

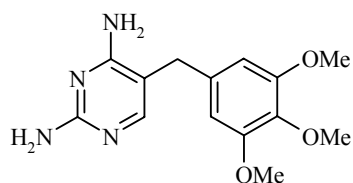
М. С. Новиков, А. А. Озеров, О. Г. Сим

**СИНТЕЗ 5-[2-(ФЕНОКСИ)ЭТИЛ]ПРОИЗВОДНЫХ
6-МЕТИЛУРАЦИЛА, 6-МЕТИЛ-2-ТИОУРАЦИЛА И 2-АМИНО-
6-МЕТИЛПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНА**

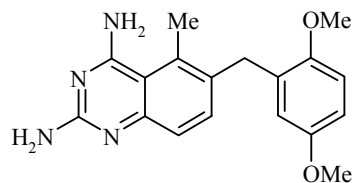
Осуществлен синтез новых производных 6-метилурацила, 6-метил-2-тиоурацила и 2-амино-6-метилпиримидин-4(3Н)-она, содержащих в положении 5 пиримидинового кольца 2-(феноксипропилильный) заместитель. Показано, что 5-[2-(феноксипропилильный)]производные 6-метил-2-тиоурацила и 2-амино-6-метилпиримидин-4(3Н)-она образуются при конденсации соответствующих этил-2-(2-феноксипропилильный)-3-оксобутаноатов с тиомочевинной или гуанидином. 6-Метил-5-[2-(феноксипропилильный)]урацилы получены при взаимодействии 6-метил-2-тио-5-[2-(феноксипропилильный)]урацилов с избытком водного раствора монохлоруксусной кислоты.

Ключевые слова: 2-амино-6-метил-5-[2-(феноксипропилильный)]пиримидин-4(3Н)-оны, 6-метил-2-тио-5-[2-(феноксипропилильный)]урацилы, 6-метил-5-[2-(феноксипропилильный)]урацилы, синтез.

Установление синдрома приобретенного иммунодефицита сопровождается манифестацией сопутствующих оппортунистических инфекций [1]. Этиологическими агентами таких инфекций часто являются *Pneumocystis carinii* и *Toxoplasma gondii*. Перспективной мишенью химиотерапевтического воздействия на репродукцию этих микроорганизмов является дигидрофолат-редуктаза [2]. Известными ингибиторами дигидрофолат-редуктазы являются триметоприм (1) и пиритрексим (2). Однако их применение для профилактики и лечения заболеваний, вызванных *Pneumocystis carinii* и *Toxoplasma gondii*, часто малоэффективно, что связано с особенностями жизненного цикла этих возбудителей. Предполагается, что причиной этого является относительно высокая полярность соединений 1 и 2 [3]. Значительно более эффективными ингибиторами этих микроорганизмов оказались аналоги триметоприма (1), которые содержат в бензильном фрагменте такие липофильные заместители, как ω-карбоксиваллокси- (3) [4] или ω-карбоксиваллоксиалкильные группы (4) ($n = 2-5$) [5].

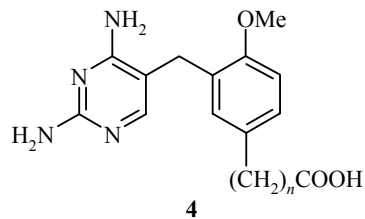
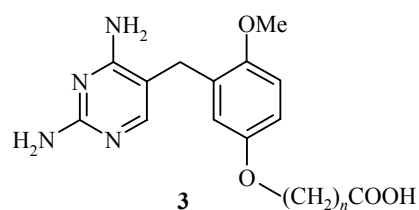


1

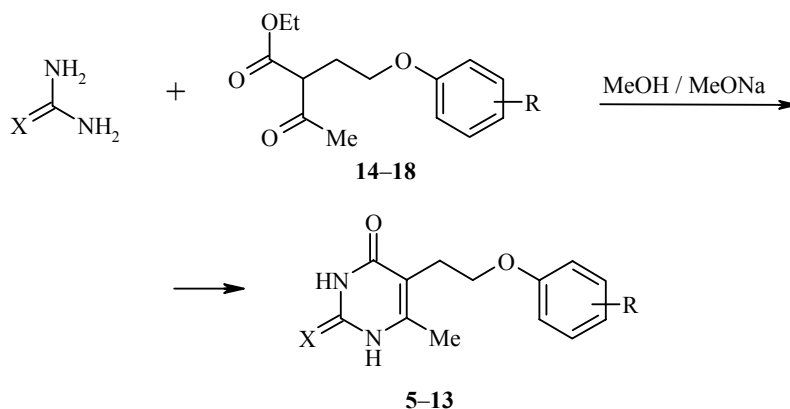


2

С целью поиска новых потенциальных противоопухолевых и антибактериальных агентов – вероятных ингибиторов дигидрофолат-редуктазы, мы синтезировали новые производные пиримидина, которые в положении 5 имеют липофильный 2-феноксипропилильный заместитель.

