

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ УРАЦИЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Курочкин Н. Н., Тараров В. И., Дреничев М. С., Михайлов С. Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия (119991, Москва, ул. Вавилова, 32), e-mail: smikh@eimb.ru

N1-Алкилированные производные урацила обладают широким спектром биологической активности. Эти соединения проявляют противоопухолевую, антибактериальную, антимикробную и противовирусную активность. Основными методами получения этих соединений являются алкилирование N3-бензоилурацила, алкилирование триметилсилильных производных урацила, а также прямое алкилирование урацила. Два первых метода, как правило, приводят к продуктам N1-алкилирования, но включают дополнительные стадии блокирования и деблокирования. В настоящей работе предложен удобный метод мягкого и селективного N1-алкилирования урацила, тимина и их аналогов в ДМФ в присутствии ДБУ в качестве основания. Реакция протекает в гомогенных условиях при комнатной температуре. Побочный продукт N1,N3-бис-алкилирования легко удаляется адсорбционной хроматографией на силикагеле. Синтезирован широкий ряд биологически важных производных пиримидинов. Все соединения охарактеризованы спектрами ЯМР и УФ.

Ключевые слова: урацил, алкилирование, региоселективность.

REGIOSELECTIVE ALKYLATION OF URACIL DERIVATIVES

Kurochkin N. N., Tararov V. I., Drenichev M. S., Mikhailov S. N.

Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow, Russia (Vavilov str., 32 Moscow 119991), e-mail: smikh@eimb.ru

The N1-alkylated derivatives of uracil possess the wide spectrum of biological activity. These compounds manifest antitumor, antibacterial, antimicrobial and antiviral activity. The basic methods of their preparation are: the alkylation of N3-benzoyluracil, the alkylation of the trimethylsilyl derivatives of uracil, and direct alkylation of uracil. First two methods, as a rule, yield the N1-alkylated products, but require the additional steps of blocking and deblocking. In the present communication mild and selective method for N1-alkylation of uracil, thimine and their analogs has been developed. The reaction was carried out at room temperature in DMF in the presence of DBU as a base. The reaction was homogeneous, and the side product of N1, N3-bis-alkylation could be easily separated by absorption chromatography on silica gel. A series of biologically important pyrimidine derivatives were synthesized. All prepared compounds were characterized with NMR and UV spectra.

Key words: uracil, alkylation, regioselectivity.

N1-Алкилированные производные урацила обладают широким спектром биологической активности [1,2]. Эти соединения проявляют противоопухолевую, антибактериальную, антимикробную и противовирусную активность. Основными методами получения этих соединений являются (а) алкилирование N3-бензоилурацила [3], (б) алкилирование триметилсилильных производных [4], а также (в) прямое алкилирование урацила [5]. Метод а является единственным, дающим исключительно продукт N1-алкилирования. При использовании метода б, как правило, образуются преимущественно N1-производные; образование значительных количеств продуктов N3-алкилирования наблюдается при наличии заместителей в положении б урацила. Оба эти метода требуют дополнительных стадий блокирования и деблокирования.

Наиболее простым в экспериментальном плане является метод *в*. К недостатку метода можно отнести образование побочных N1,N3-бис замещенных продуктов, но они достаточно легко могут быть отделены от основного продукта с помощью адсорбционной хроматографии на силикагеле. Алкилирование по методу *в* проводят в биполярных растворителях, таких как диметилформамид и диметилсульфоксид. Следует отметить, что реакция не идет в отсутствие основания. Алкилирование производных урацила проводят в присутствии карбонатов калия или натрия, также используют натриевые соли нуклеиновых оснований. В этих случаях реакция протекает в гетерогенных условиях. Несмотря на предпринятые недавно попытки выяснить закономерности образования побочных N1,N3-бис замещенных продуктов [5], успех региоселективного алкилирования определяется методом проб и ошибок.

Для алкилирования урацила мы решили заменить традиционные основания (карбонаты и гидриды щелочных металлов) ДБУ (1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен). Недавно было показано, что ДБУ является удобным основанием для алкилирования аденина и 5-замещенных урацилов [6]. Следует отметить, что в присутствии ДБУ реакции, проведенные в данной работе, протекают гомогенно.

