Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 547.853.7'551.52:615.153.455.

СИНТЕЗ 6-МЕТИЛУРАЦИЛ-5-СУЛЬФОНАМІДІВ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

І.П.Погорєлова, О.Д.Ісак, Г.П.Єсипова, Л.А.Шемчук

Східно-Український національний університет ім. В.Даля (Рубіжанський філіал)
Національний фармацевтичний університет

На основі 6-метилурацил-5-сульфохлориду здійснено синтез ряду нових сульфонамідів. Структура отриманих сполук підтверджена методами ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Вивчені антимікробні властивості одержаних сполук на збудниках групи кишкових інфекцій. Встановлено, що при внесенні N-5-(1,5-диметил-3-оксо-2- феніл-2,3-дигідро-1Н-4-піразоліл)-6-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропірімідин-5- сульфонаміду ріст Salmonela typhymirum і Shigella flexeri був практично відсутній, а ріст Esherichia Coli-055 — дуже слабкий.

Сульфамідні препарати, незважаючи на їх деякі недоліки і сьогодні широко застосовуються як антимікробні засоби [2, 3]. Синтезовано і вивчено понад 10000 сульфамідних сполук, але в медичній практиці використовуються лише біля 40 з них [12]. Тому пошук нових сполук в цьому напрямку має практичне і теоретичне значення [1, 10, 12].

Метилурацил (6-метил-1,2,3,4-тетрагідро-2,4-піримідиндіон) (I) як похідне піримідину є легкодоступною сполукою, яку в промисловості отримують взаємодією сечовини з ацетооцтовим ефіром в присутності метилату натрію або з дикетеном [7, 10, 11]. Останній метод синтезу метилурацилу більш розповсюджений.

Метилурацил (I), як і його аналоги, в кислому середовищі переважно знаходиться в енольній формі [5, 8, 9]. Тому в реакції електрофільного заміщення він вступає по п'ятому атому карбону. Так, при нагріванні (I) з хлорсульфоновою кислотою утворюється 6-метилурацил-5-сульфохлорид (II). При цьому, як свідчать дані літератури [4-6, 13, 14], вихід не перевищує 22%. Нами знайдено, що при взаємодії (I) з хлорсульфоновою кислотою в присутності тіонілхлориду вихід (II) значно підвищується і досягає понад 75% [1, 12]. Будову отриманого сульфохлориду підтверджено даними ІЧ- та ПМР-спектроскопії. В ІЧ-спектрі з'являються смуги 1171 см$^{-1}$ ($\nu_{s(SO2)}$) та 1374 см$^{-1}$ ($\nu_{as(SO2)}$), які відсутні в (I) [4, 5, 13, 14, 15], а в ПМР-спектрі відсутній хімічний зсув 128Md = 5,59 м.ч. атому гідрогену в положенні 5 метилурацилу (I). Сполука (II) — безбарвні кристали; вона легко гідролізується на повітрі при звичайній температурі, перетворюючись в 6-метилурацил-5-сульфокислоту (див. схему 1).

Сполука (II) виявляє властивості, характерні для сульфохлоридів. Так, при взаємодії (II) з водним розчином аміаку, метиламіном, етиламіном або диметиламіном з високими виходами утворюються відповідні сульфаміди (IIIa-d) (табл.). Більшість з наведених сульфамідів синтезовано вперше і в літературі вони не описані. Реакцію проводять в присутності еквімолярної кількості карбонату натрію або ацетату натрію. З амінами, погано або обмежено розчинними у воді, взаємодія (II) краще проходить в органічних розчинниках (бензені, толуені, хлорбензені, диметилформаміді, N-метилпіролідоні, ацетоні, діоксані, піридині тощо).

