

Б. Б. Семенов¹, И. И. Левина², К. А. Краснов³

СИНТЕЗ ИНДОЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ 2-ТИБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

¹ Российский Химико-Технологический Университет им. Д. И. Менделеева, Москва,
E-mail: semenovb@mail.ru;

² ИБХФ РАН, Москва;

³ Санкт-Петербургская Государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

В задачи настоящей работы входил синтез производных барбитуровой кислоты, замещенных по атому С⁵ α-фенилскагильным остатком. В качестве исходного соединения был использован α-фенил-нор-грамин, который ранее был с успехом применен для алкилирования ряда СН-кислотных соединений, в том числе для получения диэтил-1Н-индол-3-ил(фенил)метилмалоната, на основе которого мы синтезировали ряд производных 2-тиобарбитуровой кислоты с предполагаемыми антиоксидантными, мембранопротекторными и радиопротекторными свойствами.

Разработка подходов к синтезу производных пергидропиримидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты) и их 2-тиоаналогов, содержащих индолилалкильный фрагмент, представляется перспективным с точки зрения поиска новых фармацевтических средств. Как известно, многие алкилзамещенные производные барбитуровой и 2-тиобарбитуровой кислот достаточно простого строения обладают выраженной физиологической активностью и используются в качестве снотворных, обезболивающих, противосудорожных препаратов [1]. Так же и индолилметильный (скагильный) фрагмент входит в молекулы некоторых фармацевтических (психотропных, противовоспалительных, противовирусных) средств и является структурной основой ряда природных соединений [2].

В задачи настоящей работы входил синтез производных барбитуровой кислоты, замещенных по атому С⁵ α-фенилскагильным остатком. Для получения таких систем мы избрали стратегию, основанную на использовании α-фенил-нор-грамина (I) [3], который ранее был с успехом применен для алкилирования ряда СН-кислотных соединений. Основание Манниха I легко алкилирует диэтиловый эфир малоновой кислоты (III) с образованием диэтил-1Н-индол-3-ил(фенил)метил-малоната (IV) с выходом 70 %. Реакция осуществляется при кипячении реагентов в спирте в присутствии поташа, на промежуточной стадии, по-видимому, протекает дезаминирование с образованием 3-[(Z)-фенилметилден]-3-Н-индола (II), присоединение к которому по Михаэлю аниона III с последующим протонированием приводит к конечному продукту IV [4].

Можно было ожидать, что введение α-фенилскагильного остатка в барбитуровые кислоты (V) также не будет представлять сложности, тем более что возможность алкилирования этих соединений по атому С(5) основаниями Манниха, такими как грамин (VI) и его иодметилат, с образованием производных (VII), была продемонстрирована в работе [5].

Тем не менее, попытки алкилирования кислот (V, R = H, Et) α-фенил-нор-грамином (I) оказались неудачны. Во всех случаях, вместо ожидаемых соедине-

