

Комбінаторний підхід до синтезу нових 6-аза аналогів урацилу та тиміну

С. М. Томачинський, С. С. Огняник, С. М. Ярмолук

Інститут молекулярної біології та генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

Для створення комбінаторних бібліотек розроблено нову одностадійну методіку синтезу 3-гідразино-2Н-1,2,4-триазин-5-ону та 3-гідразино-6-метил-2Н-1,2,4-триазин-5-ону. Отримано ряди нових 2-(N'-бензиліден-гідразино)-6-азаурацилів та 2-(N'-бензиліден-гідразино)-6-азатимінів.

Вступ. Досить давно встановлено, що 6-азапіримідини належать до інгібіторів синтезу нуклеїнових кислот [1]. Представники цього класу сполук мають протипухлинні, антивірусні та імунодепресивні властивості [2]. Крім того, вони знайшли застосування в терапії захворювань серцево-судинної системи та інших хвороб внутрішніх органів [3]. До 6-азапіримідинів відноситься і високоефективний гербіцид Зенкорі («Bayer AG»), який широко використовується в Україні [4] та в країнах Західної Європи [5]. Цей препарат також здатний впливати на обмін ДНК та РНК [4].

На наш погляд, похідні 6-азапіримідинів є перспективними для пошуку нових біологічно активних речовин.

Сучасні темпи дослідження біологічної активності нових хімічних сполук висувають певні вимоги до продуктивності методів їхнього отримання. До 60-х рр. процес тестування здійснювали на тваринних моделях і він був дуже повільним та дорогим. Процедура створення ліків від «провідної сполуки» (lead compound) до «активного попередника» (drug candidate) тривала 9—16 років і коштувала близько 350 млн доларів США [6]. У цих умовах методи класичної органічної хімії повністю задовільняли потреби біологічного скринінгу.

Виходячи з сучасних уявлень молекулярної біології, «активний попередник» повинен бути сурогатом природного ліганду однієї з біологічних

макромолекул, мати структурні особливості для зв'язування з «білком-рецептором» (target) і, як наслідок, блокувати його функціональну активність. У рамках цієї концепції з'явилася можливість відмовитися від громіздких і дорогих тваринних моделей для «первинного скринінгу» (random screening) і проводити тестування на окремих біомолекулах. Використання роботів та автоматизація призвели до розвитку високопродуктивної системи скринінгу, так званого «широкомасштабного скринінгу» (high-throughput screening). Потреба в нових хімічних речовинах різко зросла. Почали розвиватися методи комбінаторного синтезу великих рядів хімічних сполук — комбінаторних бібліотек, колекцій тисяч, десятків тисяч структур [7]. Зважаючи на це, однією з головних вимог до методів отримання нових потенційно біологічно активних речовин є придатність до широкомасштабного тиражування.

Метою нашої роботи був розширений синтез нових аналогів таких структурних елементів нуклеїнових кислот, як урацил та тимін, з перспективою подальшого вивчення їхнього впливу на обмін речовин у живій клітині.

Для створення комбінаторних рядів похідних 6-азапіримідинів нами було застосовано реакцію конденсації 3-гідразино-2Н-1,2,4-триазин-5-ону (Ia) та 3-гідразино-6-метил-2Н-1,2,4-триазин-5-ону (Ib) з ароматичними альдегідами (рис. 1).

Матеріали і методи. Температуру плавлення сполук визначали на приладі Коффлера, попередньо відкоректованому по температурі топлення відомих речовин.

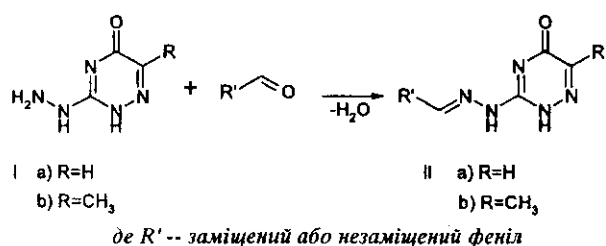


Рис. 1. Синтез гіdraзонів

Спектри ПМР записували на спектрометрі «Varian» (300 МГц) в ДМСО-*d*₆ з використанням гексаметилдисилоксану як внутрішнього стандарту. Хімічні зсуви протонів подані в шкалі σ (м. ч.).

Чистоту отриманих речовин контролювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках «Merck» (Німеччина) в системі метанол: хлороформ (1:9).

