
На правах рукописи

Шамз

Каменева Ирина Юрьевна

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДИФТОРКАРБЕНИЛИРОВАНИЯ
ПРОИЗВОДНЫХ 2-ТНОУРАЦИЛА И 2-ТНОБАРЕНТУРОВОЙ
КИСЛОТЫ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук.

Волгоград – 2011

Работа выполнена в Волгоградском государственном техническом университете.

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Рахимов Александр Имануилович.

Официальные оппоненты: доктор технических наук,
Молдавский Дмитрий Дмитриевич.
доктор химических наук, профессор,
Зотов Юрий Львович.


Ведущая организация Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского
Уральского отделения РАН
(ИОС УрРАН) г. Екатеринбург.

Защита состоится «13» октября 2011 г. в 10.00 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.028.01 при Волгоградском государственном техни-
ческом университете по адресу: 400005, г. Волгоград, пр. Ленина 28, ауд.209.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского
государственного технического университета.

Автореферат разослан « 12 » сентября 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

 Дрябина С.С.

2011A

16485

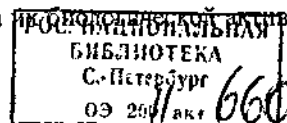
Общая характеристика работы.

Актуальность темы. Одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений в химии биологически активных гетероциклов -- синтез их фторированных аналогов. Введение в гетероциклические системы атомов фтора или фторсодержащих заместителей оказывает существенное влияние на физические, химические и биологические свойства этих молекул.

Из всех классов гетероциклических соединений наиболее востребованными оказались азотсодержащие гетероциклы, в особенности производные пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (урацила). Синтезированный в 1957 году 5-фторурацил, получил широкое применение в медицинской практике при лечении ряда форм онкологических заболеваний. Важным направлением в деятельности химиков-синтетиков и фармакологов является создание аналоговых фторсодержащих лекарственных препаратов. Накоплены многочисленные данные о положительных эффектах, которые дает введение в молекулу атомов фтора, CF_2 - групп и других фторированных заместителей. Это благоприятствует проявлению фармакологической активности, способствует хорошей растворимости в липидах и легкости проникновения через клеточные мембраны. Одним из таких заместителей, является диформетоксильная группа CHF_2O , введение которой в аналог клофелина, показало улучшение фармакологического действия препарата, такого как уменьшение токсичности, увеличение длительности гипотензивного эффекта, также повышение устойчивости вещества в растворе, по сравнению с препаратом, содержащим легко восстанавливаемую нитрогруппу и легко окисляющееся 1,4-дигидропиримидиновое кольцо.

Несмотря на значительный прогресс в химии пиримидина, актуальной задачей органической и биорганической химии является разработка фторсодержащих производных пиримидина. Имеющиеся сведения о высокой биологической активности этого класса соединений определяют актуальность изучения синтеза новых структур.

Цель работы: изучение закономерностей и механизма реакции диформетилирования производных тиоурацила и производных тиобарбитуровой кислоты, синтез O-, N-диформетилпроизводных пиримидина и оценка



ности. Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие задачи:

- разработка общего подхода к генерированию дифторкарбена в условиях щелочного сольволиза и применения его в реакциях *in situ*,
- исследование реакции дифторметилирования 6-метил-2-тиоурацила в среде апротонного, полярного растворителя (диметилформамиде),
- исследование условий проведения реакции дифторметилирования тиобарбитуровой кислоты, S-арилпроизводных, 5-арилпиденпроизводных тиобарбитуровой кислоты,
- изучение влияния заместителей в 2, 5, 6 положениях пиримидинового гетероцикла 2-тиоурацила на состав конечных продуктов,
- оценка квантово-химическим методом AM 1 возможных путей протекания реакции,
- оценка биологической активности синтезированных веществ.

Научная новизна: выявлена взаимосвязь строения исходных и промежуточных структур на направление дифторметилирования производных 6-метил-2-тиоурацила и тиобарбитуровой кислоты синглетным дифторкарбеном, генерируемым *in situ* из дифтор(хлор)метана и гидроксида калия в безводном диметилформамиде (ДМФА), и показано, что указанные реакции протекают региоселективно с образованием O-, N¹-, N³-дифторметилпроизводных. Установлено, что реакции протекают под зарядовым контролем, также фактором, определяющим направление протекания реакции, является пространственный фактор.

В отличие от ранее опубликованных (Т.А. Дашевская и др., 1975) данных, согласно которым реакция дифторметилирования 6-метил-2-тиоурацила в водно-диоксановой среде протекает с образованием S, O-дифторметилпроизводного, нами установлено, что в среде безводного ДМФА идет моноалкилирование по экзоциклическому атому кислорода и эндоциклическому атому азота в 1-положение пиримидинового гетероцикла.

Практическая значимость работы: синтезировано 22 новых производных 2-тиоурацила и тиобарбитуровой кислоты.

Предложен новый одностадийный способ синтеза 1-(дифторметил)-6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-(1H)-она и 4-(дифторметокси)-6-метил-2-пиримидинтиола.

Разработаны методы синтеза новых 6-метил-4-(дифторметокси)-2-(алкилсульфанил)пиримидинов, 5,6-диалкил-3-(дифторметил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она. Предложен метод синтеза дифторметоксильных производных 2-тиоксодигидропиримидин-4,6(1H,5H)-дионов, 5-арилпиден-2-тиоксодигидропиримидин-4,6(1H,5H)-дионов, 2-(арилсульфанил)дигидропиримидин-4,6(1H,5H)-дионов.

По данным программы PASS, соединение 6-метил-4-(дифторметокси)-2-((*втор*-бутил)сульфанил)пиримидин с высокой вероятностью должно обладать анти-ВИЧ-1 активностью.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на VIII Международной научно-технической конференции "Новые химические технологии: производство и применение" (Пенза, 2006 г.), XI, XII Региональных конференциях молодых исследователей Волгоградской области (Волгоград, 2006, 2007 гг.), международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (Кисловодск, 2009 г.), III международной конференции "Химия гетероциклических соединений", посвященная 95-летию со дня рождения А. Н. Коста (Москва, 2010).

Публикация результатов. По материалам диссертации опубликовано 10 статей в изданиях, включенных в перечень ВАК; тезисы 8 научных докладов.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы. Работа изложена на 125 странице машинописного текста, содержит 12 таблиц, 11 рисунков, 2 диаграммы, 184 литературных ссылки. В первой главе проанализированы литературные данные по строению, методам генерирования и химическим свойствам дифторкарбена, в последующих главах обсуждены собственные экспериментальные данные автора, касающиеся методов получения новых соединений, их физико-химических свойств, спектральных характеристик и биологической активности. Последняя глава содержит подробное описание методик синтеза полученных веществ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дифторметилирование 6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она.

