струкции открывает возможности создания термостабильных материалов с регулируемыми свойствами (электрическими, магнитными, оптическими, механическими).

1. *Wei Y., Yu Y., Zhang W., Wang C. et al.* A new approach to electroactive polymers via well-defined oligomers with further polymerizable end-groups // Chin. J. Polym. Sci. – 2002. – **20**, No 2. – P. 105–118.
2. *Саундерс Дж. Х., Фриш К. К.* Химия полиуретанов. – Москва: Химия, 1968. – 460 с.
3. *Зуб Ю. Л., Чуйко А. А., Столярчук Н. В. и др.* Новые аминосодержащие адсорбенты на основе мостиковых полисилсесквиоксанов // Доп. НАН України. – 2005. – № 2. – С. 117–122.
4. *Помогайло А. Д.* Гибридные полимер-неорганические нанокомпозиты // Успехи химии. – 2000. – **69**. – С. 60–89.
5. *Савельєв Ю. В., Робота Л. П., Коробейник А. В. та ін.* Використання золь-гель методу для синтезу гібридних органо-неорганічних матеріалів з уретановими фрагментами // Укр. хім. журн. – 2006. – **72**, № 11. – С. 64–68.
6. *Chattopadhyay D. K., Raju K. V. S. N.* Structural engineering of polyurethane coatings for high performance applications // Progr. Polym. Sci. – 2007. – **32**, No 3. – P. 352–418.
7. *Lacan P. et al.* Facilitated transport of ions through fixed-site carrier membranes derived from hybrid organic-inorganic materials // J. Membrane Sci. – 1995. – **100**. – P. 99–109.
8. *Хираока М.* Краун-соединения. – Москва: Мир, 1986. – 363 с.
9. *Привалко В. П., Савельев Ю. В., Хаенко Е. С. и др.* Теплоемкость краунсодержащих полиэфироуретаномочевин // Высокомолекул. соединения. Сер. А. – 1990. – **32**, № 8. – С. 1600–1605.
10. *Сигиа С., Ханна Дж. Г.* Количественный органический анализ по функциональным группам. – Москва: Химия, 1983. – 670 с.
11. *Справочник* по физической химии полимеров. Т. 3. ИК- и ЯМР-спектроскопия полимеров / Под ред. Г. М. Семенович, Т. С. Храмова. – Киев: Наук. думка, 1985. – 587 с.
12. *Берлин А. А.* Некоторые проблемы химии термостойких органических полимеров // Успехи химии. – 1975. – **44**, вып. 3. – С. 502–530.

