

© Коллектив авторов, 2003

С. И. Завьялов, Г. И. Ежова, Н. Е. Кравченко, Л. Б. Куликова,
О. В. Дорофеева, Е. Е. Румянцева, А. Г. Завозин

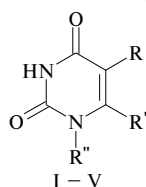
ПРИРОДНЫЕ УРАЦИЛЫ: МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА (ОБЗОР)

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва

Наиболее важными и изученными представителями природных урацилов являются незамещенный урацил (I), тимин (II) и оротовая кислота (III). Урацил и тимин входят в состав нуклеиновых кислот, а оротовая кислота III выполняет роль биологического предшественника урацила [1].

Урацил и тимин усиливают противоопухолевую активность 5-фторурацила (IV) и 1-(2-тетрагидрофурил)-5-фторурацила (тегафура) (V) [2 – 8].

Оротовая кислота проявляет лечебный эффект при кардиологических заболеваниях [9 – 12].



I, R = R' = R'' = H; II, R = Me, R' = R'' = H; III, R = R'' = H, R' = COOH;
IV, R = F, R' = R'' = H; V, R = F, R' = H, R'' = 2-тетрагидрофурил

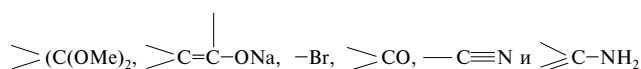
Настоящий обзор содержит данные о методах синтеза и химических свойствах урацилов I – III, опубликованные в последние 20 лет.

Методы синтеза урацилов I – III можно разделить на два типа:

1) Конденсация мочевины или тиомочевины с карбонильными соединениями.

2) Синтез урацилов I и II из функционально замещенных пиримидинов.

В первом случае в качестве карбонильных соединений применяют производные уксусной, пропионовой, малоновой и янтарной кислот, содержащих следующие функциональные группы:



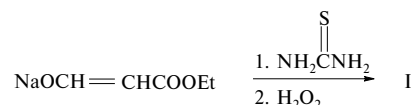
Построение урацильной системы проводится путем циклоконденсации карбонильных соединений с мочевиной или путем введения в их молекулы мочевиновых остатков с последующей циклизацией промежуточных уреидов. Замена мочевины на тиомочевину приводит к образованию тиоурацилов, которые без выделения превращают в искомые урацилы действием реагентов H_2O_2 или ClCH_2COOH .

В соответствии с первым типом синтетических методов метиловый эфир β,β -диметоксипропионовой кислоты вводят в реакцию с натрием и мочевиной в

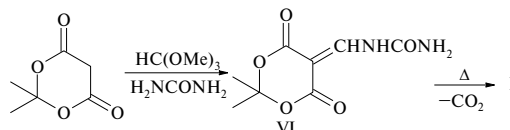
жидком аммиаке и после обработки метанолом и разбавленной соляной кислотой выделяют урацил I с выходом 47 % [13].



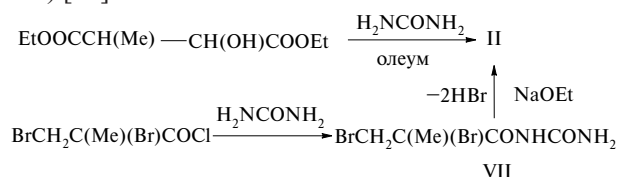
Урацил I можно также получить взаимодействием енолята формилуксусного эфира с тиомочевиной в щелочной среде и дальнейшей обработкой реакционной смеси перекисью водорода (выход 79 %) [14].



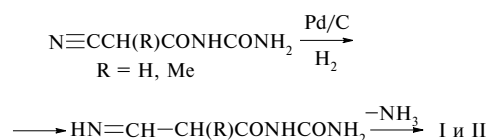
С общим выходом 55 % урацил I синтезируют в две стадии из кислоты Мельдрума нагреванием ее с ортомуравьиным эфиром и мочевиной с последующим термоллизом промежуточного уреида (VI) в среде Ph_2O [15].



