



УДК 577.113.3.017

# $N^4$ -( $\omega$ -АМИНОАЛКИЛ)- И $N^4$ -( $\omega$ -ДАНСИЛАМИНОАЛКИЛ)-5-МЕТИЛ-2'-ДЕЗОКСИЦИТИДИНЫ

© 2025 г. Д. А. Макаров\*,<sup>#</sup>, М. В. Ясько\*, И. Л. Карпенко\*, Я. В. Ткачев\*,  
Б. Ф. Васильева\*\*, 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

Поступила в редакцию 16.06.2025 г.

После доработки 27.06.2025 г.

Принята к публикации 28.06.2025 г.

Синтезированы новые производные  $N^4$ -(додецил)-5-метил-2'-дезоксцитидина, содержащие терминальные аминогруппы в алкильном линкере. Показано, что они могут быть удобными синтонами для последующего введения дансильных флюорофорных групп. Одно из  $N^4$ - $\omega$ -дансиламиноалкильных производных показало умеренную противобактериальную активность в отношении штамма *Mycobacterium smegmatis* и может быть использовано для изучения субклеточной локализации данного рода соединений

**Ключевые слова:** 5-диметиламинонафталин-1-сульфонильная группа, противобактериальная активность

**DOI:** 10.7868/S1998286025060113

## ВВЕДЕНИЕ

Производные нуклеозидов широко используются для разработки на их основе лекарственных препаратов. Они обладают установленными противовирусной [1] и противоопухолевой [2] активностями. К настоящему времени появляется все больше сообщений о противобактериальной (в том числе противотуберкулезной) и противогрибковой активности подобного рода соединений [3–9]. Ранее, нами были получены  $N^4$ -алкильные производные 2'-дезоксцитидина и цитидина, проявившие значительную ингибирующую активность в отношении грамположительных бактерий, включая лекарственно-устойчивые штаммы *S. aureus* и *M. smegmatis*, а также плесневых грибов [10–12]. На данный момент точный механизм их действия остается невыясненным. Однако в наших работах показано, что одними из возможных мишеней действия производных нуклеозидов могут выступать прямое или опосредованное воздействие на бактериальную клеточную стенку [13].

Один из методов выяснения механизмов действия биологически активных молекул и, как следствие, повышения их эффективности в качестве лекарственных средств – это выявление субклеточной локализации низкомолекулярных соединений. За последние десятилетия разработаны эффективные методы визуального детектирования соединений в живых системах [14].

В настоящем сообщении разработан метод получения удобных синтонов для введения маркерных групп в модифицированные пиримидиновые 2'-дезоксинуклеозиды. Нами синтезированы  $N^4$ -( $\omega$ -аминоалкил)-5-метил-2'-дезоксцитидины, и для исследования субклеточной локализации получены их  $N^4$ - $\omega$ -дансиламиноалкильные производные.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Химический синтез

На первой стадии был проведен синтез производных  $N^4$ -алкилцитидинов (III), (IV), содержащих

