

акционную смесь перемешивали 4 ч при 40—50 °С, разбавляли водой и экстрагировали бензолом (3×10 мл). Бензольный раствор сушили сульфатом магния, растворитель отгоняли, продукт кристаллизовали.

Ди(1,1,7-тригидроперфторпентилоксисульфонил)дибромметан (XIII) 0,005 моль диэфира III и 0,02 моль N-бромсукцинимида в 40 мл четырехфтористого углерода кипятят с перемешиванием 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, отфильтровывали. Фильтрат упаривали, остаток перегоняли.

1,1-Ди(1,1,7-тригидроперфторпентилоксисульфонил)-2-(4-диметиламинофенил)-этилен (XIV). А. 0,002 моль диэфира III и 0,002 моль *n*-диметиламинобензальдегида в 25 мл толуола кипятят с насадкой Дина—Старка 14 ч (контроль по ТСХ). Растворитель упаривали, продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюент—бензол.

Б. Смесь 0,002 моль дибромиды XIII и 0,002 моль *n*-диметиламинобензальдегида и 0,004 моль трифенилфосфина в 20 мл безводного дихлорметана перемешивали 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, продукт экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Экстракт сушили MgSO₄. Растворитель упаривали, продукт хроматографировали.

РЕЗЮМЕ. Запропоновано методи синтезу поліфторалкоксисульфонізаміщених карбонільмисних сполук. Показано, що одержані сполуки можуть служити вихідними для одержання різних гетероциклічних сполук, що містять поліфторалкоксисульфонільні угруповання. Зміна довжини поліфторалкільного радикалу дозволяє варіювати липофільність молекули без зміни її електронного характеру. Будову одержаних сполук встановлено на основі ІЧ- і ПМР-спектрів і даних елементного аналізу.

1. Попов В. И., Скрынникова А. А., Боголюбский А. В. // Журн. орган. химии.— 1989.— 25, № 11.— С. 2265—2270.
2. Андрейчиков Ю. С., Гейн В. Л., Аникина И. Н. // Там же.— 1988.— 24, № 4.— С. 875—881.
3. Korhummel C., Hanack M. // Chem. Ber.— 1989.— 122, N 11.— S. 2187—2192.

Ин-т орган. химии АН Украины, Киев

Поступила 26.04.92

УДК 547.854.4'551/554:661.23

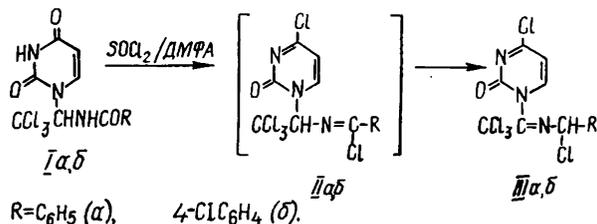
**Б. М. Хутова, С. В. Ключко,
Е. А. Романенко, Л. П. Приказчикова, Б. С. Драч**

ПРЕВРАЩЕНИЯ N-АМИДОАЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

Показано, что при действии хлористого тионила на доступные продукты конденсации урацила с 1,2,2,2-тетрахлорэтиламидами бензойной и 4-хлорбензойной кислот легко получают не известные ранее производные 2-оксо-4-хлорпиримидина, содержащие в положении 1 группировку CCl₃ C=NCHClAr. Последние прояв-

ляют высокую реакционную способность по отношению к различным O- и N-нуклеофилам, что позволило использовать их для синтеза ряда аналогов ациклических нуклеозидов.

