

**БІААРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ**

УДК 577.113.6

Т. И. КУЛАК, И. А. ЦИБУЛЬСКАЯ, О. В. ТКАЧЕНКО, Е. Н. КАЛИНИЧЕНКО

**СИНТЕЗ 3'-ДЕЗОКСИПРОИЗВОДНЫХ (2'-5')-ОЛИГОАДЕНИЛАТОВ,  
СОДЕРЖАЩИХ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ГЕТЕРООСНОВАНИЯ**

Институт биоорганической химии НАН Беларуси

(Поступила в редакцию 22.10.2014)

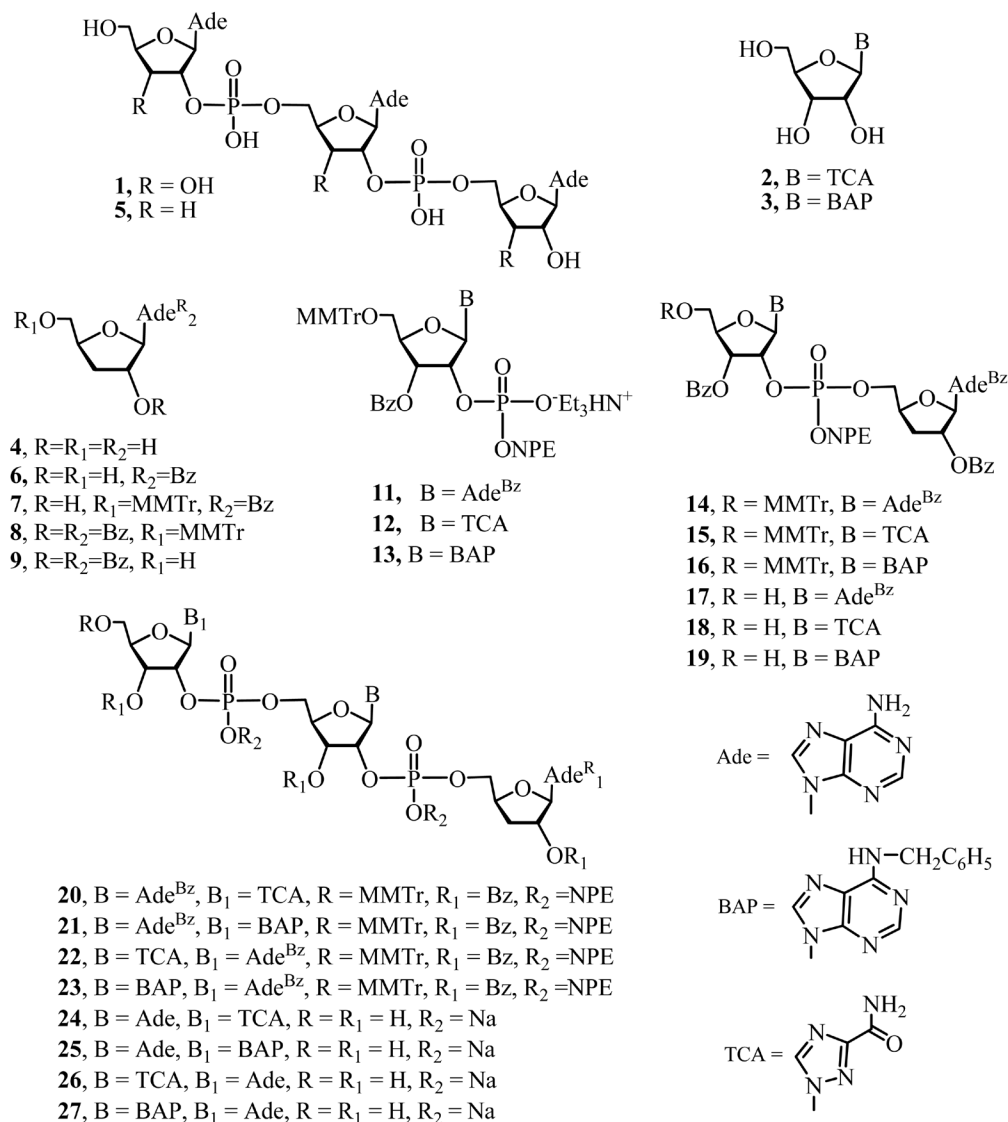
(2'-5')-Олигоаденилаты представляют собой соединения, содержащие несколько остатков аденозина, связанных (2'-5')-фосфодиэфирной связью. 5'-Трифосфаты (2'-5')-олигоаденилатов являются медиаторами противовирусного действия интерферона у млекопитающих [1], участвуют в процессах роста, пролиферации и апоптоза клеток [2–5]. Для дефосфорилированных (2'-5')-олигоаденилатов  $[A(2'p5'A)_n]$  и их синтетических аналогов характерны различные виды биологической активности, в том числе в отношении растительных организмов. Так, например, показано, что аналоги природного (2'-5')-триаденозиндифосфата (**1**), содержащие в различных положениях цепи фрагменты 1-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-3-карбоксамидо-1,2,4-триазола (рибавирина, **2**) либо 6-бензиламинопуририбозида (БАП-рибозида, **3**), ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1 [6], обладают цитокининовыми свойствами, а также оказывают противовирусное действие на ряд растительных вирусов, включая вирусы картофеля X, Y, M, S и F, табачной мозаики, кольцевой пятнистости малины [7–9]. Описаны БАП-содержащие (2'-5')-олигоаденилаты, включающие фрагменты 9-[[2-гидроксиэтоксими]метил]аденозина, которые способны ингибировать репликацию вируса ВИЧ-1 [10].