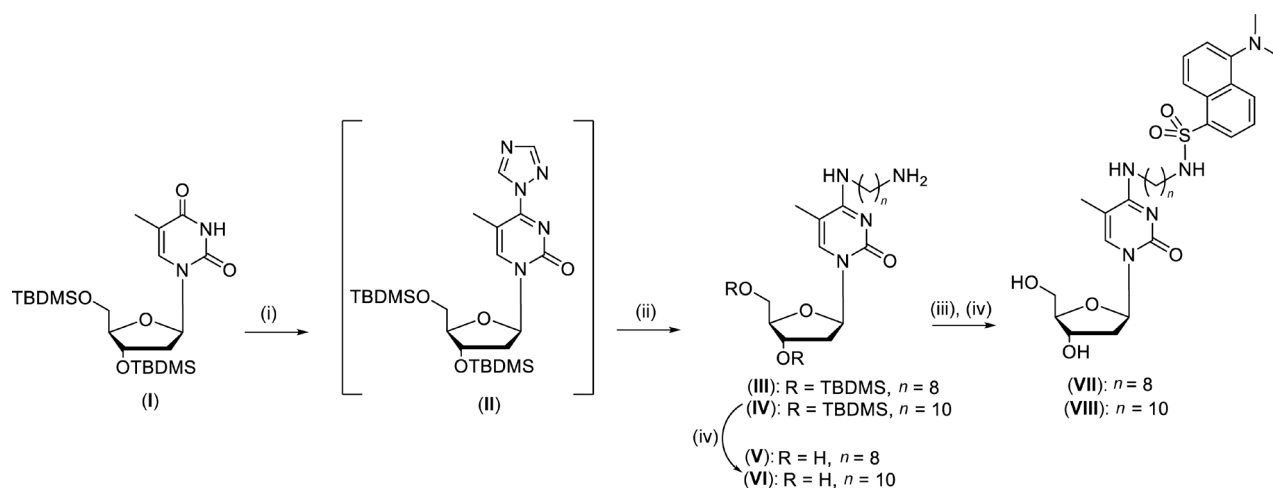
Сокращения: DIPEA – диизопропилэтиламин; Dns – 5-диметиламинонафталин-1-сульфонил (дансил); DnsCl – 5-диметиламинонафталин-1-сульфонил хлорид; TBAF – тетрабутиламмоний фторид; CD<sub>50</sub> – цитотоксическая доза.

<sup>#</sup> Автор для связи (тел.: +7 (939) 701-93-96, факс: +7 (499) 135-14-05, эл. почта: dmitmakarov\_97@mail.ru).

свободную концевую аминогруппу, отнесенную от пиримидинового основания с помощью линкера. Активацию исходного 3',5'-ди-*O*-*трет*-бутилдиметилсилил-2'-дезоксиуридина (I) проводили по методу [15, 16]. Производные (III), (IV) получены конденсацией активированного нуклеозида (II) с избытками соответствующих диаминов с выходами 60–70% (схема 1).

Полученные производные (III), (IV) далее вводили в реакцию с дансилхлоридом в диоксане. Данная реакция протекала в течение 3 ч при комнатной температуре. Удаление *трет*-бутилдиметил-

силсилильных защитных групп с помощью фторида тетрабутиламмония приводило к получению как деблокированных нуклеозидов (V), (VI), так и целевых соединений (VII), (VIII) (схема 1) с выходами до 60% за две стадии в случае дансильированных производных. Синтезированные производные выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Структура и чистота полученных соединений подтверждена с помощью УФ-,  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения.



**Схема 1.** Реагенты и условия: (i) 1,2,4-триазол, 2-хлорфенилдихлорфосфат, пиридин, р.т., 16 ч; (ii)  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ , DIPEA, диоксан, р.т., 16 ч; (iii) DnsCl, DIPEA, диоксан, р.т., 3 ч; (iv) TBAF  $\times 3\text{H}_2\text{O}$ , диоксан, р.т., 12 ч.

**Цитотоксичность синтезированных соединений.** Цитотоксичность синтезированных соединений ( $\text{CD}_{50}$ ) оценивали с помощью МТТ-теста [17] на клеточной линии *A 549*. Все полученные производные продемонстрировали низкую цитотоксическую активность в концентрациях больших или равных 100 мкМ.

**Изучение антибактериального действия полученных соединений.** Антибактериальное действие полученных соединений изучали по их способности ингибировать *in vitro* рост ряда микроорганизмов (семи грамположительных и двух грамотрицательных бактерий [18]). Перечень микроорганизмов приведен в экспериментальной части.

