,64с	6,11д (5,81)
IIб	C—CH ₃	63	284—285	0,28 (A)	271 (4,87) 381 (4,34)	2,78с	8,38с	8,73с	5,93д (7,80)
IIв	C—CF ₃	48	225—227	0,30 (A)	270 (4,80) 379 (4,24)	—	8,74с	9,12с	6,18д (6,12)
IIг	N	60	> 300	0,52 (B)	270 (4,52) 280 (4,05) 496 (2,11)	—	8,91с	9,14с	6,16д (5,84)
IIг*	N	65	262—264	0,1 (A)	257 (4,53)	—	8,86с	9,22с	6,21д (12,0)

Примечание. IIг* — N_1 - β -D-гликопиранозид 1,2,3-триазоло-[4,5-d]-феназина.

Аналогичным путем с выходом 66 % получили N_1 -2,3,5-три-O-ацетил- β -D-рибофуранозид триазоло-[4,5-d]-феназина. R_f 0,80 (A). Т. пл. 152—154 °С.

Триацилрибозиды триазолофеназина деацилировали описанными методами. Очистку N_1 - β -D-рибофуранозид IIг осуществляли, переосаждая его раствор в ДМФА водой. Полученный нуклеозид IIг — аморфный порошок темно-красного цвета.

N_1 - β -D-гликопиранозид триазоло-[4,5-d]-феназина (IIг). К суспензии 2,21 г (10 ммоль) триазолофеназина IIг в 200 мл абсолютного CH₃CN при перемешивании в атмосфере аргона прибавили 0,6 г (12 ммоль) гидрида натрия (55 % в масле), через 30 мин присыпали 4,11 г (10 ммоль) α-бромтетра-O-ацетил- β -D-гликопиранозы. Реакционную смесь перемешивали при температуре 60 °С в течение 2 ч, фильтровали. Фильтрат упарили в вакууме досуха. Остаток очищали с помощью быстрой (flash) КХ на силикагеле, элюируя ацилнуклеозид хлороформом. Полученные фракции упарили до густого масла. Затем масло растворили в 200 мл этанола, прибавили 20 мл 25 %-го водного раствора аммиака, смесь выдержали при комнатной температуре 12 ч, упарили досуха. Остаток перекристаллизовали из этанола.

Гликопиранозид IIг* — светло-желтый кристаллический продукт.

2'-Дезоксирибофуранозиды имидазо-[4,5-d]-феназина и его 2-метилпроизводного (IIIa, б). К

суспензии 10 ммоль IIa или IIб в 80 мл абсолютно го пиридина прибавляли 3,84 мл (12 ммоль) 1,1',3,3'-тетраизопротилдисулксан-1,3-дихлорида и раствор перемешивали в течение 5 ч при 20 °С. Реакционную смесь упарили досуха, остаток растворили в 200 мл CHCl₃ и раствор последовательно промывали 1 н HCl (0 °С, 3 × 40 мл), водой, насыщенным NaHCO₃, 10 %-м NaCl и хлороформенный раствор высушили над Na₂SO₄ и упарили в вакууме. Остатки полученных 3',5'-O-тетраизопротилдисулксановых производных рибозидов IIa и IIб были достаточно чистыми. По данным ТСХ: R_f IIa — 0,36; IIб — 0,38 (A).

Высушенные в вакууме остатки дисулксановых производных IIa или IIб растворили в 150 мл абсолютного CH₃CN, к растворам прибавили 2,5 г (20,5 ммоль) 4-диметиламинопиридина, 2 мл (11 ммоль) фенокситиокарбамоилхлорида и смесь перемешивали при 20 °С в течение 60 ч. После упаривания реакционной смеси полученные остатки обрабатывали аналогично вышеприведенной методике.

Синтезированные N_1 - β -D-2'-O-фенокситиокарбаонил-3',5'-O-тетраизопротилдисулксанил производные рибозидов IIa, б были чистыми. По данным ТСХ, их R_f составляли 0,17, 0,40 (B) соответственно и без дополнительной очистки вводились в последующие операции.

