

УДК 615.281.8:547.854

СИНТЕЗ 1-[3-(ФЕНОКСИ)ПРОПИЛ]УРАЦИЛОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

Гуреева Е.С.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»;

ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»;

e-mail: gureeva.es@mail.ru

Известно, что урацил являясь нуклеиновым основанием входит в состав РНК. Это объясняет широкий спектр биологической активности соединений, в основе которых лежит остаток урацила. С целью поиска биологически активных соединений был осуществлен синтез новых производных урацила, содержащих в боковой цепи ароматический фрагмент, связанный с пиримидиновым основанием мостиком, который состоял из трех метиленовых групп. Получение этих соединений было осуществлено путем конденсации эквимольных количеств 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина (6) и 1-бром-3-(фенокси)пропана (7) при нагревании до 160–170°C в течение 1 ч с защитой от влаги воздуха без использования какого-либо растворителя. Выход конечных 1-[3-(фенокси)пропил]производных урацила 5a–5f составил 76–85%. Отмечена высокая региоселективность реакции: образования побочных продуктов N³-моно- и N¹,N³-дизамещенных урацилов согласно данным ТСХ обнаружено не было. Найдено, что конденсация 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина (6) с 1-бром-3-(фенокси)пропаном (7) успешно протекала в более мягких условиях, чем описанная ранее аналогичная реакция триметилсилил-производного 6 с 1-бром-2-(фенокси)этаном (8). Предложено объяснение полученного эффекта. Изучены физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ.

Ключевые слова: производные урацила, синтез, N-алкилирование

SYNTHESIS OF 1-[3-(PHENOXY)PROPYL]URACIL DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTIVIRAL AGENTS

Gureeva E.S.

Volgograd State Medical University;

Volgograd Medical Science Center, Volgograd, e-mail: gureeva.es@mail.ru

It is known that RNA comprises the uracil as a nucleobase. This explains the wide range of biological activity demonstrated by compounds, which are derived from uracil residue. In order to identify biologically active compounds novel uracil derivatives bearing an aromatic side chain moiety linked to the pyrimidine base with a three methylene bridge has been synthesized. Preparation of these compounds was accomplished by condensation of equimolar amounts of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine (6) and 1-bromo-3-(phenoxy)propane (7) upon heating at 160–170°C for 1 hour with exclusion of atmospheric moisture in neat conditions. Yield of the target 1-[3-(phenoxy)propyl]uracil derivatives 5a–5f reached 76–85%. Absence of N³-mono and N¹, N³-di-substituted uracils according to TLC confirms the high regioselectivity of the procedure. It was found that the condensation of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine (6) with 1-bromo-3-(phenoxy)propane (7) successfully proceeds under milder conditions than a similar reaction between trimethylsilyl derivative 6 with 1-bromo-2-(phenoxy)ethane (8) described earlier. An explanation of the observed effect is proposed. Physicochemical properties and spectral characteristics of novel compounds were studied.

Keywords: uracil derivatives, synthesis, N-alkylation

Урацил является нуклеиновым основанием и входит в состав РНК. Это объясняет широкий спектр биологической активности соединений, в основе которых лежит остаток урацила. В нашей лаборатории успешно проводятся работы по поиску новых противовирусных агентов производных урацила, содержащих у атома азота в положении 1 полиметиленовый мостик, который связывает ароматический фрагмент и пиримидиновое основание. Так, нами был разработан эффективный удобный метод синтеза 1-[2-(фенокси)этил]производных урацила **1**, который заключался в сплавлении при 180–185°C эквимольных количеств 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина и соответствующего 1-бром-2-

(фенокси)этана, что вело к целевым соединениям **1**, выход которых составлял 55–71% [1]. Опираясь на соединения **1** были найдены высокоактивные серии соединений – бензофенонпроизводные урацила **2** [5, 6, 10] и 3-бензилпроизводные 1-[2-(фенокси)этил] урацила **3** [11] (рис. 1), проявившие мощную анти-ВИЧ-1 активность как в отношении обратной транскриптазы дикого типа и мутантных вариантов, так и в клеточной культуре.

