

Д. В. Мережкина¹, С. Ю. Козлов¹, А. Р. Плужникова¹,
М. О. Тужикова¹, М. С. Новиков², А. А. Озеров²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Россия,
Научный центр инновационных лекарственных средств;

² Волгоградский медицинский научный центр, Россия,
лаборатория медицинской химии

СИНТЕЗ НОВЫХ АЦЕТАНИЛИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

УДК 547.856.1

N-Алкилирование нуклеиновых оснований и 5-(фениламино)урацила 3,5-диметилхлорацетанилидом легко протекает в среде безводного ДМФА в присутствии карбоната калия при комнатной температуре. В отличие от других использованных субстратов, 5-(фениламино)урацил дает преимущественно N¹,N³-дизамещенный продукт алкилирования.

Ключевые слова: урацил, тимин, цитозин, аденин, 5-(фениламино)урацил, хлорацетанилид.

D. V. Merezhkina, S. Yu. Kozlov, A. R. Pluzhnikova,
M. O. Tuzhikova, M. S. Novikov, A. A. Ozerov

SYNTHESIS OF THE NOVEL ACETANILIDE NUCLEIC ACID BASES DERIVATIVES

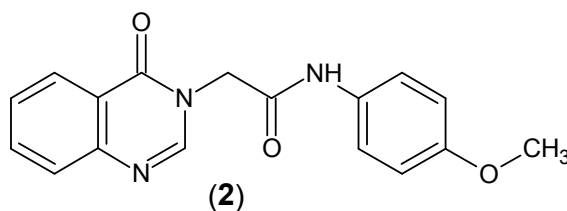
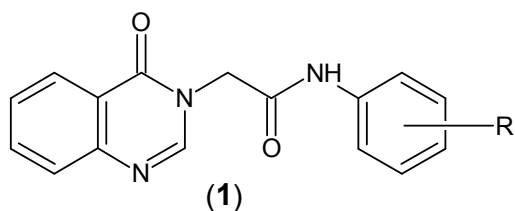
N-alkylation of nucleic bases and 5-(phenylamino)uracil with 3,5-dimethylchloroacetanilide readily proceeds in anhydrous DMF medium in the presence of potassium carbonate at room temperature. 5-(Phenylamino)uracil gives predominantly N¹,N³-disubstituted alkylation product, unlike other substrates used.

Key words: uracil, thymine, cytosine, adenine, 5-(phenylamino)uracil, chloroacetanilide.

Разнообразные производные (1) хиназолин-4(3H)-она – конденсированной пиримидиновой гетероциклической системы, имеющие фрагменты ацетанилида в качестве заместителя при атоме азота N³, проявляют, в зависимости от природы последнего, выраженную антидепрессантную, анксиолитическую [2], ноотропную и противогипоксическую активность [3]. При этом N-(4-метоксифенил)-2-(2-оксохиназолин-3(4H)-ил)ацетамид (хиназофен) (2) оказывает также мощное церебропротективное действие при

нарушениях мозгового кровообращения [1]. Для этого соединения и разработанной на его основе лекарственной формы недавно в полном объеме были завершены доклинические исследования [5].

В связи с этим представляет значительный интерес получение и исследование ацетанилидных производных других пиримидиновых соединений, в частности, нуклеиновых оснований и их аналогов, также содержащих пиримидиновые циклы в своей структуре.



ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Синтез новых ацетанилидных производных нуклеиновых оснований как потенциальных фармакологически активных веществ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для ¹H и 100 МГц для ¹³C) в ДМСО-D₆, внутренний

стандарт тетраметилсилан. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

3,5-Диметилхлорацетанилид (3). К раствору 20,0 мл (0,160 моль) 3,5-диметиланилина и 15,0 мл (0,186 моль) безводного пиридина в 200 мл 1,2-дихлорэтана добавляют в течение 15 мин при интенсивном перемешивании при температуре 0–5 °С 13,0 мл (0,163 моль) хлорацетилхлорида.

