

УДК 547.853.3 + 577.113.3

## ПЕРВЫЙ ФОРМАЛЬНЫЙ АНАЛОГ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ С ДВУМЯ ОСТАТКАМИ D-РИБОФУРАНОЗЫ

© 2020 г. Р. Р. Шарипова, Л. Ф. Сайфина, М. Г. Беленок, В. Э. Семенов, В. Е. Катаев\*

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение  
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН»,  
420088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова 8  
\*e-mail: kataev@iopc.ru*

Поступила в редакцию 25 июня 2019 г.  
После доработки 21 ноября 2019 г.  
Принята к публикации 22 ноября 2019 г.

Реакцией 1,3-бис(пент-4-ин-1-ил)-6-метилурацила с 2',3',5'-три-*O*-ацетил-β-D-рибофуранозилазидом синтезировали 1,3-бис{[1-(2',3',5'-три-*O*-ацетил-β-рибофуранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-6-метилурацил, который в результате удаления ацетильных защитных групп раствором метилата натрия в метаноле был превращен в 1,3-бис[(1-β-рибофуранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-6-метилурацил – первый формальный аналог пиримидиновых нуклеозидов с двумя остатками D-рибофуранозы.

**Ключевые слова:** нуклеозиды, аналоги нуклеозидов, урацил, [3+2]-циклоприсоединение, клик-химия, 1,2,3-триазолы.

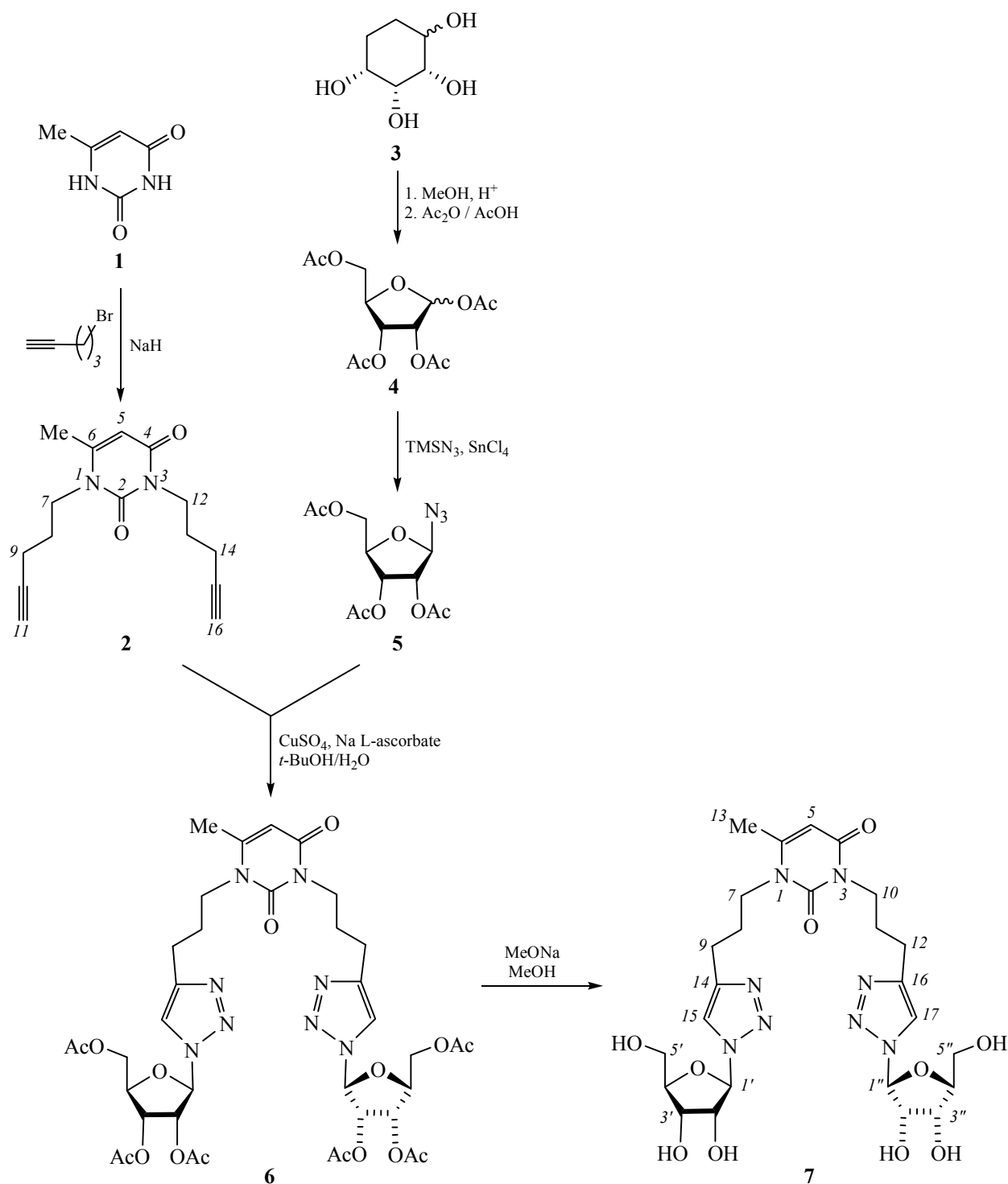
**DOI:** 10.31857/S0514749220010206

В течение последних 10 лет интенсивно синтезируются так называемые формальные аналоги пиримидиновых нуклеозидов [1–6], в которых D-рибоза или D-дезоксирибоза (здесь и далее имеется в виду D-рибофураноза) заменены на пятичленные карбоциклы [1] или гетероциклы [2], а к нуклеотидному основанию аннелированы гетероциклы (один или более) [3], или оно заменено на азотсодержащий гетероцикл, например, 1,2,4-триазол [4]. Подавляющее большинство синтезированных соединений обладают разнообразной биологической активностью [1–3, 5, 6].

