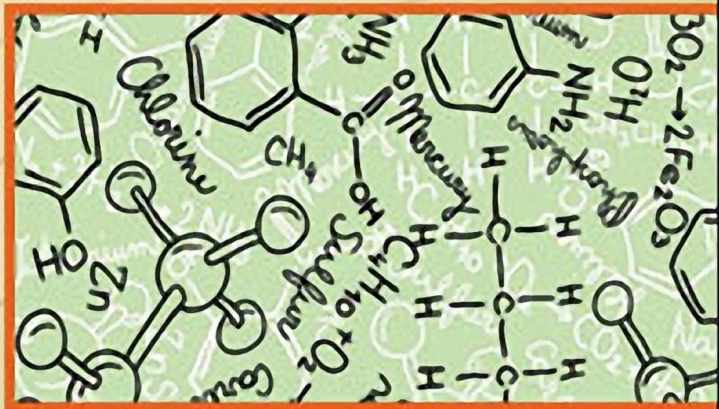




МОНОГРАФИЯ

Л. М. Попова

ФТОРЗАМЕЩЕННЫЕ ПРИМИДИНЫ ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА



TM

Савост-Петерсбург



МОНОГРАФИЯ

Л. М. Попова

ФТОРЗАМЕЩЕННЫЕ П И Р И М И Д И Н Ы ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА

ТРОИЦКИЙ МОСТ



2021

Санкт-Петербург

УДК 547.853.3(075.8)

ББК 30.16я73

П58

Рецензенты:

А. И. Гинак — доктор химических наук, профессор кафедры молекулярной биотехнологии СПбГТИ (ТУ), академик РАЕН, химические науки;

А. В. де Векки — доктор химических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ.

П58 Попова Л. М.

Фторзамещенные пиримидины. Получение и свойства: Монография. — СПб.: Троицкий мост, 2021. — 146 с.: ил.

ISBN 978-5-6044302-9-3

В монографии рассмотрены способы синтеза фторсодержащих производных 1,3-диазина с атомами фтора или перфторированными заместителями в четных положениях гетерокольца как основы для создания новых эффективных биологически активных препаратов для фармакологии и химических средств защиты растений.

Рекомендовано для магистрантов (направление 19.04.01) «Биотехнология» и аспирантов (направление 19.06.01) «Промышленная экология и биотехнологии».

УДК 547.853.3(075.8)

ББК 30.16я73

ISBN 978-5-6044302-9-3

© ООО «ИТК Троицкий мост», 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ. ФТОРЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИМИДИНЫ КАК СИНТОНЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ	6
ГЛАВА 1. ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3-ДИАЗИНА	8
1.1. Производные пириимидина (общая характеристика).....	8
1.2. Основные способы синтеза фторсодержащих производных 1,3-дiazина	10
1.3. Синтез полифторированных производных 1,3-дiazина	14
1.3.1. Получение 5-фторсодержащих производных пириимидина	14
1.3.2. Производные пириимидина с атомами фтора в четных положениях гетерокольца	16
1.3.3. Синтез производных 2,4-, 4,6-ди- и 2,4,6-трифторпириимидина	20
1.3.4. Реакционная способность галогенпириимидинов в реакциях аминолиза и гидролиза	22
1.3.5. Взаимодействие 2,4,6-трифторпириимидинов и 2- и 4-аминодифторпириимидинов с этиламино.....	31
1.3.6. Синтез и свойства 2- и 4-аминозамещенных дифторпириимидинов	37
1.3.7. Синтез и свойства 2,4-дизамещенных 6-фторпириимидинов....	42
1.3.8. Продукты взаимодействия 2,4,6-трифторпириимидинов с аминокислотами.....	45
1.4. Масс-спектральный анализ полифторированных пириимидинов.....	58
1.5. Гидролитическая устойчивость аминозамещенных дифторпириимидинов.....	61
ГЛАВА 2. ПЕРФТОРЗАМЕЩЕННЫЕ 1,3-ДИАЗИНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ	65
2.1. Циклизация как способ получения перфторзамещенных пириимидинов.....	65
2.1.1. Синтез перфторзамещенных пириимидинов из фторсодержащих амидинов и нитрилов.....	65

2.2.2.	Использование фторсодержащих карбонильных фрагментов для конструирования пиримидинового цикла	66
2.1.3.	Синтез несимметричных перфторзамещенных β -дикетонов ...	72
2.1.4.	Изучение взаимодействия несимметричных перфторзамещенных β -дикетонов с карбамоиламинами	75
2.2.	Диазотирования и азосочетания производных диазина	83
2.2.1.	Синтез азопроизводных 6-перфторзамещенных 1,3-диазинов	85
2.2.2.	Получение фторпроизводных s-триазоло[1,5-a]пиримидинов	86
2.2.3.	Синтез 5-перфторзамещенных 7-метил-s-триазоло[1,5-a]-пиримидинов	86
2.2.4.	Получение 2-перфторзамещенных 5-метил-s-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-онов	89
2.3.	Взаимодействие перфторзамещенных меркаптопроизводных 1,3-диазина с алкилйодидами	90
2.3.1.	Алкилирование 6-перфторзамещенных 4-метил-2-меркаптопиримидинов	90
2.4.	Окисление перфторзамещенных производных 1,3-диазина	92
2.5.	Синтез 6-перфторзамещенных 4-метил-2-хлорпиримидинов	93
2.6.	Аминолиз 6-перфторзамещенных 2-хлорпиримидинов с первичными и вторичными аминами	94
2.7.	Основные направления фрагментации молекулярных ионов перфторзамещенных пиримидинов	95
ГЛАВА 3. ПЕСТИЦИДНАЯ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ МОНО- И ПОЛИФТОРЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-ДИАЗИНОВ		97
3.1.	Биологическая активность фторзамещенных производных диазина	97
3.1.1.	Фармакологические свойства фторзамещенных пиримидинов	97
3.2.	Пестицидная активность пиримидинов	100
3.3.	Биоцидная активность перфторзамещенных производных 1,3-диазина	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		105
ПРИЛОЖЕНИЕ		124