Среди множества синтетических аналогов (2'-5')-олигоаденилатов значительное внимание исследователей привлекли производные, содержащие в различных положениях олигонуклеотидной цепи фрагмент 3'-дезоксиаденозина (нуклеозидного антибиотика кордицепина, **4**) [11]. В ходе исследований биохимических и биологических свойств 3'-дезоксидианалогов тримера **1** и их 5'-моно-, ди- и трифосфатов было установлено, что кордицепиновые производные нетоксичны и обладают значительно большей устойчивостью к действию 2'-фосфодиэстеразы и клеточных нуклеаз по сравнению с аденозиновыми олигомерами [12, 13], существенным недостатком которых, препятствующим использованию данных соединений в качестве терапевтических средств, является их малое время жизни в клетке. Показано, что (2'-5')-тринуклеозиддифосфат (3'dA)2'p5'(3'dA)2'p5'(3'dA) (**5**) обладает выраженными противовирусными свойствами, наиболее значимым из которых является способность ингибировать репликацию вируса ВИЧ-1 [14].

Цель данной работы – синтез новых производных природного (2'-5')-триаденозиндифосфата **1**, содержащих двойные модификации в молекуле олигомера, а именно включающих в качестве центрального либо 5'-концевого нуклеозидного звена фрагменты рибавирина (**2**), либо БАП-рибозида (**3**), а также остаток 3'-дезоксиаденозина (**4**) в 2'-терминальном нуклеозидном звене.

3'-Дезоксиаденозин (**4**) синтезировали из 2',3'-ангидроаденозина [15], как описано в работе [16]. Структурный блок на основе данного нуклеозида для использования в качестве 2'-терминального фрагмента в олигонуклеотидном синтезе – 6-N,2'-O-добензоил-3'-дезоксиаденозин (**9**) – был получен следующей последовательностью реакций: 1) селективным бензоилированием 6-аминогруппы соединения **4** до 6-N-монобензоата **6** с использованием транзитной триметилсилильной защиты по гидроксильным группам углеводной части нуклеозида [17]; 2) обработкой нуклеозида **6**

монометокситритилхлоридом (MMTrCl) в пиридине; 3) бензоилированием выделенного с выходом 85% 5'-O-MMTr-производного **7** бензоилцианидом (1,1 моль на 1 моль нуклеозида) в ацетонитриле в присутствии триэтиламина и 4) удалением MMTr-группы полученного дибензоата **8** под действием *n*-толуолсульфокислоты (*n*-TsOH). Следует отметить, что выбранные условия бензоилирования соединения **7** позволили осуществить селективное блокирование 2'-ОН группы углеводного фрагмента нуклеозида без затрагивания 6-аминогруппы гетерооснования и получить 6-N,2'-O-дибензоильное производное **8** из нуклеозида **7** с количественным выходом. Выход соединения **9** на стадии детритилирования нуклеозида **8** составлял 96%.



