



УДК 577.113.3.017

5-АЛКИЛТИОМЕТИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2'-ДЕЗОКСИУРИДИНА: СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2020 г. С. Д. Негря*, Д. А. Макаров*, П. Н. Сольев*, И. Л. Карпенко*, О. В. Чехов*, ***,
А. А. Глухова**, Б. Ф. Васильева**, И. Г. Сумарукова**, О. В. Ефременкова**,
С. Н. Кочетков*, Л. А. Александрова*,#

*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,
Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32

**Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе,
Россия, 119021, Москва, ул. Большая Пироговская, 11

***Московский физико-технический институт (государственный университет),
Россия, 141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., 9

Поступила в редакцию 27.05.2019 г.

После доработки 24.06.2019 г.

Принята к публикации 05.08.2019 г.

С целью создания 5-алкилтиометильных производных 2'-дезоксисуридина, проявляющих антибактериальную активность, предложено три варианта их синтеза на основе конденсации 3',5'-диацетил-5-бромметил-2'-дезоксисуридина с соответствующими 1-меркаптанами. Синтезированы 5-гексилтиометил-, 5-октилтиометил-, 5-бис(октилтио)метил-2'-дезоксисуридин, а также α и β аномеры 5-децилтиометил-2'-дезоксисуридина. Показана выраженная цитотоксичность ряда синтезированных соединений в культуре клеток A549. 5-Гексилтиометил-2'-дезоксисуридин подавлял *in vitro* рост штамма *Mycobacterium smegmatis* mc²155 со значением МПК 200 мкг/мл. Остальные соединения не проявили антибиотического действия в отношении двух штаммов *M. smegmatis* и не ингибировали рост *Staphylococcus aureus*.

Ключевые слова: нуклеозиды, радикальное бромирование, 5-алкилтиометил-2'-дезоксисуридины, 1-меркаптаны, антибактериальная активность, цитотоксичность

DOI: 10.31857/S013234232001008X

ВВЕДЕНИЕ

В двадцатом веке выделены из природных источников и/или синтезированы антибиотики и противовирусные препараты, позволившие значительно снизить смертность от инфекционных заболеваний. К настоящему времени большинство патогенных микроорганизмов и вирусов выработали резистентность к основному пулу используемых для их терапии лекарств, что делает необходимым поиск новых классов соединений, ингибирующих патогены, обладающих направленностью действия и низкой токсичностью [1].

Нам представлялось целесообразным синтезировать новые производные природных нуклеозидов и изучить их возможную антибактериальную эффективность. Нуклеотиды и нуклеозиды, являясь основными структурными единицами ДНК и РНК, участвуют в биосинтезе белков, выступают

как кофакторы многих биохимических циклов, регулируют активности ферментов метаболизма нуклеотидов. В связи с этим даже небольшие модификации нуклеинового основания или сахарного фрагмента нуклеозида могут оказывать существенное влияние на узнавание и ингибирование соответствующих ферментов, и, таким образом, на его активность как антипатогена. В настоящий момент аналоги и производные компонентов нуклеиновых кислот являются важными элементами противораковой, противовирусной и, в значительно меньшей степени, противогрибковой терапии [3–7]. В то же время, среди представителей природных нуклеозидов [8, 9] и их синтетических аналогов антибактериальная активность обнаружена лишь недавно [10, 11], и эта область активно развивается [12].

Только в начале XXI века появились сообщения о нескольких группах модифицированных нуклеозидов, продемонстрировавших заметное антимикобактериальное действие *in vitro* [13–16]. В частности, 5-модифицированные пиримиди-

Сокращения: МПК – минимальная подавляющая концентрация, ЦД₅₀ – цитотоксическая доза.

Автор для связи: (тел.: +7 (499)-135-60-65; факс +7 (499) 135-14-05; эл. почта: ala2004_07@mail.ru).

