

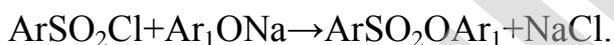
## ПОИСК НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ 6-МЕТИЛУРАЦИЛ-5-СУЛЬФОХЛОРИДА И СПИРТОВ

Абдо-Аллах М., Моспанова Е. В., Попов Е. В., Исак А. Д.

### 1. Введение

Гетероциклические соединения – один из самых обширных и важных в практическом отношении классов органических соединений. Метилурацил является одним из представителей гетероциклических соединений, которые в последнее время находят все более широкое применение в органическом синтезе, особенно в химии фармацевтических препаратов, биологически активных соединений. Эфиры алкан- и бензолсульфоновых кислот обладают акарицидным действием. В сельском хозяйстве для защиты растений от клещей используют ариловые эфиры простейших арилсульфоновых кислот, которые активны не только к личиночным стадиям, но и к яйцам клещей. Наибольшую активность проявляют 2-хлор- и 4-бромфениловые эфиры 4-хлорбензолсульфо новой кислоты.

Ариловые эфиры арилсульфоновых кислот с хорошим выходом получают по реакции хлорангидридов соответствующих сульфоновых кислот с фенолятами щелочных металлов:



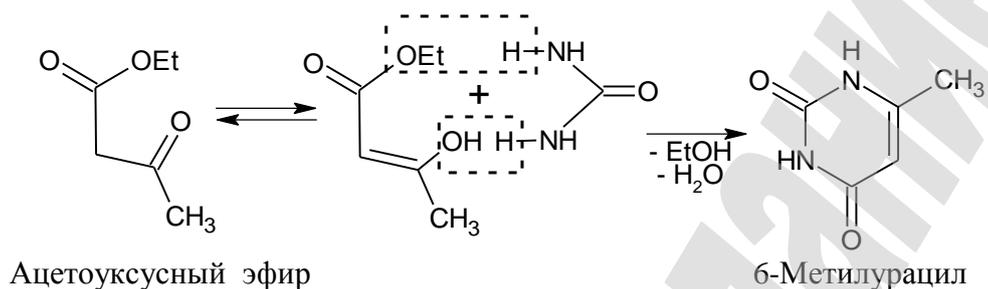
Реакцию проводят при низкой температуре в водной среде в условиях хорошего перемешивания. Выделение продуктов реакции не представляет затруднений, так как эфиры сульфоновых кислот нерастворимы в воде.

Приведенные соединения широко распространены в природе, где играют огромную роль в таких ключевых процессах, как передача наследственных признаков, дыхание, фотосинтез, работа ферментативного аппарата. Неудивительно, что интенсивные исследования гетероциклов ведутся во всех промышленно развитых странах. В химии, в особенности для химиков-синтетиков, умеющих планировать и проводить синтезы сложных гетероциклов, исследование гетероциклических соединений является наиболее актуальным направлением. По этой причине исследование в химии гетероциклических соединений и имеет как научно-теоретическое, так и практическое значение.

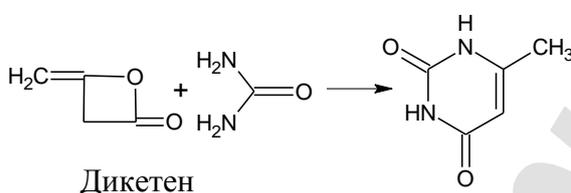
### 2. Объект исследования и его технологический аудит

*Объект исследования* – метилурацилсульфо хлорид и синтез на его основе алкил- и арилсульфонатов. Синтез этих соединений долгое время представлял ограниченные возможности из-за трудной доступности исходного МУСХ. Авторы работ [1, 2] попытались осуществить синтез урацилсульфо хлорида и метилурацилсульфо хлорида. Однако выход этих продуктов не превышал 24–29 % от загруженного. Кроме того, малоэффективным был и сам синтез исходного 5-метилурацила. Для его синтеза использовали реакцию взаимодействия ацетоуксусного эфира и