Якщо реакцію проводять у розчиннику, який не змішується з водою (у бензені, толуені, хлорбензені), його відганяють з водяною парою і відділяють отриманий продукт фільтруванням. Коли реакцію проводять у розчиннику, що змішується з водою, реакційну масу розбавляють водою і осад, який утворився, відфільтровують. Як пока-

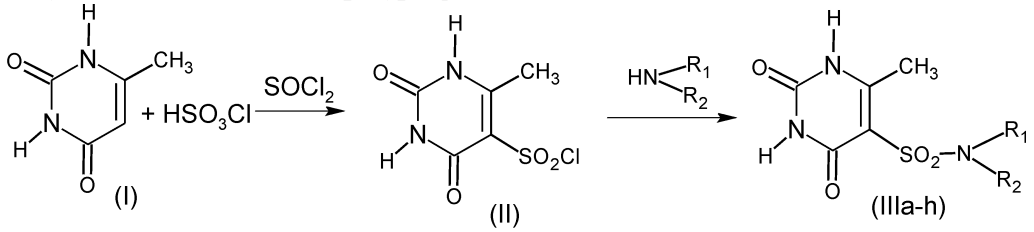

Схема 1

де: IIIa R_1=R_2=H; IIIb R_1=H, R_2=CH_3; IIIc R_1=H, R_2=C_2H_5; IIId R_1=R_2=CH_3; IIIe R_1=R_2=C_2H_5; IIIf R_1 = H, R_2 = C_2H_4OH; IIIg R_1 = R_2 = C_2H_4OH; IIIh R_1 = H, R_2 = п-$NH_2O_2SC_6H_4$; IIIi R_1 = H, R_2 = 4-антипіриніл

Таблиця

Фізичні властивості метилурацилсульфонамідів (IIIa-i)

№	Структурна формула		Т.пл., °C	Вихід, %	Знайдено				Брутто-формула	Вирахувано			
	R_1	R_2			C	H	N	S		C	H	N	S
IIIa	H	H	285-286	84,5	29,18 29,30	3,47 3,40	20,57 20,51	15,09 15,15	$C_5H_7N_3O_4S$	29,27	3,44	20,48	15,62
IIIb	H	CH_3	220-221	92,3	32,55 32,66	4,20 4,16	19,15 19,20	14,46 14,53	$C_6H_9N_3O_4S$	32,87	4,14	19,17	14,62
IIIc	H	C_2H_5	187-188	74,3	36,00 35,94	4,74 4,78	18,12 18,10	13,70 13,64	$C_7H_{11}N_3O_4S$	36,05	4,75	18,06	13,74
IIId	CH_3	CH_3	276-277	88,6	35,92 35,99	4,71 4,68	18,09 18,15	13,70 13,64	$C_7H_{11}N_3O_4S$	36,05	4,75	18,06	13,74
IIIe	C_2H_5	C_2H_5	278-279	94,5	41,35 41,25	5,70 5,76	15,90 15,96	12,35 12,40	$C_9H_{15}N_3O_4S$	41,37	5,78	16,08	12,27
IIIf	H	C_2H_4OH	275-276	60,0	33,78 33,69	4,40 4,50	16,90 16,78	12,90 12,79	$C_7H_{11}N_3O_5S$	33,73	4,45	16,86	12,86
IIIh	C_2H_4OH	C_2H_4OH	265-266	55,0	36,74 36,81	5,11 5,06	14,31 14,24	10,60 10,75	$C_9H_{15}N_3O_6S$	29,27	3,44	20,48	15,62
IIIg	H	п-$H_2NO_2SC_6H_4$	265-266	35,8	36,71 36,61	3,35 3,39	15,51 15,62	17,88 17,76	$C_{11}H_{12}N_4O_6S_2$	36,66	3,36	15,55	17,79
IIIi	H	4-антипіриніл	295-296	60,97	49,06 49,12	4,42 4,46	17,90 17,86	8,25 8,14	$C_{16}H_{17}N_5O_5S$	49,10	4,38	17,89	8,19

зали дослідження, синтезовані нами сульфаміди практично нетоксичні, тому немає перешкод для вивчення їх біологічної активності.

З метою вивчення біологічної активності синтезованих сульфамідів вибірково досліджували їх вплив на розмноження збудників групи шлункових інфекцій. У поживні середовища для вирощування та ідентифікації збудників групи шлункових інфекцій (середовище Ендо, вісмут-сульфат-агар, середовище Плоскирьова) вводили сульфаміди (IIIg-h) в концентрації 1%. Після загустіння поживних середовищ на них робили посів збудників групи шлункових інфекцій: Escherichia Coli-055 — збудник гастроентероколіту, Salmonella typhimurium — збудник сальмонельозу, Shigella flexeri — збудник дизентерії з розбавленням до 10^{-6}.

