

М. С. Новиков, К. Н. Лысенко, А. Н. Гейсман, А. А. Озеров

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии ВолГМУ,
Волгоградский медицинский научный центр Российской академии медицинских наук

СИНТЕЗ 1-(3-БЕНЗОИЛБЕНЗИЛ) ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

УДК 615.3:547.854.4

Конденсацией эквимольных количеств 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидинов с 3-(бензоил)бензилбромидами был осуществлен синтез 1-(3-бензоилбензил)урацилов, содержащих в положении 5 остатка урацила различные заместители. Выход целевых соединений был равен 56—69 %. Данные соединения представляют интерес в качестве потенциальных анти-ВИЧ-1 агентов.

Ключевые слова: синтез, урацил, 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидины, потенциальные противовирусные агенты.

M. S. Novikov, K. N. Lysenko, A. N. Heisman, A. A. Ozerov

SYNTHESIS OF 1-(3-BENZOYLBENZYL)URACIL DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTIVIRAL AGENTS

Condensation of equimolar quantity of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidines and 3-(benzoyl)benzylbromides led to 1-(3-benzoylbenzyl)uracils, bearing various substituents at 5 position of uracil heterocycle. The yield of target compounds amounted to 56—69 %. These compounds are potential anti-HIV-1 agents.

Key words: synthesis, uracil, 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidines, potential antiviral agents.

Актуальность проблемы вирусных заболеваний и, в частности, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в настоящее время трудно переоценить. Эпидемия синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) длится более 20 лет. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2007 г. в мире насчитывалось более 33 млн человек — носителей ВИЧ [4]. В связи с этим первостепенная роль отводится созданию высокоактивных и малотоксичных в отношении организма человека антиретровирусных соединений.

Одним из наиболее перспективных классов соединений, проявляющих активность в отношении вирусов ВИЧ-1 и ВИЧ-2, являются ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ). Их преимущество перед нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы заключается в том, что мишенью их действия является не конкурентное взаимодействие в каталитическом центре с нуклеозидами — субстратами биосинтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а влияние на аллостерическую регуляцию ферментативной активности. ННИОТ, связываясь с аллостерическим центром, находящимся в 10 Е от каталитического, подавляют его ферментативную активность за счет изменения его конформации.

Ранее сообщалось [4], что соединение **1** проявляет мощную ингибиторную активность в отношении дикого и некоторых мутантных штаммов ВИЧ-1. Однако наличие бензофуранового фрагмента приводит к существенному ингибированию соеди-

нением **1** цитохрома СYP3A4, что крайне нежелательно в условиях полипрагмазии при СПИДе, так как ингибиторы системы микросомальных оксидаз печени могут замедлить метаболизм и увеличить токсичность других антиретровирусных средств. С другой стороны, потенциальной противовирусной активностью могут обладать соединения, содержащие в положении 1 пиримидинового цикла 3-феноксибензильный фрагмент [2, 6, 7].

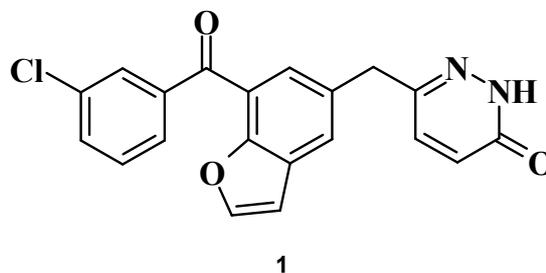


Рис. 1. Соединение 1

На основании вышеприведенных данных было высказано предположение о потенциальной антиретровирусной активности бензоилбензильных аналогов урацила.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

С целью поиска новых потенциальных противовирусных агентов нами был осуществлен син-

тез производных урацила, содержащих в положении 1 пиримидинового цикла 3-бензоилбензильный фрагмент.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре «Bruker DRX-500» (500 МГц) в DMSO-D_6 , внутренний стандарт тетраметилсилан. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках «Silufol UV-254», проявление в парах йода. В качестве элюента использовали этилацетат. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

3-Бензоилбензилбромид (4). В колбу объемом 250 мл, снабженную капельной воронкой, помещают раствор 8,05 г (41,02 моль) 3-бензоилтолуола (2) в 50 мл безводного тетрахлорметана. К кипящему раствору при облучении светом прибавляют по каплям раствор 2,2 мл (42,70 ммоль) брома в 15 мл тетрахлорметана. Через 6 ч тетрахлорметан упаривают при пониженном давлении, остаток перегоняют в вакууме и собирают фракцию, кипящую при 189—192 °С (3 мм рт. ст.). Получили 6,91 г (выход 61 %) продукта в виде прозрачной жидкости желтоватого цвета со слабым характерным запахом.