мочевины в растворе спирта. Реакционную массу выдерживали около недели при комнатной температуре. Выход целевого продукта не превышал 40 %:



В настоящее время метилурацил является легкодоступным продуктом. Получают его в промышленном масштабе с высоким выходом (свыше 90 %) взаимодействием дикетена с мочевиной по схеме:



Одним из наиболее проблемных мест являлась стадия образования сульфохлорида. Только в начале текущего столетия было показано, что если реакцию взаимодействия метилурацила с хлорсульфоновой кислотой проводить в присутствии хлористого тионила, то выход целевого продукта возрастает в несколько раз [3, 4]. В работе [5] было высказано предположение, что н-бутиловый эфир МУСК может быть использован в качестве цитостатика, что показывает перспективность исследования в данном направлении.

### 3. Цель и задачи исследования

*Цель исследования* – изучить возможность синтеза новых алкилсульфонатов путем взаимодействия МУСХ с алкоголями соответствующих спиртов.

Для достижения поставленной цели необходимо выполнить такие задачи:

1. Отработать условия синтеза 6-метилурацило-5-сульфохлорида с более высоким выходом.
2. Определить элементный состав выделенных соединений для подтверждения строения полученных соединений.

### 4. Исследование существующих решений проблемы

Введение сульфонила хлоридной группы  $-\text{SO}_2\text{Cl}$  в молекулу органического соединения широко используется как для получения сульфохлоридов  $\text{R-SO}_2\text{Cl}$ , так и для получения сульфокислот с последующим гидролизом сульфохлоридов. Последний способ является одним из основных при получении алкансульфокислот, так как алкансульфокислоты, в основном, получают фотолитическим сульфохлорированием алканов смесью  $\text{SO}_2$  и  $\text{Cl}_2$  при облучении ультрафиолетовыми лучами.

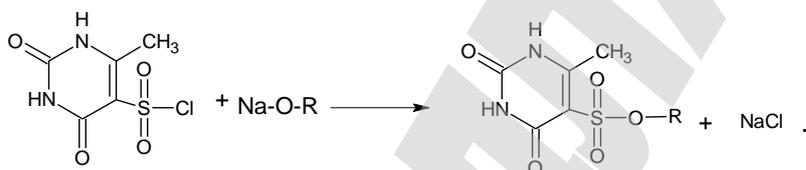
Сульфохлориды являются важными *промежуточными продуктами* в синтезе сульфаниламидных препаратов. Соединения такого типа широко используются для получения амидов, анилидов, эфиров сульфокислот, гербицидов, фунгицидов и других соединений. Среди различных сульфоновых кислот и их производных найдены соединения с высокой пестицидной активностью [6]. Фунгицидные свойства обнаружены у многих ароматических сульфонов [7, 8]. Но практического применения пока что не нашли, что связано и их высокой фитотоксичностью.

Гербицидными свойствами обладают соли различных сульфоновых кислот [8], многие эфиры сульфоновых алифатического, ароматического, алициклического и гетероциклического рядов [7–11]. Не исключена возможность, что и среди эфиров метилурацилсульфокислоты найдутся соединения с аналогичными свойствами.

Эфиры сульфокислот обычно получают взаимодействием спирта, сульфонилхлорида и основания (пиридин, триэтиламин, диметиланилин, безводный ацетат натрия):

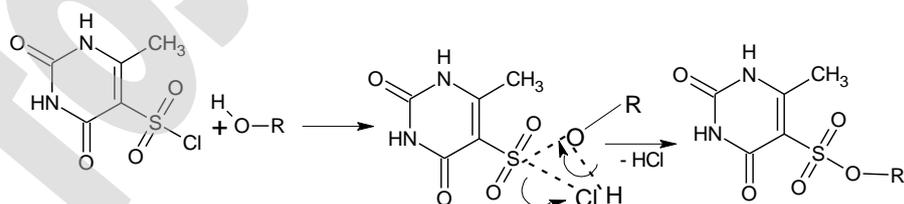


Эфиры метилурацилсульфохлорида и спиртов и фенолов с хорошим выходом получают при взаимодействии хлорангирида с алкоголями или фенолятами щелочных металлов:



Эту реакцию часто проводят при комнатной или при более низкой температуре для уменьшения побочных реакций, в которых образуются алкены, простые эфиры и алкилгалогениды. При этом обнаружено, что и в случае 6-метилурацил-5-сульфохлорида (МУСХ) соблюдаются те же закономерности что и при алкоголизе арилсульфохлоридов. Взаимодействие МУСХ с высшими первичными спиртами проходит намного быстрее и с более высокими выходами по сравнению со вторичными и тем более с третичными спиртами.

При изучении реакции МУСХ со спиртами, являющихся еще более слабыми кислотами, чем вода и в смесях спиртов установлено, что алкоголиз осуществляется подобно гидролизу сульфохлоридов и протекает по  $S_N2$  механизму [12–15]. Однако скорость реакции в первом случае значительно меньше. Влияние природы спирта на кинетику алкоголиза МУСХ показывает, что с увеличением длины алифатического радикала уменьшается кислотность спирта и константы скорости образования сульфозэфиров уменьшаются. При этом реакция алкоголиза может протекать через стадию образования промежуточного комплекса строения:

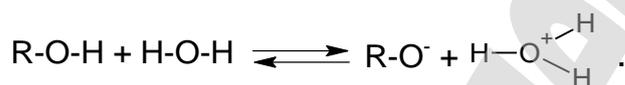


Отталкивание и притяжение электронов внутри молекул наиболее целесообразно рассматривать относительно какого-либо стандарта, в качестве которого обычно выбирают водород [16]. На основе проведенного анализа индукционный эффект водорода в данной работе считается равным нулю и выбран в качестве основы для сравнения с другими атомами и группами атомов.

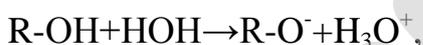
## 5. Методы исследования

По Ингольду индуктивный эффект считают отрицательным ( $-I$ -эффект), если  $X$  в  $\text{CH}_3\text{-X}$  более электроотрицателен, чем углерод, и положительный ( $+I$ -эффект), если углерод более электроотрицательный, чем  $X$ . С удлинением углеродной цепи и ее разветвлением сила индукционного эффекта возрастает, что, в свою очередь, приводит к понижению константы диссоциации спиртов как кислот в их гомологическом ряду [17].

Спирты способны реагировать с хлорангидридами сульфокислот в присутствии основания с образованием соответствующих сложных эфиров. Спирты способны проявлять как кислотные, так и основные свойства. Как слабые кислоты спирты диссоциируют по связи  $\text{O-H}$  с образованием алкоксид-иона, при этом образуется так называемая сопряженная кислота:



Кислотные свойства спиртов оценивают по константе кислотности  $K_a$ :



$$K_a = \frac{[\text{R-O}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{R-OH}]}$$

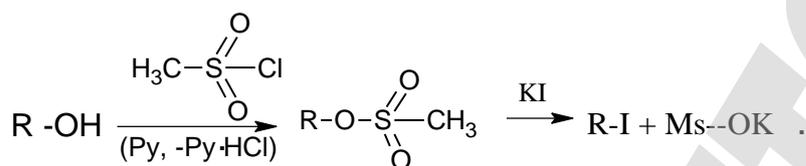
$$\text{p}K_a = -\lg K_a$$

В водном растворе кислотность спиртов снижается с увеличением молекулярной массы (удлинением углеродной цепочки) и разветвленности кислорода. Как слабые кислоты спирты вступают в реакции со щелочными, щелочноземельными и некоторыми другими металлами, и с сильными основаниями, например, гидридами или амидами металлов, реактивами Гриньяра.

