

На правах рукописи

ИВАНОВА Анна Евгеньевна

**АМБИДЕНТНЫЕ ПОЛИФТОРАЛКИЛСОДЕРЖАЩИЕ
АЗАГЕТЕРОЦИКЛЫ В РЕАКЦИЯХ АЛКИЛИРОВАНИЯ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2017

Работа выполнена в лаборатории фторорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Бургарт Янина Валерьевна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Фисюк Александр Семенович**, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского», заведующий кафедрой органической химии;

Глухарева Татьяна Владимировна, кандидат химических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», доцент кафедры технологии органического синтеза Химико-технологического института

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва

Защита состоится «8» ноября 2017 года в 14:00 ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?id=51&rid=271485>

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 года

Ученый секретарь диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Фторорганические соединения используются в различных областях современной экономики. Ярким примером этому является присутствие в настоящее время на фармацевтическом рынке около 25% лекарственных препаратов и более 30% агрохимикатов, представляющих собой фторорганические производные. Уникальные свойства атомов фтора обуславливают проявление отличительных физико-химических и биологических свойств фторсодержащими производными, что делает их перспективными молекулами для создания новых медицинских препаратов или материалов различного назначения

Особого внимания заслуживают фторсодержащие гетероциклические соединения, производные которых широко представлены среди лекарственных препаратов. При этом наиболее используемыми являются азаетероциклы ряда фторхинолоновых антибиотиков, фенотиазиновых нейролептиков (галоперидол, трифтазин), пиримидиновых противоопухолевых (фторурацил, тегафур, капецитабин), противовирусных (трифтортимидин) препаратов и пиразольных нестероидных противовоспалительных средств (целебрекс). Среди современных средств защиты урожая, включающих гербициды, инсектициды и фунгициды, фторированные азаетероциклы также широко представлены производными пиразола (к примеру, пентиопирад, флуазолат).

Помимо этого, фторсодержащие азаетероциклы из-за присутствия в их структуре эндо- и экзоциклических нуклеофильных N-, O-, S- и/или C-активных центров являются ценными органическими реагентами, что делает их способными к модификации в реакциях с электрофилами. Причем наличие нескольких таких центров в молекуле фторгетероцикла делает их конкурентными для электрофильной атаки.

Степень разработанности темы исследования. Анализ литературы показал отсутствие данных по теоретической и экспериментальной оценке нуклеофильных центров даже таких широко используемых гетероциклов, как трифторметилзамещенные пиразолы и пиримидины. Однако сведения по реакционной способности амбидентных нуклеофильных центров могут быть полезными для реализации целенаправленной химической модификации данных гетероциклов.

Целью работы является экспериментальная и теоретическая оценка реакционной способности нуклеофильных центров амбидентных полифторалкилсодержащих азаетероциклов для их химической модификации в реакциях алкилирования. Основными объектами исследования явились полифторалкилсодержащие азаетероциклы ряда пиразола, пиримидина и хиноксалина с различным набором конкурентных нуклеофильных N-, O-, S- и C-реакционных центров. Для достижения заданной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Теоретическая оценка конкурентных нуклеофильных центров полифторалкилсодержащих гетероциклов ряда пиразола, хиноксалина и пиримидина с помощью квантово-химических методов.

2. Экспериментальное исследование реакционных центров данных азаетероциклов при взаимодействии с электрофильными реагентами, в основном, в реакциях алкилирования и аминометилирования. Определение факторов, влияющих на региоселективность превращений.

3. Тестирование синтезированных соединений на туберкулоостатическую, антибактериальную и противовирусную активность.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования. Изучена амбидентная природа конкурентных N1 и N2 реакционных центров полифторалкилсодержащих пиразолов. Найдено, что региоселективность их реакций алкилирования определяется, прежде всего, условиями синтеза: в основных условиях образуются 3-R^F- и 5-R^F-региоизомеры с преобладанием термодинамически более устойчивых 3-R^F-изомеров, тогда как кислые условия способствуют региоспецифичному образованию 3-R^F-изомеров. Найдены условия для региоселективного получения 5-R^F-региоизомеров в реакции метилирования. Впервые проведено рибозилирование пиразолов. Обнаружена реакция N-этоксиметилирования данных пиразолов. Установлено, что арилирование положения C4 пиразолов возможно с помощью реакции кросс-сочетания через предварительное получение бромпроизводных.

- Впервые показано, что 3-полифторалкилхиноксалин-2-оны в реакциях алкилирования проявляют свойства амбидентных нуклеофилов, образуя N- и O-замещенные продукты. При этом предпочтительное формирование N-изомеров определяется их термодинамической устойчивостью и условиями синтеза.

- Квантово-химическими расчетами показан амбидентный характер нуклеофильных центров полифторалкилпиримидин-2-онов, но экспериментально найдено, что электрофильное замещение с алкилгалогенидами преимущественно проходит по атому кислорода.

- Для полифторалкилтиоурацилов теоретически и экспериментально установлена наибольшая нуклеофильность атома серы, по которому реализуется первоначальное алкилирование. Показана возможность алкилирования S-замещенных продуктов в основных условиях по конкурентным центрам O и N3. Обнаружена мультикомпонентная реакция региоспецифичного гетероаннелирования полифторалкилтиоурацилов в пиримидо[2,1-*b*]тиадиазины под действием формалина и первичного амина. Найдено, что 6-трифторметил-2-метилтиопиримидин-4-он в реакциях последовательного бромирования и кросс-сочетания образует 6-трифторметил-5-фенилурацил.

Практическая значимость. Разработаны методы региоконтролируемой функционализации полифторалкилсодержащих пиразолов, хиноксалин-2-онов, пиримидин-2-онов и тиоурацилов. Предложен удобный метод синтеза полифторалкилпиримидо[2,1-*b*]тиадиазинов. Полученные данные по теоретической и экспериментальной оценке нуклеофильности изучаемых азагетероциклов могут быть использованы для планирования синтезов на их основе. Синтезированные соединения проявили умеренную туберкулостатическую и противогриппозную активности.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных и направленном органическом синтезе. Строение новых соединений подтверждено использованием комплексных методов физико-химического анализа (элементный анализ, ИК и ЯМР ¹H, ¹⁹F, ¹³C спектроскопия, ГХ-МС, РСА), выполненных в ЦКП "Спектроскопия и анализ органических соединений". Для анализа реакционных центров и механизма реакции использовали квантово-химические расчеты.

Степень достоверности результатов обеспечена применением современного высокоточного измерительного оборудования и методик обработки результатов экспериментов, воспроизводимостью экспериментальных результатов.

Положения, выносимые на защиту:

• Результаты, полученные при изучении свойств конкурентных нуклеофильных центров полифторалкилпиразолов в реакциях метилирования, алкилирования, рибозилирования, гидроксид- и этоксиметилирования, а также последовательного бромирования и кросс-сочетания.

• Оценка свойств амбидентных N- и O-центров полифторалкилхиноксалин-2-онов, изученная с помощью квантово-химических методов и реакций с алкилгалогенидами.

• Расчетные и экспериментальные данные по исследованию реакционных центров полифторалкилпиримидин-2-онов при взаимодействии с йодистым метилом, (4-бромбутил)ацетатом, эпихлоргидрином и параформом.

• Анализ нуклеофильности реакционных центров полифторалкилтиоурацилов в реакциях алкилирования, аминометилирования, комбинированного бромирования и кросс-сочетания.

• Данные по биологической активности синтезированных соединений.

Личный вклад соискателя состоит в сборе и систематизации литературных данных по получению, модификации и биологической активности изучаемых гетероциклов, постановке задач, планировании и проведении химических экспериментов, анализе полученных данных, в подготовке публикаций по результатам исследований и написании диссертационной работы.

Апробация работы. Основные результаты диссертации доложены на Молодёжной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2011), XIX и XX Менделеевских съездах по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011; Екатеринбург, 2016), IX и XI Всероссийских конференциях «Химия фтора» (Москва, 2012, 2016), XXIX Научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Новосибирск, 2015), Научной конференции «Фундаментальные химические исследования XXI века» (Москва, 2016), Домбайском Кластере по органической химии (Домбай, 2016).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 10 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 10 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации. Работа общим объемом 185 страницы состоит из трех основных глав: литературного обзора, обсуждения результатов и экспериментальной части, а также оглавления, введения, заключения, списка литературы и условных сокращений. Работа содержит 217 ссылок на литературные источники, 17 таблиц, 149 схем и 19 рисунков.

Благодарности. Своему научному руководителю д.х.н. Бургарт Я.В. за помощь и поддержку в выполнении работы. Директору ИОС УрО РАН акад. Чарушину В.Н. и научному руководителю ИОС УрО РАН акад. Чупахину О.Н. за внимание и содействие в выполнении работы. Чл.-корр., проф. Салоутину В. И. за ценные советы и участие в обсуждении результатов. К.х.н. Кодессу М.И., Ежиковой М.А., Маточкиной Е.Г., к.х.н. Слепухину П.А., к.х.н. Коряковой О.В., к.х.н. Баженовой Л.Н., к.х.н. Первой М.Г., Щур И.В., Сомовой Л.М. за проведение физико-химических исследований. К.б.н. Кравченко М. А. и к.м.н. Зарубаеву В. В. за проведение биологических испытаний. Д.х.н., проф. Хурсану С.Л. и к.х.н. Борисевич С.С. за проведение квантово-химических расчетов. Коллегам по работе: к.х.н. Худиной О. Г., к.х.н. Горяевой М. В., к.х.н. Щеголькову Е. В., к.х.н. Бажину Д. Н., к.х.н. Кудяковой Ю. С., к.х.н. Щербакову К. В. и Немытовой Н. А. за ценные советы и дискуссии по работе.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы.

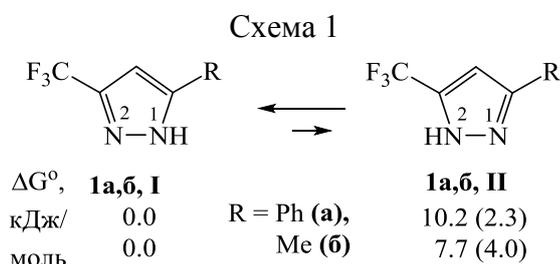
В литературном обзоре (глава 1) проведен анализ имеющихся сведений о получении, модификации и биологической активности полифторалкилсодержащих пиразолов и пиримидинов.

Глава 2. Результаты и обсуждения

Теоретическая оценка реакционных центров изучаемых азагетероциклов выполнена с помощью квантово-химических расчетов методами теории функционала плотности DFT с использованием программного пакета GAUSSIAN09, методы расчета B3LYP и TPSS/TPSS с базисными наборами 6-311+G(d,p)¹. Для экспериментальной оценки реакционной способности данных гетероциклов и для их химической модификации в качестве основной реакции выбрано алкилирование, выполненное в различных вариантах.

2.1. Полифторалкилсодержащие пиразолы

Первоначально нами изучены полифторалкилсодержащие пиразолы **1** и их 4-замещенные аналоги, имеющие два неэквивалентных нуклеофильных N-центра (для унификации принята единая нумерация атомов азота пиразолов, представленная на схеме 1). Полифторалкилпиразолы **1** могут существовать в виде двух таутомеров **I** и **II** (Схема 1). Выполненные для соединений **1a,б** квантово-химические расчеты показали, что форма **I** является



термодинамически более стабильной. На схеме 1 показана разница в значениях энергии Гиббса таутомеров **I** и **II**, оценённая в MeCN и в приближении идеального газа (в скобках). Отметим, что ранее с помощью РСА зафиксировано существование пиразола **1a** в форме **I**.