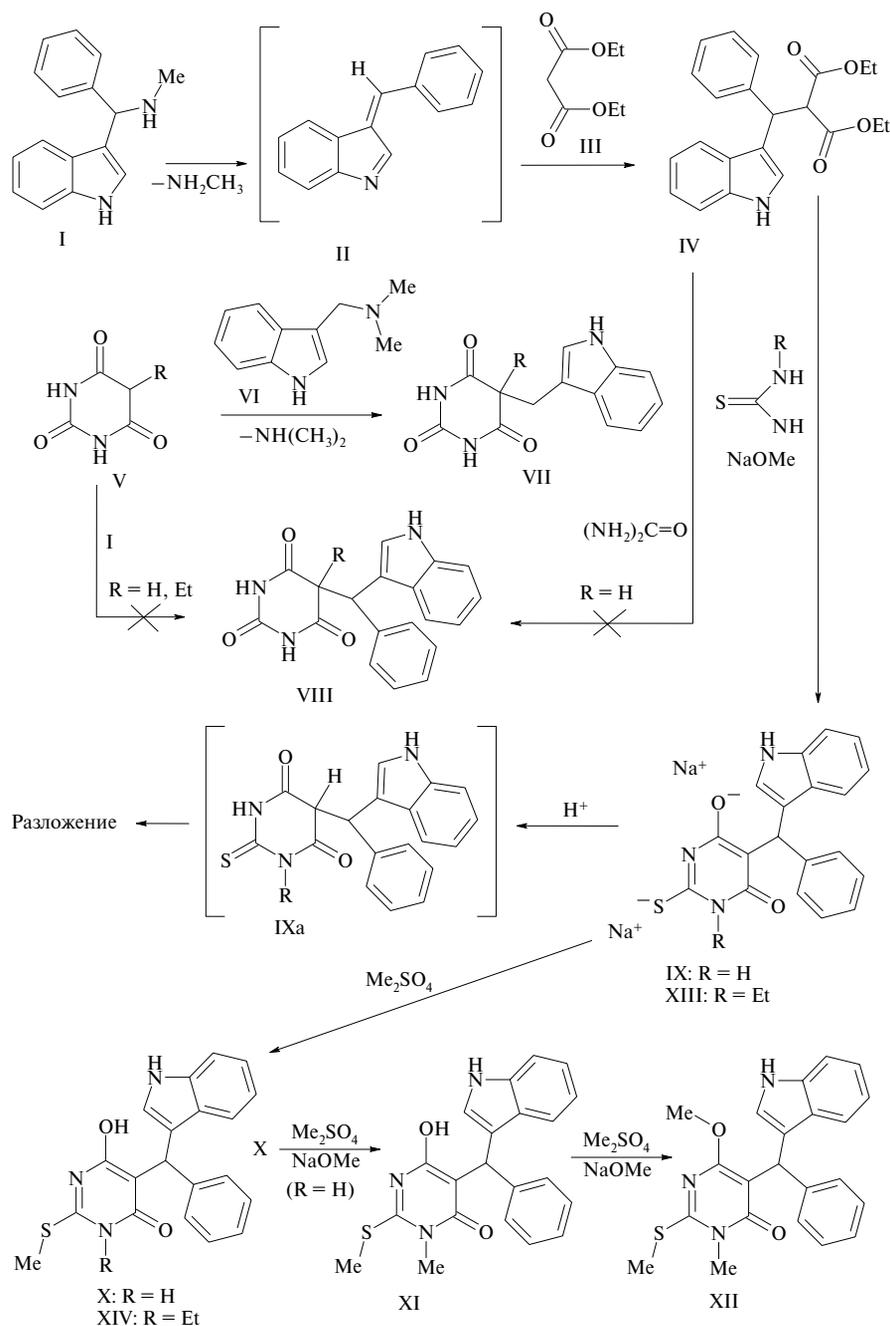
ний (VIII), были получены неидентифицируемые смеси продуктов.

Соединение (VIII при R = H) не удалось получить и при использовании стандартного подхода, основанного на конденсации производного диэтилмалонowego эфира IV с мочевиной в абсолютном спирте в присутствии алкоголята натрия. Неудача в последнем случае подтверждает мнение [6] о том, что циклизация α-диарилметилзамещенных производных малоновой кислоты в соответствующие барбитуровые кислоты затруднена.

Учитывая, что в подобных реакциях образование 2-тиобарбитуровых кислот обычно протекает несколько легче, чем их кислородных аналогов [6], мы осуществили конденсацию замещенного малоната IV с тиомочевиной в метаноле в присутствии метилата натрия. При этом было выделено динатриевое производное, данные спектра ЯМР ¹H которого не противоречили предполагаемой структуре соли 5-[1Н-индол-3-ил(фенил)метил]-2-тиобарбитуровой кислоты (IX). Более строгая идентификация в данном случае была затруднена из-за низкой растворимости этой соли в ДМСО-d₆, что не позволило использовать спектроскопию ЯМР ¹³C.

При попытке выделить кислоту IXa в свободном виде вещество разлагалось. Подкисление свежего (бесцветного) водного раствора соли IX соляной кислотой приводило к выпадению коричнево-красного осадка, содержащего по данным ТСХ и ЯМР ¹H, сложную смесь продуктов. Соль IX в твердом виде была устойчива, но в водных растворах разлагалась в течение нескольких часов.

С целью получения более стабильных соединений этого ряда мы провели метилирование соли IX диметилсульфатом в метаноле. Из полученной смеси были выделены три соединения: 5-[1Н-индол-3-ил(фенил)метил]-2-метилтио-6-гидрокси-1Н-пиримидин-4-он (X), 5-[1Н-индол-3-ил(фенил)метил]-1-метил-2-метилтио-6-гидрокси-1Н-пиримидин-4-он (XI) и 5-[1Н-индол-3-ил(фенил)метил]-1-метил-2-метилтио-6-метокси-1Н-пиримидин-4-он (XII), строение которых было уста-



новлено на основе спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектров.

