



УДК 547.854'4.057

ПОЛИМЕТИЛЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НУКЛЕИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ С ω -ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ. X. НОВЫЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ α -АМИНО- ω -НУКЛЕОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ¹

© 2019 г. В. В. Комиссаров*, А. М. Крицын*, #

*ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Россия, 119901, Москва, ул. Вавилова, 32

Поступила в редакцию 28.02.2018 г.

После доработки 20.03.2018 г.

Принята к печати 05.04.2018 г.

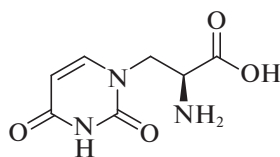
Предлагается новый подход к синтезу α -амино- ω -нуклеокарбонных кислот — аналогов виллардина — активатора рецептора α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (АМПА), отвечающего за передачу быстрого возбуждающего сигнала в синапсах нервной системы позвоночных. На основании существенных различий в реакционной способности атомов галогенов в α, ω -дигалогенкарбонных кислотах синтезированы эфиры α -фталоилимидо- ω -хлоркарбонных кислот. Алкилированием этими эфирами урацила, тимина и аденина получены ключевые соединения — эфиры α -фталоилимидо- ω -нуклеокарбонных кислот. Последовательное снятие фталоильной защитной группы и кислотный гидролиз приводят к новым полиметиленовым производным нуклеиновых оснований, представляющим собой α -амино- ω -нуклеокарбонные кислоты. Изучены их физико-химические свойства.

Ключевые слова: нуклеиновые основания, алкилирование, полиметиленовые аналоги, α -амино- ω -нуклеокарбонные кислоты

DOI: 10.1134/S0132342318050068

ВВЕДЕНИЕ

В 1959 г. Гмелин из семян растения *Acacia wil-lardiana* выделил новую растительную аминокислоту виллардин [2]. По своей структуре виллардин является (2*S*)-2-амино-3-(урацилил-1)пропановой кислотой — одним из представителей нуклеоаминокислот.



Виллардин

Было установлено, что виллардин активирует рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (АМПА). Последние являются ионотропными рецепторами глутамата, передающими быстрые возбуждающие сигналы в синапсах нервной системы позвоночных. Они обнаружены практически во всех структурах головного мозга человека. Проведены многочисленные работы по синтезу различных аналогов,

гомологов и производных виллардина. В связи с этим следует упомянуть обстоятельный обзор отечественных авторов, посвященный нуклеоаминокислотам и нуклеопептидам [3].

Для синтеза ферментостойчивых аналогов нейрорепептидов, таких как китторфин, энкефалины, дерморфин и дальторфин, проявляющих опиоидную активность, применен подход, основанный на замене определенных аминокислотных остатков природного биорегулятора остатками непротеиногенных аминокислот. В качестве таких аминокислот использованы β -нуклео- α -аланины [4]. Они же вводились в модифицированные α, β_3 -интегринингибирующие RGD-циклопептиды в качестве аналогов аргинина (см. статью [5]). В подобных нуклеопептидах в рамках одной молекулы сочетаются свойства пептидного остова белков и свойства, характерные для гетероциклических оснований нуклеиновых кислот. Сочетание таких структурных особенностей нуклеопептидов создает благоприятные условия для возникновения между нуклеопептидными цепями межнуклеотидных контактов кооперативного характера.

Нуклеоаминокислоты, в которых остаток нуклеинового основания отделен от фрагмента *C*-алкилированного глицина более чем одним метиленовым звеном или α -амино- ω -нуклеокарбонные кислоты, можно рассматривать, как полиметиленовые производные нуклеиновых ос-

¹ Сообщ. IX см. [1].

Сокращения: DBU — 1,8-диазабисцикло-[5.4.0]ундец-7-ен; PhtN — фталоилимидо-.

Автор для связи (факс: (095) 135-14-05; эл. почта: amk@eimb.ru).

нований с функциональными группами на конце гидрофобной углеводородной цепи.

Подобные производные необычных аминокислот нашли заметное применение в медицинской химии [6]. Кроме того, такие соединения могут представлять интерес при построении пептидонуклеиновых кислот.

Основным подходом к синтезу полиметиленовых производных нуклеиновых оснований с ω -функциональными группами является алкилирование нуклеиновых оснований, что приводит к смеси продуктов реакции. В случае пиримидиновых оснований, помимо 1-производных, образуются продукты 1,3-бисалкилирования, а в случае пуриновых – одновременно с 9-алкилированием происходит замещение по 7- или по 3-положениям в зависимости от структуры пуринового основания [7, 9]. При этом выходы 1-пиримидиновых и 9-пуриновых производных ω -нуклеокарбоновых кислот умеренные.

Нами ранее в качестве потенциальных ингибиторов ОТ ВИЧ, а также ДНК-топоизомеразы I человека были изучены полиметиленовые ω -карбокси-, карбалкоккси- и гидроксипроизводные пуриновых [10] и пиримидиновых [11] оснований. Варьирование длины углеводородной цепи от 5 до 9 атомов углерода позволило выяснить ее влияние на биологические свойства синтезированных соединений. Также был проведен поиск ингибиторов интегразы ВИЧ в ряду 5-(4-галогенфенил)-5-оксопентильных производных нуклеиновых оснований [12].

Для синтеза полиметиленовых производных нуклеиновых оснований с ω -функциональными группами удобно использовать α -бром- ω -хлоркарбоновые кислоты, которые в силу существенных различий в реакционной способности их галогенов [13], представляют уникальную возможность для селективной замены галогенов на различные функциональные группы. Мы показали, что в метил- α -бром- ω -хлоралканатах на тиоцианатную группу с выходом более 90% в первую очередь замещается атом брома, находящийся в α -положении к карбоксильной группе [1].