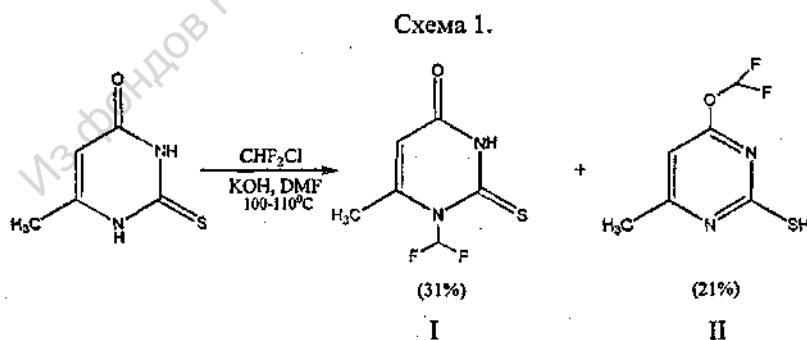
Необходимый для проведения этой реакции дифторкарбен был получен *in situ* по реакции дифтор(хлор)метана с КОН в безводном ДМФА. Особенностью генерирования дифторкарбена в результате щелочного сольволиза дифтор(хлор)метана, является одностадийный механизм его образования:



Как видно из уравнения, одновременно с образованием дифторкарбена образуются эквивалентные количества хлорид ионов и воды, являющейся конкурентным акцептором карбенов.

1.1. Синтез O-, N- дифторпроизводных 6-метил-2- тхоурацила.

Реакция дифторметилирования 6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она дифторхлорметаном проводилась в жестких условиях в среде безводного диметилформамида (ДМФА) при 100-110°C. Необходимый для проведения этой реакции дифторкарбен был получен *in situ* по реакции дифтор(хлор)метана с КОН в безводном ДМФА. Было установлено, что в этих условиях реакция идет с образованием 1-(дифторметил)- 6-метил -2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-(1H) - она (I) и 4-(дифторметокси)-6-метил-2-пиримидинтиола (II) (схема1).



Анализ исходного соединения и реакционной массы методом обращенно-фазовой

высокоэффективной жидкостной хроматографии позволил установить наличие только двух продуктов реакции, что согласуется с результатами эксперимента (рис.1, 2).

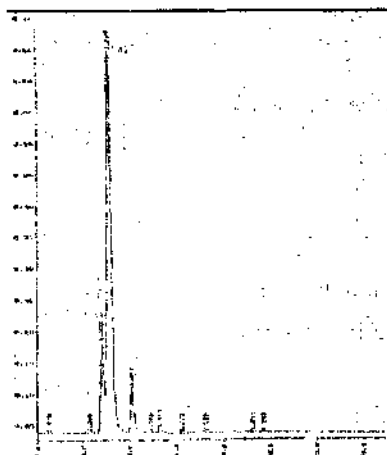


Рис.1.Хроматограмма реакционной смеси.

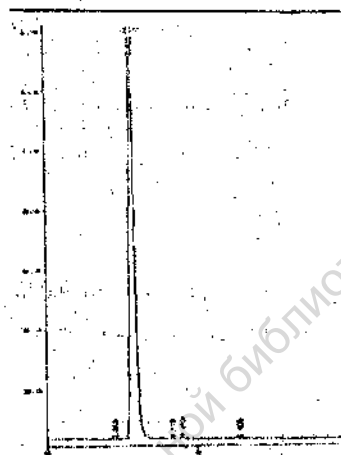


Рис.2. Хроматограмма исходного соединения 6-метил-2-тиоурацила.

Реакция взаимодействия 6-метил-2-тиоурацила с синглетным дифторкарбеном была выбрана нами в качестве модельной для изучения основных закономерностей данного процесса. По выходам продуктов O - и N-дифторметилирования определялось оптимальное время подачи дифтор(хлор)метана в раствор исходного соединения, соотношение 6-метил-2-тиоурацила и гидроксида калия—компонента источника дифторкарбена, присутствие водоотнимающего агента оксида кальция. Было установлено, что оптимальное время проведения реакции 20-25 мин., дальнейшее дифторметилирование приводит к снижению выхода продуктов реакции.

Индивидуальность и чистота полученных веществ была установлена методом ТСХ. Для подтверждения состава и химической структуры были использованы методы элементного, ЯМР ^1H -, ИК - спектрального анализа. Значения выходов, физико-химические свойства, данные ИК- и ^1H -ЯМР- спектров суммированы в таблице 1.

Таблица 1 – Выходы, физико-химические свойства, данные

ЯМР ^1H -, ИК – спектров соединений I, II

Соединение	$\text{C}_6\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}$ (I)	$\text{C}_6\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}$ (II)
Выход продукта, %	31	21
T п.л., $^{\circ}\text{C}$	200-202	60-62
R_f (элюент, тип пластики)	0.64 (A) а	0.67 (A) а
^1H -спектр, δ , м.д., J (Гц) (DMSO- d_6)	1.9 с (3H, CH_3), 5.48 с (1H, C^5H), 7.79 т (1H, CHF_2 , J 56.7 Гц), 8.42 уш. с (1H, N^3H)	2.16 с (3H, CH_3), 2.97 с (1H, SH), 6.32 с (1H, C^5H), 7.88 т (1H, CHF_2 , J 55.5 Гц)
ИК-спектр, cm^{-1}	1120 (C=S), 1210 (C-F), 1714 (C=O), 2848 (NH)	1120(arC-O-alC), 1204 (C-F), 472, 1594 (C-S), 2920 (NH)

Элюент: А- Et₂O - EtOH (20:1, по объему). Марка пластики: а- Silufol UV- 254

1.2. Квантово-химический анализ реакции дифторкарбена с 6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H) - оном.

Для оценки причин селективности протекания реакции, с образованием О- и N-дифторпроизводных, были проведены квантово-химические расчеты электронного и геометрического строения реагентов, переходного комплекса и продуктов реакции. Был выполнен поиск энергетически наиболее выгодного пути реакции. Все расчеты выполнялись в приближении изолированной молекулы в газовой фазе квантово-химическим полуэмпирическим методом AM1. В качестве реагентов были рассмотрены тиоурацил и дифторкарбен (рис.3).

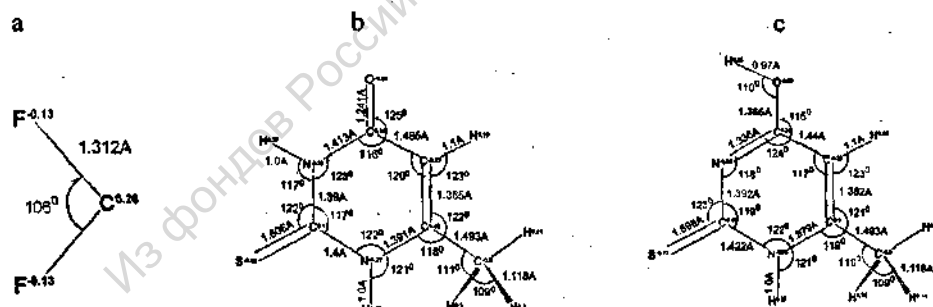


Рис. 3. Электронное и геометрическое строение исходных соединений, полная энергия E_0 , ккал/моль; дипольный момент D , дВ; полный заряд $Q=0$.