Після інкубації в термостаті при 37°C протягом 24 годин і 48 годин (для Salmonella typhimurium) на поживних середовищах, в які було додано сульфамід (III i), ріст Salmonella typhimurium і Shigella flexeri практично був відсутній, а ріст Escherichia Coli-055 — дуже слабкий (окремі колонії). На середовищах, в які було додано сульфаміди (III g) і (III h), спостерігався типовий ріст колоній посіяних збудників.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри реєстрували на спектрофотометрі UR-20 в таблетках калій броміду. ПМР-спектри були зняті на спектрометрі Tesla BS-487a з внутрішнім стандартом ТМС і робочою частотою 80 МГц. Перебіг реакції і чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 в системі етилацетат : ізопропанол.

6-Метилурацил-5-сульфохлорид (II). В тригорлу колбу зі зворотним холодильником, крапельною лійкою, мішалкою та контактним термометром вносили 7,6 г (0,06 Моль) сполуки (I), попередньо висушеної у сушильній шафі до сталої маси, і при кімнатній температурі додавали 10 мл (16,6 г) свіжоперегнаного тіонілхлориду. Вміст колби перемішували протягом 20-30 хв до отримання гомогенної суспензії, після чого до реакційної маси по краплях додавали 16,0 мл (28,5 г) свіжоперегнаної хлорсульфонової кислоти. Вміст колби перемішували протягом 4 год при 60°C і 5 год — при 75-80°C. Потім реакційну масу охолоджували до кімнатної температури і вміст колби виливали на 100-150 г льоду, при цьому слідкували, щоб температура не піднімалася вище 0-5°C. Осад метилурацилсульфохлориду фільтрували, промивали водою до pH 6-7, сушили на повітрі або у вакуум-ексикаторі над концентрованою сульфатною кислотою.

Вихід продукту — 78,35%. Т.пл. — 292-293,5°C (з льодяної ацетатної кислоти) (255-260°C [9]).

6-Метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-сульфонамід (IIIa). 2,3 г (0,01 Моль) сполуки (II) невеликими порціями вносили в 4,5 мл 10% розчину аміаку. Реакційну масу перемішували протягом 3 год при кімнатній температурі і 30 хв при 60°C. Наступного дня відфільтровували кристалічний осад, промивали 1 мл льодяної води і висушували. Виділено 1,77 г (84,5%) безбарвних голчастих кристалів. Т.пл. — 285-286°C.

ПМР (м. ч.): $\delta(SO_2NH_2)$ 6,83 (2H, м); $\delta(CH_3)$ 2,45 (3H, м).

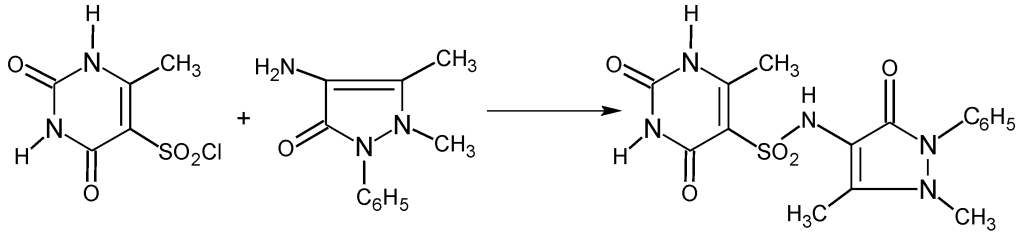

Схема 2

ІЧ (см$^{-1}$): 535 — маятникові коливання SO_2; 560 — деформаційні коливання SO_2; 910-ν(S-N); 1150, 1170 — $\nu_s(SO_2)$; 1325 — $\nu_{as}(SO_2)$; 1575 — деформаційні коливання (NH_2).

