

М. С. Новиков, А. А. Озеров

**СИЛИЛЬНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА
1-[2-(ФЕНОКСИ)ЭТИЛ]УРАЦИЛОВ ***

Предложена модификация метода синтеза $N_{(1)}$ -замещенных производных урацила по реакции Гилберта–Джонсона, заключающаяся в алкилировании 5-замещенных 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидинов низкорекреационноспособными 1-бром-2-(фенокси)этанами при температуре 180–185 °С без растворителя. Образующиеся при этом с выходом 55–74% соответствующие 1-[2-(фенокси)этил]урацилы не содержат примеси $N_{(1)},N_{(3)}$ -дизамещенных соединений.

Ключевые слова: 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидин, 1-бром-2-(фенокси)этан, $N_{(1)}$ -алкилирование, реакция Гилберта–Джонсона.

Силильная модификация реакции Гилберта–Джонсона широко используется в синтезе пиримидиновых нуклеозидов и их ациклических аналогов. Она основана на алкилировании 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидинов алкилгалогенидами, обладающими высокой реакционной способностью, такими как α -галогенэфиры [1–3] или α -галогенсахара [4, 5]. Считается [6], что первичным продуктом взаимодействия алкилирующего агента и 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидина является четвертичная соль, которая легко отщепляет триметилгалогенсилан и образует $N_{(1)}$ -замещенный 4-(триметилсилокси)пиримидин-2(1H)-он. Последующий его гидролиз ведет к целевому $N_{(1)}$ -замещенному производному урацила.

В условиях силильной модификации реакции Гилберта–Джонсона α -галогенэфиры легко и с высоким выходом алкилируют урацил уже при комнатной температуре в апротонных малополярных растворителях [1–3, 7].

Значительно хуже изучено применение в качестве алкилирующих агентов менее реакционноспособных алкилгалогенидов. Так, описано получение $N_{(1)}$ -замещенных производных урацила конденсацией 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидина с эфирами монобромуксусной и α -бромпропионовой кислот при кипячении в растворе дихлорэтана, выход которых был в пределах 41–60% [8]. Взаимодействие 2,4-бис(триметилсилокси)-5-метилпиримидина с избытком 1,4-дихлорбутана в растворе метиленхлорида при комнатной температуре привело к 1-(4-хлор-2-бутинил)тимину, выход которого составил 47% [9].

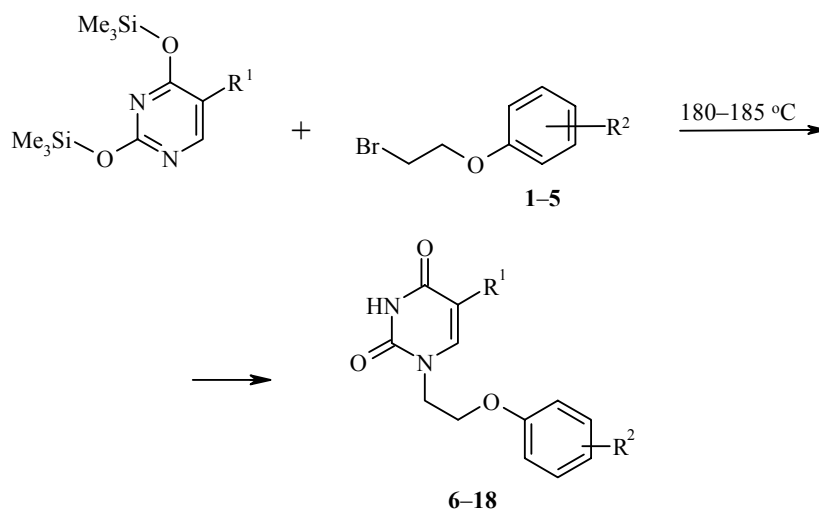
* Э. Я. Лукевиц, А. Е. Заблоцкая, Силильный метод синтеза нуклеозидов, Зинатне, Рига, 1985, 440 с. (Прим. ред.)

Еще меньше сведений об использовании в качестве алкилирующих

агентов алкилгалогенидов со средней реакционной способностью. Известно, что при взаимодействии 2,4-бис(триметилсилокси)-5-метилпиримидина с избытком 1,3-дибромпропана или 1,6-дибромгексана при комнатной температуре в течение 10 или 34 дней образуются с выходом 82 и 88% 1-(3-бромпропил)- и 1-(6-бромгексил)тимины [10].