Вихідні 3-тіоксо-3,4-дигідро-2H-1,2,4-триазин-5-он (IIIa) і 6-метил-3-тіоксо-3,4-дигідро-2H-1,2,4-триазин-5-он (IIIb) синтезували за методикою [8]. Крім того, IIIa отримували за методом [9]. Для отримання Ia та Ib використовували йодистий метил Шосткінського заводу хімреактивів та 99 %-й гідразин-гідрат фірми «Fluka» (Швейцарія). Всі альдегіди — комерційні реактиви фірми «Lancaster» з вмістом основної сполуки 97—99 %. Як розчинник застосовували етанол, який продається, після перегонки (95 %). Абсолютний етанол готували згідно з роботою [10].

Загальна методика отримання гіdraзонів (IIa, b) (рис. 2, a, б). Речовини (Ia або Ib) у кількості 14,2 ммоль розчиняли в 90 мл киплячого етанолу в присутності 2—3 крапель концентрованої соляної кислоти. До отриманого розчину при перемішуванні додавали 14,2 ммоль альдегіду (рідкі альдегіди — безпосередньо, тверді — попередньо розчиняли при нагріванні в 7—10 мл етанолу). За період від кількох секунд до 5 хв випадав осад. Реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували, промивали етанолом і висушували. Вихід кінцевих сполук, температура топлення та дані ПМР спектрів наведено в табл. 1 і 2.

3-Гіdraзино-6-метил-2H-1,2,4-триазин-5-он (Ib). У круглодонну колбу місткістю 3 л з потужним зворотним холодильником та хлоркальцієвою трубкою помістили 1,4 л абсолютного етанолу, в якому порціями розчинили 23,0 г (1,0 моль) металічного натрію. Отриманий розчин охолоджували

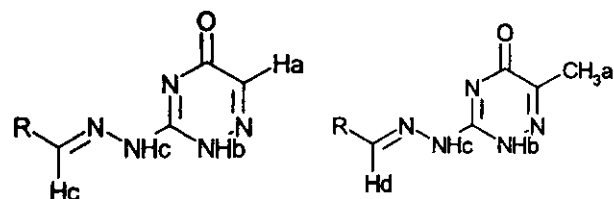


Рис. 2. Гіdraзони структури IIa (a) і IIb (б)

до температури 30 °C і при перемішуванні додавали 143,17 г (1,0 моль) IIIb. Після повної гомогенізації до реакційної суміші при перемішуванні порціями по 10 мл додавали 68,5 мл (1,1 моль) йодистого метилу. Суміш обережно нагрівали і витримували при слабкому кип'ятінні протягом 30 хв. Після цього, не припиняючи нагрівання, додавали 150,0 мл (3,0 моль) 98 %-го гідразин-гідрату. Зворотний холодильник з'єднували з поглинальною склянкою, заповненою розчином КОН. Реакційну суміш кип'ятили протягом 2 год, охолоджували, осад відфільтровували, промивали етанолом і висушували. Вихід 124,5 г (88,3 %).

3-гіdraзино-2H-1,2,4-триазин-5-он (Ia). Ia отримували за аналогічною методикою. При цьому об'єм етанолу становив 1,2 л. Вихідний IIIa повністю розчинявся при нагріванні після додавання йодистого метилу. З 129,15 г (1 моль) 3-тіоксо-похідного IIIa утворювалося 81,4 г (64,1 %) Ia.

Результати і обговорення. Реакція конденсації альдегідів з різними гіdraзино-похідними добре відома і широко використовується як у якісному, так і в кількісному аналізі [11, 12]. Однак у випадку 3-гіdraзинопохідних асим-триазинів вона вивчена недостатньо. Її принципову можливість у випадку 3-гіdraзино-6-метил-2H-1,2,4-триазин-5-ону довели німецькі дослідники в 1964 році, отримавши 3-[N'-(4-метокси-бензиліден)-гіdraзино]-2H-1, 2, 4-триазин-5-он та 3-[N'-(4-хлор-бензиліден)-гіdraзино]-2H-1,2,4-триазин-5-он [13]. Проте біологічна активність речовин цього типу привернула увагу дослідників порівняно недавно. В 1988 році були отримані продукти конденсації 3-гіdraзино-6-метил-2H-1,2,4-триазин-5-ону з рядом гетероциклічних альдегідів [14]. Біологічні тести одержаних сполук виявили антилейкемічну активність у 3-[N'-(4-нітрофурфуриліден)-гіdraзино]-2H-1, 2, 4-триазин-5-ону. З цього випливає, що природа альдегідного залишку має суттєвий вплив на біологічну дію всієї молекули. Відомостей в літературі

