

ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ РЕАКЦИИ ЧЕРНЯКА–АЙНХОРНА С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ 2-ТИОУРАЦИЛА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2020 г. И. А. Новаков^a, Д. С. Шейкин^{a,*}, В. В. Чапуркин^a, М. Б. Навроцкий^a,
А. С. Бабушкин^a, Е. А. Ручко^b, А. Ю. Марышев^c, Д. Шольц^d

^a Волгоградский государственный технический университет, пр. Ленина 28, Волгоград, 400005 Россия

^b ЗАО «Фарм-Синтез», Москва, 111024 Россия

^c ЛУКОЙЛ-Волгограднефтепереработка, Волгоград, 400029 Россия

^d Рега институт медицинских исследований, Лёвен, В 3000 Бельгия

*e-mail: d.sheikin@yandex.ru

Поступило в Редакцию 2 августа 2019 г.

После доработки 2 августа 2019 г.

Принято к печати 6 августа 2019 г.

Реакция Черняка–Айнхорна с участием 6-амино-, 6-метил- и 6-(трифторметил)производных 2-тиоурацила с *N*-(бромметил)фталимидом в основной среде приводит к образованию продуктов *S*-амидометилирования с 6-метил/(трифторметил)производными и к разложению продуктов алкилирования в случае 6-амино-2-тиоурацила. Исследование полученных соединений *in vitro* показало отсутствие у них заметной цитотоксичности и анти-ВИЧ-1/2 активности.

Ключевые слова: реакция Черняка–Айнхорна, амидоалкилирование, производные 2-тиоурацила, ВИЧ-1/2

DOI: 10.31857/S0044460X20030051

В ряду *S*-фталимидоалкилпроизводных 2-тиоурацила, были найдены соединения, обладающие антимикотическими и противобактериальными свойствами [1, 2]. В основе получения этих веществ лежит реакция амидоалкилирования соответствующих производных 2-тиоурацила *N*-(2-бромэтил)- и *N*-(3-бромпропил)фталимидами в присутствии K_2CO_3 в безводном ДМФА (схема 1). Структурные аналоги этих соединений, обладающие анти-ВИЧ-1 активностью в микромолярном и субмикромолярном диапазоне концентраций, были описаны ранее [3], причем в реакции амидоалкилирования соответствующих производных 2-тиоурацила применялся как алкилирующий агент *n*-толуолсульфонат 2-(фталимидо)этанола в безводном ДМФА, а в качестве основания был

использован NaN. Сведения о зависимости выхода продуктов этих реакций от условий и химической природы реагентов объединены в табл. 1.

В отличие от производных 2-[(2-фталимидоэтил)сульфанил]- и 2-[(3-фталимидопропил)сульфанил]пиримидин-4(3*H*)-она, обладающих ценными практическими свойствами, соответствующие аналоги, в которых атом серы и фрагмент фталимида разделены одной метиленовой группой, не описаны. В связи с этим мы изучили амидометилирование (реакция Черняка–Айнхорна [4]) производных 2-тиоурацила с использованием *N*-(бромметил)фталимида в качестве алкилирующего агента. Для проведения этой реакции была использована традиционно применяемая в таких случаях комбинация основания и растворителя –

Схема 1.