а) дифторкарбен: $E_0 = -25305$, $D = 0.51$ дВ.

б) тиоурацил (-NH): $E_0 = -38077$, $D = 5.22$ дВ, $M=1$.

с) тиоурацил (-OH): $E_0 = -38067$, $D = 6.09$ дВ, $M=1$.

Двухвалентный атом углерода синглетного карбена находится в sp^2 -гибридном состоянии, оба электрона расположены на sp^2 -гибридной орбитали, р-орбиталь свободна, валентный угол F-C-F для дифторкарбена, равный 106° , хорошо согласуется с синглетной формой ($M=1$). Распределение электронной плотности в молекуле 6-метил-2-тиоурацила показывает, что отрицательный заряд на атоме кислорода O (-0.32) выше, чем на атомах N³ (-0.32), N¹ (-0.27). На атоме серы сосредоточен положительный заряд (0.16). Таким образом, метильная группа в 6-положение гетероцикла своим $-I$ -эффектом уменьшает заряд на атоме N¹, центрами электрофильной атаки 6-метил-2-тиоурацила являются атомы кислорода и азота в 3-положение гетероцикла, в случае зарядового контроля реакции. Образование продукта O-дифторметилирования не противоречит зарядовому контролю алкилирования.

На рисунке 4 приведены энергетические барьеры реакции моноалкилирования (а), диалкилирования (b). Индекс В соответствует стадии внедрения в связь O-H синглетного дифторкарбена ($\uparrow\downarrow CF_2$), индекс А – в связь N¹-H, индекс С соответствует реакции внедрения в связь триплетной частицы ($\uparrow\uparrow CF_2$). Локальный энергетический минимум на кривой В соответствует переходному трехцентровому состоянию (рис. 4а). Индекс А соответствует атаке синглетного дифторкарбена $\uparrow\downarrow CF_2$ по связи N³-H, индекс В по связи O-H (рис. 4b)

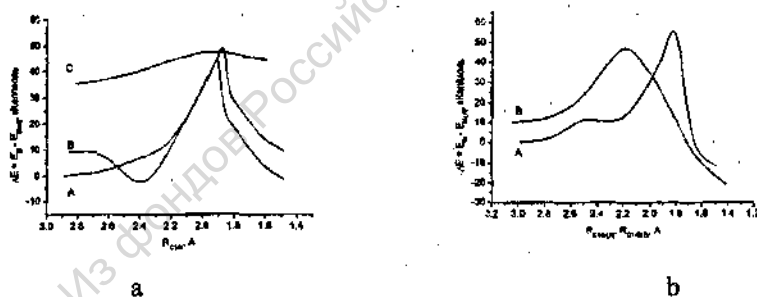


Рис.4. Энергетические барьеры реакции

Результаты расчета показывают, что энергетический барьер реакции внедрения дифторкарбена по связи N¹-H не превышает 47 кКал/моль. Когда частица дифторкарбена внедряется по связи O-H, энергетический барьер не превышает 45 кКал/моль, а продукты реакции характеризуются меньшим значением полной энергии, чем реа-

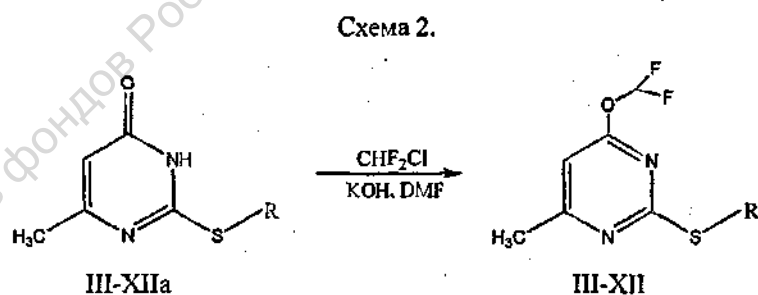
генты. Таким образом, наиболее реакционноспособными центрами молекулы 6-метил-2-тиоурацила являются атом кислорода и атом азота в 1-положение гетероцикла, что согласуется с результатами эксперимента, при этом продукты диакилирования выделить не удалось.

2. Дифторметилрование 6-метил-2-(алкил(аралкил)сульфанил) пиримидин-4(3Н)-она.

Исходные S- производные для синтеза целевых 6-метил-2-(алкил(арил) сульфанил)-4-(дифторметокси)пиримидинов были получены различными методами. Алкилирование S-натриевой соли 6-метил-2-тиоурацила проводилось галогидными алкилами, имеющими радикалы неразветвленного строения метил, этил, бутил, а также бензил, *m*-феноксibenзил, *n*-(1-адамантил)бензил, в мягких условиях при 30-50°C в водно-диоксановой среде. Синтез S-производных 6-метил-2-тиоурацила с радикалами All (IXa), *i*-Pr (Xa), *s*-Bu (XIa), осуществлен в среде безводного ДМФА в присутствии карбоната калия. Этот путь синтеза выбран для исключения элиминирования галогенводорода алкилирующими агентами.

2.1. Исследование реакции дифторметилрования 6-метил-2-(алкил(арил)сульфанил) пиримидин-4(3Н)-онов.

В ходе исследования дифторметилрования производных (III-XIIa) было установлено, что алкилирование протекает по экзоциклическому атому кислорода (схема 2).



Где: R= Me (IIIa, III), Et (IVa, IV), Bu (Va, V), Bn (VIa, VI), 3-OPhBn (VIIa, VII), 4-AdBn (VIIIa, VIII), All (IX), *i*-Pr (X), *s*-Bu (XI), и 2-(метилсульфанил)-6-бензилпиримидин-4(3Н)-он (XIIa).

Реакции дифторметилирования соединений (III-XII а) проводились в жестких условиях в среде безводного ДМФА. Анализ хода процесса проведен по таким параметрам, как время, температура саморазогревания реакционной массы, интенсивность окрашивания раствора, природа основания для генерирования дифторкарбена и выход целевых продуктов реакции.

В ходе эксперимента было установлено, что при взаимодействии соединения (IX а) с дифторкарбеном, реакция протекает по общей схеме с образованием дифторметоксипроизводного (IX), терминальная двойная связь аллильного радикала не затрагивается, хотя отсутствуют стерические затруднения для взаимодействия электрофильного дифторкарбена с двойной связью. Для объяснения этого факта был проведен квантово-химический расчет методом AM1, выполненный с помощью химического пакета GuregChem 8.0, электронного и геометрического строения 6-метил-2-(аллилсульфанил) пиримидин-4(3H) - она (рис.5). Электронная структура указывает, что более высокая электронная плотность локализована на экзоциклическом атоме кислорода (-0.352) по сравнению с углеродными атомами двойной связи аллильного радикала (-0.169 и -0.197) и пространственная доступность реакционного центра, способствуют атаке дифторкарбеном атома кислорода. Обосновано, что одной из причин такой селективности реакции, является селективность дифторкарбена по отношению к полярному фактору.

