

СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 6-МЕТИЛ-2,4-ДИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОПРИМІДИН-5-СУЛЬФОНАМІДУ ТА ЙОГО N-ПОХІДНИХ

Синтезовано N-заміщені сульфонаміди на основі метилурацилсульфохлориду та вивчено біологічну активність отриманих сполук відносно збудників кишкових інфекцій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: метилурацил, метилурацилсульфохлорид, метилурацилсульфаміди, біологічна активність.

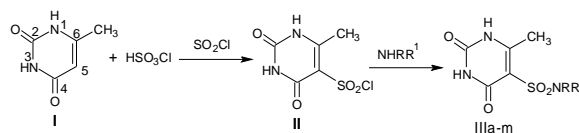
ВСТУП. Сульфонаміди, особливо на основі гетероциклічних сполук, широко використовують у медицині як ефективні антибактеріальні препарати, особливо після відкриття бактеріологічних властивостей сульфопіразину [1, 2] та деяких його похідних. Серед різних властивостей хімічних сполук біологічна активність займає особливе місце, оскільки її наявність може стати підставою для медичного застосування цих сполук. З іншого боку, наявність у сполук побічних і токсичних ефектів є перешкодою для використання хімічних сполук на практиці.

Добре відома біологічна активність сульфонамідних препаратів [3]. Біологічна цінність похідних піримідину зумовлена значним інтересом до їх синтезу. Це пов'язано з тим, що піримідиновий фрагмент входить до складу ряду природних сполук (нуклеїнові кислоти, деякі вітаміни), синтетичних лікарських препаратів (барбітурати, хіміотерапевтичні препарати – фторурацил, трифлуридин, ізофорон) [10]. Серед лікарських препаратів практично відсутні сульфонаміди на основі гетероциклічних сульфонамідів [3, 7], хоча не виключена можливість, що саме серед таких сульфонамідів можуть знайтися сполуки, які відповідатимуть основним вимогам до медичних препаратів – проявлятимуть високу антибактеріальну активність і низьку токсичність. Такими сполуками можуть бути сульфонаміди на основі 6-метилурацил-5-сульфохлориду (II) [4].

Метою дослідження були синтез вихідного 6-метилурацилсульфохлориду та отримання на його основі сульфонамідів, що містять

різні алкілзамісники при атомі азоту сульфонамідної групи. На відміну від існуючих сульфонамідних препаратів ароматичного характеру, цикл урацилу є складовою частиною нуклеїнових кислот і не токсичний. Як показали попередні дослідження, більшість отриманих сульфонамідів не проявляє токсичних властивостей, тому їх використання у медичній практиці є цілком можливим.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. До наших досліджень метилурацилсульфохлорид (I) отримували з виходом, що не перевищував 22–28 % [9, 11]. При взаємодії попередньо висушеного метилурацилу зі свіжоперегнаною хлорсульфоновою кислотою за присутності хлористого тіонілу з подальшим виливанням реакційної маси на суміш льоду з оцтовою кислотою вихід (I) складає понад 82 % [8, 13], що зробило 6-метилурацил-5-сульфохлорид легкодоступною сполукою. Це дає нові перспективи у синтезі та пошуку нових біологічно активних сполук на основі метилурацилу [8, 12]:

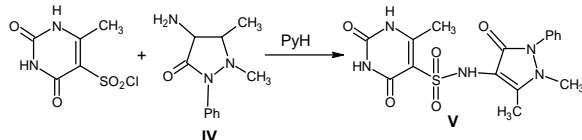


(не вказані R=H); R¹=H(**a**), R¹=Me(**b**),
R=R¹=Me(**c**), R¹=Et(**d**),
R¹=C₂H₄OH(**e**),
R¹=CH₂CO₂H(**f**), R=R¹=C₂H₅(**g**);
R=R¹=C₂H₄OH(**h**), R=R¹=C₂H₄Cl(**i**),
R¹=(CH₂)₃OMe(**j**), R¹=(CH₂)₃NEt₂(**k**),
R¹=CH₂CH₂CO₂H (**l**);
R¹=CH(CO₂H)CH₂CO₂H(**m**)

Метилурацилсульфохлорид легко реагує з водними розчинами аміаку, метиламіну, диметиламіну й етиламіну, утворюючи (III **a,b,c,d**). Взаємодія (II) з таким же успіхом проходить і в органічних розчинниках (піридин, бензол, діоксан, ацетон та ін.), особливо з амінами, що погано розчиняються у воді. При цьому отримано сульфонаміди (III **i-m**) з високими виходами (більшість з них одержано вперше), тому вони можуть викликати інтерес у багатьох біохіміків.

