

А. П. Гудзь<sup>1</sup>, А. С. Канищев<sup>1</sup>, Ю. Г. Власенко<sup>1</sup>,  
А. Н. Чернега<sup>1</sup>, Ю. Г. Шермолович<sup>1\*</sup>

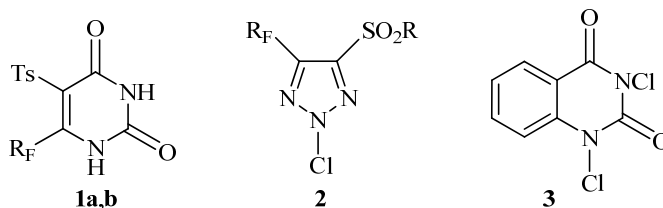
**ИССЛЕДОВАНИЕ ХЛОРИРОВАНИЯ  
6-(ПЕРФТОРАЛКИЛ)-5-(*n*-ТОЛИЛСУЛЬФОНИЛ)УРАЦИЛОВ.  
СИНТЕЗ 6-(ПЕРФТОРАЛКИЛ)-5-(*n*-ТОЛИЛСУЛЬФОНИЛ)-  
5-ХЛОРПИРИМИДИН-2,4(3*H*,5*H*)-ДИОНОВ**

Хлорирование 4-(перфторалкил)-5-(*n*-толилсульфонил)-2,6-бис(триметилсилил-окси)пиримидинов приводит к образованию 6-(перфторалкил)-5-(*n*-толилсульфонил)-5-хлорпиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионов, строение которых подтверждено данными спектроскопии ЯМР и РСА. Исследованы реакции хлорпроизводных пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионов с нуклеофилами.

**Ключевые слова:** пиримидинон, урацил, хлоргидрин, силилирование, хлорирование.

5-Замещённые урацилы и нуклеотиды или нуклеозиды на их основе способны ингибировать различные ферменты за счёт блокирования некоторых стадий биосинтеза нормальных нуклеотидов или путём внедрения в нуклеиновые кислоты, а также влияния на синтез фермента или на его активный центр [1]. Особый интерес вызывают пиримидиновые аналоги нуклеозидов с атомом серы в положении 5, благодаря возможности изменять в широких пределах как размеры серосодержащих заместителей, так и их электроноакцепторные свойства [2]. 6-(Трифторметил)урацилы, в свою очередь, также представляют интерес для медицинской химии, так как являются сильными ингибиторами тимидинфосфорилазы [3, 4]. 6-(Фторметил)уридины обладают противолейкемической активностью [5].

Урацилы **1a,b**, содержащие в положениях 5 и 6 *n*-толилсульфонильную и перфторалкильную группы соответственно, были получены из 1,1-дигидрополифторалкил-*n*-толилсульфононов [6]. Следует отметить, что соединения **1a,b** являются представителями практически неизученного типа 6-перфторалкилзамещённых урацилов с электроноакцепторными заместителями в положении 5 [7].

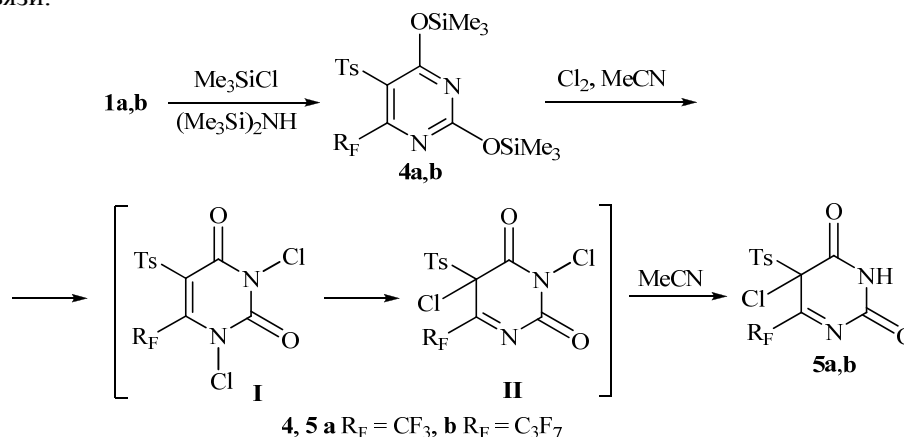


**1 a** R<sub>F</sub> = CF<sub>3</sub>, **b** R<sub>F</sub> = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>; **2** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Bn; R<sub>F</sub> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>

