

И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, М. Б. Навроцкий*, А. Май^а,
М. Артико^а, Д. Ротили^а, А. С. Еремийчук, Е. А. Гордеева,
Л. Л. Брунилина, Х. Эсте^б

О СПЕЦИФИКЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИОКСО-2,3-ДИГИДРОПИРИМИДИН-4(1Н)-ОНА
С ИОДМЕТАНОМ И АЛКИЛ(ХЛОРМЕТИЛ)СУЛЬФИДАМИ

Исследован процесс алкилирования 5-алкил-6-(2,6-дигалогенбензил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1Н)-онов MeI, AlISCH₂Cl и MeSCH₂Cl в системах K₂CO₃-DMФА, NaOMe-MeOH, KOH-EtOH. Рассмотрен гипотетический механизм реакции и предложено объяснение состава продуктов реакции. Для полученных производных 2-[[аллилсульфанил]метил]сульфанил}пиримидин-4(3Н)-она установлено наличие высокой анти-ВИЧ-1 активности.

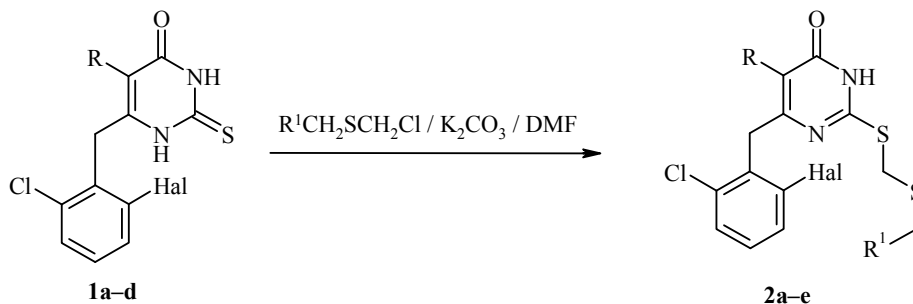
Ключевые слова: 5-алкил-6-(2,6-дигалогенбензил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1Н)-оны, аллил(хлорметил)сульфид, иодметан, метил(хлорметил)сульфид, S_N1- и S_N2-замещение, анти-ВИЧ-1 агенты.

Производные 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1Н)-она неоднозначно взаимодействуют с различными алкилирующими агентами. Так, MeI [1], AlIBr [2], EtI [2] и EtBr [2] в среде безводного DMФА в присутствии K₂CO₃ образуют смеси продуктов S-моно-, S,N(1)-ди- и S,N(3)-диалкилирования. В присутствии NaOMe в MeOH [3] и NaOEt в EtOH [4] те же алкилирующие агенты приводят исключительно к образованию продуктов S-моноалкилирования. Аналогичные результаты были получены и при проведении реакции в DMФА в отсутствие основания [5]. В то же время более активные алкилирующие агенты – алкил(хлорметил)сульфиды и алкил(хлорметил)оксиды при проведении реакции в DMФА в присутствии K₂CO₃ образуют продукты S-моноалкилирования [6]. Это явление не нашло убедительного объяснения в литературе.

С целью установления причин этих различий в реакционной способности, а также синтеза новых вероятных противовирусных агентов, нами было изучено взаимодействие 6-(арилметил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1Н)-онов **1a–d** с AlISCH₂Cl, MeSCH₂Cl и MeI в системах K₂CO₃-DMФА, KOH-EtOH и NaOMe-MeOH.

В результате нами было установлено, что в первой системе взаимодействии с AlISCH₂Cl и MeSCH₂Cl приводит к образованию продуктов S-моноалкилирования **2a,b** и **3a–c** с небольшой примесью продуктов диалкилирования.

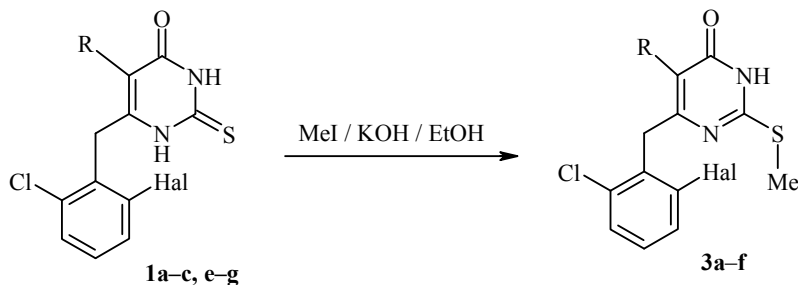
При проведении той же реакции в системе NaOMe-MeOH были регенерированы соответствующие 6-(арилметил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1Н)-оны. Наряду с ними были получены AlISCH₂OMe и MeSCH₂OMe.



