

2-АМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИМИДИН-4(3H)-ОНЫ И 1,2,4-ТРИАЗИН-5(4H)-ОНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Сим О.Г., Новиков М.С., Озеров А.А.

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Волгоградского государственного медицинского университета

С целью поиска новых биологически активных веществ в ряду гетероциклических соединений нами был осуществлен синтез 2-аминопроизводных пириимидин-4(3H)-она и 1,2,4-триазин-5(4H)-она. Синтез 5-замещенных 6-метилизоцитозинов и 6-азаизоцитозинов, замещенных по экзоциклическому атому азоту был проведен путем аминολиза соответствующих производных 6-метил-2-(этилтио)-4(3H)-пириимидинона и 3-(этилтио)-1,2,4-триазин-5(4H)-она. Важным фактором, лимитирующим скорость реакции аминολиза, является основность амина, выраженная через pK_a сопряженной ему кислоты. Нами было показано, что реакция с высокоосновными аминами, имеющими pK_a сопряженной кислоты 10 и выше, протекает уже при кипячении исходного этилтиопроизводного в избытке соответствующего амина за 5-10 ч. С понижением основности амина, а также при переходе от первичных аминов ко вторичным, скорость реакции аминολиза существенно снижается, поэтому полная конверсия исходного этилтиопроизводного требует увеличения времени реакции до 16 ч. Положительно влияет на протекание реакции в данном случае применение в качестве соразтворителя 2-этоксиэтанола, обладающего высокой диэлектрической проницаемостью.

При проведении реакции аминολиза 2-(этилтио)урацилов низкоосновными ароматическими аминами (анилин, метоксианилины и др.) при кипячении в течение многих часов с избытком амина выделить целевые продукты не удалось. Это явление обусловлено низкой основностью и реакционной способностью соответствующих аминов. Проведение данной реакции в присутствии соразтворителя также не дало положительных результатов. В связи с указанными трудностями, для синтеза производных 2-(ариламино)-4(3H)-пириимидинона нами была применена двустадийная схема синтеза. На первой стадии исходное этилтиопроизводное было превращено в этилсульфонильное производное путем окисления раствором пероксида водорода в водной уксусной кислоте. В полученном таким образом соединении присутствует этилсульфонильная группа, легче замещающаяся амином в силу невысокой прочности её связи с гетероциклическим ядром, обусловленной электронными эффектами. На второй стадии синтеза полученное производное 2-(этилсульфонил)-4(3H)-пириимидинона было подвергнуто аминολизу соответствующим ароматическим амином.

Индивидуальность 40 новых производных, не описанных ранее в литературе, была установлена методом тонкослойной хроматографии. Структура синтезированных веществ была подтверждена методом ЯМР- N^1 спектроскопии и масс-спектрометрией.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами был разработан процесс аминирования 2-(этилтио)производных пириимидин-4(3H)-она и 1,2,4-триазин-5(4H)-она, приводящий к новым 2-аминопроизводным с прогнозируемой антибактериальной активностью.