Ранее нами взаимодействием 1,3-бис(5-азидопентил-1)-6-метилурацила с терминальными ацетиленами в условиях реакции Мельдаля-Шарплесса синтезированы производные 6-метилурацила **1**, алкильные цепочки которого при атомах азота пиримидинового кольца содержали 1,2,3-триазольные группировки [7]. Эти соединения, которые можно рассматривать как формальные аналоги нуклеозидов, после модификации 1,2,3-триазольного фрагмента проявили высокую антимикроб-

ную активность [8] и способность к агрегации в супрамолекулярных системах [9]. В данном сообщении для синтеза формального аналога нуклеозида используется противоположный подход, в котором пиримидиновое производное, содержащее тройные связи, а именно 1,3-бис(α,ω-алкинил)-6-метилурацил, взаимодействует с реагентом, имеющим азидогруппу, а именно 2,3,5-три-*O*-ацетил-β-D-рибофуранозилазидом (**5**). Так, [3+2]-циклоприсоединением диина **2** с азидом **5** в условиях реакции Мельдаля-Шарплесса получен бис-1,2,3-триазол **6**. Последующим удалением ацетильной защиты гидроксильных групп нами синтезирован первый формальный аналог пиримидиновых нуклеозидов с двумя остатками D-рибофуранозы (**7**) (схема 1). Диин **2** получали алкилированием 6-метилурацила (**1**) 5-бромпент-1-ином в присутствии NaN. Азид **5** синтезировали по известной методике [10] в 3 стадии из D-рибозы. Его аномальный протон в спектре ЯМР <sup>1</sup>H резонировал в виде дублета при 5.35 м.д. с вицинальной константой 2 Гц, что указывало на существование рибофуранозилазида **5** в виде индивидуального β-аномера

Схема 1.



[10]. Соответственно соединения **6** и **7** также представляют собой индивидуальные β-аномеры. Биологическая активность соединения **7** изучается.

**1,3-Бис(пент-4-ин-1-ил)-6-метилурацил (2).** К 5 г (0.04 моль) 6-метилурацила в 200 мл абсолют-

ного ДМФА добавляли 2.20 г (0.092 моль) гидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 8 ч. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 33.10 г (0.32 моль) 5-бромпент-1-ина. Реакционную смесь перемешивали при темпера-

