



РЕАКЦИИ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ УРАЦИЛА И 6-МЕТИЛУРАЦИЛА С 3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛЭТИЛАМИНОМ И ПРОИЗВОДНЫМИ ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

М. А. Кадиров

Ассистент кафедры биологической химии

Андижанский государственный медицинский институт

Аннотация. Изучена реакция Манниха урацила и 6-метилурацила с гомовератриламином и 1-арилтетрагидроизохинолинами в спирте и диоксане. Наряду с обычными продуктами (в диоксане) в спирте образуются 5-((2-Гидроксиметил)-4,5-диметоксифенилэтиламино)метил)-6-метилпирими-дин-2,4(1Н,3Н)-дион.

Ключевые слова: урацил, 6-метилурацил, 3,4-диметоксифенилэтиламин, 1-арилтетрагидроизохинолины, реакция Манниха.

В современной фармацевтической индустрии гетероциклические азотсодержащие соединения широко используются для разработки новых лекарственных средств. Среди них особый интерес представляют замещенные урацила, которые обладают разнообразными биологическими свойствами и успешно используются во многих областях медицины. Так, ряд производных пиримидина (метилурацил, пентоксил, оксиметилурацил (иммурег), зидовудин, калия оротат, 5-фторурацил, трифторуридин, флоксинуридин, доксифторуридин, типирацил, 5-фторуридин, энилурацил, йодооксиуридин, бривудин, зидовудин, ставудин, софосбувир, нетивудин, адафосбувир, уприфосбувир, клевудин, флалуруридин, дисабувир и др.) используется в медицинской практике в качестве лекарственных средств, проявляющих противоопухолевое, противовоспалительное, антиоксидантное, анаболическое, противоязвенное, антикатаболическое, противовирусное и другие виды действия [1,2]. Широкий спектр

фармакологической активности существенным образом определяется их структурным сродством к эндогенным пиримидиновым основаниям (нуклеотидам, нуклеозидам), играющих важную роль в механизмах обмена веществ и наследственности. В этой связи производные пиримидин-2,4-диона представляют интерес в качестве перспективных синтонов в синтезе биологически активных соединений [3-7].

Не менее перспективны производные 1-арилтетрагидроизохинолинов, которые также проявляют высокую разноплановую активность () и обладают при этом низкой токсичностью [8-12].

Учитывая широкий спектр терапевтической активности вышеуказанных классов веществ, синтез функциональных производных 1-арилтетрагидроизохинолинов с урацилом и 6-метилурацилом является интересным направлением конструирования молекул, содержащих фрагменты нескольких фармакофорных групп.

Продолжая работу по модификации пиримидин-2,4-дионов [13], мы изучили получение конъюгатов, исходя из урацила (2) и четырех 1-арилтетрагидроизохинолинов (1а-г) по реакции Манниха в этаноле и диоксане. (схема 1).

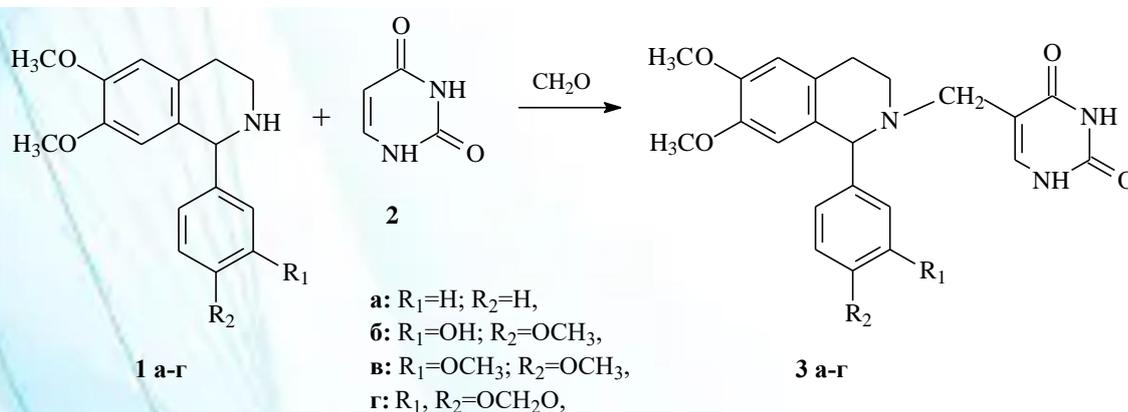


Схема 1.

