

УДК 615.281.8:547.854.4

## СИНТЕЗ 1,6-БИС[(БЕНЗИЛОКСИ)МЕТИЛ]ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА И ИХ 1-АЛКОКСИМЕТИЛЬНЫХ АНАЛОГОВ

Гейсман А.Н., Озеров А.А., Новиков М.С.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»,  
Волгоград, e-mail: geisman-1@mail.ru

Путём направленного синтеза с использованием силильной модификации реакции Гилберта–Джонсона получен ряд производных урацила, содержащих в положениях 1 и 6 гетероциклического ядра (бензилокси) метильные группы, а также их N<sup>1</sup>-алкоксиметильных аналогов. Исходные 6-[(бензилокси)метил]производные урацила были получены в несколько стадий по описанным в литературных источниках методикам из соответствующих  $\gamma$ -арилзамещённых этил-3-оксобутаноатов. Обнаружено, что в ходе алкилирования силилпроизводных  $\alpha$ -хлорметилвыми эфирами образование конечных продуктов протекает с низкими или средними выходами, что объясняется воздействием стерических факторов. Выход целевых соединений лежал в пределах от 15 до 55% в случае 1,6-бис[(бензилокси)метил]производных и от 46 до 51% в случае (алкоксиметил)производных. Структуры синтезированных веществ доказаны методами ЯМР-спектроскопии, а чистота – методом тонкослойной хроматографии.

**Ключевые слова:** производные урацила, ВИЧ, реакция Гилберта–Джонсона,  $\alpha$ -хлорметилвые эфиры, алкилирование

## THE SYNTHESIS OF 1,6-BIS[(BENZYLOXY)METHYL]URACIL DERIVATIVES AND THEIR 1-ALKOXYMETHYL ANALOGS

Geysman A.N., Ozerov A.A., Novikov M.S.

Volgograd state medical university, Volgograd, e-mail: geisman-1@mail.ru

Targeted synthesis applying silyl modification of Hilbert-Johnson reaction led to the series of uracil derivatives, containing (benzyloxy)methyl groups at positions 1 and 6 of heterocyclic core, and their N<sup>1</sup>-alkoxymethyl analogs. Initial 6-[(benzyloxy)methyl]uracil derivatives were obtained from  $\gamma$ -arylsubstituted ethyl 3-oxobutanoates in several steps according to literature protocols. It was noted that alkylation of silyl derivatives with  $\alpha$ -chloromethyl ethers leads to either low or medium yields of target products due to steric factors. The yield of target compounds was from 15 to 55% in case of 1,6-bis[(benzyloxy)methyl]derivatives and from 46 to 51% in case (alkoxymethyl) derivatives. The structures of synthesized compounds were confirmed by NMR-spectroscopy, purity – by thin layer chromatography.

**Keywords:** uracil derivatives, HIV, Hilbert–Johnson reaction,  $\alpha$ -chloromethyl ethers, alkylation

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы занимают важное место среди химиотерапевтических средств, угнетающих репродукцию ВИЧ. Среди соединений данной группы ключевое значение имеют аналоги урацила, содержащие заместители в положениях 1 и 6 гетероциклического фрагмента [2]. Синтез большинства производных данного типа предусматривает получение аналогов урацила, содержащих арильный радикал в шестой позиции гетероцикла с последующим синтезом их силилпроизводных и их алкилированием с применением хлорметилвых эфиров [1, 7] или реагентов, способных генерировать  $\alpha$ -хлорэфиры *in situ* [1, 3].

**Цель исследования** – синтез новых потенциальных противовирусных агентов – 1,6-бис[(бензилокси)метил]производных урацила и изучение факторов, влияющих на образование конечных продуктов.

### Материалы и методы исследования

В работе использовались коммерчески доступные растворители и реактивы («Sigma-Aldrich», «Merck», «Acros Organics»). Безводный дихлорметан был получен путём перегонки над оксидом фосфора (V).