Алкилирование урацилов низкорреакционными алкилгалогенидами, такими как 2-хлорэтоксипропилацетат или 2-хлорэтилацетат, проводят при нагревании в полярном растворителе в присутствии основания, например, карбоната калия или гидроксида натрия [11,12]. Недостатком данного метода является образование смеси продуктов $N_{(1)}$ -моно- и $N_{(1)},N_{(3)}$ -диалкилирования урацила, которые обычно разделяют при помощи препаративной хроматографии. Именно этим методом нами ранее были получены 1-[2-(фенокси)этил]производные урацила, тимина, 6-метилурацила [7] и 5-(ариламино)урацила [13].

Целью данной работы является адаптация силильного метода для синтеза 1-[2-(фенокси)этил]производных урацила, позволяющего исключить образование побочных 1,3-дизамещенных соединений. Нами обнаружено, что при нагревании при температуре 180–185 °С в течение 3 ч эквимольных количеств 5-замещенных 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидинов с 1-бром-2-(фенокси)этанами **1–5** образуются соответствующие 1-[2-(фенокси)этил]урацилы **6–18** с выходом 55–74%, при этом продуктов 1,3-дизамещения обнаружено не было.



6, 9, 12, 15, 17 $R^1 = H$; **7, 10, 13** $R^1 = Me$; **8, 11, 14, 16, 18** $R^1 = Br$; **1, 6–8** $R^2 = H$;
2, 9–11 $R^2 = 4-Me$; **3, 12–14** $R^2 = 4-Cl$; **4, 15, 16** $R^2 = 3,4-Me_2$; **5, 17, 18** $R^2 = 2,4-Cl_2$

Отмечено, что, с одной стороны, при уменьшении времени реакции выход целевых соединений заметно снижается. Так, выход 1-[2-(фенокси)этил]урацила (**6**) при нагревании в течение 3 ч был равен 67%, в то время как при нагревании в течение 1.5 ч – 37%. С другой стороны, при более длительном нагревании (5 ч) выход соединения **6** также снижался до 59%.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	R _f *	Выход, %
		С	Н	N			
6	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>62.28</u>	<u>5.33</u>	<u>11.89</u>	156–158	0.15	67
		62.06	5.21	12.06			
7	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>63.12</u>	<u>5.55</u>	<u>11.14</u>	193–195	0.21	69
		63.40	5.73	11.38			
8	C ₁₂ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	<u>46.54</u>	<u>3.66</u>	<u>9.21</u>	203–205	0.44	71
		46.32	3.56	9.00			
9	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>63.59</u>	<u>5.90</u>	<u>11.01</u>	150–152	0.19	68
		63.40	5.73	11.38			
10	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>64.76</u>	<u>6.20</u>	<u>10.59</u>	196–197	0.37	70
		64.60	6.20	10.76			
11	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	<u>48.26</u>	<u>4.10</u>	<u>8.43</u>	193–195	0.48	69
		48.02	4.03	8.62			
12	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₃	<u>53.87</u>	<u>4.10</u>	<u>10.77</u>	219–221	0.11	74
		54.05	4.16	10.50			
13	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	<u>55.68</u>	<u>4.40</u>	<u>9.95</u>	207–209	0.16	68
		55.62	4.67	9.98			
14	C ₁₂ H ₁₀ BrClN ₂ O ₃	<u>41.90</u>	<u>3.23</u>	<u>8.00</u>	220–222	0.28	70
		41.71	2.92	8.11			
15	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>64.21</u>	<u>6.08</u>	<u>10.80</u>	168–170	0.20	55
		64.60	6.20	10.76			
16	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	<u>49.80</u>	<u>4.64</u>	<u>8.41</u>	192–195	0.45	64
		49.57	4.46	8.26			
17	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₃	<u>47.93</u>	<u>3.40</u>	<u>9.40</u>	207–209	0.10	67
		47.86	3.35	9.30			
18	C ₁₂ H ₉ BrCl ₂ N ₂ O ₃	<u>38.28</u>	<u>2.55</u>	<u>7.50</u>	203–205	0.24	65
		37.93	2.39	7.37			

* Этилацетат–хлороформ, 1 : 1.

