Синтез новых циклических производных 2-тиоурацила - потенциальных психотропных лекарственных веществ

Озеров А. А., Муриити А. К.

Волгоградский государственный медицинский университет

Химическая структура 2-тиоурацила представляет собой ценный объект для дальнейшей химической модификации, поскольку наличие в этой молекуле четырех нуклеофильных центров (атомы азота N1 и N3, экзоциклический атом серы и атом углерода в положении 5 пиримидиновой системы) обеспечивает широкие возможности для проведения разнообразных реакций замещения и циклизации. Многие производные, получаемые на основе 2-тиоурацила, представляют интерес в качестве фармакологически активных веществ, в том числе обладающих психотропными свойствами.

С целью расширения синтетических возможностей и вариантов структурной модификации производных урацила, нами исследовано взаимодействие различных 2-тиоурацилов с терминальными дигалоидалканами, протекающее как S,N-циклоалкилирование. Реакцию проводили путём однореакторной конденсации 2-тиоурацилов с 1,2-дибромбутаном, 1,3-дибромпропаном и 1,4-дибромбутаном в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия при интенсивном перемешивании при температуре 85-90 С в течение 2 ч.

Следующей стадией синтеза стало селективное введение аминосодержащего заместителя в положение, соответствующее С-5 пиримидиновой системы. Синтез аминопроизводных был осуществлен в два этапа. Первоначально полученные тиазолопиримидины, пиримидотиазины и пиримидотиазепины были превращены в соответствующие производные 5-бромурацила путем прямого бромирования эквимолярным количеством брома в среде 50 % водной уксусной кислоты при температуре 40-50 С. Реакция бромирования протекает исключительно селективно и быстро, не сопровождается окислением атома серы, и целевые бромпроизводные, содержащие тиазолидиновый и тетрагидротиазиновый циклы, легко кристаллизуются при охлаждении реакционной массы.

На втором этапе нами были использованы методы прямого аминирования. Аминирование 6-бром-7-метил-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она морфолином было осуществлено путем кипячения в среде его избытка (температура реакции 123-125 С) в течение 1 ч. Целевой продукт - 6-(N-морфолино)-7-метил-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он был выделен в виде светло-желтого кристаллического вещества с выходом 85 % после отгонки избытка морфолина в вакууме и перекристаллизации из диметилформамида.

Успешный синтез с высоким выходом 6-(N-морфолино)-7-метил-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она позволил включить в реакцию аминирования другие производные 2-тиоурацила, в частности, бромзамещенные пиримидотиазины, пиримидотиазепины а также другие пиримидотиазолы, содержащие дополнительные заместители в положениях С-6 исходного пиримидинового цикла (фенил, аминогруппа). Обнаружено, что при наличии аминогруппы в бромпроизводных пиримидотиазолов, пиримидотиазинов, пиримидотиазепинов реакция аминирования не идет даже при значительном увеличении времени их кипячения с избытком амина, что может быть объяснено мощным донорным эффектом аминогруппы, понижающим подвижность галогена в сопряженной пиримидиновой системе. В качестве вторичных гетероциклических аминов, помимо морфолина, были использованы пирролидин, пиперидин, пиперазин, N-метилпиперазин и N-фенилпиперазин. Вследствие высокой температуры кипения N-фенилпиперазина реакцию его участием осуществляли при кипячении в среде изобутилового спирта. Химическое строение полученных веществ доказано ИК и ПМР спектроскопией. Чистота и индивидуальность веществ подтверждены методом тонкослойной хроматографии.

Полученные нами конденсированные производные 2-тиоурацила, дополнительно замещенные в положениях С-5 и С-6 пиримидиновой системы, представляют собой перспективные объекты для фармакологического скрининга, а также новую оригинальную гетероциклическую основу для дальнейшей химической модификации в диазиновом ряду.

6-Бром-7-метил-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он. К раствору 4,0 г (23,8 ммоль) 7-метил-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она в смеси 20 мл воды и 20 мл уксусной кислоты при интенсивном перемешивании при температуре 40 - 50 С добавляют в течение 5 мин раствор 1,3 мл (25,4 ммоль) брома в 5 мл уксусной кислоты, перемешивают при той же температуре еще 10 мин (до обесцвечивания раствора), охлаждают до комнатной температуры и выдерживают в течение суток в холодильнике. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 20 мл холодной воды, сушат на воздухе и получают 4,9 г белого игольчатого кристаллического вещества, выход 83 %, Т. пл. 208 - 211 С.