Таблиця 1
Гідразони структури IIa

| R | Топл., °С | Вихід, % | На с, 1Н | Нб с, 1Н | Нс |
|--------------------------|-----------|----------|----------|----------|----|
| Феніл- | 261—266* | 81,8 | 7,42 | 12,94 | 1 |
| 4-метокси | 272—275* | 93,4 | 7,4 | 12,84 | 1 |
| 4-фтор | 282—284 | 77,6 | 7,41 | 12,91 | 1 |
| 4-хлор | 247—250* | 86,7 | 7,42 | 12,98 | 1 |
| 4-бром | 258—260* | 93,3 | 7,43 | 12,99 | 1 |
| 4-гідрокси | > 320 | 71,3 | 7,4 | 12,8 | 1 |
| 4-нітро | 302—305* | 99,1 | 7,42 | 12,95 | 1 |
| 4-диметиламіно | 299—301 | 66,5 | 7,4 | 12,79 | 1 |
| 4-діетиламіно | 263—265 | 66,7 | 7,35 | 12,72 | 1 |
| 4-ізопропіл | 253—255 | 84,6 | 7,41 | 12,93 | 1 |
| 4-гідрокси-3,5-диметокси | 302—305* | 93,0 | 7,41 | 12,86 | 1 |
| 3-нітро | 308—310 | 95,1 | 7,44 | 13,09 | 1 |
| 2-фтор | 260—262 | 86,0 | 7,44 | 13,0 | 1 |
| 2-гідрокси | 269—272* | 85,2 | 7,4 | 12,89 | 1 |
| 2-нітро | 276—278 | 96,1 | 7,46 | 13,11 | 1 |
| 3-метокси-4-гідрокси | 286—288 | 77,9 | 7,4 | 12,87 | 1 |
| 3-етокси-4-гідрокси | 295—297 | 62,8 | 7,41 | 12,87 | 1 |
| 3-нітро-4-хлор | 293—295 | 97,8 | 7,44 | 13,06 | 1 |

| R | Наром | Інші пр |
|------------------------------|---|---|
| Феніл- | 7,41—7,43 м, 3Н; 7,92 д, 2Н | — |
| 4-метокси | 6,99 д, 2Н, 8,7 Гц; 7,87 д, 2Н, 8,7 Гц | 3,81 с, 3Н (OCH ₃)— |
| 4-фтор | 7,27 т, 2Н, 8,7 Гц; 8,00 т, 2Н, 8,7 Гц | — |
| 4-хлор | 7,51 д, 2Н, 8,4 Гц; 7,97 д, 2Н, 8,4 Гц | — |
| 4-бром | 7,61 д, 2Н, 8,4 Гц; 7,90 д, 2Н, 8,4 Гц | — |
| 4-гідрокси | 6,81 д, 2Н, 9,0 Гц; 7,74 д, 2Н, 9,0 Гц | 9,90 с, 1Н (ОН) |
| 4-нітро | 8,19 д, 2Н, 8,4 Гц; 8,25 д, 2Н, 8,4 Гц | — |
| 4-диметиламіно | 6,78 д, 2Н, 8,7 Гц; 7,73 д, 2Н, 8,7 Гц | 3,00 с, 6Н, (N(CH ₃) ₂) |
| 4-діетиламіно | 6,67 д, 2Н, 8,7 Гц; 7,66 д, 2Н, 8,7 Гц | 1,11 м, 6Н, (N(CH ₂ CH ₃) ₂), 3, |
| 4-ізопропіл | 7,30 д, 2Н, 8,1 Гц; 7,81 д, 2Н, 8,1 Гц | 1,22 д, 6Н, 6,9 Гц (CH(CH ₃) ₂) (CH(CH ₃) ₂) |
| 4-гідрокси-3,5- диметокси | 7,18 с, 2Н | 7,84 с, 6Н (2OCH ₃), 8,88 с, 1Н |
| 3-нітро | 7,23 т, 1Н, 8,1 Гц; 8,23 д, 1Н, 6,9 Гц; 8,30 д, 1Н, 7,2 Гц; 8,84 с, 1Н | — |
| 2-фтор | 7,21—7,34 м, 2Н; 7,49 т, 1Н, 8,1 Гц; 8,43 т, 1Н, 8,7 Гц | — |
| 2-гідрокси | 6,80—6,90 м, 2Н; 7,24 т, 1Н, 6,9 Гц; 8,12 д, 1Н, 7,2 Гц | 9,97 с, 1Н (ОН) |
| 2-нітро | 7,66 т, 1Н, 7,5 Гц; 7,80 т, 1Н, 7,2 Гц; 8,06 д, 1Н, 8,1 Гц; 8,64 д, 1Н, 7,5 Гц | — |
| 3-метокси-4- гідрокси | 6,80 д, 1Н, 7,11 д, 1Н, 7,65 с, 1Н | 9,512 с, 1Н (ОН), 3,865 с, 3Н |
| 3-етокси-4- гідрокси | 6,81 д, 1Н, 7,5 Гц; 7,09 д, 1Н, 7,5 Гц, 7,64 с, 1Н | 1,38 м, 3Н, (OCH ₂ (CH ₃)), 4,13 |
| 3-нітро-4-хлор | 8,14 с, 1Н, 8,15 д, 1Н, 8,7 Гц; 7,83 д, 1Н, 8,7 Гц | 9,46 с, 1Н (ОН) |