Спирты могут вести себя так же, как и слабые основания Льюиса, образуя с сильными минеральными кислотами соли алкоксония. При этом они также могут образовывать и донорно-акцепторные комплексы с кислотами Льюиса. Обычно, подобные реакции не останавливаются на указанной стадии и ведут к нуклеофильному замещению гидроксильной группы или отщеплению воды. Количественно основность спиртов оценивают по константе основности  $\text{p}K_b$  или связанной с ней константой кислотности сопряженной кислоты  $\text{p}K_{aH}^+$  [18].

Спирты являются слабыми основаниями, и их основность возрастает с увеличением длины или разветвленности углеводородного радикала при гидро-

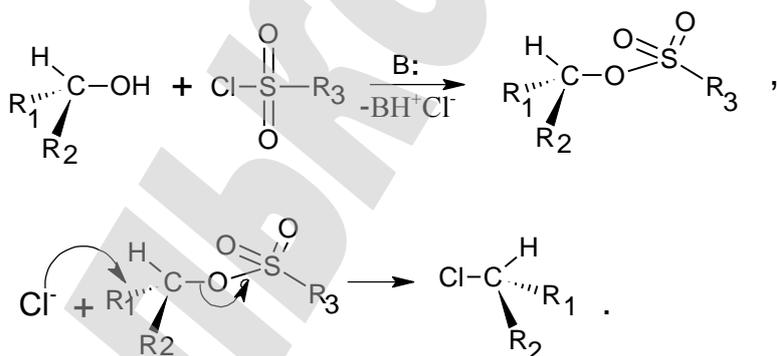
кисильной группе. Данный эффект наблюдается из-за роста положительного индуктивного эффекта радикала в данном ряду, за счёт которого увеличивается отрицательный заряд на атоме кислорода гидроксильной группы. Гидроксильную группу также превращают в сульфатную группу, которая является хорошей уходящей группой. Для этих целей спирт сначала превращают в сульфонат, который затем подвергают реакции нуклеофильного замещения. В качестве реагентов для модификации гидроксильной группы обычно используют метансульфонилхлорид или п-толуолсульфонилхлорид:



При действии алифатических спиртов на ароматические и гетероциклические сульфохлориды легко получаются эфиры сульфокислот. При этом первичные спирты реагируют быстрее вторичных и значительно быстрее третичных, которые являются более слабыми кислотами. Возможно селективное образование первичного сложного эфира сульфокислоты в присутствии вторичных и третичных спиртовых групп. Наибольшее практическое значение имеет получение алкилтозилатов ( $\text{R-O-SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), алкилмеситилатов ( $\text{R-O-SO}_2\text{CH}_3$ ) и алкилтрифторатов ( $\text{R-O-SO}_2\text{CF}_3$ ).

На скорость взаимодействия сульфохлоридов со спиртами значительное влияние оказывает присутствие оснований. В роли основания чаще всего используется пиридин, который одновременно выступает и как нуклеофильный катализатор. Вместо пиридина с этой целью часто используют алифатические третичные амины, например, триэтиламин, триэтаноламин или пиридин.

Сульфонаты являются прекрасными уходящими группами и легко замещаются на атом галогена по механизму  $\text{S}_{\text{N}}2$ , при этом наблюдается обращение конфигурации:



Источником галогенид-иона, обычно, является соответствующая неорганическая соль ( $\text{NaBr}$ ,  $\text{LiCl}$ ,  $\text{CsF}$ ,  $\text{KF}$  и т. д.). В качестве растворителя используют диполярные апротонные растворители: диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид (ДМФА), ацетонитрил. Замещение происходит, как правило, с обращением конфигурации.