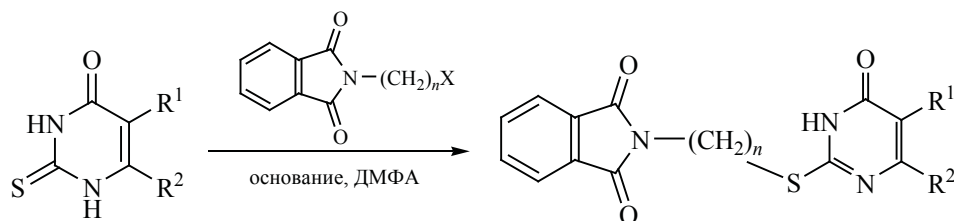


Таблица 1. Фталимидоалкилирование производных 2-тиоурацила в основной среде

R ¹	R ²	n	X	Выход, %	R ¹	R ²	n	X	Выход, %
H	Me	2	OTs	83 [3] ^a	Me	3,4-CH ₂ O ₂ C ₆ H ₃	3	Br	72 [1] ^b
H	<i>n</i> -Pr	2	OTs	61 [3] ^a	Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	3	Br	61 [1] ^b
H	Bn	2	OTs	62 [3] ^a	Me	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	2	Br	69 [2] ^b
H	2,6-F ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	2	OTs	73 [3] ^a	Me	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	3	Br	62 [2] ^b
H	2-F-6-ClC ₆ H ₃ CH ₂	2	OTs	62 [3] ^a	Et	<i>n</i> -Pr	2	Br	57 [1] ^b
Me	Me	2	OTs	51 [3] ^a	Et	<i>n</i> -Pr	3	Br	64 [1] ^b
Me	Et	2	Br	62 [1] ^b	Et	3,4-CH ₂ O ₂ C ₆ H ₃	2	Br	77 [1] ^b
Me	Et	3	Br	86 [1] ^b	Et	3,4-CH ₂ O ₂ C ₆ H ₃	3	Br	68 [1] ^b
Me	3,4-CH ₂ O ₂ C ₆ H ₃	2	Br	76 [1] ^b	Et	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	2	Br	71 [2] ^b
Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	2	Br	67 [1] ^b	Et	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	3	Br	64 [2] ^b

^a Условия реакции: [2-тиоурацил] = 247 ммоль/л, 2-тиоурацил:тозилат 2-фталимидоэтанола:NaH = 1.0:1.14:1.03, K₂CO₃, ДМФА.

^b Условия реакции: [2-тиоурацил] = 200 ммоль/л, 2-тиоурацил:N-замещенный фталимид:K₂CO₃ = 1.0:1.1:1.1, ДМФА, 25°C, 24 ч.

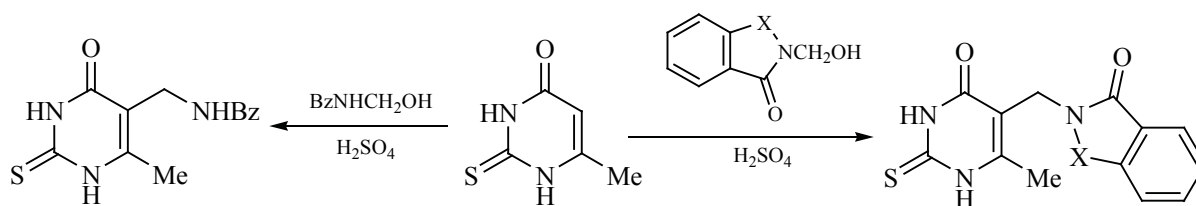
K₂CO₃ в безводном ДМФА. В качестве заместителей в положение 6 пиримидинового гетероцикла 2-тиоурацила были введены группы, обладающие различными электронными эффектами (CH₃, NH₂, CF₃). Производные 6-(трифторметил)-2-тиоурацила, как и 6-(полифторалкил)-2-тиоурацила, привлекали внимание отечественных [5] и зарубежных исследователей [6] в связи с разнообразной фармакологической активностью.

Известно, что *N*-(2-бромэтил)фталимид и *N*-(3-бромпропил)фталимид в основной среде реагируют с производным 2-тиоурацила с образованием продуктов замещения преимущественно по атому серы [5, 6]. Ранее при направленном поиске средств лечения базедовой болезни было установлено, что реакция *N*-(гидроксиметил)бензамида, *N*-(гидроксиметил)-фталимида и *N*-(гидроксиметил)сахарина с 6-метил-

2-тиоурацилом в присутствии конц. H₂SO₄ (классический вариант проведения реакции Черняка–Айнхорна) приводит к образованию продуктов замещения по положению 5 пиримидинового гетероцикла с выходом до 80% (схема 2) [7].

