



УДК 547.821:577.113.3

## ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ В ПРОЦЕССАХ АРОМАТИЧЕСКОГО НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ II. НУКЛЕОФИЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ 3',5'-БИС-*O*-( $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -ТЕТРАФТОРПИРИДИЛ- $\gamma$ )ТИМИДИНА

© 2004 г. В. В. Литвак<sup>#</sup>, И. Я. Майнагашев, О. Г. БуханецНовосибирский институт биоорганической химии СО РАН,  
630090, Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 8

Поступила в редакцию 14.01.2003 г. Принята к печати 16.05.2003 г.

С целью иллюстрации возможности молекулярного дизайна новых типов аналогов нуклеиновых кислот на основе реакций  $S_NAr$  исследована реакция 3',5'-бис-*O*-( $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -тетрафторпиримидил- $\gamma$ )тимидина с различными нуклеофильными реагентами. Взаимодействие с морфолином приводит к введению одного, а с азидом натрия – двух остатков нуклеофила в каждое из полифторированных пиримидильных колец. Нуклеофильная поликонденсация с бифункциональными реагентами – этилендиамином или гексаметилендиамином – приводит к образованию супрамолекул, содержащих, в зависимости от природы нуклеофила или условий реакций, около 5 или более 20 пиримидиновых оснований.

*Ключевые слова:* тимидин; реакции типа  $S_NAr$ ; полифторированные пиримидины; супрамолекулы.

### ВВЕДЕНИЕ

В предыдущей работе [1] мы сообщали о химизме и динамике процессов образования бис(тетрафторпиримидилового)эфира тимидина и трис(тетрафторпиримидиловых)эфиров уридина и аденозина в реакциях пентафторпиримидина с соответствующими нуклеозидами. Мы предполагали, что эти модифицированные нуклеозиды, содержащие в пиримидильных фрагментах сразу несколько нуклеофильно подвижных атомов фтора, могут быть использованы в качестве синтонов для молекулярного дизайна более сложных ансамблей, например, олигомеров, содержащих желаемую комбинацию и желаемое число оснований.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью экспериментального обоснования сделанного нами предположения в настоящей работе мы исследовали поведение 3',5'-диэфира тимидина (I) в реакциях с моно- и бифункциональными нуклеофилами различных типов: азидом натрия, морфолином, этилендиамином и гексаметилендиамином. Как было показано в предыдущей работе [1], метод  $^{19}\text{F}$ -ЯМР является достаточно чувствительным и информативным при исследовании динами-

ки изменений, происходящих в пентафторпиримидине при взаимодействии с полинуклеофильными мишенями. Наиболее удобной областью для интерпретации служат участки спектров в сильных полях, соответствующие индивидуальным сигналам от атомов фтора, расположенных в положениях  $\beta$  и  $\beta'$  пиримидильных фрагментов [1]. В основном именно эту область спектров мы и использовали для анализа продуктов реакции азидирования эфира (I) (схема 1, рис. 1).

Как показано на схеме 1, реакция идет путем последовательно-параллельных превращений с образованием всех промежуточных продуктов моно- (II) и (III), ди- (IV)–(VI) и тризамещения (VII) и (VIII).

На рис. 1б представлен спектр начального этапа реакции (18 ч, 20°C) при молярном соотношении азидата натрия и эфира (I) 2 : 1 (~20% превращения субстрата). Как следует из сопоставления рис. 1а и 1б, появление сигналов новых продуктов соответствует замещению одного атома фтора в каждом из пиримидильных колец субстрата (I) на азидогруппу и образованию к указанному времени смеси монозамещенных эфиров (II), (III) и диазидата (V). Сопоставление интегральных интенсивностей сигналов атомов фтора в кольцах А и В показывает, в соответствии с известными данными [2], что атомы фтора, имеющие сигналы в более слабых полях (кольца В), замещаются примерно в 1.3 раза быстрее, чем атомы фтора в кольцах А.

Сообщение I см. [1].

Сокращение:  $S_NAr$  – ароматическое нуклеофильное замещение.<sup>#</sup>Автор для переписки (тел.: (383-2) 39-62-27; эл. почта: litvak@niboch.nsc.ru).