При изучении реакции МУСХ со спиртами, являющиеся более слабыми основаниями, чем вода и в смеси спиртов, установлено, что алкоголиз осуществляется, подобно гидролизу по механизму  $S_N2$ , но скорость реакции в первом случае значительно меньше. Влияние природы спирта на кинетику алкоголиза МУСХ показало, что с увеличением длины алифатического радикала и увеличением кислотности спиртов, константы скорости ацилирования уменьшаются.

Метанолиз осуществляется медленнее гидролиза, но в 3–5 раз быстрее этанолиза. Наблюдаемые различия обусловлены изменением энтальпии и энтропии.

Метод алифатического радикального замещения гидроксила на высоко реакционноспособную группу – мощный препаративный метод в синтетической органической химии. Это позволяет получать из спиртов в две стадии, помимо галогенидов, самые различные соединения. Например, это могут быть простые эфиры, сложные эфиры карбоновых кислот, амиды кислот и сульфамиды и пр.

## 6. Результаты исследования

Для синтеза использовали метилурацилсульфохлорид, предварительно очищенный перекристаллизацией из ледяной уксусной кислоты. Индивидуальность продукта определяли по температуре плавления и хроматографированием на пластинках Silufol-254 (Чехословакия). Спирты предварительно абсолютировали нагреванием исходного спирта с предварительно прокаленной негашеной известью или обезвоженным сульфатом меди.

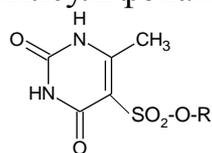
В трёхгорлой колбе с механической мешалкой и обратным холодильником в 100 мл абсолютного спирта ( $C_1-C_{10}$ ) при интенсивном размешивании и охлаждении растворяли 0,055 г/атом натрия или калия. После прекращения выделения водорода к раствору полученного алкоголята небольшими порциями при размешивании придавали 0,05 моль метилурацилсульфохлорида.

По окончании выдержки отгоняли избыток спирта, остаток после удаления спирта обрабатывали горячей водой и фильтровали. После перекристаллизации из подходящего растворителя выделены хроматографически чистые алкилсульфонаты.

Полученные экспериментальные данные представлены в вышеприведенной табл. 1.

**Таблица 1**

Физико-химические свойства 5-алкилсульфонатов 6-метилурацилв общей формулы



№	-O-R	Выход, %	$T_{пл}$ , °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
01	-CH <sub>3</sub>	95,4	215–216,5	32,63	3,61	12,27	14,56	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	32,73	3,66	12,72	14,56
02	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	92,8	299–299,4	36,04	4,28	11,88	13,76	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	35,89	4,30	11,96	13,69
03	-C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	89,8	192–194	38,58	4,89	11,22	13,08	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	38,70	4,87	11,28	12,91

Продолжение таблицы 1

04	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i	74,5	275	13,61	4,82	11,17	13,11	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	38,70	4,87	11,28	12,91
05	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	86,1	310	36,31	4,62	1173	12,21	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	36,36	4,57	11,60	12,13
06	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -н	88,7	196– 196,5	41,11	5,43	10,78	12,33	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	41,19	5,38	10,68	12,23
07	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -s	72,1	283	41,26	5,31	10,54	12,29	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	41,19	5,38	10,68	12,23
08	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -i	78,2	261– 261,5	41,24	5,30	10,61	12,35	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	41,19	5,38	10,68	12,23
09	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	88,5	>360	41,12	5,41	10,58	12,26	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	41,19	5,38	10,68	12,23
10	-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -н	86,9	245– 246	43,39	5,88	10,07	11,72	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	43,48	5,84	10,14	11,61
11	-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -i	93,7	249– 250	43,54	5,86	10,11	11,76	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	43,48	5,84	10,14	11,61
12	-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -цикло	88,0	>350	45,90	6,22	9,61	11,22	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	45,84	5,59	9,72	11,12
13	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -н	92,3	>330	45,48	6,22	9,90	11,16	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	45,52	6,25	9,65	11,05
14	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	94,8	198– 199	46,88	3,51	9,91	11,45	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	46,81	3,57	9,92	11,36

На основе данных из табл. 1 можно сказать, что проведенный элементный состав полученных соединений практически совпадает с расчетным содержанием этих элементов в приведенных соединениях. Это является одним из подтверждений химического строения приведенных структур.