БАП-рибозид (**3**) был синтезирован последовательной обработкой 6-хлор-9-(2,3,5-три-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозил)пурина (**10**) [18] бензиламином в изопропанол в присутствии триэтиламина [19] и затем 25%-ным водным раствором аммиака и выделен в кристаллическом виде с суммарным выходом 66% в расчете на нуклеозид **10**. Синтез олигонуклеотидов осуществляли триэфирным методом. В качестве надстраивающих структурных фрагментов при построении цепи олигонуклеотидов использовали 2'-фосфодиэфирные производные аденозина, рибавирина и БАП-рибозида (**11–13**), полученные с использованием комбинации бензоильной (Bz) и монометокситригильной (MMTr) защитных групп для нуклеозидных фрагментов и 2-(4-нитрофенил)этильной (NPE) защитной группы для фосфатных частей молекул указанных соединений [6].

Синтез заблокированных (2'-5')-тринуклеозиддифосфатов проводили по следующей схеме: 1) конденсация кордицепинового производного **9**, содержащего свободную 5'-гидроксильную группу,

с одним из 2'-фосфодиэфиров **11–13**; 2) удаление ММТг защитной группы образующихся динуклеозидмонофосфатов **14–16** обработкой раствором 4-толуолсульфоукислоты (TsOH) в смеси хлороформ – метанол, 7:3; 3) повторная конденсация 2'-фосфодиэфиров с полученными 5'-гидроксилсодержащими динуклеозидмонофосфатами **17–19** (фосфодиэфира **11** – с димерами **18, 19**, надстраивающих фрагментов **12, 13** – с димером **17**). Реакции конденсации проводили в пиридине с использованием в качестве конденсирующего агента смеси 2,4,6-триизопропилбензолсульфохлорида (TPSCI) и N-метилимидазола (1:3); димеры **14, 15** и **16** были получены с выходами 98, 89 и 85% соответственно; выходы тримеров **20–23** составляли 84–88%.

Деблокирование тринуклеозиддифосфатов **20–23** проводили последовательной обработкой (1) раствором TsOH, как описано выше, (2) раствором 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундецена-7 (DBU) в пиридине для удаления NPE защитных групп и (3) смесью 25%-ного водного раствора аммиака и насыщенного раствора аммиака в метаноле, 1:1, для омыления бензоильных групп нуклеозидных фрагментов. Полностью деблокированные (2'-5')-олигонуклеотиды выделяли колоночной хроматографией на ДЕАЕ-Сефадексе А-25 в  $\text{HCO}_3^-$ -форме в условиях градиентного элюирования раствором триэтиламмонийбикарбоната (ТЕАБ) и превращали в порошкообразные динатриевые соли **24–27** обработкой метанольных растворов олигомеров 1M NaI в ацетоне. Суммарные выходы соединений **24–27** на стадиях деблокирования составляли от 66 до 73%.

Структура соединений **24–27** подтверждена данными УФ- и ЯМР-спектроскопии и результатами энзиматического гидролиза фосфодиэстеразой из яда змеи и нуклеазой  $S_1$  [20].