Синтез тимина II проводят нагреванием диэтилового эфира метилаблочной кислоты с мочевиной в олеуме (выход 66 %) [16] или ацилированием мочевины хлорангидридом α,β -дибром- α -метилпропионовой кислоты с последующей циклизацией промежуточного уреида (VII) алкоголятом натрия в этаноле (выход 76 %) [17].

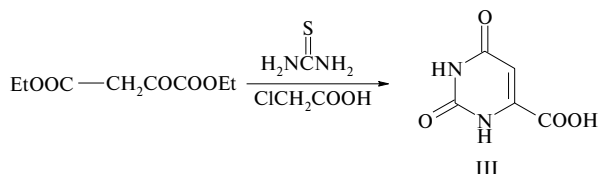


С почти количественными выходами оба урацила I и II можно получить гидрированием цианацильных производных мочевины над Pd/C в уксусной кислоте [18].

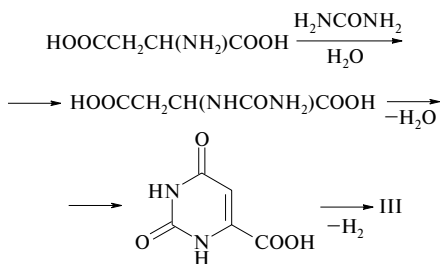


Синтез оротовой кислоты III по [19] включает обработку щавелевоуксусного эфира тиомочевиной и хлор-

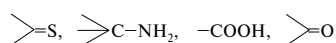
уксусной кислотой в щелочной среде. После добавления соляной кислоты выделяют кислоту III с выходом 67 %.



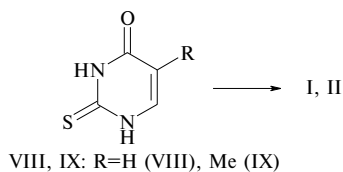
Согласно [20] оротовую кислоту синтезируют по схеме, моделирующей биогенетический процесс [1], — конденсацией аспарагиновой кислоты с мочевиной и последующим УФ-облучением реакционной смеси, содержащей промежуточную дигидрооротовую кислоту.



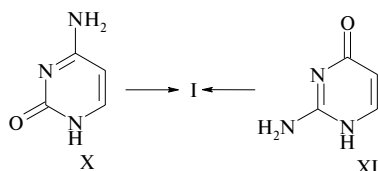
По второму типу синтетических методов урацилы I и II получают из производных пиримидинов, содержащих группы:



Превращения производных пиримидина в урацилы I и II основаны на реакциях обессеривания, дезаминирования, декарбоксилирования и декарбонилирования. Обессеривание 2-тиоурацилов (VIII) и (IX) осуществляют с хорошими выходами с помощью реагентов PhIO в ацетоне [21], Ph₂SeO в этаноле [22] или водным раствором H₂SO₄ и Na₂Cr₂O₇ [23].

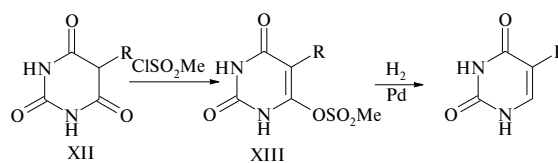


Водный раствор H₂SO₄ успешно (выходы до 95 %) применяют для дезаминирования цитозина (X) [24] и изоцитозина (XI) [25] до урацила I, который также с высоким выходом образуется при декарбоксилировании оротовой кислоты в сульфолане [26] или воде [27].