В таблице представлены результаты алкилирования некоторых пириимидинов широким рядом алкилбромидов и тозилатов в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии ДБУ (схема 1). Реакции протекают в течение нескольких часов в гомогенной среде при комнатной температуре. Продукты N1-алкирования были выделены препаративной колоночной хроматографией с выходами от умеренных до хороших. Во всех случаях наблюдалось образование побочных N1,N3-бис замещенных продуктов в количествах, не превышающих 20 %.

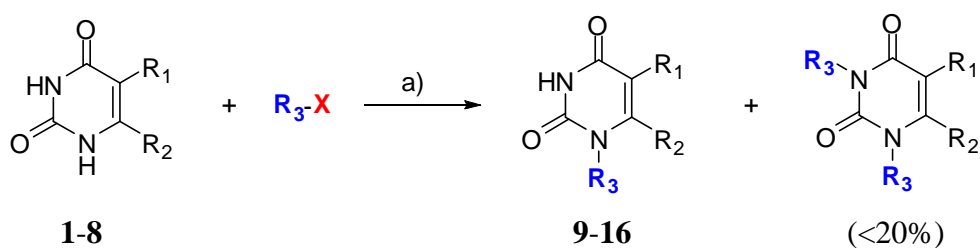


Схема 1. R₁, R₂, R₃ приведены в таблице 1. Условия реакции (а) приведены в сноске под таблицей 1

Структура синтезированных соединений **9-16** согласуется с данными ¹H и ¹³C-ЯМР спектров и масс-спектров. В спектрах ¹H-ЯМР пириимидинов **9-12** присутствует характеристический сигнал протона при N3-атоме: уширенный синглет в области 11.80-8.40 м.д. Сигналы протонов метиленового звена при N1 атоме разрешаются в виде синглета

(производные **9**, **10б-в**, **13в**, **14б**), дублета (ацетиленовые производные **10а**, **11-13б**, **15-16б**, а также изопреноиды **11-16а**), триплета (фенилэтильные производные **13г** и **14в**, производные **11-12в**, **13е**), либо имеют более сложную мультиплетность (3-фенилпропильные производные **13д**, **14г**). Химические сдвиги и мультиплетность сигналов других протонов подтверждают наличие в составе синтезированных соединений указанных структурных фрагментов. Направление присоединения алкильного остатка определяется с помощью УФ-спектров при различных рН в воде. В случае N1-замещенных соединений **9-16** при переходе от рН 7 к рН 13 происходит резкое уменьшение экстинкции в максимуме поглощения при 260–290 нм. Для N1,N3-дизамещенных пиримидинов такого изменения УФ-спектров при изменении рН не наблюдается.

Таблица 1. Алкилирование пиримидинов в присутствии ДБУ^{а)}

Исходный пиримидин	R ₃ X	Продукт (выход в %)
урацил (1)	PhCH ₂ Br	9 (54)
	CH≡CCH ₂ Br	10а (49)
тимин (2)	PhCH ₂ OCH ₂ Cl	10б (36)
	PhCH ₂ Br	10в (53)
5-этилурацил (3)	Me ₂ C=CHCH ₂ Br	11а (31)
	CH≡CCH ₂ Br	11б (33)
	BzOCH ₂ C≡CCH ₂ OTs	11в (38)
5-изо-пропилурацил (4)	Me ₂ C=CHCH ₂ Br	12а (31)
	CH≡CCH ₂ Br	12б (35)
	BzOCH ₂ C≡CCH ₂ OTs	12в (28)
5-иодурацил (5)	Me ₂ C=CHCH ₂ Br	13а (80)
	CH≡CCH ₂ Br	13б (44)
	PhCH ₂ OCH ₂ Cl	13в (52)
	PhCH ₂ CH ₂ OTs	13г (40)
	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ OTs	13д (64)
	BzOCH ₂ C≡CCH ₂ OTs	13е (54)
	PhCH ₂ Br	13ж (71)
Me ₂ CHBr	13з (47)	
5-бромуррацил (6)	Me ₂ C=CHCH ₂ Br	14а (68)
	PhCH ₂ OCH ₂ Cl	14б (33)
	PhCH ₂ CH ₂ OTs	14в (46)
	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ OTs	14г (51)
5-этил-6-хлорурацил (7)	Me ₂ C=CHCH ₂ Br	15а (82)
	CH≡CCH ₂ Br	15б (67)
5-изо-пропил-6-хлорурацил (8)	Me ₂ C=CHCH ₂ Br	16а (82)
	CH≡CCH ₂ Br	16б (75)

^{а)} условия алкилирования: ДМФ, комнатная температура, соотношение пиримидин/ДБУ/R₃X = 1:1; реакции выполнялись в масштабе 1.1–4.7 ммоль.

