

УДК 547.853.3 + 577.113.3

## ПЕРВЫЙ АНАЛОГ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ С ДВУМЯ НУКЛЕИНОВЫМИ ОСНОВАНИЯМИ И ДВУМЯ ОСТАТКАМИ D-РИБОФУРАНОЗЫ

© 2021 г. О. В. Андреева\*, 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»,  
Россия, 420088 Казань, ул. Арбузова, 8  
\*e-mail: andreeva@iopc.ru*

Поступила в редакцию 20.11.2020 г.

После доработки 25.11.2020 г.

Принята к публикации 27.11.2020 г.

Реакцией 1,5-бис[1-(проп-2-ин-1-ил)урацил-3-ил]пентана с 2',3',5'-три-*O*-ацетил- $\beta$ -D-рибофуранозил-азидом синтезирован 1,5-бис[[1-метил(2',3',5'-три-*O*-ацетил-1- $\beta$ -рибофуранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-урацил-3-ил]пентан, который в результате удаления ацетильных защитных групп раствором метилата натрия в метаноле превращен в первый аналог пиримидиновых нуклеозидов с двумя нуклеиновыми основаниями (урацил) и двумя остатками D-рибофуранозы.

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

**DOI:** 10.31857/S0514749221020166

Значение нуклеозидов в жизнедеятельности клетки трудно переоценить, ибо они являются «кирпичиками», из которых построены ДНК и РНК. Знания о структуре нуклеиновых кислот и их роли в синтезе белков побудили химиков к синтезу аналогов нуклеозидов в надежде, что они повлияют на биохимические процессы в инфицированных клетках, ингибируя репликацию вирусов и рост раковых опухолей. Начатые в конце 1950-х годов исследования продемонстрировали успешность этой гипотезы. За прошедшие 60 лет синтезированы огромные библиотеки нуклеозидных аналогов разнообразной структуры, десятки которых успешно используются для лечения вирусных инфекций и рака различных органов [1]. Синтез аналогов нуклеозидов осуществляется модификацией нативных нуклеозидов в трех направлениях: функционализация (модификация)

нуклеинового основания, сахарного остатка и модификация гликозидной связи [2–4]. Например, D-рибофуранозное или D-дезоксирибофуранозное кольцо заменяется на карбоциклическое [5] или гетероциклическое [6], а к нуклеиновому основанию аннелируются один или более гетероциклов [7], или само нуклеиновое основание заменяется на другой гетероцикл [8]. Известны и другие пути функционализации нуклеиновых оснований, приводящие к нетривиальным мультигетероциклическим структурам [9, 10].

Ранее нами синтезирован ряд неизвестных прежде аналогов пиримидиновых нуклеозидов, в которых гетероциклический фрагмент (урацил, тимин, 6-метилурацил, хиназолин-2,4-дион) соединен с одним [11–13] или двумя [14] D-рибофуранозными остатками 1,2,3-триазоловым мостиком и полиметиленовым линкером варьированной

длины. Некоторые из синтезированных соединений проявили умеренную *in vitro* противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1), Коксаки вируса В3 [12] и высокую *in vitro* цитотоксичность в отношении ряда раковых линий клеток человека [13].