В работе [28] описан двухстадийный синтез урацилов, в том числе I и II, путем декарбонилирования барбитуровых кислот (XII). На первой стадии триэтиламиновые соли барбитуровых кислот подвергают O-метилрованию действием ClSO₂Me в ДМФА. На второй стадии O-метильные производные (XIII) гидрируют

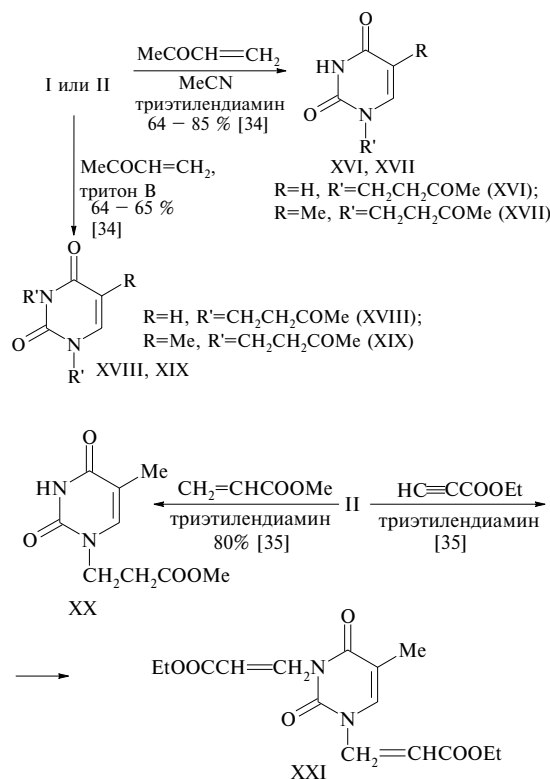
над Pd в присутствии Et₃N в среде MeOH и выделяют искомые урацилы с общим выходом ~30 %.



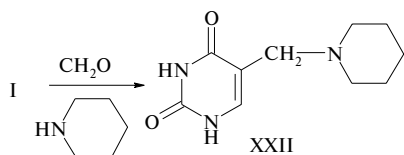
Химические свойства урацилов I – III

Наличие повышенной электронной плотности на атомах азота, кислорода и углерода C₅ обуславливает способность урацилов к реакциям алкилирования, ацилирования, присоединения, Манниха и галогенирования. N₁-Моно- и N₁,N₃-диалкилирование проводят аклилгалогенидами в органических растворителях в присутствии оснований (таблица, примеры 1–3). Иногда в незначительной степени проходит процесс O-алкилирования (пример 3). Аналогично с участием атомов азота протекает N₁-моно- и N₁,N₃-диацилирование (примеры 4–7). Селективное N₁-моноацилирование урацилов можно осуществить в водной щелочи в присутствии катализатора межфазного переноса (примеры 4 и 5).

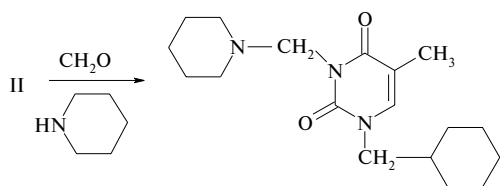
Урацилы I и II способны с высокими выходами присоединять α,β-непредельные карбонильные соединения по типу реакции Михаэля с образованием N₁-моно- и N₁,N₃-дипроизводных (XVI – XXI) [34, 35].



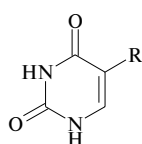
Направление реакции Манниха урацилов с формальдегидом и вторичными аминами существенным образом зависит от присутствия метильной группы при C₅. Незамещенный урацил I гладко вступает в реакцию Манниха по атому углерода C₅, образуя соответствующее аминометильное производное (XXII) [36].



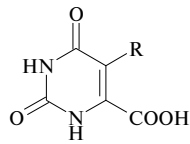
Однако блокирование нуклеофильного центра C₅ метильной группой в тимине II кардинально изменяет направленность реакции Манниха в сторону атомов азота [37]:



Использование различных галогенирующих реагентов позволяет с высокими выходами получать 5-галогенпроизводные урацила и оротовой кислоты:



XXIII – XXV
R = Cl (XXIII);
R = Br (XXIV);
R = I (XXV)



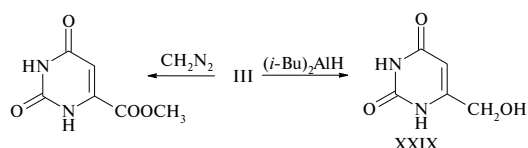
XXVI – XXVIII
R = F (XXVI);
R = Br (XXVII);
R = I (XXVIII)