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины, Киев

Поступило в редакцию 14.12.2007

УДК 547.854

© 2008

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

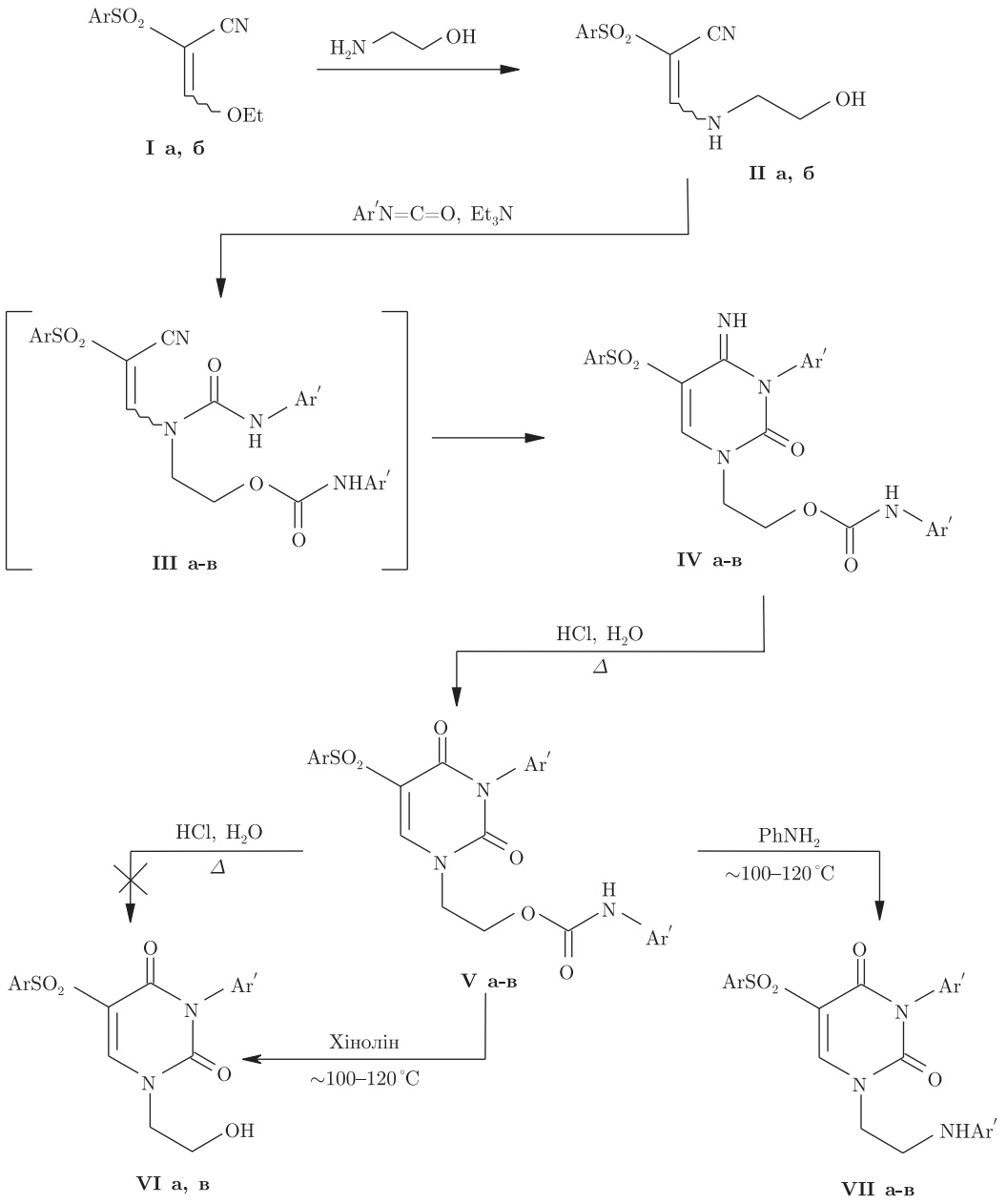
Синтез нових типів ациклонуклеозидів — похідних 5-фенілсульфонілурацилу

(Представлено академіком НАН України В. П. Кухарем)

An original approach to the synthesis of acyclonucleosides containing an arylsulfonyl group in position 5 and a 2-arylaminoethyl residue in position 1 of the uracile fragment has been developed.

Функціоналізовані ациклонуклеозиди піримідинової або пуринової природи—важливі об'єкти біоорганічної хімії, серед яких вже знайдено ефективні антивірусні, антибластичні та імуномоделювальні препарати [1]. При їх синтезі виникала складна проблема, пов'язана з регіоселективним введенням гідроксіалкільних груп й аналогічних залишків до центрів

N^1 і N^3 піримідинового кільця. Нами розроблено нескладний та направлений підхід до препаративного одержання двох нових типів ациклонуклеозидів урацильного ряду, які містять у положенні **5** арилсульфонільні групи, а біля центра N^1 — угруповання $CH_2CH_2OCONHAr'$ та CH_2CH_2NHAr':



Ar= C_6H_5 (**а**, **в**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**б**); Ar'= C_6H_5 (**а**, **б**), 4-ClC_6H_4 (**в**).

Синтези здійснено на основі отриманих раніше 2-арилсульфоніл-3-етоксіакрилонітрилів **I** [2], які вводилися в такий ланцюг перетворень: **I** → **II** → **IV** → **V** → **VII**.

