

Б. М. Хутова, С. В. Ключко, Л. П. Приказчикова,  
С. В. Иксанова, Б. С. Драч

### ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ПРОДУКТОВ АМИДОФЕНАЦИЛИРОВАНИЯ УРАЦИЛА

При взаимодействии урацила с бензоиламино(хлор)ацетофеноном в зависимости от условий конденсации получено два продукта амидофенацилирования. Первый из них содержит амидофенацильный фрагмент у центра N<sup>1</sup>, а во втором два таких фрагмента расположены у центров N<sup>1</sup> и N<sup>3</sup> урацила. Обработка этих доступных производных урацила хлороксидом фосфора, тионилхлоридом или пентасульфидом фосфора приводит к циклизации боковой амидофенацильной группировки, что использовано для синтеза ряда модифицированных пиримидиновых оснований с остатками 2,5-дифенилоксазола или 2,5-дифенилтиазола.

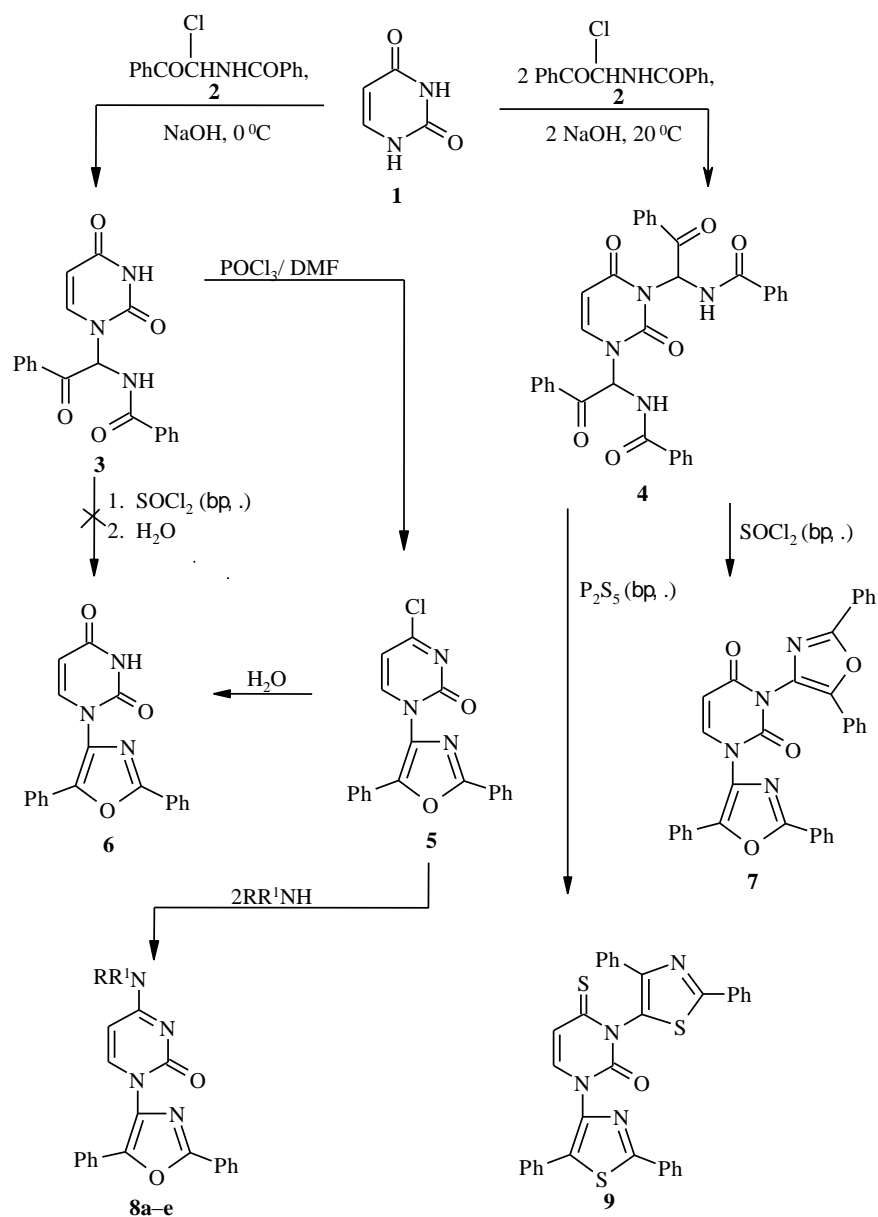
**Ключевые слова:** оксазол, тиазол, урацил, амидофенацилирование, гетероциклизация.

Взаимодействие урацила (**1**) с бензоиламино(хлор)ацетофеноном (**2**) при 0 °С в присутствии гидроксида натрия приводит к образованию продукта N<sup>1</sup>-амидофенацилирования **3** [1]. Вместе с тем при 20 °С при молярном соотношении указанных реагентов 1:2:2 получается с высоким выходом продукт N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-ди(амидофенацилирования) **4**. Оба эти доступные производные урацила **3**, **4** удалось, как видно из схемы, применить для получения ряда новых модифицированных пиримидиновых оснований **5–9**, содержащих в положении 1 или в положениях 1 и 3 замещенные азольные фрагменты.