## 7. SWOT-анализ результатов исследований

*Strengths.* Большая часть приведенных соединений, полученных взаимодействием метилурацилсульфохлаорида с алкоголями, в литературе не описана. Использование приведенных соединений в качестве реагента способствует более быстрому протеканию реакции нуклеофильного замещения атома хлора в сульфохлориде на алкокси группу. Быстрое протекание реакции обмена между SO<sub>2</sub>Cl и алкоголем значительно сокращает время проведения реакции, а образование чистого продукта избавляет исследователя от сложных приемов очистки продукта реакции.

*Weaknesses.* Слабой стороной используемого процесса является тот факт, что для образования алкоголя необходимо использовать абсолютный, то есть не содержащий влаги, спирт. Многие спирты с водой образуют азеотропные смеси, которые не удается разогнать даже при использовании мощных ректификационных колон, поэтому для абсолютирования спирта используют прокаленную негашёную известь или безводный сульфат меди. Это влечет за собой дополнительные траты.

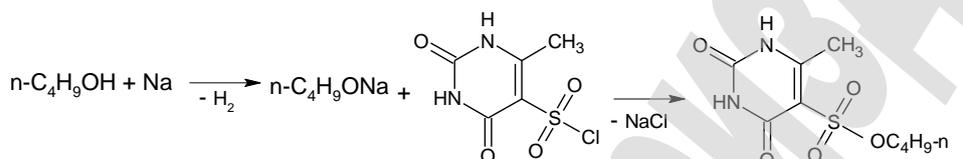
*Opportunities.* Проведенный предварительный скрининг для большинства полученных соединений показал их высокую биологическую активность, поэтому не исключена возможность, что среди синтезированных соединений найдутся такие, которые в будущем найдут практическое применение.

*Threats.* Метилурацил используется в медицине как стимулятор энергии, а также входит в состав нуклеиновых кислот, поэтому он не представляет угрозы для объектов исследования. Аналогов, посвященных синтезу продуктов взаимодействия МУСХ и спиртов в литературе не обнаружено.

## 8. Выводы

1. В ходе проведенных исследований был изменен принцип сульфохлорирования метилурацила. С целью увеличения выхода и повышения качества конечного продукта взаимодействие метилурацила с свежеперегнанной хлорсульфоновой кислотой проводили в среде инертного растворителя, например, дихлорэтана, с последующим добавлением тионил хлорида.

Для повышения качества синтезированных соединений и упрощения синтеза используемый метилурацил при взаимодействии с металлическим натрием или калием превращали в алкоголяты. Далее полученный алкогольят реагирует с рассчитанным количеством сульфохлорида, образуя почти химически чистый конечный продукт:



2. С помощью программы PAAS определена предварительная биологическая активность синтезированных соединений и возможность использования полученных соединений в качестве цитостатиков. С помощью ЯМР-спектроскопии и элементного анализа подтвержден состав и строение полученных соединений, данные которых приведены в табл. 1.