Пенообразные остатки вышеполученных соединений (их количества считали близкими 8 ммоль),

растворили в 150 мл абсолютного толуола, к раствору прибавили 1,6 ммоль 2,2'-азо-бис-2-метилпропаннитрида (AIBN) и 16 ммоль трибутилоловогидрида. Реакционные смеси выдержали в атмосфере аргона при 75 °С в течение 5 ч, растворитель упарили и остатки хроматографировали на силикагеле (240 см³), применяя для элюции систему Г. Фракции, содержащие продукты тетраизопротилдисилоксан-2'-дезоксипроизводных IIa, б, объединили и упарили.

Выходы N₁-β-D-2'-дезоксидеокси-3',5'-O-тетраизопротилдисилоксанпроизводных IIa, б составляли 77 и 90 % соответственно. ТСХ: R_f IIa — 0,50 и IIб — 0,20 (Д). Дисилоксановую защиту в полученных производных удаляли обработкой 1 М раствором тетрабутиламмоний фторида в тетрагидрофуране (2 ммоль фторида на 1 моль вещества). Реакционную смесь упарили досуха, остаток растворили в 150 мл воды, выпавшие осадки 2'-дезоксинуклеозидов IIIa, б отфильтровали и кристаллизовали из водного этанола.

Выход N₁-β-D-2'-дезоксидеоксирибофуранозида имидазо-[4,5-d]-феназина IIIa 0,98 г (35 %). Т. пл. 175 °С, R_f 0,36 (А).

УФ спектр, λ_{max}, нм (lgε): 218 (4,11), 264 (4,81), 376 (4,20).

¹H-ЯМР спектр, δ, м. д. (J, Гц): 9,01с (1H, H-имидазольный), 8,62с (1H, H_b), 8,51с (1H, H_a), 8,30—8,23м (2H, H_c, H_d), 7,97—7,90 (2H, H_e, H_f), 6,81д (1H, J₁₋₂ = J_{1-2'} = 3,6, H₁), 5,96дд (1H, J₂₋₁ = 3,6, J₂₋₃ = 3,8, H₂), 5,61дд (1H, J₃₋₂ = 3,2, H₃), 5,43т (1H, J₂₋₃ = 3,2, H_{2'}), 4,56—4,50м (1H, H₄), 3,78—3,71м (1H, H₅, H_{5'}).

Выход N₁-β-D-2'-дезоксидеоксирибофуранозида 2-метилимидазо-[4,5-d]-феназина IIIб — 1,48 г (53 %). Т. пл. 282—284 °С, R_f 0,36 (А).

УФ спектр, λ_{max}, нм (lgε): 220(4,128), 265(4,88), 378(4,32).

¹H-ЯМР спектр, δ, м. д. (J, Гц): 8,79с (1H, H_a), 8,37с (1H, H_b), 8,30—8,18м (2H, H_c, H_d), 7,96—7,87м (2H, H_e, H_f), 6,71д (1H, J₁₋₂ = 4,8, H₁), 5,78дд (1H, J₂₋₁ = J₂₋₃ = 4,8, H₂), 5,61дд (1H, J₃₋₂ = J₃₋₄ = 5,2, H₃), 5,21т (1H, J₂₋₃ = 5,0, H_{2'}), 4,42—4,31м (1H, H₄), 3,92—3,85м (1H, H₅, H_{5'}), 2,77с (3H, CH₃).

Результаты и обсуждение. Гликозилирование феназолов Ia—г проводили в условиях упрощенного варианта «метода силильной конденсации» с применением в качестве катализаторов процесса «хромоксана». Последний катализатор ранее успешно применялся нами при гликозилировании азапиримидинов [14]. Каталитическая функция «хромоксана» проявляется после превращения его в триметилсилиловый эфир (рис. 1).

Было показано, что тетрахлорид олова пригоден для гликозилирования исключительно гетероцикла Iг, содержащего триазоловый фрагмент. С силилированными имидазопроизводными Ia—в тетрахлорид олова образовывал нерастворимые устойчивые ярко-окрашенные комплексы. Поэтому ацилрибозиды феназолов Ia—в были получены при использовании «хромоксана». Гликозилирование соединения Iг успешно протекало с участием обоих катализаторов. Несмотря на различия в реакционной способности и устойчивости применяемых 1,2,3,5-тетра-О-ацетил- и 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоилрибофураноз в условиях конденсации с участием «хромоксана», выходы ацилрибозидов Ia—г были практически близкими.