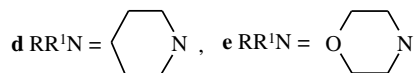
Так, при обработке субстрата **3** хлороксидом фосфора в ДМФА реакция Вильсмайера не протекает, а образуется промежуточное соединение **5**, которое после гидролиза превращается в 1-(2,5-дифенилоксазол-4-ил)урацил (**6**). Последний не образуется при попытке проведения гетероциклизации в избытке тионилхлорида, отметим, что SOCl<sub>2</sub> в присутствии POCl<sub>3</sub> проявляет не только конденсирующее, но и хлорирующее действие, превращая урацил **3** в смесь соединений **5** и **6** [2]. Вместе с тем взаимодействие субстрата **4** с тионилхлоридом протекает без осложнений и приводит к 1,3-бис(2,5-дифенилоксазол-4-ил)урацилу (**7**).

Превращения **3**→**5** и **4**→**7** – частные случаи синтеза замещенных оксазолов по Робинсону–Габриэлю [3]. Протекание этих циклоконденсаций подтверждено при помощи спектров ЯМР <sup>1</sup>H, которые позволяют проследить исчезновение резонансных сигналов фрагмента =CH–NH– после обработки субстратов **3** и **4** конденсирующими агентами.

Далее описаны реакции нуклеофильного замещения атома хлора в соединении **5**. Галоген в положении 4 соединения **5** довольно подвижен, что показано на примере реакций с аминами разной основности (превращения **5**→**8**). Вполне возможно, что субстрат **5** удастся использовать и в конденсациях с O- и S-нуклеофилами.



a RR'<sup>1</sup>N = MeNH, b RR'<sup>1</sup>N = Et<sub>2</sub>N, c RR'<sup>1</sup>N = PhNH,



И, наконец, показана возможность получения 1,3-бис(2,5-дифенилтиазол-4'-ил)-4-тиоурацила (9) при взаимодействии субстрата 4 с пентасульфидом фосфора. Тионирование направляется в положение 4, что подтверждается смещением сигнала протона (5-H) в соединении 9 по сравнению с соединением 4. Тионирование не проходит по положению 2 кольца, что, вероятно, связано со стерическим фактором.

Т а б л и ц а 1

## Характеристики синтезированных соединений 4–9

Со- еди- нение	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	S	Cl		
<b>4</b>	C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	<u>69.87</u>	<u>4.38</u>	<u>9.48</u>	–	–	196–197	79
		69.62	4.47	9.55				
<b>5</b>	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>65.08</u>	<u>3.54</u>	<u>11.97</u>	–	<u>9.91</u>	249–252	58
		65.24	3.46	12.01		10.15		
<b>6</b>	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>68.99</u>	<u>4.02</u>	<u>12.36</u>	–	–	304–306	97
		68.88	3.95	12.68				
<b>7</b>	C <sub>34</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	<u>74.08</u>	<u>4.09</u>	<u>10.23</u>	–	–	293–295	61
		74.17	4.03	10.18				
<b>8a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>70.04</u>	<u>4.78</u>	<u>15.93</u>	–	–	262–263	41
		69.75	4.68	16.27				
<b>8b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>71.42</u>	<u>5.61</u>	<u>14.01</u>	–	–	241–243	38
		71.48	5.74	14.49				
<b>8c</b>	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>73.61</u>	<u>4.84</u>	<u>13.90</u>	–	–	265–268	83
		73.88	4.46	13.79				
<b>8d</b>	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>72.12</u>	<u>5.64</u>	<u>13.94</u>	–	–	228–229	67
		72.34	5.57	14.06				
<b>8e</b>	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>68.96</u>	<u>4.96</u>	<u>14.03</u>	–	–	239–240	81
		68.99	5.03	13.99				
<b>9</b>	C <sub>34</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>3</sub>	<u>68.09</u>	<u>3.70</u>	<u>9.25</u>	<u>16.10</u>	–	236–237	83
		68.20	3.70	9.36	16.06			