Дальнейшие исследования показали, что увеличение числа метиленовых групп до четырех-восьми в составе мостика ведет к существенному снижению анти-ВИЧ-1 активности [2, 3] и усилению ингибиторных свойств в отношении цитомегаловируса [9].

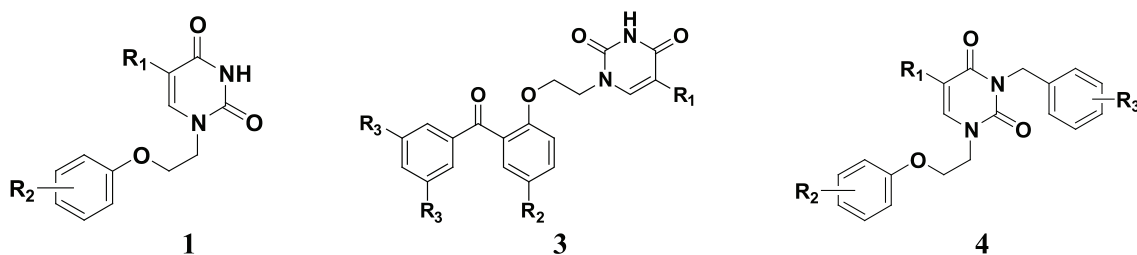


Рис. 1. Описанные в литературе производные 1-[2-(фенокси)этил]урацила

Цель исследования. В этой связи с целью дальнейшего поиска биологически активных соединений в ряду 1-[ω-(фенокси)алкил]производных урацила были разработаны условия и осуществлены синтез серии 1-[3-(фенокси)пропил]производных урацила **5a–5f**, содержащих в ароматическом кольце различные заместители.

Результаты исследования и их обсуждение

Синтез целевых соединений **5a–5f** был осуществлен путем нагревания эквимольных количеств 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина (**6**), который получали путем кипячения исходного урацила в избытке гексаметилдисилазана [7, 12], и 1-бром-3-(фенокси)пропана (**7**) полученного в условиях, опубликованными Гензером и др. [7], при 160–170°C в течение 1 ч с защитой от влаги воздуха без использования какого-либо растворителя в соответствии с ранее описанным методом [1], как это представлено на рис. 2. При этом выход конечных 1-[3-(фенокси)пропил]производных урацила **5a–5f** составил 76–85%. Образование побочных продуктов N³-моно- и N¹,N³-дизамещенных урацилов согласно данным ТСХ обнаружено не было.

Следует отметить тот факт, что описанная ранее конденсация 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина (**6**) с 1-бром-2-(фенокси)этаном (**8**) требовала жестких условий – 180–185°C [1]. В то время как аналогичная реакция триметилсилил-производного **6** с бромидом **7** с успехом протекала в более мягких условиях (160–170°C). Объяснить данное явление можно следующим образом. Известно, что атом кислорода способен стабилизировать образовавшийся в результате гетеролиза ион за счет взаимодействия с катионным центром и, следовательно, должен увеличивать скорость диссоциации. Стабилизация карбокатиона в этом случае обуславливается наличием неподеленной пары электронов у атома кислорода. В результате такого анхимерного содействия образуется циклическая структура **9** (рис. 3) [8, 13]. Следствием этого является то, что реакционная способность бромидов **7** заметно выше низкорекционноспособного 1-бром-2-(фенокси)этана (**8**) [4], у которого в составе мостика лишь две метиленовые группы и вследствие этого его атом кислорода не способен стабилизировать карбокатион, который мог бы образовываться в результате диссоциации связи C–Br.