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ГЖХ — газожидкостная хроматография;
ГМФА — гексаметилфосфорамид;
ДМСО — диметилсульфоксид;
ДМА — N, N-диметилацетамид;
ДМФА — диметилформамид;
МДФХП — 6-метил-2,4-дифтор-5-хлорпиримидин;
МОХ — метод молекулярных орбиталей Хюккеля;
НБ — нитробензол;
ПФИ — перфторизобутилен;
ПФК — перфторкарбоновые кислоты;
ТМСО — тетраметилсульфон;
ТСХ — тонкослойная хроматография.

ВВЕДЕНИЕ. ФТОРЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИМИДИНЫ КАК СИНТОНЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

В течение последних десятилетий интенсивно развивается новая область химии — химия органических соединений фтора. Прогресс в ядерной технике, высотной и космической авиации, химической промышленности, радиоэлектронике, медицине и других отраслях экономики теснейшим образом связан с достижениями в этой сфере.

Интерес к работам в данном направлении определяется способностью атомов фтора существенным образом влиять на химические и физико-химические свойства молекул, их устойчивость. Практическим результатом подобных исследований является создание новых материалов, обладающих комплексом ценных свойств.

Медико-биологический аспект исследований включает в себя вопросы оценки воздействия техногенных фторорганических продуктов на объекты окружающей среды, как с точки зрения безопасности, так и в плане разработки высокоэффективных биологически активных веществ.

Фторорганические соединения используют для получения термически и химически устойчивых полимеров, лекарственных препаратов, пестицидов, высокостойких красителей, хладагентов и теплоносителей, смазочных материалов и других важных продуктов.

Современную химию гетероциклов невозможно представить без производных пиримидина. Благодаря исключительному биологическому значению эти соединения широко используются для создания главным образом лекарственных средств. Со времени первого упоминания о пиримидине в медицинскую практику внедрены десятки препаратов на его основе. В частности, фторсодержащие 1,3-дiazины (пиримидины) обладают высокой биологической активностью. Такие препараты, как 5-фторпроизводные урацила, 5-фторцитозин и их нуклеозиды, нашли широкое применение в онкологии и вирусологии, кроме того,

5-фторцитозин используется как защитное средство от биологической коррозии. Производные пиримидина, содержащие высокореакционно-способные атомы фтора в четных положениях гетерокольца были синтезированы и всесторонне изучены коллективом ученых СПбТИ(ТУ) (г. Санкт-Петербург) на протяжении ряда десятилетий.

Практический интерес также представляет создание гетероциклов, содержащих в боковой цепи инертные перфторзаместители с большим числом звеньев. Это обусловлено широко известным фактом, что ряд перфторсодержащих карбоцепных и гетероцепных соединений (например, перфторкарбоновые кислоты) обладают ярко выраженными поверхностно-активными свойствами, которые возрастают с ростом длины алкильной цепи. Учитывая эти факторы, при соединении гетерокольца и липофильного перфторированного фрагмента в одной молекуле можно получить соединения, обладающие как поверхностно-активными свойствами, так и биологической активностью, которые могут быть полезны для защиты, как от химической, так и биологической коррозии.

Так, сведения о получении перфторзамещенных диазинов (пиридазинов, пиримидинов и пиразинов) с большим числом перфторированных звеньев ограничены или практически отсутствуют. Наибольший интерес среди них представляют перфторсодержащие пиримидины, так как имеются сведения о биологической активности производных с трифторметильной, пентафторэтильной, гептафторпропильной и тридекафторгексильной группами. Однако способы синтеза 6-перфторзамещенных пиримидинов с большим числом алкильных звеньев сложны и их выходы не превышают 30 %.

Синтез производных 6-перфторзамещенных 1,3-диазинов с большим числом перфторированных звеньев, содержащих в структуре кроме инертного перфторированного заместителя функциональную группу в положении 2 (для пиримидинов), важен для создания широкого спектра новых продуктов с уникальными свойствами.

Монография посвящена синтезу и изучению свойств производных моно-, ди- и полифторзамещенных пиримидинов с аминзаместителями в четных положениях пиримидинового кольца — потенциальные биологически активные вещества для создания новых эффективных препаратов для медицины и сельского хозяйства.

Рекомендовано для магистрантов (направление 19.04.01) «Биотехнология» и аспирантов (направление 19.06.01) «Промышленная экология и биотехнологии».