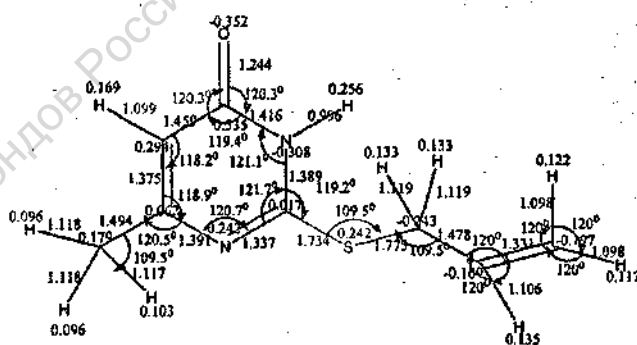
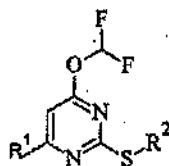


Рис.5. Геометрическое и электронное строение соединения (IX а)

Таким образом, на основании полученных результатов и теста Андо, подтверждается, что основным мультиплетным состоянием дифторкарбена является синглетное состояние.

Индивидуальность, чистота, состав, химическая структура полученных веществ, подтверждены данными ТСХ, элементного, ЯМР ^1H -, ИК- спектрального анализа (таблицы 2,3).

Таблица 2-Выход и физико-химические свойства 6-алкил(аралкил)-2-(алкил(аралкил)сульфанил)-4-(дифторметокси)пиримидинов (III-XII).

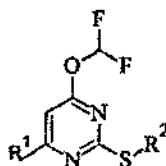


Соединение	R ¹	R ²	Брутто-формула	Выход продукта, %	T пл., T кип. °C (мм.рт.ст.)	R _f (элюент, тип пластины)
III	Me	Me	C ₇ H ₉ F ₂ N ₂ OS	20	43-45 (6)	0.67 (a, B)
IV	Me	Et	C ₈ H ₁₀ F ₂ N ₂ OS	28	79-80 (6)	0.75 (a, B)
V	Me	Bu	C ₁₀ H ₁₄ F ₂ N ₂ OS	38	75-76	0.80 (b, C)
VI	Me	Bn	C ₁₃ H ₁₂ F ₂ N ₂ OS	25	193-195	0.78 (a, B)
VII	Me		C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N ₂ OS	24	145-147	0.67 (a, B)
VIII	Me		C ₂₃ H ₂₇ F ₂ N ₂ OS	67	120-122	0.54 (a, B)
IX	Me	All	C ₉ H ₁₁ F ₂ N ₂ OS	39	87-88 (6)	0.81 (b, D)
X	Me	i-Pr	C ₉ H ₁₂ F ₂ N ₂ OS	11	80-81 (3)	0.75 (b, D)
XI	Me	s-Bu	C ₁₀ H ₁₄ F ₂ N ₂ OS	40	78-79 (6)	0.78 (b, D)
XII	Bn	Me	C ₁₃ H ₁₂ F ₂ N ₂ OS	55	125-127	0.60 (b, D)

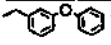
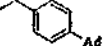
Элюент: В – EtOAc - C₆H₁₄ (1:1, по объему), С – C₆H₁₄ - AcMe - EtOH (12:3:1, по объему), D – C₆H₁₄ - EtOAc - MeOH (12:3:1, по объему).

Марка пластины: а – Silufol UV- 254, б – Sorbfil (ТУ-11-17-89).

Таблица 3 – Данные ^1H -ЯМР - и ИК-спектрального анализа 6-алкил(аралкил)-2-(алкил(аралкил)сульфаил)-4-(диформетокси)пиримидинов (III-XII).



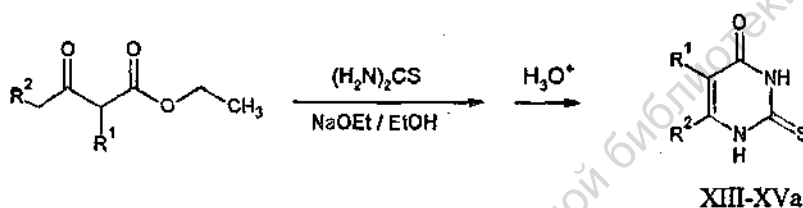
единица	R ¹	R ²	Брутто-формула	^1H -спектр, δ , м.д., J (Гц) (DMSO-d ₆)	ИК-спектр, см ⁻¹
	2	3	4	5	6
	Me	Me	C ₇ H ₃ F ₂ N ₂ OS	2.34c(3H, CH ₃), 6.72c(1H, C ⁵ H), 7.74 (1H, CHF ₂ , J 72 Гц)	1084(C-F, CH ₂), 1120(arC-O-alC), 1204(C-F), 1456(C-S), 1594(C=C, C=N)
	Me	Et	C ₈ H ₁₀ F ₂ N ₂ OS	1.27т(3H, SCH ₂ CH ₃ , J 7.5 Гц), 2.15 c(3H, CH ₃), 3.02-3.09 к(2H, SCH ₂ CH ₃), 6.68c(1H, C ⁵ H) 7.71т(1H, CHF ₂ , J 72 Гц)	1084(C-F, CH ₂), 1156(arC-O-alC), 1264(C-F), 1336(CH ₃), 1480(C-S), 1558(C=C, C=N), 2932(CH), 2974(CH)
	Me	All	C ₉ H ₁₁ F ₂ N ₂ OS	2.15c(3H, CH ₃), 3.76c(2H, CHCH=CH ₂) 5.05-5.30м(2H, H ₂ CH=CH ₂), 5.83-5.96м(1H, CH ₂ CH=CH ₂), 6.73 c(1H, C ⁵ H), 7.74 т(1H, CHF ₂ , J 71.7 Гц)	1102(C-F, CH ₂), 1192(arC-O-alC), 1270(C-F), 1372(CH ₃), 1474(C-S), 1588(C=C, C=N), 3010(=CH), 3082(=CH ₂)
	Me	i-Pr	C ₉ H ₁₂ F ₂ N ₂ OS	1.29-1.40м(6H, CH(CH ₃) ₂), 2.29c(3H, CH ₃), 3.76-3.86 м(1H, CH(CH ₃) ₂), 6.70 c(1H, C ⁵ H), 7.57 т(1H, CHF ₂ , J 72.2 Гц)	1120(C-F, CH ₂), 1168(arC-O-alC), 1240(C-F), 1372(CH ₃), 1480(C-S), 1594(C=C, C=N), 2956(CH ₃), 2998(CH ₂)