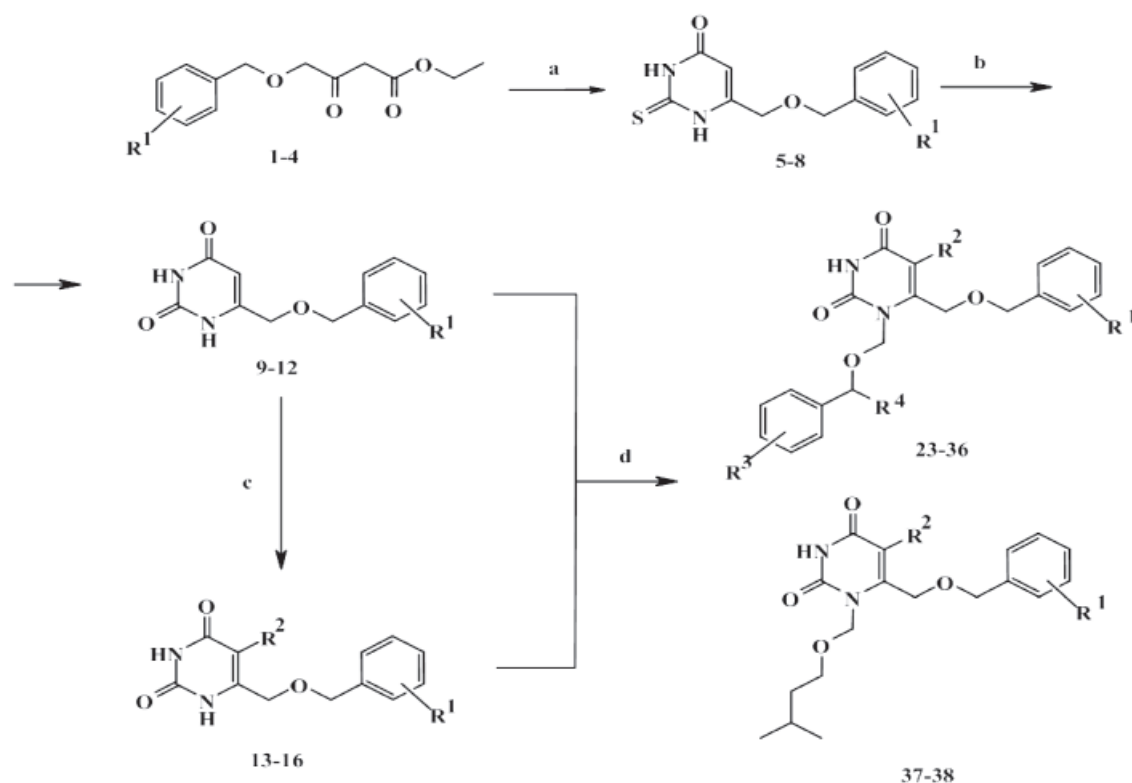
Спектры ЯМР <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-регистрировали на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц для <sup>1</sup>H-, 100 МГц для <sup>13</sup>C) в ДМСО-D<sub>6</sub> и CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт ТМС. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>, проявление в парах йода и УФ-свете с помощью УФ-лампы VL-6.LC (Франция). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

### Результаты исследования и их обсуждение

6-[(Бензилокси)метил]производные урацила **9-16** были получены по описанным в литературе методикам в две стадии. Исходные этил-4-бензилокси-3-оксобутаноаты **1-4** конденсацией с тиомочевинной в среде метанола в присутствии в качестве основания метилата натрия [5] переводили в соответствующие 2-тиопроизводные **5-8**, которые при десульфуривировании 10%-м водным раствором монохлоруксусной кислоты давали соответствующие урацилы **9-12** [3]. 5-Бромзамещённые 6-[(бензилокси)метил]урацилы **28-30** были получены

обработкой соответствующих урацилов раствором брома в диметилформамиде (ДМФА), а введение атомов хлора и йода в пятое положение урацильного фрагмента соединения **23** осуществлялось с использованием N-галогенсукцинимидов в ДМФА [4,6]. Алкилирование полученных соединений проводилось в условиях сильной модификации реакции Гилберта–Джонсо-

на и заключалось в обработке силилпроизводных 6-[(бензилокси)метил]урацила, полученных кипячением соответствующих урацилов в избытке 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана в присутствии каталитических количеств хлорида аммония, хлорметиловыми эфирами (**17-22**) при комнатной температуре в среде безводного дихлорметана в течение 10 часов [7] (схема).