Разработан удобный метод получения N1-монозамещенных производных урацила в присутствии ДБУ в ДМФА. Реакции протекают в течение нескольких часов в гомогенной среде при комнатной температуре. Продукты N1-алкилирования были выделены препаративной колоночной хроматографией с выходами от умеренных до хороших.

Экспериментальная часть

ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker AMX 400 (Германия) при 300 К. Химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях относительно внутреннего стандарта – тетраметилсилана (δ 0 м.д.). Величины констант спин – спинового взаимодействия (КССВ, J) измерены в герцах (Гц). При описании спектров ^1H -ЯМР приняты следующие сокращения: с – синглет, ус – уширенный синглет, д – дублет, дд – дублет дублетов, т – триплет, к – квартет, кд – квартет дублетов, септ – септет, м – мультиплет. УФ-спектры снимали на приборе Cary 300 UV/VIS Varian (Австралия). Препаративную адсорбционную хроматографию проводили на колонках с силикагелем (0,06–0,20мм), тонкослойную хроматографию – на Alugram Sil G/UV 254 (Macherey-Nagel). Обнаружение веществ вели в УФ при 254 нм. Элюирующие системы: метиленхлорид (А), метиленхлорид – этанол, 100:1 (В); метиленхлорид – этанол, 100:2 (С); метиленхлорид – этанол, 20:1 (D).

Общая методика алкилирования

К раствору 1.0 ммоль 1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундец-7-ена в 3.0 мл сухого ДМФА добавляли 1.0 ммоль урацила (или его производного) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре до образования гомогенного раствора. К полученному раствору при перемешивании добавляли 1.0 ммоль алкилирующего реагента. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После завершения алкилирования растворитель упаривали в вакууме, остаток разбавляли метиленхлоридом (50 мл), переносили в делительную воронку и промывали водой (35 мл). Водный слой экстрагировали метиленхлоридом (4x15 мл). Экстракты объединяли, промывали водой (4x40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме досуха. Остаток наносили на колонку с силикагелем (30 мл). Колонку промывали системой А, продукты элюировали системами В и С. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали в вакууме досуха.

1-Бензилурацил (9). R_f 0.50 (D). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8.73 ус (1H, N(3)H), 7.34-7.19 м (5H, Ph), 7.08 д (1H, $^3J_{6\text{H},5\text{H}} = 7.9$ Гц, 6H), 5.62 дд (1H, $^3J_{5\text{H},6\text{H}} = 7.9$ Гц, $^4J_{5\text{H},\text{N}(3)\text{H}} = 1.8$ Гц, 5H), 4.84 с (2H, CH_2).

1-(2-Пропинил)тимин (10a). R_f 0.45 (D). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8.84 ус (1H, N(3)H), 7.18 к (1H, $^4J_{6\text{H},5\text{-CH}_3} = 1.2$ Гц, 6H), 4.46 д (2H, $^4J_{\text{CH}_2,\text{CH}} = 2.6$ Гц, CH_2), 2.39 т (1H, $^4J_{\text{CH}_2,\text{CH}} = 2.6$ Гц, CH), 1.89 д (3H, $^4J_{5\text{-CH}_3,6\text{H}} = 1.2$ Гц, 5- CH_3).

1-(Бензилоксиметил)тимин (10б). R_f 0.41 (D) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8.50 ус (1H, N(3)H), 7.34-7.20 м (5H, Ph), 7.03 к (1H, ⁴J_{6H,5-CH3} = 1.2 Гц, 6H), 5.14 с (2H, CH₂N), 4.55 с (2H, CH₂O), 1.84 д (3H, ⁴J_{5-CH3,6H} = 1.2 Гц, 5-CH₃).