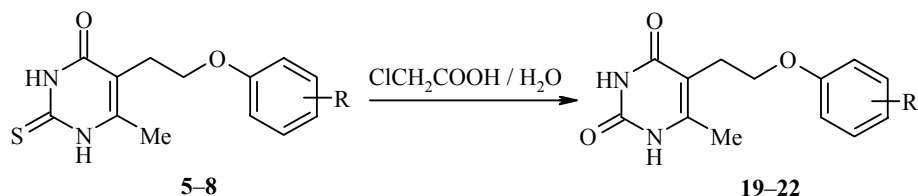


Синтез 5-[2-(фенокси)этил]производных 6-метил-2-тиоурацила **5–8** и 2-амино-6-метилпиримидин-4(3H)-она **9–13** заключается в конденсации этил-2-(2-феноксиэтил)-3-оксобутаноатов **14–18** с 2.5-кратным молярным избытком тиомочевины или гуанидина. Реакция успешно протекает в кипящем абсолютном метаноле при использовании 2.6–2.8-кратного молярного избытка метилата натрия, как это описано в известных методах [6–8]. При этом были получены соответствующие 2-тиоурацилы **5–8** и 2-амино-6-метил-5-[2-(фенокси)этил]пиримидин-4(3H)-оны **9–13** (таблица).



5, 9, 14 R = H; **6, 10, 15** R = 2-Me; **7, 11, 16** R = 3-Me; **12, 17** R = 4-Me; **8, 13, 18** R = 3,5-Me₂;
5–8 X = S; **9–13** X = NH

Поскольку мочевины значительно труднее вступает в реакцию конденсации с эфирами β-кетокислот, чем тиомочевина или гуанидин, синтез 5-[2-(фенокси)этил]производных 6-метилурацила **19–22** был осуществлен путем обработки 2-тиоурацилов **5–8** водным раствором монохлоруксусной кислоты, как это описано в литературе [8, 9] (таблица).



5, 19 R = H; **6, 20** R = 2-Me; **7, 21** R = 3-Me; **8, 22** R = 3,5-Me₂

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
5	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	<u>59.74</u>	<u>5.49</u>	<u>10.49</u>	225–226	77
		59.52	5.38	10.68		
6	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	<u>60.97</u>	<u>5.71</u>	<u>10.02</u>	223–226	71
		60.85	5.84	10.14		
7	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	<u>60.66</u>	<u>5.73</u>	<u>10.30</u>	229–230	75
		60.85	5.84	10.14		
8	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	<u>62.25</u>	<u>6.34</u>	<u>9.47</u>	238–239	90
		62.04	6.25	9.65		
9	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>63.42</u>	<u>6.24</u>	<u>17.28</u>	267–269	78
		63.66	6.16	17.13		
10	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>64.98</u>	<u>6.76</u>	<u>16.03</u>	273–274	64
		64.85	6.61	16.20		
11	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>65.01</u>	<u>6.73</u>	<u>16.05</u>	269–271	65
		64.85	6.61	16.20		
12	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>64.69</u>	<u>6.70</u>	<u>16.34</u>	259–260	55
		64.85	6.61	16.20		
13	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>66.14</u>	<u>7.24</u>	<u>15.20</u>	272–274	77
		65.91	7.01	15.37		
19	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>63.53</u>	<u>5.88</u>	<u>11.29</u>	208–210	82
		63.40	5.73	11.38		
20	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>64.76</u>	<u>6.35</u>	<u>10.91</u>	225–226	75
		64.60	6.20	10.76		
21	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>64.46</u>	<u>6.03</u>	<u>10.87</u>	204–205	89
		64.60	6.20	10.76		
22	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>65.77</u>	<u>6.50</u>	<u>10.42</u>	214–215	82
		65.68	6.61	10.21		

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Масс-спектры получали на спектрометре Varian MAT-111 (прямой ввод, ионизация методом ЭУ, 70 эВ). Температуры плавления измеряли в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

