

ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

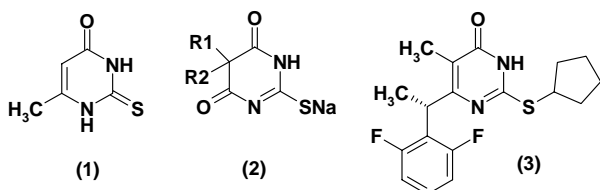
УДК 615.3:547.854.4

АЛКИЛИРОВАНИЕ 6-МЕТИЛ-2-ТИОУРАЦИЛА ω-ДИБРОМАЛКАНАМИ

Алекс Муриити Кигунди, М. С. Новиков, А. А. Озеров

Лаборатория медицинской химии ВНИЦ РАМН и АВО

История медицинского применения производных 2-тиопиримидина насчитывает уже почти 100 лет. Метилтиоурацил (**1**) и его гомологи (пропилтиоурацил) применяются в качестве антиреоеидных средств при гиперфункции щитовидной железы. Тиобарбитураты (**2**) обладают психотропными свойствами и применяются в виде натриевых солей как средства для наркоза. В последние годы спектр фармакологической активности производных 2-тиопиримидина значительно расширился, так как среди них были обнаружены ингибиторы ВИЧ-1 нуклеозидной природы (**3**), эффективная концентрация которых *in vitro* находится в наномолярном диапазоне [2].



С целью синтеза новых конденсированных производных 6-метил-2-тиоурацила нами иссле-

довано его алкилирование терминальными дибромалканами, имеющими различную длину углеродной цепи.

На первом этапе исследований в качестве модельной реакции было использовано алкилирование 6-метил-2-тиоурацила 1,2-дибромэтаном. Реакцию проводили при температуре 80–85 °С в среде безводного диметилформамида в присутствии избытка карбоната калия, то есть в обычных условиях, используемых для S-алкилирования тиопиримидинов [1]. Поскольку атом серы в исходном соединении обладает самой высокой нуклеофильностью, то первичным продуктом алкилирования является 2-бромэтилтио-4-пиримидинон (рис. 1). Это соединение в условиях реакции может либо циклизироваться с участием атомов азота N¹ или N³, давая изомерные тиазолопиримидины (**A**) и (**B**), либо взаимодействовать с другой молекулой тиоурацила, приводя к димерному производному (**C**). Наконец, возможна иная циклизация с образованием соли тиурана (**D**), которая при выделении должна легко гидролизироваться, давая продукт десульфуризации – 6-метилурацил (**E**).

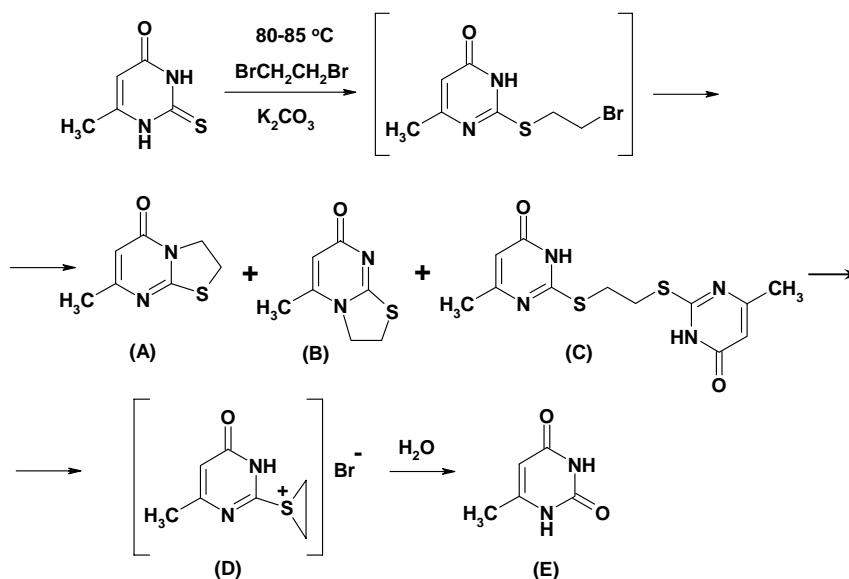


Рис. 1. Схема алкилирования 6-метил-2-тиоурацила 1,2-дибромэтаном

Нами обнаружено, что в указанных условиях образуется только один продукт с выходом после перекристаллизации более 80 %. В спектре ПМР этого соединения отсутствует сигнал протона амидной группы, а метиленовые протоны проявляются в виде двух различных триплетов, что доказывает образование только соединений (A) или (B), но не (C) или (E).

Для выяснения истинного направления циклизации (N^1 или N^3) нами был проведен квантово-химический расчет аниона 2-бромэтилтио-4-пиримидинона, образующегося в щелочной среде из первичного продукта S-алкилирования методом *Ab Initio*. Анализ электронной структуры этого аниона свидетельствует о том, что электронная плотность на атоме азота N^3 значительно выше, чем на N^1 (-3,354 против -0,303), что и определяет направление циклизации. В пользу этого направления также свидетельствуют данные спектроскопии ПМР: величина химического сдвига протона в положении C^5 продукта реакции равна 5,95 м.д. Согласно расчетам для продукта (A) этот сигнал должен проявляться при 5,91 м.д., а для продукта (B) в более сильном поле при 5,74 м.д. Таким образом, взаимодействие 6-метил-2-тиоурацила с эквимольным количеством 1,2-дибромэтана протекает исключительно в направлении (A).