Отримані сульфонаміди являють собою безбарвні кристалічні сполуки, більшість з яких добре розчиняється у воді, що значною мірою спрощує їх використання на практиці. Попередні дослідження показали, що більшість з одержаних сульфонамідів не токсичні, що дає можливість досліджувати їх у подальшому як біологічно активні сполуки.

При взаємодії (II) і 4-аміноантипірину (IV) отримано сполуку N-(антипірин-5-іл)-6-метилурацил-5-сульфонамід (V) будови:



Сполука (V) практично повністю припиняє ріст стафілококів і кишкової палички [8].

Для зв'язування хлороводню, що виділяється під час взаємодії сульфохлориду з амінами, використовують основи, наприклад гідроксид калію або натрію, поташ, ацетат натрію, кальциновану соду, піридин та ін. Основи додають в еквівалентній кількості до реакційної маси тільки після зникнення вихідного сульфохлориду. Такий порядок введення реагентів (з метою уникнення гідролізу сульфохлориду) збільшує вихід цільового продукту в 2–3 рази.

Кінець реакції контролюють за допомогою тонкошарової хроматографії на силуфолі в системах: етилацетат, етанол, хлороформ:метанол – 10:1 або за зникненням з реакційної маси вихідного сульфохлориду.

Після закінчення реакції масу розбавляють 2–3-кратною кількістю води (у разі використання розчинників, що змішуються з водою, таких, як ацетон, діоксан, ДМСО, ДМФА, N-метилпіролідон, піридин, оцтова кислота). При застосуванні органічних розчинників, що не змішуються з водою (дихлоретан, хлороформ, бензол, толуол, хлорбензол, о-дихлорбензол), після закінчення реакції масу підкислюють соляною або оцтовою кислотою до рН 5–6 і розчинник відганяють з водяною парою. Не розчинні у воді сульфонаміди відділяють шля-

хом фільтрування, а розчинені сульфонаміди – часткового випаровування водного розчину, що утворився після відгонки органічного розчинника з водяною парою.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. Вихідний метилурацилсульфохлорид отримували за методикою [5, 6], аміни очищали шляхом перегонки або кристалізації з підходящого розчинника до отримання хімічно чистих препаратів. Чистоту одержаних сульфонамідів перевіряли хроматографічно на пластинках Silufol-254. Будову отриманих сульфонамідів підтверджували за допомогою елементного аналізу, ПМР- та ІЧ-спектроскопії.

6-Метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-сульфонамід (IIIa). У 3-горлій колбі з мішалкою, зворотним холодильником і контактним термометром в 40 мл води розчинили 3,5 мл 20 % розчину аміаку (0,038 моль). До отриманого розчину аміаку при розмішуванні протягом 1 год невеликими порціями додали 4,71 г (0,021 моль) метилурацилсульфохлориду (II), підтримуючи температуру реакційної маси 10 °С. Після витримки протягом 1 год реакційну масу залишили на ніч. До реакційної маси додали активоване вугілля, нагріли до 80 °С і гарячим відфільтрували. Фільтрат випарували на водяній бані досуха. Отриманий безбарвний осад перекристалізували з 15 мл гарячої води. Виділено 4,17 г (96,7 % від теоретичного), Т. пл. 292–293 °С.

ПМР (м.д.): $\delta(\text{SO}_2\text{NH}_2)$ 6,28 (2H, м); $\delta(\text{CH}_3)$ 2,38 (3H, м) $\delta(\text{NH})$ 92, 9,94.

В аналогічних умовах із метиламіну отримали *N*,6-диметил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-сульфонамід (IIIb).

ПМР (м.д.): $\delta(\text{SO}_2\text{NHCH}_3)$ 7,74 (NH, м); $\delta(\text{NCH}_3)$ 2,78 (3H, м).

ІЧ (см⁻¹): 555 – маятникові коливання SO₂; 565 – деформаційні коливання SO₂; 845 – $\nu(\text{S-N})$; 1060 – $\nu(\text{CH}_3)$; 1165 – $\nu_s(\text{SO}_2)$; 1320 – $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$.