Из-за низкой растворимости исследуемых веществ в воде, их растворяли в системе растворителей метанол-вода (3 : 7,  $v/v$ ). Добавление 10% применяемой смеси растворителей к инкубационной

смеси не оказывало токсического действия на тест-штаммы изучаемых микроорганизмов. Полученные соединения в максимальных концентрациях (0.2 мМ) не ингибировали большинство изученных микроорганизмов, за исключением производного (VII), подавляющего рост *Mycobacterium smegmatis* при концентрации 0.095 мМ.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерческие реактивы фирм “Fluka” (Германия), “Sigma-Aldrich” (США) и “Acros Organics” (США). Колоночную хроматографию проводили с использованием силикагеля Kieselgel 60 (40–63 мкм) (Merck, Германия). Спектры ЯМР ( $\delta$ , м.д., КССВ, Гц) регистрировали в  $\text{DMSO}-d_6$  на спектрометре Avance III (Bruker, США) с рабочей частотой 300 МГц для  $^1\text{H}$ -ЯМР (внутренний стандарт— $\text{Me}_4\text{Si}$ ), 75 МГц для  $^{13}\text{C}$ -ЯМР

(внутренний стандарт –  $\text{Me}_4\text{Si}$ ). ТСХ проводили на пластинках Мерск в системах хлороформ–этанол (4 : 1) (**A**), хлороформ–этанол (15:1) (**B**), хлороформ–этанол (3 : 2) (**B**). УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре SF-102 (Akvilon, Россия) в метаноле. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе Bruker Daltonics micrOTOF-Q II (Bruker, США) методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных ионах. Напряжение на капилляре: 4500 В; диапазон сканирования масс:  $m/z$  50–2500 Да; калибровка: внешняя (LC/MS Calibration standard for ESI-TOF, Agilent); давление на распылителе: 0.4 бар; скорость потока: 3 мкл/мин; газ-распылитель: азот (4 л/мин); температура интерфейса: 180°C. Образцы подавались в распылительную камеру масс-спектрометра после жидкостного хроматографа Agilent 1260 (Agilent, США), оснащенного колонкой Agilent Poroshell 120 EC-C18 ( $3.0 \times 50$  мм; 2.7 мкм); скорость потока 0.2 мл/мин; образцы веществ подавались в ВЭЖХ-хроматограф из раствора в метаноле (5 мкл).

**Общий метод синтеза 3',5'-ди-О-трет-бутилдиметилсилил- $N^4$ -( $\omega$ -аминоалкил)-5-метил-2'-дезокситидинов (**III**), (**IV**).** К охлажденному до 0°C раствору исходного нуклеозида (**I**) (1 экв) и 1,2,4-триазола (6 экв) в сухом пиридине (10 мл) добавляли 2-хлорфенилдихлорфосфат (2.2 экв) и оставляли полученную смесь при перемешивании в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем раствор упаривали, остаток экстрагировали в слоях хлороформа и 0.5 М водного раствора гидрокарбоната натрия. Органический слой отбирали, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , после чего упаривали в вакууме, а затем растворяли полученный остаток в безводном диоксане (5 мл). К полученному раствору добавляли соответствующий диамин (5 экв), диизопропилэтиламин (5 экв) и оставляли при комнатной температуре в течение 16 ч. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии, элюируя системой (**A**).

**3',5'-Ди-О-трет-бутилдиметилсилил- $N^4$ -( $\omega$ -аминооктил)-5-метил-2'-дезокситидин (**III**)** получен взаимодействием 3',5'-ди-О-трет-бутилдиметилсилил-5-метил-2'-дезоксинуридина (**I**) (200 мг, 0.426 ммоль), 1,2,4-триазола (175 мг, 2.56 ммоль), 2-хлорфенилдихлорфосфата (230 мг, 0.15 мл, 0.936 ммоль), 1,8-октандиамина (310 мг, 2.13 ммоль) и диизопропилэтиламина (0.37 мл,