	3	4	5	6	
ie	Bu	$C_{10}H_{14}F_2N_2OS$	0.78-0.88m(3H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.11-1.37m(2H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.40-1.59m(2H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.03c(3H, CH_3) 4.23-4.28m(2H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 5.89c(1H, C^5H), 7.71t(1H, CHF_2 , J 72.6 Гц).	1084 (C-F, C-H в Ar), 1180 (arC-O-alC), 1234 (C-F), 1378 (CH_3), 1492(C-S), 1582 (C=C, C=N), 2896(CH_2)	
Me	s-Bu	$C_{10}H_{14}F_2N_2OS$	0.90-0.96m(3H, $CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1.11-1.16m(3H, $CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1.32-1.69m(2H, $CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2.35c(3H, CH_3), 3.66-3.73m(1H, $CH(CH_3)CH_2CH_3$), 6.72 c (1H, C^5H), 7.70 t (1H, CHF_2 , J 72.6 Гц)	1084 (C-F, C-H в Ar), 1180 (arC-O-alC), 1234 (C-F), 1385 (CH_3), 1492(C-S), 1582 (C=C, C=N), 3010(CH)	
Me	Bn	$C_{13}H_{12}F_2N_2OS$	1.82c(3H, CH_3), 4.36 c (2H, SCH_2), 6.74 c(1H, C^5H), 7.10-7.35 m (5H, $C^{2,3,4,5,6}H$ (Ar)), 7.76 t (1H, CHF_2 , J 72 Гц)	1030(C-F, CH_3), 1174 (arC-O-alC), 1216 (C-F), 1378 (CH_3), 1486 (C-S), 1648 (C=C, C=N)	
Me		$C_{19}H_{16}F_2N_2OS$	2.03c(3H, CH_3), 4.28 c (2H, SCH_2), 5.91 c (1H, C^5H), 6.84-7.34m(9H, $C^{2,3,4,5,6}H$ (Ar, бензил), $C^{2,3,4,5,6}H$ (Ar, фенил)), 7.76 t (1H, CHF_2 , J 72 Гц)	1030 (C-F, C-H в Ar), 1180(arC-O-alC), 1216(C-F), 1420 (CH_3), 1456, 1540(C-S), 1582 (C=C, C=N).	
II	Me		$C_{23}H_{27}F_2N_2OS$	1.66-1.98 m (15H, Ad), 2.03 c(3H, CH_3), 4.31 д (2H, SCH_2 , J 8.4 Гц), 6.74c (1H, C^5H), 7.22-7.31m (4H, $C^{2,3,5,6}H$ (Ar)), 7.78 t (1H, CHF_2 , J 55 Гц)	1078(C-F, C-H в Ar), 1180(arC-O-alC), 1216(C-F), 1462(CH_3), 1492(C-S), 1624 (C=C, C=N), 2914, 2962 (CH)
XII	Bn	Me	$C_{13}H_{12}F_2N_2OS$	2.37c(3H, CH_3), 3.92c(2H, $CH_2-C_6H_5$), 5.91c(1H, C^5H), 6.9-7.3(5H, $C^{2,3,4,5,6}H$ (Ar)), 6.91t (1H, CHF_2 , J 55.5 Гц)	1080(C-F, C-H в Ar), 1102(arC-O-alC), 1216(C-F), 1456(CH_3), 1582(C=C, C=N)

3. Дифторметилрование 5,6-диалкил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онов.

Исходные соединения 6-метил-5-этил-(XIII а), 6-пропил-5-этил-(XIV а), 6-изо-бутил-5-изопропил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-оны (XV а), были полу-чены из этиловых эфиров соответствующих 2-алкил-3-оксобутановых кислот*. В ос-нове построения пиримидинового фрагмента молекулы лежит реакция конденсации β - кетозфиров с тиомочевинной (схема 3).

Схема 3.

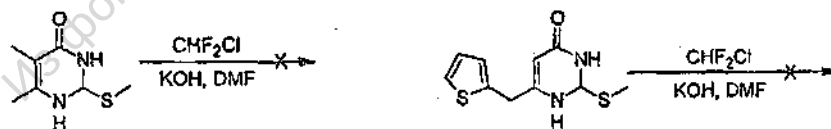


Где: R¹ - Et, i-Pr ; R² - Me, Et, Pr, i-Bu

3.1. Исследование реакции дифторметилрования 5,6-диалкил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онов.

Попытка проведения дифторалкилирования 5,6-диметил-2-(метилсульфанил)-4(3H)-пиримидинона дифторкарбеном, полученным *in situ* по реакции ди-фтор(хлор)метана с KOH в безводном DMF не увенчалась успехом. При наличии в шестом положении гетероцикла объемного радикала, получить продукты дифторме-тирования также не удалось, например, при проведение аналогичной реакции с участием 6-тиснил-2-(метилсульфанил)-4(3H)-пиримидинона (схема 4).

Схема 4.



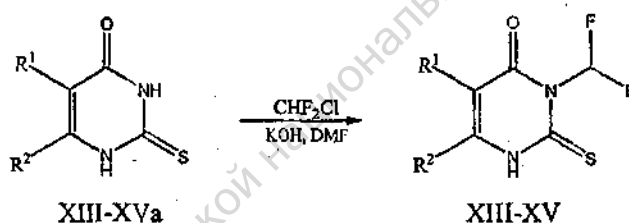
Исходя из полученных данных, следует, что фактором, определяющим возмож-ность протекания реакции, а также ее направление является пространственный фак-тор. Метильная группа в 5-положении пиримидинового гетероцикла, радикал

* Автор выражает благодарность к.фарм.н., доценту Напрощкому М.Б. за предоставленные образцы.

тиенил в 6-положении гетероцикла, создают дополнительные стерические препятствия для атаки дифторкарбеном атома кислорода, что препятствует образованию продуктов *O*-дифторметилирования. Однако, при проведении данной реакции с 5,6-диалкил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онами, нам удалось выделить продукты *N*-дифторметилирования по атому азота в 3-положении пиримидинового гетероцикла. Это позволяет сделать вывод, что метильная группа при атоме серы в свою очередь создает стерические препятствия образованию продуктов *N*³-дифторметилирования.

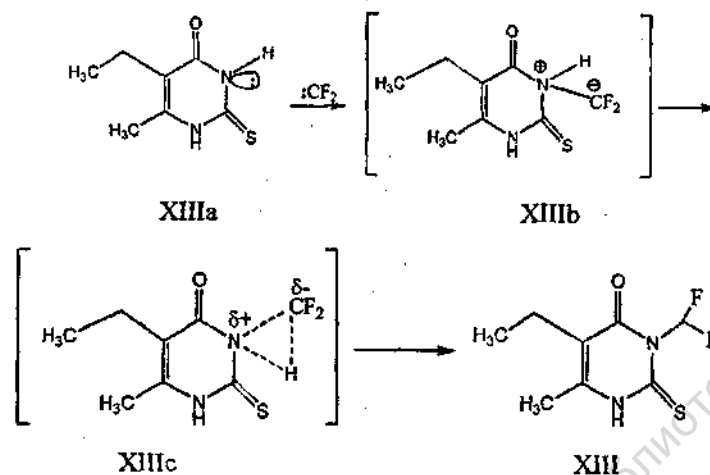
Реакция дифторметилирования соединений 6-метил-5-этил-(XIIIa), 6-пропил-5-пропил- (XIVa), 6-(*изо*-бутил)-5-(*изо*-пропил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онов (XVa) идет региоселективно по эндоциклическому атому азота в 3-положение гетероцикла, в соответствии с общим уравнением (схема 5).