З диметиламіну (CH₃)₂NH отримали *N,N*,6-триметил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-сульфонамід (IIIc).

ІЧ (см⁻¹): 550 – деформаційні коливання SO₂; 990 – $\nu(\text{S-N}(\text{CH}_3)_2)$; 1145, 1195, 1260 – $\nu(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$; 1165 – $\nu_s(\text{SO}_2)$; 1335 – $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$.

N-Етил-6-Метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-сульфонамід (IIIc). У 25 мл води розчинили 2,5 мл (0,043 моль) етиламіну й 1,0 г безводного ацетату натрію. До отриманого розчину при розмішуванні невеликими порціями додали 2,24 г (0,01 моль) сульфохлориду (II). Одержану реакційну масу розмішували при кімнатній температурі протягом 3–5 год (до

Таблиця 1 – Фізико-хімічні властивості 6-метилурацил-(N-алкіл)сульфонамідів

Сполука	R, R ₁	Вихід, %	Т. пл., °C	Знайдено, %				Формула	Вирахувано, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
IIIa	H,	96,7	292–293	29,17	3,41	20,58	15,73	C ₅ H ₇ N ₃ O ₄ S	29,27	3,44	20,48	15,62
	H			29,31	3,37	20,42	17,91					
IIIb	H,	94,5	238–239	33,08	4,19	19,11	14,69	C ₆ H ₉ N ₃ O ₄ S	32,87	4,14	19,17	14,62
	CH ₃			33,97	4,08	19,03	14,78					
IIIc	CH ₃ ,	90,1	316–318	36,15	4,70	18,00	13,87	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	36,05	4,75	18,01	13,74
	CH ₃			35,94	4,66	18,21	13,64					
IIId	H,	89,4	289–290	36,12	4,71	18,10	13,88	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	36,05	4,75	18,01	13,74
	CH ₂ CH ₃			36,00	4,82	17,92	13,67					
IIIe	H,		>320	33,78	4,51	16,89	13,00	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₅ S	33,73	4,45		13,08
	CH ₂ CH ₂ OH			33,84	4,42		13,24					
IIIff	H,	88,5	209–210,5	34,56	4,09	15,19	11,65	C ₈ H ₉ N ₃ O ₆ S	31,94	3,45	15,96	12,18
	CH ₂ CO ₂ H			34,71	3,94	15,27	11,74					
IIIgg	C ₂ H ₅ ,		325–326	41,31	5,86	16,00	12,42	C ₉ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	41,37	5,78	16,08	12,27
	C ₂ H ₅			41,46	5,80	15,92	12,31					
IIIhh	CH ₂ CH ₂ OH	84,6	> 310	36,96	5,05	14,44	11,09	C ₉ H ₁₅ N ₃ O ₆ S	36,86	5,15	14,33	10,93
	CH ₂ CH ₂ OH			7,00	5,11	14,23	11,22					
IIIii	CH ₂ CH ₂ Cl	86,8	278–279	32,65	3,99	12,70	6,88	C ₉ H ₁₃ C ₁₂ N ₃ O	32,74	3,97	12,72	6,71
	CH ₂ CH ₂ Cl			32,84	4,04	12,83	6,67					
IIIjj	H	84,7	288–290	39,49	4,90	13,76	10,67	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₆ S	39,34	4,95	13,76	10,50
	-(CH ₂) ₃ OCH ₃			39,27	4,97	13,84	10,44					
IIIkk	H,	78,0	255–256	45,19	6,94	17,56	10,01	C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	45,27	6,96	17,60	10,07
	-(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂			45,14	7,02	17,50	10,19					
IIIll	H,	91,0	315–316,5	33,69	3,42	13,00	10,09	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₈ S	33,65	3,45	13,08	9,98
	-(CH ₂) ₃ CO ₂ H			3,49	13,21	10,24						
IIIlm	H,	94,6	309–310,5	32,09	3,41	15,89	12,28	C ₇ H ₉ N ₃ O ₆ S	34,66	4,00	15,16	11,56
	-CH(CO ₂ H)CH ₂ CO ₂ H			32,14	3,47	16,09	12,34					
V		92,8	291–292	49,18	4,43	17,81	8,28	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	49,03	4,38	17,87	8,18
				49,00	4,47	17,96	8,11					

зникнення сульфохлориду по хроматограмі). Наступного дня до розчину додали активоване вугілля, нагріли до 80 °С і гарячим відфільтрували. Фільтрат випарували на 1/2 об'єму. Отримано 4,1 г (89,4 %), Т. пл. 289–290 °С.