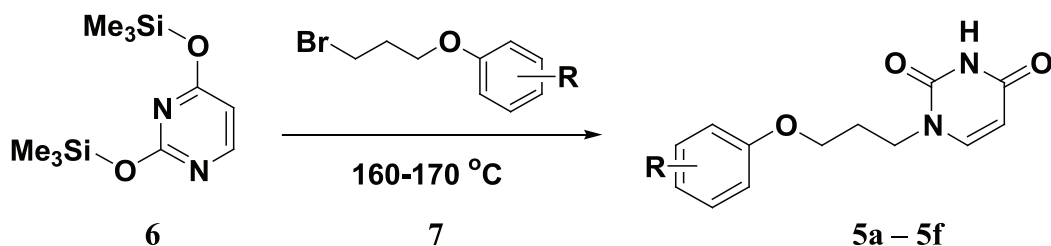


Рис. 2. Синтез 1-[3-(фенокси)пропил]производных урацила **5a–5f**

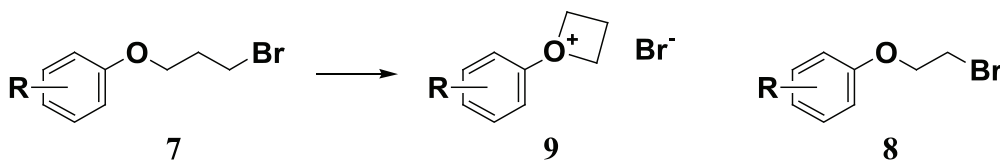


Рис. 3. Анхимерное содействие атома кислорода при синтезе 1-[3-(фенокси)пропил]производных урацила **5a–5f**

Физико-химические свойства синтезированных соединений

Соед	R	Выход, %	Т.пл., °С	R _f *
5a	2-Me	76	154-156	0,45
5b	2,3-Me ₂	82	141-142	0,46
5c	2,4-Me ₂	85	109-110	0,46
5d	2,5-Me ₂	80	106-108	0,47
5e	2-Cl	79	183-185	0,41
5f	2-Br	84	163-165	0,41

Примечание. * этилацетат.

Чистоту полученных соединений определяли методом тонкослойной хроматографии, строение – ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопией. Физико-химические свойства представлены в таблице.

Материалы и методы исследования

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для ¹H и 100 МГц для ¹³C) в ДМСО-D₆, внутренний стандарт тетраметилсилан. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках «Merk TLS Silica gel 60 F₂₅₄» (Германия), используя в качестве элюента этилацетат. Пластины проявляли с помощью УФ-лампы VL-6.LC (Франция). Температуры плавления были измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

Общая методика получения

1-[3-(фенокси)пропил]урацилов 5a–5f

К 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидину, полученному кипячением 1,5 г (13,38 ммоль) урацила в избытке гексаметилдисилазана в присутствии каталитического количества хлорида аммония, прибавили 4,0 г (13,61 ммоль) 1-бром-3-(фенокси)пропана. Полученную смесь нагревали при 160–170 °С в течение 1 ч с защитой от влаги воздуха. Реакционную массу охладили до комнатной температуры, растворили в 50 мл этилацетата и обработали 10 мл изопропанола. Через 30 мин выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из смеси 20 мл изопропанола, 10 мл ДМФА и 10 мл воды. Кристаллический продукт отфильтровали и сушили на воздухе на чашке Петри.

1-[3-(2-Метилфенокси)пропил]урацил (5a). ¹H ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,05 кв (2H, J = 6,4, CH₂), 2,13 с (3H, CH₃), 3,85 т (2H, J = 6,8, NCH₂), 3,97 т (2H, J = 6,0, OCH₂), 5,52 д (1H, J = 7,9, H-5), 6,81 дт (1H, J = 8,3 и 1,0, H-4'), 6,86 дд (1H, J = 7,9, H-3'), 7,09–7,13 м (2H, H-5', H-6'),

7,59 д (1H, J = 7,8, H-6), 11,20 с (1H, NH). ¹³C ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д.: 16,1; 28,5; 45,7; 65,2; 101,2; 111,4; 120,5; 126,1; 127,2; 130,7; 146,0; 151,3; 156,8; 164,1.

1-[3-(2,3-Диметилфенокси)пропил]урацил (5b). ¹H ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,04 м (5H, 3-CH₃, CH₂), 2,18 с (3H, 2-CH₃), 3,85 т (2H, J = 6,5, NCH₂), 3,93 т (2H, J = 5,5, OCH₂), 5,52 дд (1H, J = 7,9 и 2,0, H-5), 6,72 д (2H, J = 7,8, H-4', H-6'), 6,99 т (1H, J = 7,8, H-5'), 7,59 д (1H, J = 7,8, H-6), 11,22 с (1H, NH). ¹³C ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д.: 11,6; 20,0; 28,6; 45,8; 65,5; 101,2; 109,3; 122,4; 124,5; 126,2; 137,5; 146,0; 151,3; 156,5; 164,1.

