

**Д. А. Бабков, М. П. Парамонова, А. А. Озеров, М. С. Новиков**

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии ВолгГМУ,  
лаборатория фармацевтической химии ВНЦ РАМН

## **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ. IV. СИНТЕЗ 1-[4-(АРИЛ)БУТИЛ]-ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА**

УДК 615.3:547.854.4

С целью исследования путей получения новых потентных ингибиторов обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека получены 1-[4-(арил)бутил]-производные урацила путем конденсации 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина с 4-(арил)бутил бромидами. Изучены физико-химические и спектральные свойства синтезированных соединений.

*Ключевые слова:* синтез, урацил, 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидин, потенциальные противовирусные агенты.

**D. A. Babkov, M. P. Paramonova, A. A. Ozerov, M. S. Novikov**

## **ANTIVIRAL AGENTS. IV. SYNTHESIS OF 1-[4-(ARYL)BUTYL]URACIL DERIVATIVES**

Novel 1-[4-(aryl)butyl]uracil derivatives were obtained via silyl-Hilbert-Johnson reaction between 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine and corresponding 4-(aryl)butyl bromides with the purpose of investigating the synthetic approach to new potent non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Target compounds were characterized by their physico-chemical and spectral properties.

*Key words:* synthesis, uracil, 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine, potential antiviral agents

Согласно данным, приведенным в докладе UNAIDS о глобальной эпидемии синдрома приобретенного иммунодефицита за 2010 г. [15], в мире насчитывается порядка 33,3 млн ВИЧ-положительных людей. Только за 2009 г. зарегистрировано 2,6 млн новых случаев инфицирования. Количество ВИЧ-ассоциированных смертей за тот же период оценивается в 1,8 млн.

С 1995 г. в качестве основы долговременного лечения ВИЧ-инфекции применяется комбинация препаратов, получившая название высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [6]. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ) являются ее ключевыми компонентами в силу своих уникальных особенностей: они способны эффективно супрессировать вирусную репликацию, проявляют существенно меньшую токсичность по сравнению с антиретровирусными препаратами других классов, обладают благоприятными фармакокинетическими профилями. Однако терапевтический потенциал разрешенных для клинического применения ННИОТ ограничивается быстрым возникновением резистентных к ним штаммов вируса. Несмотря на активные усилия, предпринимаемые исследовательскими группами по всему миру, поиск новых высокоэффективных, хорошо переносимых ННИОТ, способных сделать ВААРТ доступной и эффективной в длительной перспективе времени, до сих пор представляется крайне актуальной задачей [4].

Обратная транскриптаза (ОТ) ВИЧ — биологическая мишень ННИОТ — синтезирует провирусную

ДНК, используя 3 вида каталитической активности: РНК-зависимую ДНК-полимеризацию, РНК-азную активность, ДНК-зависимую ДНК-полимеризацию, завершающую формирование двухцепочечной молекулы ДНК, кодирующей вирусный геном. Встраивание нуклеотидтрифосфата в цепь ДНК не всегда происходит по принципу комплементарности — фермент допускает в среднем 2 ошибки на каждые 10 000 пар азотистых оснований [5]. Это приводит к вариациям аминокислотной последовательности синтезируемых впоследствии вирусных белков, а значит, и это наиболее важно, к появлению мутантных форм ОТ ВИЧ. Замена аминокислот, составляющих аллостерический центр фермента, приводит к изменению конфигурации последнего, в чем и заключается механизм приобретения резистентности ВИЧ к ННИОТ (в том числе кросс-резистентности) [12].