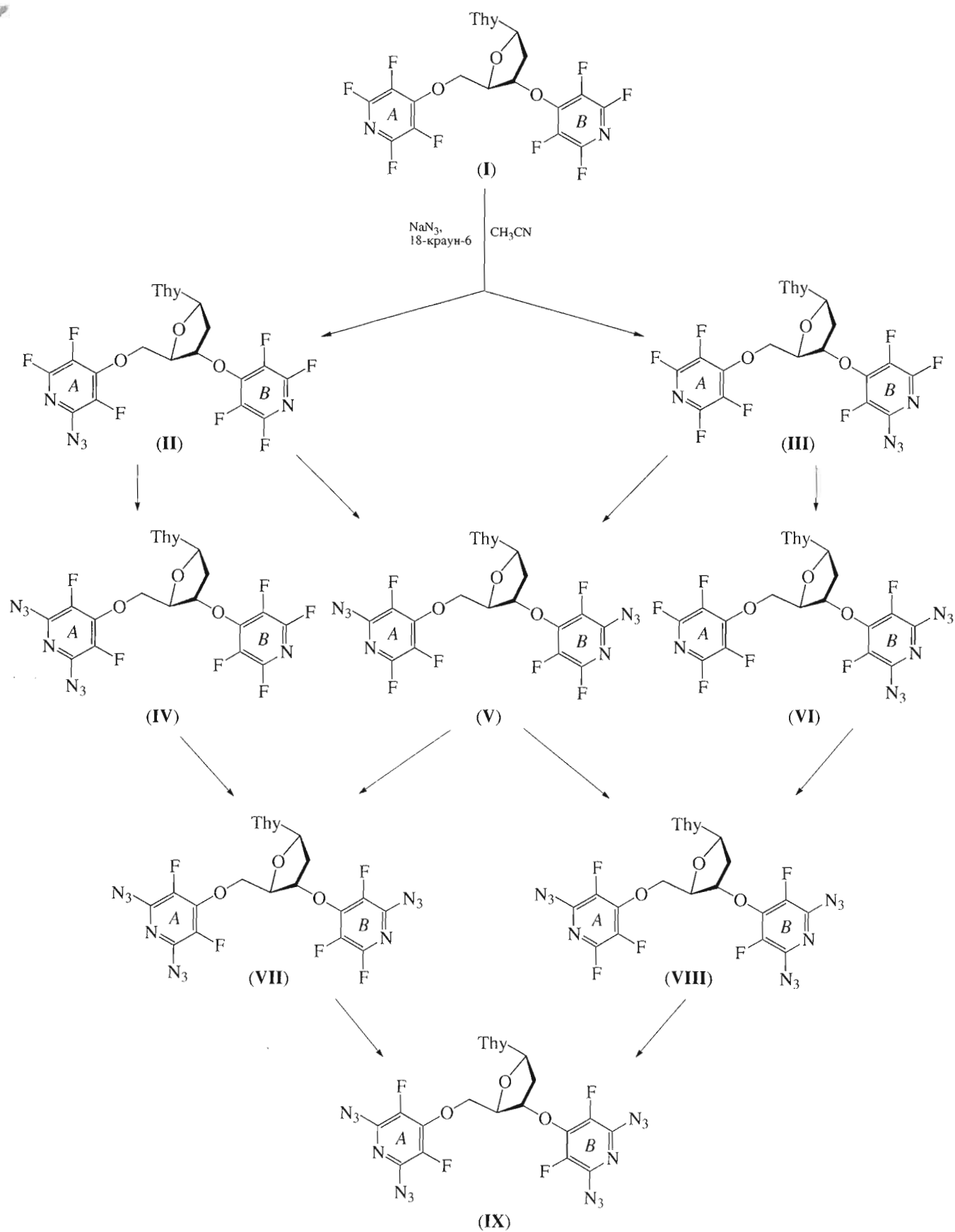
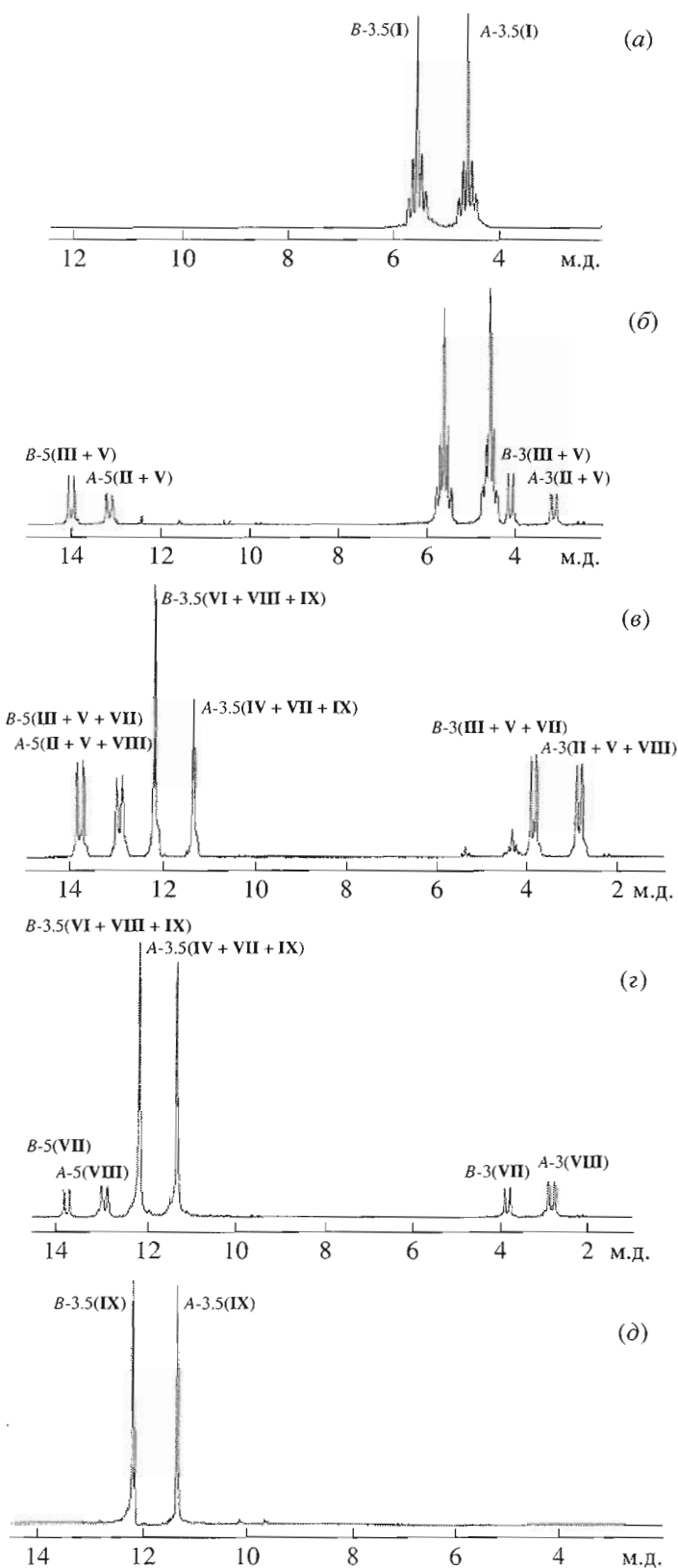


