

М. С. Новиков, А. А. Озеров

СИНТЕЗ 5-(АРИЛАМИНО)-1-БЕНЗИЛУРАЦИЛОВ

Осуществлен синтез новых 5-(фениламино)-, 5-(бензиламино)- и 5-(фенетиламино)-производных 1-бензилурацила, содержащих различные заместители в ароматическом ядре. Показано, что реакция Гилберта–Джонсона позволяет с высоким выходом осуществлять $N_{(1)}$ -монозамещение при алкилировании триметилсилилпроизводных 5-(ариламино)урацилов бензилбромидами.

Ключевые слова: 5-(ариламино)-1-бензилурацил, 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидин, 5-бромурацил, $N_{(1)}$ -алкилирование, $C_{(5)}$ -аминирование.

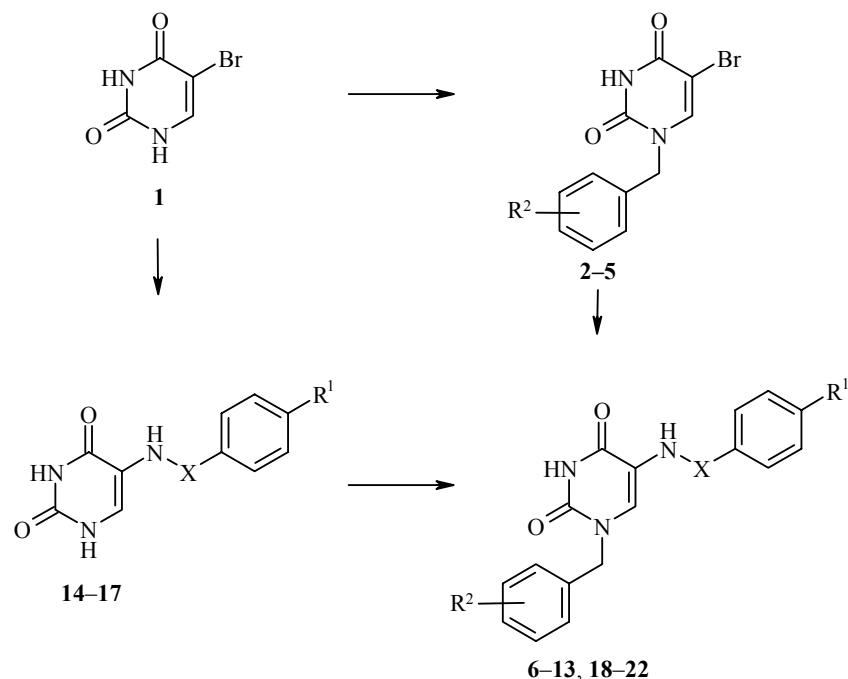
5-(Ариламино)замещенные урацилы являются перспективным классом соединений в плане поиска новых биологически активных веществ. Цель данной работы – синтез новых 5-(ариламино)-1-бензилурацилов в условиях реакции Гилберта–Джонсона.

В настоящее время в синтезе пиримидиновых нуклеозидов и их ациклических аналогов широко используется силильная модификация реакции Гилберта–Джонсона [1]. Метод основан на обработке 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидинов алкилирующими агентами, обладающими высокой реакционной способностью [2–5]. Использование алкилирующих агентов со средней и низкой реакционной способностью в условиях этого метода мало изучено [6–8].

Ранее введение заместителей бензильного типа к атомам азота пиримидиновой системы осуществляли путем алкилирования соответствующих калиевых солей [9], что приводило к смеси продуктов $N_{(1)}$ -моно- и $N_{(1),N_{(3)}}$ -дизамещения, которые разделяли хроматографически. С целью расширения препаративных возможностей реакции Гилберта–Джонсона нами были определены условия селективного введения бензильного заместителя в положение 1 пиримидинового кольца и получен ряд $N_{(1)}$ -бензилпроизводных урацила, содержащих в положении 5 в качестве заместителя фениламино-, бензиламино- и фенетиламиногруппу.