*Топлення супроводжується розкладанням.

стосовно синтезу інших гідразонів з використанням 3-гідразино-6-метил-2Н-1,2,4-триазин-5-ону не виявлено.

Продукти конденсації 3-гідразино-2Н-1,2,4-триазин-5-ону з альдегідами в літературі також не описані, що, можливо, пов'язано зі складністю отримання значних кількостей цієї сполуки достатнього ступеня чистоти.

Нами було синтезовано гідразони зі структурою IIa (табл. 1) та IIб (табл. 2). Для синтезу використано описану вище загальну процедуру. Всі

речовини легко утворювалися з виходами 69—98 % (IIa) та 66—68 % (IIб). За даними ТНХ, вони не потребували додаткової очистки, що було підтверджено спектрами ПМР (табл. 1 та 2). В реакції утворення гідразонів бензальдегіди з електроноакцепторними замісниками вирізнялися серед інших вищою реакційною здатністю. Як відомо з літератури, в нейтральному середовищі швидкість утворення гідразонів визначається швидкістю стадії дегідратації проміжної тетраедричної сполуки. При зниженні рН відбувається зміна швидкості ліміту-

Таблиця 2
Гідразони структури IIб

| R | T _{топл.} , °C | Вихід, % | Ha с, 1H | Hb с, 1H | Hc с, 1H | Hd с, 1H |
|--------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Феніл- | 253—255* | 85,4 | 2,10 | 12,58 | 11,53 | 8,10 |
| 4-метокси** | 259—261 | 91,7 | 2,11 | 12,61 | 11,60 | 8,06 |
| 4-фтор | 282—284 | 94,3 | 2,11 | 12,66 | 11,62 | 8,08 |
| 4-хлор** | 238—240 | 86,4 | 2,10 | 12,72 | 11,71 | 8,05 |
| 4-бром | 267—270* | 86,4 | 2,10 | 12,70 | 11,68 | 8,04 |
| 4-гідрокси | 256—260* | 82,8 | 2,11 | 12,61 | 11,60 | 8,04 |
| 4-нітро | 283—285 | 92,1 | 2,10 | 12,64 | 11,64 | 8,20 |
| 4-диметиламіно | 244—246 | 93,9 | 2,12 | 12,72 | 11,60 | 8,07 |
| 4-діетиламіно | 274—276 | 98,4 | 2,09 | 12,65 | 11,30 | 8,92 |
| 4-ізопропіл | 197—200* | 94,3 | 2,10 | 12,60 | 11,54 | 8,04 |
| 4-гідрокси-3,5-диметокси | 288—290 | 80,5 | 2,12 | 12,60 | 11,58 | 7,98 |
| 3-нітро | 267—270* | 91,4 | 2,12 | 12,91 | 11,85 | 8,20 |
| 3-фтор | 257—260* | 86,7 | 2,11 | 12,73 | 11,74 | 8,06 |
| 3-бром | 257—260* | 93,2 | 2,12 | 12,77 | 11,72 | 8,10 |
| 2-хлор | 246—250* | 91,5 | 2,13 | 12,71 | 11,75 | 8,54 |
| 2-нітро | 268—270 | 92,5 | 2,12 | 12,73 | 11,85 | 8,52 |
| 2-гідрокси | 269—271 | 89,4 | 2,10 | 12,62 | — | 8,40 |
| 2-етокси | 242—245* | 93,5 | 2,10 | 12,71 | 11,74 | 8,53 |
| 2,4-дихлор | 257—260* | 95,2 | 2,12 | 12,69 | 11,71 | 8,44 |
| 2,4-диметокси | 247—250* | 86,1 | 2,12 | 12,69 | 11,71 | 8,42 |
| 2,3-диметокси | 270—273* | 87,5 | 2,10 | 12,53 | 11,48 | 8,38 |
| 2-гідрокси-3-метокси | 258—260* | 82,1 | 2,10 | 12,70 | 11,73 | 8,50 |
| 2,5-диметокси | 251—255* | 86,4 | 2,11 | 12,69 | 11,71 | 8,42 |
| 3-метокси-4-етокси | 248—250 | 81,7 | 2,11 | 12,60 | 11,59 | 8,00 |
| 3-метокси-4-гідрокси | 283—285 | 68,5 | 2,13 | 12,60 | 11,58 | 8,02 |
| 3-етокси-4-гідрокси | 281—283 | 83,7 | 2,13 | 12,60 | 11,59 | 8,02 |
| 3,4-диметокси | 265—267 | 87,7 | 2,12 | 12,55 | 11,59 | 8,04 |
| 3,4-метилендіокси | 297—300* | 86,6 | 2,10 | 12,61 | 11,54 | 7,97 |
| 3-нітро-4-хлор | 295—298* | 89,8 | 2,12 | 12,70 | 11,81 | 8,70 |
| 2-гідрокси-5-нітро | 306—310* | 92,3 | 2,12 | 13,01 | 11,67 | 8,40 |

