

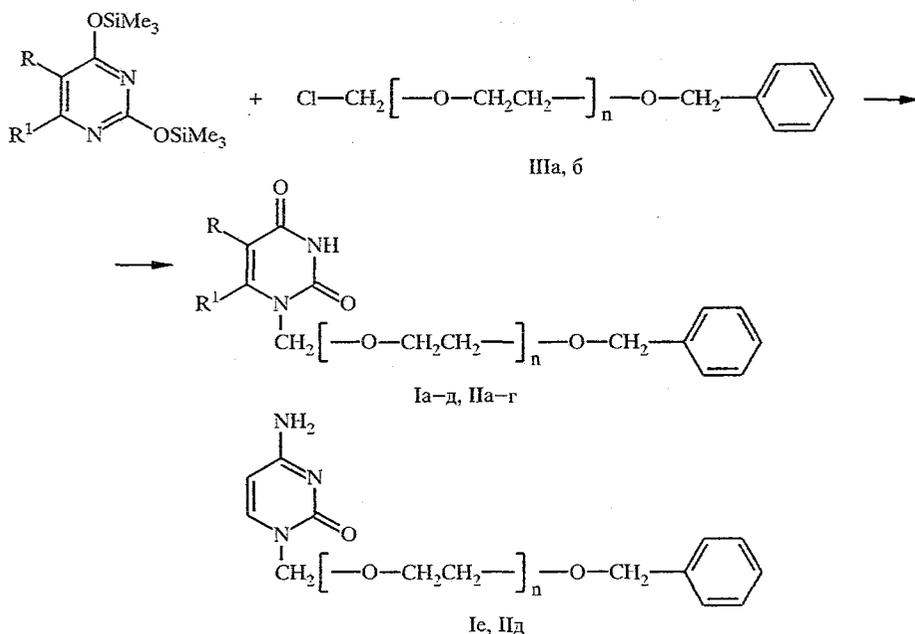
М. С. Новиков, А. А. Озеров, А. К. Брель,
Г. Н. Солодунова, Т. П. Озерова

СИНТЕЗ АЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ
ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ
С АРОМАТИЧЕСКИМ ЯДРОМ В БОКОВОЙ ЦЕПИ

Осуществлен синтез и изучены физико-химические и спектральные свойства некоторых пириимидиновых ациклонуклеозидов, содержащих ароматический фрагмент в боковой цепи, которые могут рассматриваться как предшественники соединений с потенциальной противовирусной и противоопухолевой активностью.

Ранее нами был осуществлен синтез разнообразных ненасыщенных производных пириимидиновых оснований — 1-(аллил옥симетил)- [1], 1-[2-аллилокси)этил]-, 1-[2-(винилокси)этил]- [2] и 1-[2-(аллилокси)этоксиметил]производных урацила, тимина и цитозина [3], часть которых проявляют заметную противовирусную активность *in vitro*. Показано также, что наличие высокой π -электронной плотности на конце ациклической цепи является необходимым условием для проявления вирусингибирующих свойств у соединений данного класса. В настоящей работе представлен синтез некоторых ароматических аналогов полученных ранее веществ [1—3], у которых ненасыщенный (аллильный или винильный) фрагмент замещен бензольным ядром.

Синтез 1-(бензилоксиметил)- (Ia—c) и 1-[2-(бензилокси)этоксиметил]пириимидинов (IIa—д) был осуществлен по сильному методу Гилберта—Джонсона обработкой соответствующего 2,4-бис(триметилсилиокси)-пириимидина бензилоксиметилхлоридом (IIIa) или 2-(бензилокси)этоксиметилхлоридом (IIIб) в инертном апротонном растворителе (метод А).



Ia—e, IIIa n=0; IIa—д, IIIб n=1; Ia,в,е, IIa,в,д R=H; I, IIб R=CH₃; IIг,д, IIe R=Br;
Ia,б,д,е, IIa,б,д R¹=H; I, IIв,г R¹=CH₃