Синтез целевых 5-(ариламино)-1-бензилурацилов был осуществлен двумя методами. Согласно первому из них 5-бромурацил (**1**) превращали в 2,4-бис(триметилсилокси)-5-бромпиримидин и алкилировали бензилбромидами с образованием соответствующих 1-бензил-5-бромурацилов **2–5**, последующее аминирование которых бензиламином или фенетиламином приводило к 5-(ариламино)-1-бензилурацилам **6–13** (метод А). Согласно второму методу аминирование бромуррацила **1** анилином, 4-хлор-, 4-метил- или 4-метоксианилином в соответствии с описанной ранее методикой [10, 11]

предшествовало N₍₁₎-алкилированию и приводило к 5-(фениламино)- (**14**), 5-[(4-метилфенил)амино]- (**15**), 5-[(4-метоксифенил)амино]- (**16**) и 5-[(4-хлорфенил)амино]урацилу (**17**). Полученные 5-(ариламино)урацилы далее превращали в 2,4-бис(триметилсилокси)-5-(ариламино)пиримидины и алкилировали соответствующими бензилбромидами (метод Б), что также приводило к целевым 5-(ариламино)-1-бензилурацилам **18–22**.



6–14, 19 R¹ = H; **15, 20** R¹ = Me; **16, 21** R¹ = OMe; **17, 18, 22** R¹ = Cl; **2, 6, 7** R² = 4-Me; **3, 8, 9** R² = 3,5-Me₂; **4, 10, 11, 18** R² = 3-Cl; **5, 12, 13, 19–22** R² = 2,4-Cl₂; **14–22** X = связь; **6, 8, 10, 12** X = CH₂; **7, 9, 11, 13** X = (CH₂)₂

Было обнаружено, что 1-бензилпроизводные урацила, содержащие в положении 5 бензиламино- или фенетиламиногруппу, могут быть получены согласно обоим методам. По методу А на стадии аминирования 1-бензил-5-бромурацилов **2–5** нами были синтезированы 5-(бензиламино)- **6, 8, 10** и **12** и 5-(фенетиламино)производные **7, 9, 11** и **13** с выходами 63–80 и 69–85% соответственно. Однако 1-бензил-5-(фениламино)урацилы в условиях метода А не образуются. Синтез 1-бензил-5-(фениламино)урацилов **18–22** был осуществлен только по методу Б обработкой замещенными бензилбромидами в растворе 1,2-дихлорэтана при 85 °С 2,4-бис(триметилсилокси)-5-(фениламино)пиримидинов, полученных из соответствующих 5-(фениламино)урацилов **14–17**. Выход целевых 1-бензил-5-(фениламино)урацилов **18–22** в условиях метода Б составил 55–67%.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т.пл., °С	R _f *	Выход, %
		C	H	N			
2	C ₁₂ H ₁₁ BrN ₂ O ₂	<u>49.07</u>	<u>3.89</u>	<u>9.16</u>	201–203	0.49	74
		48.84	3.76	9.49			
3	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	<u>50.66</u>	<u>4.19</u>	<u>8.98</u>	163–165	0.58	48
		50.51	4.24	9.06			
4	C ₁₁ H ₈ BrClN ₂ O ₂	<u>41.93</u>	<u>2.87</u>	<u>8.71</u>	202–205	0.34	65
		41.87	2.56	8.88			
5	C ₁₁ H ₇ BrCl ₂ N ₂ O ₂	<u>37.20</u>	<u>2.34</u>	<u>8.13</u>	214–216	0.32	63
		37.75	2.02	8.00			
6	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>71.62</u>	<u>5.77</u>	<u>12.81</u>	216–218	0.71	63
		71.01	5.96	13.08			
7	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂	<u>72.00</u>	<u>6.18</u>	<u>12.14</u>	130–132	0.75	71
		71.62	6.31	12.53			
8	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂	<u>71.71</u>	<u>6.19</u>	<u>12.66</u>	148–150	0.68	71
		71.62	6.31	12.53			
9	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂	<u>72.33</u>	<u>6.72</u>	<u>11.86</u>	150–153	0.73	85
		72.18	6.63	12.03			
10	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₂	<u>63.63</u>	<u>4.97</u>	<u>12.04</u>	187–189	0.47	80
		63.25	4.72	12.29			
11	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	<u>64.26</u>	<u>5.16</u>	<u>11.48</u>	113–116	0.50	69
		64.14	5.10	11.81			
12	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂	<u>57.68</u>	<u>3.83</u>	<u>11.22</u>	176–178	0.78	75
		57.46	4.02	11.17			
13	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	<u>58.14</u>	<u>4.15</u>	<u>10.64</u>	167–168	0.79	70
		58.48	4.39	10.77			
18	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₂	<u>56.68</u>	<u>3.74</u>	<u>11.75</u>	220–223	0.51	59
		56.37	3.62	11.60			
19	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₂	<u>56.05</u>	<u>3.28</u>	<u>11.82</u>	178–180	0.61	67
		56.37	3.62	11.60			
20	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂	<u>55.26</u>	<u>3.98</u>	<u>10.87</u>	195–197	0.64	60
		55.12	3.85	10.71			
21	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	<u>55.42</u>	<u>3.97</u>	<u>10.43</u>	163–165	0.68	66
		55.12	3.85	10.71			
22	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O ₂	<u>51.54</u>	<u>3.00</u>	<u>10.21</u>	220–223	0.48	55
		51.48	3.05	10.59			