Аналогічно отримували **6-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5- метилсульфонамід (IIIb)** з виходом 92,3%. Безбарвний порошок. Т.пл. — 220-221°С.

ПМР (м. ч.): $\delta_{(6\text{-}CH3)}$ 2,45 (3Н, м); $\delta_{(N\text{-}CH3)}$ 3,11 (3Н, м).

ІЧ (см$^{-1}$): 550 — маятникові коливання SO_2; 565 — деформаційні коливання SO_2; 840 — ν(S-N); 1065 — ν(CH_3); 1155 — $\nu_s(SO_2)$; 1315 — $\nu_{as}(SO_2)$.

6-Метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-етилсульфонамід (IIIc). В 15,5 мл бензолу суспендували 2,3 г (0,01 Моль) (II) і 0,85 г ацетату натрію. До отриманої суспензії, розмішуючи при кімнатній температурі, додавали 0,51 г (0,011 Моль) свіжоперегнаного етиламіну. Вміст колби кип'ятили протягом 3 год на водяній бані. Потім розчинник відганяли досуха, залишок промивали теплою водою і перекристалізовували з ацетатної кислоти. Отримали 1,73 г (74,3%) безбарвних кристалів з Т.пл. 187-188°С.

В аналогічних умовах отримали **6-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-диметилсульфонамід (IIId).** Вихід — 88,6%. Т.пл. — 276-277°С.

ІЧ (см$^{-1}$): 550 — деформаційні коливання SO_2; 955-ν(S-N(CH_3)$_2$); 1145, 1190, 1265-N(CH_2)$_2$); 1160 — $\nu_s(SO_2)$; 1335 — $\nu_{as}(SO_2)$; 1575 — деформаційні коливання (NH_2).

N-5-(1,5-Диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1Н-4-піразоліл)-6-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-сульфонамід (IIIi) (схема 2).

В тригорлу колбу, обладнану зворотним холодильником, крапельною лійкою, мішалкою та контактним термометром, поміщали 2,3 г (0,01 Моль) (II) і додавали 20 мл ДМФА. Вміст колби перемішували до розчинення. До отриманого розчину додавали 2,35 г (0,012 Моль) 4-аміно-1,5-диметил-2-феніл-2,3-дигідро-1Н-3-піразолону (4-аміноантіпиріну).

Реакційну масу при перемішуванні нагрівали протягом 2-2,5 год при 75-80°С, охолоджували і залишали на ніч. Осад фільтрували, промивали водою і сушили.

Отримали 2,38 г (60,97%) безбарвного порошку. Т.пл. — 295-296°С (з льодяної ацетатної кислоти).

В аналогічних умовах отримали **4-(6-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4- тетрагідропіримідиніл-5-сульфамідо)-1-бензолсульфонамід (III h)**, вихід — 35,8%. Т.пл. — 265-166°С.

ВИСНОВКИ

1. На основі 6-метилурацил-5-сульфохлориду здійснено синтез ряду нових сульфамідів.

2. Знайдено, що деякі з отриманих сульфамідів виявляють антимікробні властивості.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ісак О.Д., Бібік Т.С.,Пономарьов Б.О., Бондаренко О.А. // Тез. доп. Укр. конф. "Хімія азотовмісних гетероциклів" — Х., 1997. — С. 98.*
2. *Ісак А.Д., Погорєлова І.П., Шемчук Л.А., Семиряжко Т.І. Динаміка наукових досліджень. Міжнар. наук.-практ. конф. Дніпропетровськ, 28.10. — 4.11.2002. — Т. 16. — С. 25-27.*
3. *Поройков В.В., Филимонов Д.А., Азотистые гетероциклы и алкалоиды, 1. — М.: Иридиум-пресс, 2001. — С. 123-129.*
4. *Рублева Л. И., Крутько И. Н. // Укр. хим. журн. — 2002. — Vol. 68, №4. — С. 118-120.*
5. *Тарасов А.В., Москвичев Ю.А., Тимошенко Г. Н. и др.// Журн. орг. хим. — 2000. — Т. 35, №9. — С. 1667-1669.*
6. *Шмид В. Н., Сапунов В. Н. Неформальная кинетика. В поисках путей химических реакций. — М.: Мир, 1999. — С. 123-128.*
7. *Brown D.J. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. The Pyrimidines, Taylor, E.C. ed. — Vol. 52; J.Wiley&Sons: New York. — Chichester — Brisbane — Toronto — Singapore, 1994. — P. 76.*
8. *Dave C.G., Desai N.D. // J. Heterocycl. Chem. — 1999. — Vol. 36. — P. 729-731.*
9. *Dave C.G., Shah R.D. // J. Heterocycl. Chem. — 1998. — Vol. 35. — P. 1295.*
10. *Devi P. Rotella, Zhong Sun, Yeheng Zhu, John Krupinski. // J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 43. — P. 5037-5043.*
11. *Fathalla O.A., A.Zaki M.E. // Ind. J. of Chem. — 1998. — Vol. 37B. — P. 484-490.*

