

УДК 547.461.8:547.94:547.152

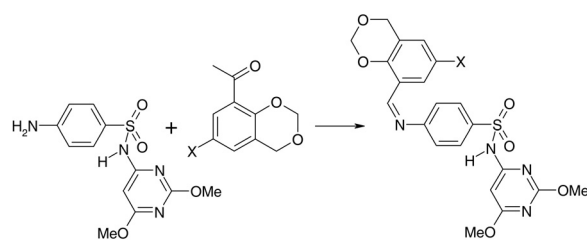
Р.Т. Тлегенов

Синтез 4-(иминобензолсульфамидо)-
2,6-диметоксипиримидинов

При взаимодействии 4-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидина с соответствующими 8-бензодиоксановыми альдегидами синтезированы ранее не известные азометины. Строение синтезированных соединений установлено методами ИК и ПМР спектроскопии. Показано, что азометин **2** обладает слабой противотуберкулезной активностью против штамма H37Rv в концентрациях 6.25 мкг/мл *in vitro*.

Пиримидиновый цикл встречается во многих лекарственных средствах с широким спектром физиологического действия [1–2]. Соединения этих классов проявляют противомикробную и противовирусную активность, в частности являются анти-ВИЧ препаратами [3]. Широкий спектр фармакологических свойств, а также применение в медицинской практике препаратов, содержащих в своей структуре ядро пиримидина, свидетельствуют о целесообразности дальнейшего целенаправленного поиска новых биологически активных соединений. Доказано, что несомненным преимуществом производных пиримидина является низкая токсичность [4–5].

Синтез 4-(иминобензолсульфамидо)-2,6-диметоксипиримидинов осуществляли взаимодействием исходного амина с соответствующими 8-бензодиоксановыми альдегидами по схеме:



X: Cl (**1**); NO₂ (**2**); COOH (**3**)

Синтезированные азометины представляют собой интенсивно окрашенные, преимущественно в желтый цвет, мелкокристаллические вещества, мало растворимые в ацетоне и не растворимые в метаноле, этаноле и гексане. Азометины не нуждаются в дополнительной очистке, не содержат примесей исходных соединений. Физико-химические характеристики азометинов 4-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидина приведены в таблице 1.

Строение синтезированных соединений установлено методами УФ, ИК и ПМР спектроскопии. Сравнение выходов целевого продукта в реакциях без добавления пиридина и с добавлением пиридина свидетельствует о целесообразности использования каталитических количеств растворителя, так как в этом случае выход увеличивается на 20–23%. Данный факт объясняется усилением нуклеофильных свойств аминогруппы исходного сульфаниламида, что хорошо согласуется с известными данными о свойствах пиридина как полярного растворителя.

УФ-спектры поглощения синтезированных соединений характеризуются полосами поглощения в области 280–310 нм средней интенсивности, характерными для азометиновой группы. В ИК спектрах азометинов присутствуют полосы поглощения (NH) в области 3185–3220, (C = N) – 1633–1640, (Ar) – 1570–1601, (SO₂) – 1260–1312 см⁻¹, а также для соединения **2** наличие групп (NO₂) подтверждается характеристическими полосами поглощения в области 1541–1525 см⁻¹.

ПМР спектры азометинов **1–2** характеризуются сигналом протона CH = N-группы, проявляющимся в виде синглета с химическим сдвигом 8,5 м.д. А для азометина **3** наблюдается смещение в сторону слабого поля на 0,2 м.д., по сравнению с его обычным положением (около 8,5 м.д.), очевидно, вследствие

Таблица 1

Физико-химические характеристики 4-(иминобензолсульфамидо)-2,6-диметоксипиримидинов

№	–X	Выход, %	Т.пл., °С	R _f	Найдено, % / вычислено, %			Формула
					С	Н	N	
1	Cl	76	217–219	0,28	51,61 51,37	3,76 3,87	11,56 11,41	C ₂₁ H ₁₉ N ₄ O ₆ SCl
2	NO ₂	85	236–237	0,34	50,58 50,29	3,64 3,79	14,14 13,97	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₈ S
3	COOH	64	261–263	0,46	52,51 52,80	4,15 4,00	11,46 11,20	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₈ S

попадания его в область экранирования карбонильной группы бензодиоксанового фрагмента. Сигналы 2- и 6-метоксигрупп пиримидинового цикла проявляются в виде синглета в диапазоне 3,91–3,96 м.д. Слабо-польный сдвиг, который испытывает метоксигруппа при C₂-атоме, обусловлен понижением электронной плотности на нем за счет акцепторного влияния соседних N-атомов. Мультиплет ароматических протонов находится в области 6,5–7,4 м.д. Кроме этого, в спектрах **1–3** наблюдаются уширенные синглеты NH протонов в интервале 10,8–11,7 м.д.

Синтезированные вещества исследованы *in vitro* на противотуберкулезную активность против *M. tuberculosis* R37Rv в Южном научно-исследовательском институте (США) по методике работы [6].

Установлено, что азометины **1, 3** не проявляют противотуберкулезной активности при концентрации 6,25 мкг/мл. Азометин **2** обладал слабой активностью до 15%. Данные биологических исследований дают основания для продолжения поиска эффективных препаратов среди других производных 4-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидина.