* Соединения **2–9**, **12**, **13** – этилацетат; соединения **10**, **11**, **18–22** – этилацетат–хлороформ, 1:1.

При сравнении обоих методов следует указать на то, что каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Так, известно, что наличие электронодонорных заместителей в пиримидиновом кольце, как правило, ведет к уменьшению реакционной способности 5-бромпиримидинов в реакциях нуклеофильного замещения [10, 12]. По-видимому, именно этим можно объяснить тот факт, что 1-бензил-5-бромпурацилы **18–22** не взаимодействуют с анилинами, обладающими низкой нуклеофильностью, но аминируются бензиламином или фенетиламином – первичными аминами

с более высокой нуклеофильностью. Таким образом, метод А по срав-

нению с методом Б имеет определенные ограничения, связанные с химической природой аминирующего агента, однако обеспечивает более высокий выход конечных продуктов.

Физико-химические свойства синтезированных соединений представлены в таблице. Структура соединений **2–13** и **18–22** подтверждена спектроскопией ЯМР ^1H . Протоны гетероциклического ядра, бензильного заместителя в положении 1 и ароматического фрагмента в положении 5 проявляются в ожидаемых областях. Синглетные сигналы протонов Н-6 пиримидинового ядра у 5-(бензиламино)- и 5-(фенетиламино)производных **6–13** смещены в сильное поле по сравнению с исходными бромидами **2–5** в среднем на 1.70 м. д., в то время как сильнополюный сдвиг у 5-(фениламинопроизводных) меньше и составляет в среднем 0.60 м. д. Химические сдвиги, мультиплетность и интегральная интенсивность сигналов протонов синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям. Чистота и индивидуальность синтезированных соединений доказаны методом ТСХ, состав – элементным анализом.

Таким образом, нами разработаны два варианта синтеза 5-(ариламино)-1-бензилурацилов, которые могут быть использованы для получения новых биологически активных соединений пиримидинового ряда.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометрах Bruker WP-200 (200 МГц) и Tesla BS-567A (100 МГц) в смеси $\text{DMCO-d}_6\text{-Me}_2\text{CO-d}_6$, 1:1, внутренний стандарт ГМДС (δ 0.02 м. д.). Для интерпретации спектров ЯМР ^1H использовали лицензионный продукт фирмы Advanced Chemistry Development Inc. ACD/HNMR Predictor 3.0 Pro. ТСХ выполняли на пластинах Silufol UV-254, проявление в парах иода. Для препаративной хроматографии использовали силикагель Kieselgur 60 (Fluka AG). Температуры плавления определяли в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

5-Бром-1-(4-метилбензил)урацил (2). К раствору 5-бром-2,4-бис(триметилсилокси)-пиримидина, полученного кипячением 5.0 г (26.18 ммоль) 5-бромурацила в 100 мл ГМДС в присутствии 0.5 г NH_4Cl , в 50 мл 1,2-дихлорэтана прибавляют раствор 5.0 г (27.02 ммоль) 4-метилбензилбромида в 10 мл 1,2-дихлорэтана. Полученный раствор кипятят 12 ч. Реакционную массу обрабатывают 20 мл EtOH , выделившийся осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают до 1/3 объема и разбавляют 20 мл гексана, образовавшийся осадок объединяют с предыдущим осадком и перекристаллизовывают из смеси EtOH –ДМФА, 2:1. Получают 5.6 г (74%) урацила **2** в виде крупных пластинчатых кристаллов светло-желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.22 (3H, с, CH_3); 4.81 (2H, с, CH_2); 7.00–7.30 (4H, м, арил); 8.18 (1H, с, Н-6 урацила); 11.40 (1H, уш. с, NH).

Соединения 3–5 получают аналогично.