В отличие от кислоты IXa, метилпроизводные X – XII оказались устойчивыми как в свободном виде, так и в виде солей, хроматографировались на пластинах Silufol без разложения (в инертной атмосфере). В присутствии сильных кислот соединения X, XI и в меньшей степени XII быстро разлагались. Последнее свойство оказалось весьма удобным для идентификации данных соединений на хроматограммах, при обработке которых парами HCl производные X и XI практически мгновенно проявлялись в виде бурых пятен (предел обнаружения 0,5 – 1,0 мкг).

Представляется очевидным, что метилирование соли IX диметилсульфатом протекает на первом этапе по атому серы с образованием соединения X. Метилирование последнего в условиях избытка основания

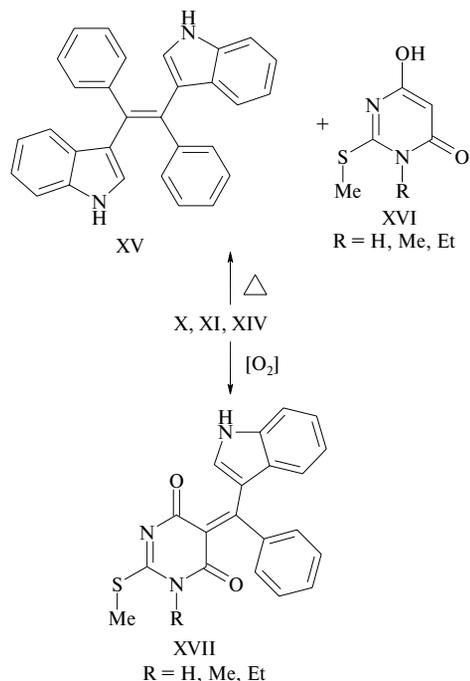
протекает преимущественно по атому азота, приводя к производному XI. На последнем этапе в реакцию вступает атом кислорода с образованием соответствующего 1-метил-2-метилтио-4-метоксипиримидина XII. Данная последовательность была подтверждена нами путем хроматографического контроля реакции в процессе прибавления метилирующего агента. Сопоставление этой схемы с данными работы [7] позволяет отметить, что взаимодействие соли IX с диметилсульфатом, как и метилирование незамещенной 2-тиобарбитуровой кислоты в присутствии избытка щелочи, протекает в одной и той же последовательности (сера — азот — кислород), т.е. наличие 1H-индол-3-ил(фенил)-метильного фрагмента при атоме C^5 не изменяет существенным образом относительную нуклеофильность реакционных центров в амбидентной пиримидиновой системе молекулы.

Конденсацией замещенного малоната IV с N-этилтиомочевинной нами была получена динатриевая соль 5-[1H-индол-3-ил(фенил)метил]-1-этил-2-тиобарбитуровой кислоты (XIII), которая, как и ее аналог IXa, в свободном виде быстро разлагалась. При метилировании *in situ* этого производного эквимольным количеством диметилсульфата удалось получить стабильное соединение — 5-[1H-индол-3-ил(фенил)метил]-1-этил-2-метилтио-6-гидрокси-1H-пиримидин-4-он (XIV).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о следующей закономерности: 5-[1H-индол-3-ил(фенил)метил]-2-тиобарбитуровые кислоты неустойчивы в свободном состоянии и могут быть получены только в виде солей (таких как IX, XIII), но после алкилирования эти системы приобретают стабильность.

Мы полагаем, что необычные свойства изученных соединений непосредственно связаны с кислотностью пиримидинового фрагмента молекулы. Как известно, незамещенная 2-тиобарбитуровая кислота обладает аномально высокой кислотностью (pK_a 2,2 [8]), введение одной арилметильной или диарилметильной группы в положение 5 приводит к еще большему снижению pK_a , поэтому для соединения IXa можно ожидать значение показателя кислотности в пределах 1,5 – 2,0. Учитывая присутствие в молекуле IXa высококислотного пиримидинового фрагмента рядом с индол-3-ил(фенил)метильным, можно ожидать протонирования последнего с последующим его отщеплением в виде 3-[(Z)-фенилметилен]-3-H-индола, димеризующегося далее в производное этилена (XV). Мы показали, что соединение XV действительно присутствует в смеси продуктов разложения кислоты IXa и обнаруживается также среди продуктов термической деструкции соединений X, XI, XIV (по данным масс-спектров).