Таблица 2

Противотуберкулезная активность синтезированных веществ (**1–3**) против *M. tuberculosis* H37Rv (*in vitro*)

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл	Ингибирование, %
1	6,25	0
2	6,25	15
3	6,25	0

Экспериментальная часть. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Merck, Германия), элюент-бензол-этанол, 9 : 1. ИК спектры снимали на приборе Specord IR-75 в области 500–4000 см⁻¹ в KBr. УФ спектры сняты на спектрофотометре СФ-26, толщина кюветы 10 мм; концентрация 0,002%. Спектры ПМР регистрировали на приборе Bruker AC-300 (Германия) с рабочей частотой 300 МГц в DMSO-d₆; в качестве внутреннего стандарта использовали Me₄Si. Данные элементного анализа соединений отвечали вычисленным. Исходные 8-формил-6-Х-1,3-бензодиоксаны получены по методикам работ [7–8].

Характеристики синтезированных веществ **1–3** приведены в таблице 1.

4-[(6-хлор-8-ил-1,3-бензилиденодиоксан)-иминобензолсульфамидо]-2,6-диметоксипиримидин (**1**)

Смесь спиртового раствора 0,02 моля 4-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидина и 0,02 моля соответствующего альдегида и каталитических количеств пиридина нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения раствора осадок отфильтровывали, промывали этанолом, сушили. Мелкокристаллический порошок с желтоватом оттенком, без запаха.

УФ спектр (ДМФА), λ_{max}, нм (lg ε): 280(3,01). ИК спектр (ν, см⁻¹): 3220 (NH), 1633 (CH = N), 1590 (Ar), 1276 (SO₂), 955 (C-Cl).

Спектр ПМР (ДМСО, δ м.д.): 1,0 с (2H, CH₂), 3,9 с (2OMe), 4,6–4,8 м (2H, CH₂), 5,0–5,3 м (2H, CH₂), 5,7 с (1H, MeC = CH), 6,6–6,9 м (3H аром.), 7,1–7,4 м (2H аром.), 7,7 д (2H аром.), 8,0 с (1H аром.), 8,5 с (1H, CH = N), 11,5 уш.с. (1H, NH).

4-[(6-нитро-8-ил-1,3-бензилиденодиоксан)-иминобензолсульфамидо]-2,6-диметокси-пиримидин (**2**)

УФ спектр (ДМФА), λ_{max}, нм (lg ε): 310(3,54). ИК спектр (ν, см⁻¹): 3185 (NH), 1640 (CH = N), 1605 (Ar), 1541–1525 (NO₂), 1260 (SO₂).

Спектр ПМР (ДМСО, δ м. д.): 1,1 с (2H, CH₂), 3,9 с (2OMe), 4,6–4,9 м (2H, CH₂), 5,1–5,3 м (2H, CH₂), 5,7 с (1H, MeC = CH), 6,5–6,8 м (3H аром.), 7,0–7,4 м (2H аром.), 7,7 д (2H аром.), 8,1 с (1H аром.), 8,5 с (1H, CH = N), 10,8 уш.с. (1H, NH).

4-[(6-карбокси-8-ил-1,3-бензилиденодиоксан)-иминобензолсульфамидо]-2,6-диметоксипиримидин (**3**)

УФ спектр (ДМФА), λ_{max}, нм (lg ε): 292(3,37). ИК спектр (ν, см⁻¹): 3315 (OH), 3210 (NH), 1710 (C = O), 1635 (CH = N), 1570 (Ar), 1312 (SO₂).

Спектр ПМР (ДМСО, δ м. д.): 1,0 с (2H, CH₂), 3,9 с (2OMe), 4,5–4,8 м (2H, CH₂), 5,0–5,3 м (2H, CH₂), 5,8 с (1H, MeC = CH), 6,5–6,9 м (3H аром.), 7,0–7,3 м (2H аром.), 7,6 д (2H аром.), 8,1 с (1H аром.), 8,7 с (1H, CH = N), 10,6 с (1H, OH), 11,7 уш.с. (1H, NH).

Автор благодарен сотрудникам Южного научно-исследовательского института (США) за помощь при определении противотуберкулезной активности синтезированных соединений.

Библиографический список

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – Харьков, 1998. – Ч. 1, 2.
2. Солдатенков, А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, М.Н. Колядина, И.В. Шендрик. – М., 2001.
3. Дайсон, Г. Химия синтетических лекарственных препаратов / Г. Дайсон, П. Мей. – М., 1964.
4. Падейская, Е.Н. Новые сульфаниламидные препараты длительного действия / Е.Н. Падейская, Л.М. Полухина. – М., 1974.

5. Badawey, A.M., Kappe T. Arch. Pharm. Med. Chem. – 1997. – Vol. 330. – №3.

6. Collins, L. Microplate Alamar Blue Assay versus VASTEC 460 System for High-throughput Screening of Compounds against Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium / L. Collins // Antimicrob. Agents Chemother. 1997. V. 41.

7. Айтмамбетов, А. Синтез замещенных 1,3-бензодиксанов. II. Хлорметилирование п-хлор и п-бромфенолов / А. Айтмамбетов, Р. Даулетмуратова, А.А. Кубжетерова, З. Менлимуратова // Вестник ККО АН РУз. – 1999. – №3.

8. Айтмамбетов, А. Синтез замещенных 1,3-бензодиксанов. I. Хлорметилирование п-нитрофенола / А. Айтмамбетов, А.А. Кубжетерова, З. Менлимуратова // Вестник ККО АН РУз. – 1999. – №2.