5-Бром-1-(3,5-диметилбензил)урацил (3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.19 (6H, с, CH_3); 4.81 (2H, с, CH_2); 6.88 (1H, с, Н-4 арил); 6.92 (2H, с, Н-2,6 арил); 8.12 (1H, с, Н-6 урацил); 11.61 (1H, уш. с, NH).

5-Бром-1-(3-хлорбензил)урацил (4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.89 (2H, с, CH_2); 7.14–7.48 (4H, м, арил); 8.25 (1H, с, Н-6 урацил); 11.62 (1H, уш. с, NH).

5-Бром-1-(2,4-дихлорбензил)урацил (5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.89 (2H, с, CH_2); 7.09–7.46 (3H, м, арил); 8.06 (1H, с, Н-6 урацил); 11.54 (1H, уш. с, NH).

5-(Бензиламино)-1-(4-метилбензил)урацил (6). Смесь 1.5 г (5.08 ммоль) соединения **2**, 2.0 мл (18.31 ммоль) бензиламина и 5 мл этиленгликоля кипятят 40 мин, охлаждают до комнатной температуры, закристаллизовавшуюся реакционную массу обрабатывают 100 мл воды и отфильтровывают осадок, который сушат на воздухе и перекристаллизовывают из

30 мл смеси ацетон–ДМФА, 1:1. Получают 0.7 г (63%) соединения **6** в виде мелких бес-

цветных игл. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, CH_3); 4.01 (2H, д, $J = 6$, Ph-CH_2); 4.60 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4.79 (1H, м, NH); 6.32 (1H, с, Н-6 урацил); 6.94 (4H, м, арил); 7.14 (5H, м, арил); 11.27 (1H, уш. с, NH).

Соединения 7–13 получают аналогично.

1-(4-Метилбензил)-5-(фенетиламино)урацил (7). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.20 (3H, с, CH_3); 2.62–2.85 (2H, м, Ph-CH_2); 2.85–3.10 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 4.06 (1H, т, $J = 6$, C-NH); 4.70 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$); 6.35 (1H, с, Н-6 урацил); 6.93–7.23 (9H, м, арил); 11.27 (1H, уш. с, NH).

5-(Бензиламино)-1-(3,5-диметилбензил)урацил (8). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.12 (6H, с, CH_3); 4.05 (2H, д, $J = 6$, Ph-CH_2); 4.62 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4.87 (1H, т, $J = 6$, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 6.40 (1H, с, Н-4 арил); 6.72 (2H, с, Н-2,6 арил); 6.78 (1H, с, Н-6 урацил); 7.06–7.32 (5H, м, арил); 11.20 (1H, уш. с, NH).

1-(3,5-Диметилбензил)-5-(фенетиламино)урацил (9). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.15 (6H, с, CH_3); 2.64–2.87 (2H, м, Ph-CH_2); 2.87–3.09 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 4.23 (1H, т, $J = 5.5$, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 4.71 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$); 6.57 (1H, с, Н-4 арил); 6.82 (1H, с, Н-6 урацил); 6.86 (2H, с, Н-2,6 арил); 7.04–7.25 (5H, м, C_6H_5); 11.24 (1H, уш. с, NH).

5-Бензиламино-1-(3-хлорбензил)урацил (10). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.08 (2H, д, $J = 6$, Ph-CH_2); 4.72 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4.88 (1H, т, $J = 6$, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 6.51 (1H, с, Н-6 урацил); 6.96–7.37 (9H, м, арил); 11.30 (1H, уш. с, NH).

5-(Фенетиламино)-1-(3-хлорбензил)урацил (11). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.66–2.90 (2H, м, Ph-CH_2); 2.90–3.18 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 4.28 (1H, т, $J = 6$, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 4.80 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$); 6.67 (1H, с, Н-6 урацил); 6.93–7.43 (9H, м, арил); 11.36 (1H, уш. с, NH).

5-(Бензиламино)-1-(2,4-дихлорбензил)урацил (12). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.02 (2H, д, $J = 6$, Ph-CH_2); 4.72 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4.85 (1H, т, $J = 6$, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 6.16 (1H, с, Н-6 урацил); 6.88–7.35 (8H, м, арил); 11.40 (1H, уш. с, NH).