Перемешивают 1 ч при комнатной температуре, реакционную массу промывают водой, 5%-м раствором хлористоводородной кислоты, водой, сушат сульфатом магния, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, твердый остаток кристаллизуют из изопропилового спирта и получают 24,8 г (78 %) соединения (3) в виде светло-желтого игольчатого кристаллического вещества, Т. пл. – 142–145 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,24 с (6H, CH_3); 4,22 с (2H, CH_2); 6,72 с (1H, арил); 7,22 с (2H, арил); 10,11 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20,99; 43,56; 117,13; 125,33; 137,79; 139,28; 164,42.

Общая методика синтеза ацетанилидных производных нуклеиновых оснований (4–8). Суспензию 0,025 моль соответствующего нуклеинового основания и 7,0 г (0,051 моль) тонкоизмельченного карбоната калия в 100 мл безводного ДМФА перемешивают при температуре 80–90 °С в течение 1 ч, охлаждают, добавляют в один прием 5,0 г (0,025 моль) 3,5-диметилхлорацетанилида (3) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 суток. Фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток растирают с 50 мл воды, фильтруют, осадок промывают водой, сушат на воздухе и дважды кристаллизуют из смеси этиловый спирт – ДМФА (2 : 1).

N-(3,5-Диметилфенил)-2-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-ил)ацетамид (4).

Выход – 2,32 г (34 %), Т. пл. – 266–269 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,23 с (6H, CH_3); 4,62 с (2H, CH_2); 5,50 д (1H, 8 Гц, H^5); 6,71 с (1H, арил); 7,20 с (2H, арил); 7,60 д (1H, 8 Гц, H^6); 10,10 с (1H, NH); 11,31 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21,01; 50,10; 100,48; 116,84; 125,01; 137,72; 137,79; 146,64; 151,10; 163,86; 165,45.

N-(3,5-Диметилфенил)-2-(5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-ил)ацетамид (5). Выход – 2,73 г (38 %). Т. пл. – 241–244 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1,79 с (3H, CH_3); 2,23 с (6H, CH_3); 4,48 с (2H, CH_2); 6,71 с (1H, арил); 7,19 с (2H, арил); 7,45 с (1H, H^6); 9,94 с (1H, NH); 11,13 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11,68; 20,93; 49,93; 108,04; 117,11; 125,02; 137,74; 138,39; 142,26; 151,08; 164,33; 165,53.

N-(3,5-Диметилфенил)-2-(4-амино-2-оксо-3,4-пиримидин-1(2H)-ил)ацетамид (6).

Выход – 2,93 г (43 %), Т. пл. – 301–304 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,21 с (6H, CH_3); 4,49 с (2H, CH_2); 5,71 д (1H, 7 Гц, H^5); 6,68 с (1H, арил); 7,21 с (2H, арил); 7,53 д (1H, 7 Гц, H^6); 10,08 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21,03; 51,52; 93,11; 116,79; 124,79; 137,69; 138,65; 147,09; 156,06; 166,28; 166,35.

N-(3,5-Диметилфенил)-2-(6-амино-9H-пури-н-9-ил)ацетамид (7). Выход – 2,30 г (31 %), Т. пл. – 279–282 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,23 с (6H, CH_3); 5,05 с (2H, CH_2); 6,72 с (1H, арил); 7,20 с (2H, арил); 7,81 с (1H, H^8); 8,12 с (1H, H^2); 10,17 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20,94; 51,11; 117,16; 125,16; 137,83; 141,84; 144,95; 149,95; 151,82; 154,90; 155,91; 164,34.

N,N'-Ди(3,5-диметилфенил)-2,2'-[2,4-диоксо-5-(фениламино)пиримидин-1,3(2H,4H)-диил]ди-ацетамид (8). Выход – 3,68 г (56 %, считая на взятый 3,5-диметилхлорацетанилид), Т. пл. – 276–280 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,22 с (6H, CH_3); 2,23 с (6H, CH_3); 4,68 с (4H, CH_2); 6,67–6,73 м (3H, фенил); 6,86 с (1H, арил); 6,88 с (1H, арил); 7,13–7,19 м (2H, фенил); 7,20 с (2H, арил); 7,24 с (2H, арил); 7,82 с (1H, H^6); 10,14 с (1H, NH); 10,19 с (1H, NH).