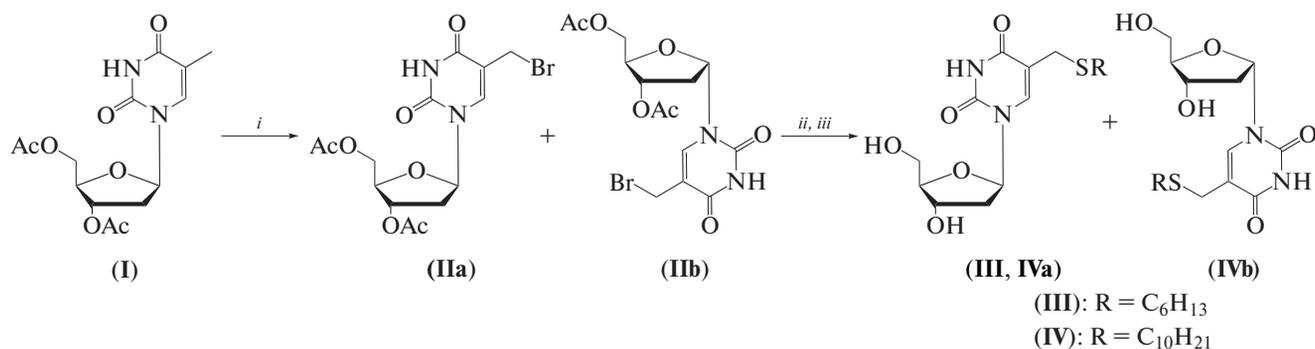
новые нуклеозиды с протяженными 1-алкинильными, алкилоксиметильными и алкилтриазолилметильными заместителями в гетероциклическом основании обладают *in vitro* ингибирующей активностью в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и/или *M. avium* и *M. bovis* [17–23]. Несмотря на интенсивные исследования, биологические мишени и механизм действия этой группы соединений пока не выявлены. Гердевайн и сотр. показали, что 5'-монофосфаты 5-модифицированных 2'-дезоксинуридинов эффективно ингибируют уникальный фермент – флаavin-зависимую тимидилатсинтазу *M. tuberculosis* ThyX, практически не затрагивая основной фермент тимидилатсинтазу *M. tuberculosis* ThyA [24–27]. Поэтому можно предположить, что одной из возможных мишеней действия 5-модифицированных 2'-дезоксинуридинов является этот фермент [24–27]. С другой стороны, нами было показано, что неспособные фосфорилироваться 5'-иод-, азидо- и амино-производные 5-додецилоксиметил-2'-дезоксинуридина [21] и карбоциклические d4-5'-нор-5-(1-алкинил)уридины с протяженными 1-алкинильными [22], алкилоксиметильными и алкилтриазолилметильными [23] заместителями обладают значительной ингибирующей активностью *in vitro* в отношении микобактерий *M. tuber-*

culosis, связанной, скорее всего, с разрушением клеточной стенки микобактерии [23]. Молекулярный докинг 5'-монофосфатов 5-алкилтиометильных производных 2'-дезоксинуридина продемонстрировал их возможное связывание в активном сайте фермента *M. tuberculosis* ThyX. Поэтому мы предположили, что 5-алкилтиометильные производные 2'-дезоксинуридина могут ингибировать рост *M. tuberculosis*. Настоящая работа посвящена синтезу и изучению антибактериальной активности неизвестных ранее 5-алкилтиометильных производных 2'-дезоксинуридина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Химический синтез

Ключевым соединением в синтезе соединений (III) и (IVa) (схема 1) являлся 5-бромметил-3',5'-ди-*O*-ацетил-2'-дезоксинуридин (IIa), который получали радикальным бромированием 3',5'-ди-*O*-ацетилтимидина по опубликованному ранее методу [28]. Нуклеофильное замещение брома на соответствующие 1-меркаптаны по аналогии с разработанным нами ранее методом [29] и последующее удаление защитных групп позволили получить целевые соединения.



i: Br₂, дихлорэтан, hν, Δ; *ii*: RSH, DMF, 37°C; *iii*: NH₃(водн.), этанол, 20°C

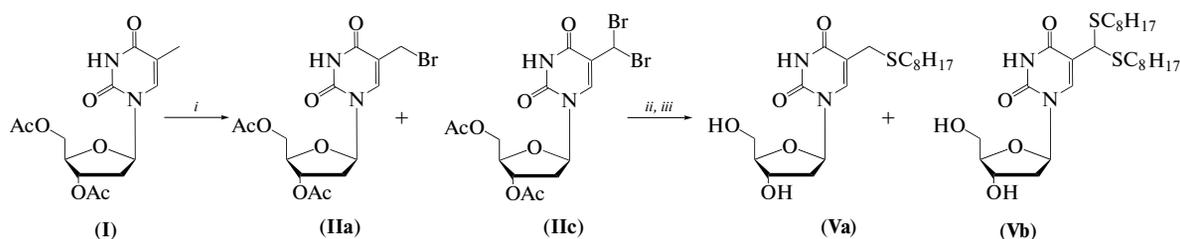
Схема 1. Синтез 5-тиоалкилметильных производных 2'-дезоксинуридина (III) и (IVa, b).