ПМР (м.д.): $\delta(\text{SO}_2\text{NH})$ 7,48 (1H, м); $\delta(\text{CH}_2)$ 2,86 (2H) $\delta(\text{CH}_3)$ 2,30, 1,14.

В аналогічних умовах із моноетаноламіну $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ отримали *N*-(2-гідроксиетил)-6-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-сульфонамід (IIIe). ПМР (м.д.): $\delta(\text{SO}_2\text{NH})$ 7,55 (1H); $\delta(\text{CH}_2)$ 2,96 (2H); $\delta(\text{CH}_2)$ 3,50; $\delta(\text{CH}_3)$ 2,34 (3H); $\delta(\text{CH}_2)$ 2,30; $\delta(\text{OH})$ 3,62 (1H).

З діетиламіну одержали *N,N*-діетил-6-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-сульфонамід (IIIg); із діетаноламіну отримали *N,N*-bis(2-гідроксиетил)-6-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-сульфонамід (IIIg); із bis(2-хлоретил)аміну $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ [12] одержали *N,N*-bis(2-хлоретил)-6-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-сульфонамід (IIIh), $R_f = 0,38$ (BuOH:PrOH:H₂O:NH₄OH – 10:5:4:1).

{[(6-Метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-іл)сульфоніл]аміно} оцтова кислота (III*). У 15 мл піридину розчинили 0,9 г гліцину і 0,9 г ацетату натрію. До отриманого розчину при розмішуванні додали 2,24 г (0,01 моль) 6-метилурацил-5-сульфохлориду в 10 мл діоксану. Одержану суспензію розмішували 4 год (до відсутності сульфохлориду). Наступного дня реакційну масу нагріли до повного розчинення осаду і випарували до об'єму 5 мл. Після охолодження осад відфільтрували, промили невеликою кількістю води і спиртом. Отримано 1,95 г (74,0 %) (IIIf), Т. пл. 208,5–210 °С, $R_f = 0,54$ (BuOH:PrOH:H₂O:NH₄OH – 10:5:4:1).

Аналогічно з β -амінопропіонової кислоти $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ одержали 3-{[(6-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-іл)сульфоніл]аміно} пропіонову кислоту (III). Вихід 82,3 %, Т. пл. 316–316,5 °С (із льодяної оцтової кислоти); з аспарагінової кислоти $\text{HOCCN}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ отримали 2-{[(6-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-іл)сульфоніл]аміно}бутандіову кислоту (IIIm). Вихід 86,5 %, Т. пл. 310–311,5 °С (AcOH).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Драч Б. С. Синтез азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов / Б. С. Драч, В. С. Броварец, О. Б. Смолий. – К. : Наукова думка, 1992. – 260 с.
2. Кудрин А. Н. Фармакология с основами патофизиологии / А. Н. Кудрин. – М. : Медицина, 1977. – 550 с.
3. Машковский А. Д. Лекарственные препараты : справочник / А. Д. Машковский. – Харьков, Тор-

N-5-(1,5-Диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідрол-1Н-4-піразоліл)-6-метилурацил-5-сульфонамід (V). У 45 мл ДМФА розчинили 5,75 г (0,025 моль) 4-аміноантипірину і 2,75 г поташу. До отриманого розчину при розмішуванні по краплях додали 5,90 г (0,026 моль) 4-аміноантипірину в 35 мл діоксану. Реакційну масу протягом 2–2,5 год нагрівали при 75–80 °С (до відсутності сульфохлориду по хроматограмі). Гарячим розбавили гарячою водою до помутніння розчину і залишили для охолодження. Після охолодження осад, що випав, відфільтрували, промили водою, спиртом і висушили. Отримано 8,3 г (84,8 %), Т. пл. 288–289 °С (з AcOH).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. З метою вивчення біологічної активності отриманих сульфонамідів вибірково досліджували їх вплив на розмноження збудників кишкової групи інфекцій. Так, наприклад, сульфонамід (V) практично повністю припиняє ріст стафілококів і кишкової палички. Протимікробну активність вивчали *in vivo* методом “серійних розведень” і оцінювали за мінімальною бактеріостатичною активністю сполуки, яка виражається в мкг/мл [2]. Для цього на живильне середовище робили посів збудників кишкової групи інфекцій з розведенням 10^6 концентрації, наприклад *Escherichia Coli-055* – збудника гастроентероколіту, *Salmonella typhsurnsum* – збудника сальмонельозу, а також *Shigella flexeri* – збудника дизентерії. Більшість із запропонованих сульфонамідів показали себе як перспективні інгібітори збудників інфекцій.