Оценка реакционных центров пиразолов **1a,б** выполнена с помощью расчетов функции Фукуи с использованием NBO анализа в приближении идеального газа. Найдено, что реакционные центры N1 обоих таутомеров **I** и **II** пиразолов **1a,б** характеризуются отрицательными значениями двойного дескриптора функции Фукуи (Δf) (Таблица 1), что свидетельствует об их бóльшей нуклеофильности по сравнению с конкурентными центрами N2. Однако эти функции для атомов N1 и N2 незначительно отличаются друг от друга, что указывает на их близкую нуклеофильность.

Таблица 1 – Значение двойного дескриптора функции Фукуи для центров пиразолов **1a,б**

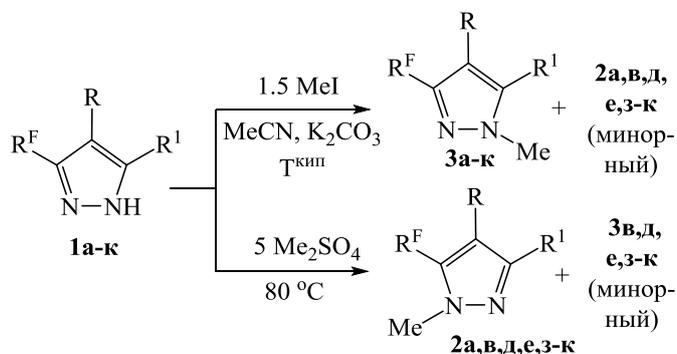
Молекула	№	Атом	Δf	Молекула	№	Атом	Δf
	1a,I	N1	-0.07		1a,II	N1	-0.09
		N2	0.05			N2	0.01
	1b,I	N1	-0.07		1b,II	N1	0
		N2	0.19			N2	0.07

¹ Расчеты выполнены в ФГБУН УФИХ РАН к.х.н. Борисевич С. С. и д.х.н. Хурсаном С. Л.

2.1.1. Метилирование

Для экспериментальной оценки реакционных центров N1 и N2 пиразолов **1** изучена реакция метилирования (Схема 2). Ранее было описано метилирование только 5-метил-3-трифторметилпиразола и 4-бром-3-трифторметилпиразолов MeI, приводящее к региоспецифичному образованию 3-CF₃-пиразолов, а удобный метод получения 5-R^F-пиразолов отсутствовал.

Схема 2



Найдено, что пиразолы **1a-k** с MeI при кипячении в MeCN в присутствии K₂CO₃ образуют смесь изомеров **3a-k** и **2a,v,d,e,3-k** с преобладанием **3a-k**. Однако нагревание пиразолов **1a-k** при 80°C в избытке Me₂SO₄ без катализатора приводит к образованию соединений **2в,д,е,3-к** как основных продуктов, а изомеров **3в,д,е,3-к** в незначительных количествах (Схема 2, Таблица 2).

Для отнесения изомеров **2** и **3**, которые все были выделены в индивидуальном виде, к 5-R^F- и 3-R^F-пиразолам использованы данные спектроскопии ЯМР ¹H и ¹⁹F в CDCl₃. Ранее в нашей научной группе установлено, что в 4-(гет)арилазо-3,5-бис(трифторметил)-1-метилпиразолах CF₃-группа при C3 имеет химический сдвиг в спектре ЯМР ¹⁹F в более сильном поле при δ 99.1–100.2 м.д. по сравнению с CF₃-группой при C5, химический сдвиг которой наблюдается при δ 102.1–104.1 м.д. На этом основании наблюдаемые сигналы ядер фтора в спектрах ЯМР ¹⁹F продуктов при δ 99.7 – 100.3 м.д. отнесены к 3-CF₃-пиразолам **3а,б,з,и**, а сигналы при δ 101.3 – 104.6 м.д. – 5-CF₃-пиразолам **2а,з,и**. При этом сдвиги сигналов CF₃-группы для 3-CF₃-пиразолов **3а,б,з,и** находятся в той же области, что и у исходных пиразолов **1а,б,з,и**.

Таблица 2 – Заместители, соотношение и выходы N-метилпиразолов

Пиразолы	R ^F	R	R ¹	Метилирование MeI		Метилирование Me ₂ SO ₄	
				Соотношение изомеров, 3 : 2	Выход, 3 + 2, %	Соотношение изомеров, 3 : 2	Выход, 3 + 2, %
а	CF ₃	H	Ph	54 : 46	79	0 : 100	68
б	CF ₃	H	Me	100 : 0	60	смесь ^а	смесь ^а
в	C ₂ F ₅	H	Ph	57 : 42	71	2 : 98	54
г	C ₂ F ₅	H	Me	100 : 0	45	смесь ^а	смесь ^а
д	H(CF ₂) ₂	H	Et	93 : 7	49	10 : 90	25
е	C ₃ F ₇	H	Ph	55 : 45	62	3 : 97	63
ж	C ₃ F ₇	H	Me	100 : 0	55	смесь ^а	смесь ^а
з	CF ₃	4-MeC ₆ H ₄ NN	Ph	72 : 28	80	6 : 94	76
и	CF ₃	4-MeC ₆ H ₄ NN	Me	88 : 12	75	20 : 87	73
к	C ₃ F ₇	4-MeOC ₆ H ₄ NN	Me	82 : 18	84	12 : 88	78

а - Неидентифицируемая смесь веществ

Отнесение N-метилзамещенных пиразолов **2в,д,е,к** и **3в-ж,к**, имеющих полифторалкильный заместитель, установлено методом спектроскопии ЯМР ^{19}F по положению химических сдвигов ядер атомов фтора $\alpha\text{-CF}_2$ -групп. Так, сигналы $\alpha\text{-CF}_2$ -групп **3- R^{F} -пиразолов** **3в-ж,к**, резонируют в более сильном поле по сравнению с сигналами $\alpha\text{-CF}_2$ -группы у **5- R^{F} -пиразолов** **2в,д,е,к**.

Предложенный подход к отнесению региоизомеров, базирующийся на рутинном ЯМР ^{19}F эксперименте, является более простым методом по сравнению с NOESY ЯМР экспериментами, которые использовались в работах других авторов.

Дополнительно региоизомерная структура пиразолов **2з** и **3и** подтверждена РСА (Рисунок 1). Согласно РСА соединения **2з** и **3и** имеют *транс*-конфигурацию аза-группы.

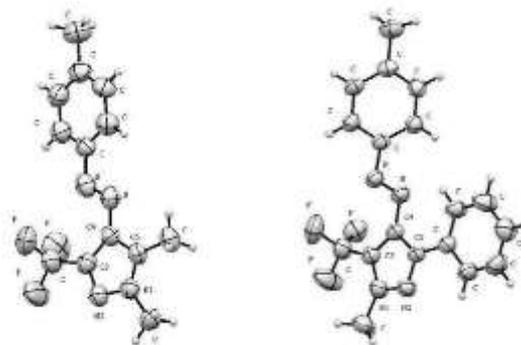


Рисунок 1 – Общий вид молекул **3и** и **2з**

Определение региоизомерной структуры N-метилированных пиразолов позволило сделать вывод о том, что метилирование MeI в присутствии K_2CO_3 предпочтительно проходит по центру N1 с образованием **3- R^{F} -пиразолов** **3** как основных продуктов, в то время как реакции с избытком Me_2SO_4 в отсутствие основания проходят предпочтительно по центру N2, давая **5- R^{F} -пиразолы** **2** (Схема 2). Дополнительные эксперименты показали, что в присутствии основания в полярных растворителях независимо от типа метилирующего агента образуется примерно равное соотношение изомеров **3а** и **2а**.

По-видимому, под действием основания сначала из пиразола **1** образуется промежуточный анион **А** (Схема 3), в котором отрицательный заряд делокализован между атомами N1 и N2, что подтверждается формой его ВЗМО (Рисунок 2). В этой связи атака любого метилирующего агента равновероятна на оба эти центра, поэтому региоселективность этих превращений определяется термодинамической стабильностью получаемых продуктов.

Схема 3

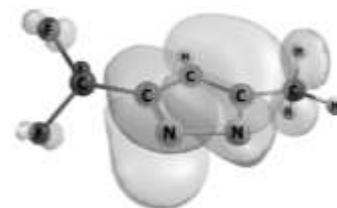
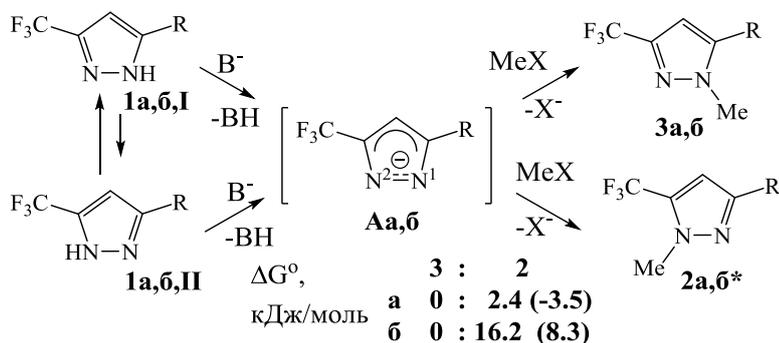


Рисунок 2 - Форма ВЗМО аниона

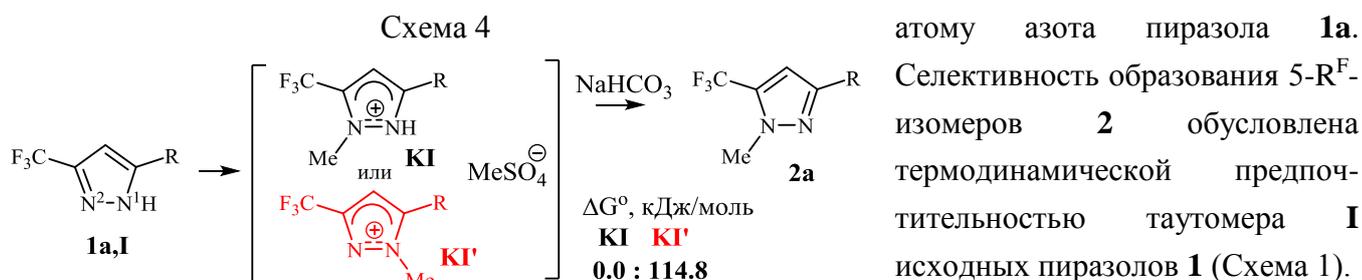
Аб: $\epsilon = -5.00$ эВ

*Соединение **2б** в условиях эксперимента не образуется

Действительно, относительные величины свободных энергий Гиббса изомеров **2б** и **3б**, вычисленные в условиях эксперимента (и в идеальном газе) (Схема 3), свидетельствуют о маловероятности образования **5- CF_3 -изомера** **2б** (Схема 3), $\Delta G^\circ = 16.2$ кДж/моль (MeCN), и $\sim 100\%$ предпочтительности образования изомера **3б**, что согласуется с экспериментальными данными (Таблица 2). Моделирование изомеров **2а** и **3а** в среде MeCN показывает, что **3- CF_3 -изомер** **3а** термодинамически немного стабильнее ($\Delta G^\circ = 2.4$ кДж/моль) по сравнению с **5- CF_3 -изомером**

2a, что соответствует 70 : 30 вероятности образования продуктов **3a** : **2a**. При этом расчетные данные коррелируют с близкими выходами изомеров в условиях эксперимента (Таблица 2).