В настоящей работе мы предлагаем подход к получению α -амино- ω -нуклеокарбоновых кислот, основанный на алкилировании нуклеиновых оснований эфирами α -фталоилимидо- ω -хлоркарбоновых кислот с последующим удалением защитных групп и демонстрируем его эффективность на примере синтеза ряда нуклеоаминокислот, в которых остаток урацила, тимина и аденина отделен от фрагмента С-алкилированного глицина 3, 4 и 7 метиленовыми звеньями.

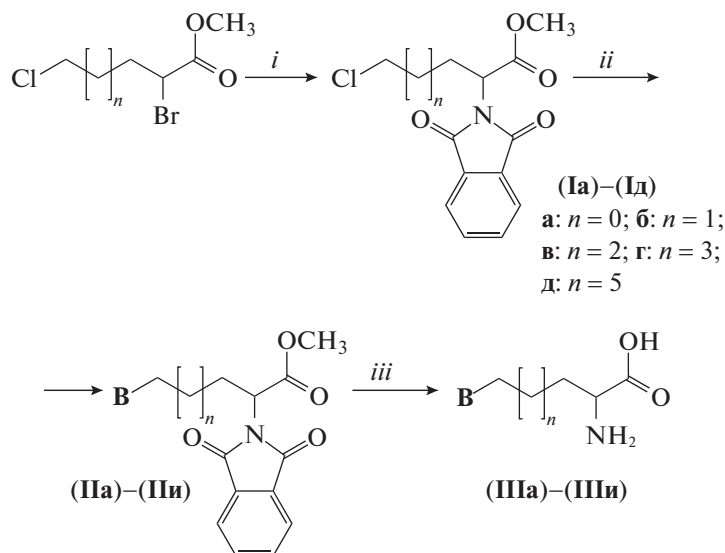
Предложенный подход позволяет расширить линейку соединений для получения нуклеопептидов. Синтезированные α -амино- ω -нуклеокарбоновые кислоты также представляют интерес для дальнейшего изучения их взаимодействия с ферментами нуклеинового обмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения целевых производных применена стратегия, приведенная на схеме. На первом этапе взаимодействием метиловых эфиров α -бром- ω -хлоркарбоновых кислот (бутановой, пентановой, гексановой, гептановой и нонановой) с фталимидом в присутствии основания в среде неполярных растворителей (DMF или ацетонитрил) при комнатной температуре получены эфиры α -фталоилимидо- ω -хлоркарбоновых кислот. В качестве основания применяли DBU (метод А). Во втором варианте эфиры α -бром- ω -хлоркарбоновых кислот вводили в реакцию с фталимидом калия в эквимолярном соотношении в ацетонитриле при кипячении (метод Б). Выделение и очистку полученных соединений проводили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле. Выходы α -фталоилимидных производных составляли более 90% (см. табл. 1). Реакция имеет общий характер – получены не описанные ранее метиловые эфиры α -фталоилимидо- ω -хлоркарбоновых кислот (**Ia**)–(**Iд**). Синтезированные соединения идентифицировали при помощи ТСХ, масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии.

На втором этапе полученными эфирами α -фталоилимидо- ω -хлоркарбоновых кислот алкилировали нуклеиновые основания в диметилформамиде с применением в качестве основания DBU в течение 20 ч при температуре 80–100°C. Для алкилирования из пиримидиновых оснований выбрали урацил и тимин, а из пуриновых – аденин. Алкилирующими реагентами служили метиловые эфиры α -фталоилимидо- ω -хлорпентановой (**Iб**), -гексановой (**Iв**) и -нонановой (**Iд**) кислот. Были получены и хроматографически на колонках с силикагелем очищены эфиры α -фталоилимидо- ω -нуклеокарбоновых кислот (**IIa**)–(**IIи**). Отметим, что взаимодействие реагента (**Ia**) с нуклеиновыми основаниями в описанных условиях приводило к сложной смеси продуктов реакции, не содержащей продуктов алкилирования нуклеиновых оснований.

Для снятия фталоилимидной защиты и гидролиза сложноэфирной группы использовали методику, предложенную Шиханом и Больхофером [14]. Раствор или суспензию метиловых эфиров α -фталоилимидо- ω -нуклеокарбоновых кислот (**IIa**)–(**IIи**) в метаноле кипятили 1–2 ч с эквивалентом гидразин гидрата, остаток после удаления в вакууме растворителя гидролизировали 1 ч при 100°C смесью конц. HCl–вода (1 : 1) и упаривали. Гидрохлориды аминокислот (**IIIa**)–(**IIIи**) из остатка извлекали водой и очищали на катионите Dowex-50 (H⁺-форма). α -Амино- ω -нуклеокарбоновые кислоты (**IIIa**)–(**IIIи**) представляют собой кристаллические тугоплавкие вещества, трудно растворимые в воде, на хроматограммах окрашиваются нингидрином. При pH 5 соединения хорошо растворимы в воде, что дает возможность их использования в биологических исследованиях в условиях приближенных к физиологическим.



i: фталимид, DBU, DMF, 25°C (метод А) или фталимид калия, CH₃CN, Δ (метод Б);
ii: нуклеиновое основание, DBU/DMF; *iii*: NH₂NH₂ · H₂O/CH₃OH; 10% HCl, Δ.