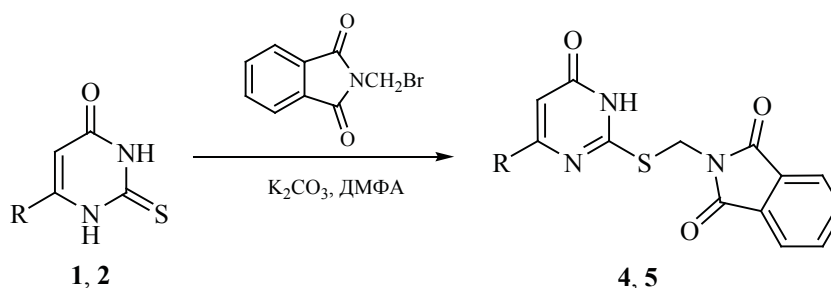
Нам предстояло установить направление замещения в производных урацила при взаимодействии с *N*-(бромметил)фталимидом. При взаимодействии 6-метил- (1) и 6-(трифторметил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-она (2) с *N*-(бромметил)-фталимидом образуются продукты замещения по атому серы (схема 3). Эти вещества были выделены методом препаративной ВЭЖХ в чистом виде, а их структура доказана с использованием методов корреляционной спектроскопии ЯМР. Та же реакция с участием 6-амино-2-тиоурацила 3 привела к разложению продуктов алкилирования с образованием сложной смеси соединений.

Схема 2.



X = C(O) (т. пл. 240–242°C [7]), SO₂ (т. пл. 246°C [7]).

Схема 3.



R = CH₃ (1, 4), CF₃ (2, 5).

Таким образом, полученные нами данные отличаются от результатов амидометилирования 6-метил-2-тиоурацила [7]. Вероятно, это различие связано с изменением механизма реакции в зависимости от кислотности среды и от природы исходного амидометилирующего реагента. Возможные механизмы этих взаимодействий приведены на схеме 4.

Вероятно, реакция в основной среде протекает как бимолекулярное нуклеофильное замещение, где в роли нуклеофила выступает полученный *in situ* анион 6-метил-2-сульфанилпиримидин-4(3H)-она. При проведении реакции в кислой среде из *N*-(гидроксиметил)фталимида генерируется катион, выполняющий роль атакующей частицы в реакции электрофильного замещения, в то

время как нуклеофильные свойства атома серы подавляются протонированием серной кислотой. В реакции 6-амино-2-тиоурацила с *N*-(бромметил)-фталимидом, по-видимому, производное урацила выполняет роль нейтрального нуклеофила, в результате чего образуется неустойчивый интермедиат, который затем разлагается с образованием сложной смеси веществ (схема 5).

Так как производные 2-[(2-фталимидоэтил)-сульфанил]пиримидин-4(3H)-она обладают анти-ВИЧ-1 активностью [3], производные 2-[(фталимидометил)сульфанил]пиримидин-4(3H)-она **4** и **5** были подвергнуты соответствующим исследованиям *in vitro*. Результаты этих исследований, выполненных с использованием инфицированных

Таблица 2. Противовирусная активность и цитотоксичность производных 2-[(фталимидометил)сульфанил]пиримидин-4(3H)-она **4** и **5**

№	ЭК ₅₀ ^а , мкмоль/л ВИЧ-1(NL4.3)	ЭК ₅₀ ^а , мкмоль/л ВИЧ-2(ROD)	ЦК ₅₀ ^б , мкмоль/л	ИС ^в ВИЧ-1(NL4.3)	ИС ^в ВИЧ-2(ROD)
4	>331.87	>331.87	>331.87	1	1
5	>281.46	>281.46	>281.46	1	1

^а ЭК₅₀ – эффективная концентрация вещества, вызывающая 50%-ное снижение цитопатических эффектов ВИЧ-1 в колонии клеток. ^б ЦК₅₀ – цитотоксическая концентрация вещества, вызывающая 50%-ное снижение числа жизнеспособных квазинфицированных клеток. ^в ИС – индекс селективности относительно ЦК₅₀ и ЭК₅₀.

Схема 4.