В настоящее время известно более 30 структурно разнородных классов ННИОТ ВИЧ. Для многих из них характерно наличие в молекуле трех ароматических колец. Типичным примером служит этравирин (1), одобренный для клинического применения в 2008 г. [13]. Конформация связывания с ОТ ВИЧ для соединений этого типа описывается «моделью бабочки». Наряду с этим известно несколько классов ННИОТ, содержащих лишь два ароматических кольца, соединенных мостиком (соединения 2 и 3) [13], причем все они демонстрируют противовирусную активность в наномолярных концентрациях и улуч-

шенные профили активности в отношении клинически важных мутантных изолятов ВИЧ. В частности, в ходе оптимизации структуры этравирина было открыто соединение R100943 (**3**), которое благодаря большой гибкости способно к более тесному контакту с сайтом связывания. При этом его конформация в сайте связывания существенно отличается от вышеописанной и получила название «подковы» [10]. Более того, в ходе исследования роли тетразола в связывании тиотетразолилацетанилидов (**4**) с ОТ ВИЧ было установлено, что наличие среднего кольца не является обязательным для проявления вирус-ингибиторных свойств и оно может быть заменено простым Z-алкенильным фрагментом [8]. Следует отметить, что ароматические радикалы всех приведенных ННИОТ **1-4** (рис. 1) взаимодействуют с одним и тем же набором

аминокислотных остатков ОТ, входящих в состав сайта связывания (гидрофобного кармана).

Обобщая приведенные факты, можно сказать, что, согласно современным представлениям, молекула ННИОТ должна обладать высокой конформационной лабильностью, которая обеспечит ей способность к реориентации и репозиционированию внутри гидрофобного кармана ОТ в случае мутаций [13]. Структуры, имеющие общую структурную формулу (рис. 2), содержат два циклических фрагмента, разделенные гибким линкерным участком, и полностью отвечают этим требованиям. Основываясь на данной концепции, наша лаборатория синтезировала ряд потенциальных противовирусных агентов, основу структуры которых составляют два ароматических кольца, соединенных кислородсодержащим ациклическим фрагментом [1, 3].