Схема 1. Взаимодействие диеффра тимидина (I) с азидом натрия.



**Рис. 1.** Участки  $^{19}\text{F}$ -ЯМР-спектров реакционной смеси диэфира тимидина (I) с  $\text{NaN}_3$ , соответствующие сигналам от атомов фтора в положении 3 пиридинных фрагментов: (а) сигналы исходного производного тимидина (I); (б) ~20% превращения субстрата при молярном соотношении азиды натрия и производного тимидина (I) 2 : 1 за 18 ч при 20°C; (в) – через 39 ч с момента увеличения температуры реакции с 20 до 56°C; (г) конец реакции; (д) выделенный продукт (IX).

Рис. 1в отражает изменения, которые произошли в той же реакционной массе за 39 ч, считая с момента увеличения температуры реакции с 20 до 56°C. Сигналы исходного эфира (I) отсутствуют, в этой области фигурируют два мультиплета (4.5 и 5.5 м.д.), форма которых соответствует соединениям с незамещенными тетрафторпиридильными кольцами А (в более сильном поле) и В. Интегральные интенсивности мультиплетов относятся как 3 к 1, и поэтому эти мультиплеты, скорее всего, относятся к разным продуктам реакции, которые содержат одно еще не модифицированное нуклеофильным замещением кольцо (видимо, это эфиры (IV) и (VI)). В то же время в реакционной массе уже имеется до 50% дизамещенных по одному кольцу эфиров (синглеты в области 11.5 и 12.5 м.д.). Сигналы, представленные на рис. 1б и 1в, не вполне симметричны, как это следует ожидать для индивидуальных соединений. Их асимметрия обусловлена в основном суперпозицией сигналов соответствующих моно- и диазидов, представленных на схеме 1.

Можно полагать, что появление азидогруппы в кольце не вызывает (в отличие от большинства других нуклеофильных реагентов) существенно-го изменения подвижности второго атома фтора, и процесс азидирования применительно к монозамещенным субстратам типа (I) не может быть осуществлен настолько селективно, чтобы служить источником синтеза каждого из промежуточных продуктов схемы 1 с высоким выходом. Как следует из данных, представленных на рис. 1г, конечный продукт (IX) образуется в реакционной смеси с высоким выходом и может быть использован в многочисленных превращениях с учетом как разнообразия химии органических азидов [3, 4], так и возможности использования тетразида (IX) в качестве субстрата в реакциях замещения по типу  $S_NAr$ .

В отличие от процессов азидирования, взаимодействие эфира (I) с морфолином протекает однозначно и с высоким выходом продукта монозамещения по каждому из пиридинных колец (X) (схема 2, рис. 2а). Попытки введения еще двух эквивалентов морфолина в производное (X) приводят к накоплению заметных количеств соединений, спектры которых не соответствуют ожидаемому тетразамещенному морфолиновому производному, а скорее принадлежат продуктам нуклеофильного замещения тетрафторпиридильных колец на остаток морфолина и их последующей модификации в реакциях с избытком того же реагента. Таким образом, введение одного остатка морфолина блокирует замещение следующего атома фтора в том же кольце.