2.13 ммоль) с выходом 170 мг (67%). ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.33 (с, 1H, 6-H), 7.19 (т,  $J=5.7$  Гц, 1H, 4-NH), 6.20 (т,  $J=6.9$  Гц, 1H, 1'-H), 4.35 (тд,  $J=4.4, 2.4$  Гц, 1H, 3'-H), 3.83–3.66 (м, 3H, 4'-H, 5'- $\text{CH}_2$ ), 3.38–3.24 (м, 2H,  $\alpha$ - $\text{CH}_2$ ), 2.82–2.68 (м, 2H,  $\alpha'$ - $\text{CH}_2$ ), 2.10–1.99 (м, 2H, 2'-H), 1.85 (д,  $J=1.1$  Гц, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ), 1.64–1.45 (м, 4H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ,  $\beta'$ - $\text{CH}_2$ ), 1.35–1.25 (м, 8H,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 0.95–0.78 (м, 18H, 2'-Bu), 0.13–0.03 (м, 12H, 4 $\text{CH}_3$ ).

**3',5'-Ди-О-трет-бутилдиметилсилил- $N^4$ -( $\omega$ -аминодецил)-5-метил-2'-дезокситидин (**IV**)** получен взаимодействием 3',5'-ди-О-трет-бутилдиметилсилил-5-метил-2'-дезоксинуридина (**I**) (200 мг, 0.426 ммоль), 1,2,4-триазола (175 мг, 2.56 ммоль), 2-хлорфенилдихлорфосфата (230 мг, 0.15 мл, 0.936 ммоль), 1,10-декандиамина (370 мг, 2.13 ммоль) и диизопропилэтиламина (0.37 мл, 2.13 ммоль) с выходом 186 мг (70%). ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.33 (с, 1H, 6-H), 7.19 (т,  $J=5.7$  Гц, 1H, 4-NH), 6.19 (т,  $J=6.9$  Гц, 1H, 1'-H), 4.35 (тд,  $J=4.4, 2.4$  Гц, 1H, 3'-H), 3.85–3.66 (м, 3H, 4'-H, 5'- $\text{CH}_2$ ), 3.36–3.24 (м, 2H,  $\alpha$ - $\text{CH}_2$ ), 2.85–2.69 (м, 2H,  $\alpha'$ - $\text{CH}_2$ ), 2.10–1.96 (м, 2H, 2'-H), 1.85 (д,  $J=1.0$  Гц, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ), 1.64–1.43 (м, 4H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ,  $\beta'$ - $\text{CH}_2$ ), 1.39–1.17 (м, 12H,  $(\text{CH}_2)_6$ ), 0.98–0.82 (м, 18H, 2'-Bu), 0.14–0.03 (м, 12H, 4 $\text{CH}_3$ ).

**Общий метод введения дансильных групп.** Исходный нуклеозид (1 экв) растворяли в сухом диоксане, полученный раствор продували аргоном и добавляли дансилхлорид (1.2 экв) и диизопропилэтиламин (1 экв) при перемешивании. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре в течение 3 ч. После прохождения реакции добавляли тригидрат фторида тетрабутиламмония (1.1 экв) и оставляли при комнатной температуре в течение 12 ч. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя системой (**B**).

**$N^4$ -( $\omega$ -Дансиламинооктил)-5-метил-2'-дезокситидин (**VII**)** получен взаимодействием соединения (**III**) (290 мг, 0.48 ммоль), дансилхлорида (157 мг, 0.58 ммоль), диизопропилэтиламина (0.084 мл, 0.48 ммоль) и затем тригидрата фторида тетрабутиламмония (166 мг, 0.53 ммоль) с выходом 150 мг (53%). УФ:  $\lambda_{\text{max}} = 278$  нм ( $\epsilon$  12900). ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.46 (дт,  $J=8.5, 1.1$  Гц, 1H, 4''-H (Dns)), 8.31 (дт,  $J=8.7, 0.9$  Гц, 1H, 8''-H (Dns)), 8.10 (дд,  $J=7.3, 1.3$  Гц, 1H, 2''-H (Dns)), 7.83 (т,  $J=5.7$  Гц, 1H, NH-Dns), 7.67–7.51 (м, 3H, 3''-H, 7''-H (Dns), 6-H), 7.25