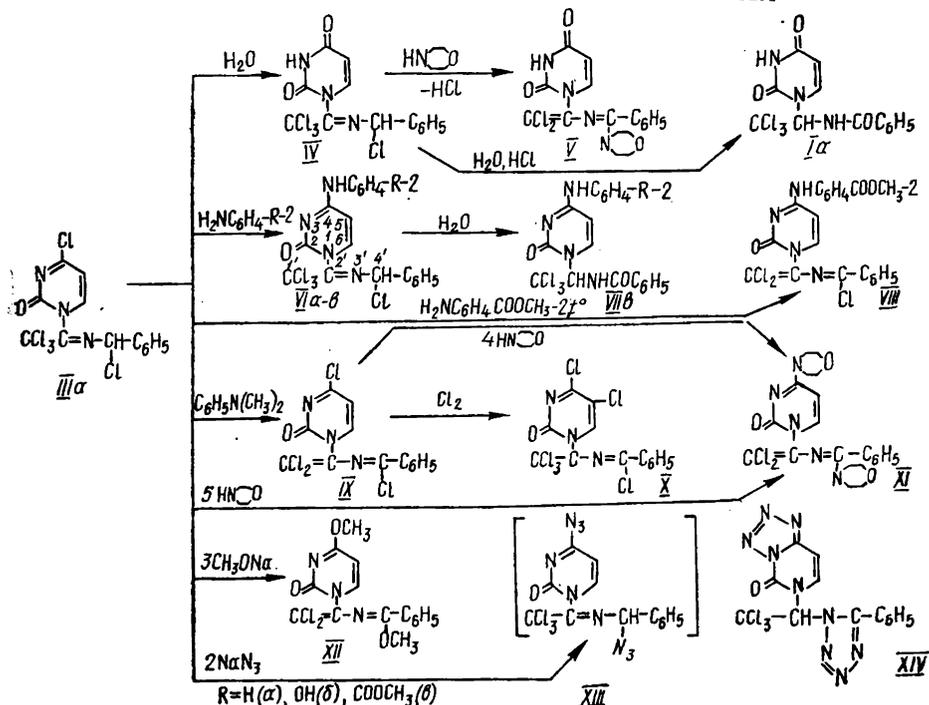
Ранее при взаимодействии урацила с 1,2,2,2-тетрахлорэтиламидами бензойных кислот в присутствии гидроксида натрия нами были получены соответствующие N-амидоалкильные производные урацила [1]. Эти соединения могут быть модифицированы в гетероциклическом и в ациклическом фрагментах молекулы. При взаимодействии соединений I а, б с хлористым тионилем в присутствии диметилформамида (ДМФА) получены соединения IIIа, б.



© Б. М. Хутова, С. В. Ключко, Е. А. Романенко, Л. П. Приказчикова, Б. С. Драч, 1992

Таутомерное равновесие между структурами II и III доказать не удалось, и не исключено, что превращение типа II → III является необратимым. Однако если такое равновесие все же существует, то оно, без сомнения, сильно смещено в сторону более устойчивой прототропной формы III, что подтверждено при помощи комплексного спектрального исследования.

Соединения III а, б — ярко выраженные полицентровые электрофильные агенты, которые по-разному взаимодействуют с O- и N-нуклеофилами. На схеме показан ряд таких конденсаций, которые приводят к новым типам ациклических нуклеозидов IV—XII.



Интересно, что при нагревании соединения IIIа в водном диоксане протекает гидролиз с участием связи С—Cl гетероциклического фрагмента, атом хлора в ациклическом остатке не затрагивается. Строение образующегося соединения IV подтверждено превращением его в продукт конденсации урацила с 1,2,2,2-тетрахлорэтилбензамидом.

Подобное различие в реакционной способности электрофильных центров в циклическом и ациклическом фрагментах соединения III а проявляется также в конденсациях с анилином, 2-аминофенолом и метиловым эфиром антрилиновой кислоты (см. превращения III а → VI а—в и III а → VIII). Вместе с тем при взаимодействии соединения III а с морфолином и метилатом натрия, которые являются более сильными нуклеофилами, чем анилин, различие в реакционной способности указанных выше электрофильных центров сглаживается и провести региоселективное нуклеофильное замещение только одного из атомов хлора не удалось. Следует отметить легкость дегидрохлорирования в ациклическом фрагменте при действии на соединение III а диметиланилина, морфолина и метилата натрия. Конденсация реагента III а с азидом натрия сопровождается циклизацией и приводит к производному тетразолпиримидина XIV.

Строение синтезированных соединений доказано методами спектроскопии ЯКР ³⁵Cl, ПМР и ЯМР ¹³C. Спектр ЯКР ³⁵Cl (77 К) исходного соединения I а состоит из трех сигналов трихлорметильной группы при 38,829, 38,960 и 39,271 МГц. В спектре соединения III а помимо сигналов трихлорметильной группы появляются два новых низкочастотных

сигнала при 32,591 и 34,642 МГц, первый из них следует отнести к хлору у насыщенного углерода боковой цепи. По литературным данным [2], например, для $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ в ЯКР-спектрах имеется сигнал 32,7 МГц. Сигнал при 34,642 МГц относится к хлору в пиримидиновом кольце [3]. В ЯКР-спектре продукта гидролиза IV исчезает сигнал в области 34—35 МГц, что подтверждает гидролиз хлора в положении 4-пиримидинового кольца. Таким образом, спектры ЯКР ^{35}Cl соединений III а и IV подтверждают строение боковой цепи.