Полученные сведения легли в основу эксперимента, где в качестве нуклеофила были использованы бифункциональные реагенты – этилендиамин или гексаметилендиамин в эквимольных

количествах по отношению к субстрату (I), что предполагало возможность поликонденсационных процессов. Действительно, основными продуктами этой реакции выступают олигомеры (XIIIa), (XIIIb) и (XIVa), (XIVb), образующиеся в результате нуклеофильной поликонденсации мономеров (XIa), (XIb) и (XIIa), (XIIb), возникающих на первой стадии. Следует отметить, что скорость образования мономеров (XIa), (XIb) превышает скорость образования мономеров (XIIa), (XIIb), то есть существенная разница в линейных размерах реагентов значительно отражается на скорости образования олигомеров (XIIIa), (XIIIb) и (XIVa), (XIVb). Прирост количества звеньев олигомеров легко контролируется по изменению интегральных интенсивностей разделяющихся атомов фтора в положениях  $\beta, \beta'$  концевых и внутренних (замещенных) пиридинных фрагментов. Ниже приводится упрощенная формула для вычисления количества пиридинных оснований в образующихся олигомерах:

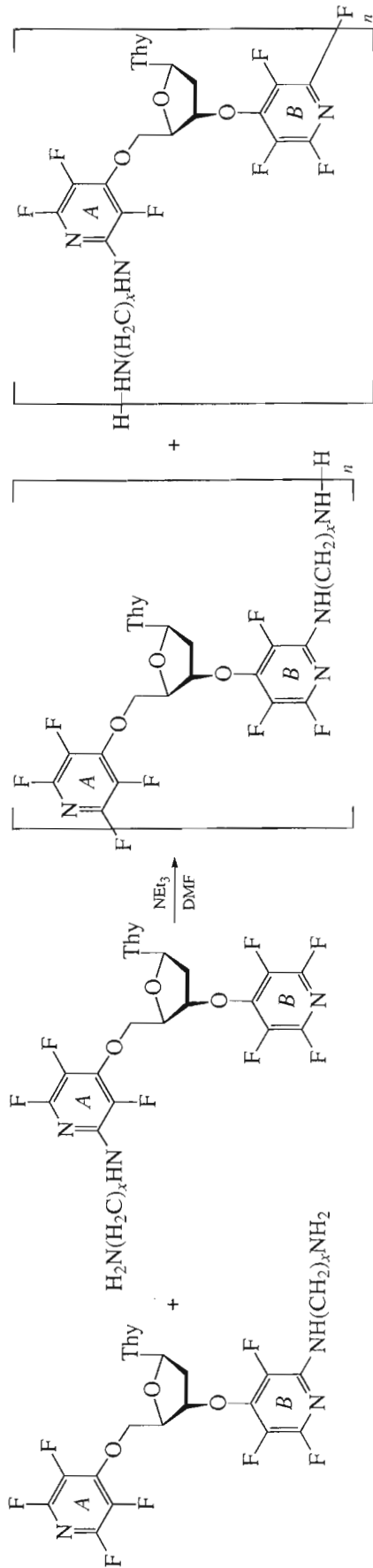
$$N = 0.5 + I_{F(\text{внут})}/I_{F(\text{конц})}$$

где  $N$  – количество пиридинных оснований;  $I_{F(\text{конц})}$  – интегральная интенсивность атомов фтора в положениях  $\beta, \beta'$  концевых пиридинных фрагментов олигомера;  $I_{F(\text{внут})}$  – интегральная интенсивность атомов фтора в положениях  $\beta, \beta'$  внутренних пиридинных фрагментов олигомера.

На  $^{19}\text{F}$ -ЯМР-спектрах (рис. 2б и 2в) интегральные интенсивности сигналов соответствуют супрамолекулам (XIIIa), (XIIIb) и (XIVa), (XIVb), содержащим соответственно не менее 20 и около 5 пиридинных оснований (ошибка метода  $^{19}\text{F}$ -ЯМР  $\pm 5\%$  относительных).

Возможность поликонденсации с участием процесса замещения двух атомов фтора в одном кольце (А или В) можно исключить на основании данных о закономерностях реакции с морфолином. По этим же причинам маловероятным представляется протекание различного рода внутримолекулярных процессов с замещением двух атомов фтора в одном кольце. Во всяком случае, в спектрах  $^{19}\text{F}$ -ЯМР отсутствуют сигналы, которые можно было приписать таким соединениям. Подобные спектры могли бы принадлежать циклическим продуктам взаимодействия первичной аминогруппы из одного кольца в другое или макроциклическим соединениям, образующимся путем димеризации мономеров (XI) или (XII). Как известно, продукты таких типов действительно образуются при формировании линейных полимеров, однако вероятность их образования, как правило, ничтожна ввиду неблагоприятных энтропийных факторов.