При изучении влияния растворителя на протекание реакции мы обнаружили, что в кипящем растворе 1,2-дихлорэтана алкилирование 2,4-бис-(триметилсилокси)пиримидина 1-бром-2-(фенокси)этаном (**1**) идет медленно, и за 24 ч соединение **6** образуется с выходом всего 16%. В случае замены 1,2-дихлорэтана на безводный ацетонитрил, который имеет примерно такую же температуру кипения, но значительно более высокую, чем у 1,2-дихлорэтана, диэлектрическую проницаемость, соединение **6** образовывалось лишь в следовых количествах.

Было также обнаружено, что стерические препятствия со стороны заместителя в положении 6 в 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидине существенно влияют на протекание реакции. Так, при нагревании 2,4-бис(триметилсилокси)-6-метилпиримидина с соединением **1** при температуре 180–185 °С в течение 6 ч образуется сложная смесь продуктов алкилирования, а с 2,4-бис(триметилсилокси)хиназолином в тех же условиях реакция практически не идет.

Структура синтезированных соединений **6–18** подтверждена спектроскопией ЯМР, чистота и индивидуальность веществ доказаны методом ТСХ, состав – элементным анализом.

Таким образом, нами предложена модификация реакции Гилберта–Джонсона, которая позволяет значительно расширить область применения

данного метода и получать с достаточно высоким выходом 1-[2-(фенокси)этил]производные урацила, являющиеся потенциальными биологически активными соединениями.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Bruker DRX500 (500 МГц) и Tesla BS-567A (100 МГц), в смеси ДМСО- D_6 -ацетон- d_6 , 1:1, внутренний стандарт ТМС. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). ТСХ выполняли на пластинах Silufol UV-254, проявление в парах иода. Температуры плавления определяли в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

1-[2-(Фенокси)этил]урацил (6). К 2,4-бис(триметилсилокси)пиримидину, полученному кипячением 2.0 г (17.87 ммоль) урацила в 50 мл ГМДС в присутствии 0.3 г NH_4Cl , при $\sim 20^\circ\text{C}$ прибавляют 3.6 г (17.91 ммоль) 1-бром-2-(фенокси)этана (1) и полученную смесь нагревают 3 ч при $180\text{--}185^\circ\text{C}$ с защитой от влаги воздуха. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, растворяют в 30 мл этилацетата и обрабатывают 10 мл этанола. Выделившийся осадок дважды перекристаллизовывают из этанола и получают 2.8 г (67%) соединения **6** в виде белого мелкокристаллического вещества. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.79–4.37 (4H, м, CH_2CH_2); 5.53 (1H, д, $J = 8$, H-5); 6.59–7.27 (6H, м, C_6H_5 , H-6).

Соединения **7–18** получают аналогично.

1-[2-(Фенокси)этил]тимин (7). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.74 (3H, с, CH_3); 3.98 (2H, т, $J = 7$, CH_2); 4.12 (2H, т, $J = 7$, CH_2); 6.60–7.29 (5H, м, C_6H_5); 7.36 (1H, с, H-6).

1-[2-(Фенокси)этил]-5-бромурацил (8). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.98–4.20 (4H, м, CH_2CH_2); 6.77–7.30 (5H, м, C_6H_5); 8.06 (1H, с, H-6); 11.48 (1H, уш. с, NH).

1-[2-(4-Метилфенокси)этил]урацил (9). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, CH_3); 4.05 (2H, т, $J = 6$, N- CH_2); 4.12 (2H, т, $J = 6$, CH_2O); 5.45 (1H, д, д, $J = 8$ и $J = 2$, H-5); 6.69–7.05 (4H, м, C_6H_4); 7.49 (1H, д, $J = 8$, H-6); 11.02 (1H, уш. с, NH).

1-[2-(4-Метилфенокси)этил]тимин (10). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.71 (3H, с, CH_3); 2.15 (3H, с, CH_3); 3.89–4.22 (4H, м, CH_2CH_2); 6.66–7.05 (4H, м, C_6H_4); 7.35 (1H, с, H-6); 11.17 (1H, уш. с, NH).

1-[2-(4-Метилфенокси)этил]-5-бромурацил (11). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (3H, с, CH_3); 4.08 (2H, т, $J = 6$, N- CH_2); 4.14 (2H, т, $J = 6$, CH_2O); 6.74–7.06 (4H, м, C_6H_4); 8.02 (1H, с, H-6); 11.60 (1H, уш. с, NH).

1-[2-(4-Хлорфенокси)этил]урацил (12). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.06 (2H, т, $J = 6$, N- CH_2); 4.18 (2H, т, $J = 6$, CH_2O); 5.46 (1H, д, д, $J = 8$ и $J = 2$, H-5); 6.89–7.30 (4H, м, C_6H_4); 7.53 (1H, д, $J = 8$, H-6); 11.07 (1H, уш. с, NH).