При изучении спектральных свойств синтезированных рибавиринсодержащих 3'-дезоксипроизводных 2'-5'-олигоаденилатов отмечен ряд особенностей спектров КД данных соединений, подобных наблюдавшимся нами ранее в случае соответствующих рибо- и 2',3'-ангидропроизводных [9]. Известно, что спектры КД олинуклеотидов, содержащих только адениновые гетерооснования, при нейтральном pH характеризуются наличием отрицательной и положительной полос, симметричных по отношению к длине волны поглощения (259 нм) и мало отличающихся по величине [6] (такой вид спектров характерен для соединений, в которых преобладает стэкинг, типичный для правосторонней однонитевой спирали) [21]. Спектр КД тримера **24**, содержащего остаток рибавирина в качестве 5'-концевого нуклеозидного звена, в длинноволновой области качественно схож со спектрами аденозиновых производных, что, вероятно, обусловлено наличием в его структуре двух соседних аденозиновых фрагментов. В спектре соединения **26**, содержащего фрагмент рибавирина в центральном звене цепи, отсутствуют отрицательная при 247 нм и положительная при 267 нм полосы, характерные для структуры (2'-5')-олигоаденилатов, а имеется положительная полоса с малой эллиптичностью в области 245 нм. Можно предположить, что изменения в спектре КД обусловлены заменой аденинового фрагмента в центральном звене (2'-5')-триаденозиндифосфата на остаток 1,2,4-триазол-3-карбоксамиды, что приводит к нарушению стэкинг-взаимодействия в тримере **26**. Введение бензильного заместителя по 6-аминогруппе 5'-концевого либо центрального аденозинового фрагмента (2'-5')-триаденозиндифосфата не приводит к радикальным изменениям характеристик КД спектров полученных олигомеров **25** и **27** в сравнении с немодифицированным соединением. Полученные новые 3'-дезоксипроизводные (2'-5')-олигонуклеотидов могут представлять интерес для изучения в качестве противовирусных агентов с целью оценки перспективности их использования в растениеводстве и медицине.

Работа выполнена в рамках задания 1.19 ГПОФИ «Биорациональные пестициды-2».

**Экспериментальная часть.** Все химические реакции проводили в безводных растворителях. В случаях, когда в описании эксперимента не указана температура, это означает, что реакция проводилась при комнатной температуре (~ 20 °C).

Для колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 (Merck), а также анионит ДЕАЕ-Сефадекс А-25 (Pharmacia) в  $\text{HCO}_3^-$ -форме. ТСХ проводили на пластинах Kieselgel 60 F254 (Merck); значения  $R_f$  приведены для системы растворителей изопропиловый спирт – 25%-ный водный аммиак – вода, 7:1:2. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **24–27** записаны на спектрометре AVANCE-500 (Bruker) в  $\text{D}_2\text{O}$  (внутренний стандарт – *t*-BuOH, величины химических сдвигов протонов приведены относительно ТМС с учетом химического сдвига *t*-BuOH по отношению к ТМС, равного 1.27 м. д.). Спектры ЯМР  $^{31}\text{P}$  снимали с использованием 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  в качестве

внешнего стандарта в условиях полного подавления взаимодействия с протонами. УФ-спектры регистрировали в  $H_2O$  на спектрофотометре Cary (Varian), спектры КД записаны на спектрополяриметре JASCO в  $H_2O$  при температуре  $\sim 25^\circ C$ .

**Общая методика получения (2'-5')-тринуклеозиддифосфатов (24–27).** К раствору 60 мг (0.13 ммоль) нуклеозида **9** и 0.17 ммоль диэфиров **11**, **12** или **13** в 1.4 мл пиридина добавляли 0.081 мл (84 мг, 1.02 ммоль) N-метилимидазола и 103 мг (0.34 ммоль) TPSCI. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, затем разбавляли ее 120 мл хлороформа и экстрагировали 0.1 М Na-K-фосфатным буфером (pH 7, 40 мл) и водой (40 мл). Органический слой высушивали безводным  $Na_2SO_4$  и упаривали, остаток наносили на колонку с силикагелем ( $75\text{ см}^3$ ). Продукты реакции элюировали смесью растворителей хлороформ–метанол в градиенте концентрации метанола от 0 до 5% (суммарный объем 700 мл). Фракции, содержащие динуклеозидмонофосфаты **14–16**, объединяли и упаривали. После высаживания в гексан получали соединения **14**, **15** и **16** с выходами 98, 89 и 85% соответственно.