## Литература

1. Khromov-Borisov N. V., Karlinskaya R. S. Sintezy i prevrashheniya proizvodnykh pirimidina. Sul'foproizvodnye tsitozina, 4-metiltsitozina i uratsila // Zhurnal obshhey khimii. 1957. Vol. 27, No. 9. P. 2518–2521.
2. Khromov-Borisov N. V., Karlinskaya R. S. Sintezy i prevrashheniya proizvodnykh pirimidina. Sul'firovanie proizvodnykh pirimidina // Zhurnal obshhey khimii. 1954. Vol. 24, No. 8. P. 2212–2215.
3. Pokhidni 6-metil-2,4-digidroksipirimidin-5-sul'fonamidu i sposib ikh oderzhannya: pat. 75516 UA. MPK A61P 31/12, C07D 239/69, A61P 31/04, A61K 31/505 / Pogorelova I. P., Isak A. D. Appl. No. 20040806492; Filed: 03.08.2004; Published: 17.04.2006. Bull. No. 4.
4. Pogorelova I. P., Orlov V. D., Isak A. D. Synthesis of 6-methyluracil-5-sulfonyl chloride // Russian Journal of Applied Chemistry. 2006. Vol. 79, No. 4. P. 631–633. doi:[10.1134/s1070427206040240](https://doi.org/10.1134/s1070427206040240)
5. Elderfield R. C., Prasad R. N. Synthesis of Potential Anticancer Agents. XI. Synthesis and Reactions of Derivatives of 6-Methyluracil-5-sulfonic Acid1, 2 // The Journal of Organic Chemistry. 1961. Vol. 26, No. 10. P. 3863–3867. doi:[10.1021/jo01068a058](https://doi.org/10.1021/jo01068a058)
6. Sposib otrymannia 6-metyluratsyl-5-sulfokhlorydu: pat. 106558 UA. MPK A01N 25/00, C07C 307/00, A61K 31/08 / Abdo-Allah M., Shypychenko M. V., Isak A. D. Appl. No. u 201511581; Filed: 23.11.2015; Published: 25.04.2016. Bull. No. 8.
7. Melnikov N. N. Pestitsidy. Khimiya, tekhnologiya i primenenie. Moscow: Khimiya, 1987. 712 p.

8. Halo-Substituted Cyanomethyl Benzenesulfonates: pat. US3873591A / Smith H. Q., Toukan S. S.; assignee: Pennwalt Corp. Published: 25.03.1975.

9. Fungicidal Compositions and processes using azonaphthol sulphonic acid derivatives: pat. GB1427516A; assignee: Imperial Chemical Industries Ltd. Published: 10.03.1976.

10. Double salt of copper alkyl phenolsulphonate and basic calcium – useful as agricultural germicide: pat. DE2533102A1; assignee: Yonezawa Chemical Industries Co Ltd. Published: 27.01.1977.

11. Perfluoroalkanesulfonate ester Herbicides: pat. US3954828A / Fridinger T. L. Published: 04.05.1976.

12. Wegler H. K. Chemie der Pflanzenschutz und Schudlingsbekämpfungsmittell. Vol. 8. Berlin: Springer. Verlag, 1982. 485 p.

13. Jenkins F., Hambly A. Solvolysis of Sulphonyl Halides. I. The Hydrolysis of Aromatic Sulphonyl Chlorides in Aqueous Dioxan and Aqueous Acetone // Australian Journal of Chemistry. 1961. Vol. 14, No. 2. P. 190–212. doi:[10.1071/ch9610190](https://doi.org/10.1071/ch9610190)

14. Linetskaya Z. G., Sapozhnikova N. V. Kinetika gidroliza nekotorykh sul'fokhloridov aromaticheskogo i zhirnogo ryada // Doklady AN SSSR. 1952. Vol. 6, No. 4. P. 763–766.

15. Tommila E., Jutila J., Burstrom H. Hydrolysis and Alcoholysis of Sulphonic Esters // Acta Chemica Scandinavica. 1952. Vol. 6. P. 844–853. doi:[10.3891/acta.chem.scand.06-0844](https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.06-0844)

16. Reutov O. A. Teoreticheskie osnovy organicheskoy khimii. Moscow: MGU, 1964. 700 p.

17. Ingold K. Teoreticheskie osnovy organicheskoy khimii. Moscow: Mir, 1973. 1056 p.

18. Dneprovskiy A. S., Temnikova T. I. Teoreticheskie osnovy organicheskoy khimii. Leningrad: Khimiya, 1991. 560 p.