Циклізація **II** → **IV** подібна до взаємодії фенілізоціанату з О-ацетильним похідним проміжного продукту **II** [3]. Разом з тим перетворення іміногрупи на карбонільну в про-

цесі кислотного гідролізу **IV** → **V** також має ряд аналогій (наприклад, [4]). Зауважимо, що зняти N-арилкарбамоїльний захист гідроксильної групи в ациклонуклеозидах **V** за допомогою концентрованої соляної кислоти або бромоводневого розчину в оцтовій кислоті не вдалося, хоча ациклонуклеозиди **VI** легко синтезуються в процесі кислотного гідролізу О-ацетильних аналогів сполук **V** [3]. Проте при нагріванні ациклонуклеозидів **V** у хіноліні при 100–120 °С відбувається відщеплення N-арилкарбамоїльної групи з утворенням ациклонуклеозидів **VI**. При нагріванні сполук **V** в аніліні проходить неочікуване декарбоксилювання і одержують нові ациклонуклеозиди **VII**. Таке декарбоксилювання відоме для ряду N-фенілкарбаматів [5–8]. Оскільки сполуки **VII** мають рухливий атом водню в N-ариламіноетильному залишку, то вони, як і сполуки **VI**, можуть, очевидно, фосфорилюватися і проникати через біомембрани.

Зазначимо, що будова всіх сполук, наведених вище, доведена комплексним спектральним та рентгеноструктурним методами (табл. 2; 3). Так, за допомогою ІЧ-спектрів простежували зникнення нітрильної групи внаслідок циклізації **II** → **IV**. Наявність N-арилкарбамоїльних груп у структурах **IV**, **V** узгоджується з даними спектрів ЯМР^{1}Н. Крім того, будову ациклонуклеозиду **VII а** однозначно встановлено рентгеноструктурним дослідженням (РСД) (рис. 1).

У кристалі сполуки **VII а** знайдено дві незалежні молекули A і B, які відрізняються між собою орієнтацією фенільного кільця C5−C10 відносно піримідиндіонового циклу. Розподіл довжин зв'язків та валентних кутів у піримідиндіоновому циклі є звичайним для такого роду конденсованих гетероциклічних систем. Основні довжини зв'язків та валентні кути у сполуці **VII а** ілюструє табл. 3.

Таблиця 1. Константи, виходи й результати елементного аналізу сполук **II**, **IV**–**VII**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °С (розчинник для кристалізації)	Знайдено, %		Брутто-формула	Розраховано, %	
			N	S		N	S
II а	94	118–120 (етиловий спирт)	11,12	12,67	$C_{11}H_{12}N_2O_3S$	11,10	12,71
II б	91	113–115 (етиловий спирт)	10,47	12,13	$C_{12}H_{14}N_2O_3S$	10,52	12,04
IV а	87	160–162 (ацетонітрил)	11,07	6,63	$C_{25}H_{22}N_4O_5S$	11,42	6,54
IV б	90	134–136 (ацетонітрил)	11,03	6,42	$C_{26}H_{24}N_4O_5S$	11,10	6,35
IV в	91	198–200 (ацетонітрил)	9,37	5,62	$C_{25}H_{20}Cl_2N_4O_5S$	9,42	5,39
V а	67	214–216 (етиловий спирт)	8,22	6,86	$C_{25}H_{21}N_3O_6S$	8,55	6,52
V б	65	231–233 (етиловий спирт)	8,26	6,51	$C_{26}H_{23}N_4O_6S$	8,31	6,34
V в	74	217–219 (етиловий спирт)	7,50	5,65	$C_{25}H_{20}ClN_3O_6S$	7,48	5,71
VI в	90	255–257 (етиловий спирт)	6,76	7,80	$C_{18}H_{15}ClN_2O_5S$	6,89	7,88
VII а	54	247–249 (діоксан)	9,45	7,30	$C_{24}H_{21}N_3O_4S$	9,39	7,16
VII б	60	242–244 (діоксан)	9,16	7,12	$C_{25}H_{23}N_3O_4S$	9,10	6,95
VII в	68	> 250 (діоксан)	8,09	6,23	$C_{24}H_{20}ClN_3O_4S$	8,12	6,20