Ранее при исследовании свойства 4-(арилсульфонил)-5-(полифторалкил)-1,2,3-триазолов мы показали, что присоединение *N*-хлорпроизводных **2** к С=С-связи гликалей [8] является удобным методом синтеза новых гетероциклических аналогов нуклеозидов, обладающих противовирусными свойствами [9]. Представляло интерес расширить этот подход на N-Cl-произ-

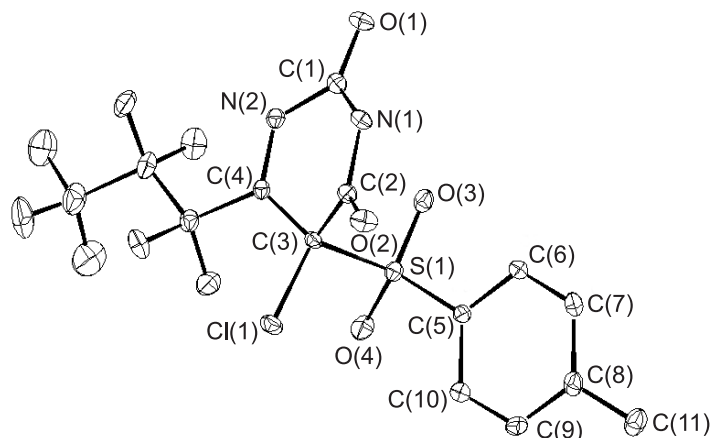
водные 6-(перфторалкил)-5-(*n*-толилсульфонил)урацилов. С этой целью мы изучили возможность их получения хлорированием урацилов **1a,b**. В литературе имеются противоречивые сведения о подобного рода реакциях. Так, в работе [10] сообщалось, что тимин (5-метилурацил) не реагирует с гипохлоритом натрия, в то время как хиначолиндион в аналогичных условиях образует *N,N'*-дихлорпроизводное **3** с хорошим выходом. В то же время при обработке урацила 10-кратным избытком водной HOCl в фосфатном буфере при pH 7 происходит его полная деструкция с образованием трихлоруксусной кислоты, двуокси углерода и трёххлористого азота [11].

Мы обнаружили, что соединения **1a,b** не реагируют при действии избытка хлора на их суспензию в CCl<sub>4</sub> или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в интервале температур 20–70 °С, что, вероятно, связано с их низкой растворимостью в органических растворителях. Поэтому реакцией соединений **1a,b** с гексаметилдисилазаном и триметилхлорсиланом мы синтезировали легко растворимые производные урацилов **4a,b**, которым по аналогии с известными производными силилированных урацилов можно приписать строение *O*-силилированных продуктов [12]. Соединения **4a,b** являются неустойчивыми и десилилируются при комнатной температуре в течение нескольких часов. По этой причине мы не выделяли их в индивидуальном состоянии, а характеризовали только методом спектроскопии ЯМР в растворе. Однако при действии избытка хлора на ацетонитрильные растворы свежеприготовленных соединений **4a,b** с хорошими выходами образуются продукты хлорирования **5a,b**, содержащие электроноакцепторные перфторалкильные группы у эндоциклической кратной C=N-связи.



Возможная схема протекания реакции заключается в первичном образовании *N,N'*-дихлорпроизводных **I**, изомеризующихся путём 1,3-хлоротропного сдвига в *N*-хлорпиримидиндионы **II**, которые хлорируют растворитель и превращаются в конечные соединения **5a,b**. Строение соединений **5a,b** подтверждено данными спектроскопии ЯМР и методом РСА (для соединения **5b**).