Соединения (II), (III)	(B)-остаток нуклеи- нового основания	<i>n</i>
а	Ura	1
б	Thy	1
в	Ade	1
г	Ura	2
д	Thy	2
е	Ade	2
ж	Ura	5
з	Thy	5
и	Ade	5

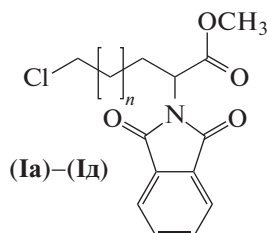
Схема 1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали аденин, урацил, тимин (Sigma, США); 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), (Fluka, Швейцария); фталимид, D₂O, CDCl₃, DMSO-*d*₆ (Acros Organics, Бельгия). Растворители очищали и абсолютировали по стандартным методикам. ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия), используя системы: хлористый метилен–этанол, 19 : 1 (А), хлористый метилен–этанол, 18 : 2 (Б). ТСХ аминокислот проводили в системе *i*PrOH–вода–аммиак, (7 : 1 : 2) (В). Вещества обнаруживали по УФ-поглощению при 254 нм и реакцией с нингидрином. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле.

Silica gel 60 (0.040–0.063 мм (Merck, Германия)). Масс-спектры получали на приборе MS-30 (Kratos, Япония); метод ионизации – электронный удар. Спектры ЯМР регистрировали (δ, м.д.; КССВ, Гц) на спектрометре Bruker AMXIII-400 (Германия) с рабочей частотой 400 МГц для ¹H-спектров и 100 МГц для ¹³C-спектров при 300 К в CDCl₃, DMSO-*d*₆, D₂O и D₂O с добавлением 5% CF₃COOH².

²При описании ЯМР-спектров использованы следующие сокращения: Alk – сигналы атомов углеводородной цепи (нумерация начинается от СН-звена, связанного с карбоксильной или сложноэфирной группой); Base-сигналы атомов остатка нуклеинового основания (нумерация атомов в соответствии с номенклатурой IUPAC); PhN-сигналы атомов фталоилимидогруппы.

Таблица 1. Метилловые эфиры α -фталоилимидо- ω -хлоркарбоновых кислот*

Соединение	<i>n</i>	Метод	Выход, %	Брутто	<i>M</i>	<i>R_f</i> (A)
(Ia)	0	A	74.1	C ₁₃ H ₁₂ ClNO ₄	281.7	0.71
(Iб)	1	A	70.6	C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₄	295.7	0.55
		Б	71.3			
(Iв)	2	A	93.2	C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₄	309.7	0.63
		Б	90.7			
(Iг)	3	A	85.9	C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₄	323.8	0.59
(Iд)	5	A	95.4	C ₁₈ H ₂₂ ClNO ₄	351.8	0.42
		Б	90.7			

* ЯМР-спектры см. Эксперимент. часть.

Метилловые эфиры α -фталоилимидо- ω -хлоркарбоновых кислот (Ia)–(Id). (Метод А). К суспензии 10 ммоль фталимида и 10 ммоль метил- α -бром- ω -хлоралканоата в 20 мл DMF (или ацетонитрила) при перемешивании при комнатной температуре в течение 10 мин прибавляли по каплям 11 ммоль DBU. Реакционную массу после растворения выдерживали 12 ч при комнатной температуре, контролируя ход реакции ТСХ. Затем упаривали, остаток растворяли в 50 мл хлористого метилена, промывали 3 \times 15 мл водой, сушили безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с 200 г силикагеля, элюируя градиентом этилового спирта в хлористом метиле (0 \rightarrow 15). Фракции, содержащие метил- α -фталоилимидо- ω -хлоралканоат, объединяли и упаривали.

Метод Б. К раствору 20 ммоль метил- α -бром- ω -хлоралканоата в 30 мл ацетонитрила при перемешивании при комнатной температуре в течение 1 ч прибавляли небольшими порциями 20 ммоль фталимида калия. Реакционную массу перемешивали 5–7 ч при кипении, затем упаривали. Остаток обрабатывали 75 мл хлористого метилена, промывали 2 \times 30 мл водой, органический слой сушили безводным сульфатом натрия и упаривали. Получали хроматографически чистые α -фталоилимидо- ω -хлоралканоаты (Ia) – (Id).

Метил-2-фталоилимидо-4-хлорбутаноат (Ia). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 2.70 (2 H, м, H2, Alk); 3.67 (2 H, м, H3, Alk); 3.73 (3 H, с, COOCH₃); 5.15 (1 H, дд, H1, Alk, *J* 9.3; 5.6); (7.74; 7.86) (2H \times 2, м \times 2, PhN). ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 31.74 (C2, Alk); 41.22 (C3, Alk); 49.41 (COOCH₃); 52.89 (C1, Alk); (123.64; 131.76; 134.31; 167.46) (PhN); 169.18 (COOCH₃).

Метил-2-фталоилимидо-5-хлорпентаноат (Iб). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1.77 (2 H, м, H3, Alk); 2.35 (2 H, м, H2, Alk); 3.51 (2 H, т, *J* 6.5, H4, Alk); 3.70 (3 H, с, COOCH₃); 4.82 (1 H, дд, *J* 10.3; 5.1, H1, Alk); (7.72; 7.83) (2H \times 2, м \times 2, PhN). ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 26.37 (C3, Alk); 29.33 (C2, Alk); 43.84 (C4, Alk); 51.37 (COOCH₃); 52.79 (C1, Alk); (123.61; 131.73; 134.32; 167.55) (PhN); 169.35 (COOCH₃).

Метил-2-фталоилимидо-6-хлоргексаноат (Iв). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.37 (2 H, м, H3, Alk); 1.72 (2 H, м, H4, Alk); 2.10 (2 H, м, H2, Alk); 3.57 (2 H, т, *J* 6.5, H5, Alk); 3.65 (3 H, с, COOCH₃); 4.90 (1 H, дд, *J* 9.5; 5.6, H1, Alk); (7.90; 7.93) (2H \times 2, м \times 2, PhN). ¹³C-ЯМР (DMSO-*d*₆): 22.84 (C3, Alk); 27.36 (C4, Alk); 31.25 (C2, Alk); 44.90 (C5, Alk); 51.12 (COOCH₃); 52.45 (C1, Alk); (123.44; 130.92; 134.88; 167.14) (PhN); 169.33 (COOCH₃).