(дд,  $J = 7.6, 0.9$  Гц, 1H, 6''-H (Dns)), 7.05 (т,  $J = 5.7$  Гц, 1H, 4-NH), 6.18 (дд,  $J = 7.6, 6.0$  Гц, 1H, 1'-H), 5.15 (д,  $J = 4.2$  Гц, 1H, 3'-OH), 4.95 (т,  $J = 5.3$  Гц, 1H, 5'-OH), 4.27-4.16 (м, 1H, 3'-H), 3.75 (кв,  $J = 3.7$  Гц, 1H, 4'-H), 3.67-3.48 (м, 2H, 5'-CH<sub>2</sub>), 3.29-3.21 (м, 2H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 2.82 (с, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.81-2.72 (м, 2H,  $\alpha'$ -CH<sub>2</sub>), 2.17-1.90 (м, 2H, 2'-H), 1.84 (д,  $J = 1.0$  Гц, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 1.53-1.36 (м, 2H,  $\beta'$ -CH<sub>2</sub>), 1.31-1.18 (м, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.18-0.84 (м, 8H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.57 (C-4), 155.00 (C-2), 151.30 (C-5''(Dns)), 137.13 (C-6), 136.25 (C-1''(Dns)), 129.27 (C-9''(Dns)), 129.11 (C-2''(Dns)), 129.05 (C-4''(Dns)), 128.19 (C-10''(Dns)), 127.67 (C-7''(Dns)), 123.48 (C-3''(Dns)), 119.18 (C-8''(Dns)), 115.01 (C-6''(Dns)), 101.57 (C-5), 87.02 (C-4'), 84.53 (C-1'), 70.43 (C-3'), 61.40 (C-5'), 45.02 ( $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 42.26 (C-2'), 28.88, 28.54, 28.31, 26.27, 25.76 ((CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>), 13.10 (5-CH<sub>3</sub>). MS (ESI) рассчитано для C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S 602.3007 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, найдено 602.3000.

**$N^4$ -( $\omega$ -Дансиламинодецил)-5-метил-2'-дезоксигуанидин (VIII)** получен взаимодействием соединения (IV) (260 мг, 0.42 ммоль), дансилхлорида (123 мг, 0.45 ммоль), диизопропилэтиламина (0.072 мл, 0.42 ммоль) и затем тригидрата фторида тетрабутиламмония (144 мг, 0.45 ммоль) с выходом 150 мг (57%). УФ:  $\lambda_{\max} = 278$  нм ( $\epsilon$  12900). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.46 (дт,  $J = 8.5, 1.1$  Гц, 1H, 4''-H (Dns)), 8.31 (дт,  $J = 8.7, 1.0$  Гц, 1H, 8''-H (Dns)), 8.10 (дд,  $J = 7.3, 1.3$  Гц, 1H, 2''-H (Dns)), 7.82 (т,  $J = 5.7$  Гц, 1H, NH-Dns), 7.67-7.53 (м, 3H, 3''-H, 7''-H (Dns), 6-H), 7.25 (дд,  $J = 7.6, 0.9$  Гц, 1H, 6''-H (Dns)), 7.09 (т,  $J = 5.7$  Гц, 1H, 4-NH), 6.18 (дд,  $J = 7.6, 6.0$  Гц, 1H, 1'-H), 5.15 (д,  $J = 4.2$  Гц, 1H, 3'-OH), 4.96 (т,  $J = 5.3$  Гц, 1H, 5'-OH), 4.28-4.16 (м, 1H, 3'-H), 3.75 (кв,  $J = 3.7$  Гц, 1H, 4'-H), 3.66-3.48 (м, 2H, 5'-CH<sub>2</sub>), 3.31-3.22 (м, 2H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 2.83 (с, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.81-2.71 (м, 2H,  $\alpha'$ -CH<sub>2</sub>), 2.06 (ддд,  $J = 13.1, 6.0, 3.2$  Гц, 1H, 2'-Ha), 1.96 (ддд,  $J = 13.3, 7.7, 6.0$  Гц, 1H, 2'-Hb), 1.85 (д,  $J = 1.1$  Гц, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 1.56-1.37 (м, 2H,  $\beta'$ -CH<sub>2</sub>), 1.31-1.15 (м, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.13-0.90 (м, 12H, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.57 (C-4), 154.98 (C-2), 151.31 (C-5''(Dns)), 137.16 (C-6), 136.26 (C-1''(Dns)), 129.28 (C-9''(Dns)), 129.12 (C-2''(Dns)), 129.05 (C-4''(Dns)), 128.22 (C-10''(Dns)), 127.68 (C-7''(Dns)), 123.49 (C-3''(Dns)), 119.19 (C-8''(Dns)), 115.01 (C-6''(Dns)), 101.59 (C-5), 87.03 (C-4'), 84.54 (C-1'), 70.43 (C-3'), 61.40 (C-5'), 45.02 ( $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 42.26 (C-2'), 28.78, 28.57, 28.33, 26.42, 25.76

((CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>), 13.10 (5-CH<sub>3</sub>). MS (ESI) рассчитано для C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S 630.3320 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, найдено 630.3314.

**Общий метод удаления трет-бутилдиметилсилильных групп.** Защищенный нуклеозид (1 экв) растворяли в 5 мл диоксана, добавляли к нему тригидрат фторида тетрабутиламмония (1.1 экв). Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре в течение 12 ч. Целевой продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя системой (B).

**$N^4$ -( $\omega$ -Аминооктил)-5-метил-2'-дезоксигуанидин (V)** получен взаимодействием соединения (III) (150 мг, 0.25 ммоль) и тригидрата фторида тетрабутиламмония (87 мг, 0.28 ммоль) с выходом 86 мг (94%). УФ:  $\lambda_{\max} = 278$  нм ( $\epsilon$  12900). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7.57 (кв,  $J = 1.3$  Гц, 1H, 6-H), 7.12 (т,  $J = 5.7$  Гц, 1H, 4-NH), 6.17 (дд,  $J = 7.5, 6.0$  Гц, 1H, 1'-H), 4.21 (дт,  $J = 6.3, 3.2$  Гц, 1H, 3'-H), 3.74 (кв,  $J = 3.7$  Гц, 1H, 4'-H), 3.62-3.50 (м, 3H, 4'-H, 5'-CH<sub>2</sub>), 3.29 (дт,  $J = 7.8, 6.0$  Гц, 2H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 2.55 (т,  $J = 6.9$  Гц, 2H,  $\alpha'$ -CH<sub>2</sub>), 2.13-1.88 (м, 2H, 2'-H), 1.84 (д,  $J = 1.0$  Гц, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 1.58-1.46 (м, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.40-1.28 (м, 2H,  $\beta'$ -CH<sub>2</sub>), 1.27 (с, 8H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.64 (C-4), 155.10 (C-2), 137.15 (C-6), 101.66 (C-5), 87.05 (C-4'), 84.52 (C-1'), 70.38 (C-3'), 61.36 (C-5'), 40.97 ( $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 40.17 (C-2'), 31.97, 28.81, 28.58, 26.40, 26.25 ((CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>), 13.14 (5-CH<sub>3</sub>). MS (ESI) рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 369.2496 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, найдено 369.2494.