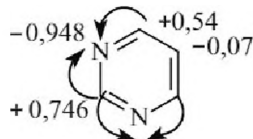
ГЛАВА 1

ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3-ДИАЗИНА

1.1. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА (ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

Примидины (1,3- или *м*-дiazины) представляют собой шестичленную гетероароматическую систему, где подвижный секстет π -электронов находится в плоском поле атомов углерода и азота в виде замкнутой орбиты. Рентгеноструктурным анализом доказана гексагональная структура пириимидина. Высокая ароматичность пириимидина определяется наличием сопряженной системы из шести π -электронов. Энергия дelokализации составляет 109,2 кДж/моль. Наличие двух электроотрицательных атомов азота в кольце придает жесткость структуре пириимидина. Распределение электронной плотности в пириимидиновом кольце неравномерно, здесь наблюдается сильное наложение индуктивного и мезомерного эффектов атома азота, которые действуют в молекуле в одном направлении. Так, индукционный эффект, быстро убывая с увеличением расстояния между атомами, почти не достигает положения 5, где вследствие этого сохраняется избыток электронной плотности (см. молекулярную диаграмму). Положение 5 пириимидинов является наиболее ароматичным, и по нему может происходить электрофильное замещение. Наоборот, в положении 2-, 4- и 6- пириимидина,

где влияние индуктивного эффекта атомов азота проявляется особенно сильно, закрепляется положительный заряд, причем этому способствует и мезомерный эффект [1].



Взаимодействие не поделенных электронных пар атомов азота с π -электронами в ароматической системе приводит к уменьшению основности атомов азота пириимидина, что сказывается на реакционной способности гетероатомов.

Незамещенный пириимидин не встречается в природе и не представляет практической ценности, вследствие трудности синтетического получения и узких возможностей его использования для приготовления различных производных [2]. Оксид-, амино-, алкилзамещение пириимидина, наоборот, широко распространены в животных, растительных тканях и играют важную роль во многих биологических процессах [2]. Так, пириимидиновые основания — урацил, тимин, цитозин и некоторые их метилированные производные являются структурными единицами нуклеиновых кислот. Биологические исследования разнообразных производных пириимидина свидетельствуют о том, что многие из них оказались эффективными конкурентными антагонистами природных субстратов как в норме, так и в патологии. Они способны проявлять различные виды активности. Спектр действия их настолько широк, что они по существу являются уникальной группой соединений. Яркими представителями являются фторированные аналоги компонентов нуклеиновых кислот (5-фторурацил, 5-фторцитозин и их нуклеозиды), нашедших широкое применение в онкологии и при лечении вирусных заболеваний [3]. Производные барбитуровой кислоты (веронал, барбитал и др.) являются снотворными и наркотическими веществами, сульфамидопириимидины (сульфадимезин, сульфазин), бактериостатическими веществами, производные урацила (метацил, пентацил) используются при заболеваниях крови, лучевых повреждениях, язве желудка. В практику здравоохранения внедрены также противораковые препараты алкилирующего типа, как допан, этимидин.

Значение пириимидинов подчеркивается использованием их в других областях: в производстве пестицидов, красителей, ускорителей вулканизации и стабилизации углеводородных масел [4, 5].

Ценные фармакологические и технические свойства пиримидина в значительной мере стимулировали развитие синтетической и теоретической химии этого класса соединений. Обширный экспериментальный материал по синтезу и свойствам пиримидинов систематизирован в монографиях Брауна [6–8], Кочеткова и Будовского [2], серии книг Катрицкого [9, 10], обзорах Швачкина [11] и др.

1.2. ОСНОВНЫЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНА

При введении электроноакцепторной группы (атом фтора, перфторсодержащего фрагмента) в органическую молекулу происходит перераспределение электронов соседних связей, что способствует росту устойчивости атомов углерода вблизи атомов фтора к электрофильной атаке (в том числе к окислению), и, как правило, приводит к повышению липофильности молекулы. Электронные эффекты фтора и фторалкильных радикалов как заместителей оказывают значительное влияние на химические свойства органических соединений. При введении в насыщенную молекулу атома фтора, последний проявляет, как правило, отрицательный индуктивный эффект ($-I$ -эффект). В случае, когда атом фтора связан с sp^2 -гибридизованным атомом углерода ненасыщенной π -электронной системы, проявляется противоположный эффект, вызванный сильным отталкиванием между парами 2π -электронов атома фтора и парами 2π -электронов у соседнего атома углерода — резонансный электронодонорный эффект или $+R$ -эффект, обуславливающий высокую реакционную способность атома фтора. Перфторалкильные радикалы как CF_3 проявляют сильный отрицательный индуктивный эффект как по отношению к насыщенному, так и в отношении к ненасыщенному атому углерода. При этом эффект трифторметильной группы по отношению к ненасыщенному атому углерода усиливается в результате эффекта отрицательного сверхсопряжения (гиперконъюгации), который действует в том же направлении [12]. Интерпретация реакционной способности с точки зрения I - и R -эффектов ограничена приблизительной оценкой направления протекания процесса. При рассмотрении конкретной реакции необходимы точные расчеты с использованием квантово-механических (теория ССП МО ЛКАО), либо квантово-статистических (теория функционала плотности, теория ССП Ха) методов, а для сложных фторсодержащих молекул необходимы

данные фотоэлектронной (ФЭ), рентгеноэлектронной (РЭ) и рентгеновской (Р) спектроскопии [13].