При взаимодействии урацила I со смесью конц. HCl и аммонийнитрата церия (АНЦ) [38] или с LiBr и АНЦ в MeOH [38] образуются соответственно 5-хлор- и 5-

бромурацилы (XXIII) и (XXIV). Для получения 5-йодурацила (XXV) применяют следующие реагенты: LiI и АНЦ в MeOH [38], N-йодсукцинимид в присутствии CF₃COOH и (CF₃CO)₂O [39] или смесь I₂, NaOH, H₂O и NaOCl [40].

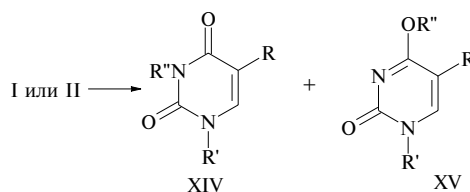
5-Фтор-, 5-бром- и 5-йодоротовые кислоты (XXVI – XXVIII) образуются соответственно при фторировании кислоты III фтором в водной HCOOH [41], бромировании III смесью HBr и H₂O₂ [42] и йодировании III N-йодсукцинимидом в присутствии CF₃COOH и (CF₃CO)₂O [39].

Декарбокслирование 5-фтороротовой кислоты (XXVI) протекает количественно и приводит к 5-фторурацилу (IV) [41]. Кроме галогенирования, оротовая кислота III вступает в реакцию с диазометаном с образованием метилового эфира [43] и подвергается восстановлению диизобутилалюминийгидридом до 6-(гидроксиметил)урацила (XXIX) [44].

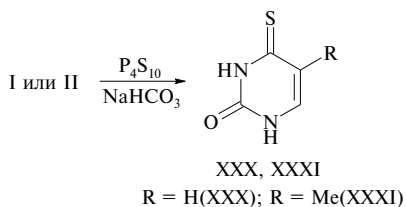


Все описанные выше превращения проходят с сохранением амидных групп урацильной системы. Однако известны реакции урацилов, которые сопровождаются обменом атомов кислорода на серу или хлор. Например, при нагревании урацилов I или II с P₄S₁₀ и NaHCO₃ в диглиме образуются соответствующие 4-тиоурацилы (XXX) и (XXXI) с выходами 90 – 99% [45].

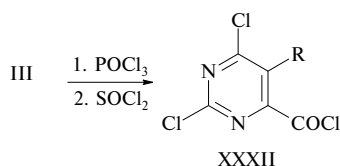
Алкилирование и ацилирование урацилов I и II



Ис- ход- при- мер ура- цилы	Электрофильный реагент	Условия реакции	Продукты реакции				Выхо- ды, %	Лите- ратура
			XIV или XV	R	R'	R''		
1	CH(CCl ₃)(Cl)NH-COPh-Cl-4	NaOH водн. ацетон	XIV	H	-CH(CCl ₃)NH-COPh-Cl-4	H	68	[29]
2	CH(CCl ₃)(Cl)NH-COPh-Cl-4	Et ₃ N, MeCN	XIV	H	-CH(CCl ₃)NH-COPh-Cl-4	-CH(CCl ₃)NH-COPh-Cl-4	15	[29]
3	Br(CH ₂) ₄ OAc	NaH, ДМФА	XIV	Me	-(CH ₂) ₄ OAc	H	55	[30]
			XV	Me	-(CH ₂) ₄ OAc	-(CH ₂) ₄ OAc	25	[30]
4	PhCOCl	NaOH, H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	XIV	H	-COPh	H	~90	[31]
			XIV	Me	-COPh	H	~90	[31]
6	PhCOCl	Py, MeCN	XIV	H	-COPh	-COPh	77	[32]
7	AcCl	Et ₃ N, диоксан	XIV	H	Ac	Ac	74	[33]



Последовательное взаимодействие оротовой кислоты III с POCl_3 и SOCl_2 приводит к хлорангидриду 2,6-дихлорпиримидин-4-карбоновой кислоты (XXXII) с выходом 40 % [46].