Использование эквимолекулярных количеств реагентов при кипячении в этаноле привело к получению 5-тетрагидроизохинолиноурацилов 3а-г с 58-67 % выходами. Замена этанола на диоксан повысило выход 3а-г до 75-89 %.



Применение двухкратного избытка формальдегида способствовало дополнительному образованию побочных продуктов.

Преимуществами использования диоксана по сравнению с этанолом в качестве растворителя, являются, во-первых, сокращение времени реакции с 16-18 ч. до 8-10 ч., во-вторых, получение соединений с большей степенью чистоты и в-третьих, выход продуктов практически не зависит от характера замещения в арильном кольце тетрагидроизохинолина, что подтверждено данными таблицы:

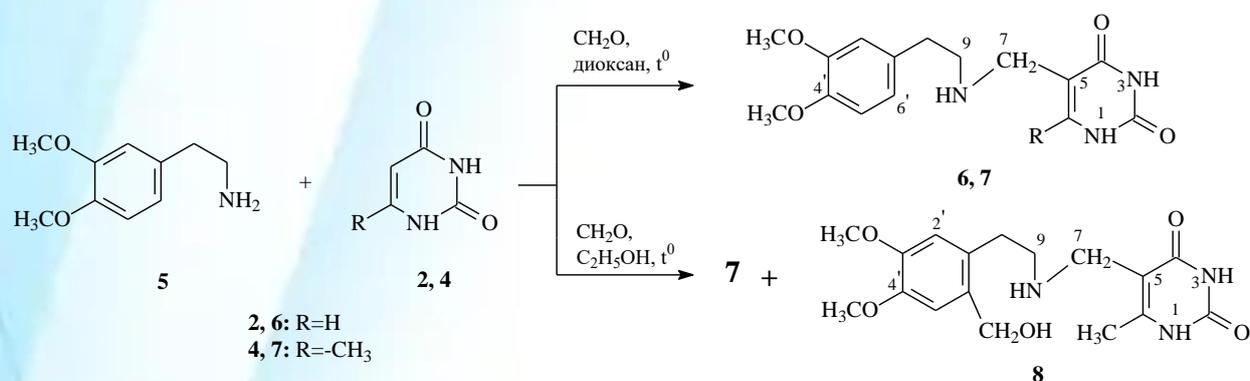
Таблица 1. Выход соединений **3а-г** и **6 - 8** в зависимости от используемого растворителя.

№	Брутто формула	Mr	Растворитель – этанол		Растворитель – диоксан	
			Время (ч.)	Выход (%)	Время (ч.)	Выход (%)
3а	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₄	393	16	67	9	89
3б	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₆	439	17	65	8	86
3в	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₆	453	18	58	10	75
3г	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₆	437	17	62	9	83
6	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₄	305	-	-	20	63
7	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₄	319			16	76

Структура синтезированных веществ была доказана с помощью ИК спектроскопии. В ИК-спектрах конъюгатов **3а-г** присутствуют интенсивные полосы поглощения NH (3411-3555 см⁻¹) и карбонильных групп (1728-1637 см⁻¹) урацилового фрагмента.

Реакции Манниха 3,4-диметоксифенилэтиламина (**5**) с урацилом (**1**) (или 6-метилурацилом (**4**)) и формалином проводили в диоксане при температуре кипения растворителя, применяя соотношение реагентов 1 : 1 : 1. Выход конъюгатов урацила и 6-метилурацила составил 63 % для **6** и 76 % для **7**. Увеличение выхода, вероятно, связано с благоприятным влиянием метильной группы в молекуле **4**.

Замена диоксана на спирт привела к появлению наряду с **7** оксиметильного производного **8**.



Проведённые исследования показали, что в реакциях аминотетрагидроизохинолина с использованием этанола в качестве растворителя, для предотвращения образования побочных продуктов, целесообразно добавлять формальдегид небольшими порциями, либо использовать диоксан вместо этанола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записывали с помощью спектрометра FTIR System 2000 (PerkinElmer, США) в таблетках с KBr. Масс-спектры определяли на приборе SAMAG TLC-MS с детектором ACQUITY QDa. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sigma-Aldrich, silufol L/W 10 см×20 см с флуоресцентным индикатором 254 нм (Германия) в различных системах растворителей CHCl₃-MeOH-NH₄OH, 2:1:0.1 (I), 3:1:0.1 (II), 4:1:0.1 (III). Температуру плавления синтезированных веществ определяли на микросталике ВОЕТИУС.