Для конструирования азотсодержащего цикла обычно используют реакции внутримолекулярной дегидро-, дегидра- и деаминоциклизации, а также межмолекулярной конденсации amino-, имино- и кислородсодержащих (альдегиды, кетоны, спирты) соединений.

Все методы синтеза производных пиридина классифицируются на два основных типа [6–8]: межмолекулярная циклоконденсация — образование: 1,6- и 3,4-связей; 1,2- и 3,4-связей; 1,6- и 5,6-связей; 1,2- и 1,6-связей, а также реакции рециклизации. Межмолекулярная циклизация — наиболее употребима в синтезах 1,3-диазинов.

В последние годы интенсивное развитие фторорганической химии привело к открытию новых методов синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений уникального строения, у многих из которых была обнаружена специфическая биологическая активность и эффективность в качестве медицинских препаратов и пестицидов [14]. Данному вопросу посвящена монография Г. Г. Фурина [15], материалы которого отражают повышенный интерес, вызванный специфическими особенностями перфторированных органических соединений и связанную с этим разработку новых методов синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений и указывают на возможность широкого использования фторпродуктов для развития органического синтеза. Все вышеизложенное в значительной степени стимулирует интерес к данному классу соединений и дает основание для поиска более совершенных оригинальных методов получения гетероциклических структур.

Существует несколько путей получения ароматических и гетероароматических соединений, содержащих фторированный заместитель в боковой цепи: фторирование уже имеющихся боковых цепей [15–19], введение фторированного заместителя в цикл [17–24], а также синтез целевых соединений циклизацией подходящих исходных компонентов [6–8, 17, 21].

В настоящее время для получения моно-, ди-, три-, поли- и перфторированных соединений, в том числе сложной структуры, в ряде случаев используют методы замещения атомов водорода или галогена в органическом субстрате на фтор под действием элементарного фтора, фторида водорода или фторирующих агентов [15–19, 25–29]. Однако, некоторые особенности протекания процессов фторирования требуют специального аппаратного и технологического исполнения. Поэтому, при выборе метода синтеза конкретных фторированных продуктов следует рассматривать альтернативные варианты.

Прямое введение перфторированного заместителя в ароматическое (гетероароматическое) кольцо возможно в результате проведения свободнорадикальных, а также ионных процессов. Реакции генерируемых различными способами перфторалкильных радикалов с ароматическими субстратами не получили широкого применения вследствие низкой региоселективности и протекания побочных процессов. В сравнительно мягких условиях (110–120 °С, 15 ч) проходит замещение водорода в ароматическом субстрате перфторалкильным радикалом (C_3F_7 или C_7F_{15}) при использовании соответствующего перфторалкилиодида в присутствии меди в ДМФА (а также в отсутствии этого растворителя) [30]. Данная реакция привела в случае использования бензола к образованию единственного продукта — перфторалкилбензола с выходом около 30 %, тогда как при перфторалкилировании толуола и нитробензола были получены смеси продуктов *орто*- и *пара*-замещения [30].

Аналогичная ситуация наблюдается в ряду гетероароматических соединений. Так, фотоинициированное трифторметилирование производных пиррола под действием трифторметилиодида привело к образованию продуктов 2-замещения с выходами около 40 %. Однако, при использовании имидазола получены изомерные 2- и 4-трифторметилпроизводные (32 и 48 % соответственно) [19]. Стереоселективно проходит присоединение перфторалкилиодидов по двойной связи [31]. Показано [20], что урацил взаимодействует с комплексом бис(трифторметил)ртути в водной среде в присутствии азобисизобутиронитрила. В результате образуется трифторметилированный продукт с выходом 56 %. Аналогичная обработка уридина бис(трифторметил)ртутью также приводила к трифтор-метилированному производному, хотя и с более низким выходом (11 %). Однако, этот метод нежелателен по причине высокой токсичности бис(перфторалкил)ртути и ГМФА.

Перфторалкилиодиды, применяемые в качестве источника перфтор-радикалов, могут быть получены с выходом 70–90 % пиролизом серебрянных солей перфторкарбоновых кислот в присутствии йода (реакция Хансдиккера) [32], а также теломеризацией (радикальной полимеризацией) перфторолефинов при использовании в качестве телогена, например, трифторметилиодида [17]. Другим источником радикалов являются пероксиды, так, путем обработки производных урацила перфторалканоил- и перфтороксаалканоилпероксидами [CF_3 , C_3F_7 , C_6F_{13} , $C_3F_7O(CF_3)CF$] в X 113 (1,1-дифтор-2,2-дихлорэтан) в присутствии трифторуксусной кислоты [33, 34] синтезированы соответствующие перфторсодержащие урацилы, причем выходы составили 38–56 %.

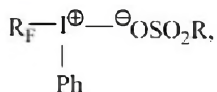
Радикальный механизм перфторалкилирования ароматических и гетероароматических соединений имеет место в случае использования перфторкарбоновых кислот при электролизе [17, 35, 36], либо в присутствии дифторида ксенона [37, 38]. При этом выход целевых продуктов не превышает 40 %.

Эффективным методом перфторалкилирования считается обработка ароматических субстратов производными перфторкарбоновых кислот (например, галогенангидридами) в присутствии карбонилоникеля, железа и др., тем не менее, отмечена низкая селективность этого процесса [19, 30].