Разработка простых методов синтеза природных урацилов I – III и изучение их химических свойств создают предпосылки для получения различных производных пиримидина с целью поиска новых биологически активных соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. Дэгги, Д. Никольсон, *Метаболические пути*, стр. 157, 161, Мир, Москва (1973), сс. 157, 161.
2. S. Mani, D. Sciortino, B. Samuels, et al., *Invest. New Drugs*, **17**(1), 97 – 101 (1999); *Chem. Abstr.*, **131**(24), 317448d (1999).
3. F. Lawitschka, Patentschrift (Switz) CH 689327, 26 Febr 1999; *Chem. Abstr.*, **130**(26), 347407m (1999).
4. H. Takiuchi and J. Ajani, *J. Clin. Oncol.*, **16**(8), 2877 – 2885 (1998); *Chem. Abstr.*, **129**(23), 297806x (1998).
5. K. Sagimachi, Y. Machara, M. Ogawa, *Cancer. Chemother. Pharmacol.*, **40**(3), 233 – 238 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**(12), 156405n (1997).
6. J. Kurebayashi, M. Nukatscuka, A. Fujioka, et al., *Clin. Cancer Res.*, **3**(5), 653 – 659 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**(2), 13138s (1997).
7. H. Kakito, T. Ohkubo, S. Ingaki, et al., *Cancer Invest.*, **11**(5), 530 – 533 (1993); *Chem. Abstr.*, **120**(15), 182545h (1994).
8. T. Spector, D. J. T. Porter, S. G. Rachim, PCT Int. Appl. WO 9204901, 02 April 1992, *Chem. Abstr.*, **117**(14), 137673a (1992).
9. M. Rath, Eur. Pat. Appl. E. P. 891771, 20 June 1999; *Chem. Abstr.*, **130**(10), 129966h (1999).
10. F. Woerweg, Ger. Offen, D. E. 19530319, (1997); *Chem. Abstr.*, **126**(14), 181357k (1997).
11. F. Woerweg, Ger. Offen, D. E. 19530298, (1997); *Chem. Abstr.*, **126**(13), 166494J (1997).
12. *Orotic acid in cardiology. International Symposium on orotic acid and magnesiumorotate*, November 1991, Ruedesheim / Rhine, J. F. Williams, 1991, Editor – Thieme, 1992, p. 77, Stuttgart, Germany; *Chem. Abstr.*, **119**(17), 174165y (1993).
13. Jpn kokai Tokkio Koho Jp 5838268, 05 Mar 1983; *Chem. Abstr.*, **99**(3), 22489p (1983).
14. H. Peeters, W. Vogt, Ger. Offen DE 3342419, 05 June 1985; *Chem. Abstr.*, **103**(23), 195950k (1985).
15. P. Cassis, R. Tapia, J. A. Volderrama, *Synth. Commun.*, **14**(10), 961 – 965 (1984).