Полученные данные о реакциях диэфира (I) с бифункциональными нуклеофилами могут служить экспериментальным обоснованием возможности конструирования на основе этих реакций супрамолекул, содержащих разный состав осно-

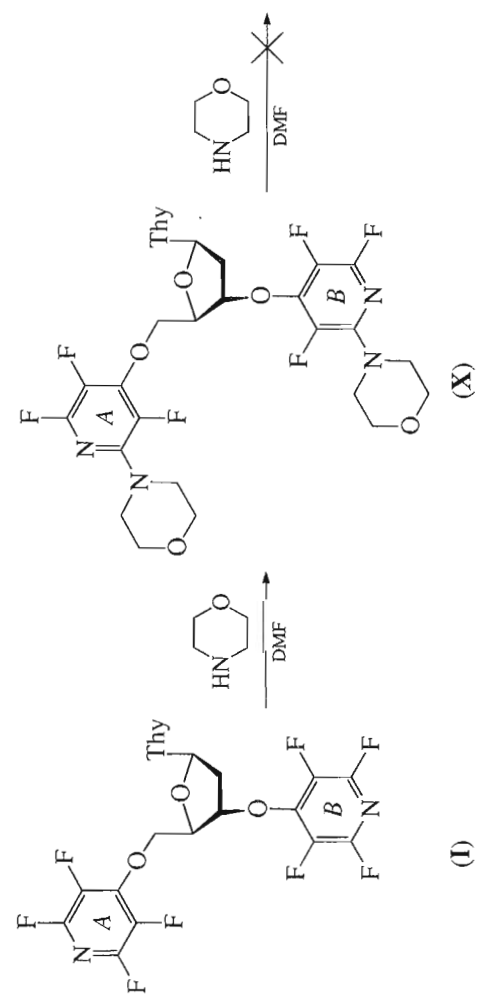


(XIIIb,  $x = 2$ ), (XIVb,  $x = 6$ )

(XIIIa,  $x = 2$ ), (XIVa,  $x = 6$ )

(XIa,  $x = 2$ ), (XIIa,  $x = 6$ )

(XIIb,  $x = 2$ ), (XIIIb,  $x = 6$ )



(I)

(X)

Схема 2. Взаимодействие диэфира тимидина (I) с этилендиамином, гексаметилендиамином и морфолином.