Ионные реакции введения перфторированного фрагмента в ароматическую систему более предпочтительны с точки зрения селективности, однако в настоящее время исследованы недостаточно [19].

Определенное практическое значение имеет перфторалкилирование галогенсодержащих ароматических и гетероароматических соединений перфторалкилиодидами в присутствии меди (аналог реакции Ульмана) в среде растворителя амидного типа — диметилформамида, гексаметилфосфатриамида и др. [18, 19]. Считается, что в реакции принимает участие промежуточный комплекс R_F-Cu -растворитель, чем, по-видимому, и достигается стабилизация аниона R_F [19, 30]. Отмечено, что анионы перфторалкильных групп с двумя и более атомами углерода могут быть использованы в виде литиевых и магниевых солей. В статье [22] приведен синтез 6-перфторзамещенных 5,6-дигидроурацилов и 2,4-дихлор-6-перфторалкил-пиримидинов из 2,4-дихлорпиримидинов в результате присоединения перфторалкиллития (C_3F_5 , C_4F_9 , C_6F_{13} , C_8F_{17}), образующегося из перфторалкилиодида и метиллития в присутствии $BF_3 \cdot EtO_2$ при $-78^\circ C$.

Т. Юмемото с соавторами разработал серию реагентов типа «FIS» и «FITS», действующих по принципу «клетки» перфторалкильных катионов и эффективных для электрофильного перфторалкилирования ненасыщенных органических субстратов [19, 39, 40]:



где $R_F = n - C_m F_{2m+1}$, $m > 2$; $R = OH$: «FIS»; CF_3 : «FITS».

В литературе имеются многочисленные примеры синтеза производных пиримидина с одним или несколькими атомами фтора, а также производных с трифторметильной группой [15–20].

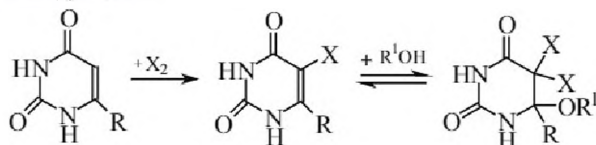
1.3. СИНТЕЗ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНА

Широко распространенными фторирующими агентами являются фториды элементов I и II групп (Na, K, Cs, Ca) [16, 25], фториды серебра [6–8, 26], SF₄ [6–8], элементный фтор [15–19], фторид водорода [16–19], XeF₂ [16, 27, 37, 38], трифторметилгипофторит (CF₃OF) [27, 28] и др.

1.3.1. Получение 5-фторсодержащих производных пиримидина

Известно [1], что атомы азота в 1,3-положении способствуют стабилизации положительного заряда в положениях 2, 4 и 6 пиримидинового кольца, а быстрое убывание с увеличением расстояния индуктивного эффекта, способствует сохранению отрицательной σ-электронной плотности на атоме углерода в положении 5. Имеются многочисленные сведения по прямому галогенированию пиримидиновых производных [6–8, 16–19, 24–27] и, особенно, по синтезу производных 5-фторурацила в виду их высокой противораковой активности, широко используемой в химиотерапии [41].

Для приготовления 5-галогенпиримидинов в качестве реагентов применяют свободные галогены, йодид хлора и N-галогенсукцинимиды [2]. Реакцию проводят в избытке реагента или в присутствии безводных органических растворителей (CCl₄, CH₃COOH, ROH, пиридин и т. д.), а также в воде и буферных растворах. Особенностью галогенирования урацилов в гидроксилсодержащих растворителях является первоначальное образование продуктов монозамещения у C⁵, затем происходит присоединение фрагмента растворителя и атома галогена по двойной связи C⁵=C⁶ и получаются 5,5-дигалоген-6-замещенные 5,6-дигидроурацилы. Последние нестабильны при нагревании и самопроизвольно переходят в 5-галогенурацилы:



где X = Br, Cl, F; R'OH = вода, спирты; R = H, алкил.

Сравнительно недавно удалось осуществить прямое фторирование пиримидинов элементарным фтором и трифторметилгипофторитом [17, 41–43]. Хлорирование, бромирование и йодирование пиримидинов

в положении 5 протекает путем электрофильного замещения, так, например, в случае CCl_4 имеет место диссоциация по ионному механизму, и атакующей частью является C^+ , тогда как в случае F_2 процесс осуществляется преимущественно по радикальному механизму под действием фторид-радикала. Это объясняется различным электронным строением галогенов. Например, хотя фтор, и хлор проявляют валентность, равную единице, внешняя электронная оболочка атома фтора состоит из 2s- и 2p-орбиталей, а атома хлора — из 3s- и 3p-орбиталей, и кроме того, содержит вакантные 3d-орбитали. Вследствие чего, связывающие электроны атома фтора находятся значительно ближе к ядру, чем в атоме хлора, и поляризация связи уменьшается, а, как известно, фтор при этом является наиболее электроотрицательным из всех элементов. Энергия ионизации, необходимая для образования F^+ , более чем на 100 кДж выше соответствующей величины для хлора (300 кДж/моль). Энергия связи молекулы F_2 составляет 157 кДж/моль, а энергия образования связи H-F и C-F соответственно 410 и 451–485 кДж/моль [18]. Вследствие этого фторирование гетероциклов сопровождается значительным экзотермическим эффектом. Реакцией можно управлять путем разбавления фтора инертными газами (аргон, азот, гелий), использования низких температур ($-50 \div -10^\circ\text{C}$) и растворителей (фтористоводородная, муравьиная, трифторуксусная кислоты, их смеси с водой и пиридин) [17].

