

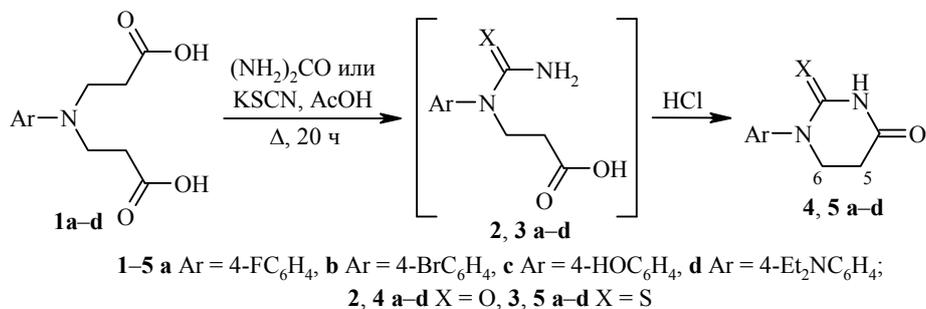
ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

НЕОЖИДАННАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ *N*-АРИЛ-*N*-КАРБОКСИЭТИЛ-
β-АЛАНИНОВ В ПРОИЗВОДНЫЕ 5,6-ДИГИДРОУРАЦИЛА

Ключевые слова: *N*-арилзамещённые β-аланины, *N,N*-дизамещённые аминокислоты, 5,6-дигидроурацилы, 2-тио-5,6-дигидроурацилы.

1-Замещённые 5,6-дигидроурацилы обладают определённой биологической активностью, в частности им присущи противоопухолевые [1], антиретровирусные [2, 3] свойства. Производные 5,6-дигидроурацила используются также как аденоблолирующие средства [4]. Известно, что 1-арил-5,6-дигидроурацилы и их 2-тиоаналоги получают взаимодействием *N*-арил-β-аланинов или их эфиров с мочевиной или тиоцианатами щелочных металлов в кислой среде [5–8]. Реакцию, как правило, проводят в кипящей уксусной кислоте с последующим подкислением реакционной смеси соляной кислотой для циклизации промежуточных *N*-арил-*N*-карбамоил(тиокарбамоил)-β-аланинов.

Мы нашли, что для синтеза 1-арил-5,6-дигидроурацилов или их 2-тиоаналогов можно использовать *N*-арил-*N*-карбоксиэтил-β-аланины.



Реакции проводят в тех же условиях, что и при синтезе 5,6-дигидроурацилов из *N*-арилзамещённых β-аланинов. Вероятно, вначале происходит деалкилирование *N,N*-дизамещённых аминокислот **1a–d** до *N*-арилзамещённых β-аланинов, которые в дальнейшем образуют (тио)уреидокислоты **2, 3 a–d**, легко циклизующиеся в производные **4, 5 a–d** под влиянием соляной кислоты. Преимуществом этого метода является возможность синтезировать 1-замещённые 5,6-дигидроурацилы и их 2-тиоаналоги не только из чистых *N*-арилзамещённых β-аланинов, но и из их смесей с *N*-арил-*N*-карбоксиэтил-β-аланинами, которые часто образуются при взаимодействии ароматических аминов с акриловой кислотой.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian Unity Inova (300 и 75 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе CE-440 (EAI Exeter Analytical, Inc.). Температуры плавления определены на приборе АРА II (Kleinfeld Labortechnik GmbH).

1-Арил-5,6-дигидроурацилы 4a–d (общая методика). Смесь 10 ммоль *N*-арил-*N*-карбоксиэтил- β -аланина **1a–d**, 0.90 г (15 ммоль) мочевины и 15 мл ледяной AcOH кипятят в течение 20 ч, добавляют 40 мл 10% HCl и кипятят ещё в течение 30 мин. Смесь охлаждают, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из соответствующего растворителя. Для выделения соединения **4d** из реакционной смеси жидкие фракции отгоняют на ротационном испарителе, остаток растворяют в 30 мл воды, добавляют 0.25 г NaOAc и перемешивают в течение 10 мин. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из MeOH .

1-(4-Фторфенил)-5,6-дигидроурацил (4a). Выход 0.87 г (42%). Белые кристаллы, т. пл. 238–239 °С (EtOH) (т. пл. 238–239 °С [6]). Спектр ЯМР ^1H аналогичен приведённому в работе [6].

1-(4-Бромфенил)-5,6-дигидроурацил (4b). Выход 1.53 г (57%). Светло-коричневые кристаллы, т. пл. 228–229 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.70 (2H, т, $J = 6.6$, 5- CH_2); 3.78 (2H, т, $J = 6.6$, 6- CH_2); 7.30 (2H, д, $J = 8.7$, H-2',6'); 7.57 (2H, д, $J = 8.7$, H-3',5'); 10.44 (1H, с, NH). Найдено, %: C 44.55; H 3.43; N 10.34. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 44.63; H 3.37; N 10.41.

1-(4-Гидроксифенил)-5,6-дигидроурацил (4c). Выход 1.18 г (57%). Белые кристаллы, т. пл. 265–266 °С (CH_3COOH) (т. пл. 265–266 °С [8]). Спектр ЯМР ^1H аналогичен приведённому в работе [8].