3-Бензоил-4-метоксибензилбромид (5). В колбу объемом 250 мл, снабженную капельной воронкой, помещают раствор 2,5 г (11,05 ммоль) 3-бензоил-4-метокситолуола (3) в 35 мл безводного тетрахлорметана. К кипящему раствору при облучении светом прибавляют по каплям раствор 0,55 мл (10,68 ммоль) брома в 15 мл тетрахлорметана. Через 1 ч тетрахлорметан упаривают при пониженном давлении, остаток – вязкая жидкость желтого цвета – без дополнительной перегонки в вакууме используют на следующей стадии.

Общий метод получения 1-(3-бензоилбензил)урацилов (9—12). К раствору 22,30 ммоль 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина (4) в 50 мл безводного 1,2-дихлорэтана прибавляют раствор

25,11 ммоль бензилбромиды 4 или 5 в 10 мл 1,2-дихлорэтана и полученную смесь кипятят в течение 35 ч. Затем реакционную массу охлаждают, фильтруют, обрабатывают 2-пропанолом, вновь фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении досуха, остаток перекристаллизовывают из этанола.

1-(3-Бензоилбензил)урацил (7). ^1H ЯМР-спектр (DMSO-D_6), δ , м.д., J (Гц): 4,92 с (2H, CH_2); 5,57 д (1H, $J = 8$, H-5); 7,48-7,69 м (10H, ароматические H); 7,78 д (1H, $J = 8$, H-6); 11,34 с (1H, NH).

1-(3-Бензоилбензил)-5-фениламиноурацил (8). ^1H ЯМР-спектр (DMSO-D_6), δ , м.д., J (Гц): 4,93 с (2H, CH_2); 6,57-6,77 м (3H, ароматические H); 7,01-7,05 м (3H, NH-Ph, ароматические H); 7,44-7,68 м (9H, ароматические H); 7,74 с (1H, H-6); 11,57 с (1H, NH).

1-(3-Бензоил-4-метоксибензил)урацил (9). ^1H ЯМР-спектр (DMSO-D_6), δ , м.д., J (Гц): 3,30 с (3H, OCH_3), 4,90 с (2H, CH_2); 5,61 д (1H, $J = 7,5$, H-5); 7,27-7,29 м (2H, H-6', ароматический H); 7,38-7,41 м (2H, H-5', ароматический H); 7,58-7,63 м (2H, ароматические H); 7,72-7,77 м (1H, ароматический H); 7,80 д (1H, $J = 7,5$, H-6); 8,11-8,13 м (2H, ароматические H); 11,54 с (1H, NH).

1-(3-Бензоил-4-метоксибензил)-5-фениламиноурацил (10). ^1H ЯМР-спектр (DMSO-D_6), δ , м.д., J (Гц): 3,28 с (3H, OCH_3), 4,92 с (2H, CH_2); 7,27-7,29 м (2H, H-6', ароматический H); 7,36-7,66 м (6H, H-5', NH, ароматические H); 7,70-8,09 м (8H, ароматические H, H-6); 11,57 с (1H, NH).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез производных урацила, содержащих в положении (1) 3-бензоилбензильный фрагмент, был проведен в 3-й стадии. На первой стадии были получены 3-бензоилтолуол (2) и 3-бензоил-4-метокситолуол (3). 3-Бензоилтолуол (2) был синтезирован ацилированием бензола *meta*-метилбензоилхлоридом в присутствии хлорида алюминия, а 3-бензоил-4-метокситолуол (3) – обработкой 2-гидрокси-5-метилбензофенона (1) полторакартатным мольным избытком CH_3I в присутствии карбоната калия в соответствии с известными методами [3,5] (рис. 2).