Хорошо известен метод прямого фторирования урацила молекулярным фтором в CH_3COOH с последующим нагреванием или обработкой триэтиламиноом, приводящий к образованию 5-фторурацила [16, 18, 41]. Для прямого фторирования урацилов иногда применяется трифторметилгипофторит, однако данная реакция характеризуется образованием побочных трифторметоксипроизводных [18, 28, 29, 41, 44, 45].

Механизм реакции фторирования производных урацила включает две стадии:

- а) образование 5,6-дифтор-5,6-дигидроурацила в результате присоединения фтора по $\text{C}^5=\text{C}^6$ кратной связи;
- б) отрыв молекулы фторида водорода от неустойчивого дифторида при термическом воздействии или под действием оснований с восстановлением π -связи.

При наличии заместителей в положении 6 урацильного кольца (оротовая кислота, 6-азаурацил) реакция фторирования протекает без образования промежуточных дифторпроизводных (очевидно, они нестабильны), что приводит к высоким выходам соответствующих 5-фтор-6-замещенных урацилов [41, 44].

Предложено несколько новых и нетрадиционных реагентов, способных замещать на фтор атомы галогенов, гидроксигруппы и другие функциональные группы, в частности, α -фторированные амины, так, например, 1,1,2-трифтор-2-хлорэтиламин, способствующий замещению гидроксигруппы на F, широко используются для фторирования стероидов [17–19].

1.3.2. Производные пириимидина с атомами фтора в четных положениях гетерокольца

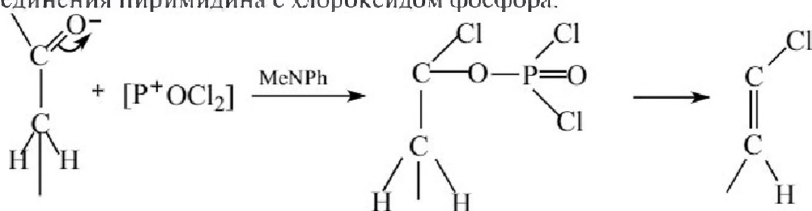
Известно, что в положениях 2, 4 и 6 пириимидина, где влияние индуктивного эффекта особенно сильно, закрепляется положительный σ -электронный заряд, чему способствует и мезомерный эффект. Наиболее чувствительным к нуклеофильной атаке является положение 2 гетерокольца, а C⁴ и C⁶ — менее активны. Прямое введение галогенов в четные положения пириимидина связано с проведением реакции нуклеофильного замещения.

Хлорсодержащие гетероциклические системы, как правило, служат исходными в синтезах фторпроизводных путем обменного фторирования [25, 46–49].

Известно, что среди галогенпириимидинов наиболее доступны хлорпириимидины. Широко распространенным способом введения атомов хлора или брома в четные положения ядра пириимидина является галогенирование гидроксигруппы или тиогрупп под действием хлор- или бромоксида фосфора [6–8].

Установлено [6], что незамещенная барбитуровая кислота реагирует с хлороксидом фосфора только под давлением, при 140 °C, а 5-нитробарбитуровая кислота даже в таких жестких условиях не вступает в реакцию.

Однако, замещение гидроксигрупп на атомы хлора в 5-галоген-, -нитро- и -гидроксипириимидинах удается легко осуществить при кипячении в избытке хлороксида фосфора в присутствии третичных органических оснований (например, диалкиланилина), которые способны катализировать процесс за счет разрушения устойчивого промежуточного соединения пириимидина с хлороксидом фосфора:



Заместительное хлорирование гидроксипиримидинов, содержащих группу NH, не всегда протекает легко. Так, при синтезе 5-амино-2,4,6-трихлорпиримидина из 5-аминобарбитуровой кислоты сказывается значительный мезомерный эффект аминогруппы, вследствие чего электрофильность углеродных атомов в положениях 2, 4 и 6 понижается, и процесс хлорирования затруднен. Если значение pK_a исходного аминопиримидина близко к значению основности диалкиламина, то в качестве хлорирующего агента предпочтительнее использовать пятихлористый фосфор в присутствии более сильных и легколетучих органических оснований (например, триэтиламин) [6–8]. Однако, в случае применения пятихлористого фосфора возможно хлорирование гидроксипиримидинов и по положению 5 гетерокольца.

В патенте [50] 2,4,6-трихлорпиримидин получают из барбитуровой кислоты путем обработки на первой стадии $POCl_3$ без катализатора, а затем на второй стадии PCl_3 или его предшественником (например, PCl_3 и Cl_2) при температуре 60–75 °С. В этом случае не происходит выделения газа, что, по мнению авторов, обеспечивает более высокий выход по сравнению с известными методами. Помимо этого, были приведены примеры, где как катализаторы используется N-метилпирролидон или Et_3N .

В качестве фторирующих агентов используются фториды металлов, тетрафторид серы и фторид водорода. Порядок нуклеофильного замещения атомов хлора на фтор в пиримидинах можно представить следующим образом: $-4 (-6) > -2 >> -5$. Процесс протекает по двухстадийному механизму и активационные параметры фторирования широко обсуждаются в литературе с позиций теории нуклеофильного ароматического замещения [48, 49, 51].