Закінчення табл. 2

| R | Наром | Інші протони |
|--------------------------|--|--|
| Феніл- | 7,40—7,42 м, 3Н, 7,86 д, 2Н | — |
| 4-метокси** | 6,99 д, 2Н, 8,7 Гц; 7,86 д, 2Н, 8,7 Гц | 3,80 с, 3Н (ОСН ₃) |
| 4-фтор | 7,27 т, 2Н, 8,4 Гц; 7,98 дд, Н, 8,4, 7,0 Гц | — |
| 4-хлор** | 7,50 д, Н, 8,1 Гц; 8,00 дд, 2Н, 8,1 Гц | — |
| 4-бром | 7,63 д, 2Н, 8,4 Гц; 7,88 д, 2Н, 8,4 Гц | — |
| 4-гідрокси | 6,83 д, 2Н, 8,7 Гц; 7,75 д, 2Н, 8,7 Гц | — |
| 4-нітро | 8,17 д, 2Н, 8,7 Гц; 8,24 д, 2Н, 8,7 Гц | — |
| 4-диметиламіно | 6,91 д, 2Н, 8,7 Гц; 7,77 д, 2Н, 8,7 Гц | 3,00 с, 6Н (N(CH ₃) ₂) |
| 4-діетиламіно | 6,67 д, 2Н, 8,7 Гц; 7,65 д, 2Н, 8,7 Гц | 1,10 т, 6Н (N(CH ₂ CH ₃) ₂), 3,39 м, 4Н (N(CH ₂ CH ₃) ₂) |
| 4-ізопропіл | 7,30 д, 2Н, 7,8 Гц; 7,82 д, 2Н, 7,8 Гц | 1,22 д, 6Н, 6,9 Гц, (CH(CH ₃) ₂), 2,92 м, 1Н, 6,9 Гц, (CH(CH ₃) ₂) |
| 4-гідрокси-3,5-диметокси | 7,17 с, 2Н | 7,83 с, 6Н, (ОСН ₃), 8,92 с, 1Н (ОН) |
| 3-нітро | 7,71 т, 1Н, 7,8 Гц; 8,21 д, 1Н, 7,8 Гц; 8,29 д, 1Н, 7,8 Гц; 8,84 с, 1Н | — |
| 3-фтор | 7,20—7,28 м, 1Н, 7,41—7,52 м, 1Н, 7,60 д, 1Н, 7,2 Гц; 8,00 д, 1Н, 10,8 Гц | — |
| 3-бром | 7,31 т, 1Н, 7,8 Гц; 7,57 д, 1Н, 7,2 Гц; 7,76 д, 1Н, 7,5 Гц; 8,32 с, 1Н | — |
| 2-хлор | 7,38—7,52 м, 3Н, 8,49 м, 1Н | — |
| 2-нітро | 7,64 т, 1Н, 7,8 Гц; 7,79 т, 1Н, 7,4 Гц; 8,05 д, 1Н, 7,8 Гц; 8,61 д, 1Н, 8,1 Гц | — |
| 2-гідрокси | 6,82—6,91 м, 2Н, 7,23 т, 7,2 Гц; 8,11 д, 1Н, 7,5 Гц | 9,99 с, 2Н, (Нс + ОН) |
| 2-етокси | 6,99 т, 1Н, 7,2 Гц; 7,07 д, 1Н, 8,1 Гц; 8,29 д, 1Н, 7,5 Гц; 7,38 т, 1Н, 7,2 Гц | 1,36 т, 3Н (ОСН ₂ СН ₃), 4,12 м, 2Н (ОСН ₂ СН ₃) |
| 2,4-дихлор | 7,51 дд, 1Н, 8,7, 1,2 Гц; 7,66 д, 1Н, 1,2 Гц; 8,52 д, 1Н, 8,7 Гц | — |
| 2,4-диметокси | 6,62 с, 1Н, 6,60 д, 1Н, 9,0 Гц; 8,22 д, 1Н, 9,0 Гц | 3,82 с, 3Н (ОСН ₃), 3,83 с, Н (ОСН ₃) |
| 2,3-диметокси | 7,08 м, 2Н, 7,88 м, 1Н | 3,77 с, 3Н (ОСН ₃), 3,83 с, 3Н (ОСН ₃) |
| 2-гідрокси-3-метокси | 6,81 т, 1Н, 8,4 Гц; 6,99 д, 1Н, 8,4 Гц; 7,22 д, 1Н, 8,4 Гц | 3,82 с, 3Н (ОСН ₃) |
| 2,5-диметокси | 6,97 дд, 1Н, 9,0, 2,0 Гц; 7,01 д, 1Н, 9,0 Гц; 7,83 д, 1Н, 2,0 Гц | 3,79 с, 6Н (2(ОСН ₃)) |
| 3-метокси-4-етокси | 6,95 д, 1Н, 7,21 д, 1Н, 7,65 с, 1Н | 1,34 т, 3Н (ОСН ₂ СН ₃), 3,86 с, 3Н (ОСН ₃), 4,07 м, 2Н (ОСН ₂ СН ₃) |
| 3-метокси-4-гідрокси | 6,81 д, 1Н, 8,6 Гц; 7,12 д, 1Н, 8,6 Гц; 7,64 с, 1Н | 3,86 с, 3Н (ОСН ₃), 4,07 м, 2Н |
| 3-етокси-4-гідрокси | 6,83 д, 1Н, 7,10 д, 1Н, 7,63 с, 1Н | 1,37 т, 3Н (ОСН ₂ СН ₃), 4,13 м, 2Н (ОСН ₂ СН ₃) |
| 3,4-диметокси | 6,98 д, 1Н, 8,7 Гц; 7,22 д, 1Н, 8,7 Гц; 7,66 с, 1Н | 3,81 с, 3Н (ОСН ₃), 3,86 с, 3Н (ОСН ₃) |
| 3,4-метилендіокси | 6,92 д, 1Н, 7,83 с, 1Н, 7,14 д, 1Н | 6,08 с, 2Н (ОСН ₂ О) |
| 3-нітро-4-хлор | 7,8 д, 1Н, 8,4 Гц; 8,11 д, 1Н, 8,4 Гц; 8,12 с, 1Н | — |
| 2-гідрокси-5-нітро | 7,06 д, 1Н, 8,13 дд, 1Н, 9,09 д, 1Н | 11,20 с, 1Н (ОН) |

