



УДК 547.854

© 2007

С. Р. Сливчук, В. С. Броварець, Б. С. Драч

## Оригінальний підхід до синтезу арилсульфонілзаміщених аналогів ациклонуклеозидів

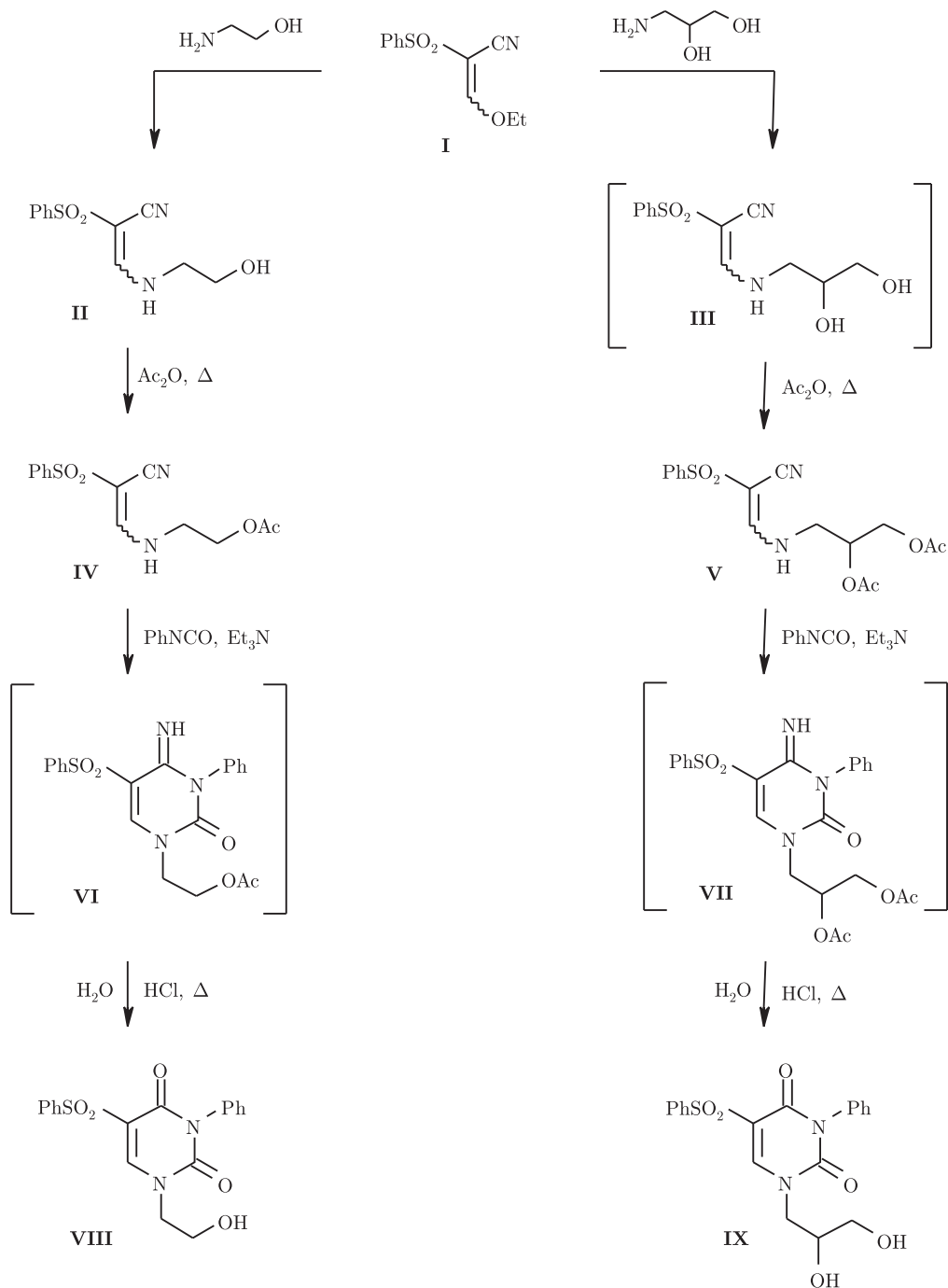
(Представлено академіком НАН України В. П. Кухарем)

*A original approach to the synthesis of acyclonucleosides containing arylsulfonyl groups in position 5 of the uracil fragment has been developed.*