Т а б л и ц а 2

Параметры спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединений 4–9

Соеди- нение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)			
	5-H (д, J, Гц)	6-H (д, J, Гц)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (м)	Другие сигналы
<b>4</b>	6.25 (8.3)	8.18 (8.3)	7.57–7.92 (20H, 4C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> + 2 <u>CH</u> –NH)	9.96 (1H, д, NH–CH, J = 10.2); 10.13 (1H, д, NH–CN, J = 10.2)
<b>5</b>	5.85 (8.3)	7.86 (8.3)	7.47–8.12 (10H, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	11.80 (1H, NH-урацила)
<b>6</b>	5.86 (8.3)	7.83 (8.3)	7.45–8.12 (10H, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	
<b>7</b>	6.25 (8.3)	8.22 (8.3)	7.60–8.12 (20H, 4C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	
<b>8a</b>	6.14 (8.3)	7.89 (8.3)	7.47–8.10 (10H, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3.14 (3H, д, CH <sub>3</sub> –NH, J = 7.0); 8.00 (1H, м, NH–CH <sub>3</sub> )
<b>8b</b>	6.21 (8.3)	7.81 (8.3)	7.46–8.08 (10H, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	1.15 (6H, т, CH <sub>3</sub> –CH <sub>2</sub> ); 3.49 (4H, м, CH <sub>2</sub> –CH <sub>3</sub> )
<b>8c</b>	6.21 (8.3)	7.93 (8.3)	7.33–8.26 (15H, 3C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	10.12 (1H, с, NH–Ph)
<b>8d</b>	6.41 (8.2)	7.56 (8.2)	7.46–7.91 (10H, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	1.75 (6H, м, C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C); 3.60 (4H, м, CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )
<b>8e</b>	6.43 (8.2)	7.95 (8.2)	7.60–8.11 (10H, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3.68 (4H, м, CH <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> ); 3.83 (4H, м, CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> )
<b>9</b>	6.40 (8.3)	8.32 (8.3)	7.47–7.98 (20H, 4C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Bruker WP-200 (200 МГц) в растворах  $\text{DMCO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС.

**1,3-Ди[(бензоиламино)фенацил]урацил (4).** К раствору 0.8 г (20 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл воды прибавляют 1.12 г (10 ммоль) урацила, а затем после растворения урацила при 20 °С прибавляют по каплям раствор 5.48 г (20 ммоль) реагента **2** в 20 мл диоксана, и смесь перемешивают в течение 2 ч. Выпавший осадок урацила **4** промывают 50 мл воды, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из ацетонитрила (табл. 1).

**1-(2,5-Дифенилоксазол-4-ил)-4-хлорпиримидин-2(1H)-он (5).** К 10 мл  $\text{POCl}_3$  при 10 °С и перемешивании прибавляют по каплям 3 мл ДМФА. Смесь перемешивают при этой температуре 0.5 ч и затем небольшими порциями прибавляют 3.5 г (10 ммоль) соединения **3**. Реакционную массу кипятят 7 ч, раствор упаривают в вакууме водоструйного насоса, к маслянистому остатку добавляют 3 мл абсолютного ацетонитрила. Выпавший осадок соединения **5** промывают абсолютным ацетонитрилом, сушат в вакуум-эксикаторе над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и перекристаллизовывают из абсолютного ацетонитрила.

**1-(2,5-Дифенилоксазол-4-ил)урацил (6).** Реакцию проводят по методике, описанной выше. После кипячения в течение 7 ч раствор охлаждают, выливают на лед, выпавший осадок урацила **6** промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из диоксана.

**1,3-Бис(2,5-дифенилоксазол-4-ил)урацил (7).** Смесь 3 г (5 ммоль) соединения **4** и 20 мл (250 ммоль) тионилхлорида кипятят 2 ч. Раствор упаривают в вакууме водоструйного насоса, остаток растирают с 10 мл ацетонитрила, образовавшийся осадок урацила **7** промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из диоксана.

**1-(2,5-Дифенилоксазол-4-ил)-4-RR'N-пиримидин-2(1H)-оны (8a-e).** К раствору 0.5 г (1.2 ммоль) соединения **5** в 5 мл абсолютного бензола прибавляют по каплям раствор 3.6 ммоль соответствующего амина в 2 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивают 48 ч при 20 °С, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Соединения **8a,b** перекристаллизовывают из ацетона, соединение **8c** – из диоксана, а соединения **8d,e** – из бензола.

**1,3-Бис(2,5-дифенилтиазол-4-ил)-4-тиоурацил (9).** Смесь 3 г (5 ммоль) соединения **4**, 4.5 г (20 ммоль)  $\text{P}_2\text{S}_5$  и 25 мл абсолютного диоксана кипятят 3 ч, декантируют горячий раствор с осадка, диоксан упаривают в вакууме водоструйного насоса до объема 2–3 мл, прибавляют 2–3 мл 2-пропанола, смесь нагревают до кипения и после охлаждения из раствора выпадает ярко-желтый осадок тиоурацила **9**, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из бензола.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. М. Хутова, С. В. Ключко, Л. П. Приказчикова, *ХГС*, 512 (1991).
2. Б. М. Хутова, С. В. Ключко, Л. П. Приказчикова, Б. С. Драч, *Укр. хим. журн.*, **59**, 1067 (1993).
3. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1961, **5**, 243.

*Институт биоорганической химии  
и нефтехимии НАН Украины, Киев 02094  
e-mail: Drach @ bpci. kiev. ua*

*Поступило в редакцию 19.06.2000*