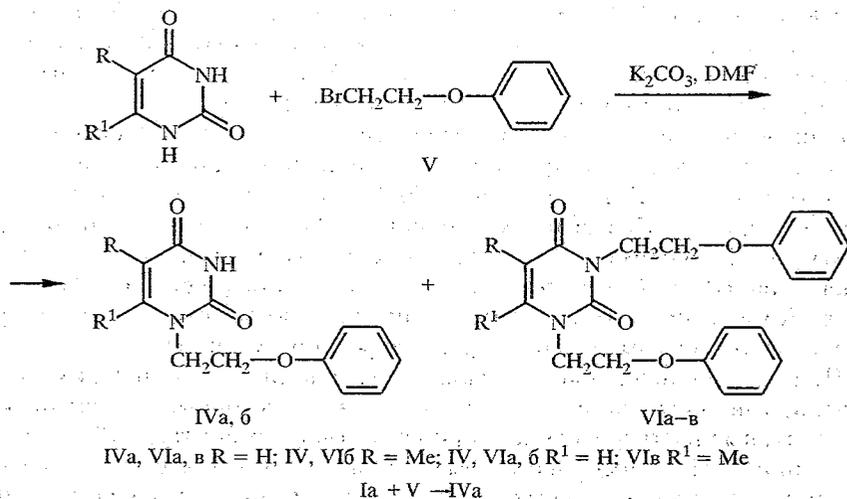
Синтез Ia—e и Pa—д методом алкилирования солей пириимидиновых оснований оказался значительно менее эффективным. Так, обработка Na-соли тимина в безводном ДМФА α -галоидэфиром IIIa приводила к смеси продуктов N¹-моно- и N¹, N³-дизамещения, которые разделяли хроматографически [4]. В то же время, использование метода Гилберта—Джонсона позволило нам получить продукты исключительно N¹-монозамещения.

Сопоставление выхода соединений Ia—д и Pa—г, полученных в идентичных условиях (табл. 1), показывает, что наличие электронодонорной группы СН₃ в положении 5 пириимидинового цикла способствует повышению выхода бензилоксиметилпроизводных (Iб и Пб). Заметное относительное понижение выхода продуктов алкилирования триметилсилилпроизводных 6-метилурацила и 6-метил-5-бромурацила, по всей вероятности, связано со стерическими препятствиями алкилированию со стороны метильной группы в положении 6.

Аналогично силильным методом Гилберта—Джонсона нами были синтезированы 1-(бензилоксиметил)- (Ie) и 1-[2-(бензилокси)этоксиметил]цитозин (Пд).

Следующим шагом стал синтез производных 1-(2-феноксиэтил)урацила (IVa—в), которые являются гидролитически более устойчивыми структурными изомерами Ia—в. Их синтез заключался в обработке исходного пириимидинового основания эквимольным количеством 1-бром-2-феноксиэтана (V) в кипящем безводном ДМФА в присутствии свежепрокаленного карбоната калия (метод Б).

Особенность алкилирования К-солей урацила, тимина и 6-метилурацила бромидом V заключается в образовании значительных количеств 1,3-дизамещенных продуктов и существенном возрастании роли стерического фактора, вследствие чего N¹-монозамещенный 6-метилурацил IVв был обнаружен методом ТСХ лишь в следовых количествах, а основным выделенным продуктом был 1,3-ди(2-феноксиэтил)-6-метилурацил (VIв). По-видимому, решающим оказалось сочетание стерических эффектов экзоциклической метильной группы в положении 6 пириимидинового кольца и невозможности протекания реакции по типу S_N1-замещения, как у более реакционноспособных α -галоидэфиров IIIa и IIIб.



Неудовлетворительные результаты алкилирования солей пириимидиновых оснований бромидом V побудили нас использовать силильный метод Гилберта—Джонсона, позволяющий селективно вводить алкильные заместители в положение 1 пириимидинового кольца.

Таблица 1

Зависимость выхода продуктов N¹-моноалкилирования Ia—e, IIa—д, IVa—в от природы субстрата, алкилирующего агента и условий реакции

Соединение	Алкилирующий агент	Метод	Выход*, %
Ia	IIa	A	77
Iб	IIa	A	80
Iв	IIa	A	70
Iг	IIa	A	67
Iд	IIa	A	72
Ie	IIa	A	77
IIa	IIIб	A	47
IIб	IIIб	A	67
IIв	IIIб	A	58
IIг	IIIб	A	61
IIд	IIIб	A	66
IVa	V	B	30 (0)
IVa	V	Г	54 (0)
IVa	V	Б	36 (16)
IVб	V	Б	52 (12)
IVв	V	Б	0 (48)

* В скобках приведен выход соответствующего продукта 1,3-дизамещения, %.