К 0.10 ммоль каждого из динуклеозидмонофосфатов **14–16** добавляли 8 мл 2%-ного раствора TsOH в смеси хлороформ–метанол, 7:3, и перемешивали реакционную смесь до завершения реакции детритилирования (контроль по ТСХ), затем разбавляли ее 100 мл хлороформа и экстрагировали 0.1 М Na-K-фосфатным буфером (pH 7,  $2 \times 50$  мл) и водой (50 мл). Органический слой высушивали и упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем ( $60\text{ см}^3$ ), элюируя продукты реакции смесью растворителей хлороформ–метанол в градиенте концентрации метанола от 0 до 7% (суммарный объем 500 мл). Фракции, содержащие индивидуальные динуклеозидмонофосфаты **17–19**, объединяли и упаривали. После высаживания в гексан получали соединения **17**, **18** и **19** в виде аморфных порошков с выходами 89, 95 и 79% соответственно.

К раствору 0.08 ммоль одного из димеров **17–19** и 0.112 ммоль одного из диэфиров **11–13** (в сочетаниях, указанных выше) в 0.9 мл пиридина добавляли 0.053 мл (55 мг, 0.67 ммоль) N-метилимидазола, затем 68 мг (0.224 ммоль) TPSCI. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, затем обрабатывали ее и выделяли продукты реакции, как описано выше при получении соединений **14–16**. Получали соединения **20–23** с выходами 84–88%.

К 0.06 ммоль каждого из тринуклеозиддифосфатов **20–23** добавляли 4.8 мл 2%-ного раствора TsOH в смеси хлороформ–метанол, 7:3, перемешивали реакционную смесь до завершения реакции детритилирования (контроль по ТСХ), затем обрабатывали ее и выделяли детритилированные продукты реакции, как описано выше при получении соединений **17–19**, после чего добавляли к каждому из них раствор 1.11 мл (7.5 ммоль) DBU в 15 мл пиридина и перемешивали в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли 7.5 мл 1 М раствора уксусной кислоты в пиридине и упаривали досуха, остаток упаривали с пиридином (5 мл) и толуолом ( $2 \times 5$  мл), растворяли в смеси 20 мл 25%-ного водного раствора аммиака и 20 мл насыщенного раствора аммиака в метаноле, перемешивали полученный раствор в течение 24 ч и упаривали. Остаток обрабатывали смесью 120 мл воды и 50 мл хлороформа. Водный слой отделяли и наносили на колонку с  $75\text{ см}^3$  ДЕАЕ-Сефадекса А-25 в  $HCO_3^-$ -форме. Продукты реакций элюировали водой (300 мл), затем раствором ТЕАБ (линейный градиент концентрации от 0 до 0.5 М, суммарный объем 700 мл). Фракции, содержащие индивидуальные деблокированные тринуклеозиддифосфаты, объединяли и упаривали, остаток упаривали с этанолом ( $3 \times 10$  мл), растворяли в минимальном объеме метанола и добавляли к нему 0.2 мл 1 М раствора NaI в ацетоне и 5 мл ацетона. Выпавший осадок фильтровали и высушивали в вакууме. Получали в виде белых аморфных порошков с суммарными выходами 66–73% динатриевые соли соединений **24–27**.

**[1-(β-D-рибофуранозил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид]ил-(2'-5')-аденилил-(2'-5')-3'-дезоксаденозин, динатриевая соль (24).**  $R_f$  0.48; УФ-спектр,  $\lambda_{max}$ , нм: 259 ( $\lg \epsilon$  4.36); спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.46 с, 8.21 с, 8.20 с, 8.05 с, 7.95 с [по 1Н, Н-5 (ТСА), 2Н-2, 2Н-8 (2Аде)], 6.14 д (1Н, Н-1,  $J_{1,2}$ , 4 Гц), 5.99 д (1Н, Н-1',  $J_{1',2'}$ , 2 Гц), 5.83 уш. с (1Н, Н-1'), 5.14 м (1Н, Н-2',  $J_{2',p}$  9 Гц); спектр ЯМР  $^{31}P$ ,  $\delta$ , м. д.: -0.40 с, -0.71 с; спектр КД,  $\lambda$ , нм ( $[\theta] \cdot 10^{-3}$ ): 207 (-34.0), 213 (0), 218 (+9.1), 233 (0), 247 (-18.2), 255 (0), 266 (+38.6), 290 (0).