Обычно в стандартных условиях проведения реакции радикального бромирования действием Br₂ в кипящем дихлорэтано в атмосфере аргона образуется, наряду с целевым β-производным (IIa), незначительное количество α-аномера 5-бромметил-3',5'-ди-*O*-ацетил-2'-дезоксинуридина (IIb), который легко отделяется при последующей хроматографической очистке. Конденсацией соединения (IIa) с 1-гексилмеркаптаном и последующим деблокированием продукта водно-спиртовым раствором аммиака нами был синтезирован 5-гексилтиометил-2'-дезоксинуридин (III).

Нам представлялось также целесообразным синтезировать α-аномер 5-децилтиометил-2'-дезоксинуридина (IVb), поскольку ранее было показано, что в ряде случаев α-аномеры модифицированных нуклеозидов проявляют антибактериальную активность не только сравнимую с действием β-производных [21], но иногда и значительно превышающую ее [30, 31]. Проведение бромирования в более концентрированном растворе брома позволило нам получить смесь α,β аномеров в соотношении 1 к 2. Конденсация смеси аномеров (IIa, b) с 1-децилмеркаптаном, последующее деблокиро-

вание водно-спиртовым раствором аммиака, и хроматография на силикагеле позволили синтезировать и выделить индивидуальные β - и α -аномеры 5-децилтиометил-2'-дезоксисуридина (**IVa**) и (**IVb**) (схема 1).

При синтезе 5-тиооктилового производного **5a** нами был применен альтернативный метод с использованием *N*-бромсукцинимид в качестве бромлирующего агента и азобисизобутиронитрила в качестве инициатора реакции (схема 2).



i: *N*-бромсукцинимид, азобисизобутиронитрил, дихлорэтан, Δ ; *ii*: $C_8H_{17}SH$, DMF, $37^\circ C$; *iii*: NH_3 (водн.), этанол, $20^\circ C$

Схема 2. Синтез 5-моно- и 5-бис(октилтио)метильных производных 2'-дезоксисуридина.

Данный метод является более удобным для синтеза только производных β -аномера, т.к. в ходе реакции не образуется HBr , способствующий процессу аномеризации. Более того, в качестве побочного продукта образуется 5-дибромметил-3',5'-ди-*O*-ацетил-2'-дезоксисуридин (**Vb**), который может служить исходным соединением для синтеза 5-бис(алкилтио)метильных производных. Нами было показано, что использование избытка *N*-бромсукцинимид при проведении реакции позволяет получить 5-дибромметильное производное в качестве основного продукта. Таким образом, нами были разработаны условия синтеза различных 5-алкилтиометильных производных 2'-дезоксисуридина и синтезированы 5-алкилтиометильные производные 2'-дезоксисуридина (**III**), (**IVa**), (**IVb**), и (**Va**) и 5-бис(октилтио)метил-2'-дезоксисуридин (**Vb**).

Структура и чистота всех полученных соединений подтверждена с помощью УФ-, 1H - и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения.

Цитотоксичность синтезированных соединений. Цитотоксичность липофильных соединений с протяженным децильным заместителем (**IVa**), (**IVb**) и 5-бис(октилтио)метил-2'-дезоксисуридин (**Vb**), растворенных в DMSO, не удалось определить, поскольку они выпадали в осадок при добавлении к культуральной среде. Соединения (**III**) и (**Va**) продемонстрировали выраженную цитотоксичность со значениями IC_{50} 14 и 58 мкг/мл соответственно.

Антибактериальное действие полученных соединений изучали по их способности ингибировать рост микроорганизмов разработанным ранее методом [32]. В качестве тест-объектов для предва-

рительной оценки антимикобактериальной активности и отбора перспективных соединений для последующего тестирования против штаммов возбудителей туберкулеза *M. tuberculosis* использовали два коллекционных тест-штамма *M. smegmatis*: mc²155 и VKPM Ac 1339. Для этих штаммов при лечении туберкулеза минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков первого ряда рифампицина и изониазида различны. Из-за низкой растворимости исследуемых веществ в воде использовали смесь вода–метанол (1 : 1) или вода–метанол–Твин-80 (50 : 45 : 5). Растворы исследуемых соединений в данных смесях не превышали 10 об. % в питательной среде и сами смеси в данной концентрации не оказывали воздействия на рост бактерий. Соединения (**IVa**), (**IVb**) и (**Vb**) были нерастворимы в концентрациях, необходимых для проведения экспериментов. Растворимые соединения были активны только в максимальных исследованных концентрациях, являющихся МПК. Для соединения (**Va**) не удалось достигнуть активной концентрации. Установлено, что только 5-гексилтиометил-2'-дезоксисуридин (**III**) подавлял *in vitro* рост штамма *M. smegmatis* mc²155 со значением МПК 200 мкг/мл, но был неактивен в отношении штамма VKPM Ac 1339. Однако, значение МПК получено на пределе растворимости этого вещества и в 14 раз превышает цитотоксическую концентрацию, что делает невозможным его использование в качестве противобактериального препарата. Структура соединений (**III**) и (**Va**) будет принята нами во внимание при разработке антибактериальных средств.