Общий вид молекулы соединения **5b** представлен на рисунке. Центральный гетероцикл C(1)N(1)C(2–4)N(2) неплоский и имеет конформацию "ванна" (торсионные углы в гетероцикле C(2)–N(1)–C(1)–N(2) 18.31, N(1)–C(1)–N(2)–C(4) –21.06, C(1)–N(2)–C(4)–C(3) –7.04, N(2)–C(4)–C(3)–C(2) 35.31, C(4)–C(3)–C(2)–N(1) –35.28, C(3)–C(2)–N(1)–C(1) 11.53°). Фрагменты C(3)–C(2)–N(1)–C(1) и C(1)–N(2)–C(4)–C(3) плоские (отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости не превышают 0.052 и 0.030 Å соответственно),

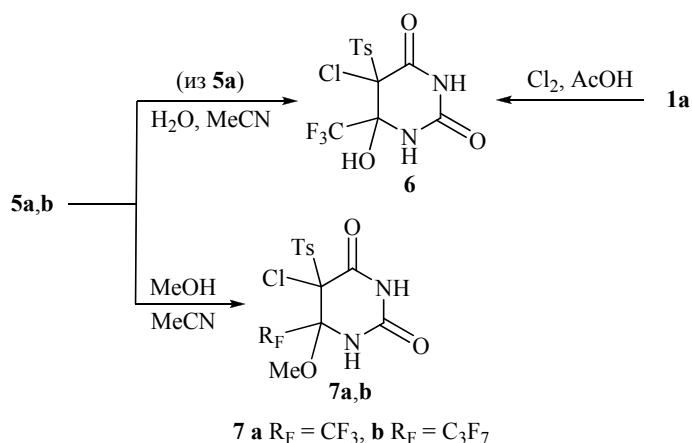


Молекулярная структура соединения **5b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

и диэдральный угол между ними составляет  $30.46^\circ$ . Следует отметить, что плоскость фенильного кольца C(5–10) практически параллельна фрагменту C(1)–N(2)–C(4)–C(3) (соответствующий двугранный угол составляет всего  $3.86^\circ$ ). Атом N(1) имеет плоскотригональную конфигурацию связей (сумма валентных углов при нём составляет  $359.9^\circ$ ) из-за сопряжения между неподелённой электронной парой атома N(1) и кратными  $\pi$ -связями C(1)–O(1) и C(2)–O(2).

Особенностью молекулярной структуры соединения **5b** является образование слабых [3] межмолекулярных водородных связей N(1)–H(11)···O(3) (N···O 2.93(1) Å, H···O 2.16(3) Å; NHO  $173(5)^\circ$ ).

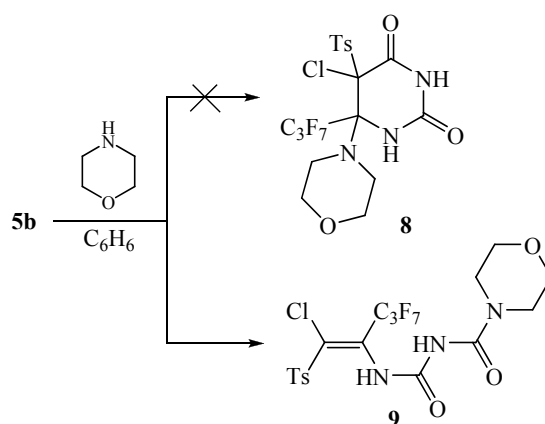
Присутствие электроноакцепторных заместителей у эндоциклической кратной связи C=N соединений **5a,b** существенно повышает их способность реагировать с такими нуклеофилами, как вода или метанол, уже при комнатной температуре с образованием производных дигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **6** и **7a,b** соответственно. Хлоргидрин **6** образуется также при действии избытка хлора на урацил **1a** в уксусной кислоте.



Строение продуктов присоединения **6** и **7a,b** подтверждено данными спектроскопии ЯМР. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений сигналы ядер углерода C-5 (связанного с тозилльной группой) и C-6 (связанного с перфторалкильным заместителем) проявляются в области 83–89 м. д. Ядра фтора CF<sub>2</sub>-групп

соединения **7b** диастереотопны, благодаря присутствию хирального атома углерода, и в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  проявляются в виде АВ-систем.