Для выяснения вопроса, в каком положении пиримидинового кольца находятся атом хлора и замещенная аминогруппа в соединениях III а, V, VI а, б и XI, нами были проанализированы спектры ПМР и ЯМР ^{13}C этих соединений (табл. 1 и 2). Как видно из табл. 1, два дублетных сигнала протонов 5-Н, 6-Н урацильного ядра [4] являются характерной особенностью спектров ПМР полученных N-амидоалкильных соединений. В соединении I а сигнал протона 6-Н смещен в слабое поле на 0,5 МГц по сравнению с 1-метилурацилом ($\delta_{6-\text{H}}=7,74$ МГц) [5], вероятно, из-за дезэкранирующего влияния бензольного кольца соседней боковой цепи у атома $\text{N}_{(1)}$. Введение хлора или замещенной аминогруппы в пиримидиновое кольцо (соединения III а, VI а, VII в, XI) приводит также к низкопольному смещению сигнала $\delta_{5-\text{H}}$ и уменьшению КССВ $J_{5-\text{H}, 6-\text{H}}$ относительно соединений I а, IV, V. Смещение сигнала $\delta_{5-\text{H}}$ свидетельствует, скорее, о замещении в положении 4, чем в положении 2 пиримидинового кольца. Действительно, переход от урацильного к пиримидиновому фрагменту в случае замещения в положении 4 предполагает более значительные изменения электронной плотно-

Таблица 1

Параметры спектров ПМР соединений I а, III а, IV, V, VI а, в, XI

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)					Другие сигналы
	5-Н, д	6-Н, д	CH-N, с	NH, с	$J_{\text{C}_6\text{H}_5}$	
Iа	5,83	8,26		11,71	8,2	7,5—7,8 (6H, м, C_6H_5 , CH—NH); 9,68 (1H, д, NH—CH, $J_{\text{NHCH}}=9,0$)
IIIа	6,72	8,59	7,23	—	7,2	7,6—8,1 (5H, м, C_6H_5)
IV	5,73	7,98	6,98	11,76	8,2	7,6—8,1 (5H, м, C_6H_5)
V	5,20	6,77	—	11,05	8,0	7,1—7,3 (5H, м, C_6H_5); 3,5 (8H, м, Morf)
VIа	6,11	8,03	7,22	—	7,3	7,3—8,1 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 10,0 (1H, с, NH)
VIв	6,15	7,86	7,20	—	7,4	7,3—8,1 (9H, м, C_6H_5 , C_6H_4); 10,26 (1H, с, NH); 3,77 (3H, с, CH_3)
XI	5,67	6,54	—	—	7,4	7,1—7,3 (5H, м, C_6H_5); 3,5 (16H, м, 2 Morf)

Таблица 2

Параметры спектров ЯМР ^{13}C соединений I а, IV, V, VI в, XI *

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.						
	$\text{C}_{(2)}$	$\text{C}_{(4)}$	$\text{C}_{(5)}$	$\text{C}_{(6)}$	$\text{C}_{(1')}$	$\text{C}_{(2')}$	$\text{C}_{(4')}$
Iа	150,86	162,83	102,66	140,70	99,19	66,39	167,64
IV	150,40	162,25	102,97	140,48	99,09	152,57	76,98
V	148,25	160,46	101,63	143,92	108,82	132,77	163,21
VIв	154,19	162,07	97,08	142,49	99,66	151,94	77,69
XI	152,32	160,43	90,89	145,92	107,69	132,92	162,68

* Поглощение других групп наблюдается в стандартных областях: Ag (127—137), Morf (66), $\text{C}=\text{O}$ (166—167), OMe (52,30); $\text{C}_{(2)}$ — $\text{C}_{(6)}$ — атомы углерода в пиримидиновом кольце, $\text{C}_{(1')}$, $\text{C}_{(2')}$, $\text{C}_{(4')}$ — в ациклическом фрагменте.