Метилирование 2-тиобарбитуровых кислот по атому серы приводит к соединениям, кислотность которых на несколько порядков слабее по сравнению с исходными. Для производных X и XI мы получили значения pK_a , по данным потенциометрического титрования (вода, 20 °C) 5, 15 и 5,91, соответственно. Масс-спектр соединения X, полученный в условиях прямого ввода образца в ионный источник при 150 °C, содержит интенсивные пики продуктов разложения XV и XVI (R = H), тогда как молекулярный ион самого 5-[1H-индол-3-ил(фенил)метил]-2-метилтио-6-гидрокси-1H-пиримидин-4-она (X) выражен очень слабо. 1-Метил-2-метилтиопроизводное XI более устойчиво, в аналогичных условиях его молекулярный ион достаточно интенсивен, хотя в масс-спектре также обнаруживаются ионы других соединений — продуктов разложения XV и XVI (R = Me). Интересно отметить, что в отличие от производных X и XI, соединение XII имеет чистый масс-спектр, без примесей инородных ионов. Вероятно, повышенная термическая стабильность соединения XII связана с отсутствием в его молекуле кислотных протонов, наличие которых инициирует распад соединений IXa, X, XI, XIII, XIV.



Еще одним заслуживающим внимания свойством соединений X, XI, XIV является их склонность к взаимодействию с кислородом. В отличие от кислотной деструкции, сопровождающейся бурным окрашиванием, окисление на свету приводит к образованию красного хромофора с E порядка 30 000, вероятно, имеющего илденное строение (XVII).

Относительную скорость процессов окисления мы оценивали по интенсивности окрашивания соединений, нанесенных на пластины Silufol. Пятна производного X при 20 °C достигали максимальной окраски примерно через сутки, производного XI — через 2 суток, пятно малоната IV — через 25 суток, а соединение XII практически не окрашивалось (для сравнения — соединение X окисляется примерно в 4 – 5 раз медленнее, чем β -каротин в таких же условиях).

Таким образом, в настоящей работе найдены синтетические подходы, открывающие путь для получения труднодоступных 5-[1H-индол-3-ил(фенил)метил]производных пиримидинового ряда, представляющих потенциальный интерес для скрининговых исследований. Отмеченные свойства синтезированных веществ позволяют, в частности, предполагать перспективность их изучения в качестве агентов, защищающих клетки от повреждений свободными радикалами (антиоксидантов, мембранопротекторов, радиопротекторов и т.п.).

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР 1H снимали на приборе “Bruker WM-250” с рабочей частотой 250 МГц, спектры ЯМР ^{13}C — на AM-500 “Bruker” с рабочей частотой 200 МГц, масс-спектры — на приборе SSQ-710 (Finnigan MAT) с системой прямого ввода образца в ионный источник при 150 °C и ионизирующем напряжении 70 эВ.

Чистоту полученных соединений контролировали с помощью метода ТСХ (на пластинках Silufol UV-254 в системах хлороформ и хлороформ – этилацетат, 3:1. Данные элементного анализа удовлетворяют вычисленным значениям.

α -Фенил-*нор*-грамин (I) и диэтил-1Н-индол-3-ил-(фенил)метилмалонат (IV) получены по методам [3] и [4].

Динариевая соль 5-[1Н-индол-3-ил(фенил)метил]-2-тиобарбитуровой кислоты (IX). К раствору 20 ммоль натрия в 10 мл абсолютного метанола прибавляют 5 ммоль соединения IV, перемешивают при нагревании 5 мин и прибавляют 8 ммоль сухой тиомочевины. Смесь кипятят при перемешивании, контролируя протекание реакции с помощью ТСХ. После исчезновения исходного соединения IV (примерно 1 ч) кипятят еще 30 мин и затем охлаждают и получают суспензию (смесь 1). При 10 °С отфильтровывают осадок, промывают холодным абсолютным метанолом, затем эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе над КОН. Получают 0,62 г соединения IX, выход 41 %. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5,69 (с, 1Н, СН); 6,77 (т, 1Н), 6,95 (д, 1Н), 7,06 (д, 1Н), 7,15 – 7,34 (м, 6Н), 8,32 (с, 1Н) (все сигналы уширены из-за обмена).

