

Синтез производных урацила, содержащих в своей структуре остатки янтарной и малеиновой кислот

© Черникова⁺ Инна Борисовна и Юнусов* Марат Сабинович

Уфимский Институт химии РАН. Пр. Октября, 71. г. Уфа, 450054. Россия.

Тел.: (347) 235-58-39. Факс: (347) 235-60-66. E-mail: leben_87@mail.ru

*Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: 5-аминоурацил, 6-аминоурацил, янтарный ангидрид, малеиновый ангидрид.

Аннотация

Используя в качестве субстрата 5-аминоурацил и янтарный или малеиновый ангидриды, простым способом с высокими выходами синтезированы 4-[(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)амино]-4-оксобутановая и 4-[(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)амино]-4-оксобут-2-еновая кислоты соответственно. Показано, что 6-аминоурацил в аналогичных условиях в реакцию не вступает.

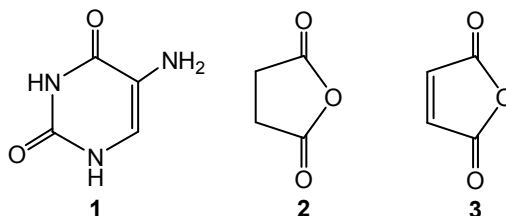
Введение

Исследованию химических свойств и возможностей использования пиримидиновых оснований в синтезе лекарственных препаратов уделяется большое внимание. В настоящее время целый ряд синтетических аналогов пиримидиновых нуклеозидов находит применение в медицине в качестве эффективных противораковых, противовирусных, противовоспалительных, иммуностимулирующих и антиоксидантных препаратов [1-10]. Большинство биологически активных химически модифицированных пиримидиновых производных являются функционализированными по C5-C6-двойной связи (особенно по 5-положению). В связи с этим разработка удобных методов специфической модификации по 5 и 6-положениям является важной задачей в химии пиримидиновых оснований.

Анализ литературных данных показал, что основными направлениями получения производных пиримидина являются реакции электрофильного и нуклеофильного замещения по положениям N1, N3, C5 и модификация заместителей при атоме углерода C5. Таким образом, разработка эффективных методов синтеза C5-замещенных урацилов и изучение их химических свойств являются актуальными.

Результаты и их обсуждение

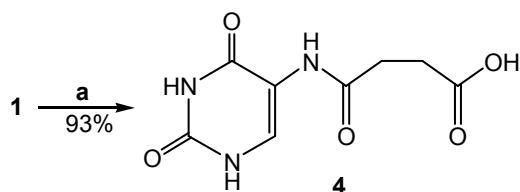
В данной работе нами рассмотрено взаимодействие 5-аминоурацила (1) с янтарным (2) и малеиновым (3) ангидридами.



Известно, что кардиопротекторный эффект отмечен у ряда производных янтарной кислоты [11], а ее метиленовые группы обладают высокой реакционной способностью. Малеиновая кислота вступает в диеновый синтез в качестве диенофила. В связи с этим, представляет интерес синтез потенциально биологически активных соединений на основе аминоурацила и янтарного и малеинового ангидридов и дальнейшее изучение их химических свойств.

Взаимодействие 5-аминоурацила (**1**) с янтарным ангидридом (**2**) при кипячении в бензоле в присутствии диметиланилина в течение 15 часов приводит к образованию 4-[(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)амино]-4-оксобутановой кислоте (**4**). После очистки соединения **4** путем перекристаллизации из воды выход составил 93% (схема 1).

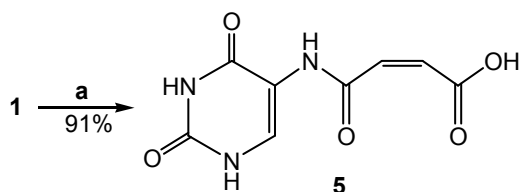
Схема 1



Реагенты и условия: **a**) **2** (3 моль), *N,N*-диметиланилин (1.4 моль), C_6H_6 , $t_{кип}$.

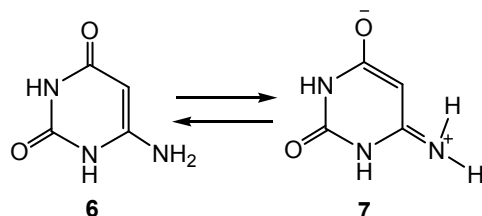
Аналогичная реакция с малеиновым ангидридом (**3**) протекает с образованием 4-[(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)амино]-4-оксобут-2-еновой кислоты (**5**). Выход соединения **5** после очистки составил 91% (схема 2).

Схема 2



Реагенты и условия: **a**) **3** (3 моль), *N,N*-диметиланилин (1.4 моль), C_6H_6 , $t_{кип}$.

Следует отметить, что подобные реакции с 6-аминоурацилом (**6**) не идут. Для урацила **6** существует мезомерная структура **7**, а для 5-аминоурацила такая мезомерия невозможна. Это связано с тем, что в 5-амино- и 6-аминоурациле NH_2 -группа в разной степени участвует в сопряжении с двойной связью. Вероятно, по этой причине 6-аминоурацил во взаимодействие с янтарным и малеиновым ангидридами не вступает.



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{13}C регистрировали на спектрометре *Bruker AM-300* (рабочая частота 75 МГц) в растворе $DMCO-d_6$, внутренний стандарт – сигнал растворителя. Химические сдвиги сигналов приведены в шкале в миллионных долях (м.д.). Температуры плавления определяли в стеклянном капилляре. ТСХ-анализ проводили на хроматографических пластинках *Silufol* (Chemapol, ЧСФР), элюент хлороформ-метанол 9:1, с обнаружением веществ парами йода. Элементный анализ выполняли на приборе *EURO-3000*.