1a,b, 2a-c R = H, **1c, 2d** R = Me, **1d, 2e** R = *i*-Pr; **2a,d,e** R¹ = H₂C=CH, **2b,c** R¹ = H;
1a, 2a,b Hal = Cl, **1b,c,d, 2c,d,e** Hal = F

При проведении этой реакции в присутствии KOH в 96% этаноле также были регенерированы исходные 6-(арилметил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-оны. Наряду с ними были получены AlSCH₂OMe и MeSCH₂OMe, а также небольшие количества AlSCH₂OCH₂SAlI и MeSCH₂OCH₂SMe.

Однако при проведении реакции 6-(арилметил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онов **1a-c, e-g** в системе K₂CO₃-ДМФА с MeI были получены сложные смеси продуктов полиалкилирования, что согласуется с данными литературы [1]. В то же время как в системе KOH-EtOH, так и в системе NaOMe-MeOH были получены практически исключительно продукты S-моноалкилирования **3a-f**.



1a, 3a R = H, Hal = Cl; **1b, 3b** R = H, Hal = F; **1c, 3d** R = Me, Hal = F; **1e, 3e** R = Me, Hal = Cl; **1f, 3f** R = Et, Hal = Cl; **1g, 3g** R = Et, Hal = F

Объяснение этого явления, очевидно, заключается не столько в абсолютном уровне реакционной способности используемых алкилирующих агентов в соответствующих реакциях нуклеофильного замещения, сколько в доминирующем механизме их протекания. Известно, что алкил(хлорметил)сульфиды вступают в реакции нуклеофильного замещения преимущественно по механизму S_N1, что обусловлено образованием стабильного (алкилсульфанил)метил-катиона [7]. В то же время механизм S_N2 в случае этих соединений не является основным. В случае галогенметанов именно механизм S_N2 является доминирующим.

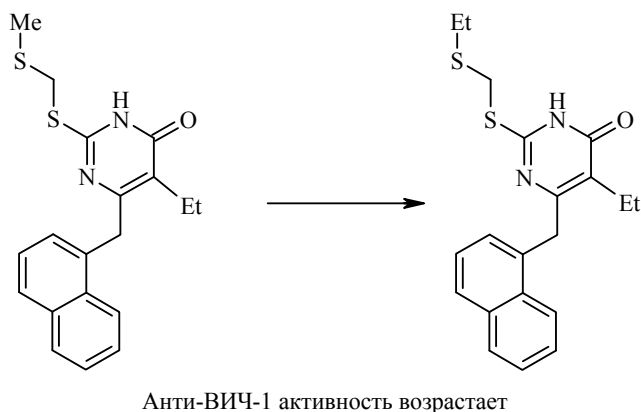
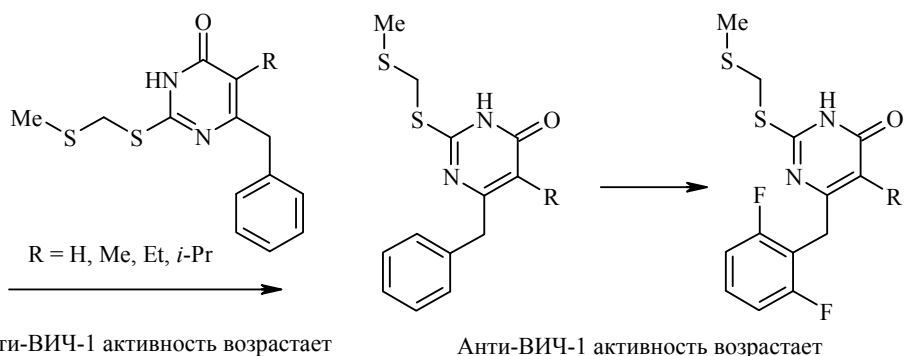
Таким образом, при проведении реакции в среде протонного растворителя 4-(арилметил)-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинтиолат-анион находится в плотной сольватной оболочке, обусловленной наличием значительного количества водородных связей. Разрушение этой сольватной оболочки, очевидно, сопряжено со значительными энергетическими затратами. В силу этого, в реакцию с иодметаном преимущественно вступает только самая нуклеофильная таутомерная форма 4-(арилметил)-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинтиолат-анион. В то же время AlISCH_2Cl и MeSCH_2Cl , преимущественно реагирующие по механизму S_N1 , вступают в реакцию с молекулами растворителя (нейтральный нуклеофил), входящими в состав сольватной оболочки. В свою очередь 4-(арилметил)-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинтиолат-анион выступает лишь в качестве акцептора образующегося при этой реакции хлористого водорода.

