

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ НОВЫХ АМИНОУРАЦИЛИНДОЛОНОВ

© 2020 г. Н. И. Викрищук^{а,*}, В. В. Ткачев^{б,с}, Л. Д. Попов^а, Г. В. Шилов^б

^а Южный федеральный университет, ул. Зорге 7, Ростов-на-Дону, 344090 Россия

^б Институт проблем химической физики Российской академии наук, Черноголовка, 142432 Россия

^с Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Черноголовка, 142432 Россия

*e-mail: natvi2004@mail.ru

Поступило в Редакцию 26 ноября 2019 г.

После доработки 26 ноября 2019 г.

Принято к печати 1 декабря 2019 г.

Синтезированы новые производные аминораурацилиндолон и изучено их строение. Реакция 2-хлор-1*H*-индол-3-карбальдегида и его N-замещенных аналогов с 6-аминоурацилом не приводит к производным урацилпиримидининдола, а сопровождается замещением атома хлора на гидроксильную группу с последующим образованием ранее неизвестной структуры аминораурацилиндолон. Строение одного из полученных соединений установлено методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: аминораурацил, 2-хлор-1*H*-индол-3-карбальдегид, нуклеофилы

DOI: 10.31857/S0044460X20050066

Активные исследования в области химии индола на протяжении последних десятилетий обусловлены не только широкой представленностью соединений этого ряда в природе (индольная система входит в состав многих гормонов, нейромедиаторов, является структурным фрагментом белков, природных алкалоидов), но и широким спектром практически значимых свойств индольных производных. На основе индола созданы средства защиты растений [1], электронные материалы, красители [2], а также лекарственные препараты с широким диапазоном действия, например арбидол – синтетический противовирусный препарат, обладающий иммуностимулирующей активностью, трописетрон (навобан) – противорвотное средство, индометацин – один из наиболее активных нестероидных противовоспалительных препаратов, димекарбин – гипотензивное лекарство. За последние годы созданы новые производные индола с противораковой [3], противотуберкулезной [4], противовирусной [5], противовоспалительной [6], антиоксидантной [7], антигистаминной [8] и другими видами биологической активности.

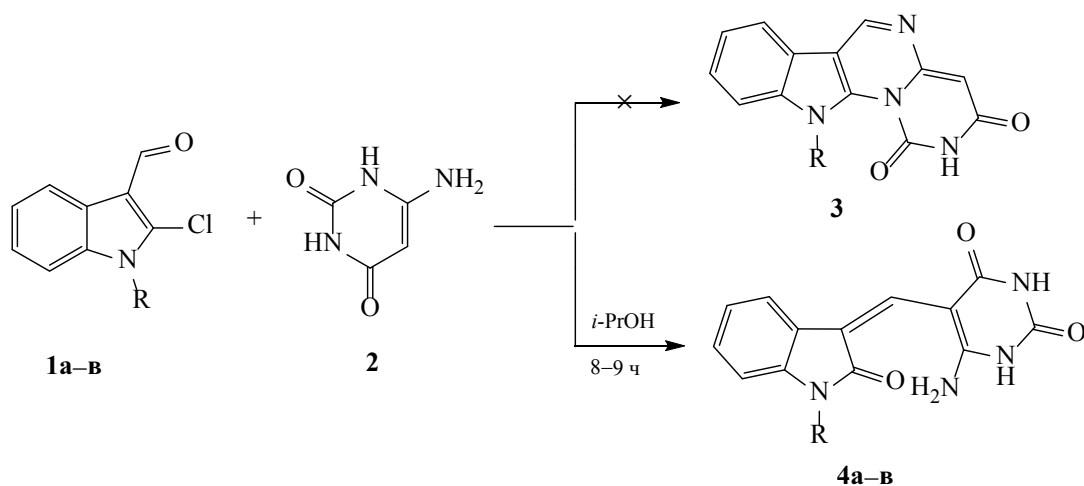
Производные урацила нашли широкое применение в медицинской, биоорганической химии, а

также в агрохимии. Сообщалось о антиоксидантной [9], противораковой [10], противовирусной активности [11] производных урацила, широко известен ряд лекарств на его основе: фторафур (противоопухолевое действие), метилурацил (стимулирует лейкопоз), противовирусные средства азидотимидин, ставудин и др.