1-(2,4-Дихлорбензил)-5-(фенетиламино)урацил (13). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.66–2.88 (2H, м, Ph-CH_2); 2.88–3.14 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 4.16 (1H, т, $J = 6$, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 4.82 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$); 6.41 (1H, с, Н-6 урацил); 6.97–7.42 (8H, м, арил); 11.40 (1H, уш. с, NH).

1-(3-Хлорбензил)-5-[(4-хлорфенил)амино]урацил (18). К раствору 2.25 г (5.89 ммоль) 2,4-бис(триметилсилокси)-5-[(4-хлорфенил)амино]пиримидина в 50 мл 1,2-дихлорэтана прибавляют раствор 1.4 г (6.81 ммоль) 3-хлорбензилбромида. Полученный раствор кипятят 14 ч, охлаждают до комнатной температуры и обрабатывают 20 мл EtOH . Выделившийся осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают до 1/3 объема, охлаждают до 0 °С, образовавшийся осадок объединяют с предыдущим осадком и сушат на воздухе при комнатной температуре. Полученное неочищенное соединение массой 1.65 г хроматографируют на колонке с силикагелем (25 г, диаметром 2.5 см), которую элюируют смесью этилацетат – метилхлорид, 1:1. Фракции, содержащие целевое вещество, упаривают досуха, остаток перекристаллизовывают из 50 мл EtOH и получают 1.25 г (59%) аналитически чистого соединения **18** в виде пластинчатых кристаллов со слабым желтым оттенком. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.89 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$); 6.68–7.16 (4H, м, арил), 7.16–7.47 (4H, м, арил), 7.69 (1H, с, Н-6 урацил); 11.48 (1H, уш. с, NH).

Соединения 19–22 получают аналогично.

1-(2,4-Дихлорбензил)-5-(фениламино)урацил (19). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.94 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$); 6.52–7.57 (10H, м, арил, NH, Н-6 урацил); 11.54 (1H, уш. с, NH).

1-(2,4-Дихлорбензил)-5-[(4-метилфенил)амино]урацил (20). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.11 (3H, с, CH_3); 4.92 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$); 6.60–6.99 (5H, м, арил, NH); 7.16–7.54 (4H, м, арил, Н-6 урацил); 11.56 (1H, уш. с, NH).

1-(2,4-Дихлорбензил)-5-[(4-метоксифенил)амино]урацил (21). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.64 (3H, с, CH_3); 4.89 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$); 6.48 (1H, уш. с, NH); 6.55–6.94 (4H, м, арил); 7.09–7.45 (4H, м, арил, Н-6 урацил); 11.48 (1H, уш. с, NH).

1-(2,4-Дихлорбензил)-5-[(4-хлорфенил)амино]урацил (22). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.89 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$); 6.68–7.16 (4H, м, арил); 7.16–7.47 (4H, м, арил); 7.69 (1H, с, Н-6 урацил); 11.48 (1H, уш. с, NH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. Lukevics, A. Zablocka, *Nucleoside Synthesis: Organosilicon Methods*, Ellis Horwood, Chichester, 1991, 496 p.
2. A. Rosowsky, S.-H. Kim, M. Wick, *J. Med. Chem.*, **24**, 1177 (1981).
3. M. J. Robins, P. W. Hatfield, *Can. J. Chem.*, **60**, 547 (1982).
4. H. Griengl, W. Hayden, E. Schindler, E. Wanek, *Arch. Pharm.*, **316**, 146 (1983).
5. P. J. Barr, A. S. Jones, P. Serafinowski, R. T. Walker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1263 (1978).
6. D. T. Browne, J. Eisinger, N. J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 7302 (1968).
7. S. Phadtare, J. Zemlicka, *J. Org. Chem.*, **54**, 3675 (1989).
8. М. С. Новиков, А. А. Озеров, А. К. Брель, Г. Н. Солодунова, Т. П. Озерова, *ХГС*, 380 (1996).
9. N. G. Kundu, S. Sikdar, R. P. Hertzberg, S. A. Schmitz, S. G. Khatri, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1295 (1985).
10. F. R. Gerns, A. Perrotta, G. H. Hitchings, *J. Med. Chem.*, **9**, 108 (1966).
11. А. А. Озеров, М. С. Новиков, А. К. Брель, Г. Н. Солодунова, *ХГС*, 691 (1998).
12. А. Р. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4092 (1953).

Научно-исследовательский институт
фармакологии
Волгоградского государственного
медицинского университета,
Волгоград 400131, Россия
e-mail: m-novikov@vlink.ru

Поступило в редакцию 14.02.2003