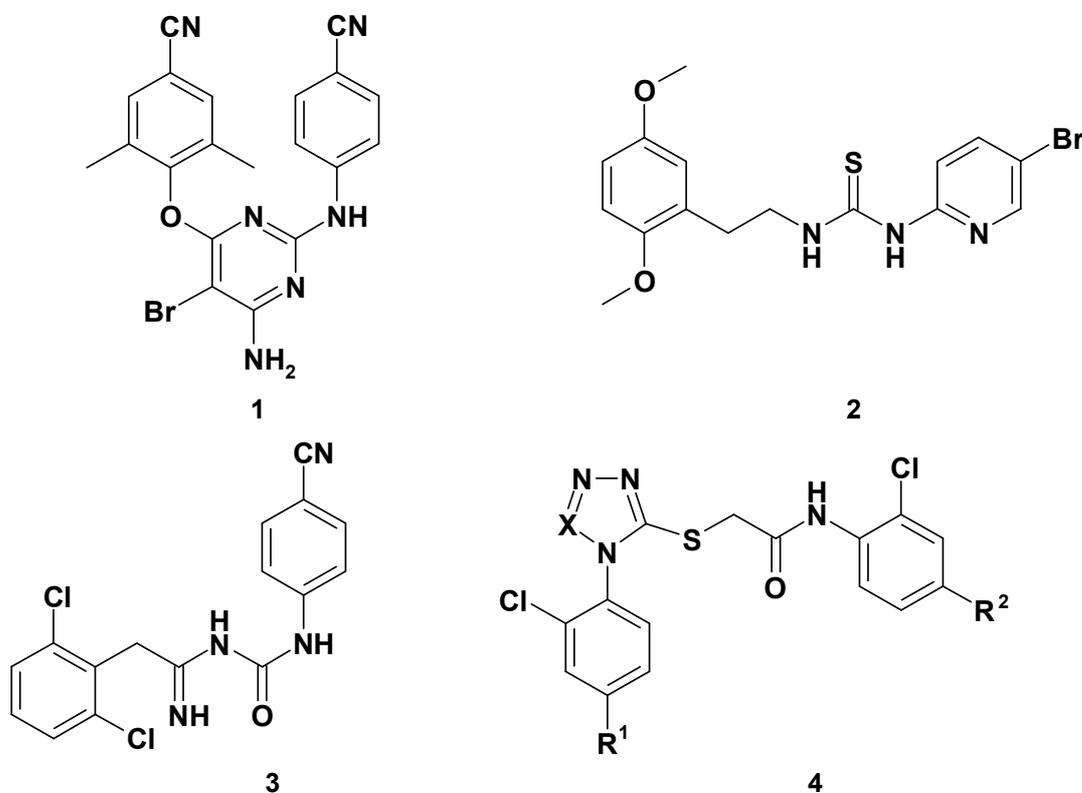


Рис. 1. Известные нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1

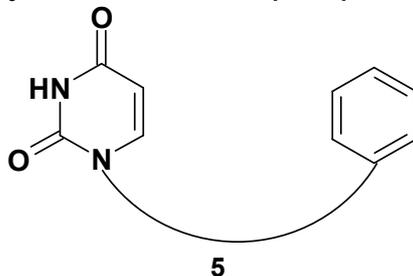


Рис. 2. Рабочая гипотеза

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Разработать методы синтеза, исследовать физико-химические и спектральные свойства 1-[ω-(арил)алкил]-производных урацила.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировались на спектрометре «Bruker DRX-500» (400 МГц) в ДМСО-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт — тетраметилсилан. Тонкослой-

ная хроматография выполнена на пластинах «Сорб-фил» (Россия), элюент — этилацетат, проявление — в парах йода. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

**1-Бром-4-фенилбутан (6).** *Приготовление катализатора.* В реактор на 500 мл в условиях, исключающих попадание влаги, помещают 50 мл абсолютного тетрагидрофурана (ТГФ), 0,27 г (6,4 ммоль) свежeproкаленного LiCl и 0,61 г (3,2 ммоль) CuI. Перемешивание смеси с помощью магнитной мешалки продолжают до перехода суспензии белого цвета в прозрачный желтый раствор.

*Приготовление фенилмагнибромиды.* В реактор на 250 мл, снабженный обратным холодильником и осушительной трубкой, помещают 1,7 г (70 ммоль) магниевой стружки, 60 мл абсолютного ТГФ. При перемешивании и нагревании до 40 °С с помощью пипетки добавляют 6,7 мл (63,7 ммоль) бромбензола и несколько кристаллов йода. После вскипания смеси перемешивание продолжают в течение 20 мин.

*Процедура кросс-сочетания.* К раствору катализатора добавляют 25 мл (191,1 ммоль) 1,4-дибромбутана, смесь нагревают до 50 °С. Раствор реактива Гриньяра декантируют в капельную воронку с компенсатором, установленную в боковое горло реактора, и добавляют к смеси при перемешивании с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру в пределах 50—55 °С. Перемешивание продолжено в течение 1 ч. При этом наблюдалось изменение цвета с золотисто-желтого на изумрудно-зеленоватый, затем на желто-зеленый и, наконец, на черный с желтоватым оттенком. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают в 200 мл 10%-го раствора NH<sub>4</sub>Cl, органическую фазу отделяют, водную фазу трижды экстрагируют 40 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают водой и упаривают при пониженном давлении, избыток 1,4-дибромбутана отгоняют при 91—94 °С (25 мм рт. ст.), остаток разгоняют в вакууме масляного насоса и получают 6 г **6** ( $T_{кип.}$  127—130 °С при 6 мм рт. ст., выход 44 %) в прозрачной желтоватой жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д., J (Гц): 1,79 м (4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>); 2,57 т (2H, J = 7,4, CCH<sub>2</sub>); 3,29 т (2H, J = 7,6, BrCH<sub>2</sub>); 7,22 м (5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6').

Соединения **7-9** были получены аналогично.