Метил-2-фталоилимидо-7-хлоргептаноат (Iг). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1.22–1.54 (4 H, м, H3 и H5, Alk); 1.72 (2 H, м, H4, Alk); 2.23 (2 H, м, H2, Alk₂); 3.46 (2 H, т, *J* 6.6, H6, Alk); 3.71 (3 H, с, COOCH₃); 4.82 (1 H, дд, *J* 10.0; 5.6, H1, Alk); (7.73; 7.85) (2H \times 2, м \times 2, PhN). ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 25.67 (C3, Alk); 26.24 (C4, Alk); 28.62 (C5, Alk); 32.30 (C2, Alk); 44.79 (C6, Alk); 52.07 (COOCH₃); 52.74 (C1, Alk); (123.61; 131.87; 134.27; 167.71) (PhN); 169.80 (COOCH₃).

Метил-2-фталоилимидо-9-хлорнонаноат (Iд). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1.22–1.40 (8 H, м, H3, H4, H5, H6 Alk); 1.72 (2 H, м, H7, Alk); 2.22 (2 H, м, H2, Alk); 3.47 (2 H, т, *J* 6.7, H8, Alk); 3.71 (3 H, с, COOCH₃); 4.82 (1 H, дд, *J* 10.4; 5.3, H1, Alk); (7.73; 7.85) (2H \times 2, м \times 2, PhN). ¹³C-ЯМР (CDCl₃):

26.23 (C3, Alk); 26.76 (C5, Alk); 28.61 (C4, Alk); 28.68 (C6, Alk); 28.75 (C7, Alk); 32.56 (C2, Alk); 45.06 (C8, Alk); 52.20 (COOCH₃); 52.72 (C1, Alk); (123.60; 131.91; 134.24; 167.75) (PhtN); 169.96 (COOCH₃).

Алкилирование нуклеиновых оснований метиловыми эфирами α -фталоилимидо- ω -хлоркарбоновых кислот. К суспензии 5 ммоль нуклеинового основания и 7 ммоль метил-фталоилимидохлоралканата (**Ia**)–(**Id**) в 10 мл DMF при перемешивании при комнатной температуре за 15 мин прибавляли по каплям 6 ммоль DBU. Реакционную массу перемешивали 10–12 ч при 90–100°C. Ход реакции контролировали ТСХ. Реакционную массу упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на 75 г силикагеля, элюируя градиентом этанола в хлористом метиле (0 → 15%). Фракции, содержащие метил- α -фталоилимидо- ω -нуклеоалканаты (**IIa**)–(**IIi**) объединяли и упаривали.

Метил-2-фталоилимидо-5-(урацилил-1)пентаноат (IIa). Выход 49.8%, масло, R_f 0.56 (Б). Масс-спектр: m/z 372.3 [MH]⁺, рассчитано 371.3 (C₁₈H₁₇N₃O₆). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.57 (2 H, м, H3, Alk); 2.05 (2 H, м, H2, Alk); 3.62 (3 H, с, COOCH₃); 3.65 (2 H, т, *J* 7.2, H4, Alk); 4.92 (1 H, дд, *J* 10.1; 5.1, H1, Alk); 5.50 (1 H, д, *J* 7.8, H5, Base); 7.59 (1 H, д, *J* 7.8, H6, Base); 7.90 (4 H, м, PhtN); 11.14 (1 H, с, H3, Base). ¹³C-ЯМР (DMSO-*d*₆): 25.08 (2 C, C2 и C3, Alk); 46.60 (C4, Alk); 50.93 (COOCH₃); 52.51 (C1, Alk); 100.83 (C5, Base); (123.45; 130.98; 134.87; 167.18) (PhtN); 145.45 (C6, Base); 150.89 (C2, Base), 163.58 (C4, Base); 169.24 (COOCH₃).

Метил-2-фталоилимидо-5-(тиминил-1)пентаноат (IIб). Выход 52%, масло, R_f 0.51 (Б) Масс-спектр: m/z 386.4 [MH]⁺, рассчитано 385.4 (C₁₉H₁₉N₃O₆). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.58 (2 H, м, H3, Alk); 1.72 (3 H, с, 5-CH₃, Base); 2.09 (2 H, м, H2, Alk); 3.62 (3 H, с, COOCH₃); 3.65 (2 H, т, *J* 7.2, H4, Alk); 4.84 (1 H, дд, *J* 9.5; 5.6, H1, Alk); 7.23 (1 H, с, H6, Base); 7.81 (4 H, м, Ph); 10.99 (1 H, с, H3, Base). ¹³C-ЯМР (DMSO-*d*₆): 11.67 (5-CH₃, Base); 24.99, 25.13 (2 C, C2 и C3, Alk); 46.34 (C4, Alk); 50.76 (COOCH₃); 52.17 (C1, Alk); 108.98 (C5, Base); (123.08; 130.97; 134.22; 166.85) (PhtN); 140.37 (C6, Base); 150.74 (C2, Base), 164.11 (C4, Base); 168.82 (COOCH₃).