Синтез конъюгатов 5-(1-(арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов (3а-г). Общая методика

Метод А. К кипящему раствору 0.112 г (1.0 ммоль) урацила в 30 мл этанола добавляли 0.269 г (1.0 ммоль) 1-арилтетрагидроизохинолина и затем порциями 0.085 мл (1.0 ммоль) 32 %-го раствора формалина (d=1.098). Реакционную смесь кипятили в течение 17-18 ч. После окончания реакции более половины растворителя отгоняли и выделившийся осадок отделяли.

Метод Б. К кипящему раствору 0.417 г (3.72 ммоль) в 30 мл диоксана добавляли 1.0 г (3.72 ммоль) 1-арилтетрагидроизохинолина и затем 32 %-го

раствора формалина ($d=1.098$). Реакционную смесь кипятили в течение 8-10 ч. Ход реакции контролировали ТСХ. После окончания реакции растворитель отогнали под вакуумом. После отгонки растворителя сырой продукт перекристаллизовали в этаноле.

5-((1-Фенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3а), $C_{22}H_{23}N_3O_4$

Метод А. Выход 67%, по методу Б - 89%, т. пл. 235-236°C (из C_2H_5OH), R_f 0.47 (система III).

Масс-спектр, ESI-MS m/z 394.2434 $[M+H]^+$, (вычислено для $C_{22}H_{24}N_3O_4$ 394.44846).

Получен по методу Б с выходом 89%, т. пл. 235-236°C (из C_2H_5OH), R_f 0.47 (система III).

5-(1-(3-Гидрокси-4-метоксифенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3б), $C_{23}H_{25}N_3O_6$

Получен по методу А с выходом 65%, по методу Б - 86%, т. пл. 211-212°C (из C_2H_5OH), R_f 0.38 (система III).

Масс-спектр, ESI-MS m/z 440.2598 $[M+H]^+$, (вычислено для $C_{23}H_{26}N_3O_6$ 440.47324).

ИК спектр (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 2902, 2988, 1661, 1509, 1433, 1256, 1216, , 1066, 1027, 868, 805, 748.

5-(1-(3,4-Диметоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3в), $C_{24}H_{27}N_3O_6$

Выход 58% по методу А и 75% по методу Б, т. пл. 215-217°C (из C_2H_5OH), R_f 0.51 (система III).

Масс-спектр, ESI-MS m/z 454.3175 $[M+H]^+$, (вычислено для $C_{24}H_{28}N_3O_6$ 454.50002).

ИК спектр (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3212, 2988, 2942, 2836, 2786, 1699, 1666, 1509, 1462, 1252, 1220, 1137, 1059, 1010, 996, 812, 753.



5-(1-(3,4-Метилendioксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)- пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3г),
 $C_{23}H_{23}N_3O_6$

Соединение **3** г получено по методу А с выходом 62%, по методу Б - 83%, т. пл. 241-243°C (из C_2H_5OH), R_f 0.57 (система III).

Масс-спектр, $C_{23}H_{23}N_3O_6$, ESI-MS m/z 438.2591 $[M+H]^+$, (вычислено для $C_{23}H_{24}N_3O_6$ 438.45756).

ИК спектр (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3263, 3097, 2988, 2902, 2786, 1697, 1669, 1513, 1481, 1429, 1372, 1236, 1218, , 1037, 998, 882, 821, 766.

Реакция урацила и 6-метилурацила с 3,4-диметоксифенилэтиламино. Общая методика.

К раствору 0.445 г (2.45 ммоль) 3,4-диметоксифенилэтиламина в 15 мл диоксана добавляли 0.275 г (2.45 ммоль) урацила (6-метилурвцила) и затем 0.21 мл 32 %-го раствора формалина ($d=1.098$). Реакционную смесь кипятили в течение 16-20 ч. Ход реакции контролировали ТСХ. После окончания реакции растворитель отогнали под вакуумом. После отгонки растворителя сырой продукт кристаллизовали в метаноле.