5-[1Н-индол-3-ил(фенил)метил]-2-метилтио-6-гидрокси-1Н-пиримидин-4-он (X). К суспензии 0,5 г (примерно 2,5 ммоль) соли IX в 5 мл абсолютного метанола при перемешивании прибавляют по каплям 2,5 ммоль свежеперегнанного диметилсульфата. Перемешивают при комнатной температуре 30 мин, затем выливают смесь в 40 мл воды и перемешивают. Через 2 ч нерастворенный осадок отделяют, раствор экстрагируют 10 мл хлороформа, органический слой отбрасывают, а водный раствор подкисляют уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, растворяют его в 30 мл водного раствора, содержащего 2 г KHCO_3 , отбрасывают нерастворенную часть, а продукт высаживают из раствора уксусной кислотой. Отфильтровывают продукт, промывают его водой и сушат. Затем растворяют вещество при небольшом нагревании в минимальном количестве хлороформа, отделяют от нерастворенных частиц и высаживают добавлением CCl_4 . Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают CCl_4 и сушат. Получают 0,11 г соединения X ($T_{\text{разл}}$ 170 °С), выход 25 %. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,48 (с, 3Н, SCH_3), 5,85 (с, 1Н, СН); 6,84 (т, J 7,5 Гц, 1Н, H(5)Ind), 6,98 (т, J 7,5 Гц, 1Н, H(6)Ind), 7,01 (д, J 2,7 Гц, 1Н, H(2)Ind), 7,06 (м, 1Н, *p*-PhH), 7,15 (м, 2Н, H(4) + H(7)Ind), 7,32 (м, 4Н, *o* + *m*-PhH), 10,37 (с, 1Н, NHInd), 11,30 (уш.с, 2Н, NH + OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12,88 (SCH_3), 36,22 (CH), 102,13 (C(5)Pyrim), 110,97 (Ind), 116,34 (Ph), 118,77 (Ind), 119,36 (Ind), 121,41 (Ind), 123,92 (Ind), 125,61 (Ind), 127,34 (Ind), 127,54 (C(3) + C(5), Ph), 128,51 (C(2) + C(6), Ph), 136,44 (Ind), 142,78 (Ind), 159,28 (C(2)Pyrim), 165,21 (C(4) + C(6)Pyrim). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$): 408 (26), 322 (49), 245 (84), 217 (8), 204 (95), 158 (54), 130 (28), 117 (100), 102 (30), 90 (43).

5-[1Н-индол-3-ил(фенил)метил]-1-метил-2-метилтио-6-гидрокси-1Н-пиримидин-4-он (XI). К суспензии 0,5 г (примерно 2,5 ммоль) соли IX в 5 мл абсолютного метанола при перемешивании прибавляют по каплям 2,5 ммоль свежеперегнанного диметилсульфата. Перемешивают при комнатной температуре 20 мин, после чего прибавляют к реакционной смеси раствор 2,5 ммоль метилата натрия в 2 мл метанола и затем прикапывают еще 2,5 ммоль диметилсульфата. После 30 мин перемешивания выливают смесь в 40 мл воды, нерастворенный осадок отделяют и дополнительно экстрагируют его 30 мл 1 %-ного раствора щелочи. Объединенный водно-щелочной раствор промывают 10 мл хлороформа, органический слой отбрасывают, а водный раствор подкисляют уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, обрабатывают его 30 мл хлороформа и промывают хлороформную вытяжку 10 % водным раствором ацетата натрия. Хлороформный раствор сушат Na_2SO_4 и упаривают в вакууме, твердый остаток промывают CCl_4 и сушат. Получают 0,14 г соединения XI ($T_{\text{разл}}$ 190 °С), выход 32 %. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,53 (с, 3Н, SCH_3), 3,36 (с, 3Н, NCH_3), 5,83 (с, 1Н, СН); 6,87 (м, 1Н, H(5)Ind), 7,01 (м, 1Н, H(6)Ind), 7,03 (д, J 2,7 Гц, 1Н, H(2)Ind), 7,11 (м, 1Н, *p*-PhH), 7,19 (м, 2Н, *m*-PhH), 7,26 (м, 1Н, H(4)Ind), 7,29 (м, 2Н, *o*-PhH), 7,34 (м, 1Н, H(7)Ind), 10,50 (уш.с., 1Н, NHInd), 11,10 (уш.с, 1Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14,33 (SCH_3), 30,70 (NCH_3), 37,77 (CH), 100,87 (C(5), Pyrim), 111,28 (Ind), 117,05 (Ph), 119,58 (Ind), 119,91 (Ind), 122,80 (Ind), 123,83 (Ind), 126,52 (Ind), 127,01 (Ind), 128,46 (C(3) + C(5), Ph), 128,48 (C(2) + C(6), Ph), 136,79 (Ind), 141,75 (Ind), 159,38 (C(2)Pyrim), 163,25 (C(4)Pyrim), 163,46 (C(6)Pyrim). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$): 408 (2), 377 (2), 322 (7), 259 (35), 245 (6), 220 (2), 217 (2), 204 (100), 176 (24), 172 (30), 157 (8), 151 (9), 130 (8), 127 (19), 117 (23), 102 (18), 88 (16), 83 (26).