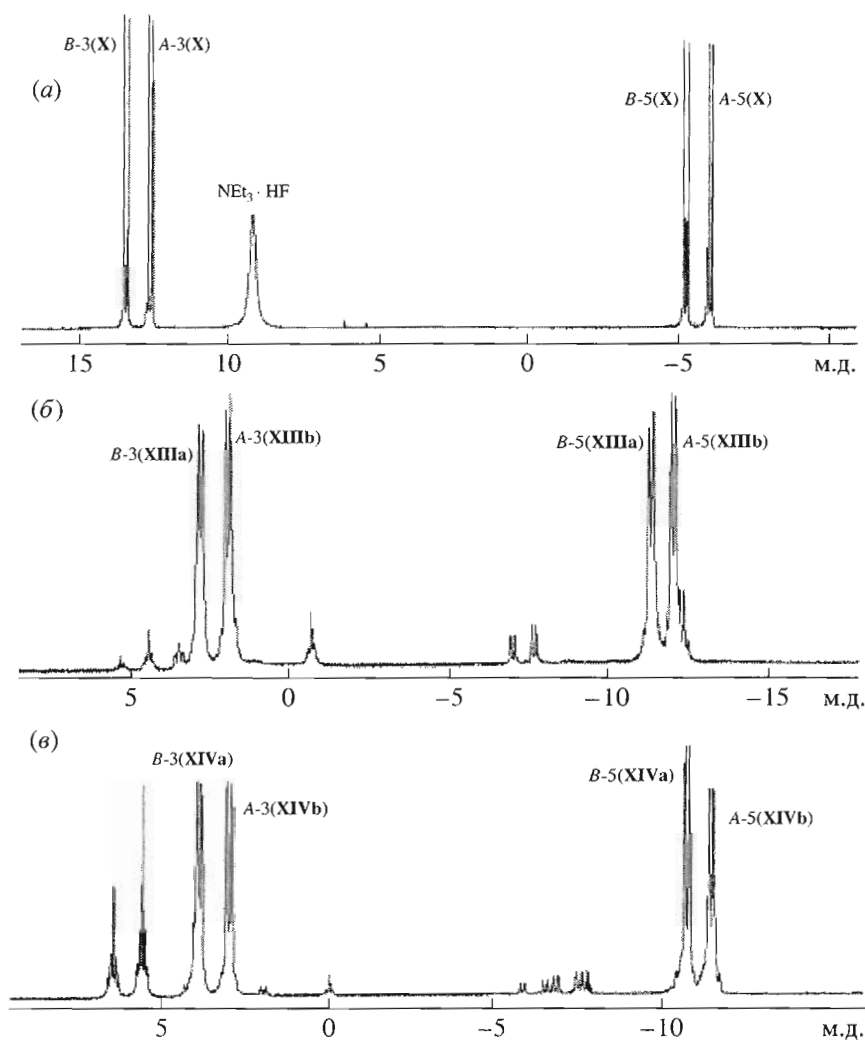


Рис. 2. Участки  $^{19}\text{F}$ -ЯМР-спектров реакционных смесей диефира тимидина (I), соответствующие сигналам от атомов фтора в положении 3 пиридиных фрагментов: (а) с морфолином; (б) с этилендиамином, (в) с гексаметилендиамином.

ваний, а также заданные расстояния между ними. Это может быть осуществлено путем направленного варьирования соотношений реагентов и субстратов, их природы, а также посредством изменения продолжительности и температуры реакций. Следует отметить, что первый пример конструирования супрамолекул типа (XIII) и (XIV) описанным выше способом может быть существенно расширен с применением других вариантов поликонденсации. Например, как это было показано нами ранее [5], путем нуклеофильного введения в соединения типа (I) фрагментов, содержащих карбоксильную и первичную аминогруппу, возможно получение так называемых пептидоподобных НК [6].

Продемонстрированная в настоящей работе возможность дальнейшей модификации арилированных нуклеозидов нуклеофилами различных типов создает основу для молекулярного дизайна разнообразных супрамолекул, в том числе содер-

жащих комплементарные основания, обеспечивающих так называемый эффект “узнавания” (как, например, у природных олигонуклеотидов). Такие молекулы будут обладать всеми признаками супрамолекул, способных к нековалентному обратимому связыванию [7].

В целом, данные, полученные в настоящей работе и в работе [1], демонстрируют некоторые перспективы, которые могут открыться при целенаправленном и широком внедрении процессов типа  $S_NAr$  в супрамолекулярную химию, а в более общем плане – в химию полинуклеофильных молекул.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

$^1\text{H}$ - и  $^{19}\text{F}$ -ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker WP 200 SY (Германия) при 295 К на частотах 200.13 и 188.28 МГц соответственно. Значения химических сдвигов ( $\delta$ , м.д.) приведены относительно внутренних стандартов  $\text{SiMe}_4$  ( $^1\text{H}$ -ЯМР)

и  $C_6F_6$  ( $^{19}F$ -ЯМР); величины КССВ – в герцах. Температуру плавления определяли на столике Кофлера S 30 A/G (Германия). Масса ( $m/z$ ) протонированного молекулярного иона  $[MH]^+$  определялась на хроматомасс-спектрометре 1100 Series LC/MSD фирмы “Agilent”.

В работе использовали 3',5'-бис-*O*-( $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -тетрафторпиридил- $\gamma$ )тимидин, синтезированный по методике [1]; азид натрия, “ос. ч”; морфолин, перегнанный и не содержащий примесей по данным  $^1H$ -ЯМР; этилендиамин (Merk, Германия); гексаметилендиамин. Очистку растворителей проводили по известным методикам [8], хранили над молекулярными ситами 4 Å.

Полноту прохождения реакций, а также индивидуальность полученных соединений контролировали с помощью ТСХ и ВЭЖХ. ТСХ проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merk, Германия) в системах  $CHCl_3$ – $CH_3OH$ , 10 : 1 (А) и 20 : 1 (Б). Аналитическую ВЭЖХ осуществляли на микроколоночном жидкостном хроматографе “Милихром-1” (Научприбор, г. Орел), колонка Nucleosil 100-5 C-18 (Macherey-Nagel, Германия), размер частиц 5 мкм, элюцию проводили в течение 20 мин градиентом концентрации  $CH_3CN$  от 70 до 90% в 0.1% TFA, скорость элюции 100 мкл/мин.