Схема 5.



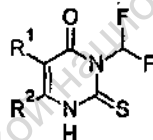
Где: R¹=Et, *i*-Pr; R²= Me, Et, Pr, *i*-Bu

Ввиду экранирования атома кислорода в производных XIII-XVa, реакция внедрения дифторкарбена идет по связи N-H. Нами предложен гипотетический карбеновый механизм образования 6-метил-5-этил-3-(дифторметил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она (XIII). В результате электрофильной атаки *p*-орбитали дифторкарбена на связь N-H в соединении (XIII a), образуется илидное соединение (XIII b), в котором карбанионный центр связан с атомом азота, несущим положительный заряд. Затем происходит миграция атома водорода от атома азота к углероду по согласованному механизму (XIII c). Таким образом, илид азота претерпевает внутримолекулярную перициклическую реакцию, в ходе которой реорганизация связей идет согласованно через циклическое сопряженное переходное состояние.



Значения выходов, физико-химические свойства полученных производных 2-тиоурацила представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Выход и физико-химические свойства 3-(диформетил)-5-алкил-6-алкил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онов (XIII-XV).



Соединение	R ¹	R ²	Брутто-формула	Выход продукта, %	T пл., °C (растворитель для кристаллизации)	R _f (элюент, тип пластины)
XIII	Et	Me	C ₈ H ₁₀ F ₂ N ₂ OS	56	171-172 (C ₆ H ₁₄)	0.50 (b, D)
XIV	Et	Pr	C ₁₀ H ₁₄ F ₂ N ₂ OS	28	79-80 (CCl ₄ , C ₆ H ₁₄)	0.5 (b, C)
XV	i-Pr	i-Bu	C ₁₂ H ₁₈ F ₂ N ₂ OS	47	85-86 (c-C ₆ H ₁₄)	0.48 (b, D)

Элюент: C – C₆H₁₄ - AcMe - EtOH (12:3:1, по объему), D – C₆H₁₄ - EtOAc - MeOH (12:3:1, по объему).
Марка пластины: b – Sorbfil (ТУ-11-17-89).

4. Диформетилирование тиобарбитуровой кислоты и ее производных.

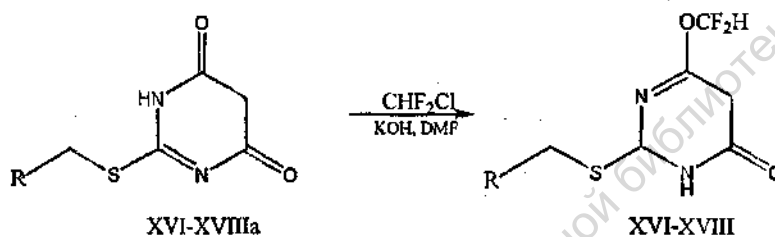
S-Арилпроизводные синтезированы по стандартным методикам алкилирования тиобарбитуровой кислоты, 5-арилиденпроизводные получены конденсацией

тиобарбитуровой кислоты с соответствующими ароматическими альдегдами в присутствии триэтиламина¹.

4.1. Синтез 6-(диформетокси)-2-тиоксо-2,5-дигидропиримидин-4(3H)-она, 2-(аралкилсульфанил)-6-(диформетокси)пиримидин-4(5H)-онов.

Процесс диформетилирования протекает в соответствии с общим уравнением реакции (схема 6).

Схема 6.



Где: R = H (XVI), C₆H₅ (XVII), 3-(OC₆H₅)C₆H₄ (XVIII).

В результате эксперимента было установлено, что реакция протекает по экзоциклическому атому азота, с образованием диформетоксильных производных. Продукты представляют собой желтые кристаллические вещества. Сведения о выходе, физико-химических свойствах, приведены в таб. 5.

Таблица 5 – Выход, данные Н¹-ЯМР - спектрального анализа (XVI-XVIII)

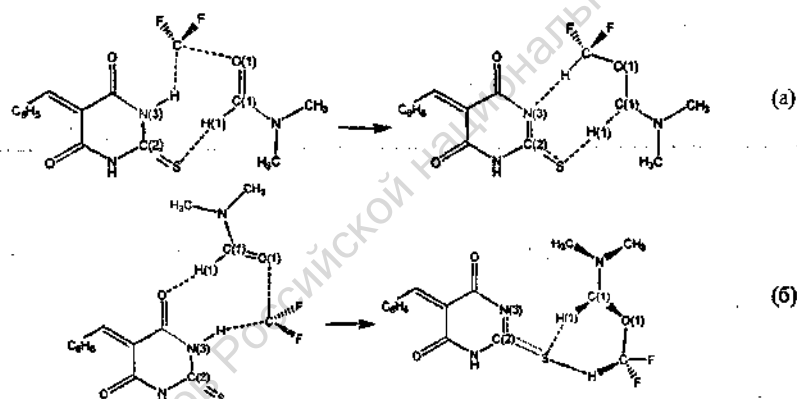
Соединение	R	Брутто-формула	Выход, %	Н ¹ -спектр, δ, м.д., J (Гц) (DMSO-d ₆)
XV I	H	C ₈ H ₁₀ F ₂ N ₂ OS	56	5.03 д (2H, C ⁵ H ₂ , J 19,5 Гц), 7.98 т (1H, CHF ₂ , J 55 Гц), 12.3 уш.с (1H, N ¹ H)
XV II	Ph	C ₁₀ H ₁₄ F ₂ N ₂ O S	28	4.31 д (2H, SCH ₂ , J 11 Гц), 5.12 с (2H, C ⁵ H ₂), 7.14-7.88 м (5H, C ^{2,3,4,5,6} H (Ar)), 7.09 т (1H, CHF ₂ , J 71 Гц)
XV III	3-(OPh)Ph	C ₁₂ H ₁₈ F ₂ N ₂ O S	47	4.30с (2H, SCH ₂ , J 11 Гц), 5.12с (2H, C ⁵ H ₂), 6.84-7.34м (9H, C ^{2,4,5,6} H (Ar), C ^{3,4,5,6} H (Ar, фенил)), 7.75т (1H, CHF ₂ , J 71 Гц)

¹ Автор выражает благодарность к.х.н. Адаеву С.А. за предоставленные образцы.