Одно из наиболее актуальных направлений дизайна новых лекарственных препаратов – создание гибридных молекул (конъюгация известных физиологически активных частей в одной молекуле) для мультитаргетного связывания [12]. С целью синтеза новых производных индолурацила в качестве потенциальных фармакологических препаратов мы провели реакции 2-хлор-1*H*-индол-3-карбальдегида и его N-замещенных аналогов с 6-аминоурацилом (схема 1).

Реакцию проводили при длительном кипячении (8–9 ч) реагентов в пропан-2-оле. Она протекала с сохранением аминогруппы, что необычно для 6-аминоурацила, и вместо ожидаемых продуктов циклизации **3** из реакционной смеси были выделены неизвестные ранее соединения со структурой аминораурацилиндолон **4а–в**. Состав и строение

Схема 1.



полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, ИК, ЯМР спектроскопии и РСА на примере соединения **4в**.

В ИК спектрах соединений **4а–в** присутствуют полосы связей N–H в области $3441\text{--}3049\text{ см}^{-1}$, C=O – в области $1731\text{--}1689\text{ см}^{-1}$ и C=C – в области $1658\text{--}1532\text{ см}^{-1}$. В спектрах ЯМР ^1H соединений **4а–в** сигналы протонов группы NH_2 регистрируются в области 6.69–7.26 м. д. в виде уширенных синглетов, сигналы ароматических протонов – в виде мультиплетов в диапазоне 6.78–8.18 м. д., протоны фрагмента C=CH – в области 7.32–8.93 м. д., сигналы групп NH – в виде синглетов в области 10.69–12.12 м. д. Кроме того, в спектрах соединений **4б** и **4в** регистрируются сигналы алифатических протонов в области слабого поля: синглет N-метильных протонов при 3.17 м. д. в спектре со-

единения **4б**, триплет метильных протонов (группа NEt) в области 1.15–1.20 м. д., сигнал метиленовых протонов той же группы в виде квартета, который частично закрыт сигналом примеси воды в ДМСО- d_6 в области 3.49 м. д. в спектре N-этилпроизводного **4в**. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **4б** присутствуют 15 сигналов атомов углерода, в том числе 8 сигналов атомов C_{sp^2} , не связанных с протоном, что соответствует структуре аминOURACILINDOLONE.

Строение соединения **4в** установлено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1) с использованием монокристалла, полученного после перекристаллизации из смеси ДМФА и ДМСО в соотношении 1:1. Фрагменты молекулы, связанные с атомом углерода метилиденовой группы, имеют плоское строение. Атомы индольного цикла лежат

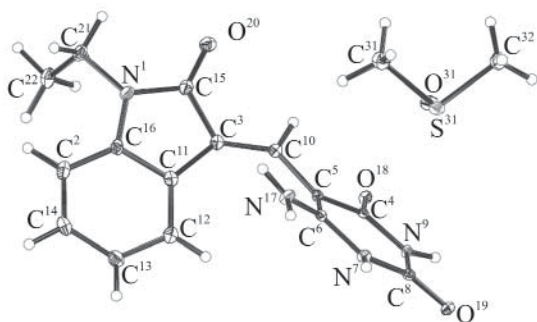
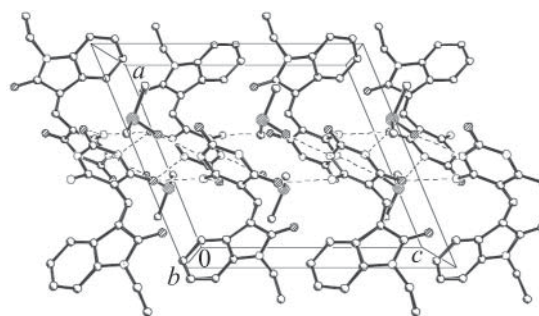

 Рис.1. Общий вид молекулы соединения **4в** в кристалле.