При проведении реакции в ДМФА анион не окружен столь плотной сольватной оболочкой, так как ДМФА является апротонным растворителем и не склонен к образованию прочных водородных связей. Таким образом, сольватная оболочка является непрочной и MeI реагирует как с более нуклеофильным 4-(арилметил)-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинтиолат-анионом, так и с другими таутомерными формами этого аниона, в которых отрицательный заряд делокализуется преимущественно на одном из атомов азота и/или атоме кислорода. Небольшая разница в энергиях активации этих реакций, по-видимому, компенсируется высокой реакционной способностью MeI .

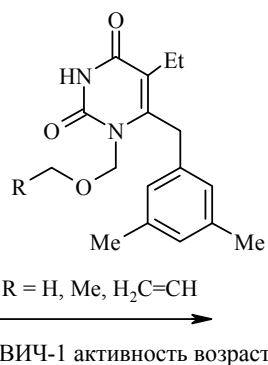
AlISCH_2Cl и MeSCH_2Cl склонны реагировать по S_N1 -механизму, однако умеренно выраженный основной характер растворителя и слабо сольватированный анион благоприятствуют протеканию реакции по механизму S_N2 . В реакциях, протекающих по S_N2 -механизму, активность соответствующих алкилирующих агентов заметно ниже, чем в случае реализации S_N1 -механизма, что обуславливает относительно высокую селективность их взаимодействия именно с наиболее нуклеофильным 4-(арилметил)-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинтиолат-анионом.

Проведенные эксперименты доказывают также то, что катион щелочного металла не оказывает существенного влияния на селективность реакции алкилирования.

В то время, как полученные производные 2-(метилсульфанил)-4(3H)-пиримидинона представляют значительный интерес как промежуточные продукты в синтезе 2-амино-6-(арилметил)пиримидин-4(3H)-онов, обладающих анти-ВИЧ-1 активностью, соответствующие производные 2-[(алкилсульфанил)метил]сульфанилпиримидин-4(3H)-она зачастую сами являются высокоактивными ингибиторами репликации ВИЧ-1. При этом ранее было показано, что активность этих производных возрастает при переходе от 5-незамещенных соединений к 5-изопропилзамещенным производным [8], введении в положение 6 2,6-дигалогенбензила [9], а также при переходе от 2-[(метилсульфанил)метилсульфанил]замещенных соединений к 2-[(этилсульфанил)метилсульфанил]замещенным аналогам [10].



В то же время нами было принято во внимание, что для 5-алкил-1-(алкоксиметил)-6-(арилметил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов активность возрастает от 1-(метоксиметил)- и 1-(этоксиметил)замещенных соединений к 1-[(аллилокси)метил]замещенным аналогам [11]:



При этом ранее было установлено, что в ряду 5-алкил-2-(алкилсульфанил)-6-(арилметил)-4(3H)-пиримидинов заместитель при атоме серы взаимодействует с тем же участком ревертазы ВИЧ-1, что и заместитель в положении 1 в 5-алкил-1-(алкоксиметил)-6-(арилметил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дионах [12]. На основании этих данных представлялось целесообразным ввести [(аллилсульфанил)метил]сульфанильную группу в положение 2 целевых

Противовирусная активность соединений 3а–с

Соединение	C _{max} , мкмоль	Эффективная концентрация, EC ₅₀				
		NL4-3 wt	K103N	Y181C	Y188L	Незараженная колония клеток, CC ₅₀ *
Невирапин**	8	0.026	1.92	2.78	>8	>8
Ифавиренц **	0.3	0.0025	0.108	0.0041	>0.3	>0.3
3а	13	0.75	8.68	>13	>13	>13
3б	13	0.051	4.31	1.78	>13	>13
3с	13	0.075	8.70	1.62	>13	>13

* CC₅₀ – цитотоксическая концентрация.