4.1.1. Синтез 5-(арилиден)-6-(дифторметокси)-2-тиоксо-2,5-дигидропиримидин-4,6(1H,5H)-онов.

Дифторметилирование исходных 5-(арилиден)-2-тиоксодигидропиримидин-4,6(1H,5H)-онов (XIX-XXIIIa) проводилось аналогично предыдущим экспериментам. В результате получены O-дифторметильные производные с умеренным выходом. Все вещества представляют собой окрашенные кристаллы, плохо растворимые в воде.

Взаимодействие 5-(бензилиден)-2-тиоксодигидропиримидин-4,6(1H,5H)-диона (XIX) и дифторкарбена было изучено при помощи квантово-химического моделирования механизма реакции методом AM1.[‡] Квантово-химический анализ взаимодействия синглетного дифторкарбена и соединения (XIX) в ДМФА показывает, что может быть реализовано два механизма, отличающихся ориентацией ДМФА полярным атомом водорода к атому серы (а) или кислорода (б):



Участие ДМФА по направлениям (а) и (б) не способствует протеканию реакции S-дифторметилирования. Поскольку в направлении (а) идет блокировка S-реакционного центра полярным атомом водорода Н(1) с образованием устойчивой ионной структуры (кривая 1 рис.6). Суммарный отрицательный заряд на атомах N³ и S составляет $q \approx -1$. Такой же по величине положительный заряд сосредоточен на атомах Н(1), С(1) и углерода дифторкарбена. В случае направления (б) также образуется устойчивая ионная структура (кривая 2 рис.6).

[‡] Автор выражает благодарность к.ф.н. Фелунову Р.Г. за участие в квантово-химических расчетах.

Из сравнения барьера реакции следует, что направление (а) доминирует. Образующаяся конная форма реорганизуется в продукт реакции по атому кислорода – возможность атаки атома углерода CF_2 группы по кислороду очевидна. Этот вывод подтверждает наблюдаемое нами в эксперименте образование O-дифторметил-производных 5-(арилиден)-2-тиоксодигидропиримидин-4,6(1H,5H)-онов (XIX-XXIII).

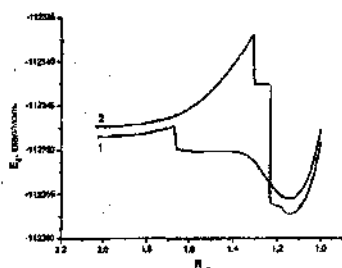
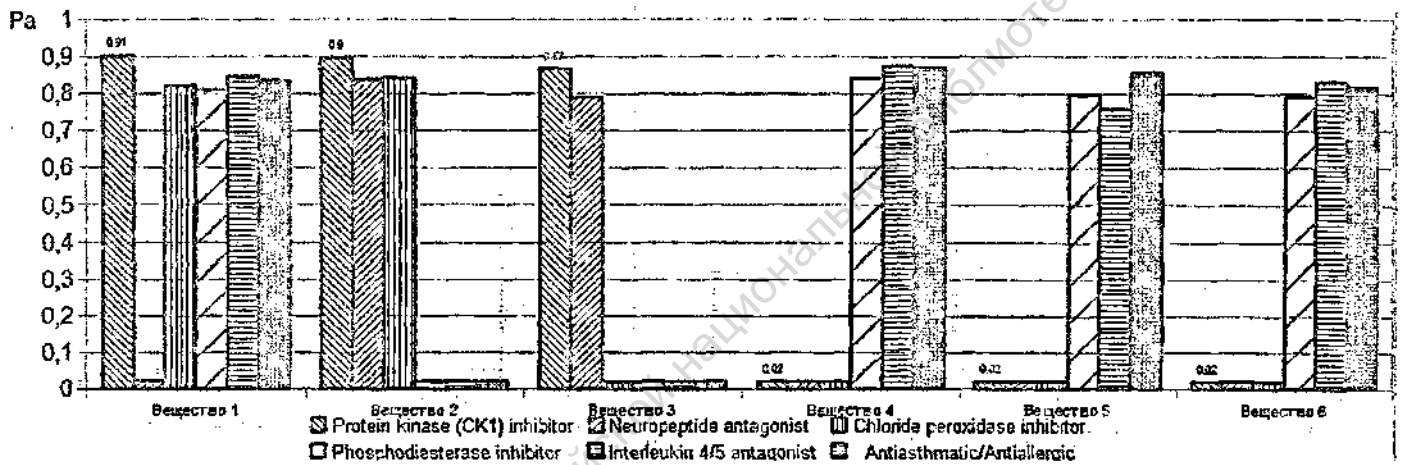


Рис. 6. Изменение полной энергии реакции синглетного дифторкарбена с (XIX) в присутствии ДМФА ориентированным полярным атомом водорода к атому: 1) серы, 2) кислорода.

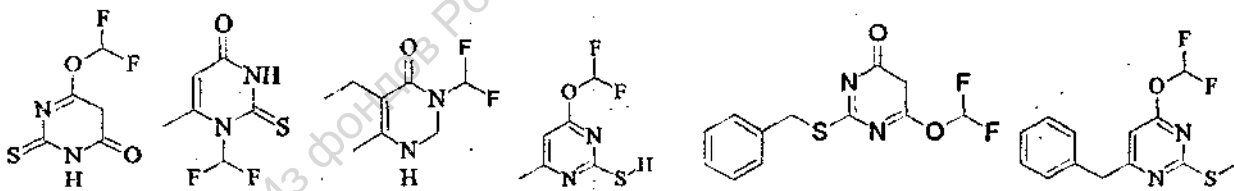
5. Прогноз медико-биологической активности синтезированных соединений.

Нами проведен компьютерный прогноз спектра медико-биологической активности впервые синтезированных химических соединений с помощью программы PASS. Для анализа специально задавалась повышенная вероятность присутствия прогнозируемых свойств $Pa > 70\%$. Вещества с наиболее выраженной вероятностью присутствия той или иной медико-биологической активности продемонстрированы диаграммой 1, при этом программа PASS указывает, что в их структурах имеются субструктуры, неизвестные ей. При этом анализ показывает, что синтезированные нами вещества могут обладать биологической активностью, которая свойственна лишь малому кругу известных и применяемых на практике на данный момент соединений, а также активностью, которая не выявлена как возможная программой PASS вследствие включения в структуры веществ новых субструктур. Синтезированные нами вещества по данным программы PASS с высокой вероятностью обладают ярко выраженными видами биологической активности, применяемыми в лечении ряда раковых опухолей, ВИЧ-инфекций, болезней иммунной системы и костного мозга а также реакций организма астматического и аллергенного характера.

Диаграмма 1. Вещества с наиболее выраженной вероятностью присутствия биологической активности.



Вещество 1. Вещество 2. Вещество 3. Вещество 4. Вещество 5. Вещество 6.