6-Метил-2-тио-5-(2-феноксиптил)урацил (5). К раствору 2.7 г (117 ммоль) натрия в 100 мл метанола добавляют 8.9 г (117 ммоль) тиомочевины, 11.5 г (45.95 ммоль) этил-2-(2-феноксиптил)-3-оксобутаноата (**14**) и кипятят с защитой от влаги воздуха 48 ч. Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток растворяют в 200 мл воды, подкисляют 3% раствором соляной кислоты, выделившийся осадок отфильтровывают, сушат при 60–70 °С и перекристаллизовывают из смеси ДМФА–вода, 5:1. Получают 9.3 г мелкокристаллического вещества светло-желтого цвета, т. пл. 225–226 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.21 (3H, с, 6-CH₃); 2.75 (2H, т, J = 5, CH₂CH₂O); 4.00 (2H, т, J = 5, CH₂O); 6.84–7.21 (5H, м, C₆H₅), 11.96 (1H, уш. с, 3-NH); 12.04 (1H, уш. с, 1-NH). Масс-спектр, m/z: 262 [M]⁺.

Соединения 6–8 получают аналогично.

6-Метил-5-[2-(2-метилфенокси)этил]-2-тиоурацил (6). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.10 (3H, с, 2- CH_3); 2.19 (3H, с, 6- CH_3); 2.68 (2H, т, $J = 5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.97 (2H, т, $J = 5$, CH_2O); 6.85–6.96 (2H, м, аром. H); 7.23–7.30 (2H, м, аром. H); 10.61 (1H, уш. с, 1-NH); 10.89 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр, m/z : 276 $[\text{M}]^+$.

6-Метил-5-[2-(3-метилфенокси)этил]-2-тиоурацил (7). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.18 (3H, с, 6- CH_3); 2.26 (3H, с, 3- CH_3); 2.70 (2H, т, $J = 5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.98 (2H, т, $J = 5$, CH_2O); 6.68–6.77 (3H, м, аром. H-2',4',6'); 7.14 (1H, м, аром. H-5'); 12.05 (1H, уш. с, 3-NH); 12.28 (1H, уш. с, 1-NH). Масс-спектр, m/z : 276 $[\text{M}]^+$.

6-Метил-5-[2-(3,5-диметилфенокси)этил]-2-тиоурацил (8). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.20 (3H, с, 6- CH_3); 2.27 (6H, с, 3- CH_3); 2.69 (2H, т, $J = 5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.98 (2H, т, $J = 5$, CH_2O); 6.69 (3H, с, аром. H); 11.33 (1H, уш. с, 3-NH); 11.45 (1H, уш. с, 1-NH). Масс-спектр, m/z : 290 $[\text{M}]^+$.

2-Амино-6-метил-5-[2-(фенокси)этил]пиримидин-4(3H)-он (9). К раствору 1.0 г (43.48 ммоль) натрия в 50 мл метанола добавляют 5.1 г (42.81 ммоль) ацетата гуанидина, 4.2 г (16.78 ммоль) этил-2-(2-феноксипропил)-3-оксобутаноата (**14**) и кипятят с защитой от влаги воздуха 48 ч. Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток растворяют в 200 мл воды, подкисляют 3% раствором соляной кислоты, выделившийся осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из смеси ДМФА–вода, 5:1. Получают 3.2 г мелкокристаллического вещества светло-желтого цвета, т. пл. 267–269 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.17 (3H, с, 6- CH_3); 2.72 (2H, т, $J = 5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.95 (2H, т, $J = 5$, CH_2O); 6.23 (2H, уш. с, NH_2); 6.89–7.20 (5H, м, C_6H_5); 10.54 (1H, уш. с, 1-NH). Масс-спектр, m/z : 245 $[\text{M}]^+$.

Соединения **10–13** получают аналогично.

2-Амино-6-метил-5-[2-(2-метилфенокси)этил]пиримидин-4(3H)-он (10). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.10 (3H, с, 6- CH_3); 2.23 (3H, с, 2- CH_3); 2.73 (2H, т, $J = 5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.96 (2H, т, $J = 5$, CH_2O); 6.27 (2H, уш. с, NH_2); 6.90 (2H, м, аром. H); 7.25 (2H, м, аром. H); 10.72 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр, m/z : 259 $[\text{M}]^+$.

2-Амино-6-метил-5-[2-(3-метилфенокси)этил]пиримидин-4(3H)-он (11). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.10 (3H, с, 6- CH_3); 2.26 (3H, с, 3- CH_3); 2.72 (2H, т, $J = 5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.93 (2H, т, $J = 5$, CH_2O); 6.21 (2H, уш. с, NH_2); 6.66–6.78 (3H, м, аром. H-2',4',6'); 7.10–7.16 (1H, м, аром. H-3'); 10.64 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр, m/z : 259 $[\text{M}]^+$.