** Стандарт сравнения.

производных и сравнить их активность с активностью соответствующих 2-[(метилсульфанил)метилсульфанил]замещенных аналогов [3]. Противовирусная активность исследованных соединений представлена в таблице.

Таким образом, установлено, что активность аллильных аналогов существенно превышает таковую метилзамещенных соединений [3], что подтверждает выдвинутую гипотезу и свидетельствует о перспективности дальнейшего поиска новых высокоактивных анти-ВИЧ-1 агентов в указанном ряду соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian-Mercury 300BB (300 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Температуры плавления синтезированных соединений определены на приборе Cole-Palmer.

Аллил(хлорметил)сульфид был получен описанным ранее методом [13, 14]. Производные **1a,d** [12], **1e** [15], **1b** [3], **1c,f,g** [16] получены известными методами. При проведении синтезов использованы реагенты фирмы Lancaster Synthesis [MeSCH₂Cl (содержание основного вещества 95%), MeI (содержание основного вещества 99%), K₂CO₃ (содержание основного вещества 99%), Acros [AlISH (содержание основного вещества 70%)], LaChema [KOH (содержание основного вещества 84.5%)]. Подготовка, очистка и обезвоживание растворителей осуществлялись по стандартным методикам [17].

2-{{(Аллилсульфанил)метил}сульфанил}-6-(2,6-дихлорбензил)пиримидин-4(3H)-он (2a). К раствору 287 мг (1 ммоль) 6-(2,6-дихлорбензил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она (**1a**) в 2 мл абсолютного ДМФА прибавляют 145 мг (1.05 ммоль) безводного K₂CO₃ и перемешивают 1 ч при 90–100 °С, охлаждают до комнатной температуры, вводят 135 мг (1.1 ммоль) AlISHCl и перемешивают до полной конверсии исходного соединения (ТСХ-контроль, 3% MeOH в CHCl₃), разбавляют 50 мл воды, нейтрализуют 1 н. АсОН и фильтруют. Осадок промывают 20 мл воды, сушат и кристаллизуют. Выход 217 мг (58%). Т. пл. 162.5–163.5 °С (PhMe). Спектр ЯМР ¹H (CCl₄), δ, м. д. (J, Гц): 13.34 (1H, с, NH); 7.25 (2H, д, J = 7.9, H-3,5 Ar); 7.09 (1H, д, J = 7.6, H-4 Ar); 5.70 (1H, с, H-5 пиримидин); 5.67–5.59 (1H, м, CH₂CHCH₂S); 5.12–4.95 (2H, м, CH₂CHCH₂S); 4.11 (2H, с, ArCH₂); 4.09 (2H, с, SCH₂S); 3.12 (2H, д, J = 7.3, CH₂CHCH₂S). Найдено, %: С 48.66; Н 4.01. C₁₅H₁₄Cl₂N₂OS₂. Вычислено, %: С 48.26; Н 3.78.

2-{{(Аллилсульфанил)метил}сульфанил}-5-метил-6-(2-фтор-6-хлорбензил)-пиримидин-4(3H)-он (2d) получают аналогично соединению **2a**, выход 40%.

Т. пл. 152–154.5 °С (*cyclo*-C₆H₁₂). Спектр ЯМР ¹H (CCl₄), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.52 (1H, с, NH); 7.19–7.04 (2H, м, H-3,5 Ar); 6.96–6.85 (1H, м, H-4 Ar); 5.68–5.52 (1H, м, CH₂CHCH₂S); 5.03–4.89 (2H, м, CH₂CHCH₂S); 3.99 (2H, с, ArCH₂); 3.81 (2H, с, SCH₂S); 3.04 (2H, д, *J* = 7.3, CH₂CHCH₂S); 2.13 (3H, с, CH₃). Найдено, %: С 51.97; Н 4.00. С₁₆H₁₆ClFN₂OS₂. Вычислено, %: С 51.81; Н 4.35.