Деацилирование ацилнуклеозидов в зависимости от природы ацильной защиты проводили с помощью метанольных растворов аммиака или метилата натрия. Полученные рибофуранозиды имидазофеназинов IIa—в — желтые кристаллические, умеренно растворимые в воде вещества и только триазолофеназиновый нуклеозид IIг — практически нерастворимый в воде темно-красный аморфный порошок. Поэтому очистку этого нуклеозида осуществляли, пересажая его диметилформамидный раствор в воде. Необычные физико-химические свойства триазолосодержащего нуклеозида IIг по сравнению с имидазопроизводными IIa—в, по видимому, связаны с особенностями его пространственного строения. Не исключено, что в данном случае реализуется дополнительная псевдоциклическая структура нуклеозида IIг вследствие образования внутримолекулярной водородной связи между N2-атомом триазолового гетероцикла и 5'-гидроксильной группой рибофуранозы. Поляризация агликона в рибофуранозиде IIг, наведенная водородной связью, вероятно, существенно сказывается на электронном строении этого хромофора и затем, естественно, в целом на спектральных характеристиках нуклеозида IIг.

Для подтверждения этих предположений был осуществлен синтез N₁-глюкопиранозида 1,2,3-триазоло-[4,5-d]-феназина IIг*. По своим спектральным характеристикам и растворимости глюкозид IIг* мало отличался от нуклеозидов IIa—г. Объяснить это можно тем, что в силу особенностей пространственного строения глюкопиранозного остатка в нуклеозиде IIг* полностью исключается возможность образования внутримолекулярной водородной связи между N2-атомом гетероцикла и 5'-гидроксильной группой углеводного фрагмента нуклеозида.

2'-Дезоксирибофуранозиды имидазо-[4,5-d]-феназина и его 2-метилпроизводного (IIIa, б) син-