туре 120°C в течение 24 ч. Растворитель упарили, в остаток добавляли 150 мл  $\text{CHCl}_3$ , осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали до 20 мл и элюировали через колонку с  $\text{SiO}_2$  (60 mesh), элюируя колонку последовательно петролейным эфиром (легкие фракции) и смесью (об. %) петролейный эфир–этилацетат, 1.5:1. Из фракций смеси растворителей получили 6.49 г (63%) целевого продукта, т.пл. 61°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.84–1.87 м (4H,  $\text{H}_2\text{C}^8$ ,  $\text{H}_2\text{C}^{13}$ ), 1.93 т (1H,  $\text{H}^{11\text{C}}$ ,  $^4J$  2.8 Гц), 2.00 т (1H,  $\text{H}^{\text{C}}$ ,  $^4J$  2.7 Гц), 2.21–2.23 м (2H,  $\text{H}_2\text{C}^9$ ), 2.24 с ( $\text{H}_3\text{CC}^6$ ), 2.25–2.27 м (2H,  $\text{H}_2\text{C}^{14}$ ), 3.90–3.93 т (2H,  $\text{H}_2\text{C}^7$ ,  $^3J$  7.7 Гц), 3.98–4.00 т (2H,  $\text{H}_2\text{C}^{12}$ ,  $^3J$  7.0 Гц), 5.55 с (1H,  $\text{H}^{\text{C}5}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.6 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.85 ( $\text{C}^8$ ), 16.29 ( $\text{C}^{13}$ ), 20.51 [ $\text{H}^3\text{CC}^6$ ], 40.46 ( $\text{C}^7$ ), 44.14 ( $\text{C}^{12}$ ), 68.51 ( $\text{C}^{10}$ ), 69.51 ( $\text{C}^{15}$ ), 82.58 ( $\text{C}^{11}$ ), 83.39 ( $\text{C}^{16}$ ), 101.73 ( $\text{C}^5$ ), 151.14 ( $\text{C}^6$ ), 152.00 ( $\text{C}^2$ ), 162.12 ( $\text{C}^4$ ). Масс-спектр ESI,  $m/z$ : 259.1 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 281.1 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ , 297.2 [ $M + \text{K}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 69.68; Н 7.10; N 10.93.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 69.74; Н 7.02; N 10.84.  $M$  258.14.

**1,3-Бис{[1-(2',3',5'-три-*O*-ацетил- $\beta$ -*D*-рибофуранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-6-метилурацил (6).** К раствору 1.6 г (0.0054 моль) азида ацетилированной рибофуранозы (5) в смеси 15 мл *t*-BuOH и 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  добавляли 1.34 г (0.0054 моль)  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , затем 1.07 г (0.0054 моль) аскорбата натрия в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . К реакционной смеси прикапывали раствор 0.7 г (0.0027 моль) производного 6-метилурацила 2 в смеси 40 мл *t*-BuOH и 40 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 дней, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой, экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель отгоняли при пониженном давлении. Соединение 6 получили в виде аморфного порошка кремового цвета. Выход 2.0 г (87%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.05–2.16 м (22H, 6OAc,  $\text{H}_2\text{C}^8$ ,  $\text{H}_2\text{C}^{11}$ ), 2.23 с (3H,  $\text{H}_3\text{C}^{13}$ ), 2.75–2.88 м (4H,  $\text{H}_2\text{C}^9$ ,  $\text{H}_2\text{C}^{12}$ ), 3.86–4.04 м (4H,  $\text{H}_2\text{C}^7$ ,  $\text{H}_2\text{C}^{10}$ ), 4.18–4.26 м (2H,  $\text{H}^{5a}$ ,  $\text{H}^{5a'}$ ), 4.37–4.42 м (2H,  $\text{H}^{5b}$ ,  $\text{H}^{5b'}$ ), 4.44–4.49 м (2H,  $\text{H}^{4'}$ ,  $\text{H}^{4''}$ ), 5.54 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 5.56–5.64 м (2H,  $\text{H}^{2'}$ ,  $\text{H}^{2''}$ ), 5.78–5.83 м (2H,  $\text{H}^{3'}$ ,  $\text{H}^{3''}$ ), 6.12 д (2H,  $\text{H}^{1'}$ ,  $\text{H}^{1''}$ ,  $J$  3.7 Гц), 7.62 с (1H,  $\text{H}^{15}$ ), 7.68 с (1H,  $\text{H}^{17}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.6 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 19.79 ( $\text{C}^{13}$ ), 20.51 [ $2\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$ ], 20.58 [ $2\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$ ], 20.81 [ $2\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$ ], 22.83, 23.19, 26.79, 27.97, 40.68, 44.65 ( $\text{C}^7-\text{C}^{12}$ ), 63.16 ( $\text{C}^5$ ), 63.18 ( $\text{C}^{5a}$ ), 70.95 ( $\text{C}^4$ ), 71.02 ( $\text{C}^{4a}$ ), 74.38 ( $\text{C}^3$ ), 74.41 ( $\text{C}^{3a}$ ),

80.86 ( $\text{C}^2$ ), 80.93 ( $\text{C}^{2a}$ ), 89.94 ( $\text{C}^{1'}$ ), 90.06 ( $\text{C}^{1''}$ ), 101.77 ( $\text{C}^5$ ), 120.46 ( $\text{C}^{15}$ ), 120.55 ( $\text{C}^{17}$ ), 147.08 ( $\text{C}^{14}$ ), 148.01 ( $\text{C}^{16}$ ), 151.49 ( $\text{C}^6$ ), 152.24 ( $\text{C}^2$ ), 162.31 ( $\text{C}^4$ ), 169.34 [ $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$ ], 169.38 [ $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$ ], 169.53 [ $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$ ], 169.54 [ $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$ ], 170.44 [ $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$ ], 170.55 [ $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})$ ]. Масс-спектр ESI,  $m/z$ : 861.4 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 883.4 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ , 899.4 [ $M + \text{K}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 51.65; Н 5.70; N 13.10.  $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_{16}$ . Вычислено, %: С 51.62; Н 5.62; N 13.02.  $M$  860.82.