Известно, что выдерживание O-триметилсилилпроизводных урацила и тимина в среде алкилбромида при комнатной температуре в течение 7...10 сут приводит к соответствующим N¹-алкилированным производным [5]. В то же время, при повышенной температуре N¹-алкилирование производных 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидинов метилйодидом протекает значительно эффективнее (за 1...3 ч) [6]. 1-Бром-2-феноксигетан (V) обладает более низкой реакционной способностью, чем указанные выше алкилирующие агенты [7], поэтому для успешного проведения процесса алкилирования мы нагревали эквимолярную смесь 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидина и V при 180 °C в течение 6 ч (метод B). Однако выход целевого продукта IVa не превысил 30% (см. табл. 1), поскольку реакция сопровождалась образованием значительных количеств полимерных продуктов. По-видимому, в указанных условиях реакции происходило отщепление HBr с образованием легкополимеризующегося винилфенилового эфира. Косвенным подтверждением этого помимо образования полимерных продуктов явилось выделение в процессе реакции урацила.

При алкилировании алкилгалогенидами 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидинов широко используются апротонные неполярные и малополярные растворители как при комнатной температуре [8], так и при кипячении [9]. Ранее нами было описано успешное алкилирование O-триметилсилилпроизводных урацила и тимина эпоксидами [10] и 1-хлор-2-винилоксиэтаном [2] в безводном ДМФА при 80...155 °C. Кипячение эквимолярной смеси O-триметилсилилпроизводных урацила и бромида V в течение 10 ч в безводном ДМФА обеспечило существенно более высокий выход IVa (54%) (метод B), чем при проведении реакции без растворителя, при отсутствии продуктов N¹,N³-дизамещения.

Физико-химические свойства описанных в работе соединений Ia—e, IIa—д, IVa,б и VIa—в представлены в табл. 2, структура веществ подтверждена данными спектроскопии ПМР (табл. 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Tesla BS-567 A (100 МГц) в растворах ацетона-D₆, ацетонитрила-D₃, хлороформа-D или ДМСО-D₆. Чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах этилацетат (А) и хлороформ—метанол, 7 : 1 (Б), а также ВЭЖХ на хроматографе Милихром-2, колонка КАХ-1, элюент хлороформ—этил-ацетат, 3 : 1. Для препаративной колоночной хроматографии использовали силикагель L 40/100. Температуру плавления определяли в стеклянном капилляре и не корректировали.

Данные элементного анализа на С, Н и N соответствуют вычисленным значениям.

Бензилоксиметилхлорид (IIIa). Через смесь 20 мл (0,193 моль) бензилового спирта, 6,3 г (0,21 моль) параформа и 100 мл метиленхлорида при 0 °С и интенсивном перемешивании пропускают сухой HCl-газ в течение 3 ч. Выделившуюся воду отделяют на делительной воронке, органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме и получают 29,0 г (95,8%) бензилоксиметилхлорида IIIa в виде бесцветной жидкости, n_D^{20} 1,5295.

Таблица 2

Физико-химические свойства соединений Ia—e, IIa—д, IVa,б, VIa—в

Соединение	T _{пл.} , °С	R _F (система А)	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %		
				С	Н	N
Ia	138...140	0,22	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>62,33</u>	<u>5,53</u>	<u>11,78</u>
				62,06	5,21	12,06
Iб	114...116	0,34	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>63,67</u>	<u>5,95</u>	<u>11,47</u>
				63,40	5,73	11,78
Iв	184...186	0,21	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>63,19</u>	<u>5,98</u>	<u>11,95</u>
				63,40	5,73	11,78
Iг	159...161	0,52	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	<u>48,30</u>	<u>4,32</u>	<u>8,39</u>
				48,02	4,03	8,62
Iд	151...153	0,51	C ₁₂ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	<u>46,53</u>	<u>3,71</u>	<u>8,89</u>
				46,32	3,56	9,00
Ie	180...181	0,40*	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>62,51</u>	<u>5,89</u>	<u>17,98</u>
				62,33	5,67	18,17
IIa	63...66	0,15	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>61,03</u>	<u>5,62</u>	<u>9,99</u>
				60,86	5,84	10,14
IIб	71...73	0,25	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>62,27</u>	<u>6,34</u>	<u>9,39</u>
				62,06	6,25	9,65
IIв	96...98	0,17	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>62,30</u>	<u>6,31</u>	<u>9,82</u>
				62,06	6,25	9,65
IIг	97...99	0,40	C ₁₅ H ₁₇ BrN ₂ O ₄	<u>49,02</u>	<u>4,88</u>	<u>7,40</u>
				48,81	4,64	7,59
IIд	116...119	0,39*	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>60,96</u>	<u>6,39</u>	<u>15,07</u>
				61,08	6,22	15,26
IVa	156...158	0,15	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>62,28</u>	<u>5,46</u>	<u>11,85</u>
				62,06	5,21	12,06
IVб	193...195	0,25	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>63,65</u>	<u>5,90</u>	<u>11,51</u>
				63,40	5,73	11,78
VIa	112...114	0,49	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	<u>68,22</u>	<u>5,91</u>	<u>7,88</u>
				68,17	5,72	7,95
VIб	126...127	0,68	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	<u>68,76</u>	<u>6,13</u>	<u>7,52</u>
				68,84	6,05	7,65
VIв	137...140	0,63	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	<u>68,97</u>	<u>6,16</u>	<u>7,54</u>
				68,84	6,05	7,65

