

М. С. Новиков, М. Б. Бараташвили, Е. В. Варавкина, А. А. Озеров

Кафедра фармацевтической химии ВолГМУ, лаборатория фармацевтической химии ВНЦ РАНН

СИНТЕЗ 2-БЕНЗИЛТИО-5-БЕНЗИЛ-6-МЕТИЛ-ПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

УДК 615.3:547.854.4

Обработкой исходных 2-тио-5-бензил-6-метилурацилов бензилбромидами осуществлен синтез новых 2-бензилтио-5-бензил-6-метилпиримидин-4(3Н)-онов, которые представляют интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов.

Ключевые слова: синтез, 2-тио-5-бензил-6-метилурацилы, 2-бензилтио-5-бензил-6-метилпиримидин-4(3Н)-оны, потенциальные противовирусные агенты.

Производные 2-тиоурацила проявляют широкий спектр биологической активности, среди которых наибольший интерес в последнее десятилетие представляют потенциальные ингибиторы вирусной репродукции. В частности, 2-алкил- и 2-циклоалкилтио-6-бензилпиримидин-4(3Н)-оны (рис. 1 [I]) обладают мощной активностью в отношении вируса иммунодефицита человека типа 1 [4, 7, 8], 2-бензилтио-5-циано-6-фенилпиримидин-4(3Н)-оны (рис. 1 [II]) проявляют выраженный ингибиторный эффект в отношении вируса гепатита С [3]. По этой причине поиск новых высокоэффективных противовирусных агентов в ряду производных 2-тиоурацила представляется актуальным и перспективным.

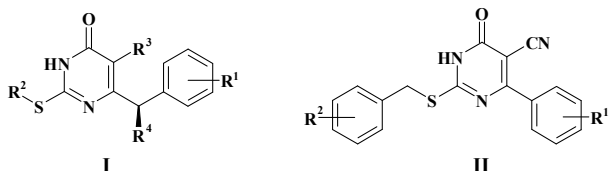


Рис. 1. (I) 2-алкил- и 2-циклоалкилтио-6-бензилпиримидин-4(3Н)-оны, (II) 2-бензилтио-5-циано-6-фенилпиримидин-4(3Н)-оны

Особый интерес для нас представляли пиримидин-4(3Н)-оны, содержащие ароматический заместитель в положении 5 и являющиеся структурными аналогами соединений (I) и (II).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Синтез новых производных 2-тио-5-бензил-6-метилурацила, представленный на рис. 2.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре «Bruker DRX-500» (500 МГц) в DMSO-D_6 , 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 пластинах

Silufol UV-254, проявление — в парах йода. В качестве элюента использовали этилацетат. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

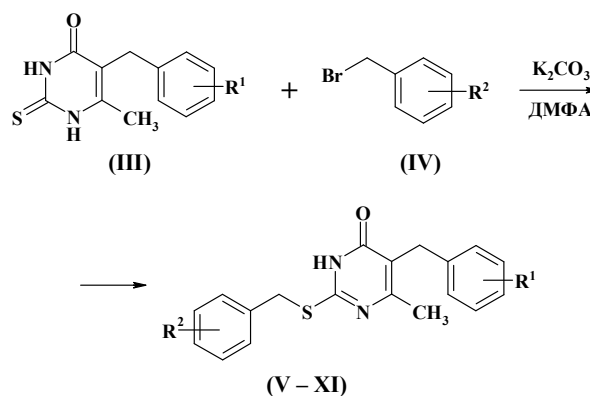


Рис. 2. $\text{R}^1 = \text{H, Me, OMe}$; $\text{R}^2 = \text{H, Me, Cl, OPh}$

2-бензилтио-5-бензил-6-метилпиримидин-4(3Н)-он (V). Смесь 1 г (4,30 ммоль) 2-тио-5-бензил-6-метилурацила (III) и 0,75 г (5,43 ммоль) карбоната калия в 10 мл ДМФА перемешивают при 70—80 °С в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры, добавляют раствор 0,8 г (4,68 ммоль) бензилбромида (IV) в 10 мл ДМФА, перемешивают при той же температуре еще 4 ч и оставляют на ночь. Охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток промывают 100 мл холодной воды, не растворившийся твердый остаток отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из 40 мл ацетона. Получают 0,95 г (69 %) продукта V в виде белого кристаллического вещества, тем-ра плавления 196—197 °С. ^1H ЯМР (DMSO-D_6), d, м.д., J (Гц): 2,17 с (3H, CH_3); 3,68 с (2H, SCH_2); 4,31 с (2H, CH_2), 7,08—7,41 м (10H, ароматические H); 12,60 с (1H, NH).