где  $R^1 = \text{H}, 4\text{-Cl}, 4\text{-CH}_3, 3,5\text{-Cl}_2$ ;  $R^2 = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ;  $R^3 = \text{H}, 4\text{-CN}, 3,5\text{-Cl}_2, 3,5\text{-(CH}_3)_2$ ;  $R^4 = \text{H}, \text{CH}_3$

Реагенты и условия:

*a* –  $\text{CH}_3\text{ONa}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{CS}$ ; *b* – монохлоруксусная кислота, вода, ДМФА;  
*c* –  $\text{Br}_2$ , ДМФА/ $\text{NIS/NCS}$ ; *d* – 1) ГМДС,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; 2)  $\text{R}^3\text{-Bn-OCH(R}^4\text{)Cl}$  (**17-21**)  
 или  $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-(CH}_2)_2\text{-OCH}_2\text{Cl}$  (**22**), ДХМ

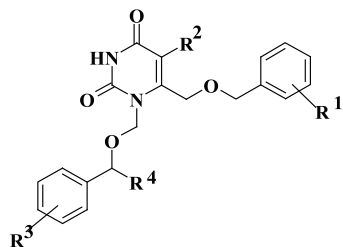
Полученные целевые  $\text{N}^1$ -(бензилокси)- и (алкокси)метилпроизводные подвергали очистке путём препаративной колоночной хроматографии на силикагеле.

Следует отметить, что продуктами реакции во всех случаях явились исключительно  $\text{N}^1$ -замещённые соединения, а образования  $\text{N}^3$ - и  $\text{N}^1, \text{N}^3$ -дизамещённых продуктов отмечено не было. Обнаружено, что за счёт стерического препятствия со стороны (бензилокси)метильной группы в положении 6 гетероцикла выходы продуктов алкилирования составляли 15–55% в случае 1,6-бис[(бензилокси)метил]производных (**23-36**) и 46–51% в случае их алкоксиметильных аналогов (**37-38**). Заме-

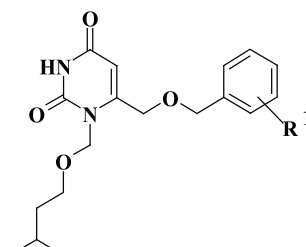
стители в положениях  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  не оказывали существенного влияния на выход целевого продукта, за исключением 6-[(3,5-дихлорбензилокси)метил]производного, в случае которого выход продукта алкилирования составил лишь 15%, что может объясняться препятствием для атаки карбокатиона со стороны атома хлора. Применение разветвлённого 1-(фенилэтил)хлорметилового эфира в качестве алкилирующего агента приводит к существенному снижению выхода (32–35%), что можно объяснить стерическим отталкиванием между дополнительной метильной группой у  $\text{sp}^3$ -гибридного атома углерода в хлорэфире и радикалом при атоме  $\text{C}^6$  в силилированном основании.

Структуры синтезированных веществ и их чистота подтверждены ЯМР-спектроскопией и ТСХ-анализом. Физико-химические данные и выходы конечных продуктов приведены в таблице.