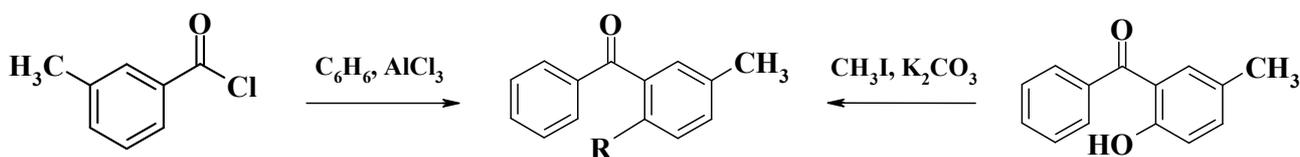


Рис. 2. R = H (2), R = OCH_3 (3)

На второй стадии бензофеноны 2 и 3 обработкой бромом в кипящем тетрахлорметане превращали в соответствующие бензилбромиды 4 и 5, кото-

рые затем конденсировали с эквимольным количеством 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина 6 в кипящем безводном 1,2-дихлорэтано в соответ-

ствии с ранее описанными условиями [1]. При этом, согласно данным тонкослойной хроматографии, образовывались исключительно N¹-замещенные

продукты. Целевые 1-(3-бензоилбензил)производные урацила **7–10** были получены с выходами 56–69 % (рис. 3).

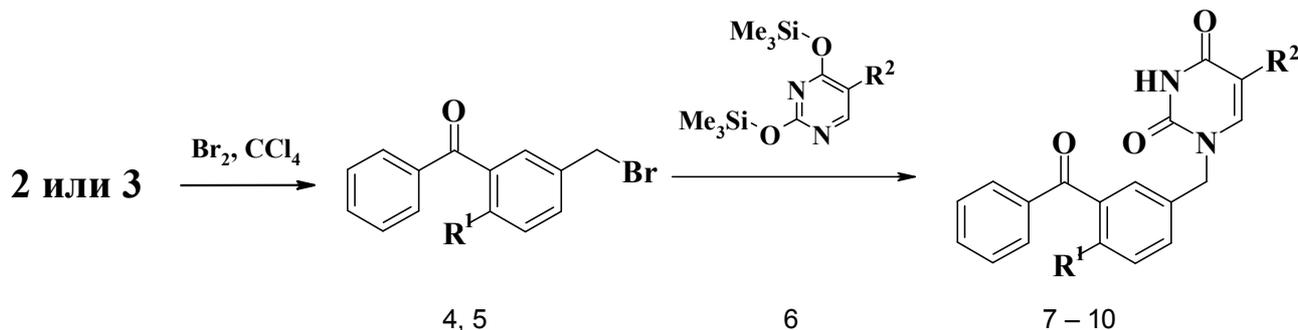


Рис. 3. R¹ = H, OCH₃, R² = H, NHPH

Чистота полученных соединений определялась методом тонкослойной хроматографии, строение – ¹H ЯМР-спектроскопией, физико-химические свойства 1-(3-бензоилбензил)производных урацила **7–10** представлены в табл.

Свойства синтезированных соединений

Соед.	R ¹	R ²	Выход, %	R _f *	Температура плавления, °C
7	H	H	56	0,58	136-138
8	H	NHPH	66	0,49	175-177
9	OCH ₃	H	69	0,37	267-268
10	OCH ₃	NHPH	62	0,32	262-263,5

* Система: этилацетат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 4 новых, ранее не описанных в литературе производных ура-

цила, содержащих в положении **1** 3-бензоилбензильный фрагмент, изучены их спектральные и физико-химические свойства. Соединения этого ряда представляют интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М. С., Озеров А. А. // Химия гетероцикл. соед. — 2005. — № 6. — С. 887–892.
2. Новиков М. С., Гейсман А. Н., Лысенко К. Н., Озеров А. А. // Бюллетень ВНЦ РАН. — 2009. — № 1. — С. 17–19.
3. Тутце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. — М.: Мир, 1999. — С. 170–171.
4. 2008 Report on the global AIDS epidemic.
5. Katritzky A. R., Long Q., He H.-Y., et al. // ARKIVOC. — 2000. — P. 868–875.
6. Sweeney Z. K., Acharya S., Briggs A., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18. — P. 4352–4351.