*Топлення супроводжується розкладанням; **гідразон описаний в [13].

ючої стадії. Повільнішим процесом стає нуклеофільна атака карбонільного фрагмента гідрозо-групою [15]. Електроноакцепторні замісники в альдегідах підвищують електрофільність карбонільної групи, що призводить до збільшення її активності на швидкістьлімітуючій стадії утворення гідрозонів в умовах загальнокислотного каталізу.

Таким чином, використана нами реакція придатна для комбінаторного тиражування потенційно біологічно активних 6-азапиримідинів завдяки високій швидкості її проходження, підвищеному виходу спектрально чистих кінцевих продуктів та доступності великої кількості таких реагентів, як альдегіди.

Окрім широкого набору альдегідів, комбінаторний синтез сполук IIIa та IIIb потребував значних кількостей вихідних 3-гідразино-асим-триазинів. Нами було випробувано два відомих шляхи їхнього синтезу з 3-тіоксо-похідних (рис. 3).

Безпосередня взаємодія IIIb з гідразин-гідратом (рис. 3, A) проходила з виходом 70 % Ib, що добре узгоджується з літературними даними [16]. Продукт, отриманий за цією методикою, містив значну кількість домішок і потребував подальшої очистки. Аналогічна реакція у випадку IIIa призводить до суміші продуктів, яка містить незначну кількість Ia. Ймовірно, що основною реакцією в цих умовах є розкриття триазинового кільця.