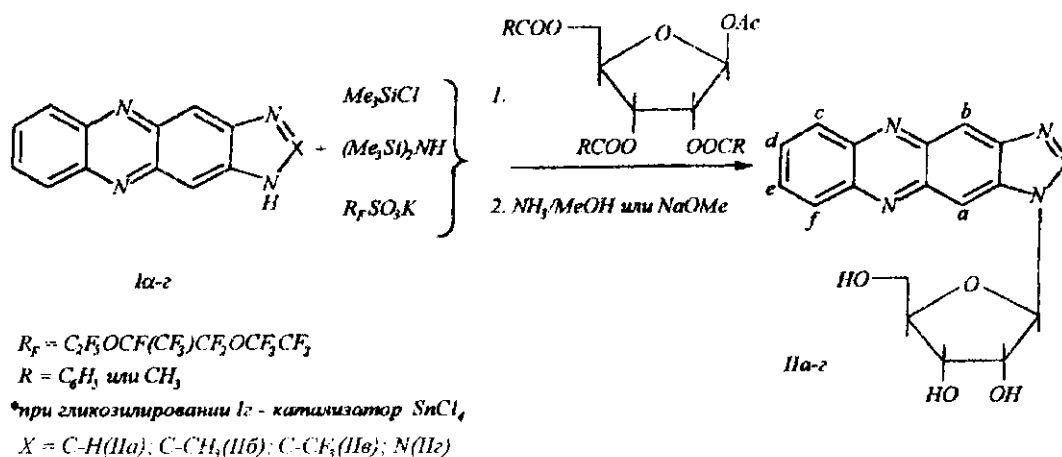


Рис. 1. Схема синтеза N_1 - β -D-рибофуранозидов феназазолов

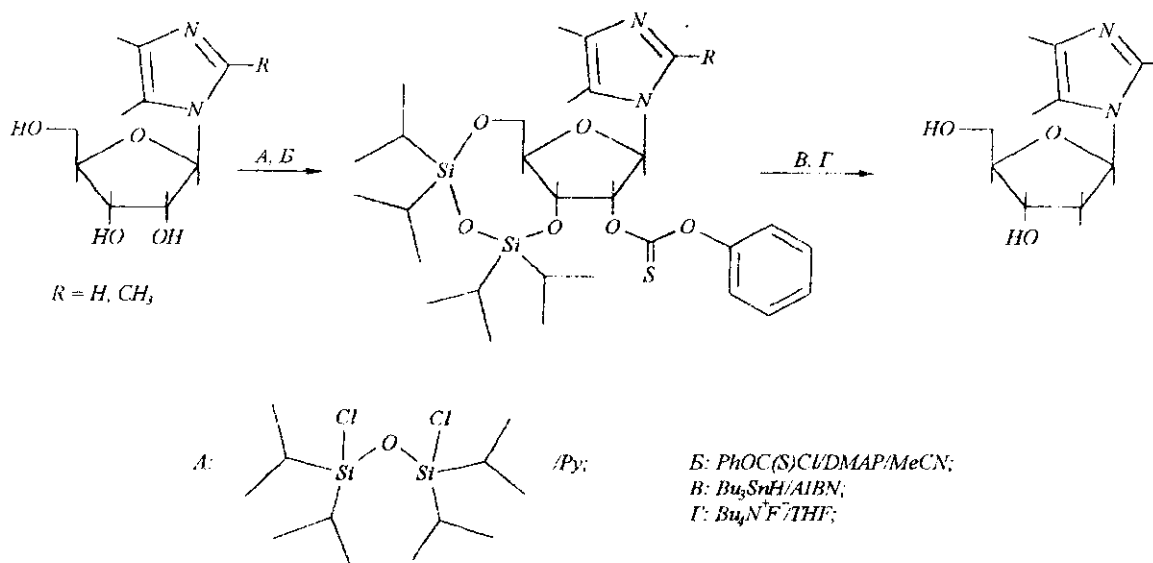


Рис. 2. Синтез 2'-деоксирибозидов имидазофеназинов

тезировали, селективно блокируя 3',5'-гидроксильные группы рибофуранозы с последующим деоксигенированием 2'-фенокситиокарбонильного синтона. Эксперимент выполняли в соответствии с приведенной схемой (рис. 2), он детально описан в разделе «Материалы и методы».

Строение нуклеозидов IIa—г доказывали с учетом данных их УФ и ПМР спектров (см. таблицу). Наблюдаемые смещения сигналов аномерных протонов H_1 в нуклеозидах IIa—г непосредственно связаны с дезэкранирующим влиянием заместителей, находящихся при агликонах.