**3',5'-Бис-*O*-( $\alpha,\alpha'$ -диазидо- $\beta,\beta'$ -дифторпиридил- $\gamma$ )тимидин (IX).** К раствору 3',5'-бис-*O*-( $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -тетрафторпиридил- $\gamma$ )тимидина (I) (220.4 мг, 0.40 ммоль) в 4 мл  $CH_3CN$  добавляли азид натрия (146 мг, 2.26 ммоль) и 18-краун-6 (709 мг, 2.32 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 24 ч при 56–58°C, выливали в воду со льдом, добавляли 5 мл насыщенного раствора KCl, выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили над NaOH. Водную часть экстрагировали хлороформом, получали 640 мг маслянистого продукта, который далее перекристаллизовывали из смеси этилового спирта и бензола (1 : 3). Продукт кристаллизации объединяли с осадком и повторно перекристаллизовывали из той же смеси растворителей, получали 133 мг продукта чистой 95% (здесь и далее – согласно данным ВЭЖХ). Т. пл. 168–170°C. Найдено,  $m/z$ :  $[MH]^+$  633.1  $[C_{20}H_{13}F_4N_{16}O_5]^+$ . Вычислено,  $m/z$ :  $[MH]^+$  633.1.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.86 (3 H, с,  $CH_3$ ); 2.28–2.70 (2 H, м, 2'- $CH_2$ ); 4.51 (1 H, уш. с, 4'-H); 4.65 (2 H, уш. с, 5'- $CH_2$ ); 5.34 (1 H, уш. с, 3'-H); 6.44 (1 H, дд,  $J_{1,2}$  7.1, 1'-H); 7.26 (1 H, с, H6); 8.98 (1 H, уш. с, NH).  $^{19}F$ -ЯМР (DMF,  $\delta$ , м.д.): 11.38 (2 F, м, 5'-( $\beta,\beta'$ -F-пиридил)); 12.20 (2 F, м, 3'-( $\beta,\beta'$ -F-пиридил)).

**3',5'-Бис-*O*-( $\alpha$ -(1-морфолинил)- $\beta,\beta',\alpha'$ -трифторпиридил- $\gamma$ )тимидин (X).** К раствору диэфира тимидина (I) (100 мг, 0.193 ммоль) в 2 мл DMF добавляли морфолин (75.9 мг, 0.871 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 48 ч при комнатной температуре, выливали в воду со льдом, нейтра-

лизовали HCl, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили над NaOH. Получали 124.1 мг продукта с чистотой 84%, выход – 83% в расчете на производное тимидина (I). Очистку проводили перекристаллизацией из этилового спирта, в результате чего получали 43.8 мг продукта чистой 98%. Т. пл. 162–166°C. Найдено, %: C 49.83, 50.06; H 4.21, 4.45; N 12.94; F 17.39, 17.57.  $C_{28}H_{28}F_6N_6O_7$ . Вычислено, %: C 49.86, H 4.18, N 12.46, F 16.90.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.85 (3 H, с,  $CH_3$ ); 2.30–2.70 (2 H, м, 2'- $CH_2$ ); 3.39 (4 H, с,  $CH_2NCH_2$ ); 3.75 (4 H, с,  $CH_2OCH_2$ ); 4.52 (1 H, уш. с, 4'-H); 4.62 (2 H, уш. с, 5'- $CH_2$ ); 5.29 (1 H, уш. с, 3'-H); 6.42 (1 H, т,  $J_{1,2}$  7.1, 1'-H); 7.30 (1 H, с, H6); 9.30 (1 H, уш. с, NH).  $^{19}F$ -ЯМР (DMF,  $\delta$ , м.д.): –6.01 (1 F, д,  $J_{3,5}$  26.5, 5'-( $\beta'$ -F-пиридил)); –5.22 (1 F, д,  $J_{3,5}$  26.5, 3'-( $\beta'$ -F-пиридил)); 12.70 (1 F, д,  $J_{3,5}$  26.5, 5'-( $\beta$ -F-пиридил)); 13.50 (1 F, д,  $J_{3,5}$  26.5, 3'-( $\beta$ -F-пиридил)); 70.05 (1 F, т,  $J_{3,6} = J_{3,5}$  26.5, 5'-( $\alpha'$ -F-пиридил)); 70.45 (1 F, т,  $J_{3,6} = J_{3,5}$  26.5, 3'-( $\alpha'$ -F-пиридил)).

**Поли-5'-*O*-( $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -тетрафторпиридил- $\gamma$ )-3'-*O*-( $\alpha$ -(2-аминоэтиленамино)- $\beta,\alpha',\beta'$ -трифторпиридил- $\gamma$ )тимидин (XIa) и поли-3'-*O*-( $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -тетрафторпиридил- $\gamma$ )-5'-*O*-( $\alpha$ -(2-аминоэтиленамино)- $\beta,\alpha',\beta'$ -трифторпиридил- $\gamma$ )тимидин (XIb).** К раствору тимидина (I) (50 мг, 0.0925 ммоль) в 0.5 мл DMF добавляли этилендиамин (5.6 мг, 0.0925 ммоль) и триэтиламин (23.4 мг, 0.231 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 48 ч при температуре 57°C, выливали в воду со льдом, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили над NaOH. Получали 37 мг продукта.  $^{19}F$ -ЯМР (ацетон,  $\delta$ , м.д.): –11.60 (м, 3'-( $\beta'$ -F-пиридил), 5'-( $\beta'$ -F-пиридил)); 0.80 (м, 3'-( $\beta$ -F-пиридил), 5'-( $\beta$ -F-пиридил)); 63.9–64.7 (м, 3'-( $\alpha'$ -F-пиридил) и 5'-( $\alpha'$ -F-пиридил)). Найдено, %: C 46.67, H 3.42, N 13.79, F 18.22.  $[C_{22}H_{18}F_6N_6O_5]_{20}F$ . Вычислено, %: C 47.07, H 3.24, N 14.97, F 20.47.