5-[1Н-индол-3-ил(фенил)метил]-1-метил-2-метилтио-6-метокси-1Н-пиримидин-4-он (XII). Смесь 1 (см. получение соединения IX) обрабатывают при перемешивании 7,5 ммоль свежеперегнанного диметилсульфата. Перемешивают при комнатной температуре 30 мин, после чего прибавляют к реакционной смеси раствор 2,5 ммоль метилата натрия в 2 мл метанола и затем прикапывают еще 2,5 ммоль диметилсульфата. После 30 мин перемешивания выливают смесь в 50 мл 1 % водного раствора едкого натра, нерастворенный осадок отделяют и промывают еще 30 мл 1 %-ного раствора щелочи, затем водой и сушат. Полученное вещество экстрагируют трижды по 20 мл горячего CCl_4 , объединенный экстракт упаривают в вакууме, а остаток кристаллизуют добавлением гексана. После перекристаллизации из смеси CCl_4 — гексан получают 0,63 г соединения XII (т.пл. 201 – 202 °С), выход 30 %. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,59 (с, 3Н, SCH_3), 3,38 (с, 3Н, NCH_3), 3,82 (с, 3Н, OCH_3), 5,86 (с, 1Н, СН); 6,87 (м, 1Н, H(5)Ind), 7,01 (д, J 2,7 Гц, 1Н, H(2)Ind), 7,02 (м, 1Н, H(6)Ind), 7,10 – 7,20 (м, 5Н, PhH), 7,20 (м, 1Н, H(4)Ind), 7,34 (м, 1Н, H(7)Ind), 10,80

(уш.с., 1H, NHInd). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14,66 (SCH_3), 30,51 (NCH_3), 36,36 (CH), 53,88 (OCH_3), 102,71 (C(5) Pyrim), 110,90 (Ind), 117,05 (Ph), 119,04 (Ind), 119,48 (Ind), 121,52 (Ind), 123,80 (Ind), 125,69 (Ind), 127,73 (C(3) + C(5), Ph), 127,89 (Ind), 128,50 (C(2) + C(6), Ph), 136,09 (Ind), 143,07 (Ind), 160,44 (C(2)Pyrim), 163,09 (C(4)Pyrim), 163,54 (C(6)Pyrim). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$): 391 (100), 376 (8), 360 (12), 314 (77), 272 (11), 259 (9), 246 (10), 217 (25), 204 (71), 189 (12), 176 (23), 151 (5), 144 (12), 139 (13), 129 (10), 117 (17), 88 (65), 83 (16).

Динатриевая соль 5-[1H-индол-3-ил(фенил)метил]-1-этил-2-тиобарбитуровой кислоты (XIII). К раствору 20 ммоль натрия в 10 мл абсолютного метанола прибавляют 5 ммоль соединения IV, перемешивают при нагревании 5 мин и прибавляют 8 ммоль сухой N-этилтиомочевины. Смесь кипятят при перемешивании, примерно через 30 мин осадок исходного соединения IV полностью растворяется. После этого кипятят еще 1 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют раствор двукратным количеством абсолютного эфира. Отфильтровывают выделившийся осадок, промывают его смесью абсолютного метанола с эфиром 1:2 и сушат в вакуум-эксикаторе над КОН. Получают 0,56 г соединения XIII ($T_{\text{разл.}}$ 150 °C), выход 35 %.