* Система Б.

2-Бензилоксизетоксиметилхлорид (Шб) получают и выделяют аналогично Ша. Выход 96,1%, n_D^{20} 1,5169.

Общая методика получения 1-(бензилоксиметил)- (Ia—e), 1-(2-бензилоксизетоксиметил)- (IIa—д) и 1-(бензилоксид-1-этил)урацилов (IVa,б). А. К раствору 15,1 ммоль силилированного пиримидинового основания в 30 мл метиленхлорида при комнатной температуре добавляют раствор 15 ммоль соответствующего хлорэфира в 15 мл метиленхлорида и перемешивают 20 ч. Добавляют 20 мл 2-пропанола, перемешивают 1 ч, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяют и упаривают, остаток перекристаллизовывают из подходящего растворителя (этил-ацетат, изопропанол или ацетон).

1-Бром-2-феноксизтан (V). Растворяют 15,0 г (0,159 моль) фенола в 50 мл воды, содержащей 9,5 г (0,169 моль) КОН. Затем добавляют 55 мл (0,638 моль) 1,2-дибромэтана и 0,1 г 18-краун-6. Реакционную смесь нагревают на водяной бане при интенсивном перемешивании 16 ч, затем охлаждают, вливают 200 мл хлороформа и промывают в делительной воронке (3 × 50 мл) 5% КОН для удаления следов фенола. Органический слой сушат над CaCl₂, фильтруют, упаривают при пониженном давлении, остаток разгоняют в вакууме, собирают фракцию, кипящую при 99...104 °C/2 мм рт. ст., выход 52%; $T_{пл}$ 30...33 °C, R_f 0,63 (ацетон—гексан, 1 : 1). Спектр ПМР (CCl₄): 3,43 (2H, т, $J = 7$ Гц, CH₂), 4,08 (2H, т, $J = 7$ Гц, CH₂), 6,56...7,33 м. д. (5H, м, C₆H₅).

1-(2-Феноксизтил)урацил (IVa). Б. Смесь 3,0 г (26,76 ммоль) урацила и 3,3 г (23,88 ммоль) K₂CO₃ перемешивают в 50 мл ДМФА при 80 °C 1 ч, добавляют раствор 4,9 г (24,37 ммоль) VI в 10 мл ДМФА и нагревают при 150 °C 5 ч. Охлажденную реакцию смесь фильтруют, фильтрат

Т а б л и ц а 3

Химические сдвиги в спектрах ПМР синтезированных соединений, δ , м. д. (J_{H-N} , Гц)