 Рис. 2. Взаимное расположение молекул **4в** и молекул растворителя в монокристалле в проекции на плоскость вдоль оси c (пунктиром обозначены межмолекулярные водородные связи).

Таблица 1. Геометрические параметры водородных связей в кристалле соединения **4в**

D–H	<i>d</i> (D–H)	<i>d</i> (H···A)	Угол DHA	<i>d</i> (D···A)	A
N ⁷ –H ¹²	0.848	1.874	168.17	2.709	O ³¹ [<i>x</i> , – <i>y</i> +1/2, <i>z</i> +1/2]
N ⁷ –H ¹²	0.848	3.004	166.13	3.832	S ³¹ [<i>x</i> , – <i>y</i> +1/2, <i>z</i> +1/2]
N ⁹ –H ²⁰	0.860	1.966	175.97	2.824	O ¹⁸ [– <i>x</i> +1, – <i>y</i> +1, – <i>z</i> +2]
N ¹⁷ –H ²¹	0.850	2.156	139.38	2.855	O ¹⁸ [<i>x</i> , – <i>y</i> +1/2, <i>z</i> +1/2]
N ¹⁷ –H ²¹	0.850	2.521	139.08	3.211	O ³¹ [<i>x</i> , – <i>y</i> +1/2, <i>z</i> +1/2]
N ¹⁷ –H ²²	0.843	2.246	136.72	2.918	O ¹⁹ [– <i>x</i> +1, <i>y</i> –1/2, – <i>z</i> +5/2]

в одной плоскости с максимальным отклонением от нее на 0.06 Å, торсионный угол C¹⁵N¹C²¹C²² равен 97.3(3)°. Пиримидиновое кольцо также плоское, выход атомов из плоскости составляет не более 0.038 Å, торсионные углы C⁶C⁵C¹⁰C³ и C⁵C¹⁰C³C¹¹ равны 43.4(4) и 13.3(4)° соответственно.

В монокристалле обнаружены молекулы диметилсульфоксида, принимающие участие в образовании сложной системы водородных связей, геометрические параметры которых приведены в табл. 1 с обозначением матриц переноса, как это показано на рис. 2 в проекции вдоль оси моноклинности. Основные длины связей и валентные углы в молекуле соединения **4в** приведены в табл. 2.

При проведении реакции в воде в присутствии ацетата натрия был выделен исходный альдегид,

реакция при кипячении в диоксане привела к осмоложению реагентов.

Вероятно, реакция начинается с присоединения молекулы урацила по альдегидной группе с последующим гидролизом по связи C–Cl под действием воды, содержащейся в пропанол, и образованием промежуточного соединения **A**, от которого отщепляется вода, и образуется структура аминораурацилиндолон **4** (схема 2). Ранее подобное замещение по связи C–Cl наблюдалось в реакции 2-хлор-1*H*-индол-3-карбальдегида с барбитуровой кислотой [13].

Таким образом, 6-аминоурацил реагирует с 2-хлор-1*H*-индол-3-карбальдегидом и его *N*-замещенными аналогами как C-, а не *N*-нуклеофил. Реакция сопровождается замещением атома хлора