#### **1-[4-(Фенил)бутил]урацил (10).**

Метод А. В круглодонной колбе на 100 мл, снабженной обратным холодильником и осушительной трубкой, смешивают 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидин, полученного из 1 г (8,9 ммоль) урацила, и 1,9 г (8,9 ммоль) бромиды **6**. Смесь нагревают при 160 °С 1,5 ч. Полученный плав растворяют в 40 мл этилацетата и 10 мл пропан-2-ола. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают 8 мл этилацетата, фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток кристаллизуют при растирании с

эфиром и перекристаллизовывают из смеси 35 мл ацетона и 25 мл воды. Полученный осадок кремоватого цвета, массой 1,05 г, растворяют в 25 мл кипящего ацетона, полученный раствор очищают фильтрованием через слой силикагеля, для кристаллизации к фильтрату добавляют 30 мл н-гексана. Масса отфильтрованного и высушенного на воздухе продукта **10** составила 0,6 г (выход 26 %). <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д., J (Гц): 1,56 м (4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>); 2,57 т (2H, J = 7,5, CCH<sub>2</sub>); 3,68 т (2H, J = 6,8, NCH<sub>2</sub>); 5,54 дд (1H, J = 7,8, 2,14, H-5); 7,17 м (3H, H-2', H-4', H-6'); 7,26 м (2H, H-3', H-5'); 7,62 д (1H, J = 7,8, H-6); 11,21 с (1H, NH).

Метод Б. В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную обратным холодильником и осушительной трубкой, помещают 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидин, полученный из 1 г (8,9 ммоль) урацила, 1,9 г (8,9 ммоль) бромиды **6**, 8 мг (0,5 ммоль) свежeproкаленного KI, 180 мг (0,5 ммоль) дибензо-18-краун-6 эфира и 20 мл 1,2-дихлорэтана, перегнанного над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Кипячение под обратным холодильником продолжают в течение 30 часов, после чего реакционную смесь разбавляют 10 мл пропан-2-ола, профильтровывают через слой силикагеля, упаривают при пониженном давлении. После перекристаллизации остатка из смеси 25 мл ацетона и 30 мл н-гексана получено 0,71 г **10** в виде белого кристаллического вещества (выход 33 %).

Соединения **11-13** были получены по методу А.

#### **1-[4-(2-Метилфенил)бутил]урацил (11).**

<sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д., J (Гц): 1,49 кв (2H, J = 7,3, CH<sub>2</sub>); 1,64 кв (2H, J = 7,3, CH<sub>2</sub>); 2,24 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2,54 т (2H, J = 7,7, CCH<sub>2</sub>); 3,69 т (2H, J = 7,1, NCH<sub>2</sub>); 5,55 дд (1H, J = 7,8, 2,14, H-5); 7,08 м (4H, H-3', H-4', H-5', H-6'); 7,63 д (1H, J = 7,8, H-6); 11,22 с (1H, NH).

#### **1-[4-(3-Метилфенил)бутил]урацил (12).**

<sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д., J (Гц): 1,55 м (4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>); 2,26 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2,55 т (2H, J = 7,5, CCH<sub>2</sub>); 3,67 т (2H, t, J = 6,7, NCH<sub>2</sub>); 5,54 дд (1H, J = 7,8, 2,08, H-5); 6,97 м (3H, H-2', H-4', H-6'); 7,14 т (1H, J = 7,3, H-5'); 7,62 д (1H, J = 7,8, H-6); 11,21 с (1H, NH).

#### **1-[4-(4-Метилфенил)бутил]урацил (13).**

<sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-D<sub>6</sub>), δ, м.д., J (Гц): 1,55 м (4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>); 2,25 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2,53 т (2H, J = 7,5, CCH<sub>2</sub>); 3,67 т (2H, J = 6,9, NCH<sub>2</sub>); 5,54 дд (1H, J = 7,8, 2,14, H-5); 7,06 м (4H, H-2', H-3', H-5', H-6'); 7,61 д (1H, J = 7,8, H-6); 11,19 с (1H, NH).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целевые соединения **10-13** были синтезированы в два этапа, как это показано на рис. 3. На первой стадии арилалкилбромиды **6-9** были получены сочетанием 1,4-дибромбутана, взятого в 3-кратном мольном избытке, с арилмагнибромиды в условиях катализа дихлориодкупратом (I) лития в среде абсолютного ТГФ [9]. Выход бромидов **6-9** составил 44—57 %.