**1,3-Бис{[1- $\beta$ -*D*-рибофуранозил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-6-метилурацил (7).** К раствору 1.6 г (0.002 моль) соединения 6 в 10 мл абс. MeOH прикапывали свежеприготовленный 0.1 М раствор MeONa в MeOH до pH 8. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, периодически прикапывая дополнительные порции раствора MeONa в MeOH до достижения pH 7. Полноту протекания реакции контролировали методом ТСХ. Реакционную смесь нейтрализовывали ионообменной смолой Amberlyst 15, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Соединение 7 получили в виде аморфного порошка белого цвета. Выход 0.98 г (87%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.97–2.08 м (4H,  $\text{H}_2\text{C}^8$ ,  $\text{H}_2\text{C}^{11}$ ), 2.26 с (3H,  $\text{H}_3\text{C}^{13}$ ), 2.75 т (2H,  $\text{H}_2\text{C}^9$ ,  $J$  7.4 Гц), 2.80 т (2H,  $\text{H}_2\text{C}^{12}$ ,  $J$  7.3 Гц), 3.69 д.д (2H,  $\text{H}^{5a}$ ,  $\text{H}^{5a'}$ ,  $J$  12.2, 3.3 Гц), 3.81 д.д (2H,  $\text{H}^{5b}$ ,  $\text{H}^{5b'}$ ,  $J$  12.2, 3.2 Гц), 3.92 т (2H,  $\text{H}_2\text{C}^7$ ,  $J$  7.0 Гц), 3.97 т (2H,  $\text{H}_2\text{C}^{10}$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.09–4.15 м (2H,  $\text{H}^{4'}$ ,  $\text{H}^{4''}$ ), 4.31 т (2H,  $\text{H}^{2'}$ ,  $\text{H}^{2''}$ ,  $J$  4.6 Гц), 4.47 д.д (2H,  $\text{H}^{3'}$ ,  $\text{H}^{3''}$ ,  $J$  9.0, 4.8 Гц), 5.58 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 6.00 т (2H,  $\text{H}^{1'}$ ,  $\text{H}^{1''}$ ,  $J$  4.2 Гц), 8.03 с (1H,  $\text{H}^{15}$ ), 8.08 с (1H,  $\text{H}^{17}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.6 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ , м.д.: 19.72 ( $\text{C}^{13}$ ), 23.49, 23.86, 27.90, 28.83, 41.76, 45.69 ( $\text{C}^7-\text{C}^{12}$ ), 62.91 ( $\text{C}^5$ ), 62.94 ( $\text{C}^{5a}$ ), 71.91 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}^{4a}$ ), 76.99 ( $\text{C}^{3'}$ ,  $\text{C}^{3''}$ ), 87.08 ( $\text{C}^{2'}$ ,  $\text{C}^{2''}$ ), 94.29 ( $\text{C}^{1'}$ ,  $\text{C}^{1''}$ ), 101.75 ( $\text{C}^5$ ), 121.93 ( $\text{C}^{15}$ ), 122.09 ( $\text{C}^{17}$ ), 148.08 ( $\text{C}^{14}$ ), 148.51 ( $\text{C}^{16}$ ), 153.37 ( $\text{C}^6$ ), 154.85 ( $\text{C}^2$ ), 164.57 ( $\text{C}^4$ ). Масс-спектр ESI,  $m/z$ : 609.4 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 631.3 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ , 647.3 [ $M + \text{K}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 49.65; Н 5.83; N 18.30.  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_{10}$ . Вычислено, %: С 49.34; Н 5.96; N 18.41.  $M$  608.60.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре Avance-400 (Bruker, Германия) с рабочими частотами 400 ( $^1\text{H}$ ) и 100.6 ( $^{13}\text{C}$ ) МГц, калибровали по использованному растворителю ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ESI) получены на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Германия) с ионной ловушкой. Измерения проводили в режиме регистрации положительных ионов в диапазоне  $m/z$  от 70 до 3000. Напряжение на капил-