Таблиця 2. Спектральні дані сполук **II**, **IV**–**VII**

Сполука	ІЧ-спектр — ν, $см^{-1}$	Спектр ЯМР ^1H — δ, м. ч. (ДМСО-d_6)
II а	2220 (C ≡ N), 3100–3500 (NH ас., OH ас.)	3,33–3,48 м (4H, $2CH_2$), 4,83 т (1H, OH), 7,58–7,83 м (5H, C_6H_5), 7,85 д (1H, CH, $^3J_{HH}$ 15,0 Гц), 8,81 ш. м (1H, NH)
II б	2215 (C ≡ N), 3200–3550 (NH ас., OH ас.)	2,41 с (3H, CH_3), 3,34–3,46 м (4H, $2CH_2$), 4,81 т (1H, OH), 7,37 д, 7,66 д (4H, C_6H_4), 7,82 д (1H, CH, $^3J_{HH}$ 15,0 Гц), 8,75 ш. м (1H, NH)
IV а	1640 (C=NH), 1700 (C=O), 1740 (NC=O), 3150–3350 (NH ас.)	4,16–4,38 м (4H, $2CH_2$), 6,25 ш. с (1H, =NH), 6,95–7,94 м (15H, $3C_6H_5$), 8,48 с (1H, C^6–H), 9,71 ш. с (1H, NH)
IV б	1645 (C=NH), 1680–1730* (C=O, NC=O), 3200–3340 (NH ас.)	2,33 с (3H, CH_3), 4,15–4,38 м (4H, $2CH_2$), 6,24 ш. с (1H, =NH), 6,95–7,79 м (14H, $2C_6H_5$, C_6H_4), 8,42 с (1H, C^6−H), 9,68 ш. с (1H, NH)
IV в	1650 (C=NH), 1690–1735* (C=O, NC=O), 3300–3350 (NH ас.)	4,15–4,37 м (4H, $2CH_2$), 6,44 ш. с (1H, =NH), 7,09–7,94 м (15H, $3C_6H_5$), 8,48 с (1H, C^6−H), 9,89 ш. с (1H, NH)
V а	1650–1740* (2C=O, NC=O), 3250–3400 (NH ас.)	4,27–4,42 м (4H, $2CH_2$), 6,98–7,91 м (15H, $3C_6H_5$), 8,87 с (1H, C^6−H), 9,81 ш. с (1H, NH)
V б	1670–1730* (2C=O, NC=O), 3300–3400 (NH ас.)	2,33 с (3H, CH_3), 4,26–4,40 м (4H, $2CH_2$), 6,96–7,74 м (14H, $2C_6H_5$, C_6H_4), 8,81 с (1H, C^6−H), 9,73 ш. с (1H, NH)
V в	1675–1740* (2C=O, NC=O), 3300–3400 (NH ас.)	4,26–4,39 м (4H, $2CH_2$), 7,15–7,91 м (15H, $3C_6H_5$), 8,85 с (1H, C^6−H), 9,89 ш. с (1H, NH)
VI в	1660 (C=O), 1710 (C=O), 3400, 3570 (OH)	3,64–3,99 м (4H, $2CH_2$), 4,97 м (1H, OH), 7,18–7,96 м (9H, C_6H_5, C_6H_4), 8,68 с (1H, C^6−H)
VII а	1680 (C=O), 1715 (C=O), 3200–3400 (NH ас.)	3,41–4,07 м (4H, $2CH_2$), 5,71 ш. с (1H, NH), 6,52–7,86 м (15H, $3C_6H_5$), 8,59 с (1H, C^6−H)
VII б	1675 (C=O), 1710 (C=O), 3250–3400 (NH ас.)	2,33 с (3H, CH_3), 3,39–4,05 м (4H, $2CH_2$), 5,70 ш. с (1H, NH), 6,50–7,85 м (14H, $2C_6H_5$, C_6H_4), 8,57 с (1H, C^6−H)
VII в	1675 (C=O), 1710 (C=O), 3200–3400 (NH ас.)	4,29–4,41 м (4H, $2CH_2$), 5,84 ш. с (1H, NH), 7,18–7,92 м (13H, C_6H_5, $2C_6H_4$), 8,87 с (1H, C^6−H)

* Широка смуга.

