

С. В. Попильниченко, Р. Н. Соломянный, В. С. Броварец\*

**НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ 4,5-ДИАМИНО-6-АРИЛСУЛЬФАНИЛ-ПИРИМИДИНОВ, А ТАКЖЕ ПУРИНОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

При взаимодействии 3-арилсульфанил-2-ациламино-3-хлоракрилонитрилов с бензамидином образуются 4-амино-6-арилсульфанил-5-ациламинопиримидины. Последние при обработке полифосфорной кислотой превращаются в новые производные 6-арилсульфанилзамещенных пуриновых оснований.

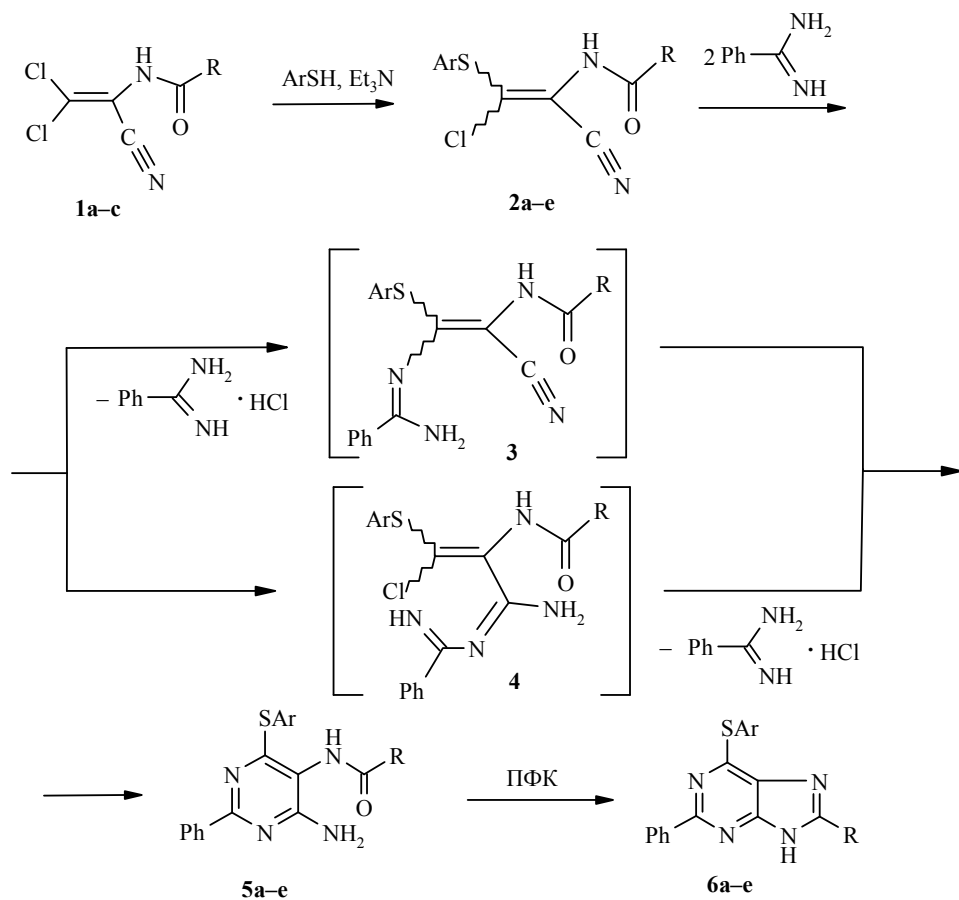
**Ключевые слова:** бензамидин, 4,5-диамино-6-арилсульфанилпиримидины, пуриновые основания, тиофенолы, гетероциклизация.

За последние 20 лет интерес к производным 6-арилсульфанилпиримидинам заметно возрос в связи с поисками среди них эффективных биорегуляторов, особенно после открытия препаратов типа НЕРТ – ациклонуклеозидов на основе 6-арилсульфанилтиминол, проявляющих высокую активность против вируса СПИД [1–4]. К тому же многие производные 6-меркаптопиримидина имеют широкий спектр биологической активности. Среди них найдены антиоксиданты [5], противовоспалительные, антимикробные препараты [6, 7], противоопухолевые вещества [8–10], инсектициды и акарициды [11].