Метил-2-фталоилимидо-5-(аденинил-9)пентаноат (IIв). Выход 52.4%, масло, R_f 0.67 (А) Масс-спектр: m/z 395.4 [MH]⁺, рассчитано 394.4 (C₁₉H₁₈N₆O₄). $M = 394.4$ ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.57 (2 H, м, H3, Alk); 2.07 (2 H, м, H2, Alk); 3.63 (3 H, с, COOCH₃); 4.03 (2 H, т, *J* 7.0, H4, Alk); 4.83 (1 H, дд, *J* 9.6; 5.6, H1, Alk); 7.13 (2 H, с, 6-NH₂, Base); 7.90 (4 H, м, PhtN); 8.03 (1 H, с, H8, Base); 8.05 (1 H, с, H2, Base). ¹³C-ЯМР (DMSO-*d*₆): 25.07, 25.09 (2 C, C2 и C3, Alk); 43.00 (C4, Alk); 50.92

(COOCH₃); 52.54 (C1, Alk); 118.67 (C5, Base); (123.41; 130.95; 134.87; 167.20) (PhtN); 140.71 (C8, Base); 149.50 (C4, Base); 152.21 (C2, Base), 155.83 (C6, Base); 169.45 (COOCH₃).

Метил-2-фталоилимидо-6-(урацилил-1)гексаноат (IIг). Выход 52%, масло, R_f 0.77 (А) Масс-спектр: m/z 386.4 [MH]⁺, рассчитано 385.4 (C₁₉H₁₉N₃O₆). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1.25–2.30 (6 H, м, H2 – H4, Alk); 3.63 (2 H, т, *J* 7.2, H5, Alk); 3.69 (3 H, с, COOCH₃); 4.80 (1 H, дд, *J* 10.0; 5.6, H1, Alk); 5.59 (1 H, д, *J* 7.8, H5, Base); 7.08 (1 H, д, *J* 7.8, H6, Base); 7.78 (4 H, м, PhtN); 9.25 (1 H, с, H3, Base). ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 22.92 (C3, Alk); 28.10 (C4, Alk); 28.15 (C2, Alk); 48.25 (C6, Alk); 51.52 (COOCH₃); 52.72 (C1, Alk); 102.02 (C5, Base); (123.55; 131.58; 134.31; 167.64) (PhtN); 144.27 (C6, Base); 150.68 (C2, Base), 162.51 (C4, Base); 169.44 (COOCH₃).

Метил-2-фталоилимидо-6-(тиминил-1)гексаноат (IIд). Выход 58.1%, масло, R_f 0.79 (А). Масс-спектр: m/z 400.4 [MH]⁺, рассчитано 399.4 (C₂₀H₂₁N₃O₆). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1.25–2.30 (6 H, м, H2 – H4, Alk); 1.84 (3 H, с, 5-CH₃, Base) 3.67 (2 H, т, *J* 7.2, H5, Alk); 3.70 (3 H, с, COOCH₃); 4.80 (1 H, дд, *J* 9.2; 6.3, H1, Alk); 6.92 (1 H, с, H6, Base); 7.70 (4 H, м, PhtN); 8.88 (1 H, с, H3, Base). ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 12.2 (5-CH₃, Base); 22.98 (C3, Alk); 28.21 (2C, C2 и C4, Alk); 47.92 (C5, Alk); 51.60 (COOCH₃); 52.74 (C1, Alk); 110.53 (C5, Base); (123.57; 131.62; 134.31; 167.59) (PhtN); 140.27 (C6, Base); 150.70 (C2, Base), 162.53 (C4, Base); 169.50 (COOCH₃).

Метил-2-фталоилимидо-6-(аденинил-9)гексаноат (IIе). Выход 57.8%, масло, R_f 0.21 (А). Масс-спектр: m/z 409.24 [MH]⁺, рассчитано 408.4 (C₂₀H₂₀N₆O₄). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.23 (2 H, м, H3, Alk); 1.78 (2 H, м, H4, Alk); 2.10 (2 H, м, H2, Alk); 3.62 (3 H, с, COOCH₃); 4.07 (2 H, т, *J* 7.0, H5, Alk); 4.85 (1 H, дд, *J* 9.6; 5.6, H1, Alk); 7.09 (2 H, с, 6-NH₂, Base); 7.88 (4 H, м, PhtN); 8.02 (1 H, с, H8, Base); 8.08 (1 H, с, H2, Base). ¹³C-ЯМР (DMSO-*d*₆): 22.65 (C3, Alk); 27.61 (C4, Alk); 28.78 (C2, Alk); 42.50 (C5, Alk); 51.17 (COOCH₃); 52.51 (C1, Alk); 118.65 (C5, Base); (123.47; 130.90; 134.91; 167.17) (PhtN); 140.68 (C8, Base); 149.46 (C4, Base); 152.22 (C2, Base), 155.84 (C6, Base); 169.42 (COOCH₃).

Метил-2-фталоилимидо-9-(урацилил-1)нона-ноат (IIж). Выход 66%, масло, R_f 0.79 (А). Масс-спектр: m/z 428.5 [MH]⁺, рассчитано 427.5 (C₂₂H₂₅N₃O₆). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1.17–2.30 (12 H, м, H2 – H7, Alk); 3.64 (2 H, т, *J* 7.2, H8, Alk); 3.69 (3 H, с, COOCH₃); 4.80 (1 H, дд, *J* 10.0; 5.6, H1, Alk); 5.63 (1 H, д, *J* 7.8, H5, Base); 7.11 (1 H, д, *J* 7.8, H6, Base); 7.80 (4 H, м, PhtN); 9.12 (1 H, с, H3, Base). ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 25.99 (C3); 26.10 (C4, Alk); 28.52 (2 C, C6 и C7, Alk); 28.67 (C5, Alk); 28.80 (C2, Alk); 48.65 (C8, Alk); 51.95 (COOCH₃); 52.60 (C1, Alk); 101.94 (C5, Base); (123.47; 131.70; 134.61;

167.67) (PhtN); 144.32 (C6, Base); 150.68 (C2, Base), 162.48 (C4, Base); 169.79 (COOCH₃).