З літературних джерел відомо, що за дво-стадійною методикою (рис. 3, B, B) продукт Ib утворювався з більшим виходом і з меншим вміс-

том домішок [8, 13]. Для IIIa це був єдиний прийнятний шлях перетворення в Ia.

Застосована нами схема синтезу Ib включала метилювання IIIb у водно-лужному середовищі (стадія B) та гідразіноліз утвореного IVb (стадія B). Враховуючи те, що основною домішкою до отриманого на першій стадії IVb є вихідний IIIb, який, у свою чергу, при проведенні другої стадії також перетворюється в кінцевий продукт, було визнано за доцільне відмовитися від додаткового очищення IVb.

За цією спрощеною методикою ми отримували 3-гідразино-6-метил-2Н-1,2,4-триазин-5-он прийнятної чистоти у кількостях 0,05—0,1 моль. Однак при кількостях реагентів порядку 0,5—1,0 моль кінцевий продукт потребував додаткового очищення. Оскільки перша стадія є гетерогенною реакцією, закономірно, що збільшення кількості реагентів призвело до продовження часу її протікання. Внаслідок цього побічні процеси, такі як гідроліз йодистого метилу та розкриття триазинового циклу під дією луку [17], починають відігравати помітну роль і призводять до отримання забрудненого продукту.

При спробах отримати 3-гідразино-2Н-1,2,4-триазин-5-он забруднений продукт утворювався навіть при кількостях реагентів порядку 0,05—0,1 моль, що свідчить про більшу схильність до розкриття у водно-лужному середовищі триазинового циклу з незаміщеним шостим положенням. Необхідність отримання 3-метилтіо-4Н-1,2,4-триазин-5-ону та 6-метил-3-метилтіо-4Н-1,2,4-триазин-5-ону невеликими порціями та потреба в їхньому додатковому очищенні зводили нанівець переваги алкілювання у водно-лужному середовищі (дешевизна реагентів та простота методики).

Повністю запобігти реакції розкриття триазинового циклу під дією луку можливо лише в безводному середовищі [17]. Враховуючи кількісний вихід реакції алкілювання в цих умовах [17, 18], а також порівняно високу розчинність йодиду натрію в етанолі, ми визнали за доцільне проведення стадій B і B в абсолютному етанолі без проміжного виділення метилтіо-похідного. При цьому проходження стадії B у гомогенній фазі знімає обмеження в кількостях реагуючих речовин і значно скорочує час проведення реакції. Незначний ступінь протікання побічних процесів дозволяє провести її фактично в одну стадію. В результаті реакція проходить у стислий строк, з високим виходом для сполуки Ib та середнім — для Ia. Чистота отриманих за цією методикою гідразино-похідних була достатня для подальших перетворень, а їхня значна кількість дозволила отримати ряди нових похідних,

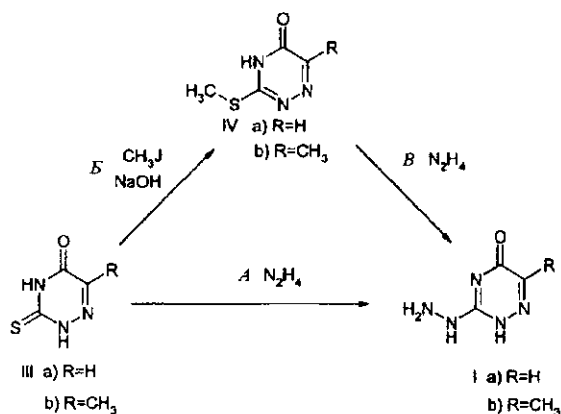


Рис. 3. Отримання 3-гідразино-асим-триазинів

таких цікавих з біологічної точки зору сполук, як 6-азаурацил та 6-азатимін.

Висновок. Нами розроблено зручну одностадійну методику отримання значних кількостей 3-гідразино-6-метил-2Н-1,2,4-триазин-5-ону та 3-гідразино-2Н-1,2,4-триазин-5-ону високої чистоти. Завдяки цьому стало можливим одержати великі комбінаторні ряди не описаних раніше похідних 6-азаурацилу та 6-азатиміну, що в свою чергу відкриває перспективи застосування сучасних високоефективних методів скринінгу до цих класів потенційно біоактивних сполук.