Несколько неожиданный результат был получен при реакции соединения **5b** с морфолином. Вместо продукта присоединения амина по  $\text{C}=\text{N}$ -связи циклического строения **8** образуется соединение такого же состава (по данным хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа), но существенно отличающееся спектром ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Сигналы ядер углерода С-5 и С-6 проявляются в нём при 139.9 и 128.5 м. д. соответственно, т. е. в области  $sp^2$ -гибридизованных атомов углерода. Этот факт позволил предположить, что реакция с более нуклеофильным морфолином приводит к раскрытию урацильного цикла и образованию 3-(морфолин-4-илкарбонил)-1-[[(*n*-толилсульфонил)хлорметилен]-2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутил} мочевины (**9**). Присутствие в ИК спектре полос поглощения в области 1666 и 1704  $\text{см}^{-1}$  свидетельствует о наличии в структуре соединения **9** карбонильных групп, а полос поглощения при 3219–2975  $\text{см}^{-1}$  – NH-групп.



Таким образом, предложен метод синтеза фторсодержащих пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионов нового типа, содержащих электроноакцепторные заместители у эндоциклической кратной связи  $\text{C}=\text{N}$ , что существенно повышает их способность реагировать с нуклеофилами с образованием, в зависимости от природы нуклеофила, фторсодержащих производных дигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов или мочевины ациклического строения.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектр соединения **9** зарегистрирован на спектрометре Bruker Vertex 70 в тонком слое. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР  $^{19}\text{F}$  зарегистрированы на приборе Varian Gemini-200 (188 МГц), внутренний стандарт  $\text{C}_6\text{F}_6$ . Масс-спектры ЖХ/МС записаны на приборе Agilent 1100 Series, оснащённом диодно-матричным и масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL, метод ионизации – электрораспыление при атмосферном давлении. Данные элементного анализа для синтезированных соединений были получены в аналитической лаборатории ИОХ НАН Украины методом экспресс-гравиметрии (С, Н), методом сжигания по Шенигеру (Cl, S) и методом Дюма–Прегля (N). Температуры плавления определены на приборе Voetius. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки Merck 60 (70–230 мкм). Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Polygram<sup>®</sup> Sil G/UV254 (Macherey-Nagel). Все растворители были предварительно высушены и перегнаны согласно стандартным методикам.

**5-(*n*-Толилсульфонил)-4-(трифторметил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (1а).**

Получен по методу, приведённому в работе [6]. Выход 60%, бесцветные иглы, т. пл. 295–297 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.43 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.40 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.94 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 10.75 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.1 (CH<sub>3</sub>); 114.3 (C-5); 118.8 (к, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 289, CF<sub>3</sub>); 128.1 (2C Ar); 129.3 (2C Ar); 138.4 (C-4'); 144.2 (C-1'); 145.5 (к, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 33, C-6); 149.4 (C-2); 159.3 (C-4). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: –58.5 (CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 43.32; Н 2.69; N 8.41; S 9.76. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 43.12; Н 2.71; N 8.38; S 9.59.

**4-(Гептафторпропил)-5-(*n*-толилсульфонил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (1б).**

Получен по методу, приведённому в работе [6]. Выход 68%, бесцветные иглы, т. пл. 253–255 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.36 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.40 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.94 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 10.75 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: –118.1 (2F, м, CF<sub>2</sub>)\*; –101.8 (2F, м, CF<sub>2</sub>); –79.2 (3F, м, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 38.66; Н 2.29; N 6.60; S 7.65. C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 38.72; Н 2.09; N 6.45; S 7.38.

**Получение пиримидинов 4а,б** (общая методика). Суспензию 2.5 ммоль урацила **1а,б** и 0.05 мл (0.4 ммоль) Me<sub>3</sub>SiCl в 10 мл гексаметилдисилазана кипятят в течение 2.5 ч до получения прозрачного жёлтого раствора. Избыток силилирующих реагентов отгоняют в вакууме (10–15 мм рт. ст.), остаток повторно упаривают с сухим ксилолом (3 × 10 мл), высушивают в вакууме (0.05 мм рт. ст.). В связи с легкой гидролизуемостью соединений **4а,б** не удалось корректно определить их температуры плавления и провести элементный анализ. Полученные соединения **4а,б** используют в последующих синтезах без дополнительной очистки.

**2,6-Бис(триметилсилилокси)-5-(*n*-толилсульфонил)-4-(трифторметил)пиримидин (4а).** Выход 1.19 г (100%), порошок светло-кремового цвета. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.34 (9H, с, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.39 (9H, с, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.44 (3H, с, ArCH<sub>3</sub>); 7.31 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.86 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: –63.3 (CF<sub>3</sub>).