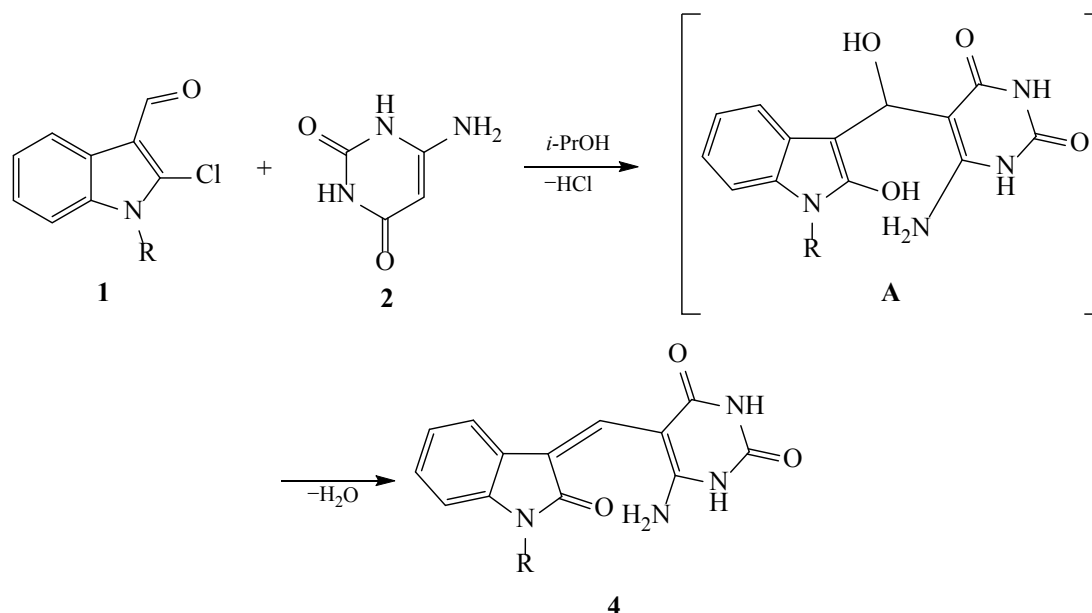
Схема 2.

Таблица 2. Основные длины связей и валентные углы в молекуле 6-амино-5-[(1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)метил]пиримидин-2,4(1*H*, 3*H*)-диона **4в**

Связь	<i>d</i> , Å	Валентный угол	φ, град	Валентный угол	φ, град
O ¹⁸ –C ⁴	1.240(2)	O ³¹ S ³¹ C ³¹	105.36(12)	C ¹¹ C ³ C ¹⁵	106.08(18)
O ¹⁹ –C ⁸	1.225(3)	O ³¹ S ³¹ C ³²	105.83(13)	O ¹⁸ C ⁴ N ⁹	118.52(19)
N ⁷ –C ⁸	1.370(3)	C ³¹ S ³¹ C ³²	96.55(14)	O ¹⁸ C ⁴ C ⁵	124.3(2)
N ⁷ –C ⁶	1.378(3)	C ⁸ N ⁷ C ⁶	124.51(19)	N ⁹ C ⁴ C ⁵	117.17(19)
O ²⁰ –C ¹⁵	1.232(3)	C ⁶ C ⁵ C ⁴	118.10(2)	C ¹¹ C ¹² C ¹³	118.1(2)
C ⁵ –C ⁶	1.394(3)	C ⁶ C ⁵ C ¹⁰	123.80(2)	C ³ C ¹⁰ C ⁵	131.2(2)
C ⁵ –C ⁴	1.434(3)	C ⁴ C ⁵ C ¹⁰	117.30(2)	C ¹² C ¹¹ C ¹⁶	120.1(2)
C ⁵ –C ¹⁰	1.456(3)	C ¹⁵ N ¹ C ¹⁶	110.19(19)	C ¹² C ¹¹ C ³	133.2(2)
N ¹ –C ¹⁵	1.374(3)	C ¹⁵ N ¹ C ²¹	124.40(2)	C ¹⁶ C ¹¹ C ³	106.4(2)
N ¹ –C ¹⁶	1.405(3)	C ¹⁶ N ¹ C ²¹	124.62(19)	O ¹⁹ C ⁸ N ⁹	123.3(2)
N ¹ –C ²¹	1.471(3)	C ⁸ N ⁹ C ⁴	125.52(19)	O ¹⁹ C ⁸ N ⁷	121.9(2)
N ⁹ –C ⁸	1.370(3)	N ¹⁷ C ⁶ N ⁷	115.10(2)	N ⁹ C ⁸ N ⁷	114.7(2)
N ⁹ –C ⁴	1.392(3)	N ¹⁷ C ⁶ C ⁵	125.40(2)	C ¹⁴ C ² C ¹⁶	117.4(2)
C ⁶ –N ¹⁷	1.326(3)	N ⁷ C ⁶ C ⁵	119.50(2)	N ¹ C ²¹ C ²²	111.9(2)
C ¹⁵ –C ³	1.510(3)	O ²⁰ C ¹⁵ N ¹	124.40(2)	C ¹³ C ¹⁴ C ²	122.1(2)
C ³ –C ¹⁰	1.355(3)	O ²⁰ C ¹⁵ C ³	128.60(2)	C ² C ¹⁶ N ¹	127.9(2)
C ³ –C ¹¹	1.460(3)	N ¹ C ¹⁵ C ³	106.92(19)	C ² C ¹⁶ C ¹¹	121.6(2)
C ¹² –C ¹¹	1.377(3)	C ¹⁰ C ³ C ¹¹	134.30(2)	N ¹ C ¹⁶ C ¹¹	110.43(18)
C ¹² –C ¹³	1.413(3)	C ¹⁰ C ³ C ¹⁵	119.30(2)	C ¹⁴ C ¹³ C ¹²	120.6(2)
C ¹¹ –C ¹⁶	1.415(3)				
C ² –C ¹⁴	1.384(4)				
C ² –C ¹⁶	1.385(3)				
C ²¹ –C ²²	1.507(4)				
C ¹⁴ –C ¹³	1.380(4)				