16. B. T. Vander, S. Pauwels, B. Lambette, et al., *J. Labelld Compd Radiopharm.*, **28**(7), 819 – 822 (1990); *Chem. Abstr.*, **113**(23), 212560j (1990).
17. J. Seres, K. Daroczi, P. Seres, et al, Ger. (East), DD 222591, 22 May 1985; *Chem. Abstr.*, **104**(13), 109671n (1986).
18. S. Enomoto, M. Senda, Jpn kokai Tokkyo Koho Jp 2001 1517 61; *Chem. Abstr.*, **135**(2), 19657x (2001).
19. L. Pancochar, J. Mayer, CS 199787 01 Dec 1982; *Chem. Abstr.*, **98**(19), 160737p (1983).
20. Y. Yamagata, K. Sasaki, D. Tekaoka, et al., *Origins Life Evol Biosphere*, **20**(5), 389 – 399 (1990); *Chem. Abstr.*, **114**(18), 18079t (1991).
21. R. M. Moriarty, I. Prakash, D. E. Clarisse, et al., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, No. 16, 1209 – 1210 (1987); *Chem. Abstr.*, **108**(19), 167411v (1988).
22. М. Миколайчик, И. Лучак, *Ж. общей химии*, **58**(9), 2027 – 2030 (1988).
23. W. Grabovicz, Pol. Pt 123066, Dec 1984; *Chem. Abstr.*, **104**(7), 68683w (1984).
24. S. Uchiumi, H. Asada, Jpn kokai Tokkyo Koho Jp 01261378, 18 Oct 1989; *Chem. Abstr.*, **112**(15), 139051s (1990).
25. H. Peters, Ger. Offen DE 3247995, 28 June 1984; *Chem. Abstr.*, **101**(25), 230561s (1984).
26. K. M. Mochida, Jpn Tokkyo Koho Jp 62111761 24 Apr 1990; *Chem. Abstr.*, **113**(11), 97625v (1990).
27. S. Takigawa, S. Araya, Jpn Kokai Tokkyo Koho Jp 02152970 12 June 1990; *Chem. Abstr.*, **113**(15), 132211f (1990).
28. I. Condiani, W. Cabri, A. Bedeschi, et al., *Heterocycles*, **34**(5), 875 – 879 (1992).
29. Б. М. Хутова, С. В. Клочко, А. П. Приказчикова, *Химия гетероцикл. соед.*, № 4, 512 – 515 (1991).
30. P. Grandjean, R. Benhaddou, R. Granet, et al., *Tetrahedron Lett.*, **38**(55), 6185 – 6188 (1997).
31. M. Hedayatullah, *C. r. Acad. sci.*, Ser 2, **300**(15), 743 – 745 (1985).
32. K. A. Cruickshank, J. J. Jiricny, C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.*, **25**(6), 681 – 684 (1984).
33. Jpn kokai Tokkyo Koho Jp 5931785, 20 Feb. 1984; *Chem. Abstr.*, **101**(11), 91237a (1984).
34. L. Peshavova and V. Kalcheva, *Z. Chemie*, **30**(12), 138 – 139 (1990); *Chem. Abstr.*, **114**(21), 206873t (1991).
35. L. Peshavova, V. Kalcheva, L. Madzhova, *Iz. Khim.*, **24**(1), 91 – 95 (1991); *Chem. Abstr.* **116**(17), 173865c (1992).
36. E. R. Pedersen, M. S. Motavia, A. Larnkjaer, et al., *Monatsh. Chem.*, **24**(1), 55 – 64 (1992).
37. Р. А. Жук, А. С. Лудзина, Р. Г. Костяновский, *Химия гетероцикл. соед.*, № 1, 90 – 93 (1987).
38. A. June-ichi; J. R. Morris, *J. Org. Chem.*, **55**(16), 4928 (1990).
39. F. Das, N. G. Kundu, *Synth. Commun.*, **18**(8), 855 – 857 (1988).
40. T. Hayashi, Jpn kokai Tokkyo Koho Jp 0702798 06 June 1995; *Chem. Abstr.*, **122**(15), 187614f (1995).
41. K. Uchida, S. Yonemori, Y. Oda, et al., Nippon Kagaku Kaischi, No. 11, 2185 – 2190 (1985); *Chem. Abstr.*, **105**(19), 172147p (1986).
42. C. P. Decicco, D. J. Nelson., *Tetrahedron Lett.*, **34**(51), 8213 – 8216 (1993).
43. M. Botta, R. Saladino, R. Gambacorta, *Tetrahedron Asymmetry*, **1**(7), 441 – 444 (1990); *Chem. Abstr.*, **114**(7), 62047b (1991).
44. Г. А. Толстиков, Ю. Б. Монаков, Р. Г. Юсупова и др., *Открытия и изобретения*, № 20, 98 (1990).
45. A. R. Lapucha, *Synthesis*, № 3, 256 – 258 (1988).
46. В. Г. Карцев, З. Г. Алиев, Г. Н. Воронина и др., *Химия гетероцикл. соед.*, № 4, 515 – 519 (1990).

Поступила 16.12.2002