Одним із перспективних напрямів одержання селективних біорегуляторів піримідинової або пуринової природи є синтези функціоналізованих ациклонуклеозидів, в яких принаймні біля одного з атомів азоту гетероциклічної системи знаходиться не залишок D-рибози або дезокси-D-рибози, а гідроксіалкільний або гідрокси-2-оксаалкільний фрагмент:  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  тощо (див. огляд [1]). Поштовхом для розвитку цього розділу біоорганічної хімії було відкриття в 1978 р. Шаффером [2] ацикловіру — 9(2-гідроксиетоксиметил)гуаніну — унікального антигерпесного препарату. Подальші пошуки специфічних антивірусних препаратів здійснили в 1991–1992 рр. Танака із співробітниками, які показали, що введення сірковмісних замісників в деякі ациклонуклеозиди піримідинового ряду дає можливість одержати активні сполуки проти ВІЛ-1 — одного із збудників синдрому набутого імунodefіциту [3, 4]. Серед функціоналізованих ациклонуклеозидів знайдені також антибластичні препарати та імунomodulatory [1], що свідчить про актуальність розробки зручних способів синтезу біорегуляторів подібних типів. Нами розроблено оригінальний і разом з тим нескладний підхід до синтезу нового типу сірковмісних ациклонуклеозидів, які містять у положенні 5 урацильного кільця арилсульфонільну групу, біля центра  $\text{N}^1$  — 2-гідроксіетильний або 2,3-дигідроксипропільний фрагменти, а біля центра  $\text{N}^3$  — фенільний залишок. На схемі наведено ланцюги перетворень: (I) → (II) → (IV) → (VI) → (VIII) і (I) → (III) → (V) → (VII) → (IX), які ілюструють синтези двох ациклонуклеозидів вказаного вище типу (табл. 1).

Загальний характер перетворень, представлених нижче на схемі, не викликає сумніву. Так, крім вихідного реагенту (I), вдалося використати ще кілька представників заміщених акрилонітрилів загальної формули  $\text{EtOCH} = \text{C}(\text{SO}_2\text{Ar})\text{C} \equiv \text{N}$  [5]. З цими реагентами легко

взаємодіють не тільки 2-аміноетанол і 3-аміно-1,2-пропандіол, але й споріднені аміноспирти, що дозволяє синтезувати аналоги сполук (VIII) й (IX) з іншими гідроксіалкільними залишками. Крім того, перетворення типу (IV) → (VI) й (V) → (VII) можна здійснювати не тільки за допомогою фенілізоціанату, а й ряду інших арилізоціанатів та їх тіоаналогів:



Таким чином, межі застосування каскадного процесу, наведеного на схемі, виявились досить широкими, що буде розглянуто в подальших публікаціях. У цьому повідомленні

акцентуємо увагу лише на тому, що будова кінцевих сірковмісних ациклонуклеозидів (VIII, IX) не тільки логічно випливає із способу їх синтезу, але й підтверджена комплексним спектральним дослідженням. Так, за допомогою спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  вдалося прослідкувати заміщення етоксигрупи на гідроксіетильний або дигідроксипропільний фрагменти в процесі нуклеофільного заміщення (I)  $\rightarrow$  (II) й (I)  $\rightarrow$  (III). До того ж розгляд ІЧ-спектрів сполук (I – V), з одного боку, і сполук (VIII, IX) – з другого, свідчить про зникнення нітрильної групи внаслідок циклізації (IV)  $\rightarrow$  (VI) і (V)  $\rightarrow$  (VII). Нарешті, зняття захисних ацетильних груп на стадіях (VI)  $\rightarrow$  (VIII), (VII)  $\rightarrow$  (IX) узгоджується з даними ЯМР  $^1\text{H}$  спектрів і мас-спектрометрії (табл. 2).

**Експериментальна частина.** ІЧ-спектри записували на приладі UR-20 у таблетках з KBr, а спектри ЯМР  $^1\text{H}$  – на спектрометрі Varian VXR-300 у розчині  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , внутрішній стандарт – TMS.

*3-(2-Гідроксіетиламіно)-2-фенілсульфонілакрилонітрил* (II). До розчину 0,0126 моль 3-етокси-2-фенілсульфонілакрилонітрилу (I) [6] у 40 мл хлороформу додавали 0,0133 моль 2-аміноетанолу та 0,0005 моль *p*-толуолсульфокислоти, суміш кип'ятили 5 год, розчинник відганяли при зниженому тиску і сполуку (II) очищали кристалізацією.

*3-(2-Ацетоксиетиламіно)-2-фенілсульфонілакрилонітрил* (IV). Розчин 0,005 моль сполуки (II) у 2 мл оцтового ангідриду кип'ятили 15–20 хв, надлишок оцтового ангідриду відганяли при зниженому тиску і сполуку (IV) очищали кристалізацією.

Таблиця 1. Константи, виходи і дані елементного аналізу сполук (II, IV, V, VIII, IX)

Сполука	Вихід, %	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$ (розчинник)	Знайдено, %		Брутто-формула	Розраховано, %	
			N	S		N	S
II	94	113–115 (етилловий спирт)	11,12	12,67	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	11,10	12,71
IV	81	82–84 (ізопропіловий спирт)	9,47	10,91	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	9,52	10,89
V	54	—*	7,53	8,72	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	7,65	8,75
VIII	63	249–251 (вода)	7,45	8,48	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^{**}$	7,52	8,61
IX	57	252–254 (вода)	6,59	7,60	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}^{***}$	6,66	7,62

\*Сполука виділена у вигляді безбарвного масла. \*\*Знайдено, %: C 58,21; H 4,15. Розраховано, %: C 58,06; H 4,33. \*\*\*Знайдено, %: C 56,87; H 4,18. Розраховано, %: C 56,71; H 4,31.