**6-N-бензиладенилил-(2'-5')-аденилил-(2'-5')-3'-дезоксаденозин, динатриевая соль (25).**  $R_f$  0.68; УФ-спектр,  $\lambda_{max}$ , нм: 262 ( $\lg \epsilon$  4.57); спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.21 с, 8.11 с, 7.98 с, 7.96 с, 7.88 с,



7.77 с [по 1Н, 3Н-2, 3Н-8 (3Ade)], 7.39-7.31 м (5Н, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.11 д (1Н, Н-1', J<sub>1,2'</sub>, 4.5 Гц), 5.94 д (1Н, Н-1', J<sub>1,2'</sub>, 5 Гц), 5.82 с (1Н, Н-1'), 5.05 м (1Н, Н-2', J<sub>2',P</sub>, 9 Гц), 4.87 м (1Н, Н-2'); спектр ЯМР <sup>31</sup>P, δ, м. д.: -0.36 с, -1.14 с; спектр КД, λ, нм ([θ] • 10<sup>-3</sup>): 206 (-55.0), 214 (0), 219 (+24.4), 235 (0), 250 (-31.0), 258 (0), 270 (+40.0), 290 (0).

**Аденилил-(2'-5')-[1-(β-D-рибофуранозил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид]ил-(2'-5')-3'-дезоксиаденозин, динатриевая соль (26).** R<sub>f</sub> 0.50; УФ-спектр, λ<sub>max</sub>, нм: 260 (lg ε 4.42); спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 8.37 с, 8.23 с, 8.22 с, 8.21 с, 8.03 с [по 1Н, Н-5 (ТСА), 2Н-2, 2Н-8 (2Ade)], 6.14 д (1Н, Н-1', J<sub>1,2'</sub>, 6 Гц), 6.03 д (1Н, Н-1', J<sub>1,2'</sub>, 1.5 Гц), 5.91 д (1Н, Н-1', J<sub>1,2'</sub>, 2 Гц), 5.06 м (1Н, Н-2', J<sub>2',1'</sub>, 6 Гц, J<sub>2',3'</sub>, 5 Гц, J<sub>2',P</sub>, 9 Гц); спектр ЯМР <sup>31</sup>P, δ, м. д.: -0.38 с, -0.83 с; спектр КД, λ, нм ([θ] • 10<sup>-3</sup>): 208 (0), 214 (-25.4), 226 (0), 242 (+7.2), 267 (0).

**Аденилил-(2'-5')-6-N-бензиладенилил-(2'-5')-3'-дезоксиаденозин, динатриевая соль (27).** R<sub>f</sub> 0.68; УФ-спектр, λ<sub>max</sub>, нм: 261 (lg ε 4.59); спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 8.14 с (2Н), 8.07 с, 8.04 с, 7.81 с, 7.70 с (по 1Н), [3Н-2, 3Н-8 (3Ade)], 7.37-7.30 м (5Н, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.03 д (1Н, Н-1', J<sub>1,2'</sub>, 4.5 Гц), 6.02 д (1Н, Н-1', J<sub>1,2'</sub>, 4.5 Гц), 5.78 с (1Н, Н-1'), 5.04 м (1Н, Н-2', J<sub>2',P</sub>, 9 Гц), 4.95 м (1Н, Н-2', J<sub>2',P</sub>, 9 Гц); спектр ЯМР <sup>31</sup>P, δ, м. д.: -0.44 с, -1.13 с; спектр КД, λ, нм ([θ] • 10<sup>-3</sup>): 208 (-36.2), 216 (0), 230 (+18.0), 238 (0), 252 (-37.6), 262 (0), 274 (+43.2), 310 (0).