1-[3-(2,4-Диметилфенокси)пропил]урацил (5c). ¹H ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,01 кв (2H, J = 6,1, CH₂), 2,09 с (3H, 3-CH₃), 2,17 с (3H, 2-CH₃), 3,84 т (2H, J = 6,6, NCH₂), 3,92 т (2H, J = 5,3, OCH₂), 5,52 дд (1H, J = 7,9 и 2,0, H-5), 6,73 д (1H, J = 7,6, H-6'), 6,88–6,90 м (2H, H-3', H-5'), 7,58 д (1H, J = 7,9, H-6), 11,22 с (1H, NH). ¹³C ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д.: 16,1; 20,4; 28,5; 45,7; 65,2; 101,2; 111,4; 125,8; 127,3; 129,1; 131,4; 146,0; 151,3; 154,7; 164,1.

1-[3-(2,5-Диметилфенокси)пропил]урацил (5d). ¹H ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,04 кв (2H, J = 6,1, CH₂), 2,07 с (3H, 3-CH₃), 2,23 с (3H, 2-CH₃), 3,84 т (2H, J = 6,4, NCH₂), 3,95 т (2H, J = 5,5, OCH₂), 5,52 дд (1H, J = 7,9 и 1,6, H-5), 6,61 д (1H, J = 7,1, H-3'), 6,68 с (1H, H-6'), 6,96 д (1H, J = 7,4, H-4'), 7,59 д (1H, J = 7,8, H-6), 11,22 с (1H, NH). ¹³C ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д.: 15,8; 21,4; 28,5; 45,7; 65,1; 101,2; 112,2; 121,0; 122,8; 130,4; 136,4; 146,0; 151,3; 156,6; 164,1.

1-[3-(2-Хлорфенокси)пропил]урацил (5e). ¹H ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,07 кв (2H, J = 6,3, CH₂), 3,85 т (2H, J = 6,8, NCH₂), 4,07 т (2H, J = 5,8, OCH₂), 5,51 дд (1H, J = 7,8 и 2,1, H-5), 6,93 дт (1H, J = 7,6 и 1,2, H-4'), 7,10 дд (1H, J = 8,3 и 1,6, H-6'), 7,27 дт (1H, J = 7,6 и 1,8, H-5'), 7,39 дд (1H, J = 7,8 и 1,7, H-3'), 7,58 д (1H, J = 7,8,

H-6), 11,18 с (1H, NH). ¹³C ЯМР-спектр (DMCO-D₆), δ, м.д.: 28,3, 45,7, 66,4, 101,3, 114,2, 121,8, 121,9, 128,6; 130,2; 145,9; 151,3; 154,0; 164,1.

1-[3-(2-Бромфенокси)пропил]урацил (5f). ¹H ЯМР-спектр (DMCO-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,07 кв (2H, J=6,3, CH₂), 3,85 т (2H, J=6,8, NCH₂), 4,06 т (2H, J=5,8, OCH₂), 5,52 дд (1H, J=7,8 и 2,0, H-5), 6,87 дт (1H, J=7,6 и 1,3, H-4'), 7,07 дд (1H, J=8,3 и 1,2, H-6'), 7,31 дт (1H, J=8,4 и 1,8, H-5'), 7,53–7,58 м (2H, H-6, H-3'), 11,19 с (1H, NH). ¹³C ЯМР-спектр (DMCO-D₆), δ, м.д.: 28,3; 45,7; 66,4; 101,4; 111,4; 114,1; 122,5; 129,3; 133,2; 145,9; 151,3; 154,9; 164,1.

Выводы

В ходе выполненной работы разработаны условия и осуществлен синтез 6 новых производных урацила, содержащих у атома азота в положении 1 пиримидинового цикла 3-(фенокси)пропильный фрагмент. Полученные соединения представляют интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов.