12. Isak O.D., Pogorelova I.P., Schemchuk L.A., Bibik T.S. Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids. — M.: Iridium-Press, 2001. — Vol. 2. — P. 105.
13. Lee Y.S., Kim Y.H. // Synth. Commun. — 1999. — Vol. 29. — P. 1503.
14. Timony P.E., Leone-Bay A. // J. Org. Chem. — 1988. — Vol. 53. — P. 2858-2862.
15. Zaki M. E. A., Shalaby A.M. // Ind. J. Heterocyclic. Chem. — 1997. — Vol. 6 (3). — P. 189-196.

УДК 547.853.7'551.52:615.153.455
СИНТЕЗ 6-МЕТИЛУРАЦИЛ-5-СУЛЬФОНАМИДОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
И.П.Погорелова, А.Д.Исак, Г.П.Есипова, Л.А.Шемчук
На основе 6-метилурацил-5-сульфохлорида осуществлен синтез ряда новых сульфонамидов. Структура полученных соединений подтверждена методами ИК- и ПМР-спектроскопии. Изучены антимикробные свойства синтезированных соединений на возбудителях группы кишечных инфекций. Установлено, что при внесении N-5-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-4-пиразолил)-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-сульфонамида рост Salmonela typhymirum i Shigella flexeri практически отсутствовал, а рост Esherichia Coli-055 — очень слабый.

UDC 547.853.7'551.52:615.153.455
SYNTHESIS OF 6-METYLURACIL-5-SULPHONAMIDS AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY
I.P.Pogorelova, O.D.Isak, G.P.Esipova, L.A.Shemchuk
The synthesis for number of new sulphonamids based on 6-metyluracil-5-sulphochloride has been carried out. The structure of obtained compounds has been confirmed by the IR- and NMR-spectroscopies. Antimicrobal properties of synthesised compounds on the intestinal infections agents have been studied. With the inclusion of N-5-(1,5-dimetyl-3-oxo-2-phenil-2,3-dihidro-1H-4-pirasolil)-6-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-sulphonamid the growth of Salmonela typhymirum and Shigella flexeri was practically absent and the growth of Esherichia Coli-055 — was very poor.

Довідник "ВФ"

Вийшов з друку навчальний посібник
Солодовніченко Н.М., Журавльов М.С., Ковальов В.М.

Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: Навч. посіб. з фармакогнозії з основами біохімії лікар. рослин для студ. вищих фарм. навч. закладів III-IV рівнів акредит. (2-е вид.)

Х.: Вид-во НФаУ; МТК- книга, 2003. — 408 с.

У посібнику наведені основні відомості про лікарські рослини, фітосировину та фітопрепарати, дані з морфології та анатомічної будови тканин і органів рослин. Висвітлені методи фармакогностичного аналізу різних морфологічних груп. Коротко охарактеризовані основні родини рослин. Узагальнено і систематизовано матеріал стосовно різних груп біологічно активних сполук рослинного походження за продуктами метаболізму, викладені методи аналізу видів сировини та фітопрепаратів із вмістом цих сполук. Включено матеріал про культури клітин і тканин лікарських рослин.

Для студентів факультетів промислової фармації та біотехнології фармацевтичних вузів.