Реакция пиразола **1a** с Me_2SO_4 без основания проходит с образованием одного 5- CF_3 -изомера (Таблица 2), что говорит о реализации другого механизма в этом случае. Отметим, что MeI не реагирует в данных условиях с пиразолами **1**. С помощью DFT моделирования установлено, что метилирование пиразолов **1** Me_2SO_4 протекает по катионному механизму с промежуточным образованием солей **KI** и **KI'** (Схема 4), при этом катион **KI'** крайне нестабилен по сравнению с **KI**: $\Delta G^\circ(\text{KI}') \gg \Delta G^\circ(\text{KI})$, поэтому метилирование реализуется по пиридиновому

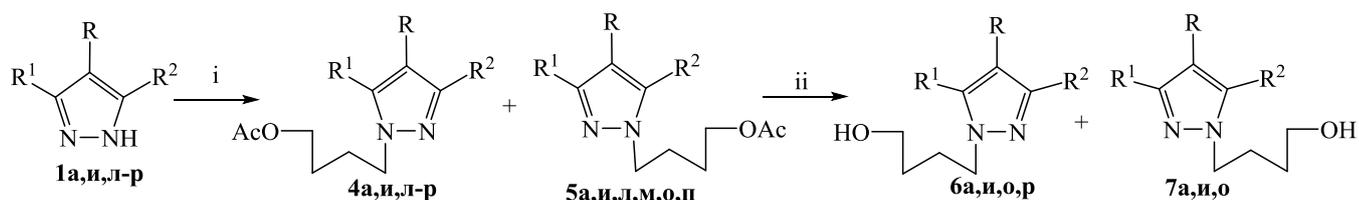


2.1.2. Алкилирование (4-бромбутил)ацетатом

Далее в качестве алкилирующего агента использован (4-бромбутил)ацетат, фрагмент которого присутствует в составе ациклического нуклеозида, 9-(4-гидроксибутил)гуанина, ингибитора вирусов герпеса первого и второго типа и цитомегаловируса человека.

Алкилирование пиразолов **1a,и,л-р** (4-бромбутил)ацетатом проведено при кипячении в ацетоне в присутствии K_2CO_3 (Схема 5). В этих условиях наблюдалась полная конверсия исходных пиразолов **1**. В результате превращений пиразолов **1a,и,л-р** получена смесь изомерных продуктов **4a,и,л-р** и **5a,и,л,м,о,п** (Таблица 3). Изомеры **4м** и **5м** удалось разделить с помощью ВЭЖХ. В реакции алкилирования симметричных бис(тетрафторэтил)- и диметилзамещенных пиразолов **1н** и **1р** выделены пиразолы **4н** и **4р**. Для установления соотношения пиразолов **4a,и,л-р** и **5a,и,л,м,о,п** использованы сдвиги ядер атомов фтора в спектрах ЯМР ^{19}F .

Схема 5



1, 4, 5: $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**a**), $\text{R}^1 = \text{H}(\text{CF}_2)_2$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**л**), Ph (**м**), $\text{H}(\text{CF}_2)_2$ (**н**);

$\text{R} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{NN}$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**и**), $\text{R}^1 = \text{H}(\text{CF}_2)_4$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**о**), $\text{R}^1 = \text{C}_3\text{F}_7$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**п**), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (**р**).

6, 7: $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**a**); $\text{R} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{NN}$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**и**), $\text{R}^1 = \text{H}(\text{CF}_2)_4$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**о**), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (**р**);

i: $\text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{OAc}$, K_2CO_3 , Me_2CO , $\text{T}^{\text{кип}}$; ii: HCl , EtOH

Таблица 3 – Соотношение и выходы 1-ацетоксибутилзамещенных пиразолов **4** и **5***

Пиразолы	R^{F}	R	R^1	Соотношение изомеров, 5 : 4	Выход, 5+4 %
a	CF_3	H	Ph	63 : 37 (44 : 56**)	52
л	$\text{H}(\text{CF}_2)_2$	H	Me	89 : 11	54
м	$\text{H}(\text{CF}_2)_2$	H	Ph	50 : 50	72

и	CF ₃	4-MeC ₆ H ₄ NN	Me	84: 16	62
о	H(CF ₂) ₄	4-MeC ₆ H ₄ NN	Me	90 : 10	54
п	C ₃ F ₇	4-MeC ₆ H ₄ NN	Ph	75 : 25	68

* По данным спектроскопии ЯМР ¹⁹F при проведении реакции в кипящем ацетоне, ** в кипящем MeCN

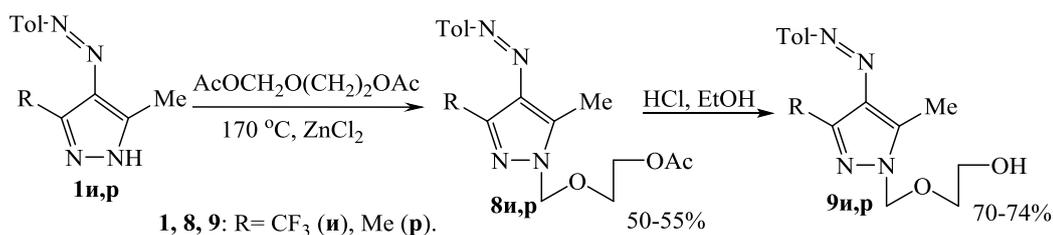
Анализируя соотношение региоизомеров **4** и **5**, можно заметить, что при алкилировании полифторалкилпиразолов **1** ацетоксибутилбромидом практически во всех случаях наблюдается преимущественное образование 3-R^F-изомеров **5**, что коррелирует с данными по метилированию пиразолов **1** в основных условиях. Расчеты относительных величин свободных энергий Гиббса изомеров **4а** ($\Delta G^\circ = 7.1$ кДж/моль) и **5а** ($\Delta G^\circ = 0$ кДж/моль), определенные в условиях эксперимента (кипящий ацетон), показали большую стабильность изомера **5а**, что согласуется с экспериментальными данными.

Дезацилирование ацетоксибутилзамещенных пиразолов **4а,и,о,р** и **5а,и,о** проходит гладко в кислых условиях, давая 4-гидроксибутилпиразолы **6а,и,о,р** и **7а,и,о** (Схема 5). Изомерные продукты **6а** и **7а** разделены, а пиразол **7о** удалось выделить из смеси изомеров с помощью ВЭЖХ.

2.1.3. Алкилирование 2-(ацетоксиэтоксиметил)ацетатом

В качестве алкилирующего агента использован также 2-(ацетоксиэтоксиметил)ацетат, моделирующий ациклический остаток рибозы. Реакцию алкилирования проводили путем сплавления пиразолов **1** с (2-ацетоксиэтоксиметил)ацетатом в присутствии ZnCl₂ (Схема 6). Однако только из 2-арилдiazенилзамещенных пиразолов **1и,р** удалось получить *N*-алкилированные производные **8и,р**. Незамещенные пиразолы **1а,б** в этих условиях образовывали неидентифицируемую смесь продуктов. В более мягких условиях при кипячении в ацетонитриле и катализе SnCl₄ пиразолы **1а,б,и,р** не реагировали. Дезацилирование пиразолов **8и,р** в солянокислых условиях в этаноле позволило получить продукты **9и,р** (Схема 6).

Схема 6



Следует отметить, что реакция алкилирования пиразола **1и** прошла региоспецифично с образованием 3-CF₃-изомера **8и**, строение которого определено с помощью спектроскопии ЯМР ¹⁹F. Возможно, на региоспецифичность этих превращений влияет использование кислоты Льюиса, которая способна не только генерировать карбокатион из (2-ацетоксиэтоксиметил)ацетата, но и блокировать «пиридиновый» атом азота N2 пиразола **1и**, в результате чего присоединение карбокатиона проходит по атому азоту N1, что в конечном итоге дает 3-CF₃-изомер **8и**.

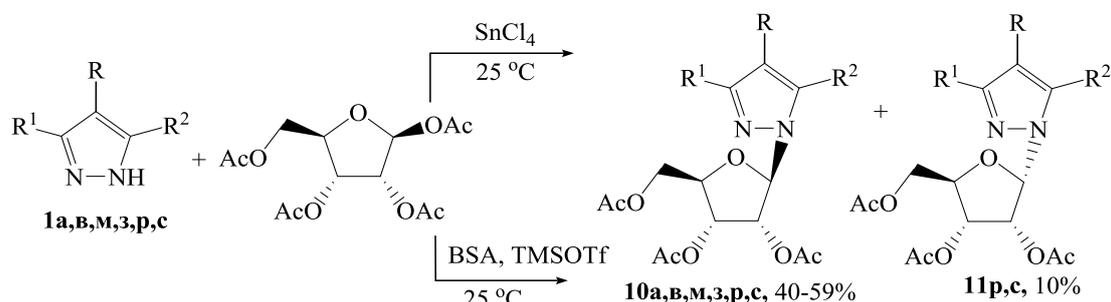
2.1.4. Рибозилирование

Сведений о рибозилировании полифторалкилсодержащих пиразолов не обнаружено. Введение рибофуранозного заместителя в пиразолы **1а,м,з,р,с** осуществлено в результате их

конденсации с 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил- β -D-рибофуранозой. Для рибозилирования пиразолов **1p,c** опробовано два способа (Схема 7). По методу Хильберта-Джонса под действием бис(триметилсилил)ацетамида (BSA) и триметилсилилтрифторметансульфоната (TMSOTf) из реакции выделена смесь продуктов **10p,c** и **11p,c** с невысокими выходами из-за неполной конверсии исходных пиразолов **1p,c**. Более эффективной оказалась конденсация пиразолов **1p,c** с рибозой под действием кислоты Льюиса SnCl₄. Этот подход привел к увеличению выходов продуктов до 62 (**10p,11p**) и 56% (**10c,11c**), а также к повышению селективности рибозилирования пиразола **1c**, так как содержание продукта **10c** по отношению к **11c** выросло до 10:1. Однако соотношение метилзамещенных продуктов **10p** и **11p** осталось 5 : 1. Использование ВЭЖХ позволило разделить продукты **10p** и **11p**, а из смеси C₄F₉-содержащих продуктов **10c** и **11c** выделить преобладающее соединение **10c** в чистом виде. Рибозилирование пиразолов **1a,в,м,з** проводили только под действием SnCl₄ (Схема 7), в результате чего получено по одному основному продукту **10a,в,м,з** (образование второго изомера по данным ГХ-МС 2%).

При рибозилировании пиразолов **1p,c** образуется два типа изомерных продукта **10p,c** и **11p,c**. При этом получение двух изомеров из 3,5-диметилпиразола **1p** указывает на α - или β -аномерное строение продуктов **10p** и **11p**. Очевидно, что изомеры **10c** и **11c**, полученные из несимметричного пиразола **1c**, тоже являются α - и β -аномерами, так как в их спектрах ЯМР ¹⁹F отсутствует разница в химических сдвигах атомов фтора C₄F₉-заместителя. Для определения аномерного строения продуктов использованы данные спектров ЯМР ¹H, так как для перацелированных α - и β -1-рибофуранозил-3,5-диметил-1*H*-пиразолов **10p** и **11p** характерно различие в химических сдвигах и КССВ для протонов рибозильного фрагмента. При сравнении соотношений образующихся β - и α -аномеров **10a,в,з,м,p,c** и **11p,c** можно сделать вывод о предпочтительности получения β -аномерной формы, что может быть обусловлено стерическими затруднениями из-за объемного фенильного заместителя при C5. Для отнесения рибозилированных пиразолов **10a,в,м,p,c** и **11p,c** к 3-R^F-изомерному ряду использованы данные спектров ЯМР ¹⁹F. Региоспецифичность этих превращений можно объяснить блокированием пиридинового атома азота N2 исходных пиразолов **1a,в,з,м,c** кислотой Льюиса.