В работе также использовали два штамма золотистого стафилококка, широко применяемые для

определения антибиотической активности: тест-штамм *S. aureus* FDA 209P и клинический изолят данного вида INA 00761 с множественной лекарственной устойчивостью. Исследованные соединения не проявили антибиотического действия в отношении указанных штаммов.

Таким образом, осуществлены три варианта синтеза 5-алкилтиометильных производных 2'-дезоксинуридина, позволившие синтезировать α - и β -аномеры 5-алкилтиометил-2'-дезоксинуридина. Показана противобактериальная активность соединения (III) с наименьшим из использованных (гексилным) углеводородным заместителем. Удобный метод синтеза 5-модифицированных производных 2'-дезоксинуридина позволит в дальнейшем получить новые серии нуклеозидов для создания эффективных ингибиторов репликации бактерий.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерческие реактивы фирм "Fluka" (Германия), "Aldrich", "Sigma" (США) и "Acgus" (Бельгия). Растворители очищали по стандартным методикам.

Колоночную хроматографию проводили с использованием силикагеля Kieselgel 60 (40–63 мкм) (Merck, Германия). Спектры ЯМР (δ , м.д., КССВ, Гц) регистрировали в DMSO- d_6 на спектрометре Avance III (Bruker, США) с рабочей частотой 300 МГц для ^1H -ЯМР (внутренний стандарт – Me_4Si), 75 МГц для ^{13}C -ЯМР (внутренний стандарт – Me_4Si). УФ-спектры снимали на спектрофотометре Perkin Elmer lambda 25 (Perkin Elmer, США) в метаноле. Масс-спектры высокого разрешения получали на приборе Bruker Daltonics micrOTOF-Q II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных ионах, в соответствии с примененными ранее условиями [32].

Цитотоксичность синтезированных соединений в культуре клеток человека A549 (линия клеток легочной аденокарциномы) оценивали методом МТТ-теста [33] с применением среды DMEM (Gibco, США) с 10% содержанием эмбриональной сыворотки теленка (HyClone, США). Для стерилизации растворов использовали мембраны с диаметром пор 0.22 мкм MILLEX® GP (Millipore, Ирландия).

Антибактериальную активность определяли методом серийных двукратных разведений [34]. В качестве тест-штаммов использовали *S. aureus* (FDA 209P и INA 00761) и *M. smegmatis* (VKPM Ac 1339 и mc² 155). Бактерии инкубировали при 37°C в течение 20 ч (*S. aureus*) и 48 ч (*M. smegmatis*). Об антибактериальной активности судили по наличию или отсутствию роста бактерий.

Синтез 3',5'-ди-О-ацетил-5-бромметил-2'-дезоксинуридина (IIa,b)2, и 3',5'-ди-О-ацетил-5,5-дибромметил-2'-дезоксинуридина (IIc)

Метод 1: Синтез β - и α -аномеров (IIa) и (IIb) проводили по модифицированному методу [28]. К кипящему раствору 3',5'-ди-О-ацетилтимидина (I) (6.7 г, 20 ммоль) в дихлорэтаноле (100 мл) добавляли по каплям раствор Br_2 (1.86 мл, 7.5 ммоль) в 40 мл дихлорэтанола в течение 3 ч под током сухого аргона и освещении лампой 300 В. При необходимости получения смеси аномеров поддерживали высокую концентрацию Br_2 в растворе. Затем реакционную смесь охлаждали, продували аргоном еще 1 ч и упаривали в вакууме. Полученную смесь использовали без выделения в следующей стадии.

Метод 2: Синтез 5-моно- и 5-дибромпроизводных (IIa) и (IIc) проводили по аналогии с методом [35]. К раствору 3',5'-ди-О-ацетилтимидина (1.5 г, 4.6 ммоль) в дихлорэтаноле (70 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (2.5 г, 13.8 ммоль) и азобисизобутиронитрил (189 мг, 1.15 ммоль). Реакционную смесь кипятили под током сухого аргона в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, продували аргоном еще 1 ч и упаривали в вакууме. Полученную смесь использовали без выделения в следующей стадии.