1-Бензилтимин (10в). R_f 0.53 (D). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8.59 ус (1H, N(3)H), 7.35-7.17 м (5H, Ph), 6.90 к (1H, ⁴J_{6H,5-CH3} = 1.2 Гц, 6H), 4.82 с (2H, CH₂), 1.81 д (3H, ⁴J_{5-CH3,6H} = 1.2 Гц, 5-CH₃).

1-(3-Метил-2-бутенил)-5-этилурацил (11а). R_f 0.46 (D). ¹H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃): 8.93 ус (1H, NH), 6.89 д (1H, ⁴J_{6H,CH2} = 1.1 Гц, 6H), 5.22 м (1H, ³J_{CH,CH2} = 7.3 Гц, ⁴J_{CH,CH3} = 1.4 Гц, CH), 4.31 д (2H, ³J_{CH2,CH} = 7.3 Гц, CH₂), 2.35 кд (1H, ³J_{CH2,CH3} = 7.4 Гц, ⁴J_{CH2,6H} = 1.1 Гц, CH₂), 1.78 д (3H, ⁴J_{CH3,CH} = 1.4 Гц, CH₃), 1.76 ус (3H, CH₃), 1.12 т (3H, ³J_{CH3,CH2} = 7.4 Гц, CH₃). ¹³C ЯМР (100.61 МГц, CDCl₃): 163.89 (C4), 151.03 (C2), 139.27 (C=), 138.96 (C6), 116.64 (C5), 118.10 (CH=), 45.40 (CH₂), 25.86 (CH₃), 20.19 (CH₂), 18.20 (CH₃), 13.02 (CH₃).

1-(2-Пропинил)-5-этилурацил (11б). R_f 0.44 (D). ¹H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃): 9.00 ус (1H, NH), 7.19 ус (1H, 6H), 4.55 д (2H, ⁴J_{CH2,CH} = 2.5 Гц, CH₂), 2.46 т (1H, ⁴J_{CH,CH2} = 2.5 Гц, CH), 2.39 к (2H, ³J_{CH2,CH3} = 7.5 Гц, CH₂), 1.15 т (3H, ³J_{CH3,CH2} = 7.5 Гц, CH₃). ¹³C ЯМР (100.61 МГц, CDCl₃): 163.60 (C4), 150.44 (C2), 137.70 (C6), 117.54 (C5), 76.53 (C≡), 75.24 (CH≡), 36.85 (CH₂), 20.21 (CH₂), 12.89 (CH₃).

1-(4-Бензоилокси-2-бутинил)-5-этилурацил (11в). R_f 0.41 (D). ¹H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃): 8.44 ус (1H, NH), 8.09-8.03 м (2H, Bz), 7.63-7.42 м (3H, Bz), 7.19 д (1H, ⁴J_{6H,CH2} = 1.1 Гц, 6H), 4.96 т (2H, ⁵J_{CH2,CH2} = 2.0 Гц, CH₂N), 4.60 т (2H, ⁵J_{CH2,CH2} = 2.0 Гц, CH₂O), 2.38 кд (2H, ³J_{CH2,CH3} = 7.5 Гц, ⁴J_{CH2,6H} = 1.1 Гц, CH₂), 1.14 т (3H, ³J_{CH3,CH2} = 7.5 Гц, CH₃).

5-Изопропил-1-(3-метил-2-бутинил)урацил (12а). R_f 0.47 (D). ¹H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃): 8.80 ус (1H, NH), 6.86 д (1H, ⁴J_{6H,CH} = 0.9 Гц, 6H), 5.23 м (1H, ³J_{CH,CH2} = 7.3 Гц, ⁴J_{CH,CH3} = 1.4 Гц, CH), 4.31 д (2H, ³J_{CH2,CH} = 7.3 Гц, CH₂), 2.89 м (1H, ³J_{CH,CH3} = 7.3 Гц, ⁴J_{CH,6H} = 0.9 Гц, CH), 1.77 д (3H, ⁴J_{CH3,CH} = 1.4 Гц, CH₃), 1.76 ус (3H, CH₃), 1.14 д (6H, ³J_{CH3,CH} = 7.3 Гц, CH₃). ¹³C ЯМР (100.61 МГц, CDCl₃): 163.43 (C4), 150.80 (C2), 139.25 (C=), 138.01 (C6), 121.03 (C5), 118.11 (CH=), 45.55 (CH₂), 25.96 (CH₃), 25.85 (CH₃), 21.68 (2XCH₃), 18.21 (CH=).