сти на атоме $C_{(5)}$, что согласуется со значительным высокопольным сдвигом сигнала $\delta C_{(5)}$ в спектрах соединений VI в, XI (см. табл. 2).

Спектры ЯМР ^{13}C соединений Ia, IV, V подтверждают данные ЯКР ^{35}Cl о строении боковой цепи молекул IIIa, IV, где атом $C_{(1)}$ связан с азотом двойной связью $C_{(1)}=N$ (151—152 м. д.), а атом $C_{(4)}$ является насыщенным атомом группировки $-CH(Cl)Ph$ (76—77 м. д.). Появление низкопольных сигналов в соединении V при 163,21, 132,74 и 108,82 м. д. свидетельствует об образовании двух двойных связей $C=C$ и $C=N$, что может быть связано с замещением хлора у насыщенного атома углерода $C_{(4')}$ и последующим дегидрохлорированием под действием морфолина, что приводит к образованию связи $C_{(1')}=C_{(2')}$. Аналогичное дегидрохлорирование описано для N-бензилтрихлорацетилимидоилхлорида ($CCl_3-CCl=N-CH_2C_6H_5$) под действием триэтиламина [6].

Таблица 3

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Т. пл., °С	Выход, %	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
			C	H	Cl	N		C	H	Cl	N
IIIa	215—217	37	39,4	2,3	43,6	10,6	$C_{13}H_8Cl_5N_3O$	39,1	2,0	44,4	10,5
IIIб	193—194	73	35,4	1,5	49,4	9,2	$C_{13}H_7Cl_6N_3O$	35,9	1,6	49,0	9,7
IV	208—210	92	40,7	2,4	36,8	11,2	$C_{13}H_9Cl_4N_3O_2$	40,9	2,4	37,2	11,0
V	205—207	77	51,7	4,1	17,9	14,4	$C_{17}H_{16}Cl_2N_4O_3$	51,7	4,1	17,9	14,2
VIa	173—175	79	50,3	3,1	31,5	12,4	$C_{15}H_{14}Cl_4N_4O$	50,0	3,1	31,1	12,3
VIб	189—190	67	48,3	2,8	30,1	11,7	$C_{15}H_{14}Cl_4N_4O_2$	48,2	3,2	30,0	11,8
VIв	140—144	87	49,1	3,2	27,6	10,5	$C_{21}H_{16}Cl_4N_4O_3$	49,0	3,1	27,6	10,9
VIIв	199—200	68	50,6	3,4	21,2	11,1	$C_{21}H_{17}Cl_3N_4O_4$	50,9	3,5	21,4	11,3
VIII	202—203	81	52,7	3,4	21,8	11,5	$C_{21}H_{15}Cl_3N_4O_3$	52,7	3,2	22,3	11,7
IX	224—227	89	42,9	2,1	38,0	11,1	$C_{13}H_7Cl_4N_3O$	43,0	1,9	39,0	11,6
X	134—136	94	33,2	1,9	52,9	9,3	$C_{13}H_6Cl_7N_3O$	33,3	1,3	52,9	8,9
XI	204—207 206—207	59 (A) 39 (B)	54,0	4,8	15,5	14,8	$C_2H_{23}Cl_2N_5O_3$	54,2	5,2	15,3	15,0
XII	98—100	44	50,8	3,5	19,7	11,7	$C_{15}H_{13}Cl_2N_3O_3$	50,9	3,7	20,0	11,8
XIV	162—164	58	38,5	1,9	24,6	31,3	$C_{13}H_8Cl_3N_3O$	37,9	1,7	25,8	30,6

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C получены на спектрометре «Varian VXR-300» в стандартных условиях. Температура 295 К, растворитель ДМСО- d_6 . Внешний эталон — ГМДС. Спектры ЯКР ^{35}Cl получены на импульсном спектрометре ИСШ-13М при 77 К. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 3.

1-(1',1',1',4'-Тетрахлор-4'-фенил-3'-аза-2'-бутен-2'-ил)-2-оксо - 4 - хлорпиримидин (IIIa). Смесь 3,4 г (10 ммоль) соединения Ia с 40 мл хлористого тионила и 1 мл диметилформамида кипятят при 70°C в течение 20 ч. Раствор упаривают в вакууме досуха, остаток кристаллизуют из ацетонитрила.