2-{{(Аллилсульфанил)метил}сульфанил}-5-изопропил-6-(2-фтор-6-хлорбен-зил)пиримидин-4(3H)-он (2e) получают аналогично соединению **2a**, выход 36%. Т. пл. 162–165 °С (C₆H₁₄-*cyclo*-C₆H₁₂). Спектр ЯМР ¹H (CCl₄), δ, м. д.: 13.47 (1H, с, NH); 7.20–7.04 (2H, м, H-3,5 Ar); 6.99–6.83 (1H, м, H-4 Ar); 5.67–5.51 (1H, м, CH₂CHCH₂S); 5.10–4.94 (2H, м, CH₂CHCH₂S); 4.05 (2H, с, ArCH₂); 3.84–3.68 (2H, м, SCH₂S); 3.19–3.08 (1H, м, (CH₃)₂CH); 1.43–1.26 (6H, м, (CH₃)₂CH). Найдено, %: С 53.97; Н 5.25. С₁₈H₂₀ClFN₂OS₂. Вычислено, %: С 54.19; Н 5.05.

2-{{(Метилсульфанил)метил}сульфанил}-6-(2-фтор-6-хлорбензил)пиримидин-4(3H)-он (2c) получают аналогично соединению **2a**, выход 54%. Т. пл. 154.5–156.5 °С (EtOH) (соответствует данным [3]).

6-(2,6-Дихлорбензил)-2-{{(метилсульфанил)метил}сульфанил}пиримидин-4(3H)-он (2b) получают аналогично соединению **2a**, выход 55%. Т. пл. 180.5–182 °С (EtOH) (соответствует данным [3]).

2-(Метилсульфанил)-6-(2-фтор-6-хлорбензил)-5-этилпиримидин-4(3H)-он (3f). К раствору 500 мг (7.53 ммоль) 84.5% KOH в 100 мл 96% EtOH прибавляют 2 г (7.39 ммоль) 2-тиоксо-6-(2-фтор-6-хлорбензил)-5-этил-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она (**1g**) и перемешивают при 40–50 °С до растворения, охлаждают до комнатной температуры и приливают 2.3 мл (5.24 г, 36.91 ммоль) MeI. Реакционную массу перемешивают 2 ч при комнатной температуре, разбавляют равным объемом воды, нейтрализуют AcOH и фильтруют. Осадок промывают 50 мл воды и сушат. Выход продукта практически количественный. Выход (после перекристаллизации) 2.1 г (75%). Т. пл. 209–211 °С (MeCN). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 12.49 (1H, уш. с, NH); 7.32–7.25 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.17–7.11 (1H, м, H-4 Ar); 3.98 (2H, с, ArCH₂); 1.99 (2H, с, SCH₃); 1.03–0.98 (3H, м, CH₂CH₃). Сигнал протонов группы CH₂ в Et перекрывается сигналом примеси ДМСО в ДМСО-d₆. Найдено, %: С 54.10; Н 4.11. С₁₄H₁₄ClFN₂OS. Вычислено, %: С 53.76; Н 4.51.

2-(Метилсульфанил)-6-(2-фтор-6-хлорбензил)пиримидин-4(3H)-он (3b) получают аналогично соединению **3f**, выход 60%. Т. пл. 217–219.5 °С (MeCN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 7.33–7.26 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.22–7.19 (1H, м, H-4 Ar); 5.70 (1H, с, H-5 пиримидин); 3.90 (2H, с, ArCH₂); 2.30 (3H, с, CH₃). Протон группы NH пиримидинового цикла имеет вид уширенного синглета с крайне низкой интенсивностью, что не позволяет сделать соответствующее отнесение. Найдено, %: С 50.20; Н 3.96. С₁₂H₁₀ClFN₂OS. Вычислено, %: С 50.62; Н 3.54.

5-Метил-2-(метилсульфанил)-6-(2-фтор-6-хлорбензил)пиримидин-4(3H)-он (3d) получают аналогично соединению **3f**, выход 62%. Т. пл. 241–241.5 °С (MeCN). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 11.68 (1H, уш. с, NH); 7.10–7.06 (2H, м, H-3,5 Ar); 6.93–6.89 (1H, м, H-4 Ar); 3.99 (2H, с, ArCH₂); 2.13 (3H, с, SCH₃); 2.12 (3H, с, CH₃). Найдено, %: С 52.27; Н 4.11. С₁₃H₁₂ClFN₂OS. Вычислено, %: С 52.26; Н 4.05.

6-(2,6-Дихлорбензил)-2-(метилсульфанил)пиримидин-4(3H)-он (3a) получают аналогично соединению **3f**, выход 65%. Т. пл. 238–241 °С (MeCN) (соответствует данным [12]).

6-(2,6-Дихлорбензил)-5-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4(3H)-он (3c) получают аналогично соединению **3f**, выход 65%. Т. пл. 262–264 °С (MeCN) (соответствует данным [12]).