Схема 7

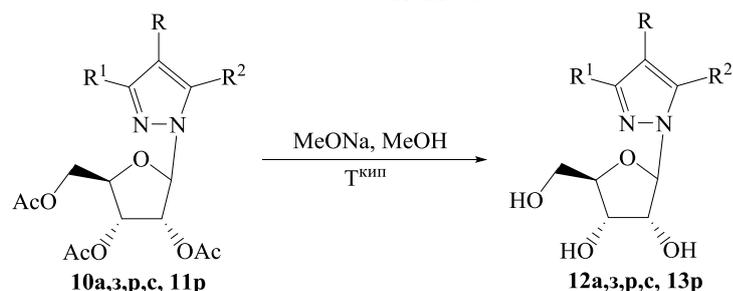


1, 10, 11: R = H, R¹ = CF₃, R² = Ph (**a**), R¹ = C₂F₅, R² = Ph (**в**), R¹ = H(CF₂)₂, R² = Ph (**м**),

R = 4-MeC₆H₄NN, R¹ = CF₃, R² = Ph (**з**), R¹ = R² = Me (**p**), R¹ = C₄F₉, R² = Me (**c**)

Снятие защиты с перацелированного сахарного остатка проведено для индивидуальных соединений **10a,в,з,p,c** и **11p** (Схема 8) кипячением в MeOH в присутствии MeONa, что позволило получить рибофуранозилзамещенные пиразолы **12a,в,з,c** и **13p**. Строение пиразола **13p** подтверждено данными PCA (Рисунок 3).

Схема 8



10, 11, 12, 13: R = H, R¹ = CF₃, R² = Ph (**а**), R¹ = C₂F₅, R² = Ph (**в**),
R = 4-MeC₆H₄NN, R¹ = CF₃, R² = Ph (**з**), R¹ = R² = Me (**р**), R¹ = C₄F₉, R² = Me (**с**)

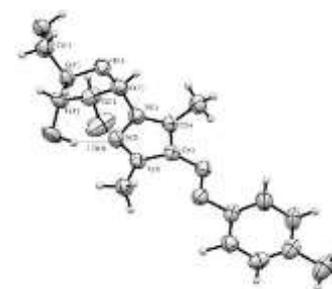
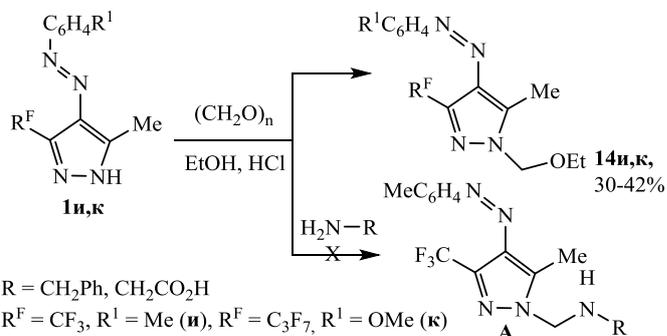


Рисунок 3 – Общий вид молекулы соединения **13р**

2.1.5. Алкилирование параформом

При исследовании возможности аминотетирования пиразолов **1** с формальдегидом и аминами оказалось, что в стандартных условиях реакции Манниха пиразолы **1и,к** реагируют как аминная компонента, а в качестве субстрата выступает молекула растворителя – этанола, в результате чего образуются N-этоксиметилзамещенные производные **14и,к** (Схема 9, Рисунок 4).

Схема 9



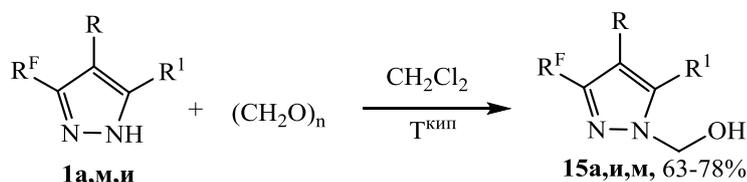
R = CH₂Ph, CH₂CO₂H
R^F = CF₃, R¹ = Me (**и**), R^F = C₃F₇, R¹ = OMe (**к**)



Рисунок 4 – Общий вид молекулы соединения **14и**.

Кипячение полифторалкилпиразолов **1а,и,м** с параформом в CH₂Cl₂ без кислоты приводит к образованию 1-гидроксиметилзамещенных пиразолов **15а,и,м** (Схема 10) аналогично нефторированным пиразолам. Следует отметить, что продукты **15а,м,и** нестабильны и при очистке колоночной хроматографией расщепляются до исходных пиразолов **1а,м,и**.

Схема 10



1, 15: R = H, R¹ = Ph, R^F = CF₃ (**а**), H(CF₂)₂ (**м**); R = 4-MeC₆H₄NN, R^F = CF₃, R¹ = Me (**и**).

Реакции этокси- и гидроксиметилирования протекают региоспецифично с образованием 3-R^F-пиразолов **14и,к** и **15а,и,м**, что определено с помощью спектроскопии ЯМР ¹⁹F. Региоспецифичность этих реакций определяется предпочтительностью существования полифторалкилсодержащих пиразолов **1** в таутомерной форме **I** (Схема 1), благодаря чему присоединение формальдегида проходит по «пиррольному» атому азота N1.

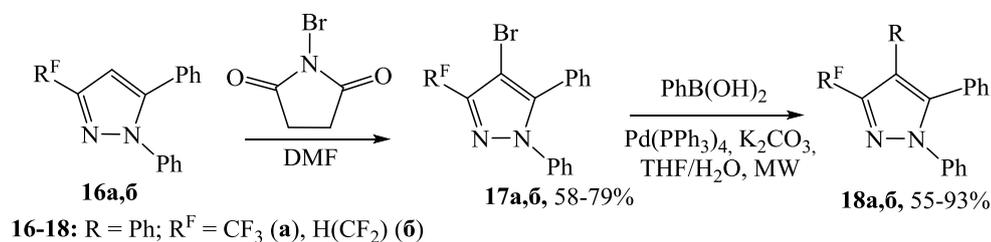
2.1.6. Реакция кросс-сочетания

Выполненные эксперименты показали, что алкилирование полифторалкилсодержащих пиразолов **1** реализуется по конкурентным атомам азота N1 и N2. Однако, в молекуле 4-

незамещенных пиразолов **1** имеется еще один реакционный центр – атом углерода C4. Рассчитанное отрицательное значение дескриптора функции Фукуи этого центра для пиразола **1a** [$\Delta f(\text{C4}) = -0.04$] указывает на возможность протекания реакций с электрофильными реагентами по этому положению, однако центр C4 N-фенилзамещенного аналога **16a** имеет слабopоложительное значение этой функции [$\Delta f(\text{C4}) = 0.008$], что говорит об его электрофильных свойствах. Вовлечь центр C4 в реакции алкилирования ни по литературным, ни по нашим данным не удалось.

Арилирование пиразолов **16a,б** по этому центру реализовано по реакции кросс-сочетания Сузуки через предварительное получение их 4-галогензамещенных производных (Схема 11). Бромирование пиразолов **16a,б** проводили по стандартной методике с помощью N-бромсукцинимида (NBS). Далее полученные 4-бромзамещенные пиразолы **17a,б** в реакции кросс-сочетания Сузуки с арилбороновыми кислотами в микроволновом синтезаторе при 135-155 °С (250 Вт) образовывали 4-арилзамещенные пиразолы **18a,б**.

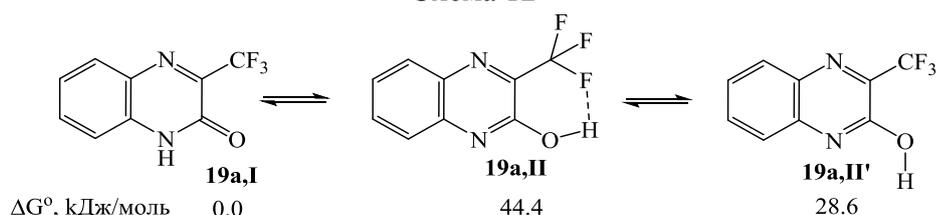
Схема 11



2.2. Полифторалкилсодержащие хиноксалин-2-оны

Следующими объектами для исследования стали 3-полифторалкил-1,2-дигидрохиноксалин-2-оны, имеющие, как и пиразолы **1**, два реакционных центра, но другой природы (N- и O-центры). Хиноксалин-2-оны **19** могут существовать в двух различных NH- (**I**) и OH- (**II**) таутомерных формах (Схема 12). По расчетным данным лактимная форма **19a,II** может существовать в двух конформациях **19a,II** и **19a,II'** в зависимости от положения водорода при гидроксигруппе. Квантово-химические расчеты показали, что для хиноксалин-2-она **19a** в MeCN наиболее термодинамически стабильной является форма **I**. По данным ИК спектроскопии в твердом состоянии и в растворе MeCN хиноксалин **19a** также существует в форме **I**, поскольку в его спектрах присутствует полоса поглощения карбонильной группы при 1674 см⁻¹. Согласно расчетам двойные дескрипторы функции Фукуи центров N1 ($\Delta f = -0,05$) и O ($\Delta f = -0,07$) преобладающей формы **19a,I** имеют незначительно различающиеся отрицательные значения, что указывает на их амбидентный нуклеофильный характер.

Схема 12



2.2.1. Метилирование

Экспериментальная оценка реакционной способности нуклеофильных центров хиноксалинонов **19** сначала проведена с помощью реакции метилирования. Найдено, что

хиноксалинон **19a** реагирует с MeI в присутствии солей щелочных металлов с преимущественным образованием продукта **20a**, хотя в некоторых условиях наблюдается образование минорного изомера **21a** (Схема 13). В отсутствие соли метилирование не проходит.

Схема 13

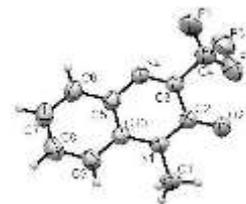
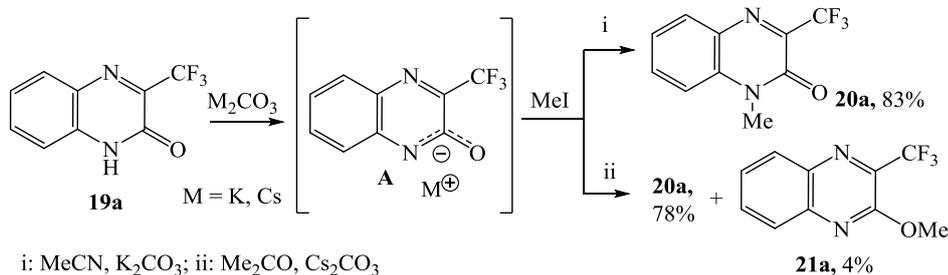


Рисунок 5 – Общий вид молекулы соединения **20a**

Квантово-химических расчеты показали, что в анионе **A** (Схема 13), образующемся в результате депротонирования хиноксалина **1** под действием соли, отрицательный заряд делокализован между атомами N1 и O, в связи с чем реакция возможна по обоим этим центрам. Но согласно результатам NBO анализа образование преобладающего продукта **20a** термодинамически более выгодно по сравнению с O-метилзамещенным хиноксалином **21a**. Причем в полярном ацетонитриле разница в свободных энергиях Гиббса более значительна ($\Delta G^\circ_{20a} = 0$ кДж/моль (газ, MeCN), $\Delta G^\circ_{21a} = 34.2$ (газ), 46.8 (MeCN) кДж/моль), в связи с чем в MeCN наблюдается образование одного изомера **20a**.