1-(1',1',1',4'-тетрахлор-4'-п-хлорфенил-3'-аза-2'бутен-2'-ил)-2-оксо - 4 - хлорпиримидин (III б) получен по методике, описанной выше. Кристаллизуют из четыреххлористого углерода.

1-(1',1',1',4'-Тетрахлор-4'-фенил-3'-аза-2'-бутен-2'-ил)-урацил (IV). Суспензию 3,8 г (9,5 ммоль) соединения IIIa в 100 мл диоксана кипятят до растворения, прибавляют 1 мл воды и снова кипятят в течение 1 ч. Затем оставляют на 17 ч при 20°C, раствор упаривают в вакууме досуха. Остаток кристаллизуют из метанола.

1-(1',1',1'-Дихлор-4'-морфолино-4'-фенил-3'-аза-2'-бутадиен-1',3'-ил)-урацил (V). К суспензии 0,5 г (1,3 ммоль) соединения IV в 10 мл абсолютного бензола прибавляют 0,5 мл (5,7 ммоль) морфолина в 5 мл абсолютного бензола. После прибавления морфолина реакционная смесь желтеет, образуется объемный осадок. Перемешивают 75 ч при 20°C. Осадок отфильтровывают, промывают водой, кристаллизуют из метанола.

1-(1',1',1',4'-Тетрахлор-4'-фенил-3'-аза-2'-бутен-2'-ил)-2-оксо - 4 - анилопиримидин (VIa). К суспензии 1,9 г (5 ммоль) соединения IIIa в 30 мл абсолютного ацетонитрила прибавляют по каплям 1,9 г (20 ммоль) анилина в 20 мл абсолютного ацетонитрила. Суспензию перемешивают при 20°C 10 ч. Осадок отфильтровывают, промывают 20 мл ацетонитрила, 20 мл воды и кристаллизуют из метанола.

1-(1',1',1',4'-Тетрахлор-4'-фенил-3'-аза-2'-бутен-2'-ил)-2-оксо-4 - о - гидроксипириимидин (VI б) получен по методике, описанной выше для соединения VI а. После перемешивания в течение 10 ч образуется раствор, который упаривают в вакууме досуха. Остаток растворяют в 20 мл серного эфира и пересаждают 30 мл петролейного эфира.

1-(1',1',1',4'-Тетрахлор-4'-фенил-3'-аза-2'-бутен-2'-ил)-2-оксо-4 - о - метоксикарбанилинопириимидин (VI в) получен по методике, описанной выше для соединения VI а. После перемешивания в течение 10 ч, суспензию упаривают в вакууме досуха, к остатку прибавляют 20 мл воды и фильтруют осадок. Кристаллизуют его из метанола.

1-(1',1',1',4'-Тетрахлор-4'-фенил-3'-аза-2'-бутен-2'-ил)-2-оксо - 4-о-метоксикарбанилинопириимидин (VII в). Смесь 0,2 г (0,4 ммоль) соединения VI в в 10 мл диоксана и 2 мл воды кипятят в течение 1 ч. Образовавшийся желтый раствор упаривают в вакууме досуха. Остаток кристаллизуют из метанола.

1-(1',1',1',4'-Трихлор-4'-фенил-3'-аза-2'-бутадиен-1',3'-ил)-2-оксо-4 - о - метоксикарбанилинопириимидин (VIII). Суспензию 1,4 г (3,5 ммоль) соединения III а и 2 г (13 ммоль) метилового эфира антралиновой кислоты в 50 мл абсолютного ацетонитрила кипятят 11 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из метанола.

1-(1',1',1',4'-Трихлор-4'-фенил-3'-аза-2'-бутадиен-1',3'-ил)-2-оксо - 4 - хлорпириимидин (IX). Суспензию 1,9 г (5 ммоль) соединения III а и 2,4 г (20 ммоль) диметиланилина в 100 мл абсолютного ацетонитрила перемешивают при 20 °С в течение 10 ч. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из ацетонитрила.