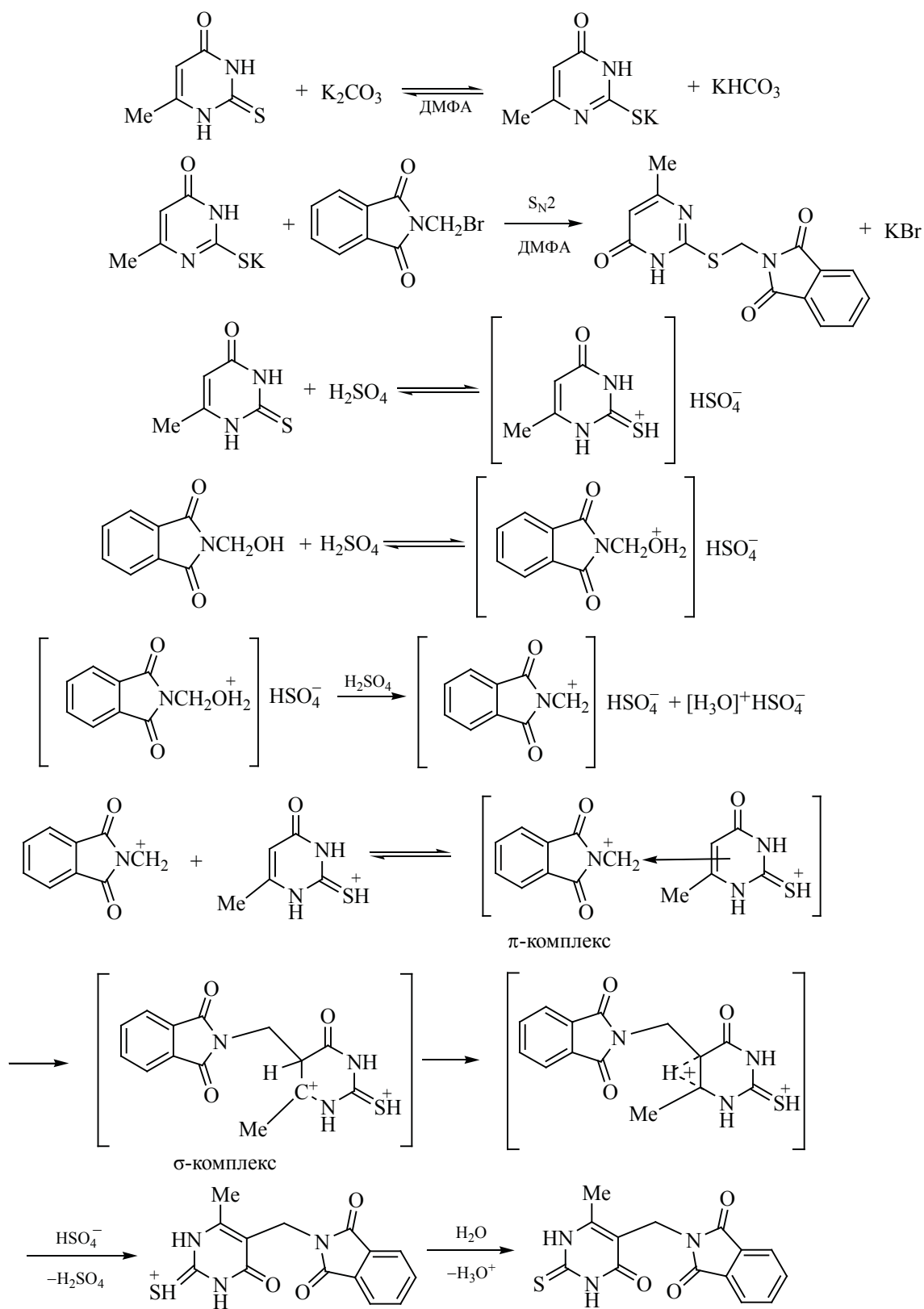
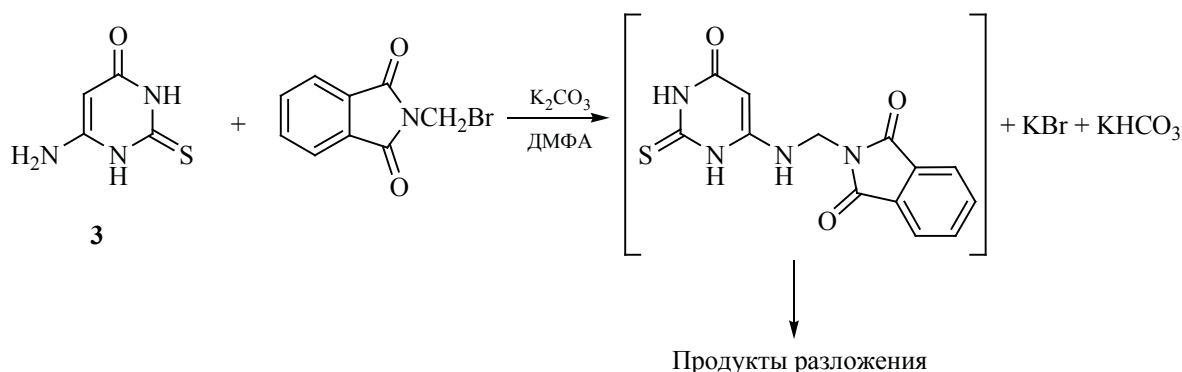


Схема 5.