**2,6-Бис(триметилсилилокси)-4-(гептафторпропил)-5-(*n*-толилсульфонил)пиримидин (4б).** Выход 1.45 г (100%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.31 (9H, с, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.38 (9H, с, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.44 (3H, с, ArCH<sub>3</sub>); 7.30 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.83 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: –121.7 (2F, м, CF<sub>2</sub>); –103.3 (2F, м, CF<sub>2</sub>); –81.4 (3F, м, CF<sub>3</sub>).

**Получение пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионов 5а,б** (общая методика). Силилированный урацил **4а,б** (2.5 ммоль) растворяют в 10 мл MeCN, пропускают ток хлора на протяжении 20 мин (до насыщения раствора). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, растворитель упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из CCl<sub>4</sub>.

**5-(*n*-Толилсульфонил)-6-(трифторметил)-5-хлорпиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дион (5а).** Выход 0.7 г (76%), бесцветный порошок, т. пл. 110–112 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.50 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.50 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.84 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): –68.9 (CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 39.15; Н 2.25; Cl 9.58; N 7.45. C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 39.09; Н 2.19; Cl 9.62; N 7.60.

**6-(Гептафторпропил)-5-(*n*-толилсульфонил)-5-хлорпиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дион (5б).** Выход 1.0 г (85%), бесцветные пластинки, т. пл. 95 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.54 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.60 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.85 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 11.66 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.9 (CH<sub>3</sub>); 81.7 (C-5); 108.4 (т. к, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 268, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 38, CF<sub>2</sub>); 111.6 (т. т, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 257, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 33, CF<sub>2</sub>); 117.7 (к. т, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 289, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 34, CF<sub>3</sub>); 129.0 (C-4'); 131.5 (2C Ar); 132.7 (2C Ar); 150.1 (C-1'); 152.1 (C-2); 159.6 (C-4); 163.6 (т, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 28, C-6). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): –122.7 и –121.0 (2F, АВ система, *J* = 293, CF<sub>2</sub>); –105.3 (2F, м, CF<sub>2</sub>); –78.9 (3F, м, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 35.83; Н 1.66; Cl 7.60; N 5.84. C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 35.87; Н 1.72; Cl 7.56; N 5.98.

**6-Гидрокси-5-(*n*-толилсульфонил)-6-(трифторметил)-5-хлордигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (6).** А. К раствору 0.18 г (0.5 ммоль) пиримидинона **5а** в 10 мл MeCN

\* Все мультиплеты в спектрах ЯМР <sup>19</sup>F имеют ширину порядка 0.1 м. д.

добавляют 0.1 мл H<sub>2</sub>O, перемешивают в течение 2 ч при 20 °С. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Выход 0.15 г (80%).

Б. Суспензию 0.50 г (1.5 ммоль) урацила **1a** в 12 мл AcOH перемешивают в течение 30 мин при 20 °С, пропуская при этом ток хлора со скоростью 0.8 г/ч. Реакционную смесь продолжают перемешивать, пока весь осадок не перейдет в раствор (около 2 ч), фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток в виде желтого масла растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и оставляют при 0 °С на 15 ч. Выпавший продукт отфильтровывают и высушивают. Выход 0.32 г (55%), бесцветный порошок, т. пл. 195–198 °С (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.46 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.42 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.78 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 9.12 (1H, с, NH); 10.45 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.7 (CH<sub>3</sub>); 83.8 (к, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 33, C-6); 87.1 (C-5); 122.8 (к, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 289.0, CF<sub>3</sub>); 130.3 (2C Ar); 132.2 (2C Ar); 132.4 (C-4'); 148.0 (C-1'); 150.6 (C-2); 160.3 (C-4). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>CN), δ, м. д.: -73.9 (CF<sub>3</sub>). Найдено, *m/z*: 385.00 [M-H]<sup>-</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, *m/z*: 385.72. Найдено, %: C 37.15; H 2.96; Cl 9.05; N 7.14. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C 37.27; H 2.61; Cl 9.17; N 7.24.