2-Амино-6-метил-5-[2-(4-метилфенокси)этил]пиримидин-4(3H)-он (12). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, 6- CH_3); 2.22 (3H, с, 4- CH_3); 2.72 (2H, т, $J = 5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.92 (2H, т, $J = 5$, CH_2O); 6.23 (2H, уш. с, NH_2); 6.81 (2H, м, аром. H); 7.07 (2H, м, аром. H); 10.68 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр, m/z : 259 $[\text{M}]^+$.

2-Амино-5-[2-(3,5-диметилфенокси)этил]-6-метилпиримидин-4(3H)-он (13). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.10 (3H, с, 6- CH_3); 2.22 (6H, с, 3-, 5- CH_3); 2.71 (2H, т, $J = 5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.92 (2H, т, $J = 5$, CH_2O); 6.20 (2H, уш. с, NH_2); 6.52 (3H, с, аром. H-2',4',6'); 10.67 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр, m/z : 273 $[\text{M}]^+$.

6-Метил-5-[2-(фенокси)этил]урацил (19). Смесь 1.7 г (6.48 ммоль) соединения **5** и 3.1 г (32.81 ммоль) монохлоруксусной кислоты в 30 мл воды кипятят 12 ч, охлаждают до ~20 °С, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой (2 × 20 мл), сушат на воздухе, перекристаллизовывают из смеси ДМФА–вода, 5:1, получают 1.3 г белого мелкокристаллического вещества. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.11 (3H, с, 6- CH_3); 2.75 (2H, т, $J = 5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.00 (2H, т, $J = 5$, CH_2O); 6.84–7.21 (5H, м, C_6H_5); 10.60 (1H, уш. с, 1-NH); 10.82 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр, m/z : 246 $[\text{M}]^+$.

Соединения **20–22** получают аналогично.

6-Метил-5-[2-(2-метилфенокси)этил]урацил (20). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.12 (3H, с, 6- CH_3); 2.22 (3H, с, 2- CH_3); 2.74 (2H, т, $J = 5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.02 (2H, т, $J = 5$, CH_2O); 6.85–6.96 (2H, м, аром. H); 7.23–7.30 (2H, м, аром. H); 10.53 (1H, уш. с, 1-NH); 10.79 (1H, уш. с, 3-NH). Масс-спектр, m/z : 260 $[\text{M}]^+$.

6-Метил-5-[2-(3-метилфенокси)этил]урацил (21). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.13 (3H, с, 6- CH_3); 2.24 (3H, с, 3- CH_3); 2.73 (2H, т, $J = 5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.99 (2H, т, $J = 5$, CH_2O); 6.70–6.78 (3H, м, аром. H-2',4',6'); 7.10 (1H, м, аром. H-5'); 10.55 (1H, уш. с, 3-NH); 11.02 (1H, уш. с, 1-NH). Масс-спектр, m/z : 260 $[\text{M}]^+$.

5-[2-(3,5-Диметилфенокси)этил]-6-метилурацил (22). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.18 (3H, с, 6- CH_3); 2.25 (6H, с, 3- CH_3); 2.71 (2H, т, $J = 5$, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{O}$); 4.00 (2H, т, $J = 5$, CH_2O); 6.72 (3H, с, аром. H); 10.36 (1H, уш. с, 3-NH); 10.65 (1H, уш. с, 1-NH). Масс-спектр, m/z : 274 $[\text{M}]^+$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. T. Davey, H. Masur, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**, 858 (1990).
2. A. Ganjee, E. Elzein, M. Kothare, A. Vasudevan, *Curr. Pharm. Des.*, **2**, 263 (1996).
3. D. Podzamczar, A. Salazar, J. Jimenez, E. Consiglio, M. Santin, A. Casanova, G. Ruffi, F. Guidol, *Ann. Intern. Med.*, **122**, 755 (1995).
4. A. Rosowsky, R. A. Forsch, S. F. Queener, *J. Med. Chem.*, **45**, 233 (2002).
5. A. Rosowsky, R. A. Forsch, S. F. Queener, *J. Med. Chem.*, **46**, 1726 (2003).
6. C. K. Chu, I. Wempen, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **41**, 2793 (1976).
7. O. S. Pedersen, L. Petersen, M. Brandt, C. Nielsen, E. B. Pedersen, *Monatsh. Chem.*, **130**, 1499 (1999).
8. M. Taha, A. Aal, *Synth. Commun.*, **32**, 1365 (2002).
9. L. Petersen, T. H. Hansen, N. M. Khalifa, P. T. Jorgensen, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *Monatsh. Chem.*, **33**, 1031 (2002).

Научно-исследовательский институт
фармакологии Волгоградского
государственного медицинского
университета,
Волгоград 400131, Россия
e-mail: ozerov@vlink.ru

Поступило в редакцию 28.12.2003