Таблиця 3. Основні довжини зв'язків та валентні кути наведено для двох незалежних молекул сполуки **VII а**

Зв'язок, нм/кут, град	Молекула A, нм	Молекула B, нм
C1−O1	0,1208(3)	0,1226(3)
C1−N1	0,1404(3)	0,1396(4)
C1−C4	0,1452(4)	0,1437(4)
C2−O2	0,1219(3)	0,1212(3)
C2−N1	0,1382(3)	0,1385(4)
C2−N2	0,1393(3)	0,1400(4)
C3−C4	0,1331(3)	0,1346(4)
C3−N2	0,1359(3)	0,1337(3)
C4−S1	0,1739(3)	0,1745(3)
C5−N1	0,1458(3)	0,1457(4)
C11–N2	0,1467(3)	0,1477(3)
N1 C1 C4	113,9(3)	115,1(3)
C2 N1 C1	125,3(3)	124,9(3)
C3 N2 C2	120,6(3)	121,9(3)
N1 C2 N2	116,2(3)	115,0(3)
C4 C3 N2	123,3(3)	122,9(3)
C3 C4 C1	120,4(3)	119,5(3)

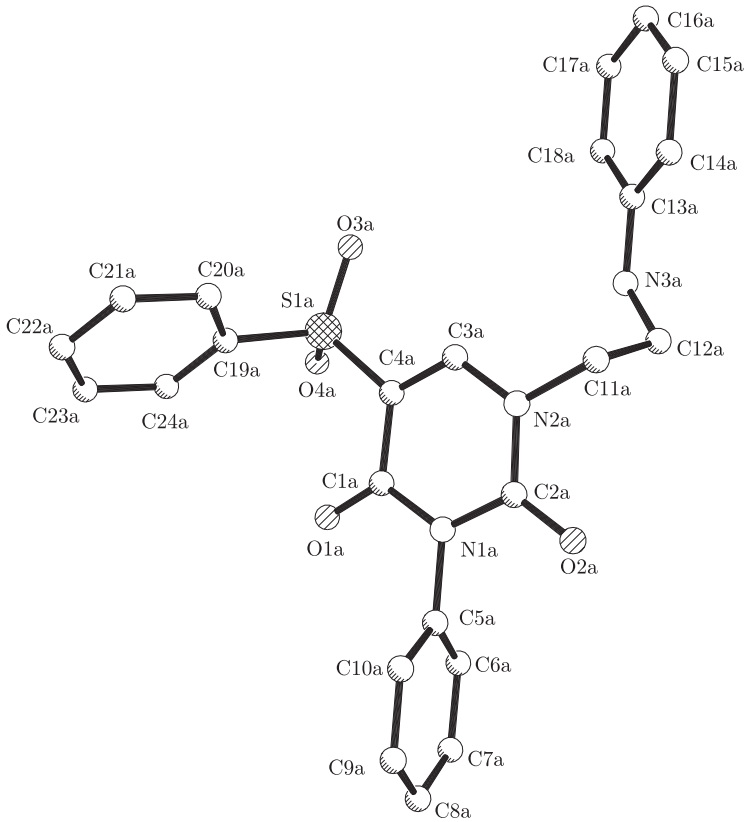


Рис. 1. Загальний вигляд молекули сполуки **VII a**, за даними РСД

Центральний піримідиндіоновий цикл N1−2C1−4 майже повністю планарний — середньоквадратичне відхилення атомів з площини для незалежних молекул A і B становить 0,0019 і 0,0024 нм відповідно, а фенільний цикл C5−C10 повернутий відносно циклу на 78,9 і 107,4° відповідно.

Довжини зв'язків C−S мають звичайні значення, знаходяться у вузькому інтервалі 0,1739(3) — 0,1754(3) нм і фактично рівні між собою в межах похибки експерименту.

У кристалі виявлено слабкі міжмолекулярні водневі зв'язки N2B−H...O1B $[-x, -y+2, -z]$ N2B−H 0,080(2), N2B...O1B 0,305(4) нм, N2B−H...O1B 164(2)°.

Експериментальна частина. ІЧ-спектри записували на приладі UR-20 в таблетках з KBr, а спектри ЯМР ^{1}H — на спектрометрі Varian VXR-300 у розчині $(CD_3)_2SO$, внутрішній стандарт — ТМС.