Общий метод синтеза 5-алкилтиометил-2'-дезоксинуридинов (III)–(V)

Реакционную смесь, содержащую соединение (IIa), растворяли в 5 мл DMF и добавляли соответствующий тиол (4.5–6.4 мл, 30 ммоль – для метода 1; 1.2 мл, 6.9 ммоль – для метода 2). Реакционную смесь оставляли на 24 ч при 37°C в атмосфере аргона. Затем растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли в этаноле (20 мл), добавляли водный раствор аммиака (20 мл) и оставляли на ночь при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток растворяли в системе хлороформ–этанол (5–10 мл) наносили на колонку (3 × 20 см) с силикагелем, элюировали смесью растворителей хлороформ–этанол 20 : 1.

5-Гексилтиометил-2'-дезоксинуридин 3

5-Гексилтиометил-2'-дезоксинуридин (III) получен взаимодействием β -3',5'-ди-О-ацетил-5-бромметил-2'-дезоксинуридина (IIa) и гексантиола с выходом 2.94 г (41%). ^1H -ЯМР: 11.37 (1H, с, H3), 7.83 (1H, с, H6), 6.17 (1H, т, *J* 6.8, H-1'), 5.23 (1H, уш. с., 3'-ОН), 5.00 (1H, уш.с., 5'-ОН), 4.25 (1H, дт, *J* 6.3, 3.4, H3'), 3.79 (1H, тд, *J* 3.7, 3.7, H4'), 3.62–3.52 (2H, м, H5'), 3.32 (2H, с, H5), 2.43 (2H, т, *J* 7.2, SCH₂), 2.15–2.03 (2H, м, H2'), 1.50 (2H, тт, *J* 7.5,

6.9, SCH_2CH_2), 1.34–1.22 (6H, м, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3$), 0.85 (3H, т, J 7.1, $\text{S}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$). ^{13}C -ЯМР: 162.95 (C4), 150.68 (C2), 137.53 (C6), 111.50 (C5), 87.87 (C4'), 84.50 (C1'), 70.97 (C3'), 61.87 (C5'), 40.01 (C2'), 31.45–22.50 ($\text{S}(\text{CH}_2)_5 + \text{C5}$), 14.36 ($\text{S}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$). MS (ESI) рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 359.1512 $[M + H]^+$, найдено 359.1508. УФ: λ_{max} 269.6 нм (ϵ 9800).

5-Октилтиометил-2'-дезоксинуридин (Va) получен взаимодействием производного (IIa) и октантиола с выходом 0.8 г (45%). ^1H -ЯМР: 11.36 (1H, с, H3), 7.83 (1H, с, H6), 6.17 (1H, т, J 6.8, H1'), 5.25 (1H, д, J 4.2, 3'-ОН), 5.01 (1H, т, J 5.1, 5'-ОН), 4.25 (1H, тд, J 5.8, 3.7 H3'), 3.80 (1H, тд, J 3.6, 3.6, H4'), 3.63–3.51 (2H, м, H5'), 3.32 (2H, с, H5), 2.43 (2H, т, J 7.2, SCH_2), 2.16–2.02 (2H, м, H2'), 1.49 (2H, тт, J 7.4, 7.0, SCH_2CH_2), 1.32–1.24 (10H, м, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5$), 0.84 (3H, т, J 7.0, $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$). ^{13}C -ЯМР: 162.96 (C4), 150.67 (C2), 137.54 (C6), 111.51 (C5), 87.88 (C4'), 84.54 (C1'), 70.99 (C3'), 61.87 (C5'), 40.07 (C2'), 31.69–22.52 ($\text{S}(\text{CH}_2)_7 + \text{H5}$), 14.38 ($\text{S}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$). MS (ESI) рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 387.1948 $[M + H]^+$, найдено 387.1950. УФ: λ_{max} 267.2 нм (ϵ 9800).

5-Бис(октилтио)метил-2'-дезоксинуридин (Vb) получен взаимодействием 3',5'-ди-*O*-ацетил-5,5-дибромметил-2'-дезоксинуридина (IIc) и октантиола с выходом 0.69 г (39%). ^1H -ЯМР: 11.34 (1H, с, H3), (1H, с, H3), 8.00 (1H, с, H6), 6.19 (1H, т, J 6.8, H1'), 4.90 (1H, с, H5), 4.25 (1H, дт, J 5.5, 2.7, H3'), 3.84 (1H, дт, J 3.4, 2.5, H4'), 3.61–3.51 (2H, м, H5'), 2.62–2.42 (4H, м, $(\text{SCH}_2)_2$), 2.16 (1H, ддд, J 13.2, 6.0, 2.9, H2'a), 2.03 (1H, ддд, J 13.2, 7.7, 5.7, H2'b), 1.56–1.47 (4H, м, $(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.38–1.23 (20H, м, $(\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5)_2$), 0.88–0.83 (6H, т, J 7.0, $(\text{S}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)_2$). ^{13}C -ЯМР: 161.81 (C4), 150.18 (C2), 138.08 (C6), 113.60 (C5), 88.09 (C4'), 85.06 (C1'), 71.36 (C3'), 62.10 (C5'), 44.11 (C5), 40.41 (C2'), 31.95–22.56 ($(\text{S}(\text{CH}_2)_7)_2$), 14.34 ($(\text{S}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)_2$). MS (ESI) рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ 531.2802 $[M + H]^+$, найдено 531.2805. УФ: λ_{max} 267.7 нм (ϵ 9800).