Примечание: Вероятность антиастматической и противоаллергической активности присутствуют одновременно в результатах исследования веществ, значения Pa их близки, поэтому в диаграмме они объединены и взято большее значение. Аналогично для ингибирования интерлейкина 4 и интерлейкина 5.

ВЫВОДЫ

1. Изучены закономерности дифторкарбенилирования 6-метил-2-тиоурацила, 2-тиобарбитуровой кислоты и их производных дифторкарбеном, генерированным *in situ* из дифтор(хлор)метана и гидроксида калия в безводном ДМФА и рассмотрен механизм O-, N- дифторметилирования, определяемый структурой исходных и образующихся переходных состояний.

2. Показано, что дифторметилирование 6-метил-2-тиоурацила идет с образованием N¹- и O-дифторметилпроизводных, что подтверждается ВЭЖХ, спектральными методами и согласуется квантово-химическим анализом реакции, проведенным методом AM1.

3. Установлено, что S-алкил, S-аралкилпроизводные 6-метил-2-тиоурацила дифторкарбенилируются региоселективно по экзоциклическому атому кислорода с образованием дифторметоксильных производных. Результат алкилирования S-аллилпроизводного 6-метил-2-тиоурацила, соответствует эмпирическому тесту Андо, указывающему на синглетное состояние дифторкарбена.

4. Показано влияние заместителей в 5 и 6 положениях гетероцикла на направление дифторметилирования: 5,6-диалкил-2-тиоурацил реагирует с дифторкарбеном региоселективно по N³ атому гетероцикла.

5. Установлено, что дифторкарбенилирование тиобарбитуровой кислоты, S-аралкил, 5-арилиденпроизводных позволяет получить их O-дифторметилпроизводные, а введение в *para*-положение бензольного кольца электродонорного заместителя (CH₃, OCH₃) или электроноакцепторного заместителя (F) не приводит к изменению направления реакции. Двойная связь арилденевого (C₆H₅-CH=) заместителя не принимает участия в реакции с дифторкарбеном. Квантово-химический анализ реакции, показал, что S-реакционный центр блокируется полярным атомом водорода ДМФА, образованием устойчивого комплекса, что затрудняет реакции S-алкилирования.

6. Выявлена высокая вероятность таких видов биологической активности (с помощью программы PASS) как противораковая, ВИЧ-инфекций, а также активность в отношении болезней иммунной системы и костного мозга, реакций организма астматического и аллергенного характера.

Основной материал диссертации опубликован в работах:

1. Рахимов, А.И. Синтез 1-дифторметил-2-тион-6-метил-4 (3Н)-пиримидинона и 4-дифторметокси-6-метил-2 (1Н)-пиримидинтиона / А.И. Рахимов, И.Ю. Каменева // Изв. ВолгГТУ. Сер. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов: межвуз. сб. науч. ст. / ВолгГТУ. - Волгоград, 2006. - Вып.3, №1. - С. 43-45.
2. Рахимов, А.И. Синтез производных 6-метил-2-тиоурацила / А.И. Рахимов, Е.С. Титова, И.Ю. Каменева // Новые химические технологии: производство и применение: сб. ст. VIII Междунар. науч.-практ. конф., август 2006 г. / Пенз. гос. ун-т и др. - Пенза, 2006. - С. 75-76.
3. Реакция дифторкарбена с 2(1Н)-тион -6-метил-4(3Н)-пиримидиноном / А.И. Рахимов, И.Ю. Каменева, Р.Г. Федунев, С.В. Кудашев // Изв. ВолгГТУ. Серия "Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов": межвуз. сб. науч. ст. / ВолгГТУ. - Волгоград, 2007. - Вып.4, №5. - С. 80-83.
4. Каменева, И.Ю. Синтез 4-дифторметокси-6-метил-2(1Н)-алкилтио-4(3Н)-пиримидинов / И.Ю. Каменева, М.Б. Навроцкий, А.И. Рахимов // Современные проблемы и пути их решения в науке, транспорте, производстве и образовании: 2007: сб. науч. тр. по матер. междунар. науч.-практ. конф., 15-25 дек. 2007 г. Т.18 / Одес. нац. морской ун-т [и др.]. - Одесса, 2007. - С.61-62.
5. Исследование взаимодействия синглетного дифторкарбена с производными 6-метилпиримидин-4(3Н)-она / А.И. Рахимов, И.Ю. Каменева, М.Б. Навроцкий, Е.С. Титова, С.В. Кудашев // Журнал общей химии. - 2008. - Т. 78, вып. 5. - С. 828-829.
6. Рахимов, А.И. Дифторметилирование 6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидро-4(1Н)-пиримидинона дифторхлорметаном / А.И. Рахимов, И.Ю. Каменева // Журнал органической химии. - 2009. - Т. 45, вып. 6. - С. 967-968.
7. Рахимов, А.И. Реакции дифторкарбена с тиопиримидинами / А.И. Рахимов, И.Ю. Каменева, С.А. Авдеев // Новые направления в химии гетероциклических соединений : матер. междунар. конф. (Кисловодск, 3-8 мая 2009). - Кисловодск, 2009. - С. 418.

8. Каменева, И.Ю. Дифторметилирование алкил(арило)производных 2-тиоурацила / И.Ю. Каменева, С.А. Авдеев, Л.Л. Брунелина // III международная конференция "Химия гетероциклических соединений", посвящённая 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста, Москва, 18-21 окт. 2010 г. : сб. тез. / Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 2010. - С. С-96.

9. Рахимов, А.И. О-дифторметилирование 2-(алкилсульфанил)-6-метилпиримидин-3(4H)-онов / А.И. Рахимов, И.Ю. Каменева, Ширин М.И. Тутанджи // Известия ВолгГТУ. Серия «Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов». Вып. 7 : межвуз. сб. науч. ст. / ВолгГТУ. - Волгоград, 2010. - № 2. - С. 57-60.

10. Синтез и дифторметилирование 2-[п-(1-адамантил)бензил]сульфанил-6-метилпиримидин-4(3H)-она / А.И. Рахимов, Е.С. Титова, И.Ю. Каменева, Р.Н. Саклаков // Изв. ВолгГТУ. Серия "Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов". Вып. 8 : межвуз. сб. науч. ст. / ВолгГТУ. - Волгоград, 2011. - № 2. - С. 60-63.

11. Синтез и механизм образования дифторметоксипроизводных 5-бензилиден-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4,6(1H,5H)-дионов / А.И. Рахимов, И.Ю. Каменева, С.А. Авдеев, Р.Г. Федунов // Журнал общей химии. - 2011. - Т. 81, вып. 2. - С. 317-321.

2011А
16485

Подписано в печать 9.09.2011. Заказ № 589. Тираж 100 экз. Печ. л. 1,0
Формат 60 x 84 1/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Типография ИУНЛ
Волгоградского государственного технического университета.
400005, г.Волгоград, просп. Им. В.И.Ленина, 28, корп. №7