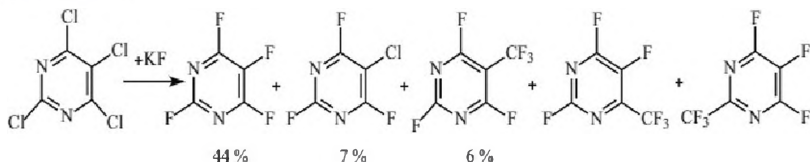
В первых работах для фторирования использовали тетрафторид серы без растворителя: 2,4-дихлор- и 4,6-дихлорпиримидины получали при 150 °С за 3 ч в автоклаве, для фторирования 2,4,6-трихлорпиримидина требовалось нагревание до 225 °С в тех же условиях [52]. В результате образуется трудно разделяемая смесь соответствующих моно- и дифторпроизводных пиримидина.

Х. Шредер с сотр. [53, 54] осуществили реакцию фторирования галогенпиримидинов фторидами серебра. При взаимодействии 2,4,6-трихлор- и 2,4,5,6-тетрахлорпиримидина с большим избытком (8–11-кратным) AgF (100–120 °С, 4–5 ч) происходит полное замещение атомов хлора на атомы фтора с образованием соответствующих 2,4,6-трифтор- и 2,4,6-трифтор-5-хлор-пиримидинов (выходы 70–75 %). В последнем производном пиримидина, оставшийся атом хлора в положении 5 удалось заместить на фтор при действии более сильного фторирующего

агента — дифторида серебра при нагревании в перфторбутиламине (выход тетрафторпиримидина 20 %) [54]. Фторирование активированных хлорпиримидинов протекает гладко при взаимодействии, например, 5-нитро-2,4-дихлорпиримидина с AgF (кипение в нитробензоле, 170 °С, 45 мин).

Фториды серебра из-за их высокой стоимости в дальнейшем заменили на фториды щелочных металлов, в частности, натрия или калия, которые повсеместно используются и сегодня. Первоначально реакцию фторирования полихлорпиримидинов проводили в автоклаве в отсутствие растворителя, варьируя время контакта, температуру и концентрацию фторид-аниона [55–57]. Даже для фторирования активированных галогенпиримидинов требуются жесткие условия реакции: известны случаи, когда фторирование ряда 2,4-, 4,6-дихлор-, 2,4,6-трихлор-5-R- или -6-R¹-замещенных пиримидинов (R = H, F, Br, CH₃, NO₂, CN, CF₃; R¹=H, CH₃, Cl) проводили избытком безводного фторида калия без растворителя (240–300 °С; 0,5–2 ч) в автоклаве [58], причем, обычно образуются смеси хлорфторпиримидинов с выходами 20–70 %. Считается, что оксид сурьмы катализирует процесс и повышает выходы полифторпиримидинов до 50 % [25].

Было установлено, что полнота фторирования полихлорпиримидинов увеличивается с повышением температуры до 500 °С (480 °С, 42 ч, выход 85 %), однако, при дальнейшем возрастании температуры происходит резкое снижение выходов полифторпиримидинов в результате конкурирующей реакции термоллиза с выделением, вероятно, дифторкарбена, приводящих к образованию 2-, 4- или 5-трифторметилпиримидинов, а также других полимерных неидентифицированных соединений [49]:



Аналогично, при проведении реакции фторирования тетрахлорпиримидина фторидом калия при 400 °С 16 ч в запаянной трубке без растворителя также образуются смеси продуктов пиролиза: C₆Cl₆, C₅Cl₅N, C₆FCl₅, C₆F₂C₄, C₅FCl₄N и C₅F₂Cl₃N [49].

Более эффективно протекает фторирование 5,6-замещенных полихлорпиримидинов при 150–200 °С в апротонных биполярных растворителях: диметилформамиде, N-метилпирролидоне, тетраметиле-сульфоне,

которые частично растворяют фториды щелочных металлов и способствуют их сольватации [6–8].

Активность фторидов щелочных металлов убывает в ряду: $\text{CsF} \gg \text{RbF} > \text{KF} \gg \text{NaF}$. В виду высокой стоимости фторидов цезия и рубидия обычно используют фторид натрия, последний, как и фторид водорода [17–19, 59], применяется как мягкий фторирующий агент для селективного обмена одного или двух атомов хлора на фтор в полихлорпиримидинах [57, 59].

Скорость фторирования фторидами металлов значительно возрастает в присутствии краун-эфиров, например, 18-краун-6-эфира, образующего устойчивый комплекс с катионом металла, вследствие чего резко увеличивается нуклеофильность несольватированного фторид-аниона [60].

Китайские исследователи [61] подробно изучили кинетику и механизм фторирования 6-метил-2,4,5-трихлорпиримидина фторидами калия и натрия в тетраметилсульфоне — ТМСО, диметилсульфоксиде — ДМСО и нитробензоле — НБ до образования 6-метил-2,4-дифтор-5-хлорпиримидина (МДФХП) при различных условиях и температуре: 88 °С (ТМСО), 90–108 °С (ДМСО) и 100 °С (НБ). Доказано с использованием полуэмпирического метода CNDO/2, что процесс фторирования замещенного полихлорпиримидина протекает в две стадии как бимолекулярное нуклеофильное ароматическое замещение ($\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$). Константы скорости пропорционально зависят от концентрации фторид-аниона. Использование в реакции межфазного катализатора (краун-эфира) повышает концентрацию фторид-аниона, хотя свойства полярных апротонных растворителей (диэлектрическая константа, биполярность) могут влиять на растворимость KF и NaF. Приведены значения энтальпии активации ΔH^* , энтропия активации ΔS^* и энергия активации по Аррениусу ΔE_a .