2.2.2. Алкилирование (4-бромбутил)ацетатом

При алкилировании хиноксалинонов **19a-в** (4-бромбутил)ацетатом при кипячении ацетоне в присутствии K₂CO₃ образуется два изомера **22a-в** и **23a-в** (Схема 14), которые разделены колоночной хроматографией. Для установления их региоизомерного строения использованы методы ЯМР и ИК спектроскопии, РСА (Рисунок 6).

Схема 14

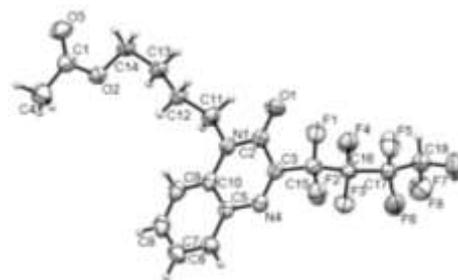
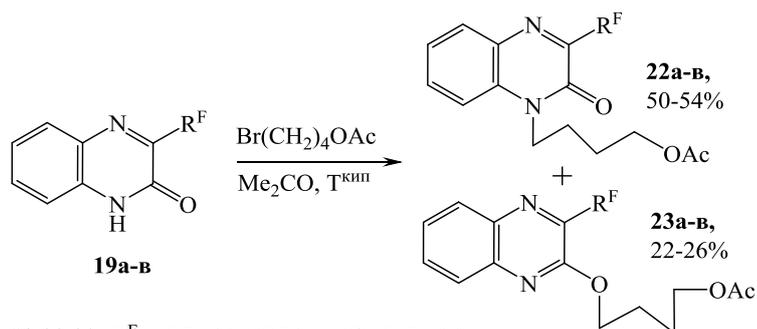
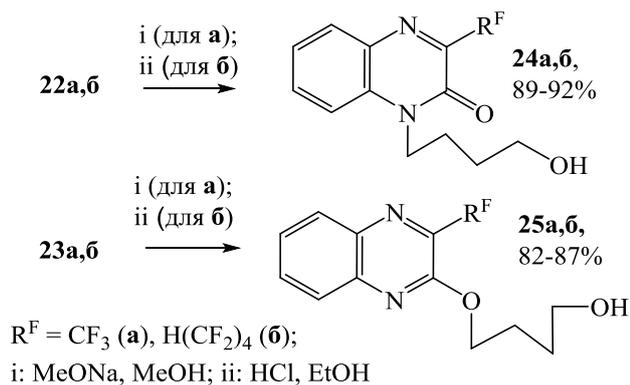


Рисунок 6 – Общий вид молекулы соединения **22b**

Очевидно, что алкилирование хиноксалин-2-онов **19** (4-бромбутил)ацетатом в присутствии соли протекает аналогично метилированию (Схема 13) с промежуточным образованием аниона **A**. Возможно, меньшая региоселективность превращений с (4-бромбутил)ацетатом обусловлена небольшой разницей в термодинамической стабильности региоизомеров **22** и **23**, образующихся при введении более длинного 4-ацетоксибутильного заместителя по сравнению с менее объемным метильным заместителем.

Тетрафторэтилхиноксалин-2-оны **22b** и **23b** с N- и O-бутилацетатными группами легко дезацилируются в абс. этаноле в кислых условиях при пропускании хлороводорода, давая N- и O-(4-гидроксибутоксид)хиноксалины **24b** и **25b** (Схема 15). Однако, CF₃-хиноксалиноны **22a** и **23a** не

Схема 15



дезацилируются в кислых условиях. По данным ГХ-МС в этих условиях происходит отщепление бутилацетатного остатка и образование исходного хиноксалинона **19a**, причем гидроксibuтилзамещенные продукты **24a** и **25a** не образуются. Проведение дезацилирования в основных условиях при кипячении в MeOH с MeONa позволяет получить желаемые трифторметил-хиноксалиноны **24a** и **25a** (Схема 15).

2.3. Полифторалкилсодержащие пиримидин-2-оны

Далее исследованы 4-полифторалкилпиримидин-2-оны **26**, имеющие четыре неэквивалентных нуклеофильных центра N1, N3, O, и C5 (Схема 16), по которым возможна атака электрофильных реагентов. Для этих гетероциклов может быть характерна амид-имидная таутомерия, в результате чего они могут существовать в виде четырех таутомерных форм. На схеме 2.15 приведены значения энергии Гиббса для всех возможных форм пиримидин-2-она **26a**. Расчетные данные показали, что наиболее термодинамически стабильной в газовой фазе (в скобках) является енольная таутомерная форма **26a,II**, а в ацетоне – амидная форма **26a,I**.

На основании спектроскопии ИК, ЯМР и РСА (Рисунок 7) установлено, что полифторалкилсодержащие пиримидин-2-оны **26** существуют в виде таутомера **I**. Для наиболее вероятного таутомера **26a,I** рассчитаны индексы локальной реакционной способности предполагаемых нуклеофильных центров. Расчеты показали, что для таутомера **26a,I** двойной дескриптор индекса Фукуи имеет отрицательные значения для центров C5 ($\Delta f = -0.25$), N3 ($\Delta f = -0.03$) и O ($\Delta f = -0.08$), а центр N1 имеет слабopоложительное значение ($\Delta f = 0.01$), причем для трех последних атомов значения незначительно отличаются друг от друга, что говорит о конкурентном характере этих центров.

Схема 16

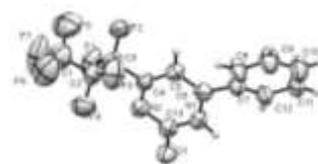
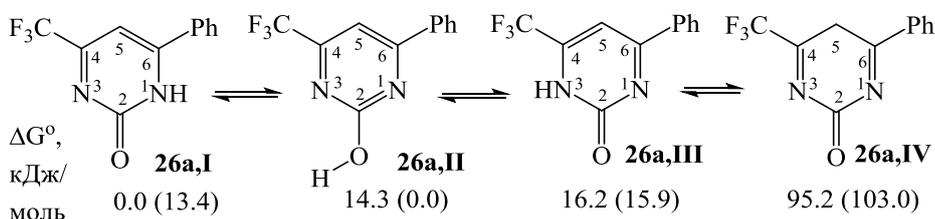


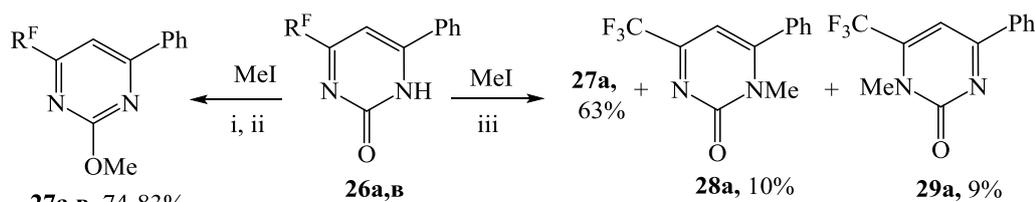
Рисунок 7 – Общий вид молекулы соединения **26b**

2.3.1. Метилирование

По литературным данным алкилирование 4-трифторметил-6-метилпиримидин-2-она в ацетоне в присутствии K_2CO_3 приводит к образованию смеси N1- и O-замещенных продуктов.

Нами установлено, что пиримидинон **26a** с MeI в кипящем ацетоне в присутствии K_2CO_3 образует смесь трех изомеров **27a**, **28a** и **29a** в соотношении 59 : 21 : 20 по данным спектроскопии ЯМР ^{19}F . Однако пиримидиноны **26a,в** в ДМФА в присутствии Na_2CO_3 или в ДМСО с гидридом натрия региоселективно образуют продукты **27a,в** (Схема 17).

Схема 17



26, 27: $\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3$ (**a**), $\text{H}(\text{CF}_2)_2$ (**b**)

i: Na_2CO_3 , ДМФА, 25°C ; ii: NaN , ДМСО, 25°C ; iii: K_2CO_3 , Me_2CO , $\text{T}^{\text{кип}}$

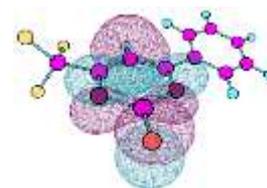


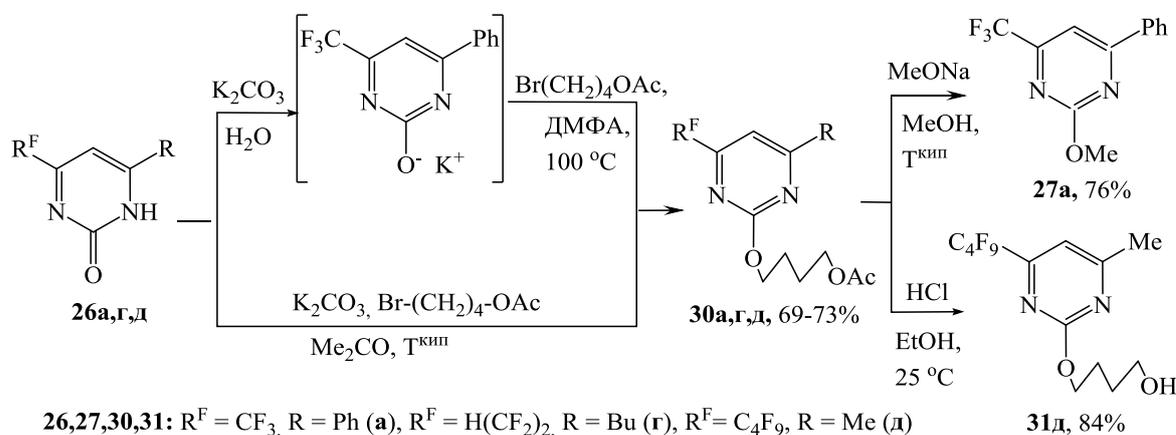
Рисунок 8 – Форма ВЗМО аниона пиридинона **26a**

О-Региоизомерное строение продукта **27a** доказано с привлечением данных ЯМР ^{13}C и двумерных гетероядерных экспериментов ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^{15}N HMBC. Информативным методом для установления региоизомерного строения продуктов оказалась ИК спектроскопия. Так, в ИК спектрах соединений **27a,b** не фиксируется полоса поглощения карбонильной группы, в отличие от спектров исходных пиридинонов **26** и N-изомерных продуктов **28a** и **29a**, в которых она регистрируется в области 1667 – 1679 cm^{-1} . На основании различий в спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F установлено N-изомерное строение продуктов **28a** и **29a**.