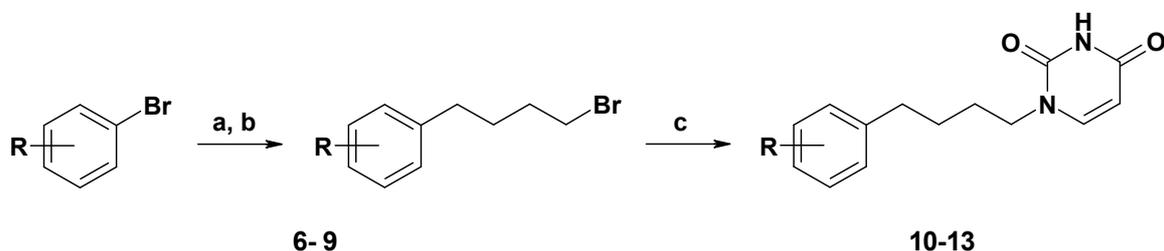
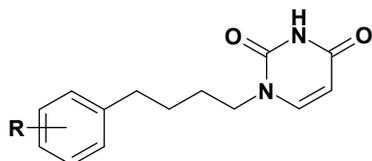


Рис. 3. Схема синтеза 1-[4-(арил)бутил]-производных урацила. Реагенты и условия: (a) Mg, THF; (b)  $\text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{Br}$ , 5 mol%  $\text{Li}_2[\text{CuCl}_2]$ , THF, 50—55 °C; (c) 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидин, 160 °C, 90 мин

Вторая стадия, представляющая собой конденсацию эквимольных количеств бромидов **6-9** с 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидином путем нагревания при 160 °C без растворителя, была проведена в соответствии с ранее опубликованной методикой [2] (метод А), что привело к 1-[4-(арил)бутил]-производным урацила **10-13** с неожиданно низкими выходами (32—40 %). С целью увеличения выхода соединение **10** было получено конденсацией эквимольных количеств 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина и бромида **6** в присутствии каталитических количеств иодида калия с использованием в качестве межфазного катализатора дибензо-18-краун-6 в среде безводного 1,2-дихлорэтана (метод Б). Данный метод является модификацией опубликованной ранее методики  $\text{N}^1$ -алкилирования [11], заключающейся в превращении бромида **6** *in situ* в соответствующий иодид по реакции Финкельштейна. Однако и это не привело к существенному повышению выхода целевого соединения (таб.).

#### Свойства синтезированных соединений



Соединение	R	$R_f^a$	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Выход <sup>b</sup> , %
<b>10</b>	H	0,59	118—119,5	32 (33) <sup>c</sup>
<b>11</b>	2-Me	0,60	143—144,5	40
<b>12</b>	3-Me	0,60	134,5—135,5	26
<b>13</b>	4-Me	0,61	130—131	30

Примечание. а — элюент: этилацетат; b — получены по методу А; с — получены по методу Б.

Возможным объяснением этого может служить деградация арилалкилбромидов посредством дегидрогалогенирования, катализируемого неподеленной электронной парой азота в 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидине. Похожий пример элиминирования галогеноводорода описан в литературе [7], где авторы сообщают о 45%-м выходе целевого соединения. В связи с этим требуют объяснения экспериментальные данные, полученные при алкилировании 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина  $\omega$ -арилоксиалкилбромидами **14** со средним выходом 70% [1, 3]. Можно предположить, что в последнем случае имеет место стабилизация переходного карбокатиона **15** путем взаимодействия вакантной  $\text{sp}^2$ -орбитали терминального атома углерода с одной из неподеленных электронных пар атома кислорода (рис. 4). Очевидно, в случае бромидов **6-9** это невозможно.