**Поли-5'-*O*-( $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -тетрафторпиридил- $\gamma$ )-3'-*O*-( $\alpha$ -(6-аминогексаметиленамино)- $\beta,\alpha',\beta'$ -трифторпиридил- $\gamma$ )тимидин (XIVa) и поли-3'-*O*-( $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -тетрафторпиридил- $\gamma$ )-5'-*O*-( $\alpha$ -(6-аминогексаметиленамино)- $\beta,\alpha',\beta'$ -трифторпиридил- $\gamma$ )тимидин (XIVb).** К раствору диэфира тимидина (I) (60 мг, 0.111 ммоль) в 0.5 мл DMF добавляли гексаметилендиамин (12.9 мг, 0.111 ммоль) и триэтиламин (28.1 мг, 0.277 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 15 сут при температуре 57°C, выливали в воду со льдом, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили над NaOH. Получали 51.9 мг продукта.  $^{19}F$ -ЯМР (ацетон,  $\delta$ , м.д.): –9.90 (м, 3'-( $\beta'$ -F-пиридил) и 5'-( $\beta'$ -F-пиридил)); 2.80 (м, 3'-( $\beta$ -F-пиридил) и 5'-( $\beta$ -F-пиридил)); 5.22 (м, 5'-( $\beta,\beta'$ -F-пиридил)); 6.10 (м, 3'-( $\beta,\beta'$ -F-пиридил)); 66.30–67.20 (м, 3'-( $\alpha'$ -F-пиридил) и 5'-( $\alpha'$ -F-пиридил)); 67.91 (м, 5'-( $\alpha,\alpha'$ -F-пиридил)); 68.30 (м, 3'-( $\alpha,\alpha'$ -F-пиридил)). Найдено, %: C 49.90, H 4.40, N 13.60, F 17.52.  $[C_{26}H_{26}F_6N_6O_5]_5F$ . Вычислено, %: C 50.29, H 4.25, N 13.52, F 18.95.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвак В.В., Майнагашев И.Я., Буханец О.Г. // Биоорганич. химия. 2004. Т. 30. С. 54–60.
2. Эмсли Дж., Финей Дж., Сатклиф Л. Спектроскопия ЯМР высокого разрешения: Пер. с англ. М.: Мир, 1969. Т. 2. С. 219.
3. Smith P.A.S. // Azides and Nitrenes / Eds Scriven E.F.V. Orlando; San Diego; New York; London; Toronto; Montreal; Sydney; Tokyo: Acad. Press, 1984. P. 104–197.
4. Грицан Н.Г., Притчина Е.А. // Успехи химии. 1992. Т. 61. С. 910–939.
5. Колпащиков Д.М., Захаренко А.Л., Дежуров С.В., Речкунова Н.И., Ходырева С.Н., Дегтярев С.Х., Литвак В.В., Лаврик О.И. // Биоорганич. химия. 1999. Т. 25. С. 129–136.
6. Анцытович С.И., Орецкая Т.С. // Успехи химии. 1998. Т. 67. С. 274–293.
7. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы: Пер. с англ. Новосибирск: Наука, 1998.
8. Гордон А., Форд Р. Спутник химика: Пер. с англ. М.: Мир, 1976.

**Polynucleotides and Their Components in the Processes  
of Aromatic Nucleophilic Substitution: II. Nucleophilic Modification  
of 3',5'-Bis-*O*-( $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -tetrafluoropyrid- $\gamma$ -yl)thymidine**

**V. V. Litvak<sup>#</sup>, I. Ya. Mainagashev, and O. G. Bukhanets**

<sup>#</sup>Phone: +7 (3832) 39-6227; e-mail: litvak@niboch.nsc.ru

*Novosibirsk Institute of Bioorganic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences,  
pr. akademika Lavrent'eva 8, Novosibirsk, 630090 Russia*

The interaction of 3',5'-bis-*O*-( $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -tetrafluoropyrid- $\gamma$ -yl)thymidine with various nucleophilic reagents was studied to evaluate the possibility of molecular design of new types of nucleic acid analogues using  $S_NAr$  reactions. The reactions with morpholine and sodium azide led to the introduction of one and two nucleophilic residues into each of the polyfluorinated pyridine rings. The nucleophilic polycondensation with bifunctional reagents ethylenediamine and hexamethylenediamine depended on the nature of nucleophile and reaction conditions and resulted in the formation of supramolecules containing about five or more than 20 pyrimidine bases. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2004, vol. 30, no. 4; see also <http://www.maik.ru>.

*Key words:* polyfluorinated pyridines,  $S_NAr$ , thymidine, supramolecules