5-Изопропил-1-(2-пропинил)урацил (12б). R_f 0.46 (D). ¹H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃): 9.04 ус (1H, NH), 7.15 ус (1H, 6H), 4.55 д (2H, ⁴J_{CH2,CH} = 2.6 Гц, CH₂), 2.92 септ (1H, ³J_{CH,CH3} = 6.9 Гц, CH), 2.46 т (1H, ⁴J_{CH,CH2} = 2.6 Гц, CH), 1.17 д (6H, ³J_{CH3,CH} = 6.9 Гц, CH₃). ¹³C ЯМР (100.61 МГц, CDCl₃): 163.27 (C4), 150.32 (C2), 136.82 (C6), 121.94 (C5), 76.54 (C≡), 75.22 (CH≡), 36.94 (CH₂), 21.64 (2XCH₃), 26.07 (CH).

1-(4-Бензоилокси-2-бутинил)-5-изопропилаурацил (12в). R_f 0.41 (D). ¹H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃): 8.44 ус (1H, NH), 8.09-8.02 м (2H, Bz), 7.62-7.42 м (3H, Bz), 7.15 д (1H, ⁴J_{6H,CH} = 1.0

Гц, 6H), 4.96 т (2H, $^5J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 2.0$ Гц, CH_2N), 4.60 т (2H, $^5J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 2.0$ Гц, CH_2O), 2.91 м (1H, $^3J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 6.9$ Гц, $^4J_{\text{CH},6\text{H}} = 1.0$ Гц, CH), 1.16 д (6H, $^3J_{\text{CH}_3,\text{CH}} = 6.9$ Гц, CH_3).

5-Иод-1-(3-метил-2-бутенил)урацил (13а). R_f 0.45 (D). ^1H ЯМР (400.13 МГц, DMCO-D_6): 11.57 ус (1H, NH), 8.09 с (1H, 6H), 5.21 м (1H, $^3J_{\text{CH},\text{CH}_2} = 6.9$ Гц, $^4J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 1.2$ Гц, CH), 4.26 д (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}} = 6.9$ Гц, CH_2), 1.71 ус (6H, $^4J_{\text{CH}_3,\text{CH}} = 1.2$ Гц, CH_3). Т пл. = 146-148 °С (этанол).

УФ (рН 1-7): λ_{max} 291 nm (ϵ 7849); (рН 13): λ_{max} 281 nm (ϵ 6046).

5-Иод-1-(2-пропинил)урацил (13б). R_f 0.44 (D). ^1H ЯМР (400.13 МГц, DMCO-D_6): 11.73 ус (1H, NH), 8.23 с (1H, 6H), 4.50 д (2H, $^4J_{\text{CH}_2,\text{CH}} = 2.6$ Гц, CH_2), 3.41 т (1H, $^4J_{\text{CH},\text{CH}_2} = 2.6$ Гц, CH).

1-(Бензилоксиметил)-5-иодурацил (13в). R_f 0.40 (D). ^1H ЯМР (400.13 МГц, DMCO-D_6): 11.64 ус (1H, NH), 8.22 с (1H, 6H), 7.36-7.26 м (5H, Ph), 5.17 с (2H, CH_2N), 4.59 с (2H, CH_2O).

Т пл. = 149-151 °С (этанол). УФ (рН 1-7): λ_{max} 289 nm (ϵ 3144); (рН 13): λ_{max} 278 nm (ϵ 2392).

5-Иод-1-(2-фенилэтил)урацил (13г). R_f 0.46 (D). ^1H ЯМР (400.13 МГц, DMCO-D_6): 11.58 ус (1H, NH), 8.03 с (1H, 6H), 7.34-7.19 м (5H, Ph), 3.89 т (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.6$ Гц, CH_2N), 2.89 т (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.6$ Гц, CH_2Ph).

5-Иодо-1-(3-фенилпропил)урацил (13д). R_f 0.46 (D). ^1H ЯМР (400.13 МГц, DMCO-D_6): 11.53 ус (1H, NH), 8.16 с (1H, 6H), 7.30-7.14 м (5H, Ph), 3.71 т (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.2$ Гц, CH_2N), 2.58 т (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.8$ Гц, CH_2Ph), 1.92 м (2H, CH_2).