2.3.2. Алкилирование (4-бромбутил)ацетатом

Для получения ацетоксибутилзамещенных пиридинонов **30a,g,d** подходящими условиями оказались либо постадийное прибавление водного K_2CO_3 с получением промежуточной соли и последующим её нагреванием с (4-бромбутил)ацетатом в ДМФА при 100°C , либо однореакторный метод, в ходе которого пиридин **26** кипятили с (4-бромбутил)ацетатом в ацетоне в присутствии K_2CO_3 (Схема 18).

Схема 18

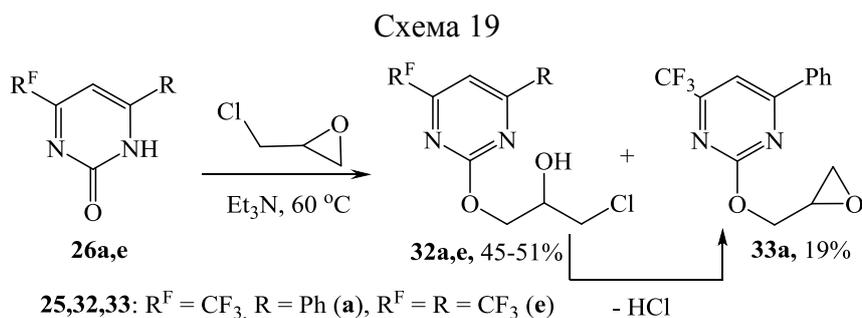


Для установления региоизомерного строения соединений **30a,g,d** нами использованы те же методы, что и для O-метилированных продуктов **27**. Найдено, что реакции алкилирования пиридин-2-онов **26** с (4-бромбутил)ацетатом, также как и с метилиодидом, имеют O-регионаправленность. Очевидно, что в основных условиях из пиридинона **26** образуется анион, в котором отрицательный заряд главным образом локализован на атоме кислорода (Рисунок 8), что обуславливает преимущественную атаку электрофила по этому центру.

Попытки дезацилировать пиридин **30a** в основных условиях под действием метилата натрия привели к образованию O-метилзамещенного пиридина **27a** в результате переалкилирования (Схема 18). Однако в кислых условиях дезацилирование пиридина **30d** протекает гладко, давая 2-(4-гидроксибутоксиг)замещенный пиридин **31d** (Схема 18).

2.3.3. Алкилирование эпихлоргидрином

Изучены превращения пиридинонов **26** с эпихлоргидрином (Схема 19). Найдено, что для успешного протекания этих реакций необходимо нагревание пиридинонов **26a,e** с небольшим избытком эпихлоргидрина в присутствии триэтиламина. При этом основным процессом является региоселективное раскрытие эпоксидного цикла под действием нуклеофильного атома кислорода пиридинонов **26a,e**, приводящее к 2-(2-гидрокси-3-хлорпропокси)пиридинам **32a,e**. Эти реакции оказались чувствительными к количеству используемого катализатора: увеличение количества триэтиламина по отношению к исходному



пиридину **26a** с 0.3 : 1 до 1 : 1 моль привело к образованию 2-глицидилзамещенного пиридина **33a** (Схема 19), формирующегося за счет дегидрохлорирования соединения **32a** в основных условиях.

2.3.4. Алкилирование параформом

Пиридин-2-оны **26** не удалось вовлечь в реакции алкилирования с параформом. Однако их аналоги, 4-этоксикарбонилтетрагидропиридин-2-оны **34a,b**, подвергаются реакции этоксиметилирования при кипячении с параформом в течении 4 сут в этаноле в присутствии кислоты с образованием этоксиметилзамещенных пиридинонов **35a,b** (Схема 20).

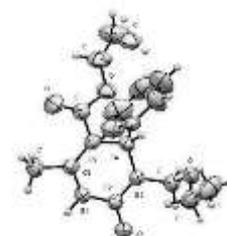
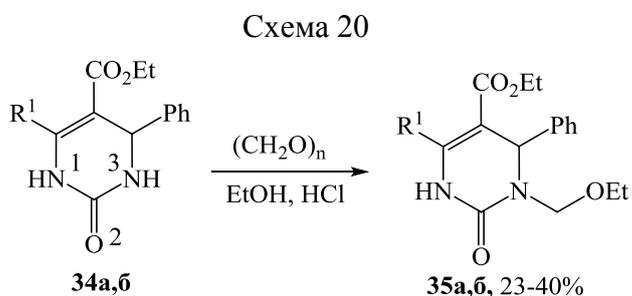


Рисунок 9 – Общий вид молекулы соединения **35b**

Небольшие выходы продуктов объясняются неполной конверсией исходных субстратов **34a,b**, тогда как увеличение времени кипячения приводит к образованию побочных продуктов. С помощью ИК и ЯМР спектроскопии и РСА (Рисунок 9) установлено, что пиридин-2-оны **34a,b** взаимодействуют с параформом и этанолом по N3 атому.

2.4. Полифторалкилсодержащие тиоурацилы

Далее изучены наиболее сложные объекты – полифторалкилсодержащие тиоурацилы, имеющие пять альтернативных нуклеофильных центров (N1, N3, S, O и C5). 6-Полифторалкил-2-тиоурацилы **36a-г** получены конденсацией 3-оксоэфиров с тиомочевинной в присутствии 57-63% суспензии NaH в минеральном масле (Схема 21).

Теоретически тиоурацилы могут существовать в виде 8 различных таутомерных форм. С помощью расчетных данных найдено, что наиболее устойчивой структурой является тиоамид-амидная форма, которая характеризуется минимальной величиной энергии Гиббса в газовой фазе.

По данным спектроскопии ИК, ЯМР и РСА гетероциклы **36а–г** также существует в виде 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-она (Рисунок 10).

Схема 21

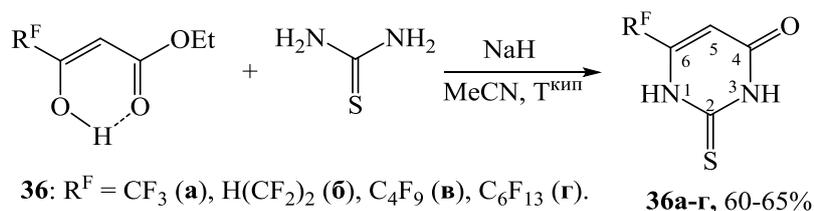


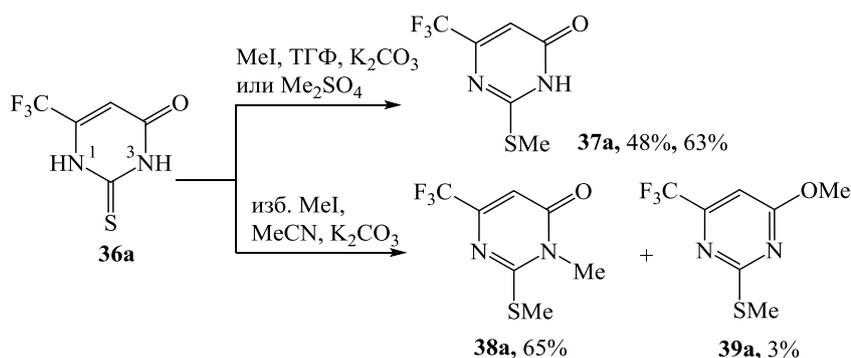
Рисунок 10 – Общий вид молекулы соединения **36а**.

Для тиаמיד-амидной формы 6-трифторметил-2-тиоурацила **36а** рассчитаны заряды и локальные индексы реакционной способности нуклеофильных центров. Наиболее нуклеофильным является S-центр ($\Delta f = -0.342$), менее нуклеофильными центрами являются N1 ($\Delta f = -0.049$) и N3 ($\Delta f = -0.005$), в то время как центры O ($\Delta f = 0.022$) и C5 ($\Delta f = 0.06$) должны проявлять слабоэлектрофильный характер.

2.4.1. Метилирование

По литературным и нашим данным метилирование 6-трифторметил-2-тиоурацила **36а** MeI в ТГФ в основных условиях и избытком Me₂SO₄ без основания приводит к образованию 2-метилтиопиримидина **37а** (Схема 22). Однако при проведении реакции тиаурацила **36а** с 1.2 или 3 экв. MeI в MeCN с K₂CO₃ получены N,S- и O,S-диметилзамещенные продукты **38а** и **39а**, в соотношении 89 : 11, которые были выделены в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии. Для установления строения продуктов **38а** и **39а** полезными оказались ИК спектры. Так, в спектре O,S-диметилпиримидина **39а** отсутствует полоса поглощения карбонильной группы, в то время как в спектре соединения **38а** она фиксируется при 1696 см⁻¹.

Схема 22



В ЯМР ¹H спектрах продуктов **38а** и **39а** сигналы протонов S-Me групп наблюдаются при δ 2.58-2.63 м.д., тогда как сигнал протонов MeO заместителя O,S-диметилпроизводного **38а** резонирует при δ 4.03 м.д., а сигнал N-Me группы N,S-изомера **38а** - при δ 3.54 м.д.

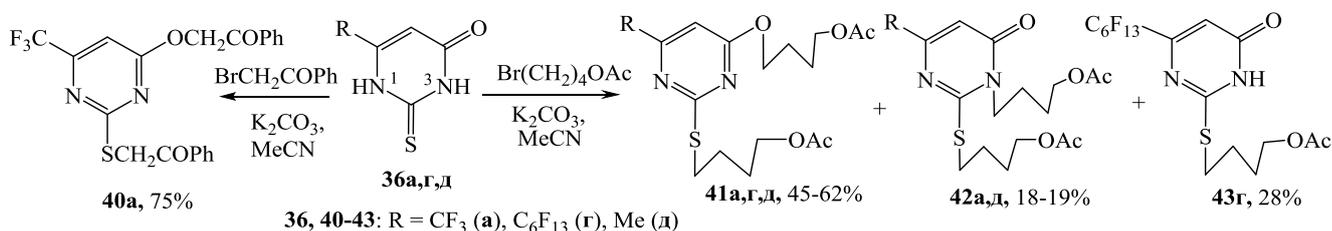
В спектрах ЯМР ¹⁹F соединения **38а** не наблюдается расщепления сигнала CF₃-заместителя или его сдвига по сравнению с исходным тиаурацилом **36а**. Отсюда можно заключить, что метильный заместитель находится при атоме азота N3, соседним с карбонильным фрагментом.

2.4.2. Алкилирование 2-бромацетофеноном и (4-бромбутил)ацетатом

В литературе описано, что алкилирование 6-трифторметилтиоурацила **36а** приводит только к S-монозамещенным производным. Однако нами найдено, что алкилирование тиаурацила **36а** с 2 экв. 2-бромацетофенона в MeCN в присутствии K₂CO₃ дает дизамещенный тиаурацил **40а** (Схема 23). При этом использование даже эквимольных соотношений реагентов не приводит к образованию монозамещенного продукта. Строение соединения **40а** определено с

помощью данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N и ^{19}F . Полное отнесение сигналов ядер ^1H , ^{13}C выполнено с помощью данных 2D экспериментов ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC. Все эти данные указывают на образование O,S-дизамещенного продукта **40a**.