Метил-2-фталоилимидо-9-(тиминил-1)нонаноат (Пз). Выход 61%, масло, *R_f* 0.48 (А). Масс-спектр: *m/z* 442.5 [MH]⁺, рассчитано 441.5 (C₂₃H₂₇N₃O₆). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1.17–2.30 (12 H, м, H2 – H7, Alk); 1.89 (3 H, с, 5-CH₃, Base); 3.61 (2 H, т, *J* 7.2, H8, Alk); 3.71 (3 H, с, COOCH₃); 4.82 (1 H, дд, *J* 10.1; 5.6, H1, Alk); 6.94 (1 H, с, H6, Base); 7.80 (4 H, м, PhtN); 8.35 (1 H, с, H3, Base). ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 11.8 (5-CH₃, Base); 26.09 (C3, Alk); 26.20 (C4, Alk); 28.60 (C6 и C7, Alk); 28.77 (C5, Alk); 28.93 (C2, Alk); 48.40 (C8, Alk); 52.05 (COOCH₃); 52.65 (C1, Alk); 110.47 (C5, Base); (123.53; 131.81; 134.19; 167.67) (PhtN); 140.31 (C6, Base); 150.60 (C2, Base), 162.50 (C4, Base); 169.85 (COOCH₃).

Метил-2-фталоилимидо-9-(аденинил-9)нонаноат (Пи). Выход 54%, масло, *R_f* 0.41(А). Масс-спектр: *m/z* 451.5 [MH]⁺, рассчитано 450.5 (C₂₃H₂₆N₆O₄). *M* 450.5. ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1.15–2.20 (12 H, м, H2 – H7, Alk); 3.66 (3 H, с, COOCH₃); 4.10 (2 H, т, *J* 7.2, H8, Alk); 4.83 (1 H, дд, *J* 10.2; 5.2, H1, Alk); 6.40 (2 H, с, 6-NH₂, Base); 7.75 (4 H, м, PhtN); 7.75 (1 H, с, H8, Base); 8.24 (1 H, с, H2, Base). ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 25.98 (C3, Alk); 26.32 (C4, Alk); 28.46 (2 C, C6 и C7, Alk); 28.55 (C5, Alk); 29.79 (C2, Alk); 43.78 (C8, Alk); 51.93 (COOCH₃); 52.54 (C1, Alk); 119.20 (C5); (123.41; 131.66; 134.09; 167.55) (PhtN); 140.26 (C8, Base); 149.80 (C4, Base); 152.40 (C2, Base), 155.49 (C6, Base); 169.74 (COOCH₃).

Снятие фталоилимидной защитной группы и гидролиз сложноэфирной группы. К раствору (или суспензии) 10 ммоль метилового эфира α-фталоилимидо-ω-нуклеокарбоновой кислоты (Па)–(Пи) в 25 мл метанола прибавляли 10 ммоль 85% водного гидразингидрата и кипятили 1–3 ч с обратным холодильником. После охлаждения реакционную массу упаривали, прибавляли 15 мл воды и 15 мл конц. HCl и кипятили 1–2 ч с обратным холодильником. Упаривали в вакууме, переупаривали 3 раза с 15 мл воды, остаток обрабатывали 50 мл этилового спирта, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в 75 мл воды, наносили на колонку с Dowex-50 (H⁺-форма) и аминокислоту элюировали 5% водным аммиаком. Ср. [14].

2-Амино-5-(урацилил-1)пентановая кислота (Ша). Выход 84.6%, *R_f* 0.44 (В), т. пл. 205–207°C. Масс-спектр: *m/z* 228.2 [MH]⁺, рассчитано 227.2 (C₉H₁₃N₃O₄). ¹H-ЯМР (D₂O): 1.51–1.90 (4 H, м, H2 и H3, Alk); 3.67 (1 H, м, H1, Alk); 3.73 (2 H, т, *J* 7.2, H4, Alk); 5.73 (1 H, д, *J* 7.8, H5, Base); 7.80 (1 H, д, *J* 7.8, H6, Base). ¹³C-ЯМР (D₂O): 26.74 (C3, Alk); 30.08 (C2, Alk); 50.99 (C4, Alk); 57.05 (C1, Alk); 104.35 (C5, Base), 149.91 (C6, Base); 155.09 (C2, Base); 169.58 (C4, Base); 177.03 (COOH).

2-Амино-5-(тиминил-1)пентановая кислота (Шб). Выход 85.4%, *R_f* 0.56 (В), т. пл. 214–216°C.

Масс-спектр: *m/z* 242.3 [MH]⁺, рассчитано 241.3 (C₁₀H₁₅N₃O₄). ¹H-ЯМР (D₂O, 5% CF₃COOH): 1.40–2.10 (4 H, м, H2 и H3, Alk); 1.80 (3 H, с, 5-CH₃, Base); 3.58 (1 H, м, H1, Alk); 3.91 (2 H, т, *J* 7.2, H4, Alk); 7.41 (с, 1 H, H6, Base). ¹³C-ЯМР (D₂O, 5% CF₃COOH): 14.00 (5-CH₃, Base); 26.69 (C3, Alk); 29.63 (C2, Alk); 50.52 (C4, Alk); 55.93 (C1, Alk); 113.64 (C5, Base); 145.67 (C6, Base); 155.04 (C2, Base); 169.62 (C4, Base); 175.40 (COOH).