РСД монокристала сполуки **VII a** з лінійними розмірами $0{,}4 \times 0{,}26 \times 0{,}18$ мм проведене при кімнатній температурі на рефрактометрі Bruker Smart Apex II (λMo_{K_α}-випромінювання, графітовий монохроматор, $\theta_{макс}$ 26,53°, сегмент сфери $-15 \leqslant h \leqslant 15$, $-14 \leqslant k \leqslant 17$, $-18 \leqslant l \leqslant 18$). Усього було зібрано 15838 відображень, з яких 9547 є незалежними (R-фактор усереднення 0,0373). Кристали сполуки **VII a** $C_{25}H_{24}N_3O_{4,5}S$, $M = 470{,}53$ триклинні, просторова група P-1 (№ 2), $a = 1{,}220(3)$, $b = 1{,}403(3)$, $c = 1{,}516(3)$ нм; $\alpha = 82{,}665(16)$, $\beta = 83{,}989(17)$, $\gamma = 73{,}079(17)°$, $V = 2{,}4553(9)$ нм^3, $Z = 4$ (дві незалежні молекули), $d_c = 1{,}273$, $\mu = 0{,}169$ мм$^{-1}$, F(000) 988. Структура розшифрована прямим методом і уточнена методом найменших квадратів у повноматричному анізотропному наближенні з ви-

користанням програм SHELXS97 і SHELXL97 [9, 10]. В уточненні використано 4180 відображень з $I > 2\sigma(I)$, (585 параметрів для уточнення, кількість відображень на параметр 7,14, використана вагова схема $\omega = 1/[\sigma^2(Fo^2) + (0{,}0415P)^2]$, де $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$, відношення максимального (середнього) зсуву похибки в останньому циклі 0,072(0,004). Атоми водню, що супроводжують атоми вуглецю, посаджені геометрично і уточнені як вершини з використанням стандартної процедури, а атоми водню біля атомів азоту виявлені об'єктивно з ряду різниць Фур'є та уточнені ізотропно. Кінцеві значення факторів розбіжності $R1 = 0{,}0552$, $R_w2 = 0{,}1018$, GOF 0,916 по відображеннях з $I > 2\sigma(I)$. Надлишкова електронна густина з ряду різниць Фур'є після останнього циклу уточнення 0,00017 й $-0{,}00026$ е/нм^3.

2-Арилсульфоніл-3-(2-гідроксіетиламіно)акрилонітрили II а, б. Розчин 0,0126 моль відповідного 3-етоксі-2-арилсульфонілакрилонітрилу **I а, б** [2] та 0,0133 моль моноетаноламіну в 40 мл хлороформу кип'ятили в присутності 80 мг *n*-толуолсульфокислоти протягом 5 год, розчинник відганяли при зниженому тиску, сполуки **II а, б** очищали кристалізацією.

1-(2-N-Арилкарбамоїлоксіетил)-3-арил-5-арилсульфоніл-4-іміно-1, 2, 3, 4-тетрагідропіримідин-2-они IV а–в. Розчин 0,004 моль відповідного 3-(2-гідроксіетиламіно)-2-арилсульфонілакрилонітрилу **II а, б** та 0,0083 моль відповідного арилізоціанату в 10 мл діоксану кип'ятили в присутності 0,004 моль триетиламіну 3 год, розчинник відганяли при зниженому тиску, сполуки **IV а–в** очищали кристалізацією.

1-(2-N-Арилкарбамоїлоксіетил)-3-арил-5-арилсульфоніл-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2,4-діони V а–в. Суспензію 0,002 моль відповідного імінопохідного **IV а–в** у 100 мл 10%-го розчину соляної кислоти кип'ятили при перемішуванні 6–8 год, охолоджували, осад відфільтровували, промивали водою, сполуки **V а–в** очищали кристалізацією.

3-Арил-1-(2-гідроксіетил)-5-фенілсульфоніл-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2,4-діони VI а, в. Розчин 0,001 моль відповідного етилкарбамату **V а, в** у 2 мл хіноліну нагрівали при $\sim$ 100–120 °С протягом 3–4 год, хінолін відганяли при зниженому тиску, сполуки **VI а, в** очищали кристалізацією.

Сполука **VI а** була синтезована нами раніше іншим методом [3]. Спектральні дані обох сполук були ідентичними, а їх змішана проба не давала депресії температури плавлення.

1-(2-N-Ариламіноетил)-3-арил-5-арилсульфоніл-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2,4-діони VII а–в. Розчин 0,001 моль відповідного карбамату **V а–в** та 0,001 моль аніліну в 10 мл діоксану кип'ятили 4–5 год, суміш охолоджували, осад відфільтровували, промивали водою, сполуки **VII а–в** очищали кристалізацією.