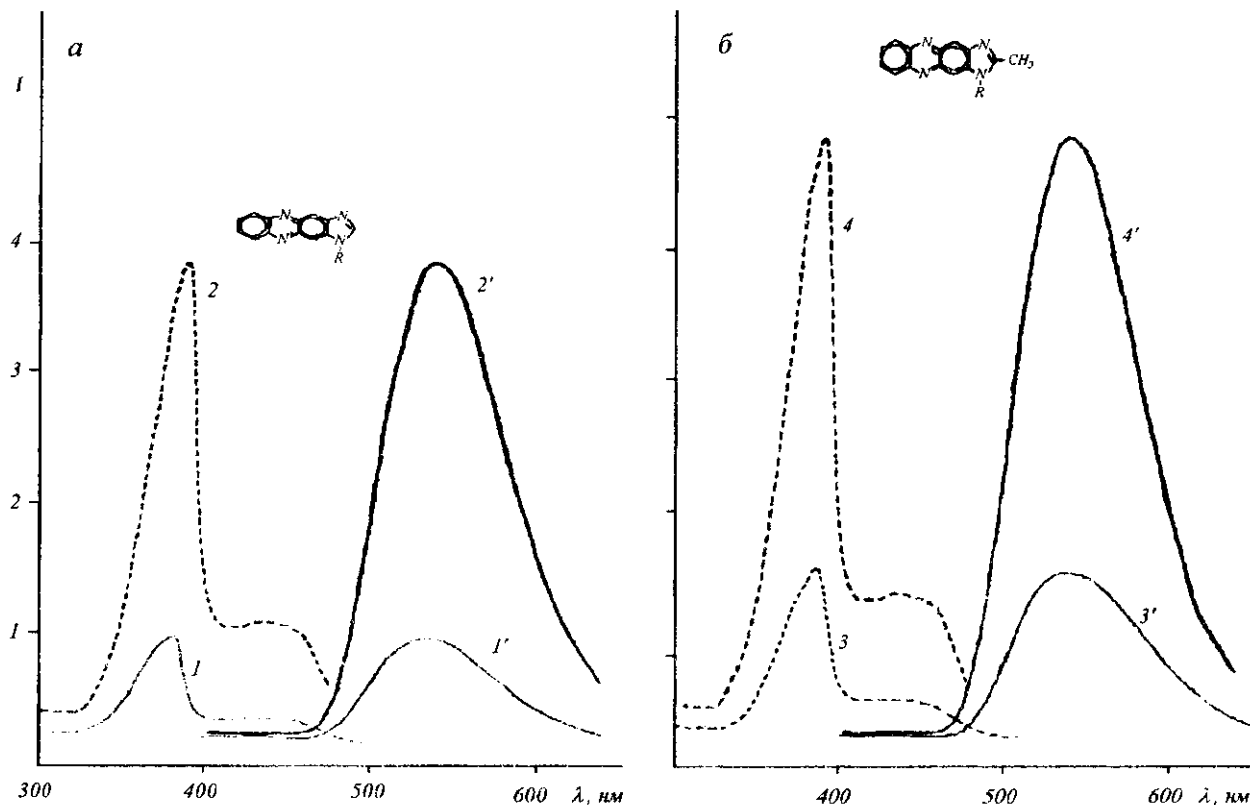


Рис. 3. Спектры поглощения (1—4) и флюоресценции (1'—4') спиртовых растворов имидазо[4,5-d]феназина (1, 1') и его N₁-β-D-рибофуранозида (2, 2') (а), а также 2-метилимидазо[4,5-d]феназина (3, 3') и его N₁-β-D-рибофуранозида (4, 4') (б)

При изучении спектров флюоресценции гетероциклов Ia, б и их рибозидов IIa, б было отмечено, что интенсивность излучения зависит от электронодонорных свойств заместителей и возрастает с введением гликозидного остатка (рис. 3).

Гидролитическая устойчивость нуклеозидов IIa—г при низких значениях рН среды, определяемая как полупериод расщепления гликозидной связи, уменьшалась с ростом электроноакцепторных свойств заместителей. Вследствие этого по уменьшению стабильности рибозиды могут быть размещены в следующем порядке: IIб, IIa, IIг (IIг*), IIв.

Выводы. Итогом проведенных исследований стала разработка способа получения нуклеозидных аналогов феназозолового ряда. На основании полученных физико-химических характеристик и, прежде всего, данных спектров флюоресценции и гидролитической устойчивости проведен отбор наиболее перспективных рибофуранозидов и

2'-дезоксирибозидов имидазо-[4,5-d]-феназина и его 2-метилпроизводного, которые после соответствующих химических превращений в виде Н-фосфонатных синтонов найдут применение при синтезах модифицированных антисенс-олигонуклеотидов.

В. Л. Мактрук, А. С. Шаламай, I. В. Кондратюк

Синтез і вивчення рибофуранозидів ряду феназозолів

Резюме

В умовах «методу силільної конденсації» вивчено реакцію глікозильовання імідазо-[4,5-d]-феназину, його 2-метил- і 2-трифторметилпохідних 1,2,3-тріазоло-[4,5-d]-феназину. За даними фізико-хімічних характеристик і, перш за все, за своїми флюоресцентними властивостями і гідролітичною стабільністю, найперспективнішими при використанні в синтезах модифікованих олігонуклеотидів можуть бути рибофуранозиди та 2'-дезоксирибозиди імідазо-[4,5-d]-феназину і його 2-метилпохідного.