Успешный синтез с высоким выходом нового циклического пятичленного производного 6-метил-2-тиоурацила на основе 1,2-дибромэтана позволил включить в реакцию циклизации другие терминальные дибромалканы, отличающиеся большей длиной углеродной цепи, разделяющей атомы галогена, и получить конденсированные производные пиримидина с шести- и семичленными циклами, а также пятичленные производные, содержащие дополнительные заместители в положениях C^5 и C^6 исходного пиримидинового фрагмента (рис. 2).

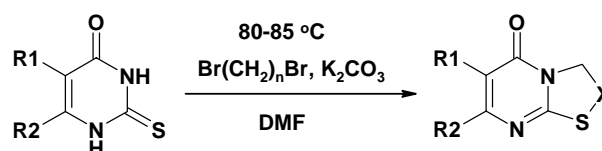


Рис. 2. Схема синтеза новых конденсированных производных 6-метил-2-тиоурацила:

R1 = H, Br, 3,5-диметилбензил, N-морфолино;
R2 = CH₃, NH₂; X = CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃

Таким образом, нами были синтезированы новые тиазолопиримидины (4, 7-9, 12), пиримидотиазины (5, 10) и пиримидотиазепины (6, 11). Необходимо отметить, что в указанных выше условиях синтеза образование пяти- и шестичленных циклов идет легко и с высоким выходом (70-80 %), однако в случае образования семичленного цикла выход целевого продукта значительно снижается и не превышает 30 %. В этом случае среди продуктов реакции преобладают смолистые вещества, что косвенно свидетельствует о том, что реакция алкилирования протекает не только как циклизация, но и как ди- и олигомеризация исходного тиоурацила, то есть реализуется направление, аналогичное продукту (C) в рис. 1. Образующийся целевой продукт – 2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-[2,1-б]пиримидо[1,3]тиазепин-4-он (6) отличается самой низкой растворимостью в воде по сравнению с пяти- и шестичленными аналогами и значительно хуже кристаллизуется из 2-пропанола, что затрудняет его выделение и очистку. Синтезированные циклические производные 2-тиоурацила представляют собой светло-желтые кристаллические вещества с четкой температурой плавления, труднорастворимые в воде и, в отличие от исходных 2-тиоурацилов, легко растворимые в спирте, хлороформе, диметилформамиде и диметилсульфоксиде. Физико-химические свойства синтезированных соединений представлены в таблице.

Свойства синтезированных соединений

Соединение	R1	R2	X	Выход, %	Т. пл., °С
4	H	CH ₃	CH ₂	82	126–129
5	H	CH ₃	(CH ₂) ₂	72	122–124
6	H	CH ₃	(CH ₂) ₃	27	67–69
7	H	NH ₂	CH ₂	55	270–273
8	CH ₂ (3,5-Me ₂ Ph)	CH ₃	CH ₂	54	107–110
9	Br	CH ₃	CH ₂	83	207–210
10	Br	CH ₃	(CH ₂) ₂	74	229–230
11	Br	CH ₃	(CH ₂) ₃	68	205–209
12	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CH ₃	CH ₂	85	172–175

7-Метил-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (4). Смесь 2,0 г (14,1 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила и 5,0 г (36,2 ммоль) безводного карбоната калия перемешивают в 50 мл безводного диметилформамида при температуре 85–90 °С в течение 1 ч, добавляют 1,5 мл (17,4 ммоль) 1,2-дибромэтана и перемешивают при той же температуре еще 2 ч. Реакционную массу охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме досуха, остаток кипятят 5 мин с 25 мл 2-пропанола, горячий раствор фильтруют, охлаждают до комнатной температуры и выдерживают при –10 °С в течение суток. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл холодного 2-пропанола, гексаном, сушат на воздухе и получают 1,95 г светло-желтого кристаллического вещества, выход – 82 %, Т. пл. = 126–129 °С.

6-Бром-7-метил-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (9). К раствору 4,0 г (23,8 ммоль) 7-метил-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (4) в смеси 20 мл воды и 20 мл уксусной кислоты при интенсивном перемешивании при температуре 40–50 °С добавляют в течение 5 мин раствор 1,3 мл (25,4 ммоль)

брома в 5 мл уксусной кислоты, перемешивают при той же температуре еще 10 мин (до обесцвечивания раствора), охлаждают до комнатной температуры и выдерживают в течение суток в холодильнике. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 20 мл холодной воды, сушат на воздухе и получают 4,9 г белого игольчатого кристаллического вещества, выход – 83 %, Т. пл. = 207–210 °С.

6-(N-морфолино)-7-метил-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он (12). 2,0 г (8,09 ммоль) 6-бром-7-метил-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она (9) кипятят в 20 мл безводного морфолина в течение суток. Раствор упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из 20 мл 2-пропанола и получают 1,75 г светло-желтого кристаллического вещества, выход – 85 %, Т. пл. = 172–175 °С.

Остальные соединения получают аналогично.

ЛИТЕРАТУРА

- Новиков М. С. Методы синтеза N-замещенных урацилов: монография / Под ред. В. И. Петрова. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2006. – 172 с.
- Mai A., Sbardella G., Artico M., et al. // J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 44. – P. 2544.