Роботу виконано за фінансової підтримки Українського науково-технологічного центру [проект 3017 (R)].

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. *Неплюев В. М., Синенко Т. А.* 2-Арилсульфонил-2-циановинилэтиловые эфиры // Журн. орган. химии. – 1978. – **14**, № 9. – С. 1953–1958.
3. *Сливчук С. Р., Броварець В. С., Драч Б. С.* Оригінальний підхід до синтезу арилсульфонілзаміщених аналогів ациклонуклеозидів // Доп. НАН України. – 2007. – № 10. – С. 162–165.
4. *Сливчук С. Р., Броварець В. С., Драч Б. С.* Зручний синтез похідних урацилу та цитозину з арилсульфонільними залишками біля центра C^5 // Там само. – 2006. – № 3. – С. 146–152.
5. *Adams R., Segur J. B.* Beta-arylamino ethanols // J. Chem. Soc. – 1923. – **45**. – P. 785–790.
6. *Dannley R., Lukin M., Shapiko J.* The reduction of urethanes with lithium aluminum hydride // J. Org. Chem. – 1955. – **20**, No 1. – P. 92–94.

7. *Capuano L., Ebner W.* Neue Methode der nucleophilen Substitution durch Ersatz der Carbamoyloxygruppe // Chem. Ber. – 1970. – **103**, No 11. – S. 3459–3469.
8. *Tanaka S., Saburi H., Hurase T. et al.* Catalytic removal of N-allyloxycarbonyl groups using the [CpRu(IV)(π–C_3H_5)(2-quinolinecarboxylato)]PF_6 complex. A new efficient deprotecting method in peptide synthesis // J. Org. Chem. – 2006. – **71**, No 12. – P. 4682–4684.
9. *Sheldric G. M.* SHELXS97. Program for the solution of crystal structure. – Univ. Göttingen, 1997.
10. *Sheldric G. M.* SHELXL97. Program for the refinement of crystal structures. – Univ. Göttingen, 1997.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ

Надійшло до редакції 09.01.2007

УДК 541.182,541.4,678.02,678.7

© **2008**

І. Т. Тарнавчик, В. Я. Самарик, А. С. Воронов, С. М. Варваренко, Н. Г. Носова, А. М. Когут, С. А. Воронов

Формування гідрогелів, прищеплених до полімерної поверхні для біомедичних застосувань

(Представлено членом-кореспондентом НАН України Ю. Ю. Керчею)

A method to improve the mechanical properties of hydrogels by grafting them to a peroxidized polypropylene surface has been developed. It is shown that the grafting occurs due to the peroxidation of the polymer surface via the preliminary grafting of heterofunctional peroxide macromolecules and water soluble polymer chains to it.

Полімерні гідрогелі — це тривимірні полімерні системи, які добре набрякають, але не розчинюються у воді. Для тривимірної полімерної сітки (каркасу) гідрогелів характерний високий вміст зв'язаної, частково зв'язаної та вільної води [1]. Здатність полімерних гідрогелів до об'ємних переходів між набряклою і сколапсованою фазами під дією зовнішнього середовища є однією з найбільш важливих та універсальних властивостей даних матеріалів. Це зумовило їх широке використання як засобів для доставки ліків, носіїв іммобілізованих біологічно активних сполук, імплантатів для інженерії тканин [1]. Істотним недоліком відомих гідрогелів незалежно від природи полімерного каркасу та способу їх одержання є недостатні фізико-механічні властивості [2]. У зв'язку з цим інтенсивно розвивається синтез гідрогелів, прищеплених до полімерної поверхні [3, 4], що може значно покращити вказані властивості таких полімерних систем і надати нові можливості для їх біомедичних застосувань, наприклад для створення катетерів, мембран, імплантатів, культивації клітинних структур.

Мета роботи — формування тривимірного полімерного каркасу гідрогелів з його одночасним прищепленням до пероксидованої полімерної поверхні та створення гідрогелевих полімерних систем з покращеними фізико-механічними властивостями. Досягнення мети передбачає ряд послідовних стадій, наведених нижче.

Активація (пероксидація) полімерної поверхні. Пероксидація полімерної поверхні відбувається шляхом прищеплення до неї перехреснозшитого шару гетерофункціонального