Со- еди- не- ние	R (с)	R ¹ (с)	N—CH ₂ —O (с)	—CH ₂ —CH ₂ —O (м)	O—CH ₂ —P h (с)	—C ₆ H ₅ (с)	Растворитель
Ia	5,52 д (8 Гц)	7,52 д (8 Гц)	5,16	—	4,54	7,22	Ацетон-D ₆
Iб	1,75	7,34	5,12	—	4,52	7,22	Ацетон-D ₆
Iв	5,36	2,20	5,22	—	4,49	7,20	CD ₃ CN
Iг	—	2,45	5,30	—	4,50	7,21	CD ₃ CN
Id	—	7,95	5,16	—	4,54	7,19	DMCO-D ₆
Ie	6,14 д (7,5 Гц)	8,00 д (7,5 Гц)	5,37	—	4,74	7,44	DMCO-D ₆
IIa	5,75 д (8 Гц)	7,80 д (8 Гц)	5,25	3,54...3,96	4,62	7,43	DMCO-D ₆
IIб	1,96	7,68	5,22	3,50...3,95	4,62	7,44	DMCO-D ₆
IIв	5,72	2,47	5,43	3,55...3,96	4,66	7,46	DMCO-D ₆
IIг	—	2,72	5,54	3,53...4,01	4,66	7,48	DMCO-D ₆
IIд	6,35 д (8 Гц)	8,20 д (8 Гц)	5,37	3,65...4,00	4,64	7,43	DMCO-D ₆
IVa	5,53 д (8 Гц)	—*	—	3,79...4,37	—	6,59...7,27 м	CDCl ₃
IVб	1,74	7,36	—	3,88 т (7 Гц) 4,12 т (7 Гц)	—	6,60...7,29 м	Ацетон-D ₆
VIa	5,58 д (8 Гц)	7,57 д (8 Гц)	—	3,97...4,37	—	6,71...7,33 м	Ацетон-D ₆
VIб	1,75	7,38	—	3,82...4,30	—	6,60...7,30 м	Ацетон-D ₆
VIв	5,45	2,22	—	3,94...4,30	—	6,66...7,28 м	CDCl ₃

* Сигнал перекрыт мультиплетом ароматических протонов.

упаривают в вакууме и твердый остаток обрабатывают хлороформом (4 × 100 мл). Органический слой упаривают в вакууме и порциями хроматографируют на колонке с силикагелем (40 × 1,6 см). При элюировании хлороформом вымывают 1,3-ди(2-феноксиптил)урацил (VIa), последующее элюирование смесью хлороформ—метанол (7 : 1) дает 1-(2-феноксиптил)урацил (IVa).

В. Добавляют 6,4 г (31,83 ммоль) V к 9,8 г (38,21 ммоль) 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидина. Полученную смесь нагревают при 180 °С 6 ч, охлаждают, разбавляют 20 мл хлороформа и гидролизуют 15 мл этанола. Перемешивают 1 ч при комнатной температуре, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (40 × 1,6 см) и при элюировании смесью хлороформ—этилацетат (1 : 1) вымывают 2,2 г Va.

Г. К раствору 4,6 г (17,94 ммоль) 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидина в 50 мл безводного ДМФА при комнатной температуре добавляют 3,6 г (17,90 ммоль) V. Полученную смесь кипятят без доступа влаги воздуха 8 ч, охлаждают и добавляют к ней 15 мл этанола. Перемешивают 1 ч при комнатной температуре, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, твердый остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (40 × 1,6 см) и при элюировании смесью хлороформ—этилацетат (1 : 1) вымывают 2,2 г Va.

1-(2-Феноксиптил)тимин (IVб), 1,3-ди(2-феноксиптил)тимин (IVв) и 1,3-ди(2-феноксиптил)-6-метилурацил (IVг). Получают и выделяют по методу Б как это описано для IVa.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Озеров А. А., Новиков М. С., Брель А. К., Владыко Г. В., Андреева О. Т., Бореко Е. И., Коробченко Л. В., Верветченко С. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — Т. 25. — С. 44.
2. Новиков М. С., Озеров А. А., Брель А. К. // ХГС. — 1993. — № 3. — С. 393.
3. Новиков М. С., Озеров А. А., Брель А. К., Бореко Е. И., Коробченко Л. В., Владыко Г. В. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — Т. 28. — С. 26.
4. Kundu N. G., Sikdar S., Hertzberg R. P., Schmitz S. A., Khatri S. G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1985. — N 7. — P. 1295.
5. Browne D. T., Eisenger J., Leonard N. J. // J. Amer. Chem. Soc. — 1968. — Vol. 90. — P. 7302.
6. Sakai T. T., Pogolotti A. L., Santi D. V. // J. Heterocycl. Chem. — 1968. — Vol. 5. — P. 849.
7. Поконова Ю. В. Химия и технология галогенэфиров. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. — С. 188.
8. Phadtar S., Zemlicka J. // J. Org. Chem. — 1989. — Vol. 54. — P. 3675.
9. Tanaka H., Baba M., Takahashi E., Matsumoto K., Kittaka A., Walker R. T., De Clercq E., Miyasaka T. // Nucleosides. Nucleotides. — 1994. — Vol. 13. — P. 155.
10. Новиков М. С., Озеров А. А., Брель А. К. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 1919.