5-Децилтиометил-2'-дезоксинуридин (β -аномер) (IVa) получен взаимодействием β -аномера 3',5'-ди-*O*-ацетил-5-бромметил-2'-дезоксинуридина (IIa) и декантиола с выходом 2.98 г (36%). ^1H -ЯМР: 11.34 (1H, с, H3), 7.84 (1H, с, H6), 6.18 (1H, т, J 6.8, H1'), 5.19 (1H, уш. с., 3'-ОН), 4.98 (1H, уш. с., 5'-ОН-), 4.25 (1H, дт, J 6.1, 3.1, H3'), 3.80 (1H, тд, J 3.5, 3.4, H4'), 3.62–3.52 (2H, м, H5'), 3.31 (2H, с, H5), 2.42 (2H, т, J 7.2, SCH_2), 2.15–2.02 (2H, м, H2'), 1.50 (2H, тт, J 7.4, 7., SCH_2CH_2), 1.36–1.24 (14H, м, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7$), 0.88–0.84 (3H, т, J 6.9 Гц,

$\text{S}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$). ^{13}C -ЯМР: 162.93 (C4), 150.65 (C2), 137.50 (C6), 111.49 (C5), 87.91 (C-4'), 84.54 (C1'), 71.02 (C-3'), 61.87 (C-5'), 40.16 (C2'), 31.77–22.57 ($\text{S}(\text{CH}_2)_9 + \text{H5}$), 14.39 ($\text{S}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$). MS (ESI) рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 415.2240 $[M + H]^+$, найдено 415.2242. УФ: λ_{max} 271.8 нм (ϵ 9800).

5-Децилтиометил-2'-дезоксинуридин (α -аномер) (IVb) получен взаимодействием α -аномера 3',5'-ди-*O*-ацетил-5-бромметил-2'-дезоксинуридина (IIb) и декантиола с выходом 2.65 г (32%). ^1H -ЯМР: 11.29 (1H, с, H3), 7.84 (1H, с, H6), 6.11 (1H, дд, J 7.6, 2.6, H1'), 4.25 (1H, дт, J 6.1, 1.9, H3'), 4.16 (1H, тд, J 4.6, 1.7 Гц, H4'), 3.40 (2H, д, J 4.5 Гц, H5'), 3.31 (2H, с, H5), 2.61–2.54 (1H, м, H2'(a)), 2.47–2.41 (3H, м, H2'(b) + SCH_2), 1.50 (2H, тт, J 7.9, 7.1, SCH_2CH_2), 1.36–1.24 (14H, м, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7$), 0.85 (3H, т, J 6.9, $\text{S}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$). ^{13}C -ЯМР: 163.17 (C4), 150.69 (C2), 138.53 (C6), 110.45 (C5), 89.92 (C4'), 86.24 (C1'), 70.94 (C3'), 62.21 (C5'), 40.66 (C2'), 31.79–22.58 ($\text{S}(\text{CH}_2)_9 + \text{H5}$), 14.38 ($\text{S}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$). MS (ESI) рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 415.2240 $[M + H]^+$, найдено 415.2237. УФ: λ_{max} 272 нм (ϵ 9800).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 17-04-00536, 17-00-00395, 17-00-00393 и 18-29-0810 и Программы фундаментальных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг. (тема № 01201363818).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ventola C.L.* // P. T. 2015. V. 40. P. 277–283.
2. *Brown E.D., Wright G.D.* // Nature. 2016. V. 529. P. 336–343.
3. *Jordheim L.P., Durantel D., Zoulim F., Dumontet C.* // Nat. Rev. Drug. Discov. 2013. V. 12. P. 447–464.
4. *Matsuda A., Sasaki T.* // Cancer Sci. 2004. V. 95. P. 105–111.
5. (a) *De Clercq E.* // Curr. Opin. Virol. 2012. V. 2. P. 572–579. (b) *De Clercq E., Li G.* // Clin. Microbiol. Rev. 2016. V. 29. P. 695–747.

