

О ВЗАМОДЕЙСТВИИ 6-МЕТИЛ-2-ТИОУРАЦИЛА с 1,2-ДИБРОМЭТАНОМ

Муриити А.К.

Волгоградский государственный медицинский университет

Волгоград, Россия

Нами исследовано в качестве модельной реакции алкилирование доступного 6-метил-2-тиоурацила 1,2-дибромэтаном. Реакцию проводили при температуре 80-85 С в среде безводного диметилформаида в присутствии избытка карбоната калия, то есть в обычных условиях, использующихся для S-алкилирования тиопиримидинов.

Обнаружено, что в указанных условиях образуется только один продукт алкилирования с выходом после перекристаллизации более 80 %. В спектре ПМР этого соединения отсутствует сигнал протона амидной группы, а метиленовые протоны проявляются в виде двух различных триплетов.

Для выяснения истинного направления циклизации (N-1 или N-3) был проведен квантовохимический расчет аниона 2-бромэтилтио-4-пиримидинона, образующегося в щелочной среде из первичного продукта S-алкилирования методом Ab Initio.

Анализ электронной структуры этого аниона свидетельствует о том, что электронная плотность на атоме азота N-3 значительно выше, чем на N-1, что и определяет направление циклизации. В пользу этого направления также свидетельствуют данные спектроскопии ПМР: величина химического сдвига протона в положении С-5 продукта реакции равна 5,95 м.д. Согласно расчетам, для продукта S,N-3-циклизации этот сигнал должен проявляться при 5,91 м.д., а для продукта S,N-1 заметно меньше - при 5,74 м.д. Таким образом, взаимодействие 6-метил-2-тиоурацила с эквимолярным количеством 1,2-дибромэтана и протекает исключительно с образованием 7-метил-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она.

Успешный синтез с высоким выходом нового циклического пятичленного производного 6-метил-2-тиоурацила на основе 1,2-дибромэтана позволил включить в реакцию циклизации другие терминальные дибромалканы, отличающиеся большей длиной углеродной цепи, разделяющей атомы галогена, и получить конденсированные производные пиримидина с шести- и семичленными циклами, а также пятичленные производные, содержащие дополнительные заместители в положениях С-5 и С-6 исходного пиримидинового фрагмента.

Таким образом были синтезированы новые тиазолпиримидины, пиримидотиазины и пиримидотиазепины. Необходимо отметить, что в указанных выше условиях синтеза образование пяти- и шестичленных циклов идет легко и с высоким выходом (70-80 %), однако в случае семичленного цикла выход целевого продукта значительно снижается и не превышает 30 %.

Синтезированные циклические производные 2-тиоурацила представляют собой светло-желтые кристаллические вещества с четкой температурой плавления, трудно растворимые в воде и, в отличие от исходных 2-тиоурацилов, легко растворимые в спирте, хлороформе, диметилформамиде и диметилсульфоксиде. Полученные соединения представляют значительный интерес как фармакологически активные агенты с психотропными свойствами.