в индольном цикле на гидроксильную группу и образованием ранее неизвестных производных аминоруцилиндолонана.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные альдегиды **1а–в** получены из индол-2-она [14].

Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer 240С. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометрах Bruker DPX-250, Bruker DRX-600. ИК спектры сняты на приборе Varian 3100 FT-IR.

Рентгеноструктурный анализ. Параметры элементарной ячейки кристалла и трехмерный набор интенсивностей получены при 100 К на автодифрактометре Xcalibur Eos (MoK_α-излучение, графитовый монохроматор). Бесцветные кристаллы соединения **4в** моноклинные, C₁₅H₁₄N₄O₃·C₂H₆OS, *M* 376.43, *a* = 11.1918(6) Å, *b* = 13.3077(7) Å, *c* = 12.5409(9) Å, β = 112.561(8)°, *V* = 1724.85(18) Å³, *Z* = 4, *d*_{выч} = 1.450 г/см³, μ(MoK_α) = 0.220 мм^{–1},

пространственная группа *P*2₁/с. Интенсивности 9584 рефлексов измерены в интервале углов 2θ ≤ 54.16 методом ω-сканирования монокристалла с размерами 0.70×0.09×0.07 мм. Проведен эмпирический учет поглощения по процедуре Multiscan. После исключения систематически погашенных рефлексов и усреднения интенсивностей эквивалентных рефлексов рабочий массив измеренных *F*²(*hkl*) и σ(*F*²) составил 3785 независимых рефлексов, из которых 2757 с *F*² > 2σ(*F*²). Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов (МНК) по *F*² по программе SHELXTL [15] в анизотропном приближении для не водородных атомов. В кристаллической структуре большинство атомов Н локализованы в синтезе Фурье разностной электронной плотности, далее координаты и изотропные тепловые параметры всех атомов Н вычисляли в процедуре МНК по модели наездника [15]. В последнем цикле полноматричного уточнения абсолютные сдвиги всех 235 варьируемых

параметров структуры меньше 0.001σ. Конечные параметры уточнения: $R_1 = 0.0506$, $R_w = 0.105$; GOF 1.1023 по наблюдаемым отражениям. После завершения уточнения максимальное и минимальное значения разностной электронной плотности составили 0.487 и $-0.369 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк кристаллоструктурных данных (CCDC 1954099).