6. Winn M., Goss R.J.M., Kimura K., Timothy D.H., Bugg T.D.H. // Nat. Prod. Rep. 2010. V. 27. P. 279–304.
7. Yssel A.E.J., Vanderleyden J., Steenackers H.P. // J. Antimicrob. Chemother. 2017. V. 72. P. 2156–2170.
8. Cui Z., Wang X., Koppermann S., Thorson J.S., Ducho C., Van Lanen S.J. // J. Nat. Prod. 2018. V. 81. P. 942–948.
9. Abbas M., Elshahavi S.I., Wang X., Ponomareva L.V., Sajid I., Shaaban K.A., Thorson J.S. // J. Nat. Prod. 2018. V. 81. P. 2560–2566.
10. Seydlova G., Pohl R., Zbornikova E., Ehn M., Simak O., Panova N., Kolar M., Bogdanova K., Vecerova R., Fiser R., Sanderova H., Vitovska D., Sudzinova P., Pospisil J., Benada O., Krizek T., Sedlak D., Bartunek P., Krasny L., Rejman D. // J. Med. Chem. 2017. V. 60. P. 6098–6118.
11. Bockman M.R., Engelhart C.A., Dawadi S., Larson P., Tiwari D., Ferguson D.M., Schnappinger D., Aldrich C.C. // ACS Inf. Dis. 2018. V. 4. P. 1102–1113.
12. Serpi M., Ferrari V., Pertusati F. // J. Med. Chem. 2016. V. 59. P. 10343–10382.
13. Van Calenbergh S., Pochet S., Munier-Lehmann H. // Curr. Top. Med. Chem. 2012. V. 12. P. 694–705.
14. (a) Duckworth B.P., Nelson K.M., Aldrich C.C. // Curr. Top. Med. Chem. 2012. V. 12. P. 766–796. (b) Duckworth B.P., Wilson D.J., Nelson K.M., Boshoff H.I., Barry C.E. 3rd, Aldrich C.C. // ACS Chem. Biol. 2012. V. 7. P. 1653–1658.
15. Shmalenyuk E.R., Kochetkov S.N., Alexandrova L.A. // Russ. Chem. Rev. 2013. V. 82. P. 896–915.
16. Ferrari V., Serpi M. // Future Med. Chem. 2015. V. 7. P. 291–314.
17. Rai D., Johar M., Manning T., Agrawal B., Kunimoto D.Y., Kumar R. // J. Med. Chem. 2005. V. 48. P. 7012–7017.
18. Johar M., Manning T., Tse C., Desroches N., Kunimoto D.Y., Agrawal B., Kumar R. // J. Med. Chem. 2007. V. 50. P. 3696–3705.
19. (a) Srivastav N.C., Manning T., Kunimoto D.Y., Kumar R. // Bioorganic & Medical Chemistry. 2007. V. 15. P. 2045–2053. (b) Srivastav N.C., Manning T., Kunimoto D.Y., Kumar R. // Med. Chem. 2006. V. 2. P. 287–293.
20. Александрова Л.А., Шмаленюк Э.Р., Кочетков С.Н., Ерохин В.В., Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Черноусова Л.Н. // Acta Naturae. 2010. T. 3. C. 89–92.
21. Shmalenyuk E.R., Chernousova L.N., Karpenko I.L., Kochetkov S.N., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Efremenkova O.V., Alexandrova L.A. // Bioorg. Med. Chem. 2013. V. 21. P. 4874–4884.
22. Matyugina E., Khandazhinskaya A., Chernousova L., Andreevskaya S., Smirnova T., Chizhov A., Karpenko I., Kochetkov S., Alexandrova L. // Bioorg. Med. Chem. 2012. V. 20. P. 6680–6686.
23. Khandazhinskaya A.L., Alexandrova L.A., Matyugina E.S., Solyev P.N., Efremenkova O.V., Buckheit K.W., Wilkinson M., Buckheit R.W., Jr., Chernousova L.N., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Kochetkov S.N., Seley-Radtke K.L. // Molecules. 2018. V. 23. pii: E3069. <https://doi.org/10.3390/molecules23123069>
24. Kögler M., Vanderhoydonck B., De Jonghe S., Rozenski J., Van Belle K., Herman J., Louat T., Parchina A., Sibley C., Lescrinier E., Herdewijn P. // J. Med. Chem. 2011. V. 54. P. 4847–4862.
25. Kögler M., Busson R., De Jonghe S., Rozenski J., Van Belle K., Louat T., Munier-Lehmann H., Herdewijn P.S. // Chem. Biodiv. 2012. V. 9. P. 536–556.
26. Parchina A., Froeyen M., Margamuljana L., Rozenski J., De Jonghe S., Briers Y., Lavigne R., Herdewijn P., Eveline Lescrinier E. // Chem. Med. Chem. 2013. V. 8. P. 1373–1383.
27. Alexandrova L.A., Chekhov V.O., Shmalenyuk E.R., Kochetkov S.N., Abu El-Asrar R., Herdewijn P. // Bioorg. Med. Chem. 2015. V. 23. P. 7131–7137.
28. Barwolff D., Langen P. // Nucleic Acid Chemistry. 1978. V. 1. P. 359–366.
29. (a) Levina A.S., Tabatadse D.R., Khalimskaya L.M., Prichodko T.A., Shishkin G.V., Alexandrova L.A., Zarytova V.P. // Bioconjugate Chem. 1993. V. 4. P. 319–325. (б) Зарытова В.Ф., Комарова Н.И., Левина А.С., Лохов С.Г., Табатадзе Д.Р., Халимская Л.М., Александрова Л.А. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. С. 1059–1065. [Zarytova V.F., Komarova N.I., Levina A.S., Lokhov S.G., Tabatadze D.R., Khalimskaya L.M., Alexandrova L.A. // Russ. J. Bioorg. Chem. 1991. V. 17. P. 1059–1065.]. (c) Alexandrova L.A., Skoblov A.Y., Jasko M.V., Victorova L.S., Kravetsky A.A. // Nucl. Acids Res. 1998. V. 26. P. 778–786.
30. Negrya S.D., Efremenkova O.V., Solyev P.N., Chekhov V.O., Ivanov M.A., Sumarukova I.G., Karpenko I.L., Kochetkov S.N., Alexandrova L.A. // J. Antibiotics. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0158-z>
31. Van Daele I., Munier-Lehmann H., Froeyen M., Balzarini J., Van Calenbergh S. // J. Med. Chem. 2007. V. 50. P. 5281–5292.
32. Александрова Л.А., Ефременкова О.В., Андропова В.Л., Галегов Г.А., Сольев П.Н., Карпенко И.Л., Кочетков С.Н. // Биоорган. Химия. 2016. Т. 42. С. 746–754. [Aleksandrova L.A., Efremenkova O.V., Andronova V.L., Galegov G.A., Sol'ev P.N., Karpenko I.L., Kochetkov S.N. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2016. V. 42. P. 677–684.]
33. Niks M., Otto M. // J. Immunol. Methods. 1990. V. 130. P. 149–151.
34. Engelkirk P., Duben-Engelkirk J. // Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases. Eds.: Sabatini P., Dietz K.C., Montalbano J. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, 2008. P. 168–169.
35. Jeong I.H., Park Y.S., Chung M.W., Kim B.T. // Synthetic Communications. 2001. V. 31. P. 2261–2270.