5-[1H-индол-3-ил(фенил)метил]-1-этил-2-метилтио-6-гидрокси-1H-пиримидин-4-он (XIV). К суспензии 0,55 г (примерно 2,5 ммоль) соли XIII в 5 мл абсолютного метанола при перемешивании прибавляют по каплям 2,5 ммоль свежеперегнанного диметилсульфата. Перемешивают при комнатной температуре 30 мин, после чего выливают смесь в 40 мл воды, нерастворенный осадок отделяют и дополнительно экстрагируют его 30 мл 1 % раствора щелочи. Объединенный водно-щелочной раствор экстрагируют 10 мл хлороформа, органический слой отбрасывают, а водный раствор подкисляют уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, обрабатывают его 30 мл хлороформа и промывают хлороформную вытяжку

10 % водным раствором ацетата натрия. Хлороформный раствор сушат Na_2SO_4 и упаривают в вакууме, к остатку добавляют CCl_4 и гексан, полученное твердое вещество кристаллизуют из смеси хлороформ – гексан. Получают 0,16 г соединения XIV (т. пл. 171 – 173 °C), выход 34 %. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1,19 (с, 3H, CH_3), 2,54 (с, 3H, SCH_3), 3,96 (с, 3H, CH_2), 5,86 (с, 1H, CH); 6,87 (м, 1H, H(5)Ind), 7,02 (м, 1H, H(6)Ind), 7,02 (д, J 2,2 Гц, 1H, H(2)Ind), 7,10 – 7,20 (м, 5H, PhH), 7,20 (м, 1H, H(4)Ind), 7,33 (м, 1H, H(7)Ind), 10,70 (уш.с., 1H, NHInd), 10,90 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 12,91 (CH_3), 14,52 (SCH_3), 37,58 (CH), 40,20 (CH_2), 101,24 (C(5) Pyrim), 111,25 (Ind), 117,15 (Ph), 119,65 (Ind), 119,87 (Ind), 122,72 (Ind), 123,91 (Ind), 126,57 (Ind), 127,10 (Ind), 128,45 (C(3) + C(5), Ph), 128,48 (C(2) + C(6), Ph), 136,93 (Ind), 141,84 (Ind), 160,65 (C(2)Pyrim), 163,09 (C(4)Pyrim), 163,13 (C(6)Pyrim). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$): 408 (12), 391 (3), 322 (26), 273 (49), 245 (26), 217 (6), 204 (100), 186 (11), 176 (23), 171 (52), 158 (7), 151 (9), 139 (8), 130 (11), 117 (34), 102 (25), 89 (14).

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 13-е изд., Т. 1, Торсинг, Харьков (1997).
2. R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, et al., *Tetrahedron*, **35**, 247 – 288 (1963).
3. В. Н. Борисова, Е. Н. Гордеев, Н. Н. Суворов, *Химия гетероцикл. соед.*, № 3, 357 – 359 (1976).
4. Б. Б. Семенов, Ю. И. Смушкевич, *Изв. АН Сер. Хим.*, № 3, 521 – 522 (2001).
5. Н. Н. Суворов, В. С. Вележева, В. В. Вампилова, Е. Н. Гордеев, *Химия гетероцикл. соед.*, № 4, 515 – 518 (1974).
6. Р. Я. Левина, Ф. К. Величко, *Усп. химии*, **29**(8), 929 – 971 (1960).
7. G. D. Davies, P. K. Robins, and C. C. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.*, **9**, 1724 – 1729 (1962).
8. О. Я. Нейланд, Я. П. Страдынь, Э. А. Сильный и др., *Строение и таутомерные превращения β -дикарбонильных соединений*, Зинатне, Рига (1977), сс. 60 – 61.

Поступила 08.09.03

SYNTHESIS OF INDOLE DERIVATIVES 2-THIOXODIHYDRO-4,6(1H,5H)-PYRIMIDINEDIONE

B. B. Semenov¹, I. I. Levina², K. A. Krasnov³

¹ Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russia, E-mail: semenovb@mail.ru

² Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow

³ Mechnikov St-Petersburg State Medical Academy, St.-Petersburg, Russia

The synthesis of barbituric acid derivatives containing a phenylskatyl residue substituted at C⁵ is described. The initial compound was α -phenylnorgramine, which had been previously successfully used for the alkylation of a series of CH-acids, in particular, for the synthesis of diethyl-1H-indol-3-yl(phenyl)methylmalonate. This compound has been used to obtain a series of 2-thiobarbituric acid derivatives, which are expected to possess antioxidant, membrane protector, and radioprotector properties.