1-[2-(4-Хлорфенокси)этил]тимин (13). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.81 (3H, с, CH_3); 4.02 (2H, т, $J = 6$, N- CH_2); 4.16 (2H, т, $J = 6$, CH_2O); 6.88–7.25 (4H, м, C_6H_4); 7.46 (1H, с, H-6); 11.04 (1H, уш. с, NH).

1-[2-(4-Хлорфенокси)этил]-5-бромурацил (14). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.09 (2H, т, $J = 6$, N- CH_2); 4.19 (2H, т, $J = 6$, CH_2O); 6.89–7.25 (4H, м, C_6H_4); 8.05 (1H, с, H-6); 11.63 (1H, уш. с, NH).

1-[2-(3,4-Диметилфенокси)этил]урацил (15). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.17 (3H, с, CH_3), 2.20 (3H, с, CH_3); 4.04 (2H, т, $J = 6$, N- CH_2); 4.12 (2H, т, $J = 6$, CH_2O); 5.46 (1H, д, д, $J = 8$ и $J = 2$, H-5), 6.58 (1H, м, H-2'), 6.67 (1H, м, H-6'); 6.96 (1H, м, H-3'); 7.50 (1H, д, $J = 8$, H-6); 11.01 (1H, уш. с, NH).

1-[2-(3,4-Диметилфенокси)этил]-5-бромурацил (16). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.21 (3H, с, CH_3); 2.24 (3H, с, CH_3); 4.08 (2H, т, $J = 6$, N- CH_2); 4.14 (2H, т, $J = 6$, CH_2O); 6.61 (1H, м, H-2'); 6.69 (1H, м, H-6'); 6.94 (1H, м, H-3'); 8.06 (1H, с, H-6); 11.52 (1H, уш. с, NH).

1-[2-(2,4-Дихлорфенокси)этил]урацил (17). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.08 (2H, т, $J = 6$, N- CH_2); 4.13 (2H, т, $J = 6$, CH_2O); 5.44 (1H, д, д, $J = 8$ и $J = 2$, H-5); 6.92–7.33 (3H, м, C_6H_3); 7.49 (1H, д, $J = 8$, H-6); 11.21 (1H, уш. с, NH).

5-Бром-1-[2-(2,4-дихлорфенокси)этил]урацил (18). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.11 (2H, т, $J = 6$, N-CH₂); 4.15 (2H, т, $J = 6$, CH₂O); 6.98–7.30 (3H, м, C₆H₃); 8.10 (1H, с, Н-6); 11.68 (1H, уш. с, NH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Rosowsky, S.-H. Kim, M. Wick, *J. Med. Chem.*, **24**, 1177 (1981).
2. M. J. Robins, P. W. Hatfield, *Can. J. Chem.*, **60**, 547 (1982).
3. H. Griengl, W. Hayden, E. Schindler, E. Wanek, *Arch. Pharm.*, **316**, 146 (1983).
4. P. J. Barr, A. S. Jones, P. Serafinowski, R. T. Walker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1263 (1978).
5. K. A. Watanabe, U. Reichman, K. Hirota, C. Lopez, J. J. Fox, *J. Med. Chem.*, **22**, 21 (1979).
6. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, Химия, Москва, 1985, **8**, 751 с.
7. М. С. Новиков, А. А. Озеров, А. К. Брель, Г. Н. Солодунова, Т. П. Озерова, *ХГС*, 380 (1996).
8. H. Singh, P. Aggarwal, S. Kumar, *Lab. Microcomput.*, **9**, 520 (1990).
9. S. Phadtare, J. Zemlicka, *J. Org. Chem.*, **54**, 3675 (1989).
10. D. T. Browne, J. Eisinger, N. J. Leonard, *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 7302 (1968).
11. С. Н. Михайлов, Л. И. Колобушкина, А. М. Крицын, Н. Ш. Падюкова, В. Л. Флорентьев, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 2582 (1974).
12. A. E.-S. Abdel-Megied, E. B. Pedersen, C. M. Nielsen, *Chem. Scr.*, **29**, 379 (1989).
13. А. А. Озеров, М. С. Новиков, А. К. Брель, Г. Н. Солодунова, *ХГС*, 691 (1998).

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

Поступило в редакцию 26.02.2003