V. L. Makytruk, A. S. Shalamay, I. V. Kondratyuk

Synthesis and studies of the ribofuranosides phenazazoles

Summary

Reaction of glycosilation of imidazo-[4,5-d]-phenazine and 1,2,3-triazol-[4,5-d]-phenazine was studied. The respective ribofuranosides was converted into their 2'-deoxyanalogs. Physical and chemical properties of obtained compounds are presented.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Uhlmann E., Peyman A. Antisense-oligonucleotide: a new therapeutic principle // Chem. Rev.—1990.—90, N 6.—P. 543—584.
2. Knorre D. G., Vlassov V. V. Antisense oligonucleotide derivatives as gene-targeted drugs // Biomed. Sci.—1990.—1, N 3.—P. 334—343.
3. Conkin B., Sasmor H., Digiorgio J., Warren W. Producing pharmaceutical-grade antisense DNA an evolving discipline // Millipore Bioforum (Technol. News for the Life Scientist).—Bedford, 1992.—Bull. N 2.—P. 2—4.
4. Helene C., Montenay-Carestier T., Saison T. et al. Oligonucleotides covalently linked to intercalating agents: a new class of gene regulator substances // Biochimie.—1988.—67, N 7.—P. 777—783.
5. Зарытова В. Ф., Иванова Е. М., Кутявин И. В. и др. Синтез производных олигодезоксирибонуклеозидов, содержащих на 3'-конце цепи остаток N-(2-оксизтил) феназина // Изв. Сиб. отд-ния АН СССР (Сер. хим. наук).—1989.—Вып. 6.—P. 3—9
6. Keller T. H., Haler R. Synthesis and hybridization properties of oligonucleotides containing 2'-O-modified ribonucleotides // Nucl. Acids Res.—1993.—21, N 19.—P. 4499—4505.
7. Bischlerger N., Matteucci M. D. Synthesis of novel polycyclic nucleoside analogues, incorporation into oligonucleotides, and interaction with complementary sequences // J. Amer. Chem. Soc.—1898.—111, N 8.—P. 3041—3046.

8. Cohen J. S., Farschtschi N., Polushin N. Design and biological properties of antisense oligonucleotide analogs // Genetically targeted research and therapeutics: Antisense and Gene therapy.—Keystone, 1993.—P. 12—18.
9. Zozulya V., Blagoi Yu., Lober G. et al. Fluorescence and binding properties of phenazine derivatives in complex with polynucleotides of various base compositions and secondary structures // Biophys. Chem.—1997.—65.—P. 55—63.
10. Благой Ю. П., Зозуля В. Н., Волошин И. М. и др. Исследование взаимодействия производных феназина с ДНК методом поляризованной флюоресценции // Биополимеры и клетка.—1997.—13, № 1.—С. 22—29.
11. Зарытова В. Ф., Кутявин И. В., Мамаев С. В., Подыминов М. А. Сайт-направленная химическая рестрикция одноцепочечного фрагмента ДНК алкилирующим производным тетрауклеотида d(pApGpCpA) в присутствии тетрауклеотидных эффекторов // Биоорг. химия.—1992.—18, № 7.—С. 895—900.
12. Jones R. J., Lin K.-Y., Milligan J. F. et al. Synthesis and binding properties of pyrimidine oligonucleotide analogs containing neutral phosphodiester replacements // Genetically targeted research and therapeutics: Antisense and Gene Therapy.—Keystone, 1993.—P. 19—24.
13. Бабичев В. В., Скрипаль И. Г., Безуглый С. В. и др. Олигодезоксирибонуклеотиды, комплементарные участкам рибосомального оперона молликутов, как ингибиторы транскрипции *in vitro* // Микробиол. журн.—1993.—55, № 6.—С. 29—35.
14. Кобылинская В. И., Дашевская Т. А., Шаламай А. С. и др. Гликозилирование замещенных пиримидинов и 6-азапиримидинов в присутствии мицелл // Укр. хим. журн.—1991.—57, № 3.—P. 324—327.

Поступила в редакцию 27.11.97