ВИСНОВКИ. 1. Вивчено синтез *N*-заміщених сульфонамідів на основі метилурацил-сульфохлориду.

2. Показано, що більшість отриманих сульфонамідів не токсичні та є біологічно активними.

3. Будову одержаних сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

син, 1998. – Т. 1. – 560 с.

4. Пат. 75516 Україна С07D 239/69. Похідні 6-метил-2,4-дигідроксипіримідин-5-сульфонамідів і спосіб їх одержання / Погорелова І. П., Ісак О. Д., Потапенко Е. В. ; опубл. 17.04.06, Бюл. № 4.

5. Пат. 2087471 РФ, МКИ С07D239/54. Спосіб получения 6-метилурацил-5-сульфохлорида / Макаров В. В., Широкогорлова Е. А., Дробышева Н. Е. и др. ; опубл. 20.08.97.

6. Погорелова И. П. Синтез 6-метилурацил-5-сульфохлорида / И. П. Погорелова, В. Д. Орлов, А. Д. Исак // Журн. прикл. химии. – 2006. – **79** (4). – С. 639–641.

7. Рубцов М. В. Синтетические химико-фармацевтические препараты / М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков. – М. : Медицина, – 1971. – 330 с.

8. Синтез 6-метилурацил-5-сульфонамідів та їх біологічна активність / І. П. Погорелова, О. Д. Исак, Г. П. Єсіпова [та ін.] // Вісник фармації. – 2004. – **1** (37). – С. 20–23.

9. Хромов-Борисов Н. В. Синтез и превращение производных пириимидина. IX. Сульфопроизводные цитозина, 4-метилцитозина и урацила / Н. В. Хромов-Борисов, Р. А. Карпинская // ЖОХ. –

1957. – **27**. – С. 2518–2521.

10. Эльдерфилд Р. Гетероциклические соединения / Р. Эльдерфилд. – М. : Изд-во ИЛ, 1960. – Т. 6. – 612 с.

11. Elderfield R. E. Synthesis of potential Anticancer Agents. XI. Synthesis and Reactions of Derivatives of 6-methyluracil-5-sulfonic acid / R. E. Elderfield, R. N. Prasad // J. Org. Chem. – 1961. – **26** (10). – P. 3863–3867.

12. Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids / A. D. Isak, I. P. Pogorelova, L. A. Shemchuk, T. S. Bibik. – Moscow : Iridium Press, 2001. – **2**. – P. 105.

13. Pyrimidine sulfonamides and their derivatives; Synthesis and biological activity / A. D. Isak, I. P. Pogorelova, N. F. Tyupalo, V. A. Isak // Nitrogen-Containing Heterocycles. Moscow, ICSPF, 2006. – **1**. – P. 309–313.

А. Д. Исак, Е. В. Моспанова, О. О. Науменко
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

ВОСТОЧНОУКРАИНСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ В. ДАЛЯ, РУБЕЖНОЕ

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 6-МЕТИЛ-2,4-ДИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-СУЛЬФОАМИДА И ЕГО N-ПРОИЗВОДНЫХ

Резюме

Синтезированы N-замещенные сульфонамиды на основе метилурацилсульфохлорида и изучена биологическая активность полученных соединений по отношению к возбудителям кишечных инфекций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метилурацил, метилурацилсульфохлорид, метилурацилсульфонамиды, биологическая активность.

O. D. Isak, O. V. Mospanova, O. O. Naumenko
V. DAL EAST-UKRAINIAN NATIONAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGIES (RUBIZHNE)

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 6-METHYL-2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROPYRIMIDINE-5-SULFONAMIDE AND ITS N-DERIVATIVES

Summary

N-substituted methyluracil-based sulfonamides have been synthesized and biological activity of the obtained compounds against causative agents of intestinal infections has been studied.

KEY WORDS: methyluracil, methyluracil sulfochloride, methyluracil sulphonamides, biological activity.

Отримано 15.03.11

Адреса для листування: О. Д. Исак, вул. Кірова, 25, кв. 6, Рубіжне, 93009, Україна.