1-(4-Диэтиламинофенил)-5,6-дигидроурацил (4d). Выход 0.94 г (36 %). Светло-серые кристаллы, т. пл. 183–184 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.08 (6H, т, $J = 6.9$, 2 CH_2CH_2); 2.67 (2H, т, $J = 6.7$, 5- CH_2); 3.32 (4H, к, $J = 6.8$, 2 CH_3CH_2); 3.65 (2H, т, $J = 6.7$, 6- CH_2); 6.63 (2H, д, $J = 9.0$, H-3',5'); 7.07 (2H, д, $J = 9.0$, H-2',6'); 10.22 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.3 (2 CH_2CH_2); 31.1 (C-5); 43.7 (C-6); 45.1 (2 CH_3CH_2); 111.2 (C-3',5'); 126.7 (C-2',6'); 129.9 (C-1'); 145.7 (C-4'); 152.3 (2-C=O); 170.6 (4-C=O). Найдено, %: C 64.42; H 7.41; N 15.95. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 64.35; H 7.33; N 16.08.

1-Арил-2-тио-5,6-дигидроурацилы 5a–d (общая методика). Получают по методике синтеза соединений **4a–d**, используя вместо мочевины тиоцианат калия. Соединение **5d** выделяют аналогично соединению **4d**.

2-Тио-1-(4-фторфенил)-5,6-дигидроурацил (5a). Выход 0.94 г (42%). Белые кристаллы, т. пл. 291–292 °С (EtOH) (т. пл. 291–292 °С [6]). Спектр ^1H ЯМР аналогичен приведённому в работе [6].

1-(4-Бромфенил)-2-тио-5,6-дигидроурацил (5b). Выход 0.88 г (31%). Белые кристаллы, т. пл. 234–235 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.81 (2H, т, $J = 7.0$, 5- CH_2); 3.90 (2H, т, $J = 6.8$, 6- CH_2); 7.34 (2H, д, $J = 8.7$, H-2',6'); 7.64 (2H, д, $J = 8.7$, H-3',5'); 11.33 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.3 (C-5); 48.5 (C-6); 120.2 (C-4'); 129.4 (C-2',6'); 131.9 (C-3',5'); 144.2 (C-1'); 166.9 (C=O); 179.4 (C=S). Найдено, %: C 42.21; H 3.09; N 9.91. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 42.12; H 3.18; N 9.82.

1-(4-Гидроксифенил)-2-тио-5,6-дигидроурацил (5c). Выход 1.62 г (73%). Белые кристаллы, т. пл. 309–311 °С (DMSO) (т. пл. 309–311 °С [8]). Спектр ЯМР ^1H аналогичен приведённому в работе [8].

1-(4-Диэтиламинофенил)-2-тио-5,6-дигидроурацил (5d). Выход 0.64 г (23%). Жёлтые кристаллы, т. пл. 206–207 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.09 (3H, т, $J = 6.9$, 2 CH_3CH_2); 2.76 (2H, т, $J = 6.9$, 5- CH_2); 3.34 (4H, к, $J = 6.9$, 2 CH_3CH_2); 3.83 (2H, т, $J = 6.9$, 6- CH_2); 6.63 (2H, д, $J = 8.9$, H-3',5'); 7.07 (2H, д, $J = 8.9$, H-2',6'); 11.10 (1H, с, NH). Найдено, %: C 60.72; H 6.81; N 15.07. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 60.62; H 6.90; N 15.15.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. J. T. Porter, J. A. Harrington, M. R. Almond, G. T. Lowen, T. Spector, *Biochem. Pharmacol.*, **48**, 775 (1997).
2. M. W. Embrey, J. S. Wai, T. W. Funk, C. F. Homnick, D. S. Perlow, S. D. Young, J. P. Vacca, D. J. Hazuda, P. J. Felock, K. A. Stillmock, M. V. Witmer, G. Moyer, W. A. Schleif, L. J. Gabryelski, L. Jin, I.-W. Chen, J. D. Ellis, B. K. Wong, J. H. Lin, Y. M. Leonard, N. N. Tsou, L. Zhuang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4550 (2005).
3. R. W. Buckheit, Jr., T. L. Hartman, K. M. Watson, S. G. Chung, E. H. Cho, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **52**, 225 (2008).
4. M. Eltze, R. Boer, M. C. Michel, P. Hein, R. Testa, W. R. Ulrich, N. Kolassa, K. H. Sanders, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **363**, 649 (2001).
5. R. Vaickelioniene, V. Mickevicius, G. Mikulskiene, *Molecules*, **10**, 407 (2005).
6. Р. Вайцкялёнене, В. Мицкявичюс, *XГС*, 862 (2006). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **42**, 753 (2006).]
7. M. S. Malinovskii, L. N. Polovina, Z. F. Solomko, N. M. Prikhodko, T. S. Babkova, L. N. Chekunova, *Pharm. Chem. J.*, 21 (1972).
8. Р. С. Балтрушис, З.-И. Г. Бересневичюс, В. Ю. Мицкявичюс, *XГС*, 1251 (1982). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **18**, 967 (1982).]

К. Анусявичюс, Р. Вайцкялёнене, В. Мицкявичюс*

Каунасский технологический университет,
пл. Радвиленау, 19, Каунас 50254, Литва
e-mail: Vytautas.Mickevicius@ktu.lt

Поступило 17.01.2012