1-(4-Бензоилокси-2-бутинил)-5-иодурацил (13е). R_f 0.43 (D). ^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3): 8.64 ус (1H, NH), 8.11-8.04 м (2H, Bz), 7.89 ус (1H, 6H), 7.62-7.43 м (3H, Bz), 4.98 т (2H, $^5J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 1.9$ Гц, CH_2N), 4.62 т (2H, $^5J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 1.9$ Гц, CH_2O).

1-Бензил-5-иодурацил (13ж). R_f 0.42 (D). ^1H ЯМР (400.13 МГц, DMCO-D_6): 11.67 ус (1H, NH), 8.32 с (1H, 6H), 7.39-7.28 м (5H, Ph), 4.88 с (2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (100.61 МГц, DMCO-D_6): 160.90 (C4), 150.66 (C2), 149.66 (C6), 136.59 (C1 в Ph), 128.58 (C2 и C6 в Ph), 127.67 (C4 в Ph), 127.44 (C3 и C5 в Ph), 68.53 (C5), 50.44 (CH_2). Т пл. = 216-217 °С (этанол). УФ (рН 1-7): λ_{max} 292 nm (ϵ 7546); (рН 13): λ_{max} 282 nm (ϵ 5670).

5-Иодо-1-(2-пропил)урацил (13з). R_f 0.37 (D). ^1H ЯМР (400.13 МГц, DMCO-D_6): 11.53 ус (1H, NH), 8.12 с (1H, 6H), 4.61 септ (1H, $^3J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 6.9$ Гц, CH), 1.27 д (6H, $^3J_{\text{CH}_3,\text{CH}} = 6.9$ Гц, CH_3).

5-Бром-1-(3-метил-2-бутенил)урацил (14а). R_f 0.45 (D). ^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3): 11.70 ус (1H, NH), 8.10 с (1H, 6H), 5.22 м (1H, $^3J_{\text{CH},\text{CH}_2} = 6.9$ Гц, $^4J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 1.2$ Гц, CH), 4.27 д (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}} = 6.9$ Гц, CH_2), 1.71 ус (6H, CH_3). Т пл. = 146-148 °С (этанол). УФ (рН 1-7): λ_{max} 285 nm (ϵ 8487); (рН 13): λ_{max} 280 nm (ϵ 6361).

1-(Бензилоксиметил)-5-бром урацил (14б). R_f 0.40 (D). ^1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- D_6): 11.78 $\mu\text{с}$ (1H, NH), 8.24 с (1H, 6H), 7.37-7.24 м (5H, Ph), 5.18 с (2H, CH_2N), 4.60 с (2H, CH_2O). Т пл. = 146-148 °С (этанол). УФ (рН 1-7): λ_{max} 279 nm (ϵ 6620); (рН 13): λ_{max} 275 nm (ϵ 4614).

5-Бром-1-(2-фенилэтил)урацил (14в). R_f 0.47 (D). ^1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- D_6): 11.71 $\mu\text{с}$ (1H, NH), 8.06 с (1H, 6H), 7.34-7.19 м (5H, Ph), 3.90 т (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.6$ Гц, CH_2N), 2.90 т (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.6$ Гц, CH_2Ph).

5-Бром-1-(3-фенилпропил)урацил (14г). R_f 0.47 (D). ^1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- D_6): 11.66 $\mu\text{с}$ (1H, NH), 8.18 с (1H, 6H), 7.31-7.13 м (5H, Ph), 3.72 т (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.3$ Гц, CH_2N), 2.60 т (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2} = 7.8$ Гц, CH_2Ph), 1.92 м (2H, CH_2).

1-(3-Метил-2-бутенил)-6-хлор-5-этилурацил (15а). R_f 0.43 (D) ^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3): 8.76 $\mu\text{с}$ (1H, NH), 5.19 м (1H, $^3J_{\text{CH},\text{CH}_2} = 6.9$ Гц, $^4J_{\text{CH}_3,\text{CH}} = 1.2$ Гц, CH), 4.66 д (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}} = 6.9$ Гц, CH_2), 2.53 к (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7.5$ Гц, CH_2), 1.79 $\mu\text{с}$ (3H, CH_3), 1.74 $\mu\text{с}$ (3H, CH_3), 1.09 т (3H, $^3J_{\text{CH}_3,\text{CH}_2} = 7.5$ Гц, CH_3).