2-Амино-5-(аденинил-9)пентановая кислота (Шв). Выход 88%, *R_f* 0.52 (В), т. пл. 238–239°C. Масс-спектр: *m/z* 251.3 [MH]⁺, рассчитано 250.3 (C₁₀H₁₄N₆O₂). *M* = 250.3. ¹H-ЯМР (D₂O, 5% CF₃COOH): 1.80–2.10 (4 H, м, H2 и H3, Alk); 3.58 (1 H, м, H1, Alk); 4.34 (2 H, т, *J* 7.2, H4, Alk); 8.30 (с, 1 H, H8, Base); 8.37(1 H, с, H2, Base). ¹³C-ЯМР (D₂O, 5% CF₃COOH): 24.99 (C3, Alk); 26.76 (C2, Alk); 43.74 (C4, Alk); 52.35 (C1, Alk); 118.27 (C5, Base); 144.30 (C8, Base); 144.83 (C2, Base); 148.59 (C4, Base); 149.80 (C6, Base); 171.61 (COOH).

2-Амино-6-(урацилил-1)гексановая кислота (Шг). Выход 64.22%, *R_f* 0.44 (В), т. пл. 219–221°C. Масс-спектр: *m/z* 242.3 [M]⁺, рассчитано 241.3 (C₁₀H₁₅N₃O₄). ¹H-ЯМР (D₂O): 1.44 (2 H, м, H3, Alk); 1.70–1.95 (4 H, м, H2 и H4, Alk); 3.73 (1 H, м, H1, Alk); 3.80 (2 H, т, *J* 7.2, H5, Alk); 5.82 (1 H, д, *J* 7.8, H5, Base); 7.64 (1 H, д, *J* 7.8, H6, Base). ¹³C-ЯМР (D₂O): 21.39 (C3, Alk); 27.75 (C2, Alk); 30.02 (C4, Alk); 48.49 (C5, Alk); 54.65 (C1, Alk); 101.50 (C5, Base); 147.33 (C6, Base); 152.40 (C2, Base); 166.89 (C4, Base); 174.65 (COOH).

2-Амино-6-(тиминил-1)гексановая кислота (Шд). Выход 61.46%, *R_f* 0.56 (В), т. пл. 206–207°C. Масс-спектр: *m/z* 256.3 [MH]⁺, рассчитано 255.3 (C₁₁H₁₇N₃O₄). ¹H-ЯМР (D₂O): 1.44 (2 H, м, H3, Alk); 1.70–1.95 (4 H, м, H2 и H4, Alk); 1.87 (3 H, с, 5-CH₃, Base); 3.72 (1 H, м, H1, Alk); 3.76 (2 H, т, *J* 7.2, H5, Alk); 7.48 (1 H, с, H6, Base). ¹³C-ЯМР (D₂O): 14.01 (5-CH₃, Base); 19.56 (C3, Alk); 24.16 (C2, Alk); 30.57 (C4, Alk); 50.88 (C5, Alk); 57.42 (C1, Alk); 113.44 (C5, Base); 145.84 (C6, Base); 155.13 (C2, Base); 169.75 (C4, Base); 177.64 (COOH).

2-Амино-6-(аденинил-9)гексановая кислота (Ше). Выход 57.93%, *R_f* 0.59 (В), т. пл. 226–227°C. Масс-спектр: *m/z* 265.3 [MH]⁺, рассчитано 264.3 (C₁₁H₁₆N₆O₂). ¹H-ЯМР (D₂O): 1.40 (2 H, м, H3, Alk); 1.85 (4 H, м, H2 и H4, Alk); 3.66 (1 H, м, H1, Alk); 4.08 (2 H, т, *J* 7.2, H5, Alk); 7.97 (с, 1 H, H8, Base); 7.99 (1 H, с, H2, Base). ¹³C-ЯМР (D₂O): 24.38 (C3, Alk); 31.50 (C2, Alk); 32.86 (C4, Alk); 46.22 (C5, Alk); 57.40 (C1, Alk); 120.66 (C5, Base); 144.68 (C8, Base); 150.98 (C4, Base); 154.59 (C2, Base); 157.70 (C6, Base); 177.69 (COOH).

2-Амино-9-(урацилил-1)нонановая кислота (Шж). Выход 51.4% *R_f* 0.58 (В), т. пл. 213–215°C. Масс-спектр: *m/z* 284.3 [MH]⁺, рассчитано 283.3 (C₁₃H₂₁N₃O₄). ¹H-ЯМР (D₂O, 5% CF₃COOH):

1.00–1.80 (12 H, м, H2 – H7, Alk); 3.54 (1 H, м, H1, Alk); 3.69 (2 H, т, J 7.2, H8, Alk); 5.73 (1 H, д, J 7.9, H5, Base); 7.45 (1 H, д, J 7.9, H6, Base). ¹³C-ЯМР (D₂O, 5% CF₃COOH): 26.98 (C3, Alk); 28.28 (C2, Alk); 30.75 (C6, Alk); 30.84 (C7, Alk); 30.89 (C4, Alk); 32.61 (C5, Alk); 51.86 (C8, Alk); 55.88 (C1, Alk); 104.22 (C5, Base); 149.93 (C6, Base); 154.92 (C2, Base); 169.64 (C4, Base); 174.85 (COOH).

2-Амино-9-(тиминил-1)нонановая кислота (IIIз)
Выход 51.4% *R_f* 0.58 (В), т. пл. 204–206°C. Масс-спектр: *m/z* 298.3 [MH]⁺, рассчитано 297.3 (C₁₄H₂₃N₃O₄). ¹H-ЯМР (D₂O, 5% CF₃COOH): 1.00–1.80 (12 H, м, H2 – H7, Alk); 1.62 (3 H, с, 5-CH₃, Base); 3.34 (1 H, м, H1, Alk); 3.82 (2 H, т, J 7.2, H8, Alk); 7.22 (1 H, с, H6, Base). ¹³C-ЯМР (D₂O, 5% CF₃COOH): 11.90 (5-CH₃, Base); 24.61 (C3, Alk); 25.50 (C2, Alk); 26.02 (C6, Alk); 28.05 (C7, Alk); 28.65 (C4, Alk); 30.31 (C5, Alk); 49.28 (C8, Alk); 53.54 (C1, Alk); 111.27 (C5, Base); 143.91 (C6, Base); 152.96 (C2, Base); 167.56 (C4, Base); 172.75 (COOH).