Настоящая работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 13-04-01391.

Список литературы

- Новиков М.С., Озеров А.А. // Химия Гетероцикл. Соед. – 2005. – № 7. – С. 1071–1076.
- Новиков М.С., Озеров А.А., Орлова Ю.А., Букхайт Р.У. // Химия Гетероцикл. Соед. – 2005. – № 5. – С. 726–731.
- Парамонова М.П., Бабков Д.А., Валуев-Эллистон В.Т. и др. // Хим.-фарм. журн. – 2013. – 47. – № 9. – С. 7–11.
- Поконова Ю.В. / Химия и технология галогенэфиров. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. – 275 с.
- Прокофьева М.М., Валуев-Эллистон В.Т., Иванов А.В. и др. // Доклады академии наук – 2012. – 447. – № 3. – С. 338–339.
- Прокофьева М.М., Спиринов П.В., Январев Д.В. и др. // Acta Naturae – 2011. – 3. – № 4 (11). – С. 57–67.
- Genzer J.D., Hutterer C.P., van Wessem G.C. // J. Am. Chem. Soc. – 1951. – 73. – № 7. – P. 3159–3162.
- Liang Y., Hnatiuk N., Rowley J.M. et al. // J. Org. Chem. – 2011. – 76. – № 24. – P. 9962–9974.
- Novikov M.S., Babkov D.A., Paramonova M.P. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – 21. – № 14. – P. 4151–4157.
- Novikov M.S., Ivanova O.N., Ivanov A.V. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – 19. – № 19. – P. 5794–5802.
- Novikov M.S., Valuev-Elliston V.T., Babkov D.A. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – 21. – № 5. – P. 1150–1158.
- Robins M.J., Hatfield P.W. // Can. J. Chem. – 1982. – 60. – № 5. – P. 547–553.
- Wagner P.J., Lindstrom M.J., Sedon J.H. // J. Am. Chem. Soc. – 1981. – 103. – № 13. – P. 3842–3849.
- Novikov M.S., Ozerov A.A. // Chemistry of Heterocyclic Compounds 2005. no. 7. pp. 1071–1076.
- Novikov M.S., Ozerov A.A., Orlova Y.A., Buckheit R.W. Jr. // Chemistry of Heterocyclic Compounds 2005. no. 5. pp. 726–731.
- Paramonova M.P., Babkov D.A., Valuev-Elliston V.T. et al. // Pharmaceutical Chemistry Journal 2013. 47. no. 9. pp. 7–11.
- Pokonova Y.V. / Chemistry and Technology galogenefirov // L. – LGU. 1982. 275 p.
- Prokofieva M.M., Valuev-Elliston V.T., Ivanov A.V. et al. // Reports of the Academy of Sciences 2012. 447. no. 3. pp. 338–339.
- Prokofieva M.M., Spirin P.V., Yanvarev D.V. et al. // Acta Naturae 2011. 3. no. 4 (11). pp. 57–67.
- Genzer J.D., Hutterer C.P., van Wessem G.C. // J. Am. Chem. Soc. 1951. 73. no. 7. pp. 3159–3162.
- Liang Y., Hnatiuk N., Rowley J.M. et al. // J. Org. Chem. 2011. 76. no. 24. pp. 9962–9974.
- Novikov M.S., Babkov D.A., Paramonova M.P. et al. // Bioorg. Med. Chem. 2013. 21. no. 14. pp. 4151–4157.
- Novikov M.S., Ivanova O.N., Ivanov A.V. et al. // Bioorg. Med. Chem. 2011. 19. no. 19. pp. 5794–5802.
- Novikov M.S., Valuev-Elliston V.T., Babkov D.A. et al. // Bioorg. Med. Chem. 2013. 21. no. 5. pp. 1150–1158.
- Robins M.J., Hatfield P.W. // Can. J. Chem. 1982. 60. no. 5. pp. 547–553.
- Wagner P.J., Lindstrom M.J., Sedon J.H. // J. Am. Chem. Soc. 1981. 103. no. 13. pp. 3842–3849.

Рецензенты:

Ганичева Л.М., д.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград;

Симомян А.В., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 01.04.2015.