6-Амино-5-[(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)метил]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (4a). Смесь 0.25 г (0.0014 моль) 2-хлор-1H-индол-3-карбальдегида **1a**, 0.18 г (0.0014 моль) 6-аминоурацила и 3.5 мл изопропилового спирта кипятили 8–9 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали пропан-2-олом, затем петролевым эфиром и сушили. Выход 0.23 г (62%), желтый порошок, т. пл. 265–268°C (бутан-1-ол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3283, 3170 (N–H), 3049; 1713, 1638, 1697 (C=O), 1614, 1579 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.23–7.29 м (1H, CH_{Ar}), 7.42–7.52 м (2H, CH_{Ar}), 7.89 с (2H, NH_2), 8.16 д (1H, CH_{Ar} , $J = 7.5$), 8.93 с (1H, C=CH), 11.31 с (1H, NH), 11.58 с (1H, NH), 12.12 с (1H, NH). Найдено, %: C 57.82; H 3.92; N 17.79. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 57.79; H 3.70; N 17.77.

6-Амино-5-[(1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)метил]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (4б) получали аналогично. Выход 0.28 г (75%), желтый порошок, т. пл. 263–265°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3310, 3162 (N–H), 3055; 1731, 1689, 1658 (C=O), 1633, 1608, 1582, 1538 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.17 с (3H, NCH_3), 6.69 уш. с (2H, NH_2), 6.78–6.81 м (1H, CH_{Ar}), 6.94–7.01 м (2H, CH_{Ar}), 7.19–7.26 м (1H, CH_{Ar}), 7.32 с (1H, C=CH), 10.69 с (2H, NH). Найдено, %: C 59.32; H 4.52; N 19.89. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 59.17; H 4.22; N 19.72.

6-Амино-5-[(1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)метил]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (4в) получали аналогично. Выход 0.28 г (81%), желтый порошок, т. пл. 264–266°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3441, 3320, 3201 (N–H), 1723, 1693, 1668 (C=O), 1645, 1590, 1532 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.18 т (3H, CH_3CH_2 , $J = 7.5$), 3.49 к (2H, CH_3CH_2 , $J = 7.5$), 6.77 уш. с (2H, NH_2), 6.82–6.85 м (1H, CH_{Ar}), 6.96–7.09 м (2H, CH_{Ar}), 7.21–7.27 м (1H,

CH_{Ar}), 7.35 с (1H, C=CH), 10.75 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.43 (CH_3CH_2), 34.29 (CH_3CH_2), 85.44, 107.93, 121.38, 122.45, 122.74, 125.87, 127.89, 127.95, 142.24, 150.20, 153.66, 162.18, 168.05. Найдено, %: C 60.53; H 4.88; N 18.68. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 60.41; H 4.69; N 18.79.

Исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Молекулярная спектроскопия» Южного федерального университета и Учебно-научной лаборатории резонансной спектроскопии кафедры химии природных и высокомолекулярных соединений Южного федерального университета.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ государственной регистрации 0089-2019-0013, В.В. Ткачев, Г.В. Шилов).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Corey E.J., Czako B., Kurti L. *Molecules and Medicine*. Hoboken: Wiley, 2007. doi 10.1002/bmb.20179
2. Pozharskii A.F., Soldatenkov A.T., Katritzky A.R. // *Heterocycles in Life and Society: an Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*. Chichester: Wiley, 2011. doi 10.1002/9781119998372
3. Foote K.M., Blades K., Cronin A., Fillery S., Guichard S.S., Hassall L., Hickson I., Jacq X., Jewsbury P.J., McGuire T.M. // *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56. P. 2125. doi 10.1021/jm301859s
4. Kondreddi R.R., Jiricek J., Rao S.P., Lakshminarayana S.B., Camacho L.R., Rao R., Herve M., Bifani P., Ma N.L., Kuhen K., Goh A., Chatterjee A.K., Dick T., Diagana T.T., Manjunatha U.H., Smith P.W. // *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56 P. 8849. doi 10.1021/jm4012774
5. Yeung K.S., Qiu Z., Xue Q., Fang H., Yang Z., Zadjura L., D'Arienzo C., Eggers B.J., Riccardi K., Shi P.Y., Gong Y.F., Browning M. R., Gao Q., Hansel S., Santone K., Lin P.F., Meanwell N.A., Kadow J.F. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. P. 198. doi 10.1016/j.bmcl.2012.10.115