## Литература

1. Player M. R., Torrence P. F. // *Pharmacol. Ther.* 1998. Vol. 78, N 2. P. 55–113.
2. Hovanessian A. G. // *Cytokine & Growth Factor Rev.* 2007. Vol. 18. P. 351–361.
3. Bisbal C., Salehzada T. // *Medicine/Sciences.* 2008. Vol. 24, N 10. P. 859–864.
4. Xiang Y., Wang Zh., Murakami J. et al. // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. P. 6795–6801.
5. Chakrabarti A., Ghosh P. K., Banerjee S., Gaughan C., Silverman R. H. // *J. Virol.* 2012. Vol. 86, N 20. P. 11311–11321.
6. Kvasyuk E. I., Kulak T. I., Tkachenko O. V. et al. // *Helv. Chim. Acta.* 1997. Vol. 80, N 4. P. 1053–1060.
7. Квасюк Е. И., Кулак Т. И., Ткаченко О. В. и др. // *Весті АН Беларусі. Сер. хім. навук.* 1996. № 3. С. 73–79.
8. Квасюк Е. И., Кулак Т. И., Зинченко А. И. и др. // *Биоорганическая химия.* 1996. Т. 22, № 3. С. 208–214.
9. Кулак Т. И., Цибульская И. А., Ткаченко О. В. и др. // *Химия природ. соед.* 2013. Т. 49, № 4. С. 613–618.
10. Charubala R., Pfeleiderer W., Suhadolnik R. J. et al. // *Helv. Chim. Acta.* 2002. Vol. 85, N. 8. P. 2284–2299.
11. Квасюк Е. И., Калиниченко Е. Н., Кулак Т. И. и др. // *Биоорганическая химия.* 1985. Т. 11, № 9. P. 1239–1247.
12. Doetsch P., Wu J. M., Sawada Y., Suhadolnik R. J. // *Nature.* 1981. Vol. 291. P. 355–358.
13. Suhadolnik R. J., Doetsch P. W., Devash Y. et al. // *Nucleosides & Nucleotides.* 1983. Vol. 2, N 4. P. 351–356.
14. Müller W. E. G., Weiler B. E., Charubala R. et al. // *Biochemistry.* 1991. Vol. 30, N 8. P. 2027–2033.
15. Sivets G. G., Kalinichenko E. N., Mikhailopulo I. A. // *Lett. Org. Chem.* 2006. Vol. 3, N 5. P. 402–408.
16. Hansske F., Robins M. J. // *Tetrahedron Lett.* 1985. Vol. 26, N 36. P. 4295–4298.
17. Ti G. S., Gaffney B. L., Jones R. A. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1982. Vol. 104, N 5. P. 1316–1319.
18. А. с. 961335 СССР, МПК<sup>3</sup> С 07 Н 19/16; А 61 К 31/70 / Шуринов А. С., Квасюк Е. И., Михайлопуло И. А., Лидак М. Ю., Дзенитес Я. Р., Решиков В. П., Фертуква Н. М. № 3262364/23-04; заявл. 13.03.1981.
19. Kim Y. A., Sharon A., Chu C. K. et al. // *Biochem. Pharmacol.* 2007. Vol. 73, N 10. P. 1558–1572.
20. Сенченко В. Н., Колбановская Е. Ю., Яковлев Г. И., Карпейский М. Я. // *Докл. АН СССР.* 1980. Т. 251, № 3. С. 746–750.
21. Sawai H., Kuroda K., Seki J., Ozaki H. // *Biopolymers.* 1996. Vol. 39, N 2. P. 173–182.

T. I. KULAK, I. A. TSYBULSKAYA, O. V. TKACHENKO, E. N. KALINICHENKO

### SYNTHESIS OF BASE-MODIFIED 3'-DEOXYANALOGS OF (2'-5')-OLIGOADENYLATES

#### Summary

New derivatives of natural (2'-5')-oligoadenylates included double modifications in oligomer molecule have been synthesized. The synthesized compounds contain the ribavirin fragment or BAP-riboside as 5'-terminal or central nucleoside unit and 3'-deoxyadenosine (cordicepine) fragment at the 2'-end of oligomer chain. The modified (2'-5')-oligoadenylates have been obtained by the triester method. The compounds prepared may be of interest for investigation as antiviral agents in agriculture and medicine.