Схема 23



Далее проведено алкилирование 2-тиоурацилов **36a,g,d** с 2 экв. (4-бромбутил)ацетата при кипячении в MeCN в присутствии K_2CO_3 (Схема 23). Во всех случаях в качестве основных продуктов получены O,S-дизамещенные тиоурацилы **41a,g,d**. Из реакций тиоурацилов **36a,d** дополнительно выделены N,S-дизамещенные продукты **42a,d**. По данным ГХ-МС алкилирование тиоурацила **35g** с длинным тридекафторгексильным заместителем также приводит к образованию N,S-замещенного продукта **42g**, но в незначительном количестве. В этом случае выделяемым побочным продуктом был S-монозамещенный гетероцикл **43g**. Отметим, что использование эквимольных соотношений реагентов в реакции 2-тиоурацила **36a** приводило к образованию дизамещенных продуктов наряду с оставшимся исходным тиоурацилом.

По расчетным данным атом серы в тиоурацилах **36** обладает наибольшей нуклеофильностью, поэтому первоначальная атака при алкилировании происходит именно по этому центру. Дальнейшее направление алкилирования определяется типом алкилирующего реагента: при метилировании термодинамически более выгодно образование N,S-изомеров, тогда как при введении более объемных заместителей предпочтительнее формирование O,S-изомеров.

2.4.3. Реакции аминотетилирования

При изучении аминотетилирования 6-полифторалкил-2-тиоурацилов **36a-g** найдено, что в реакциях с первичным амином и избытком формалина они образуют продукты **44a-ш** (Схема 24). В качестве аминной компоненты использован широкий ряд первичных аминов (сульфат метиламина, бензиламин, гексиламин, анилин, 4-фторанилин, *n*-анизидин), гетероциклических аминов (2-аминопиридин, 2-аминопиримидин и 4-аминоантипирин), а также аминокислот (этиловый эфир глицина, β -аланин, γ -аминомасляная кислота, метиловый эфир L-аланина, L-валин и L-фенилаланин) (Схема 24).

Согласно ИК и ЯМР спектрам продукты **44a-ш** имеют структуру пиримидотиадиазинов, образующихся в результате двойного последовательного аминотетилирования по Манниху. Для установления структуры продуктов выполнен РСА монокристаллов продуктов **44в,о** (Рисунок 11, 12). Сравнительный анализ ИК и ЯМР ^1H и ^{19}F спектральных характеристик гетероциклов **44a-ш** указывает на их одинаковое региоизомерное строение.

С оптически активными аминокислотами и их эфирами реакция аминотетилирования протекает гомофациально, то есть с сохранением конфигурации, поскольку химическое превращение не затрагивает связи с хиральным атомом.

Схема 24

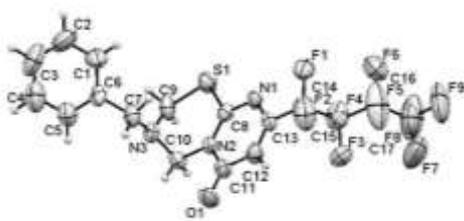
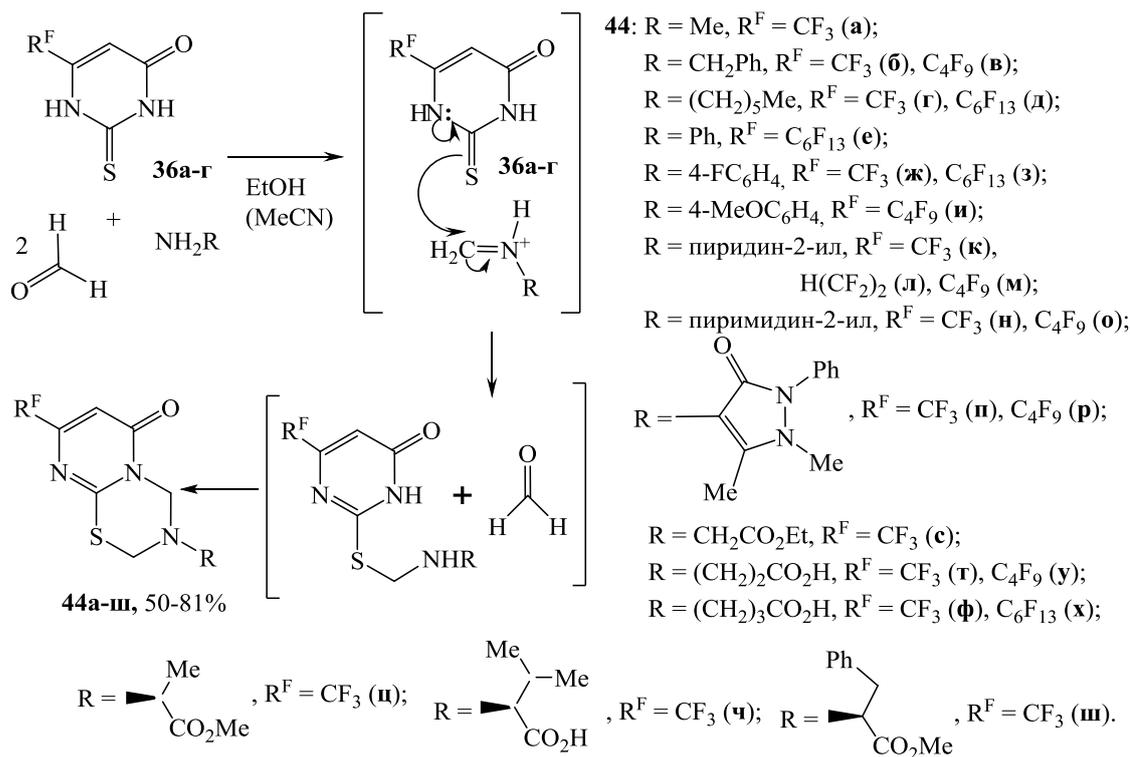


Рисунок 11 – Общий вид молекулы соединения
44в

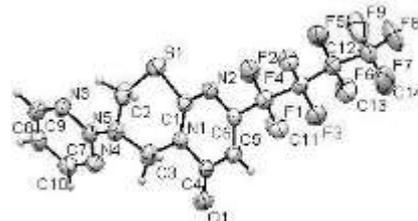


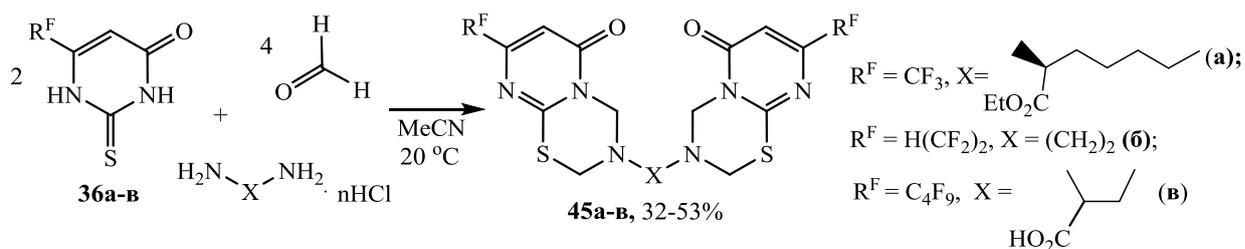
Рисунок 12 – Общий вид молекулы
соединения 44о

По литературным данным нефторированные 2-тиоурацилы в реакции аминометилирования с формалином и морфолинами образуют 5-аминометилированные тиоурацилы по C5-центру. Очевидно, что изменение направления реакций в случае полифторалкил-2-тиоурацилов обусловлено присутствием электрооакцепторного полифторалкильного заместителя, дезактивирующего соседние положения C5 и N1.

Найдено, что тиоурацил **36б** и формалин реагируют с этилендиамином, давая 3,3'-этан-1,2-диил-бис(пиримидо[2,1-*b*]тиадиазинон) **45б** с выходом 32% (Схема 25). Этот продукт образуется в результате участия двух аминогрупп диамина в аннелировании двух молекул тиоурацила **36б** тиадиазиновыми циклами за счёт четырёх последовательных реакций аминометилирования. Низкий выход соединения **45б** связан с нестабильностью его тиадиазинового цикла при выделении из реакционной массы из-за реакции *ретро*-распада до исходного 2-тиоурацила **36б**.

Трехкомпонентная циклоконденсация тиоурацила **36а** с оптически активным дигидрохлоридом этилового эфира L-лизина привела к образованию этил-(2*S*)-2,6-бис(6-оксо-8-трифторметил-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]-тиадиазин-3(4*H*)-ил)гексаноата **45а**, а действием моногидрохлорида DL-2,3-диаминопропионовой кислоты на 2-тиоурацил **36в** в присутствии избытка формалина получена 2,3-бис(8-нонафторбутил-6-оксо-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]-тиадиазин-3(4*H*)-ил)пропионовая кислота **45в** (Схема 25).

Схема 25



2.4.6. Бромирование и реакция кросс-сочетания 2-метилтио-6-трифторметилпиримидинона

Модификация 6-трифторметил-2-метилтиопиримидин-4-она **37a** по положению C5 осуществлена через предварительное введение атома галогена с помощью NBS. При этом оказалось, что бромирование сопровождается окислением метилтиольной группы до метилсульфинильной, в результате чего получен 5-бром-2-метилсульфинилпиримидин **46a** (Схема 26). Строение соединения **46a** подтверждено ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектроскопии. В спектре ЯМР ^{13}C Me-группа резонирует при 39.76 м.д., что соответствует области метилсульфинильной группы.

Реакция кросс-сочетания метилсульфинилпиримидина **46a** с фенолбороновой кислотой, выполненная в микроволновом синтезаторе при 155 °С (250 Вт), приводит к образованию 6-трифторметил-5-фенилурацила **47a**, что подтверждается данными РСА (Рисунок 13). Очевидно, что процесс кросс-сочетания в этих условиях сопровождается гидролизом метилсульфинильной группы до карбонильной функции.

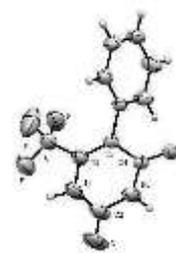
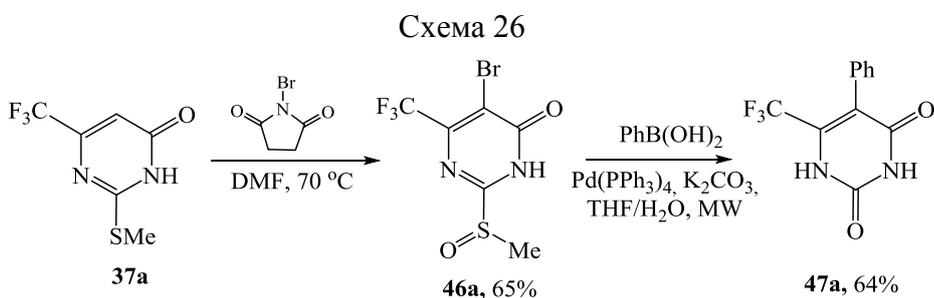


Рисунок 13 – Общий вид молекулы соединения **47a**

2.5. Биологическая активность полученных соединений

2.5.1. Туберкулостатическая активность

В Уральском НИИ фтизиопульмонологии Минздрава РФ (г. Екатеринбург) проведены испытания туберкулостатической активности 24 синтезированных продуктов *in vitro* на лабораторных штаммах микобактерий туберкулеза H₃₇Rv. В качестве препарата сравнения использовали *изониазид*, минимальная ингибирующая концентрация (МИК) которого, составляет 0.15 мкг/мл. Найдено, что большинство полученных продуктов проявляет умеренную туберкулостатическую активность при МИК = 6.25 (**1a**, **6н**, **7a**, **12з**, **25б**, **44a,ш**) и 12.5 (**6a**, **7o**, **6р**, **17a**, **18a**, **12р**, **13р**, **24б**, **31e**, **40a**, **44б,и,о,р,у**, **46a**) мкг/мл. Наилучшую активность проявил трифторметилтиоурацил **36a** (МИК = 3.1 мкг/мл).