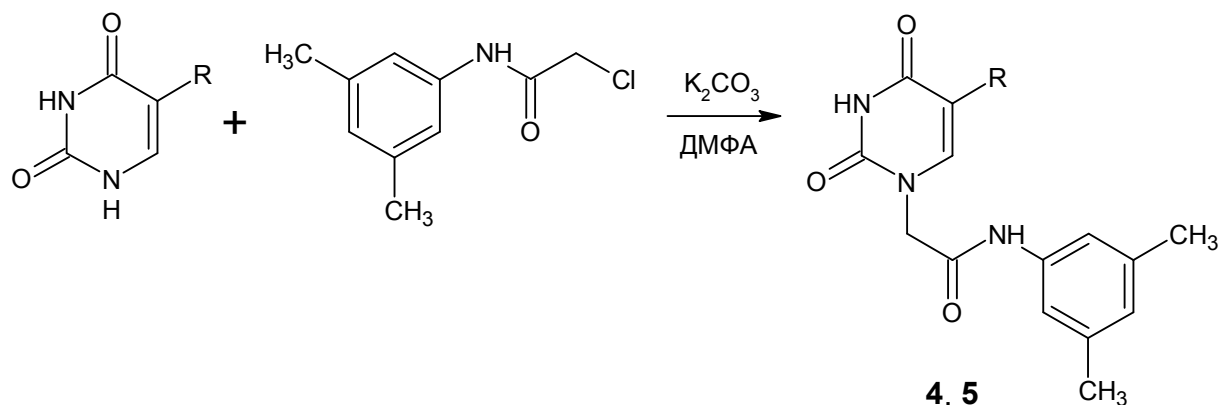
Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21,12; 51,15; 114,48; 115,24; 116,83; 116,88; 118,26; 124,92; 125,11; 128,95; 136,12; 137,81; 137,91; 138,51; 138,65; 146,01; 150,23; 161,00; 162,23; 164,93; 165,49.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что N-алкилирование пиримидиновых оснований – урацила и тимина алкилирующими агентами со средней реакционной способностью в среде безводного ДМФА в присутствии карбоната калия или иного акцептора галогеноводорода не является региоселективным процессом и приводит к смесям N^1 -моно- и N^1, N^3 -дизамещенных продуктов с преобладанием первых [4]. Нами обнаружено, что при использовании в качестве алкилирующего агента 3,5-диметил-

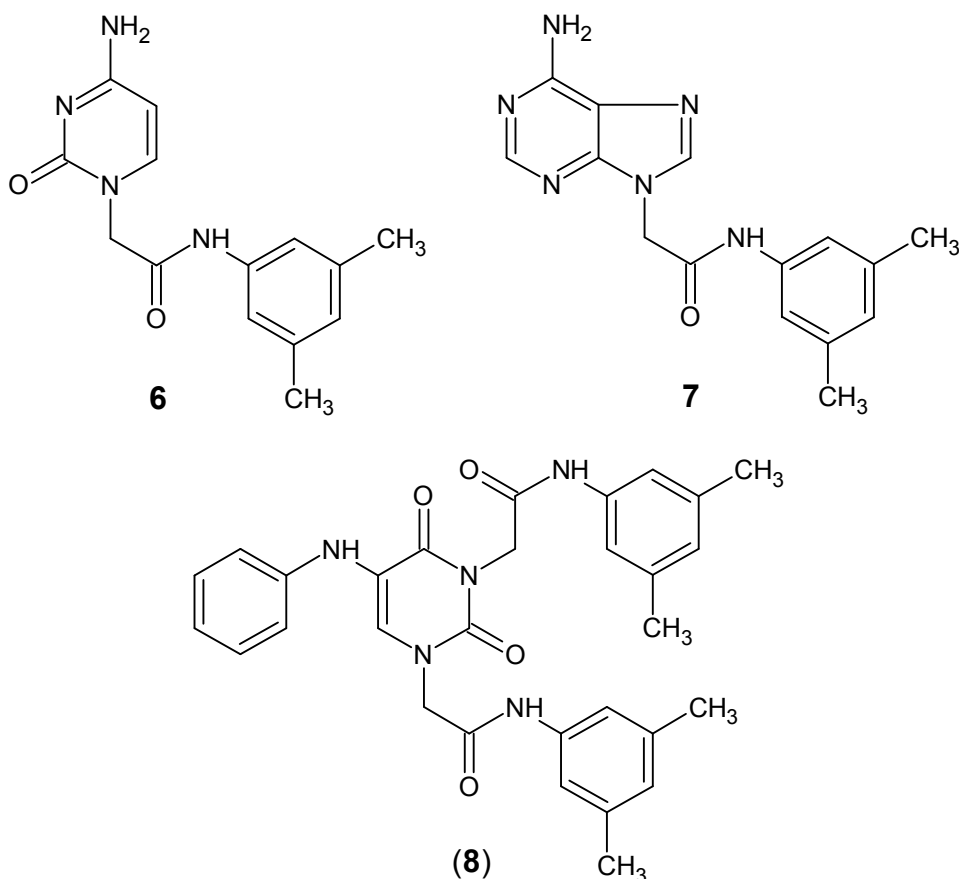
хлорацетанилида (**3**) наблюдаются те же закономерности: реакция приводит к аналогичной смеси с общим выходом 60–70 %, при этом двукратная