5-Alkylthiomethyl Derivatives of 2'-Deoxyuridine: Synthesis and Antibacterial Activity

S. D. Negrya*, D. A. Makarov*, P. N. Soljev*, I. L. Karpenko*, O. V. Chekhov*. ***,
A. A. Glukhova**, B. F. Vasilyeva**, I. G. Sumarukova**, O. V. Efremenkova**,
S. N. Kochetkov*, and L. A. Alexandrova*.,#

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

**Gause Institute of New Antibiotics, ul. Bol'shaya Pirogovskaya 11, Moscow, 119021 Russia

***Moscow Institute of Physics and Technology, Inctitutckij per. 9, Mockovckaya oblact', Dolgoppudnyj, 141700 Russia

In order to make nucleoside derivatives exhibiting antibacterial activity, we have proposed three ways of 5-alkylthiomethyl derivatives of 2'-deoxyuridine synthesis based on condensation of 3',5'-diacetyl-5-bromomethyl-2'-deoxyuridine with the corresponding 1-mercaptans. 5-Hexylthiomethyl-, 5-octylthiomethyl-, 5-bis(octylthio)methyl-2'-deoxyuridine and α and β anomers of 5-decylthiomethyl-2'-deoxyuridine were synthesized. A notable cytotoxicity of a number of the synthesized compounds in A549 cell culture was shown. 5-Hexylthiomethyl-2'-deoxyuridine inhibited in vitro growth of the *Mycobacterium smegmatis* mc²155 strain with a MIC value of 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The remaining compounds did not inhibit the growth of two strains of *Mycobacterium smegmatis* and *Staphylococcus aureus*.

Keywords: nucleosides, radical bromination, 5-alkylthiomethyl-2'-deoxyuridines, 1-mercaptans, antibacterial activity, cytotoxicity