2.5.2. Антибактериальная активность

В НИЦ ФБУ «33 ЦНИИ МО РФ» (г. Екатеринбург) на опытах *in vitro* исследована антибактериальная активность пиразолов **1и** и **7o** на штаммах бактерий *Bacillus subtilis* ATCC

6633. Оказалось, что N-незамещенный пиразол **1и** активен при МИК 50 мкг/мл, а N-гидроксibuтилпиразол **7о** при МИК 6.25 мкг/мл. В качестве препарата сравнения использовали *гентамицин сульфат*, имеющий МИК 0.04 мкг/мл.

2.5.3. Противовирусная активность

Противовирусная активность исследована в ФГБУ "НИИ гриппа" Минздрава России (г. Санкт-Петербург) исходных пиразолов **1а,з,р** и их рибозилированных производных **12а,з,р** и **13р** на штамме вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Исходные полифторалкилпиразолы **1а,з** не проявляли противовирусных свойств, однако их рибозилирование привело к повышению индекса селективности, как за счёт снижения цитотоксичности, так и за счёт повышения аффинности к мишени для пиразолов **12а** и **13р**. В обоих случаях введение рибофуранозного остатка увеличивало индекс селективности соединения в 9 раз.

Выводы

1. Установлены основные закономерности протекания реакций алкилирования амбидентных полифторалкилсодержащих пиразолов, хиноксалин-2-онов, пиримидин-2-онов и тиоурацилов по конкурентным нуклеофильным центрам. Полученные в результате исследования данные могут быть использованы для целенаправленной функционализации данных гетероциклов.

2. Определено, что полифторалкилпиразолы могут реагировать с электрофилами по N1 и N2 атомам. При этом в основных условиях при алкилировании образуются изомерные 3-R^F- и 5-R^F-пиразолы с преимущественным формированием 3-R^F-региоизомеров. В отсутствие основания реакция метилирования Me₂SO₄ приводит к региоселективному образованию 5-R^F-пиразолов. В кислых условиях реакции алкилирования протекают региоспецифично с образованием 3-R^F-изомера. Введение фенильного заместителя в положение C-4 полифторалкилпиразолов реализовано при помощи реакций галогенирования с последующим кросс-сочетанием.

3. Показана амбидентная природа нуклеофильных O- и N-центров полифторалкилхиноксалин-2-онов в реакциях с алкилгалогенидами, реализуемых в полярных растворителях под действием солей щелочных металлов. При этом обнаружено влияние алкилирующего агента на региоселективность этих превращений, которая определяется термодинамической стабильностью конечных продуктов.

4. Установлено, что 4-полифторалкилпиримидин-2-оны теоретически характеризуются конкурентным характером нуклеофильных центров. Однако их алкилирование в основных условиях проходит преимущественно по экзоциклическому атому кислорода O. Найдено, что 4-этоксикарбонилтетрагидропиримидин-2-оны вступают в реакции региоспецифичного N-этоксиметилирования.

5. Обнаружено, что в полифторалкилтиоурацилах наибольшей нуклеофильностью обладает атом серы, по которому проходит первоначальное алкилирование. В зависимости от природы алкилирующего агента возможно дальнейшее алкилирование моно-S-замещенных производных (в ряде случаев без его выделения) по конкурентным центрам O и N3 с образованием O,S- и N,S-изомеров. Найдена способность полифторалкилтиоурацилов вступать в реакции региоспецифичного последовательного двойного аминметилирования по центрам S и N3 с формалином и первичным амином с образованием пиримидо[2,1-*b*]тиадиазинов.

Использование диаминов в этих реакциях приводит к бис(пиримидо[2,1-*b*]тиадиазинам). Модификация 6-трифторметил-2-метилтиопиримидин-4-она по положению С5 в реакциях бромирования и кросс-сочетания привела к образованию 6-трифторметил-5-фенилурацила.

6. Синтезированные соединения проявили умеренную туберкулостатическую и противогриппозную активности.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования. Полученные научные результаты по изучению реакционной способности фторсодержащих азагетероциклов ряда пиразола, хиноксалина и пиримидина могут быть использованы для их дальнейшей целенаправленной функционализации и получения биоактивных веществ с определенными свойствами.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК

1. Иванова, А. Е. Синтез региоизомерных N- и O-алкилированных 3-полифторалкил-1,2-дигидрохиноксалин-2-онов / А. Е. Иванова, О. Г. Худина, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // Изв. РАН. Сер. хим. – 2011. – № 5. – С. 915–919 (0,31 п.л. / 0,078 п.л.).
2. Иванова, А. Е. Региоспецифичное O-алкилирование 4-полифторалкил-1H-пиримидин-2-онов / О. Г. Худина, А. Е. Иванова, Я. В. Бургарт, М. И. Кодесс, В. И. Салоутин // Изв. РАН. Сер. хим. – 2011. – № 5. 881–885 (0,25 п.л. / 0,05 п.л.).
3. Иванова, А. Е. Синтез полифторалкилсодержащих 1-(4-ацетоксибутил)- и 1-(4-гидроксибутил)пиразолов и их туберкулостатическая активность / А. Е. Иванова, О. Г. Худина, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, М. А. Кравченко // Изв. РАН. Сер. хим. – 2011. – № 11. – С. 2349–2353 (0,31 п.л. / 0,062 п.л.).
4. Ivanova, A. E. 6-Polyfluoroalkylated 2-thiouracils for the synthesis of pyrimido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazines in the double Mannich reaction / O. G. Khudina, A. E. Ivanova, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin, M. A. Kravchenko // J. Fluor. Chem. – 2013. – V. 147. – P. 31–35 (0,5 п.л. / 0,1 п.л.).
5. Иванова, А. Е. Гетероаннелирование 6-полифторалкил-2-тиоурацилов / О. Г. Худина, А. Е. Иванова, Я. В. Бургарт, П. А. Слепухин, В. И. Салоутин, О. Н. Чупахин, М. А. Кравченко // Изв. РАН Сер. хим. – 2013. - №4. – С. 1059–1064 (0,6 п.л. / 0,1 п.л.).
6. Иванова, А. Е. Синтез и антибактериальная активность N-алкилзамещенных 4-арилдiazенилпиразолов / А. Е. Иванова, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // Хим. гетероцикл. соед. – 2013. №8. – С. 1212–1220 (0,7 п.л. / 0,125 п.л.).
7. Иванова, А. Е. Синтез пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов, содержащих полифторалкильный и аминокислотный фрагменты / О. Г. Худина, А. Е. Иванова, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // Хим. гетероцикл. соед. – 2014. – №6. – С. 976–682 (0,5 п.л. / 0,062 п.л.).
8. Ivanova, A. E. Non-natural nucleosides bearing 4-aryldiazonylpyrazole aglycone/ A. E. Ivanova, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin // Mendeleev Commun. – 2016. – V. 26, № 2. – P. 106–108 (0,35 п.л./ 0,12 п.л.).
9. Иванова, А. Е. Новые пути создания фторалкилсодержащих гетероаннелированных пиримидинов / В. И. Салоутин, М. В. Горяева, О. Г. Худина, А. Е. Иванова, Я. В. Бургарт // Изв. РАН. Сер. хим. – 2016. – № 7. – С. 1700–1708 (1,1 п.л./ 0,22 п.л.).

10. Ivanova, A. E. Ambident polyfluoroalkyl-substituted pyrazoles in the methylation reactions / A. E. Ivanova, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin, P. A. Slepukhin, S. S. Borisevich, S. L. Khursan // *J. Fluor. Chem.* – 2017. – V. 195. – P. 47–56 (0,92 п.л. / 0,15 п.л.).

Другие публикации

11. Иванова, А. Е. Алкилирование фторалкилсодержащих пиразолов / А. Е. Иванова, О. Г. Худина, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // В кн. «Актуальные проблемы органического синтеза и анализа». – Екатеринбург: УрО РАН. – 2012. – С.45–52 (0,44 п.л. / 0,11 п.л.).
12. Иванова, А. Е. Алкилирование 3-полифторалкилхиноксалин-2-онов и 4-полифторалкилпиримидин-2-онов / А. Е. Иванова, О. Г. Худина, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // Тез. Докл. XIV Молодежной конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2011. – С. 369–371 (0,1 п.л. / 0,025 п.л.).
13. Иванова, А. Е. Алкилирование полифторалкилзамещенных пиразолов (4-бромбутил)ацетатом / А. Е. Иванова, О. Г. Худина, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // Тез. Докл. XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Волгоград, 2011. – Т. 1. – С. 216 (0,1 п.л. / 0,025 п.л.).
14. Иванова, А. Е. Синтез пиримидо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиадиазинов, содержащих фрагменты аминокислот / О. Г. Худина, А. Е. Иванова, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // Тез. докл. 9-ая Всероссийская конференция «Химия фтора». – Москва, 2012. – Р–14 (0,1 п.л. / 0,025 п.л.).
15. Иванова, А. Е. Возможности полифторалкилсодержащих 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений как полифункциональных органических реагентов / Я. В. Бургарт, Е. В. Щегольков, О. Г. Худина, А. Е. Иванова, В. И. Салоутин. Тез. Докл. XXIX Научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» («Реактив-2015»). – Новосибирск, 2015. – С. 30 (0,1 п.л. / 0,02 п.л.).
16. Иванова, А. Е. Полифторсодержащие 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения в органическом синтезе/ Я. В. Бургарт, Е.В. Щегольков, О. Г. Худина, А. Е. Иванова, В. И. Салоутин // Тез. Докл. XI Всероссийская конференция «Химия фтора». – Москва, 2016. – С. 38 (0,1 п.л. / 0,02 п.л.).
17. Иванова, А. Е. Амбидентные полифторалкилзамещенные пиразолы в реакциях метилирования / Я. В. Бургарт, А. Е. Иванова, В. И. Салоутин, С. С. Борисевич, С. Л. Хурсан // Тез. Докл. Научной конференции «Фундаментальные химические исследования XXI века». – Москва, 2016. – С. 333–334 (0,1 п.л. / 0,02 п.л.).
18. Ivanova, A. E. The heteroannulated pyrimidines based on polyfluoroalkyl-3-oxo esters derivatives / V. I. Saloutin, M. V. Goryaeva, A. E. Ivanova, O. G. Khudina, Ya. V. Burgart // *Book of abstracts. Dombay Organic Conference Cluster, International conference “Modern trends in organic chemistry”, 9th Eurasian meeting on heterocyclic chemistry, conference for young organic chemists.* – Dombay, 2016. – P. 61 (0,2 п.л. / 0,04 п.л.).
19. Иванова, А.Е. Трифторметилсодержащие азагетероциклы в реакциях кросс-сочетания / А. Е. Иванова, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // Тез. Докл. XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. – Екатеринбург, 2016. – Том 1. – С. 199 (0,1 п.л. / 0,033 п.л.).
20. Иванова, А. Е. Алкилирование тиоурацилов (4-бромбутил)ацетатом / А. Е. Иванова, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, С. С. Борисевич, С. Л. Хурсан // Тез. Докл. XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. – Екатеринбург, 2016. – Том 1. – С. 200 (0,1 п.л. / 0,02 п.л.).