Таблиця 2. Спектральні дані сполук (II, IV, V, VIII, IX)

Сполука	ІЧ-спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. ч. ( $\text{DMSO-d}_6$ )
II	1160, 1310 ( $\text{SO}_2$ ), 2220 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 3100–3500 (NH ас., OH ас.)	3,33–3,48 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 4,83 т (1H, OH), 7,58–7,83 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,85 д (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}15,0$ Гц), 8,81 ш. м (1H, NH)
IV	1155, 1315 ( $\text{SO}_2$ ), 1745 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 2220 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 3260–3340 (NH ас.)	2,01 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,55 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 4,10 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 7,57–7,82 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,93 д (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}14,7$ Гц), 8,89 ш. м (1H, NH)
V	1155, 1340 ( $\text{SO}_2$ ), 1740* ( $\text{C}=\text{O}$ ), 2220 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 3200–3400 (NH ас.)	1,97 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2,02 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,56–4,17 м (5H, $2\text{CH}_2$ , CH), 7,59–8,00 м (6H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , CH), 8,93 ш. м (1H, NH)
VIII**	1155, 1315 ( $\text{SO}_2$ ), 1670 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1725 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3500 (OH ас.)	3,66 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 3,99 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 4,95 ш. с (1H, OH), 7,13–7,97 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8,66 с (1H, $\text{C}^6-\text{H}$ )
IX***	1155, 1315 ( $\text{SO}_2$ ), 1675 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1720 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3300–3600 (OH ас.)	3,44 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 3,72 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 4,16 м (1H, CH), 4,66 ш. с (1H, OH), 5,14 ш. с (1H, OH), 7,12–7,96 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8,66 с (1H, $\text{C}^6-\text{H}$ )

\*Широка смуга. \*\*Мас-спектр,  $m/e$ : 372 [ $\text{M}^+$ ]. \*\*\*Мас-спектр,  $m/e$ : 402 [ $\text{M}^+$ ].

3-[[2,3-Діацетокси)пропіламіно]-2-фенілсульфонілакрилонітрил (V). Суміш 0,015 моль 3-етокси-2-фенілсульфонілакрилонітрилу (I) та 0,0157 моль 3-аміно-1,2-пропандіолу нагрівали при 50–55 °С 30 хв, охолоджували, додавали 5 мл оцтового ангідриду, суміш кип'ятили 15–20 хв, надлишок оцтового ангідриду відганяли при зниженому тиску, залишок розчиняли в 25 мл хлороформу, промивали 10%-м розчином карбонату натрію (2 × 30 мл), а потім водою (2 × 30 мл). Органічний екстракт висушували над сульфатом натрію, розчинник відганяли при зниженому тиску, залишок хроматографували на колонці з силікагелем у системі хлороформ : метанол, 50 : 1 і сполуку (V) отримували у вигляді безбарвного масла.

1-(2-Гідроксиетил)-3-феніл-5-фенілсульфоніл-2,4(1H,3H)-піримідинон (VIII). До розчину 0,0012 моль сполуки (IV) в 5 мл діоксану додавали 0,0012 моль фенілізоціанату та 0,0012 моль триетиламіну, суміш кип'ятили 2 год, розчинник відганяли при пониженому тиску, залишок розчиняли в 40 мл 10%-ної соляної кислоти, розчин кип'ятили 3 год, охолоджували до кімнатної температури, осад відфільтровували, промивали водою і сполуку (VIII) очищали кристалізацією.

1-(2,3-Дигідроксипропіл)-3-феніл-5-фенілсульфоніл-2,4(1H,3H)-піримідинон (IX) синтезували аналогічно (VIII) із сполуки (V).

1. Михайлов С. Н. Достижения и перспективы направленного поиска антивирусных веществ в ряду нуклеозидов и их производных // Биоорган. химия. – 1992. – **18**, № 8. – С. 1033–1066.
2. Schaeffer H. J., Beauchamp L., de Miranda P. et al. 9(2-Hydroxyethoxymethyl)guanine activity against viruses of the herpes group // Nature. – 1978. – **272**, No 5654. – P. 583–585.
3. Tanaka H., Boba M., Hayanaka H. et al. A New class of HIV – 1-specific 6-substituted acyclouridine derivatives: synthesis and anti-HIV-1 activity of 5- or 6-substituted analogues of 1-[2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phehylthio)thymine (HEPT) // J. Med. Chem. – 1991. – **34**, No 1–3. – P. 349–357.
4. Tanaka H., Takashima H., Ubasawa M. et al. Synthesis and antiviral activity of deoxy analogs of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phehylthio)thymine (HEPT) as potent and selective anti-HIV-1 agents // Ibid. – 1992. – **35**, No 25. – P. 4713–4719.
5. Сливчук С. Р., Броварець В. С., Драч Б. С. Зручний синтез похідних урацилу та цитозину з арилсульфонільними залишками біля центра C<sup>5</sup> // Доп. НАН України. – 2006. – № 3. – С. 146–152.
6. Неплюев В. М., Синенко Т. А. 2-Арилсульфонил-2-циановинилэтиловые эфиры // Журн. орган. химии. – 1978. – **14**, № 9. – С. 1953–1958.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії  
НАН України, Київ

Надійшло до редакції 25.04.2007