Физико-химические данные N<sup>1</sup>-алкокси- и N<sup>1</sup>-бензилоксиметилпроизводных 6-[(бензилокси)метил]урацила



23-36



37-38

| Соединения | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                      | R <sup>4</sup>  | Выход, % | Тпл, °С     | R <sub>f</sub> * |
|------------|---------------------|----------------|-------------------------------------|-----------------|----------|-------------|------------------|
| 23         | H                   | H              | H                                   | H               | 55       | 88–90       | 0,40             |
| 24         | 4–Cl                | H              | H                                   | H               | 50       | 119–122     | 0,38             |
| 25         | 4–CH <sub>3</sub>   | H              | H                                   | H               | 51       | 111–112     | 0,46             |
| 26         | 3,5–Cl <sub>2</sub> | H              | H                                   | H               | 15       | 118–119     | 0,39             |
| 27         | H                   | Cl             | H                                   | H               | 48       | 125–126,5   | 0,66             |
| 28         | H                   | Br             | H                                   | H               | 46       | 136–137,5   | 0,74             |
| 29         | 4–Cl                | Br             | H                                   | H               | 48       | 126–127     | 0,73             |
| 30         | 4–CH <sub>3</sub>   | Br             | H                                   | H               | 44       | 149–151     | 0,76             |
| 31         | H                   | I              | H                                   | H               | 49       | 138,5–139,5 | 0,68             |
| 32         | H                   | H              | 3,5–Cl <sub>2</sub>                 | H               | 41       | 112–113     | 0,36             |
| 33         | H                   | H              | 3,5–(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | 42       | 107–109     | 0,48             |
| 34         | H                   | H              | 4–CN                                | H               | 49       | 109–110,5   | 0,37             |
| 35         | H                   | H              | H                                   | CH <sub>3</sub> | 35       | 116–119     | 0,50             |
| 36         | 4–Cl                | H              | H                                   | CH <sub>3</sub> | 32       | 143–145     | 0,48             |
| 37         | H                   | –              | –                                   | –               | 51       | 60–62       | 0,57             |
| 38         | 4–Cl                | –              | –                                   | –               | 46       | 84–86       | 0,47             |

Примечание. \* этилацетат-гексан 1:1.

**1,6-Бис[(бензилокси)метил]урацил (23).** Смесь 0,70 г (3,00 ммоль) 6-[(бензилокси)метил]урацила (9), 0,30 г (5,61 ммоль) хлорида аммония и 25 мл (120,00 ммоль) 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана нагревали с обратным холодильником в течение 8 часов, избыток гексаметилдисилазана упарили в вакууме, остаток растворили в 20 мл безводного 1,2-дихлорэтана и добавили раствор 0,47 г (3,00 ммоль) бензилхлорметилового эфира (17) в 20 мл безводного дихлорметана. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, после чего упарили, остаток очищали путём колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – смесь гексан-этилацетат (3:2). По-

лучили 0,58 г (выход 55%) продукта в виде белого мелкокристаллического вещества. R<sub>f</sub> = 0,40 (гексан-этилацетат 1:1). T<sub>пл</sub> = 88–90 °С. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (DMCO-D<sub>6</sub>, 400 МГц), δ, м.д., J (Гц): 4,51 с (2H, CH<sub>2</sub>-C<sup>6</sup>); 4,53 с (2H, CH<sub>2</sub>-C<sup>1</sup>); 4,56 с (2H, CH<sub>2</sub>-C<sup>1'</sup>); 5,28 с (2H, CH<sub>2</sub>-N<sup>1</sup>); 5,71 с (1H, H-5); 7,25–7,36 м (10H, ароматические H); 11,36 с (1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр (DMCO-D<sub>6</sub>, 100 МГц), δ, м.д.: 66,3; 70,7; 71,9; 72,4; 101,3; 127,9; 128,0; 128,0; 128,1; 128,6; 128,7; 137,8; 137,8; 152,1; 153,0; 162,9.

Соединения 24–38 были получены аналогично из соответствующих 6-[(бензилокси)метил]урацилов 9–16 и α-хлорметиловых эфиров 17–22.