диким штаммом ВИЧ-1(NL4.3) и ВИЧ-2(ROD), а также квазиинфицированных колоний клеток Т-клеточного лейкоза (MT-4), приведены в табл. 2.

Из полученных данных видно, что соединения **4** и **5**, в отличие от аналогов, не проявляют значимых цитотоксических и противовирусных свойств в изученном диапазоне концентраций.

Таким образом, впервые установлено, что направление реакции фталимидоалкилирования 5-замещенных производных 2-тиоурацила протекает по атому серы в основной среде, в то время как в кислой среде реакция проходит по атому углерода C⁵ пиримидинового гетероцикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали реактивы фирмы «Alfa Aesar» и растворители фирмы «Компонент-Реактив». Для ВЭЖХ-анализа использовали ацетонитрил (Panreac, ВЭЖХ). Растворители осушали по стандартным методикам [8].

Спектры ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆) зарегистрированы на приборе Bruker Avance II 400, оснащенный инверсным датчиком с Z-градиентной катушкой, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры записаны на приборе ИК-Фурье Nicolet-6700 (Termo Electron Co). Препаративное разделение продуктов реакции с помощью ВЭЖХ проводили на полупрепаративном комплексе с насосами Gilson (блоки 305 и 306), манометрическим модулем Gilson 805, детектором Jetchrom UVV-105, колонкой ReproSil Pure Basic C 18 250×20 мм, 10 нм (скорость потока – 10 мл/мин, УФ детектирование, λ = 220 нм). ВЭЖХ-МС анализ очищенных веществ проводили на аналитическом приборе на базе Agilent 1200 серии и

дополняли методом ELSD с детектором Sedex 85 и масс-спектрометром Agilent 6310 (скорость потока – 1 мл/мин, УФ детектирование, λ = 220 нм) с использованием градиента от 5 до 100% элюента Б в элюенте А за 20 мин с последующим изократическим элюированием 100%-ным элюентом Б в течение 2 мин. Элюенты: А – 0.01% CF₃C(O)OH–H₂O, Б – 0.01% CF₃C(O)OH–MeCN. Элементный анализ выполняли на приборе Vario EL Cube. Для ТСХ использовали пластины Polygram Sil G UV₂₅₄, визуализация в УФ свете (λ = 254 нм).

Алкилирование производных 2-тиоурацила 2-(бромметил)-2H-изоиндол-1,3-дионом (общая методика). Смесь 1.02 г (7.4 ммоль) свежепрокаленного K₂CO₃, 7.0 ммоль соответствующего 2-тиоурацила **1–3** и 7.7 ммоль 2-(бромметил)-2H-изоиндол-1,3-диола в 20 мл безводного ДМФА перемешивали при комнатной температуре 72 ч. Реакционную массу фильтровали, фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. Осадок минеральных солей на фильтре растворяли в 1 М. водной H₃PO₄ и объединяли полученный раствор с кубовым остатком. Полученную смесь фильтровали. Осадок на фильтре хорошо промывали водой, из фильтрата органические вещества извлекали EtOAc (3×50 мл). Осадок с фильтра сушили на воздухе до постоянной массы, органический экстракт сушили безводным MgSO₄. Осушенный органический экстракт упаривали досуха при нормальном, а затем при пониженном давлении. Остаток смешивали с осадком с фильтра и выпаривали в смеси с толуолом (3×50 мл) при пониженном давлении. В остатке получили технический продукт реакции, который подвергли дополнительной очистке с использованием препаративной ВЭЖХ.

2-[[6-Метил-4-оксо-1,2-дигидропиримидин-2-ил]сульфанил]метил}-2H-изоиндол-1,3-дион (4). Выход 63%, т. пл. 251.5–252.1°C, R_f 0.38 (EtOAc–гексан, 2:1). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 3006, 1778, 1719, 1574, 1540, 1464, 1292, 708. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д.: 2.07 с (3H, CH₃), 5.42 с (2H, SCH₂), 6.06 с (1H, CH), 7.86–7.93 м (4H_{Ar}), 12.44 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z (I , %): 302.3 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 56.01; H 3.72; N 14.08; S 10.51. C₁₄H₁₁N₃O₃S. Вычислено, %: C 55.80; H 3.68; N 13.95; S 10.64.