1-(2-Пропинил)-6-хлор-5-этилурацил (15б). R_f 0.43 (D) ^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3): 8.84 $\mu\text{с}$ (1H, NH), 4.84 д (2H, $^4J_{\text{CH}_2,\text{CH}} = 2.4$ Гц, CH_2), 2.55 к (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7.5$ Гц, CH_2), 2.34 т (1H, $^4J_{\text{CH},\text{CH}_2} = 2.4$ Гц, CH), 1.11 т (3H, $^3J_{\text{CH}_3,\text{CH}_2} = 7.5$ Гц, CH_3).

5-Изопропил-1-(3-метил-2-бутенил)-6-хлорурацил (16а). R_f 0.41 (D) ^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3): 8.92 $\mu\text{с}$ (1H, NH), 5.19 м (1H, $^3J_{\text{CH},\text{CH}_2} = 6.9$ Гц, $^4J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 0.9$ Гц, CH), 4.66 д (2H, $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}} = 6.9$ Гц, CH_2), 3.21 септ (1H, $^3J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 7.2$ Гц, CH), 1.78 $\mu\text{с}$ (3H, CH_3), 1.74 $\mu\text{с}$ (3H, CH_3), 1.29 д (6H, $^3J_{\text{CH}_3,\text{CH}} = 7.2$ Гц, CH).

5-Изопропил-1-(2-пропинил)-6-хлорурацил (16б). R_f 0.41 (D) ^1H ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- D_6): 11.65 $\mu\text{с}$ (1H, NH), 4.74 д (2H, $^4J_{\text{CH}_2,\text{CH}} = 2.4$ Гц, CH_2), 3.36 т (1H, $^4J_{\text{CH},\text{CH}_2} = 2.4$ Гц, CH), 3.12 септ (1H, $^3J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 7.0$ Гц, CH), 1.21 д (6H, $^3J_{\text{CH}_3,\text{CH}} = 7.0$ Гц, CH_3). УФ (рН 1-7): λ_{max} 271 nm (ϵ 9817); (рН 13): λ_{max} 269 nm (ϵ 7388).

Список литературы

1. Boncel S., Gondela A., Walczak K. Uracil as a Target for Nucleophilic and Electrophilic Reagents // Current Organic Synthesis. – 2008. – V. 5. – P. 365-396.
2. Zhan P., Chen X., Li D., Fang Z., De Clercq E., Liu X. HIV-NNRTIs: Structural Diversity, Pharmacophore Similarity, and Implications for Drug Design // Med. Res. Rev. – 2011. – P.1-72.
3. Zhou J., Shevlin P.B. A Short Synthesis of 1-Vinyluracil and 1-Vinylthymine // Synth. Comm. – 1997. – V. 27. – P. 3591-3597.

4. Valuev-Elliston V. T., Temburnikar K., Gurskaya G. V., Kochetkov S. N., Novikov M. S., Ivanova O. N., Ivanov A. V., Ozerov A. A., Pannecouque C., Balzarini J., Seley-Radtke K. L. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – V. 19. – P. 5794–5802.
5. Gambacorta A., Tofani D., Loreto M. A., Gasperi T., Bernini R. HSAB-driven chemoselective N1-alkylation of pyrimidine bases and their 4-methoxy- or 4-acetylamino-derivatives // Tetrahedron. – 2006. – V. 62. – P. 6848–6854.
6. Mikhailov S. N., Blaton N., Rozenski J., Balzarini J., De Clercq E., Herdewijn P. Use of Cyclohexene Epoxides in the Preparation of Carbocyclic Nucleosides // Nucleosides Nucleotides. – 1996. – V. 15. – P. 867-878.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007-2013 годы» Министерства образования и науки РФ (государственный контракт № 16.512.11.2239).

Рецензенты:

Тимофеев Э. Н., д.х.н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН), г. Москва.

Хомутов А. Р., д.х.н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН), г. Москва.