Соединения VI—XI были получены аналогично.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные 2-тиоурацилы (III), полученные в соответствии с известными методами [1, 5, 6] путем конденсации избытка тиомочевины с соответствующим бензилацетоуксусным эфиром в присутствии этилата натрия алкилировали эквивалентным количеством бензилбромидом (IV), содержащего различные заместители в ароматическом кольце. Реакция протекала в растворе ДМФА в присутствии 1,25—1,3-кратного мольного избытка карбоната калия и вела исключительно к образованию 2-бензилтио-5-бензил-6-метилпиримидин-4(3H)-онов (V—XI), выход которых составил 69—87 %. В литературе описано, что использование в качестве алкилирующих агентов первичных алкилгалогенидов ведет к образованию сложной смеси, состоящей из S-моно-, S,N¹- и S,N³-дизамещенных продуктов алкилирования с преобладанием первого [2]. В случае алкилирования вторичными алкилгалогенидами наблюдается неполная конверсия исходного 2-тио-6-бензилаурацила и образуется смесь, состоящая из S-монозамещенного продукта и не прореагировавшего пиримидинового основания, которые разделяют хроматографически [6]. В случае использования бензилбромидов, имеющих больший объем, в результате реакции образуется S-монозамещенные продукты (V—XI), бензилтио-группа которого, по всей вероятности, экранирует атомы азота и препятствует процессу дальнейшего N-алкилирования.

Чистота полученных соединений (V—XI) определялась методом тонкослойной хроматографии, строение — ПМР-спектроскопией. Физико-химические свойства соединений (V—XI) представлены в таблице.

ТАБЛИЦА

Свойства синтезированных соединений

Соединения	Свойства				
	R ¹	R ²	R _f (система)*	Тем-ра плавления, °С	Выход, %
5	H	H	0,44	196-197	69
6	H	2-Me	0,42	196-197	87
7	H	3-Me	0,45	169-170,5	69
8	H	2,4-Cl ₂	0,32	197-198	76
9	H	3-OPh	0,55	131-132	78
10	2,5-Me ₂	3-OPh	0,63	158-159	75
11	4-OMe	3-OPh	0,59	166-167,5	79

* этилацетат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 7 новых ранее не описанных в литературе 2-бензилтио-5-бензил-6-метилпиримидин-4(3H)-онов, изучены их спектральные и физико-химические свойства. Соединения этого ряда представляют интерес в плане поиска новых высокоэффективных противовирусных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М. С., Сум О. Г., Озеров А. А. // Химия Гетероцикл. Соед. — 2005. — № 8. — P. 1213—1218.
2. Danel K., Pedersen E.B., Nielsen C. // J. Med. Chem. — 1998. — Vol. 41, № 2. — P. 191—198.
3. Ding Y., Girardet J.-L., Smith K. L., et al. // Bioorg. Chem. — 2006. — Vol. 34, № 1. — P. 26—38.
4. He Y., Chen F., Sun G., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14. — P. 3173—3176.
5. Imam D. A., El-Barbary A. A., Nielsen C., et al. // Monatsh. Chem. — 2002. — Vol. 133. — P. 723—734.
6. Mai A., Artico M., Sbardella G., et al. // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42, № 4. — P. 619—627.
7. Mai A., Sbardella G., Artico M., et al. // J. Med. Chem. — 2001. — Vol. 44, № 16. — P. 2544—2554.
8. Pedersen O. S., Petersen L., Brandt M., et al. // Monatsh. Chem. — 1999. — Vol. 130. — P. 1499—1512.