6. *Fatahala S., Khedr M.A., Mohamed M.S.* // Acta. Chim. Slov. 2017. Vol. 64. P. 865. doi 10.17344/aci.2017.3481
7. *Silveira C.C., Mendes S.R., Soares J.R., Martinez D.M., Savegnago L.* // Tetrahedron Lett. 2013. Vol. 54. P. 4926. doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.07.004.
8. *Santillan A., Jr., McClure K.J., Allison B.D., Lord B., Boggs J.D., Morton K.L., Everson A.M., Nepomuceno D., Letavic M.A., Lee-Dutra A., Lovenberg T.W., Carruthers N.I., Grice C.A.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. Vol. 20. P. 6226. doi 10.1016/j.bmcl.2010.08.103
9. *Муринов Ю.И., Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н.* // Изв. АН Сер. хим. 2019. Т. 68. С. 946; *Murinov Yu.I., Grabovskii S.A., Kabal'nova N.N.* // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 5. P. 946. doi 10.1007/s11172-019-2505-4
10. *Kundu N.G., Das P., Balzarini J., De Clercq E.* // Bioorg. Med. Chem. 1997. Vol. 5. P. 2011. doi 10.1016/S0968-0896(97)00114-4
11. *Gazivoda T., Raić-Malić S., Marjanović M., Kralj M., Pavelić K., Balzarini J., De Clercq E., Mintas M.* // Bioorg. Med. Chem. 2007. Vol. 15. P. 749. doi 10.1016/j.bmc.2006.10.046
12. *Design of Hybrid Molecules for Drug Development* / Ed. M. Decker. Amsterdam: Elsevier, 2017. 352 p.
13. *Suzdalev K.F., Babakova M.N., Kartsev V.G., Krasnov K.A.* // Heterocycles. 2015. Vol. 91. N1. P. 64. doi 10.3987/COM-14-13135
14. *Suzdalev K.F., Vikrischuk N.I., Prikhodko K.A., Shasheva E.Yu., Kurbatov S.V., Bogus S.K., Galenko-Yaroshevsky P.A.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. P. 303. doi 10.1007/s10593-016-1882-y
15. *Sheldrick G.M.* SHELXTL. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2000.

Synthesis and Structure of New Aminouracilindolones

N. I. Vikrishchuk^{a,*}, V. V. Tkachev^{b,c}, L. D. Popov^a, and G. V. Shilov^b

^a Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

^b Institute of Problems of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia

^c Institute of Physiologically Active Substances of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia

*e-mail: natvi2004@mail.ru

Received November 26, 2019; revised November 26, 2019; accepted December 1, 2019

Synthesis of new derivatives of aminouracilindolone was developed. The reaction of 2-chloro-1*H*-indole-3-carbaldehyde and its *N*-substituted analogues with 6-aminouracil does not lead to derivatives of uracilpyrimidinindole, but is accompanied by the replacement of a chlorine atom with a hydroxyl group, followed by the formation of a previously unknown aminouracilindolone. Structure of one of the obtained compounds was established by single crystal X-ray diffraction analysis.

Keywords: aminouracil, 2-chloro-1*H*-indole-3-carbaldehyde, nucleophiles