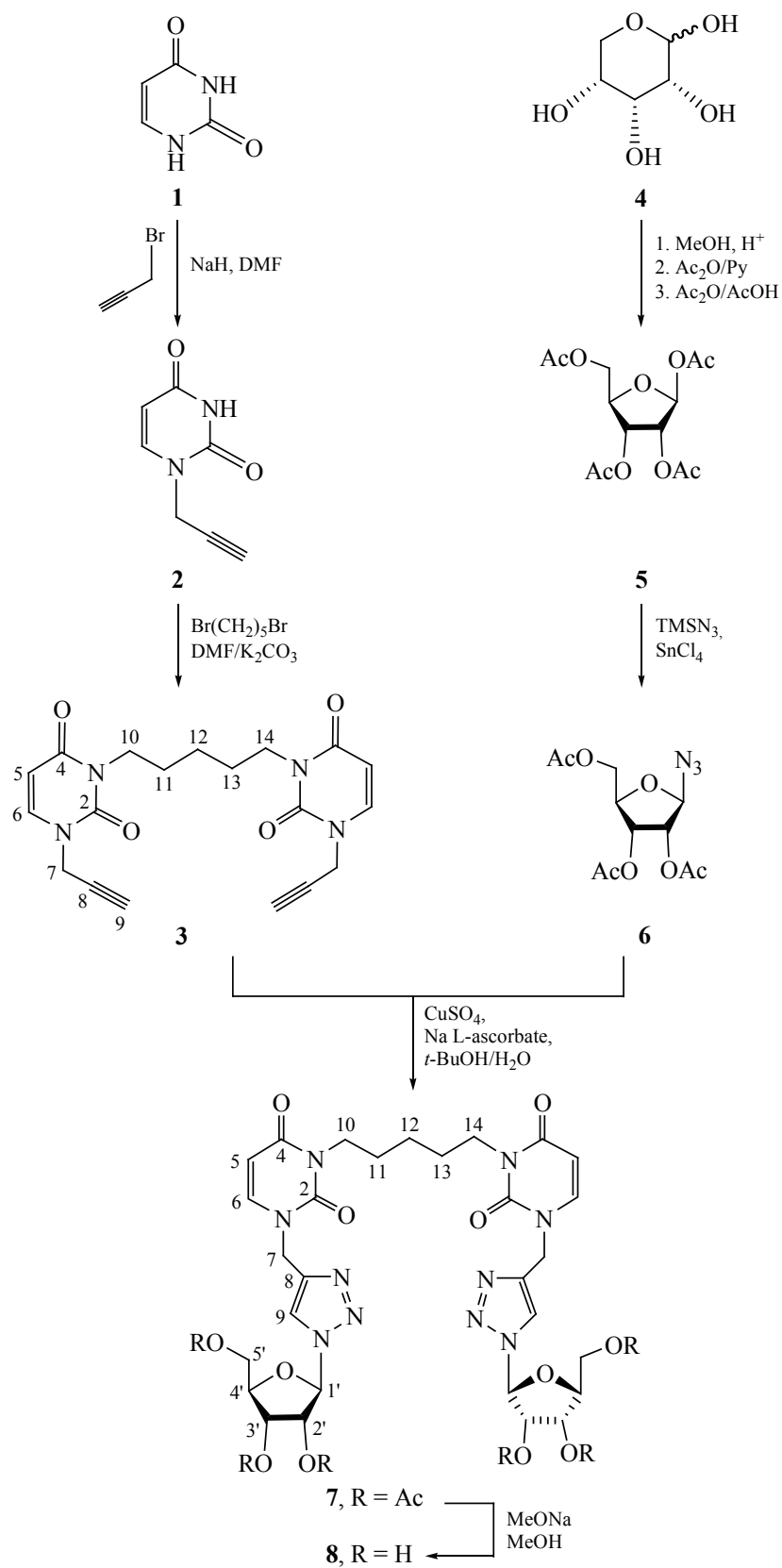
В настоящей работе представлен синтез первого аналога нуклеозидов **8**, содержащего два нуклеиновых основания (урацил) и два D-рибофуранозных остатка. Синтез проводили по конвергентной схеме, состоящей из пиримидиновой и углеводной ветвей (схема 1). В рамках пиримидиновой ветви урацил **1** алкилировали пропаргил бромидом аналогично [11] в присутствии гидрида натрия. Взаимодействием полученного 1-пропаргилурацила **2** с 1,5-дибромпентаном получали с выходом 50% диурацил **3**. По аналогии с [11], в рамках углеводной ветви коммерческую D-рибозу **4** превращали в 1,2,3,5-тетраацетат β-D-рибофуранозы **5**, реакцией которого с триметилсилилазидом (TMSN<sub>3</sub>) в присутствии тетраоксида олова получали азид 2,3,5-триацетата β-D-рибофуранозы **6**. На финальной стадии взаимодействием диалкина **3** с азидом **6** в условиях катализируемой медью реакции азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) [15, 16] с выходом 96% получили соединение **7**. Последующим удалением ацетильной защиты гидроксильных групп с выходом 84% получен первый аналог пиримидиновых нуклеозидов с двумя нуклеиновыми основаниями (урацил) и двумя остатками D-рибофуранозы **8** (схема 1). Аномерные протоны аналогов нуклеозидов **7** и **8** в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H резонировали в виде дублетов при 6.14 и 6.03 м.д. с вицинальными константами 3.9 Гц, что указывало на существование соединений **7** и **8** в виде индивидуальных β-изомеров [17].

