

И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, М. Б. Навроцкий

**ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ
2-ЗАМЕЩЕННЫХ 6-БЕНЗГИДРИЛ-4(3Н)-ПИРИМИДИНОВ**

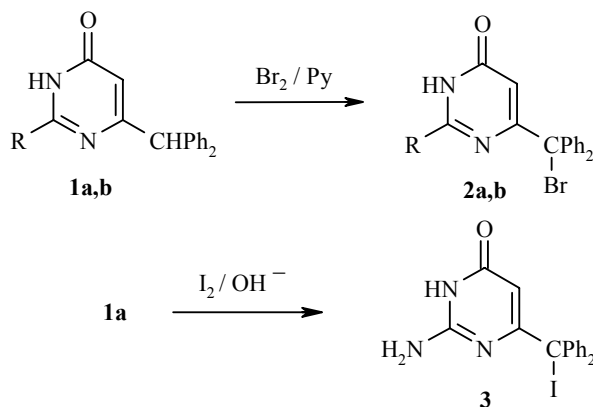
Исследована реакция галогенирования 2-замещенных 6-бензгидрил-4(3Н)-пиримидинов. Показано, что бромирование этих соединений комплексом $\text{Pu} \cdot \text{Br}_2$, как и иодирование раствором I_2 в щелочи происходит исключительно по группе СН -бензгидрильного фрагмента.

Ключевые слова: 6-бензгидрил-4(3Н)-пиримидиноны, бромирование, галогенирование, иодирование.

Производные 6-(арилметил)-4(3Н)-пиримидинона, содержащие алкокси- [1], алкиламино- [2] или алкилсульфанильную [3] группу в положении 2 пиримидинового гетероцикла представляют значительный интерес в качестве противовирусных препаратов. В то же время, их аналоги, содержащие бензгидрильный фрагмент в положении 6 пиримидинового гетероцикла, лишены анти-ВИЧ-1 активности, но обладают цитотоксическими свойствами [4].

В продолжение исследования новых производных 6-бензгидрил-4(3Н)-пиримидинона – вероятных цитотоксических агентов, нами было изучено протекание реакции галогенирования 2-амино-6-бензгидрил-4(3Н)-пиримидинона (**1a**) и 6-бензгидрил-2-(метилсульфанил)-4(3Н)-пиримидинона (**1b**). В результате было показано, что как бромирование, так и иодирование соединения **1a** протекает по группе СН бензгидрильного фрагмента, даже в отсутствие индуктора свободных радикалов, и приводит к 2-амино-6-[бром(дифенил)метил]-4(3Н)-пиримидинону (**2a**) и 2-амино-6-[иод(дифенил)метил]-4(3Н)-пиримидинону (**3**) соответственно.

Схема 1



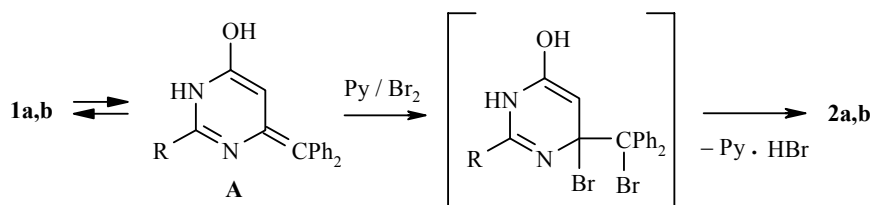
1, 2 a R = NH₂; b R = SMe

При дальнейшем исследовании нами было установлено, что бромирование соединения **1b** также происходит по группе СН бензгидрильного фрагмента молекулы и приводит к 6-[бром(дифенил)метил]-2-(метилсульфанил)-4-(3Н)-пиримидинону (**2b**).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **2a,b** и **3** отсутствует сигнал протона группы СН бензгидрильного радикала (в области 5.3 м. д.) и сохраняется сигнал протона группы С(5)Н пиримидинового цикла (в области 5.9–6.0 м. д.).

Следует отметить, что такое направление реакции галогенирования является нетривиальным. Ранее было показано [5], что как бромирование, так и иодирование 6-алкил-, а также 6-(арилметил)-4(3Н)-пиримидионов происходит исключительно в положение 5-гетерокольца. Поскольку для пиридиндибромида более характерны процессы присоединения, а не замещения [6], то изменение направления процессов бромирования соединений **1a,b** возможно связано с участием в реакции их таутомерной формы **A** (схема 2), стабилизированной двумя фенильными группами.

Схема 2



В случае реакции иодирования галогенирующим агентом является система $\text{I}^- - \text{IO}^-$ (продукт взаимодействия I_2 с водной щелочью), что также свидетельствует в пользу протекания реакции по механизму присоединения–отщепления.

Соединения **1a,b** синтезированы по описанной ранее методике [7] взаимодействием метил(4,4-дифенил-3-оксо)бутаноата (**4**), соответственно, с гуанидином или 5-метилизотиомочевинной.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian–Mercury 300В (301 МГц), в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Температуры плавления определены на приборе MeТemp 3.0 при скорости нагрева 10 °С/мин.

Метил 4,4-дифенил-3-оксобутаноат (4) получают по описанному нами методу [8]. Выход 98%. Т. кип. 172–174 °С (1–2 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5654$, что соответствует данным [9].