С другой стороны, образование спиро-фенонового интермедиата, как это показано в случае фенетилбромидов (рис. 5) [14], не может быть достаточно эффективным в силу большей длины боковой цепи.

Причины необычного поведения 4-(арил)бутилбромидов в условиях силильного варианта реакции Гилберта-Джонсона, а также пути преодоления возникших затруднений будут являться предметом будущих исследований.

Чистоту полученных соединений определяли методом тонкослойной хроматографии, строение — ЯМР-спектроскопией, физико-химические свойства представлены в таблице.

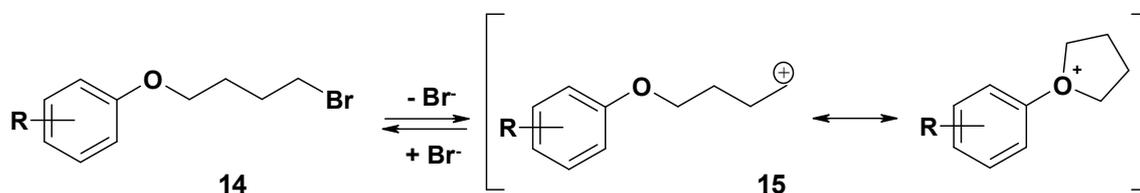


Рис. 4. Вероятный механизм стабилизации карбокатионов  $\omega$ -арилоксиалкилбромидов

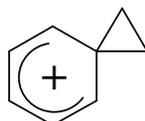


Рис. 5. Фенониевый катион

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 4 новых, ранее не описанных в литературе производных урацила, содержащих в положении N1 пиримидинового цикла 4-(арил)бутильный фрагмент, изучены их спектральные и физико-химические свойства. Соединения этого ряда представляют большой интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабков Д. А., Парамонова М. П., Озеров А. А., Новиков М. С. // Волг. науч.-мед. ж. — 2011. — № 30 — С. 15.
2. Новиков М. С., Озеров А. А. // Химия гетероцикл. соед. — 2005. — Т. 41. — С. 1071—1075.
3. Парамонова М. П., Бабков Д. А., Озеров А. А. и др. // Волг. науч.-мед. ж. — 2011. — № 30 — С. 17.
4. Armbruster C. // *Anti-Infective Agents Med. Chem.* — 2008. — Vol. 7. — P. 201.

5. Castro H. C., Loureiro N. I. V., Pujol-Luz M., et al. // *Curr. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 13. — P. 313.
6. De Clercq E. // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2007. — Vol. 6. — P. 1001—1018.
7. Forth M. A., Mitchell M. B., Smith S. A. // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59 — P. 2616—2619.
8. Gagnon A., Landry S., Coulombe R., et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2009 — Vol. 19 — P. 1199.
9. Leal W. S., Bento J. M. S., Murata Y., et al. // *J. Chem. Ecol.* — 2001 — Vol. 27 — P. 2041.
10. Ludowici D. W., Kukla M. J., Grous P. G., et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11. — P. 2225.
11. Malik V., Singh P., Kumar S. // *Tetrahedron.* — 2005. — Vol. 61. — P. 4009—4014.
12. Perno C.-F., Moyle G., Tsoukas C., et al. // *M. J. Med. Virol.* — 2008. — Vol. 80. — P. 565.
13. Regina G., Coluccia A., Silvestri R. // *Antivir. Chem. Chemoter.* — 2010. — Vol. 20. — P. 213.
14. Smith M. B., March J. // *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. — Wiley-Interscience, N. Y. — 2007. — P. 455.
15. UNAIDS Report on The Global AIDS Epidemic, UNAIDS, WHO, 2010, <http://www.unaids.org/globalreport/>.