**Получение пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов 7a,b** (общая методика). К раствору 0.5 ммоль пиримидинона **5a,b** в 10 мл MeCN добавляют 0.1 мл абс. MeOH, перемешивают в течение 2 ч при 20 °С. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Соединение **7b** очищают колоночной хроматографией (элюент EtOAc–гексан, 1:1, *R<sub>f</sub>* 0.46), соединение **7a** анализируют без дополнительной очистки.

**6-Метокси-5-(*n*-толилсульфонил)-6-(трифторметил)-5-хлордигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (7a)**. Выход 0.18 г (90%), бесцветный порошок, т. пл. 215–217 °С (MeCN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.47 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.46 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.46 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.79 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 9.12 (1H, с, NH); 10.45 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.6 (CH<sub>3</sub>); 52.6 (OCH<sub>3</sub>); 86.3 (к, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 33, C-6); 86.5 (C-5); 122.8 (к, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 291, CF<sub>3</sub>); 130.4 (2C Ar); 132.1 (2C Ar); 132.4 (C-4'); 148.1 (C-1'); 150.6 (C-2); 159.8 (C-4). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: -70.7 (CF<sub>3</sub>). Найдено, *m/z*: 399.00 [M-H]<sup>-</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, *m/z*: 399.75. Найдено, %: C 38.65; H 3.46; Cl 9.01; N 6.96. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C 38.96; H 3.02; Cl 8.85; N 6.99.

**6-Метокси-6-(гептафторпропил)-5-(*n*-толилсульфонил)-5-хлордигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (7b)**. Выход 0.21 г (85%), бесцветный порошок, т. пл. 198–200 °С (EtOAc–гексан, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.47 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.43 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.47 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.80 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 8.76 (1H, с, NH); 10.71 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.7 (CH<sub>3</sub>); 52.1 (OCH<sub>3</sub>); 89.6 (т, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 27, C-6); 87.3 (C-5); 108.4 (т, к, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 268, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 38, CF<sub>2</sub>); 111.6 (т, т, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 257, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 33, CF<sub>2</sub>); 117.7 (к, т, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 289, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 34, CF<sub>3</sub>); 130.4 (2C Ar); 132.3 (2C Ar, C-4'); 148.2 (C-1'); 150.7 (C-2); 160.1 (C-4). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): -124.8 и -117.1 (2F, АВ-система, *J* = 292, CF<sub>2</sub>); -111.2 и -108.4 (2F, АВ-система, *J* = 292, CF<sub>2</sub>); -79.0 (3F, м, CF<sub>3</sub>). Найдено, *m/z*: 499.00 [M-H]<sup>-</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, *m/z*: 499.76. Найдено, %: C 35.73; H 2.56; Cl 7.25; N 5.81. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C 35.98; H 2.42; Cl 7.08; N 5.59.

**3-(Морфолин-4-илкарбонил)-1-[(*n*-толилсульфонил)хлорметилден]-2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутил} мочевины (9)**. К суспензии 0.23 г (0.5 ммоль) пиримидинона **5b** в 8 мл бензола добавляют 0.09 г (1.0 ммоль) морфолина. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 20 °С, выпавший из реакционной смеси продукт отфильтровывают, промывают на фильтре бензолом и высушивают в вакууме. Выход 0.27 г (98%), бесцветный порошок, т. пл. 160–162 °С (бензол). ИК спектр, *v*, см<sup>-1</sup>: 1666 (C=O), 1704 (C=O), 3219–2975 (OH, NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.48 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.56–3.60 (4H, м, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 3.63–3.68 (4H, м, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 7.51 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.93 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 8.96 (1H, с, NH); 10.91 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.6 (CH<sub>3</sub>); 44.8 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 66.8 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 108.4 (т, к, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 268, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 38, CF<sub>2</sub>); 111.6 (т, т, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 257, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 33, CF<sub>2</sub>); 117.7 (к, т, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 289, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 34, CF<sub>3</sub>); 128.5 (т, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 26.2, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>); 130.3 (2C Ar); 130.9 (2C Ar); 135.2 (C-4'); 139.9 (CCl); 147.4 (C-1'); 154.1 (C=O); 155.1 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): -123.7 (2F, м,

CF<sub>2</sub>); -111.3 (2F, м, CF<sub>2</sub>); -79.4 (3F, м, CF<sub>3</sub>). Найдено, *m/z*: 556.20 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, *m/z*: 556.86. Найдено, %: C 39.25; H 3.47; Cl 6.56; N 7.22. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C 38.89; H 3.08; Cl 6.38; N 7.56.

**Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 5b** (C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S) с линейными размерами 0.32 × 0.39 × 0.44 мм было проведено при комнатной температуре на автоматическом CCD дифрактометре Bruker Apex II (MoK $\alpha$ -излучение;  $\lambda$  0.71068 Å;  $\theta_{\max}$  28.7°;  $-13 \leq h \leq 13$ ,  $-15 \leq k \leq 15$ ,  $-21 \leq l \leq 24$ ). Всего было собрано 36744 отражений (10597 независимых,  $R_{\text{int}}$  0.059). Кристаллы соединения **5b** триклинные, *a* 10.3619(4), *b* 11.7514(5), *c* 18.3288(7) Å;  $\alpha$  74.290(2),  $\beta$  86.940(2),  $\gamma$  79.709(2)°; *V* 2113.9(2) Å<sup>3</sup>; *M* 468.73; *Z* 2;  $d_{\text{выч}}$  1.70 г/см<sup>3</sup>;  $\mu$  6.17 см<sup>-1</sup>; *F*(000) 1084; пространственная группа *P* $\bar{1}$ . Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [15]. В уточнении использовано 3985 отражений с  $I > 2.5\sigma(I)$  (621 уточняемый параметр, число отражений на параметр 6.42). Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. При уточнении была использована весовая схема Чебышева [16] с четырьмя параметрами: 2.26, -0.128, 1.84 и -0.114. Окончательные значения факторов расходимости *R* 0.0602 и *R*<sub>W</sub> 0.0591, *GOOF* 1.1522. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет -0.37 и 0.48 е/Å<sup>3</sup>. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **5b** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 905391).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл, *Биохимия человека*, Мир, Москва, 2004, т. 1, с. 381.
2. J. M. Carpenter, G. Shaw, *J. Chem. Soc. C*, 2016 (1970).
3. В. R. Baker, М. Kanazu, J. D. McClure, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1081 (1967).
4. K. Felczak, A. K. Drabikowska, J. A. Vilpo, T. Kulikowski, D. Shugar, *J. Med. Chem.*, **39**, 1720 (1996).
5. H. Uno, T. Terakawa, H. Suzuki, *Synthesis*, 381 (1989).
6. V. M. Timoshenko, Y. V. Nikolin, A. N. Chernega, Y. G. Shermolovich, *Eur. J. Org. Chem.*, 1619 (2002).
7. Y. L. Sing, L. F. Lee, *J. Org. Chem.*, **50**, 4642 (1985).
8. Ю. П. Бандера, А. С. Канищев, В. М. Тимошенко, С. А. Бут, А. М. Нестеренко, Ю. Г. Шермолович, *XTC*, 1342 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1138 (2007)].
9. O. S. Kanishchev, G. P. Guduz, Y. G. Shermolovich, N. V. Nesterova, S. D. Zagorodnya, A. V. Golovan, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **30**, 768 (2011).
10. O. Sugimoto, S. Uchitaki, M. Endo, K. Tanji, *Lett. Org. Chem.*, **3**, 626 (2006).
11. W. H. Dennis, Jr., V. P. Olivieri, C. W. Kruse, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **83**, 168 (1978).
12. H. Komatsu, H. Umetani, *Org. Process Res. Dev.*, **6**, 847 (2002).
13. L. N. Kuleshova, P. M. Zorkii, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, **37**, 1363 (1981).
14. Ю. М. Маркитанов, В. М. Тимошенко, Ю. Г. Шермолович, *Журн. орган. фарм. химии.*, **8**, 68 (2010).
15. D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, *Crystals*, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, 1996, Issue 10.
16. J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr., Sect. A: Cryst. Phys., Diffr., Theor. Gen. Crystallogr.*, **35**, 698 (1979).

<sup>1</sup> *Институт органической химии НАН Украины, ул. Мурманская, 5, Киев 02660, Украина e-mail: sherm@ioch.kiev.ua*

*Поступило 7.12.2012*