**1,5-Бис[1-(проп-2-ин-1-ил)урацил-3-ил]пентан (3)**. К смеси 1.0 г (6.7 ммоль) 1-(проп-2-ин-1-ил)урацила **2** [18], 0.92 г (6.6 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 40 мл абсолютного ДМФА прикапывали 0.80 г (3.5 ммоль) 1,5-дибромпентана в 15 мл абсолютного ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при температуре 65–70°C в течение 24 ч. Растворитель упаривали, в остаток добавляли 100 мл СНCl<sub>3</sub>, осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали до 20 мл, и хроматографировали на SiO<sub>2</sub> (60 mesh), элюируя колонку последовательно пе-

тролейным эфиром (легкие фракции) и смесью (об %) петролейный эфир–этилацетат 1.5:1. Из фракций смеси растворителей получали 0.60 г (50%) целевого продукта, т.пл. 148°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.39–1.42 м (2H, H<sub>2</sub>C<sup>12</sup>), 1.64–1.68 м (4H, H<sub>2</sub>C<sup>11</sup>, H<sub>2</sub>C<sup>13</sup>), 2.48 т (2H, 2HC<sup>9</sup>, <sup>4</sup>J 1.6 Гц), 3.94 т (4H, H<sub>2</sub>C<sup>10</sup>, H<sub>2</sub>C<sup>14</sup>, <sup>J</sup> 7.7 Гц), 4.56 д (4H, 2H<sub>2</sub>C<sup>7</sup>, <sup>4</sup>J 1.6 Гц), 5.77 д (2H, 2HC<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J 8.4 Гц), 7.40 д (2H, 2HC<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J 7.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.6 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 23.62 (C<sup>12</sup>), 27.35 (C<sup>11</sup>, C<sup>13</sup>), 37.80 (C<sup>10</sup>, C<sup>14</sup>), 41.29 (2C<sup>7</sup>), 75.31 (2C<sup>9</sup>), 76.17 (2C<sup>8</sup>), 102.59 (2C<sup>5</sup>), 140.26 (2C<sup>6</sup>), 151.05 (2C<sup>2</sup>), 162.64 (2C<sup>4</sup>). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 369.2 [*M* + H]<sup>+</sup>, 391.2 [*M* + Na]<sup>+</sup>, 407.2 [*M* + K]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 61.88; H 5.60; N 15.13. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 61.95; H 5.47; N 15.21. *M* 368.15.

**1,5-Бис{[1-метил(2',3',5'-три-*O*-ацетил-1-β-рибофуранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]урацил-3-ил}пентан (7)**. Раствор 0.32 г (1.2 ммоль) CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O в 2 мл воды и 0.28 г (1.4 ммоль) аскорбата натрия в 2 мл воды прибавляли при перемешивании к раствору 0.25 г (0.68 ммоль) соединения **3** и 0.4 г (1.3 ммоль) азида 2.3.5-триацетил-β-D-рибофуранозы **6** [14, 19] в 40 мл смеси *t*-BuOH–H<sub>2</sub>O 1:1. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 40°C, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой, экстрагировали СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический слой промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли при пониженном давлении, получали соединение **7** в виде белого аморфного порошка. Выход 0.64 г (96%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.31–1.38 м (2H, H<sub>2</sub>C<sup>12</sup>), 1.59–1.72 м (4H, H<sub>2</sub>C<sup>11</sup>, H<sub>2</sub>C<sup>13</sup>), 2.09, 2.10, 2.11 с (18H, 6OAc), 3.89 т (4H, H<sub>2</sub>C<sup>10</sup>, H<sub>2</sub>C<sup>14</sup>, <sup>J</sup> 7.4 Гц), 4.22 д.д (2H, 2H<sup>5b</sup>, <sup>J</sup> 12.1, 4.4 Гц), 4.39 д.д (2H, 2H<sup>5a</sup>, <sup>J</sup> 12.3, 3.0 Гц), 4.43–4.49 м (2H, 2H<sup>4</sup>), 4.98 д.д (4H, 2H<sub>2</sub>C<sup>7</sup>, <sup>J</sup> 26.3, 14.8 Гц), 5.60 т (2H, 2H<sup>2</sup>, <sup>J</sup> 5.5 Гц), 5.71 д (2H, 2H<sup>5</sup>, <sup>J</sup> 8.2 Гц), 5.78–8.82 м (2H, 2H<sup>3</sup>), 6.14 д (2H, 2H<sup>1</sup>, <sup>J</sup> 3.9 Гц), 7.41 д (2H, 2H<sup>6</sup>, <sup>J</sup> 7.7 Гц), 7.92 с (2H, 2H<sup>9</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.6 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 20.35 [2H<sub>3</sub>C–C(O)], 20.41 [2H<sub>3</sub>C–C(O)], 20.63 [2H<sub>3</sub>C–C(O)], 24.21 (C<sup>12</sup>), 27.21 (C<sup>11</sup>, C<sup>13</sup>), 41.06 (C<sup>10</sup>, C<sup>14</sup>), 44.00 (2C<sup>7</sup>), 62.83 (2C<sup>5</sup>), 70.69 (2C<sup>2</sup>), 74.33 (2C<sup>3</sup>), 80.98 (2C<sup>4</sup>), 90.18 (2C<sup>1</sup>), 102.27 (2C<sup>5</sup>), 123.24 (2C<sup>9</sup>), 141.80 (2C<sup>6</sup>), 142.47 (2C<sup>8</sup>), 151.43 (2C<sup>2</sup>), 162.74 (2C<sup>4</sup>), 169.16 [2H<sub>3</sub>C–C(O)], 169.36 [2H<sub>3</sub>C–C(O)], 170.31 [2H<sub>3</sub>C–C(O)]. Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z*:

Схема 1



993.1  $[M + Na]^+$ . Найдено, %: С 50.67; Н 5.25; N 14.49.  $C_{41}H_{50}N_{10}O_{18}$  Вычислено, %: С 50.72; Н 5.19; N 14.43.  $M$  970.33.

**1,5-Бис{[1-метил(1- $\beta$ -рибофуранозил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]урацил-3-ил}пентан (8)**. Свежеприготовленный 0.1 М раствор MeONa в MeOH прикапывали к раствору 0.4 г (0.4 ммоль) соединения **7** в 15 мл абс. MeOH до значения pH 8–9. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Полноту протекания реакции контролировали методом ТСХ. Реакционную смесь нейтрализовывали ионообменной смолой Amberlyst 15, фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении и получали соединение **8** в виде пены. Выход 0.25 г (84%). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CD_3OD$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.25–1.32 м (2H,  $H_2C^{12}$ ), 1.57–1.64 м (4H,  $H_2C^{11}$ ,  $H_2C^{13}$ ), 3.67 д.д (2H,  $2H^{5b}$ ,  $J$  12.1, 4.4 Гц), 3.79 д.д (2H,  $2H^{5a}$ ,  $J$  12.1, 3.3 Гц), 3.87 т (4H,  $H_2C^{10}$ ,  $H_2C^{14}$ ,  $J$  6.8 Гц), 4.08–4.14 м (2H,  $2H^4$ ), 4.30 т (2H,  $2H^2$ ,  $J$  4.9 Гц), 4.50 т (2H,  $2H^3$ ,  $J$  4.2 Гц), 5.04 с (4H,  $2H_2C^7$ ), 5.71 д (2H,  $2H^5$ ,  $J$  8.2 Гц), 6.03 д (2H,  $2H^1$ ,  $J$  3.9 Гц), 7.67 д (2H,  $2H^6$ ,  $J$  7.7 Гц), 8.26 с (2H,  $2H^9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100.6 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 25.14 ( $C^{12}$ ), 28.17 ( $C^{11}$ ,  $C^{13}$ ), 42.05 ( $C^{10}$ ,  $C^{14}$ ), 45.13 ( $2C^7$ ), 62.86 ( $2C^5$ ), 71.94 ( $2C^2$ ), 77.07 ( $2C^3$ ), 87.27 ( $2C^4$ ), 94.45 ( $2C^1$ ), 102.20 ( $2C^5$ ), 124.17 ( $2C^9$ ), 143.93 ( $2C^8$ ), 144.93 ( $2C^6$ ), 152.82 ( $2C^2$ ), 165.35 ( $2C^4$ ). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : 741.0  $[M + Na]^+$ . Найдено, %: С 48.41; Н 5.41; N 19.33.  $C_{29}H_{38}N_{10}O_{12}$  Вычислено, %: С 48.47; Н 5.33; N 19.49.  $M$  718.27.

Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  регистрировали на спектрометре Avance 400 и Avance 600 (Bruker, Германия) с рабочими частотами 600 ( $^1H$ ), 400 ( $^1H$ ) и 100 ( $^{13}C$ ) МГц, с калибровкой по использованному растворителю ( $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ESI) получали 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 капилляре распылителя составляло 3500 В. В качестве газа-осушителя использовали азот с температурой 250°C и расходом 10 л мин $^{-1}$ . В качестве элюента использовали раствор состава метанол–вода (70:30, об.) со скоростью потока 0.2 мл/мин

(хроматограф Agilent 1260, США). Масс-спектры МАЛДИ получали на масс-спектрометре Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия), оснащенном лазером Nd:YAG ( $\lambda$  355 нм, частота 100 Гц), в линейном режиме с регистрацией положительно заряженных ионов. Масс-спектры получали с ускоряющим напряжением 25 кВ и временем задержки экстракции ионов 30 нс. Использовали металлическую мишень MTP AnchorChip<sup>TM</sup>. Полноту протекания реакций и чистоту веществ контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинах Alugram Xtra SIL G/UV (Германия), вещества визуализировали в УФ свете или обработкой пластин 5% раствором серной кислоты с последующим нагреванием до 120°C. Использовали коммерческие урацил и D-рибозу (Acros, Бельгия).