2-Амино-9-(аденинил-9)нонановая кислота (IIIи). Выход 51.4%, *R_f* 0.62(В), т. пл. 226–227°C Масс-спектр: *m/z* 307.4 [MH]⁺, рассчитано 306.4 (C₁₄H₂₂N₆O₂). *M* = 306.37. ¹H-ЯМР (D₂O, 5% CF₃COOH): 0.50–1.30 (12 H, м, H2 – H7, Alk); 3.29 (1 H, м, H1, Alk); 3.59 (2 H, т, J 7.2, H8, Alk'); 7.72 (с, 1 H, H8, Base); 7.77 (1 H, с, H2, Base). ¹³C-ЯМР (D₂O, 5% CF₃COOH): 23.50 (C3, Alk); 24.91 (C2, Alk); 27.10 (C6, Alk); 27.38 (C7, Alk); 28.38 (C4, Alk); 29.13 (C5, Alk); 44.48 (C8, Alk); 52.39 (C1, Alk); 115.87 (C5, Base); 143.80 (C8, Base); 144.07 (C2, Base); 147.81 (C4, Base); 148.89 (C6, Base); 171.39 (COOH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Комиссаров В.В., Крицын А.М. // Биоорган. химия. 2017. Т. 43. С. 650–654. [Komissarov V.V., Kritzyn A.M. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2017. V. 43. P. 669–672.]
2. Gmelin R. // Z. Physiol. Chem. 1959. V. 316. P. 164–169.
3. Швачкин Ю.П., Мишин Г.П., Коришнуова Г.А. // Успехи химии. 1982. Т. LI. вып. 2. С. 314–331.
4. Коришнуова Г.А. Нуклеоаминокислоты и нуклеоаминопептиды: дизайн ферментостойчивых аналогов нейропептидов. Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук в форме научного доклада. 1993.
5. Lorenz K.B., Diederichsen U. // Lett. Peptide Science. 2003. V. 10. P. 111–117.
6. Blaskovich M.A.T. // J. Med.Chem. 2016. V. 59. P. 10807–10836.
7. Крицын А.М., Комиссаров В.В. // Биоорган. химия. 2004. Т. 30. С. 487–492. [Kritzyn A.M., Komissarov V.V. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2004. V. 30. P. 436–440.]
8. Комиссаров В.В., Панова Н.Г., Крицын А.М. // Биоорган. химия. 2008. Т. 34. С. 75–82. [Komissarov V.V., Panova N.G., Kritzyn A.M. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2008. V. 34. P. 67–73.]
9. Комиссаров В.В., Крицын А.М. // Биоорган. химия. 2010. Т. 36. С. 514–525. [Komissarov V.V., Kritzyn A.M. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2010. V. 36. P. 477–487.]
10. Макинский А.А., Крицын А.М., Ульянова Е.А., Захарова О.Д., Бугреев Д.В., Невинский Г.А. // Биоорган. химия. 2001. Т. 27. С. 191–962. [Makinsky A.A., Kritzyn A.M., Ul'yanova E.A., Zakharova O.D., Bugreev D.V., Nevinsky G.A. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2001. V. 27. P. 167–172.]
11. Макинский А.А., Крицын А.М., Ульянова Е.А., Захарова О.Д., Невинский Г.А. // Биоорган. химия. 2000. Т. 26. С. 732–742. [Makinsky A.A., Kritzyn A.M., Uljanova E.A., Zakharova O.D., Nevinsky G.A. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2000. V. 26. № 10. P. 662–668.]
12. Комиссаров В.В., Княжжанская Е.С., Атрохова А.В., Готтих М.Б., Крицын А.М. // Биоорган. химия. 2014. Т. 40. С. 578–587. [Komissarov V.V., Knyazhanskaya E.S., Atrokhova A.V., Gottikh M.B., Kritzyn A.M. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2014. V. 40. P. 532–540.]
13. Cheronis N.D., Spitzmuller K.H. // J. Org. Chem. 1941. V. 6. P. 349–375.
14. Sheehan J.C., Bolhofer W.A. // J. Amer. Chem. Soc. 1950. V. 72. P. 2786–2788.

Polymethylene Derivatives of Nucleic Bases Bearing ω-Functional Groups. X. Novel Approach towards α-Amino-ω-Nucleocarboxylic Acids Synthesis

V. V. Komissarov* and A. M. Kritzyn*, #

*Fax: (095) 135-14-05; e-mail: amk@eimb.ru

*Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 32, Moscow, 119991 Russia

The novel approach to the synthesis of α-amino-ω-nucleocarboxylic acids – analogs of a willardiin – the activator of the AMPA-receptor which is responsible for transfer of a fast stimulating signal in synapses of nervous system of vertebrata is suggested. Based on the great difference in reaction ability of halogen atoms in α,ω-dihalogenocarboxylic acids the esters of α-phtalimido-ω-chloroacids were synthesized. By alkylation of uracil, thymine and adenine with the esters key substances – esters of α-phtalimido-ω-nucleocarboxylic acids were obtained. Consecutive removal of phtalyl protective group and acid hydrolysis led to new polymethylene derivatives of nucleic bases representing α-amino-ω-nucleocarboxylic acids. Their physical and chemical properties are studied.

Keywords: nucleic bases, alkylation, polymethylene analogs, α-amino-ω-nucleocarboxylic acids