Основным способом синтеза таких соединений является модификация положения 6 пиримидинового фрагмента [6, 8–10]. Наиболее часто для этого использовали 6-гидроксипроизводные пиримидина, которые сначала превращались в 6-хлорпроизводные с последующим нуклеофильным замещением атома хлора на серусодержащие группы.

Однако этот способ не является пригодным, если кроме гидроксильной группы производные пиримидина содержат другие функциональные заместители, чувствительные к действию хлорирующих агентов. В таких случаях используют ациклические серусодержащие реагенты [12–19].

В настоящей работе с целью получения 6-арилсульфанильных производных пиримидина, содержащих вицинальные аминофункции (первичную 4-аминогруппу и 5-ациламинный радикал), были впервые использованы 3-арилсульфанил-2-ациламино-3-хлоракрилонитрилы **2**, полученные из доступных продуктов **1** [20] (схема).



**1 a** R = Ph, **b** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **2, 5, 6 a** R = Ph, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**b** R = Ph, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R = Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Так, при взаимодействии реагентов **2** с бензамидином образуются продукты циклоконденсации **5** – трифункционализированные пиримидины, что согласуется с процессом циановинилирования и дальнейшей циклизации **2**→**3**→**5**. Однако нельзя исключить и альтернативную цепь превращений **2**→**4**→**5**, которая предусматривает первоначальное присоединение амида к нитрильной группе, хотя электрофильность её в акрилонитрильном фрагменте соединений **2** уменьшена вследствие электронодонорного влияния атома серы в сопряженной системе



[21], которое приводит к синтезу производных имидазола).

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл., °С*	Выход, %
		C	H	Cl	N	S		
<b>2d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OS	<u>56.51</u>	<u>3.45</u>	<u>19.75</u>	<u>7.92</u>	<u>8.56</u>	197–199	75
		56.21	3.33	19.52	7.71	8.83		
<b>2e</b>	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> OS	<u>50.29</u>	<u>2.16</u>	<u>27.93</u>	<u>7.44</u>	<u>8.31</u>	222–224	81
		50.09	2.36	27.72	7.30	8.36		
<b>5a</b>	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>69.05</u>	<u>4.58</u>	–	<u>13.24</u>	<u>7.61</u>	239–241	56
		69.88	4.89	–	13.58	7.77		
<b>5b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> OS	<u>63.48</u>	<u>3.73</u>	<u>8.05</u>	<u>12.81</u>	<u>7.35</u>	245–247	61
		63.81	3.96	8.19	12.94	7.41		
<b>5c</b>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> OS	<u>64.19</u>	<u>4.03</u>	<u>7.98</u>	<u>12.94</u>	<u>7.32</u>	246–248	60
		64.49	4.28	7.93	12.54	7.17		
<b>5d</b>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> OS	<u>64.25</u>	<u>4.09</u>	<u>7.88</u>	<u>12.88</u>	<u>7.44</u>	234–236	66
		64.49	4.28	7.93	12.54	7.17		
<b>5e</b>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>59.03</u>	<u>3.12</u>	<u>15.09</u>	<u>12.19</u>	<u>6.74</u>	249–251	71
		59.11	3.45	15.17	11.99	6.86		
<b>6a</b>	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	<u>73.25</u>	<u>4.43</u>	–	<u>14.44</u>	<u>8.31</u>	221–223	57
		73.07	4.60	–	14.20	8.13		
<b>6b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> S	<u>66.37</u>	<u>3.23</u>	<u>8.72</u>	<u>13.88</u>	<u>7.33</u>	262–264	59
		66.58	3.64	8.54	13.50	7.72		
<b>6c</b>	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> S	<u>67.13</u>	<u>3.65</u>	<u>8.13</u>	<u>13.85</u>	<u>7.66</u>	253–255	54
		67.20	3.99	8.27	13.06	7.48		
<b>6d</b>	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> S	<u>67.01</u>	<u>3.54</u>	<u>8.21</u>	<u>12.81</u>	<u>7.82</u>	261–263	58
		67.20	3.99	8.27	13.06	7.48		
<b>6e</b>	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S	<u>61.33</u>	<u>3.43</u>	<u>15.09</u>	<u>12.82</u>	<u>7.05</u>	268–270	61
		61.48	3.14	15.78	12.47	7.14		

\* Растворители для перекристаллизации: этанол (соединения **2–5**), ацетонитрил (соединения **6**).