перекристаллизация продукта-сырца обеспечивает приемлемый (34–36 %) выход целевых N¹-монозамещенных производных (**4** и **5**):



В тех же условиях цитозин и аденин селективно алкилируются, соответственно, в положения N¹ и N⁹, приводя к монозамещенным продуктам (**6**) и (**7**) с выходом 43 и 31 % после двукратной перекристаллизации:

Иначе протекает алкилирование 5-(фениламино)урацила, в случае которого в указанных условиях реакции был получен N¹,N³-дизамещенный 5-(фениламино)урацил (**8**) в качестве единственного продукта:



Очевидно, подобное течение реакции обусловлено очень низкой растворимостью исходного гетероцикла, имеющего липофильный ароматический фрагмент, в используемом высокопо-

лярном апротонном растворителе, и образующийся первоначально N¹-монозамещенный продукт, хорошо растворимый в ДМФА, легко подвергается дальнейшему алкилированию уже

в положение N³. Все синтезированные нами ацетанилидные производные нуклеиновых оснований представляют собой белые или светло-желтые высокоплавкие кристаллические вещества, практически не растворимые в воде, мало растворимые в 95%-м этиловом спирте, растворимые в ДМФА и ДМСО. Их химическое строение доказано методом ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. Вопрос о целесообразности расширения полученного ряда веществ в направлении диверсификации заместителей в ацетанилидном фрагменте будет решен после первичного фармакологического скрининга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере N-алкилирования нуклеиновых оснований показана возможность использования хлорацетанилидов в качестве алкилирующих агентов в одном из «классических» вариантов получения N-замещенных производных

пиримидинового и пуринового ряда. Синтезированные соединения представляют интерес в качестве фармакологически активных веществ, обладающих психотропным и, возможно, противовирусным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент № 2507199 Российская Федерация (2014). – Оpubл. 20.02.2014, Бюлл. № 5. – Текст: непосредственный.
2. **Тюренков И. Н., Озеров А. А., Солодунова Е. А. [и др.]** // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 5. – С. 7 – 10. – Текст: непосредственный.
3. **Тюренков И. Н., Озеров А. А., Шматова Е. Н. [и др.]** // Хим.-фарм. журн. – 2015. – Т. 49, № 2. – С. 18 – 20. – Текст: непосредственный.
4. **Boncel S., Gondela A., Maczka M. [et al.]** // Synthesis. – 2011. – Vol. 2011. – P. 603 – 610. – Direct text.
5. **Mishchenko E. S., Lazaryan J. S.** // Annali d'Italia. – 2020. – Vol. 1. – № 5. – P. 23 – 26. – Direct text.