2-[[6-Трифторметил-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-2-ил]сульфанил]метил}-2H-изоиндол-1,3-дион (5). Выход 57%, т. пл. 248.4–249.7°C (разл.), R_f 0.11 (гексан–EtOAc–MeOH, 12:3:1), R_f 0.55 (CHCl₃–MeOH, 19:1), R_f 0.61 (EtOAc–гексан, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3485, 3009, 2952, 1776, 1721, 1597, 1555, 1481, 1467, 1315, 708. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д.: 5.44 с (2H, CH₂), 6.68 с (1H, CH), 7.86–7.92 м (4H_{Ar}), 13.47 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z (I , %): 356.3 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 46.98; H 2.31; N 12.00; S 8.97. C₁₄H₈F₃N₃O₃S. Вычислено, %: C 47.33; H 2.27; N 11.83; S 9.02.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-13-00123) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «ИОХ-Акрус».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Attia M.I., Kansoh A.L., El-Brollosy N.R. // Monatsh. Chem. 2012. Bd 145. H. 11. S. 1825. doi 10.1007/s00706-014-1253-2
2. Attia M.I., El-Emam A.A., Al-Turkistani A.A., Kansoh A.L., El-Brollosy // Molecules. 2014. Vol. 19. N 1. P. 279. doi 10.3390/molecules19010279
3. Навроцкий М.Б. // Хим.-фарм. ж. 2005. Т. 39. № 9. С. 16; Navrotskii M.B. // Pharm. Chem. J. 2005. Vol. 39. N 9. P. 466. doi 10.1007/s11094-006-0002-1
4. Ваууро К. В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. М.: Химия, 1976. С. 9.
5. Иванова А.Е., Худина О.Г., Бургарт Я.В., Первова М.Г., Улитко М.В., Ежикова М.А., Салоутин В.И., Кодесс М.И. // Изв. АН. 2019. № 6. С. 1990; Ivanova A.E., Khudina O.G., Burgart Y.V. Pervova M.G., Ulitko M.V., Ezhikova M.A., Saloutin V.I., Kodess M.I. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 6. P. 1190. doi 10.1007/s11172-019-2538-8
6. Choi H.-J., Yu S.-T., Lee K.-I., Choi J.-K., Chang B.-Y., Kim S.-Y. // Exp. Parasitol. 2014. Vol. 143. N 1. P. 24. doi 10.1016/j.exppara.2014.05.002
7. Monti L., Franchi G. // Gazz. Chim. Ital. 1951. Vol. 81. P. 191.
8. Тутце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. Реакции и синтеза в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории. М.: Мир, 1999.

Some Features of The Tscherniac–Einhorn Reaction with 2-Thiouracil Derivatives

I. A. Novakov^a, D. S. Sheikin^{a,*}, V. V. Chapurkin^a, M. B. Navrotskii^a,
A. S. Babushkin^a, E. A. Ruchko^b, A. Yu. Maryshev^c, and D. Schols^d

^a Volgograd State Technical University, Volgograd, 400005 Russia

^b Farm-Synthesis, Moscow, 111024 Russia

^c LUKOIL-Volgogradneftepererabotka, Volgograd, 400029 Russia

^d Rega Institute for Medical Research, Leuven, B 3000 Belgium

*e-mail: d.sheikin@yandex.ru

Received August 2, 2019; revised August 2, 2019; accepted August 6, 2019

The Tscherniac–Einhorn reaction of 6-methyl and 6-(trifluoromethyl) derivatives of 2-thiouracil with *N*-(bromomethyl)phthalimide in under basic catalysis leads to the formation of *S*-amidomethylation products. When using 6-amino derivative of 2-thiouracil, decomposition of the alkylation products occurs. An *in vitro* study of the compounds obtained showed their lack of cytotoxicity and anti-HIV-1/2 activity.

Keywords: Tscherniac–Einhorn reaction, amidoalkylation, 2-thiouracil derivatives, HIV-1/2