При нагревании соединений **5** с полифосфорной кислотой образуются новые производные пурина **6** с достаточно высокими выходами (табл. 1). Строение соединений **5** и **6** подтверждено комплексным спектральным исследованием. Так, в ИК спектрах соединений **5** наблюдаются полосы  $\nu_{C=O}$  ациламинных остатков (1637–1639 см<sup>-1</sup>), исчезают полосы нитрильной группы при  $\nu$  2215–2225 см<sup>-1</sup>, а в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H есть сигналы первичной аминогруппы ( $\delta_{NH_2}$  6.92–7.06 м. д.). Образование имидазольного кольца в процессе превращения **5**→**6** согласуется с данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектров и масс-спектрометрии (табл. 2).

В заключение отметим, что в литературе отсутствуют данные о синтезе производных 2-арил-6-арилсульфанил-7(9)H-пурина типа **6** и 2-арил-6-арилсульфанилпиримидина **5**.

Представленный нами подход к синтезу пуриновых оснований позволяет региоселективно вводить арильные заместители в положение 2 и 8, а также арилсульфанильную группу в положение 6 пуринового основания, что делает возможным синтез большого ряда соединений для создания новых биологически активных веществ (ср. [22–24]).

ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и масс-спектры синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м. д.	Масс-спектр, $m/z$ [M] <sup>+</sup>
<b>2d</b>	1662 (NC=O), 2215 (C≡N), 3268 (NH ас.)	2.36 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.46–7.97 (8H, м, H аром.); 10.68 (1H, с, NH)	364
<b>2e</b>	1666 (NC=O), 2220 (C≡N), 3267 (NH ас.)	7.59–7.96 (8H, м, H аром.); 10.76 (1H, с, NH)	385
<b>5a</b>	1637* (NC=O), 3283 (NH ас.), 3422, 3473 (NH <sub>2</sub> )	2.39 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.92 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 7.31–8.07 (14H, м, H аром.); 9.78 (1H, с, NH)	413
<b>5b</b>	1637* (NC=O), 3286 (NH ас.), 3404, 3475 (NH <sub>2</sub> )	7.00 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 7.39–8.13 (14H, м, H аром.); 9.80 (1H, с, NH)	433
<b>5c</b>	1639* (NC=O), 3229 (NH ас.), 3410, 3469 (NH <sub>2</sub> )	2.41 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.97 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 7.34–8.02 (13H, м, H аром.); 9.73 (1H, с, NH)	447
<b>5d</b>	1638* (NC=O), 3287 (NH ас.), 3405, 3472 (NH <sub>2</sub> )	2.39 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.97 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 7.29–8.08 (13H, м, H аром.); 9.86 (1H, с, NH)	447
<b>5e</b>	1637* (NC=O), 3268 (NH ас.), 3421, 3479 (NH <sub>2</sub> )	7.06 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 7.39–8.10 (13H, м, H аром.); 9.90 (1H, с, NH)	467
<b>6a</b>	3058 (NH ас.)**	2.46 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.41–8.28 (14H, м, H аром.)***	395
<b>6b</b>	3054 (NH ас.)**	7.44–8.26 (14H, м, H аром.)***	415
<b>6c</b>	3052 (NH ас.)**	2.42 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.43–8.14 (13H, м, H аром.)***	429
<b>6d</b>	3054 (NH ас.)**	2.45 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.40–8.26 (13H, м, H аром.)***	429
<b>6e</b>	3101 (NH ас.)**	7.43–8.23 (13H, м, H аром.)***	449

\* Полоса с плечом.

\*\* В области  $\nu$  1600–1700 см<sup>-1</sup> нет полос.

\*\*\* N–H в обмене.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры веществ регистрировали на спектрометре Vertex 70 в таблетках KBr, спектры ЯМР <sup>1</sup>H – на приборе Bruker Avance DRX-500 (500 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры соединений снимали на приборе Agilent 1100/DAD/MSD VL G1965. Температуры плавления измеряли на приборе Fisher-Johns.

**3-Арилсульфанил-2-ациламино-3-хлоракрилонитрилы 2a–c** получают по известной методике [20], неизвестные ранее соединения **2d,e** синтезировали аналогично.

**6-Амино-4-арилсульфанил-5-ациламино-2-фенилпиримидины 5a–e.** К раствору 10 ммоль одного из соединений **2a–d** в 50 мл тетрагидрофурана добавляют 2.64 г (22 ммоль) бензамидина. Смесь перемешивают 20 ч при 40 °С, осадок отфильтровывают, промывают водой, объединяют с продуктом, полученным после упаривания фильтрата, и соединения **5a–e** очищают

перекристаллизацией.