6-Дифенилметил-2-(метилсульфанил)-4(3Н)-пиримидинон (1b). Смесь 50% водного раствора 5.2 г (37.6 ммоль) K_2CO_3 , 5 г (18.6 ммоль) эфира **4**, 15 мл EtOH и 5.2 г (18.7 ммоль) $(\text{H}_2\text{N}(\text{SMe})\text{NH})_2\text{H}_2\text{SO}_4$ перемешивают при комнатной температуре 1 неделю, нейтрализуют 1 н. HCl, продукт реакции отфильтровывают, сушат и кристаллизуют. Выход 4.0 г (70%). Т. пл. 234–236 °С (ДМФА–EtOH), что соответствует данным [9].

2-Амино-6-дифенилметил-4(3Н)-пиримидинон сесквигидрат (1a·1.5H₂O). Раствор 5 г (18.6 ммоль) эфира **4**, 4.5 г (37.8 ммоль) $(\text{H}_2\text{N})_2\text{CNH}\cdot\text{AcOH}$ и 3 г (55.5 ммоль) NaOMe в 100 мл абс. MeOH кипятят 72 ч с защитой от влаги и CO₂. Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 100 мл 1 н. AcOH, целевой продукт отфильтровывают, сушат и кристаллизуют. Выход 3.8 г (67%). Т. пл. 167 °С (–H₂O), 237 °С бв. (EtOH).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.07 (1H, д, $J = 6.11$, 5-CH), 5.17 (1H, д, $J = 4.89$, CH), 6.51 (2H, с, NH_2), 7.14–7.27 (10H, м, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 10.70 (1H, с, NH). Найдено, %: С 66.50; Н 6.01; N 13.73. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 67.09; Н 5.96; N 13.81.

6-[Бром(дифенил)метил]-2-(метилсульфанил)-4(3H)-пиримидион (2b). К суспензии 2 г (6.8 ммоль) пиримидинона **1b** в смеси 6 мл (5.87 г, 74.3 ммоль) безводного Ru и 10 мл безводного ДМФА прибавляют 0.35 мл (1.09 г, 6.8 ммоль) Br_2 . Реакционную массу перемешивают 5 ч при комнатной температуре, разбавляют 150 мл воды и извлекают CHCl_3 (4×50 мл). Органические фазы объединяют, промывают водой (2×50 мл), насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 25 мл, рассолом (2×25 мл) и сушат Na_2SO_4 . Фильтруют, фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток упаривают в вакууме с PhMe (25 мл) и кристаллизуют. Выход 1.9 г (76%). Т. пл. 228–230 °С (PhMe). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (3H, с, CH_3); 5.76 (1H, с, 5-CH); 7.18–7.26 (10H, с, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 13.21 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 55.42; Н 3.94; Br 20.60; N 7.03; S 8.07. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 55.82; Н 3.90; Br 20.63; N 7.23; S 8.28.

2-Амино-6-[бром(дифенил)метил]-4(3H)-пиримидион (2a) получают аналогично соединению **2b**. Выход 61%. Т. пл. 287–288 °С с разл. (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.76 (1H, с, 5-CH), 6.65 (2H, с, NH_2), 7.16–7.23 (10H, м, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 11.31 (1H, с, NH). Найдено, %: С 56.99; Н 3.90; Br 22.51; N 11.47. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 57.32; Н 3.96; Br 22.43; N 11.80.

2-Амино-6-[иод(дифенил)метил]-4(3H)-пиримидион (4). К раствору 0.4 г (6.0 ммоль) KOH в 20 мл воды прибавляют 1.5 г (4.9 ммоль) семигидрата пиримидинона **1a** $\cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$ и полученную смесь нагревают до образования прозрачного раствора. Охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 40 мл CH_2Cl_2 и 1.4 г (5.5 ммоль) I_2 и реакционную массу интенсивно перемешивают 5 ч при комнатной температуре, добавляют 10 мл насыщенного водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ и перемешивают еще 5 мин. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют. Выход 0.7 г (35%). Т. пл. 273–274 °С с разл. (EtOH –ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.76 (1H, с, 5-CH); 6.60 (2H, с, NH_2); 7.16–7.23 (10H, м, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 11.14 (1H, с, NH). Найдено, %: С 50.50; Н 3.50; I 30.99; N 10.33. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{IN}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 50.64; Н 3.50; I 31.74; N 10.42.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Artico, S. Massa, A. Mai, M. E. Marongiu, G. Piras, E. Tramontano, P. La Colla, *Antiviral Chem. Chemother.*, **4**, 361 (1993).
2. R. Ragno, A. Mai, G. Sbardella, M. Artico, S. Massa, C. Musiu, M. Mura, F. Marturana, A. Cadeddu, P. La Colla, *J. Med. Chem.*, **47**, 928 (2004).
3. A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, S. Massa, A. G. Loi, E. Tramontano, P. Scano, P. La Colla, *J. Med. Chem.*, **38**, 3258 (1995).
4. М. Б. Навроцкий, *Дис. канд. фарм. наук*, Пензенск., 2002.
5. G. Sbardella, A. Mai, M. Artico, P. Chimenti, S. Massa, R. Loddo, M. E. Marongiu, P. La Colla, A. Pani, *Antiviral Chem. Chemother.*, **12**, 37 (2001).
6. А. В. Домбровский, *ЖОХ*, **24**, 610 (1954).
7. И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, М. Б. Навроцкий, Пат. РФ 2238269; <http://v3.espacenet.com/textdoc?DB=EPODOC&IDX=RU2238269&F=0>
8. И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, М. Б. Навроцкий, положительное решение о выдаче патента РФ от 20.01.2005 по заявке № 2003138160.
9. М. Б. Навроцкий, *Хим.-фарм. журн.*, **37**, 22 (2003).

Волгоградский государственный технический
университет, Волгоград 400131, Россия
e-mail: thiouracil@rambler.ru

Поступило 19.05.2005