**Выводы**

В ходе проведённой работы осуществлён синтез 14 новых 1,6-бис[(бензилокси)метил]производных урацила и двух их алифатических аналогов. Показано, что на выход продуктов оказывают важное влияние стерические факторы как со стороны радикала при атоме C<sup>6</sup> гетероциклического фрагмента, так и со стороны алкилирующего агента. Полученные соединения представляют интерес как потенциальные агенты для терапии ВИЧ-инфекции.

**Список литературы**

1. Danel, K. Easy synthesis of 5,6-disubstituted acyclouridine derivatives / K. Danel, E. Larsen, E. B. Pedersen // *Synthesis*. – 1995. – № 8. – P. 934–936.
2. Design, synthesis, and biological evaluation of 1-[(2-benzyloxy/alkoxy)methyl]-5-halo-6-aryloracils as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with an improved drug resistance profile / Wang X. [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 5. – P. 2242–2250.
3. Elshehry, M. Synthesis of new cyclic and acyclic 5-halouridine derivatives as potential antiviral agents / M. Elshehry, J. Balzarini, C. Meier // *Synthesis*. – 2009. – № 5. – P. 841–847.
4. Kašnar, B. Synthesis of the sulfonylpyrimidine derivatives as a new type of sulfonylcycloureas / B. Kašnar, I. Krizmanić, M. Žinić // *Nucleosides Nucleotides*. – 1997. – Vol. 16, № 7–9. – P. 1067–1071.
5. Reactions of 6-benzyl-5-methyl-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-4(3H)-one with aliphatic and aliphatic-aromatic amines / Novakov I. A. [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45, № 5. – P. 773–776.
6. Synthesis and evaluation of 6-methylene-bridged uracil derivatives. Part 1: discovery of novel orally active inhibitors of human thymidine phosphorylase / Yano S. [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12, № 13. – P. 3431–3441.
7. Synthesis of annelated analogues of 6-benzyl-1-(ethoxymethyl)-5-isopropyluracil (MKC-442) using 1,3-oxazine-2,4(3H)-diones as key intermediates / Larsen J. S. [et al.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 2000. – P. 3035–3038.

**References**

1. Danel, K. Easy synthesis of 5,6-disubstituted acyclouridine derivatives / K. Danel, E. Larsen, E. B. Pedersen // *Synthesis*. 1995. no. 8. pp. 934–936.
2. Design, synthesis, and biological evaluation of 1-[(2-benzyloxy/alkoxy)methyl]-5-halo-6-aryloracils as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with an improved drug resistance profile / Wang X. [et al.] // *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55, no. 5. pp. 2242–2250.
3. Elshehry, M. Synthesis of new cyclic and acyclic 5-halouridine derivatives as potential antiviral agents / M. Elshehry, J. Balzarini, C. Meier // *Synthesis*. 2009. no. 5. pp. 841–847.
4. Kašnar, B. Synthesis of the sulfonylpyrimidine derivatives as a new type of sulfonylcycloureas / B. Kašnar, I. Krizmanić, M. Žinić // *Nucleosides Nucleotides*. 1997. Vol. 16, № 7-9. P. 1067–1071.
5. Reactions of 6-benzyl-5-methyl-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-4(3H)-one with aliphatic and aliphatic-aromatic amines / Novakov I. A. [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* 2009. Vol. 45, no. 5. pp. 773–776.
6. Synthesis and evaluation of 6-methylene-bridged uracil derivatives. Part 1: discovery of novel orally active inhibitors of human thymidine phosphorylase / Yano S. [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* 2004. Vol. 12, no. 13. pp. 3431–3441.
7. Synthesis of annelated analogues of 6-benzyl-1-(ethoxymethyl)-5-isopropyluracil (MKC-442) using 1,3-oxazine-2,4(3H)-diones as key intermediates / Larsen J. S. [et al.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 2000. pp. 3035–3038.

**Рецензенты:**

Симонян А.В., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград;

Ганичева Л.М., д.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товаро-ведения Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 05.12.2013.