1-(1',1',1',2',4'-Пентахлор-4'-фенил-3'-аза-2'-бутен-3'-ил)-2-оксо - 4,5 - дихлорпириимидин (X). В суспензию 1,7 г (5 ммоль) соединения IX в 50 мл сухого четыреххлористого углерода пропускают сухой хлор при температуре -5 °С в течение 2 ч. Осадок отфильтровывают и промывают сухим четыреххлористым углеродом.

1-(2',2'-Дихлор-4'-морфолино-4'-фенил-3'-аза-2'-бутадиен-1',3'-ил)-2 - оксо - 4 - морфолинопириимидин (XI). А. К суспензии 1,9 г (5 ммоль) соединения III а в 30 мл абсолютного бензола прибавляют по каплям 2,1 г (25 ммоль) морфолина в 20 мл абсолютного бензола. Смесь перемешивают при 20 °С 4 ч. Суспензию упаривают в вакууме досуха, к остатку приливают воду (30 мл) и осадок фильтруют. Кристаллизуют его из метанола.

Б. Смесь 1,8 г (5 ммоль) соединения IX и 1,7 г (20 ммоль) морфолина в 150 мл абсолютного бензола перемешивают в течение 4 ч. Отфильтровывают выпавший осадок гидрохлорида морфолина. Выход 1 г (83,5 %). Фильтрат упаривают в вакууме досуха. Остаток промывают водой и кристаллизуют из бензола. Продукт не дает депрессии температуры плавления с образцом, описанным выше.

1-(1',1',1'-Дихлор-4'-метокси-4'-фенил-3'-аза-2'-бутадиен-1',3'-ил)-2-оксо - 4 - метоксипириимидин (XII). К суспензии 0,95 г (2,5 ммоль) соединения III а в 40 мл сухого диоксана прибавляют по каплям раствор 0,4 г (7,5 ммоль) метилата натрия в 10 мл абсолютного метанола. Реакционную смесь перемешивают при 20 °С 16 ч. Полученный раствор упаривают в вакууме досуха, к остатку приливают воду и фильтруют. Кристаллизуют его из петролейного эфира.

7-[(5'-Фенилтетразоло-1')-2',2',2'-трихлорэтил]-8-оксо-тетразоло [1,5-с] пириимидин (XIV). Смесь 1,9 г (5 ммоль) соединения III а и 0,65 г (10 ммоль) азида натрия в 100 мл абсолютного ацетонитрила перемешивают при 20 °С 7 сут и фильтруют. Фильтрат упаривают в вакууме досуха. Остаток растворяют с 30 мл воды, фильтруют и кристаллизуют из метанола.

Спектр ПМР, δ: 5,73 (1 Н, д, 5-Н, J=8,1 Гц); 7,92 (1 Н, д, 6-Н, J=8,1 Гц); 6,98 (1 Н, с, СН); 7,61—8,18 м. д. (5 Н, м. C₆H₅).

РЕЗЮМЕ. Показано, що при дії хлористого тіонілу на доступні продукти конденсації урацилу з 1,2,2,2-тетрахлоретіламідами бензойної і 4-хлорбензойної кислот легко одержуються невідомі раніше похідні 2-оксо-4-хлорпіриимідину, які містять в положенні 1 групу CCl₃C=NCHClAr. Останні проявляють високу реакційну здатність по відношенню до різних О- і N-нуклеофілів, що дозволило використати їх для синтезу ряду аналогів ациклічних нуклеозидів.

1. Хутова Б. М., Ключко С. В., Приказчикова Л. П. // Химия гетероцикл. соединений.— 1991.— № 4.— С. 512—515.
2. Lucken E. A., Whitehead M. A. // J. Chem. Soc.— 1961.— P. 2459—2463.
3. Семин Г. К., Бабушкина Т. А., Якобсон Г. Г. Применение ЯКР в химии.— Л.: Химия, 1972.— С. 536.
4. Lipkin D., Lovett E. G. // J. Org. Chem.— 1975.— 40, N 12.— P. 1713—1721.
5. Чернышева Н. Б., Шибяев В. Н. // Химия гетероцикл. соединений.— 1986.— № 5.— С. 649—655.
6. Драч Б. С., Попович Т. П., Калинин В. Н. и др. // Журн. орган. химии.— 1980.— 16, № 10.— С. 2071—2075.

Ид-т биоорган. химии
и нефтехимии АН Украины, Киев

Поступила 16.05.91