С. М. Томачинский, С. С. Огняник, С. Н. Ярмолук

Комбинаторный подход к синтезу новых 6-аза аналогов урацила и тимина

Резюме

Для создания комбинаторных библиотек разработана новая одностадийная методика синтеза 3-гидразино-2Н-1,2,4-триазин-5-она и 3-гидразино-6-метил-2Н-1,2,4-триазин-5-она. Получены ряды новых 2-(N'-бензилиден-гидразино)-6-азаурацилов и 2-(N'-бензилиден-гидразино)-6-азатиминов.

S. M. Tomachynski, S. S. Ognyanik, S. M. Yarmoluk

The combinatorial approach to the synthesis of new 6-aza analogs of the uracil and thymine

Summary

A new one stage method of the synthesis of 3-hydrazino-2H-1,2,4-thiazin-5-one and 3-hydrazino-6-methyl-2H-1,2,4-thiazin-5-one has been designed in order to create the combinatorial libraries. The series of new 2-(N'-benzylidene-hydrazino)-6-asaauracils and 2-(N'-benzylidene-hydrazino)-6-azathymins have been obtained.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. De Kloet S. R. Effects of 5-fluorouracil and 6-azauracil on the synthesis of ribonucleic acid and protein in *Saccharomyces carlsbergensis* // *Biochem. J.*—1968.—106.—P. 167—178.
2. *Итоги науки и техники.* Сер. Биоорганическая химия.—Москва, 1984.—Т. 1.—66 с.
3. Пат. Франции N 9308259. Fabre Medicament. Nouveaux derives de la 3.5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine, leur prepara-

tion et leur therapeutique humaine / Clopaert F., Briley M., Imbert T.

4. *Справочник по пестицидам* / Под ред. А. В. Павлова.—Киев: Урожай, 1986.—208 с.
5. Jaeger G. *Chemistry of pesticides* / Ed. K. H. Buechel.—New York: John Wiley and Sons, 1983.—P. 338.
6. *Commercial opportunities in combinatorial chemistry.* Bioinformation Associates.—Boston: MA, 1995.—P. 14.
7. Hogan J. C., Jr. *Combinatorial chemistry in drug discovery* // *Nature Biotechnol.*—1997.—15, N 4.—P. 328—330.
8. Libermann D., Jacquier R. Sur quelques nouveaux derives de la triazine asymetrique // *Bull. Soc. Chim. Franse.*—1961.—38.—P. 383—390.
9. Хамаев В. Х., Данилов В. А., Ханнанов Р. Н., Мазитова А. К. Производные 1,2,4-триазин-5-она // *Журн. орг. химии.*—1990.—30, № 5.—С. 777—781.
10. Беккер Г., Бергер В., Домшке Г. И., Фангхенель Э., Фауст Ю.б Фишер М., Гентц Ф., Готвальд К., Глух Р., Майер Р., Мюллер К., Павель Д., Шмидт Г., Шольберг К., Шветлик К., Зейлер Э., Цепенфельд Г. *Органикум.*—Москва: Мир, 1979.—Т. 2.—С. 376—377.
11. Мазор Л. *Методы органического анализа.*—Москва: Мир, 1986.—С. 468.
12. Шрайнер Р., Фьюзон Э., К'ртин Д., Моррил Т. Идентификация органических соединений.—Москва: Мир, 1983.—С. 185—189.
13. Donrow A., Abele W., Menzel H. Uber 1,2,4-Triazine. II. Darstellung einiger neuer s-Triazol[4,3-b]-as-triazine // *Chem. Ber.*—1964.—97.—P. 2177—2184.
14. Labouta I. M., Eshba N. H., Salama H. M. Potential antineoplastics: synthesis and anticancer evaluation of some substituted 1,2,4-triazines // *Farm., Sci., Ed.*—1988.—16.—2.—P. 29—34.
15. Сайкс П. *Механизмы реакций в органической химии.*—Москва: Химия, 1991.—244 с.
16. Hadacek J., Matulova D. Substituted asymmetric triazines // *Spisy Prirodovedecke Fak. Univ. Brne.*—1965.—N 462.—P. 161—174.
17. Ханнанов Р. Н., Хамаев В. Х. Состояние и перспективы развития ассортимента химических реактивов для важнейших отраслей народного хозяйства и научных исследований // Тез. докл. 3-го Всесоюз. совещ. по хим. реактивам (Ашхабад, 19—23 сент. 1989).—Т. 1.—С. 178.
18. Prystas M., Sorm F. Nucleic acids components and their analogues. XL. Synthesis of 5-methyl-2-deoxy-6-azacytidine // *Collect. Czech. Chem. Comm.*—1963.—28.—P. 2598—2604.

УДК 547.87.873

Надійшла до редакції 27.10.98