**$N^4$ -( $\omega$ -Аминодецил)-5-метил-2'-дезоксигуанидин (VI)** получен взаимодействием соединения (IV) (170 мг, 0.27 ммоль) и тригидрата фторида тетрабутиламмония (94 мг, 0.3 ммоль) с выходом 101 мг (95%). УФ:  $\lambda_{\max} = 278$  нм ( $\epsilon$  12900). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7.56 (кв,  $J = 1.2$  Гц, 1H, 6-H), 7.08 (т,  $J = 5.7$  Гц, 1H, 4-NH), 6.17 (дд,  $J = 7.6, 6.0$  Гц, 1H, 1'-H), 4.21 (дт,  $J = 6.2, 3.2$  Гц, 1H, 3'-H), 3.74 (кв,  $J = 3.7, 3.6$  Гц, 1H, 4'-H), 3.64-3.49 (м, 3H, 4'-H, 5'-CH<sub>2</sub>), 3.34-3.20 (м, 2H,  $\alpha'$ -CH<sub>2</sub>), 2.61-2.51 (м, 2H,  $\alpha'$ -CH<sub>2</sub>), 2.14-1.89 (м, 2H, 2'-H), 1.84 (д,  $J = 1.1$  Гц, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 1.51 (т,  $J = 7.1$  Гц, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.26 (д,  $J = 4.9$  Гц, 14H,  $\beta'$ -CH<sub>2</sub> + (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.62 (C-4), 155.03 (C-2), 137.14 (C-6), 101.58 (C-5), 87.01 (C-4'), 84.52 (C-1'), 70.40 (C-3'), 61.37 (C-5'), 41.43 ( $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 40.17 (C-2'), 32.91, 28.98, 28.81, 28.56, 26.40 ((CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>), 13.11 (5-CH<sub>3</sub>). MS (ESI) рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 396.2731 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, найдено 396.2730.



**Изучение антибактериального действия.** Использовали следующие тест-штаммы: грамположительные бактерии *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* FDA 209P (MRSA) и метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus* ИНА 00761 (MRSA), стрептококкоподобные бактерии *Leuconostoc mesenteroides* VKPM В-4177, *Micrococcus luteus* NCTC 8340, микобактерии: *Mycobacterium smegmatis* mc<sup>2</sup> 155 и VKPM Ас 1339 из коллекции Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе.

Эксперименты проводили в соответствии с методиками, описанными ранее [18].

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-14-00106).

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В эксперименты не были вовлечены животные и люди. Информированное согласие не требовалось.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли равноценный вклад в написание статьи.

### ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Clercq E. // Curr. Opin. Virol. 2012. V. 2. P. 572–579. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2012.07.004>
2. Shelton J., Lu X., Hollenbaugh J.A., Cho J.H., Amblard F., Schinazi R.F. // Chem. Rev. 2016. V. 116. P. 14379–14455. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00209>
3. Alexandrova L.A., Khandazhinskaya A.L., Matyugina E.S., Makarov D.A., Kochetkov S.N. // Microorganisms. 2022. V. 10. P. 1299. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071299>
4. Yssel A.E.J., Vanderleyden J., Steenackers H.P. // J. Antimicrob. Chemother. 2017. V. 72. P. 2156–2170. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx151>
5. Jordheim L.P., Durantel D., Zoulim F., Dumontet C. // Nat. Rev. Drug Discov. 2013. V. 12. P. 447–464. <https://doi.org/10.1038/nrd4010>
6. Osada H. // J. Antibiot. (Tokyo). 2019. V. 72. P. 855–864. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0237-1>
7. Bugg T.D.H., Kerr R.V. // J. Antibiot. (Tokyo). 2019. V. 72. P. 865–876. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0227-3>
8. Serpi M., Ferrari V., Pertusati F. // J. Med. Chem. 2016. V. 59. P. 10343–10382. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00325>
9. Ferrari V., Serpi M. // Future Med. Chem. 2015. V. 7. P. 291–314. <https://doi.org/10.4155/fmc.14.166>
10. Alexandrova L.A., Jasko M.V., Negrya S.D., Solyev P.N., Shevchenko O.V., Solodinin A.P., Kolonitskaya D.P., Karpenko I.L., Efremenkova O.V., Glukhova A.A., Boykova Y.V., Efimenko T.A., Kost N.V., Avdanina D.A., Nuraeva G.K., Volkov I.A., Kochetkov S.N., Zhgun. A.A. // Eur. J. Med. Chem. 2021. V. 215. P. 113212. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113212>
11. Alexandrova L.A., Shevchenko O.V., Jasko M.V., Solyev P.N., Karpenko I.L., Negrya S.D., Efremenkova O.V., Vasilieva B.F., Efimenko T.A., Avdanina D.A., Nuraeva G.K., Potapov M.P., Kukushkina V.I., Kochetkov S.N., Zhgun A.A. // New J. Chem. 2022. V. 46. P. 5614–5626. <https://doi.org/10.1039/D1NJ04312A>
12. Alexandrova L.A., Oskolsky I.A., Makarov D.A., Jasko M.V., Karpenko I.L., Efremenkova O.V., Vasilyeva B.F., Avdanina D.A., Ermolyuk, A.A., Benko, E.E., Kalinin S.G., Kolganova T.V., Berzina M.Ya., Konstantinova I.D., Chizhov A.O., Kochetkov S.N., Zhgun A.A. // Int. J. Mol. Sci. 2024. V. 25. P. 3053. <https://doi.org/10.3390/ijms25053053>
13. Ostroumova O.S., Efimova S.S., Zlodeeva P.D., Alexandrova L.A., Makarov D.A., Matyugina E.S., Sokhraneva V.A., Khandazhinskaya A.L., Kochetkov S.N. // Pharmaceutics. 2024. V. 16. P. 1110. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16091110>
14. Cañeque T., Müller S., Rodriguez R. // Nat. Rev. Chem. 2018. V. 2. P. 202–215. <https://doi.org/10.1038/s41570-018-0030-x>
15. Divakar K.J., Reese C.B. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1982. P. 1171–1176. <https://doi.org/10.1039/P19820001171>
16. Lin T.S., Gao Y.S., Mancini W.R. // J. Med. Chem. 1983. V. 26. P. 1691–1696. <https://doi.org/10.1021/jm00366a006>
17. Nikš M., Otto M. // J. Immunol. Methods. 1990. V. 130. P. 149–151. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(90\)90309-j](https://doi.org/10.1016/0022-1759(90)90309-j)
18. Negrya S.D., Jasko M.V., Solyev P.N., Karpenko I.L., Efremenkova O.V., Vasilyeva B.F., Sumarukova I.G., Kochetkov S. N., Alexandrova L.A. // J. Antibiot. (Tokyo). 2020. V. 73. P. 236–246. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0273-x>

## $N^4$ -( $\omega$ -Aminoalkyl)- and $N^4$ -( $\omega$ -Dansylaminoalkyl)-5-methyl-2'-deoxycytidines

**D. A. Makarov<sup>\*,#</sup>, M. V. Jasko<sup>\*</sup>, I. L. Karpenko<sup>\*</sup>, Y. V. Tkachev<sup>\*</sup>, B. F. Vasilyeva<sup>\*\*</sup>,  
O. V. Efremenkova<sup>\*\*</sup>, S. N. Kochetkov<sup>\*</sup>, and L. A. Alexandrova<sup>\*</sup>**

<sup>#</sup> Phone: +7 (939) 701-93-96; fax: +7 (499) 135-14-05; e-mail: dmitmakarov\_97@mail.ru

<sup>\*</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 32, Moscow, 119991 Russia

<sup>\*\*</sup> Gause Institute of New Antibiotics, ul. Bol'shaya Pirogovskaya 11, Moscow, 119021 Russia

New derivatives of  $N^4$ -(dodecyl)-5-methyl-2'-deoxycytidine containing terminal amino groups at the end of an alkyl linker have been synthesized. It is shown that they are convenient syntones for the subsequent introduction of dansyl fluorophore groups. One of the  $N^4$ - $\omega$ -dansylaminoalkyl derivatives has showed moderate antibacterial activity against the *Mycobacterium smegmatis* strain. This derivative can be used to study the subcellular localization of this kind of compounds.

**Keywords:** 5-(dimethylamino)naphthalene-1-sulfonyl group, antibacterial activity