[(2,4-Диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)амино]-4-оксобутановая кислота (4**)**. К смеси 0.2 г (1.6 ммоль) 5-аминоурацила **1** и 0.48 г (4.8 ммоль) янтарного ангидрида **2** в 4 мл бензола при перемешивании добавляют 0.3 мл (2.24 ммоль) *N,N*-диметиланилина и кипятят с обратным холодильником 12 часов. Осадок отфильтровывают, промывают бензолом и хлороформом. После перекристаллизации из воды получают 0.33 г (93%) соединения **4**. Желтый порошок, т.пл. 216-218 °C (H_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 28.92 (CH_2CH_2COOH); 30.47 (CH_2CH_2COOH); 113.49 (C-5); 129.16 (C-6); 149.76 (C-2); 160.78 (C-4); 170.73 (C=O); 173.83 (COOH). Найдено, %: C 42.00; H 4.01; N 18.80. $C_8H_9N_3O_5$. Вычислено, %: C 42.30; H 3.99; N 18.50.

4-[(2,4-Диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)амино]-4-оксобут-2-еновая кислота (5**)**. К смеси 0.2 г (1.6 ммоль) 5-аминоурацила **1** и 0.47 г (4.8 ммоль) малеинового ангидрида **3** в 4 мл бензола при перемешивании добавляют 0.3 мл (2.24 ммоль) *N,N*-диметиланилина и кипятят с обратным

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА, СОДЕРЖАЩИХ В СВОЕЙ СТРУКТУРЕ ОСТАТКИ ЯНТАРНОЙ... 37-39
холодильником 12 часов. Осадок отфильтровывают, промывают бензолом и хлороформом. После перекристаллизации из воды получают 0.33 г (91%) соединения **5**. Желтый порошок, Т.пл. 343-345 °С (Н₂O). Спектр ЯМР ¹³С (75 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 112.95 (C-5); 129.09 (CH=CHCOOH); 130.30 (C-6); 132.13 (CH=CHCOOH); 149.78 (C-2); 160.61 (C-4); 163.12 (C=O); 167.61 (COOH). Найдено, %: С 42.40; Н 3.10; N 18.35. С₈H₇N₃O₅. Вычислено, %: С 42.67; Н 3.13; N 18.66.

Выводы

1. На основе 5-аминоурацила в работе осуществлен синтез 4-[(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)амино]-4-оксобутановой и 4-[(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)амино]-4-оксобут-2-еновой кислот с высокими выходами.
2. Обнаружено, что 6-аминоурацил в реакцию с янтарным или малеиновым ангидридами не вступает

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта конкурса 2014 года по приоритетному направлению деятельности РНФ "Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами" (№14-13-01307). Информационная поддержка – грант РФФИ 13-00-14056. Спектральная часть исследования проведена на оборудовании ЦКП «Химия» ФГБУН УФИХ РАН.

Литература

- [1] Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. Просвещение: Москва. **1987**. 815с.
- [2] Озеров А.А., Новиков М.С., Брель А.К., Андреева О.Т., Владыко Г.В., Бореко Е.И., Коробченко Л.В., Верветченко С.Г. Синтез и противовирусная активность новых ненасыщенных пиримидиновых ациклонуклеозидов. *Хим.-фарм. журн.* **1991**. Т.25. №8. С.44-47.
- [3] Новиков М.С., Озеров А.А., Брель А.К., Солодунова Г.Н., Озерова Т.П. Синтез ациклических аналогов пиримидиновых нуклеозидов с ароматическим ядром в боковой цепи. *Химия гетероцикл. соединений*. **1996**. №3. С.380-385.
- [4] Мышкин, В.А., Бакиров А.Б. Оксиметилурацил (очерки экспериментальной фармакологии). *ДАР: Уфа*. **2001**. 218с.
- [5] Y. Isobe, M. Tobe, Y. Inoue, M. Isobe, M. Tsuchiya, H. Hayashi. Structure and activity relationships of novel uracil derivatives as topical anti-inflammatory agents. *Bioorg. Medic. Chem.* **2003**. Vol.11. No.23. P.4933-4940.
- [6] E. Saniger, J.M. Campos, A. Entrena, J.A. Marchal, I. Suarez, A. Aranega, D. Choquesillo, J. Niclos, M.A. Gallo, A. Espinosa. Medium benzene-fused oxacycles with the 5-fluorouracil moiety: synthesis, antiproliferative activities and apoptosis induction in breast cancer cells. *Tetrahedron*. **2003**. Vol.59. No.29. P.5457-5467.
- [7] Новиков М.С., Озеров А.А., Орлова Ю.А., Букхайт Р.У. Синтез и противовирусные свойства 1-{[2-(фенокси)этокси]метил}производных урацила. *Химия гетероцикл. соединений*. **2005**. №5. С.726-731.
- [8] Лазарева Д.Н., Алехин Е.К., Плечев В.В. Оксиметилурацил (иммуре) – стимулятор иммунитета. *Медицинский вестник Башкортостана*. **2007**. Т.2. №6. С.70-75.
- [9] Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Мустафин А.Г., Абрахманов И.Б. Синтез и биологическая активность производных пиримидина. *Баш. хим. журн.* **2007**. Т.14. №3. С.5-20.
- [10] H. Ren, Y. Yang, J. Lin, Y. Qi, Y. Zhang. Synthesis and characterization of 5-bromo-3-sec-butyl-6-methyluracil. *Front. Chem. China*. **2008**. Vol.3. No.2. P.152-156.
- [11] Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф., Волошин Н.А., Горчакова Н.А., Кучеренко Л.И. *Метаболитотропные препараты. Ассоциация Медицинская Литература: Запорожье*. **2007**. 304с.