6-(2,6-Дихлорбензил)-2-(метилсульфанил)-5-этилпиримидин-4(3H)-он (3e) получают аналогично соединению **3f**, выход 66%. Т. пл. 246–249 °С (MeCN). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 7.41–7.35 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.27–7.21 (1H, м, H-4 Ar); 4.14 (2H, с, ArCH₂); 1.94 (3H, с, SCH₃); 1.09–1.00 (3H, м, CH₂CH₃).

Протон группы NH пиримидинового цикла имеет вид уширенного синглета с крайне низкой интенсивностью, что не позволяет сделать соответствующее отнесение. Сигнал протонов группы CH₂ в Et перекрывается сигналом примеси ДМСО в ДМСО-d₆. Найдено, %: С 51.10; Н 4.30. С₁₄Н₁₄Cl₂N₂OS. Вычислено, %: С 51.07; Н 4.29.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Danel, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *J. Med. Chem.*, **41**, 191 (1998).
2. O. S. Pedersen, L. Petersen, M. Brandt, *Monatsh. Chem.*, **130**, 1499 (1999).
3. М. Б. Навроцкий, Дис. канд. фарм. наук, Пятигорск, 2002.
4. О. Г. Сим, Дис. канд. фарм. наук, Москва, 2006.
5. A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, S. Massa, A. G. Loi, E. Tramontano, P. Scano, P. La Colla, *J. Med. Chem.*, **38**, 3258 (1995).
6. М. Б. Навроцкий, *Хим.-фарм. журн.*, **37**, № 9, 22 (2003).
7. Ю. В. Поконова, *Галоидсульфиды. Способы получения, свойства, применение галоидтиоэфиров*, Изд-во ЛГУ, Ленинград, 1977.
8. E. A. Sudbeck, C. Mao, R. Vig, T. K. Venkatachalam, L. Tuel-Ahlgren, F. M. Uckun, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 3225 (1998).
9. G. Sbardella, A. Mai, M. Artico, S. Massa, T. Marceddu, L. Vargiu, M. E. Marongiu, P. La Colla, *Med. Chem. Res.*, **10**, 30 (2000).
10. K. Danel, C. Nielsen, E. B. Pedersen, *Acta Chem. Scand.*, **51**, 426 (1997).
11. N. R. El-Brollosy, P. T. Jorgensen, B. Dahan, A. M. Boel, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *J. Med. Chem.*, **45**, 5721 (2002).
12. A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, S. Massa, E. Novellino, G. Greco, A. G. Loi, E. Tramontano, M. E. Marongiu, P. La Colla, *J. Med. Chem.*, **42**, 619 (1999).
13. H. Bohme, *Ber.*, **69**, 1612 (1936).
14. L. A. Walter, L. H. Goodson, R. J. Fosbinder, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 655 (1945).
15. A. Mai, G. Sbardella, M. Artico, R. Ragno, S. Massa, E. Novellino, G. Greco, A. Lavecchia, C. Musiu, M. La Colla, C. Murgioni, P. La Colla, R. Loddo, *J. Med. Chem.*, **44**, 2544 (2001).
16. M. B. Nawrozki, D. Rotili, D. Tarantino, G. Botta, A. S. Eremiychuk, I. Musmuca, R. Ragno, A. Samuele, S. Zanolli, M. Armand-Ugon, I. Clotet-Codina, I. A. Novakov, B. S. Orlinson, G. Maga, J. A. Este, M. Artico, A. Mai, *J. Med. Chem.*, **51**, 4641 (2008).
17. Л. Титце, Т. Айхер, *Препаративная органическая химия: реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории*, Мир, Москва, 1999.

Волгоградский государственный технический университет, Волгоград 400131, Россия
e-mail: kholstaedt@yandex.ru

Поступило 29.04.2008
После доработки 11.01.2009

^aIstituto Pasteur - Fondazione Cenci Bolognetti,
Dipartimento di Studi Farmaceutici,
Università degli Studi di Roma "La Sapienza",
P. le A. Moro 5, 00185 Roma, Italy
e-mail: antonello, mai@uniroma1.it
e-mail: marino.artico@uniroma1.it
e-mail: danterotili@libero.it

^bRetrovirology Laboratory IrsiCaixa,
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,
Universitat Autònoma de Barcelona, 08916 Badalona, Spain
e-mail: jaeste@irsicaixa.es