5-(2-(3,4-Диметоксифенилэтиламино)-метил)-пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-дион (6), $C_{15}H_{19}N_3O_4$

Получен из 0.445 г (2.45 ммоль) 3,4-диметоксифенилэтиламина (**5**), 0.275 г (2.45 ммоль) урацила (**2**) и 0.21 мл 32 %-го раствора ($d=1.098$) формалина. Выход 0.472 г (63%), т. пл. 201-203°C (из диоксана), R_f 0.53 (система II).

Масс-спектр, ESI-MS m/z 306.1606 $[M+H]^+$, (вычислено для $C_{15}H_{20}N_3O_4$, 306.3394).

ИК спектр (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3085, 2987, 2931, 1711, 1646, 1509, 1453, 1417, 1232, 1079, 820, 803, 759.

5-(2-(3,4-Диметоксифенилэтиламино)-метил)-6-метилпиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-дион (7), $C_{16}H_{21}N_3O_4$

Получен из 0.504 г (2.76 ммоль) 3,4-диметоксифенилэтиламина (**5**), 0.348 г (2.76 ммоль) 6-метилурацила (**4**) и 0.24 мл 32 %-го раствора ($d=1.098$)



формалина. Выход 0.67 г (76%), т. пл. 208-210°C (из диоксана), R_f 0.78 (система I).

Масс-спектр, ESI-MS m/z 320.2179 $[M+H]^+$, (вычислено для $C_{16}H_{22}N_3O_4$, 320.36618).

ИК спектр (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3676, 2986, 1708, 1639, 1515, 1415, 1253, 1235, 1139, 1079, 1022, 847, 803, 762.

Реакция гомовератриламина с 6-метилурацилом в спирте. К раствору гомовератриламина (3.01 ммоль) в 10 мл этанола добавили (1.50 ммоль) 6-метилурацила и 0,27 мл 30%-ного формальдегида. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов (контроль ТСХ). После окончания реакции, нерастворенные остатки отфильтровывали и растворитель отгоняли досуха, получили 1.0 г смеси продуктов, которую после обработки в смеси ацетон:метанол (100:0→100:10), получили 2 соединения (**7** и **8**).

Литература

1. Jasek, Wolfgang. "Austria-Codex." Vienna: Österreichischer Apothekerverlag 62 (2007): 5510-1,
2. Antiviral Chemotherapy 4. – 1996. – С. 41-44.
3. Drugs 76.14 (2016): 1393-1402.,
4. PloS one 6.8 (2011): e23271,
5. Vadivelan Rengasamy, Mohd Suhail and Arvind Jain. "Green Synthesis of Uracil Derivatives, DNA Binding Study and Docking-based Evaluation of their Anti-cancer and Anti-viral Potencies". Acta Scientific Pharmaceutical Sciences **6** (1) (2022): 116-133.
6. McKeage, Kate. Drugs 75.10 (2015): 1161-1164
7. Deepthi Ramesh, Balaji Gowrivel Vijayakumar, Tharanikkarasu Kannan // Therapeutic potential of uracil and its derivatives in countering pathogenic and physiological disorders // European Journal of Medicinal Chemistry // 207 (2020) 112801].
8. Ekaterina O. Terenteva, Zaynat S. Khashimova, Nataliya E. Tseomashko, Elena A. Tsay, Sherzod N. Zhurakulov, Abdusalom Sh. Saidov, Valentina I. Vinogradova,



- Shakhnoza S. Azimova. // Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2017. Vol. 3(3). P. 66-78.
9. Терентьева Е. О., Журакулов Ш. Н., Цеомашко Н. Е., Хашимова З. С., Виноградова В. И., Азимова Ш. С. Средство, обладающее избирательной цитотоксической активностью // Патент Uz IAP 05664; 19.09.2018.
10. Терентьева Е.О, Журакулов Ш.Н, Цеомашко Н.Е., Хашимова З.С, Виноградова В.И., Азимова Ш.С. Средство, обладающее избирательной цитотоксической активностью // Патент Uz IAP № 05766; 15.02.2019.
11. Sh. N. Zhurakulov, E. O. Terenteva, U. B. Khamidova, M. G. Levkovich, Z. S. Khashimova, Sh. S. Azimova, V. I. Vinogradova. Salsolidine and 1-aryltetrahydroisoquinolines in the aminomethylation of 6-methyluracil and their biological activity // Chemistry for Sustainable Development -2020. -No. 28, -p. 155–160.