## ВЫВОДЫ

Впервые синтезирован аналог пиримидиновых нуклеозидов, представляющий собой два N1-(D-рибофуранозил-1,2,3-триазол-4-ил)метилурацильных блока, соединенных по атомам N<sup>3</sup> пентаметиленовым спейсером.

## БЛАГОДАРНОСТИ

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

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант 19-13-00003).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pastuch-Gawołek G., Gillner D., Krol E., Walczak K., Wandzik I. *Eur. J. Pharm.* **2019**, 865, 172747. doi 10.1016/j.ejphar.2019.172747
2. Seley-Radtke K.L., Yates M.K. *Antivir. Res.* **2018**, 154, 66–86. doi 10.1016/j.antiviral.2018.04.004
3. Yates M.K., Seley-Radtke K.L. *Antivir. Res.* **2019**, 162, 5–21. doi 10.1016/j.antiviral.2018.11.016
4. Clercq E., Li G. *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, 29, 695–747. doi 10.1128/CMR.00102-15
5. 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/rc2012v081n08abeh004)314
6. Hernández D., Boto A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *11*, 2201–2220. doi 10.1002/ejoc.201301731
  7. Jahnz-Wechmann Z., Framski G., Januszczak P., Boryski J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 388–396. doi 10.1016/j.ejmech.2014.12.026
  8. Morsy H.A., Mohammed S.M., Abdel Hamid A.M., Moustafa A.H., El-Sayed H.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 143–147. doi 10.1134/S1070428020010224
  9. Semenov V.E., Giniyatullin R.Kh., Reznik V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 309–310. doi 10.1134/S1070428009020302
  10. Krylova E.S., Semenov V.E., Galyametdinova D.R., Akamsin V.D., Sharafutdinova D.R., Reznik V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 746–752. doi 10.1134/S1070428011050149
  11. Andreeva O.V., Belenok M.G., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Dobrynin A.B., Sharipova R.R., Voloshina A.D., Saifina A.F., Gubaidullin A.T., Khairutdinov B.I., Zuev Y.F., Semenov V.E., Kataev V.E. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151276. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151276
  12. Andreeva O.V., Garifullin B.F., Zarubaev V.V., Slita A.V., Yesaulkova I. L., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Belenok M.G., Semenov V.E., Kataev V.E. *Mol. Divers.* **2020**. doi 10.1007/s11030-020-10141-y
  13. Strobykina I.Y., Andreeva O.V., Belenok M.G., Semenova M.N., Semenov V.V., Chuprov-Netochin R.N., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Dobrynin A.B., Semenov V.E., Kataev V.E. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 2203–2217. doi 10.1007/s00044-020-02629-x
  14. Шарипова Р.Р., Сайфина Л.Ф., Беленок М.Г., Семенов В.Э., Караев В.Е. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 148–152. [Sharipova R.R., Saifina L.F., Belenok M.G., Semenov V.E., Kataev V.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 181–184.] doi 10.1134/S1070428020010285
  15. Wilkinson B.L., Bornaghi L.F., Poulsen S.-A., Houston T.A. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 8115–8125. doi 10.1016/j.tet.2006.06.001
  16. 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
  17. Nisik F., Speciale G., Bernatdi A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6895–6906. doi 10.1002/chem.201200309
  18. Lazrek H.B., Taourirte M., Oulih T., Barascut J.L., Imbach J.L., Pannecouque C., Witrouw M., Clercq E. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* **2001**, *20*, 1949–1960. doi 10.1081/NCN-100108325
  19. Nisik F., Speciale G., Bernatdi A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6895–6906. doi 10.1002/chem.201200309

# The First Analog of Pyrimidine Nucleosides with Two Nucleobases and Two D-Ribofuranose Residues

O. V. Andreeva\*, L. F. Saifina, M. G. Belenok, V. E. Semenov, and V. E. Kataev

*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry,  
Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences",  
ul. Arbuzova, 8, Kazan 420088 Russia  
\*e-mail: andreeva@iopc.ru*

Received November 20, 2020; revised November 25, 2020; accepted November 27, 2020

The reaction of 1,5-bis[1-(prop-2-yn-1-yl)uracil-3-yl]pentane with 2',3',5'-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosylazide followed by removing of acetyl protective groups with a solution of sodium methylate in methanol afforded 1,5-bis{[1-methyl( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-yl]uracil-3-yl}pentane which is the first analogue of pyrimidine nucleosides with two nucleobases and two residues of D-ribofuranose.

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