ляре распылителя составляло 3500 В. В качестве газа-осушителя использовали азот с температурой 250°C и расходом 10 л/мин. В качестве элюента использовали раствор состава метанол/вода (70:30, об.) со скоростью потока 0.2 мл/мин (хроматограф Agilent 1260, США). Анализируемый образец растворяли в метаноле до концентрации 10–6 г/л. Ввод образца в поток производился через инжектор Rheodyne 7725 (Rheodyne, США). Объем вводимой пробы 20 мкл. Для управления масс-спектрометром и сбора данных использовали программное обеспечение TrapControl 7.0 (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Данные обрабатывали с помощью программы DataAnalysis 4.0 SP4 (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Полноту протекания реакций и чистоту веществ контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil (ООО «Имид» Краснодар, Россия), вещества обнаруживали обработкой пластин 5%-ным раствором серной кислоты с последующим нагреванием до 120°C. Использовали коммерческие 6-метилурацил и D-рибозу (Acros, Бельгия).

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФ (грант № 19-13-00003).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Матюгина Е.С., Хандажинская А.Л., Кочетков С.Н. *Усп. хим.* **2012**, *81*, 729–746. [Matyugina E.S., Khandazhinskaya A.P., Kochetkov S.N. *Russ. Chem. Rev.* **2012**, *81*, 729–746.] doi 10.1070/RC2012v081n08ABEH004314
2. Hernández D., Boto A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *11*, 2201–2220. doi 10.1002/ejoc.201301731
3. Jahnz-Wechmann Z., Framski G., Januszczyk P., Boryski J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 388–396. doi 10.1016/j.ejmech.2014.12.026
4. Gish R.G. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *57*, 8–13. doi 10.1093/jac/dki405
5. Shmalenyuk E.R., Chernousova L.N., Karpenko I.L., Kochetkov S.N., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Chizhov A.O., Efremenkova O.V., Alexandrova L.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4874–4884. doi 10.1016/j.bmc.2013.07.003
6. Ruddaraju R.R., Murugulla A.C., Kotla R., Tirumalasetty M.C.B., Wudayagiri R., Donthabakthuni S., Maroju R., Baburao K., Parasa L.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 379–396. doi 10.1016/j.ejmech.2016.07.024
7. Семенов В.Э., Николаев А.Е., Крылова Е.С., Шарафутдинова Д.Р., Резник В.С. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 584–589. [Semenov V.E., Nikolaev A.E., Krylova E.S., Sharafutdinova D.R., Reznik V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 582–587.] doi 10.1134/S1070428012040203
8. Волошина А.Д., Семенов В.Э., Стробькина А.С., Кулик Н.В., Крылова Е.С., Зобов В.В., Резник В.С. *Биоорг. хим.* **2017**, *43*, 197–204. [Voloshina A.D., Semenov V.E., Strobikina A.S., Kulik N.V., Krylova E.S., Zobov V.V., Reznik V.S. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 170–176.] doi 10.1134/S1068162017020170
9. Gabdrakhmanov D.R., Samarkina D.A., Krylova E.S., Kapitanov I.V., Karpichev Y., Latypov S.K., Semenov V.E., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Zakharova L.Y. *J. Surfact. Deterg.* **2019**, *22*, 865–874. doi 10.1002/jsde.12257
10. Nisik F., Speciale G., Bernatdi A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6895–6906. doi 10.1002/chem.201200309

# The First Formal Analogue of Pyrimidine Nucleosides with Two Residues of D-Ribofuranose

R. R. Sharipova, L. F. Saifina, M. G. Belenok, V. E. Semenov, and V. E. Kataev\*

*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, 420088, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. Arbuzova 8*

*\*e-mail: kataev@iopc.ru*

Received June 25, 2019; revised November 21, 2019; accepted November 22, 2019

The reaction of 1,3-bis(pent-4-yn-1-yl)-6-methyluracil with 2',3',5'-tri-*O*-acetyl-b-D-ribofuranosylazide was synthesized by 1,3-bis{[1-(2',3',5'-tri-*O*-acetyl-b-D-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-yl]propyl}-6-methyluracil, which by removing acetyl protective groups with a solution of sodium methylate in methanol was converted into 1,3-bis[(1-b-D-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-yl]propyl]-6-methyluracil – the first formal analogue of pyrimidine nucleosides with two residues of D-ribofuranose

**Keywords:** nucleosides, nucleoside analogs, uracil, [3+2]-cycloaddition, click chemistry, 1,2,3-triazoles