**8-Арил-6-арилсульфанил-2-фенил-7(9)Н-пурины ба-е.** Смесь 5 ммоль одного из соединений **5а-е** и 10 г полифосфорной кислоты нагревают на масляной бане 6 ч при 160 °С, образовавшуюся вязкую массу охлаждают, добавляют 50 мл холодной воды, перемешивают, выпавший осадок отфильтровывают, обрабатывают 25% водным раствором аммиака и очищают перекристаллизацией.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Tanaka, M. Baba, H. Hayanaka, T. Sakamaki, T. Miyasaka, M. Ubasawa, H. Takachima, K. Sekiya, I. Nitta, S. Shigeta, R. T. Walker, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **34**, 349 (1991).
2. H. Tanaka, H. Takachima, M. Ubasawa, K. Sekiya, I. Nitta, M. Baba, S. Shigeta, R. T. Walker, E. De Clercq, T. Miyasaka, *J. Med. Chem.*, **35**, 4713 (1992).
3. С. М. Михайлов, *Биоорганическая химия*, **18**, 1033 (1992).
4. G. Negron, A. J. Molina, G. Islas, R. Crus-Almanza, *Synth. Commun.*, **29**, 435 (1999).
5. E. L. Wheeler, R. J. Franko, F. H. Barrows, Eur. Pat. Appl. EP363 002; *Chem. Abstr.*, **113**, 212003 (1990).
6. A. A. Santilli, D. H. Kim, US Pat. 3498984; *Chem. Abstr.*, **72**, 132547 (1970).
7. M. M. Burbuliene, E. Udrenaite, P. Gaidelis, P. Vainilavicius, *Pol. J. Chem.*, **76**, 557 (2002).
8. T. J. Delia, J. B. Kanaar, E. J. Knefelkamp, *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 347 (2002).
9. Т. С. Сафонова, А. Ф. Керемов, Ю. А. Ершова, *Хим.-фарм. журн.*, **32**, № 12, 11 (1998).
10. Л. А. Григорян, М. А. Калдрикан, Л. А. Сркоян, Ф. Г. Арсенян, Г. М. Степанян, Б. Т. Гарибаджанян, *Хим.-фарм. журн.*, **34**, № 3, 8 (2000).
11. K. Masumoto, S. Yokoi, K. Fujii, Y. Akiyoshi, Eur. Pat. 196524; *Chem. Abstr.*, **126**, 251162 (1997).
12. M. Uher, D. Plavsky, J. Foltin, K. Skvareninova, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **46**, 3128 (1981).
13. S. El-Bahaie, M. G. Assy, *Pharmazie*, **45**, 216 (1990).
14. G. McGarty, J. Parkinson, P. Wieland, *J. Org. Chem.*, **35**, 2067 (1970).
15. V. J. Ram, N. Haque, M. Nath, *Indian J. Chem.*, **32B**, 754 (1993).
16. S. Kohra, Y. Tominaga, A. Hosomi, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 959 (1988).
17. D. Briel, T. Franz, B. Dobner, *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 863 (2002).
18. D. Briel, *Liebigs Ann. Chem.*, 345 (1991).
19. M. Holser, B. Dobner, D. Briel, *Liebigs Ann. Chem.*, 895 (1994).
20. С. Г. Пильо, В. С. Броварец, Т. К. Виноградова, А. В. Головченко, Б. С. Драч, *ЖОХ*, **72**, 1818 (2002).
21. С. В. Попильниченко, В. С. Броварец, А. Н. Чернега, Б. С. Драч, *ДАН Украины*, 128 (2005).
22. A. K. Pathak, V. Pathak, L. E. Seitz, W. J. Suling, R. C. Reynolds, *J. Med. Chem.*, **47**, 273 (2004).
23. S. A. Laufer, D. M. Domeyer, T. R. F. Scior, W. Albrecht, D. R. J. Hanser, *J. Med. Chem.*, **48**, 710 (2005).
24. A. Conejo-Garcia, M. C. Nunez, J. A. Marchal, F. Rodrigues-Serrano, A. Aranega, M. A. Gallo, A. Espinosa, J. M. Campos, M. Joaquin, *J. Med. Chem.*, **43**, 1742 (2008).