Авторами [61] показано, что механизм фторирования и структуры активированных комплексов не зависят от фторирующих агентов, хотя реакция легче протекает с KF, чем с NaF в виду их различной способности к сольватации.

Известно [8], что для успешного проведения реакции фторирования хлорпиримидинов, необходимо использование полярных апротонных растворителей, так как в гидроксил- или протонсодержащих растворителях нуклеофильность фторид-аниона, образующего сильные водородные связи, значительно слабее. В связи с этим конкурирующие реакции сольволиза и, в частности, гидролиза могут стать преобладающими.

Авторы исследования [61] показали, что в полярных апротонных растворителях ДМСО и ТМСО, содержащих полярные группы ($\text{S}=\text{O}$),

которые быстро сольватируют катион металла, скорости реакции фторирования сопоставимы при 88–108 °С. Нитробензол не обладает столь выраженной сольватирующей способностью и реакция фторирования протекает только при высоких температурах и в течение продолжительного времени. Так, при проведении фторирования при 100 °С без катализатора в течение 2 ч образования продукта реакции (МДФХП) методом ГЖХ не зафиксировано, скорость реакции заметно возрастает только после добавления краун-эфира.

Полуэмпирическим методом CNDO/2 авторы [61] провели расчет равновесной геометрии молекул, распределения зарядов и дипольных моментов. Причем результаты расчетов хорошо согласуются с экспериментальными данными. Однако этим методом не удалось предсказать энергии связи в молекулах и вычисления проводились с применением модифицированного эмпирического метода [62], включающего поправочный коэффициент, определяемый из экспериментальных значений энергии связи.

Другим методом введения атома фтора в пиримидиновый цикл является нагревание (60–70 °С) хлоридов 2-метокси- (или фенил)-6-триметил-аммонийпиримидина с фторидами щелочных металлов в этиленгликоле [63]. Однако реакция в этом случае сопровождается побочным замещением атома фтора на гликольный остаток.

В работе [64] в качестве фторирующего агента используется так называемая «протонная губка» — триэтиламин трис(фторид водорода) $\text{PS}/\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, который обеспечивает мягкий и эффективный фторирующий эффект для селективного введения атомов фтора путем обмена галогенов в хлортриазины и хлорнитропиридиновые производные, то есть для осуществления селективного фторирования различных π -дефицитных хлорированных гетероциклов — (бензо)диазинов и пиридинов.

В патенте [65] описан каталитический процесс фторирования для получения фторсодержащих гетероциклических соединений (пентафторпиридин) из фторидов щелочных металлов (например, фторид калия) и хлорированных гетероциклов (например, пентахлорпиридин) в присутствии гексазамещенной гуанидиниевой соли (например, гексаэтилгуанидиний бромид) в качестве катализатора при температуре 100–250 °С.

1.3.3. Синтез производных 2,4-, 4,6-ди- и 2,4,6-трифторпиримидина

В работах [66, 67] приведены данные по получению большого ряда фторзамещенных пиримидинов с различными аминозаместителями в четных положениях гетерокольца, исходными для которых явились

трифторпиримидины (5, 6), синтезированные известным методом из барбитуровых кислот (1, 2) в соответствии со схемой 1.

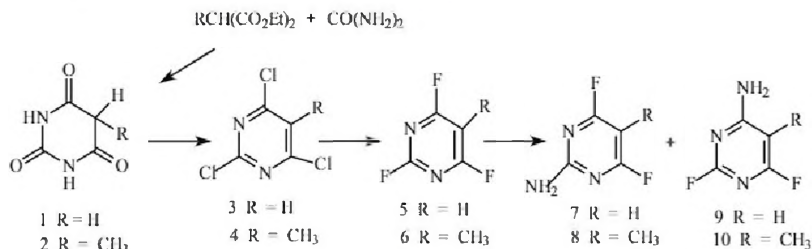


Схема 1

Препаративные методики синтеза барбитуровой кислоты (1) приведены в [69], 5-метилбарбитуровую кислоту (2) приготовлены по модифицированному способу, в котором совмещены стадии метилирования малонового эфира и последующей циклоконденсации с мочевиной в присутствии метилата натрия. Выход соединения (2) в виде натриевой соли составил 90 %. Превращение барбитуровых кислот (1, 2) в трихлорпиримидины (3, 4) проводилось под действием хлороксида фосфора в ДМА, выход соединения (3) составил 85 % [70], а (4) — не превысил 40 % [71]. Улучшенный способ синтеза (4) включает обменное хлорирование натриевой соли соединения (2) также под действием $POCl_3$ в ДЭА при мольном соотношении реагентов 1 : 3.3 : 1.5 соответственно [71]. Выход хроматографически чистого (4) достигал 75 %. Основной стадией синтеза исходных веществ является получение 2,4,6-трифторпиримидинов (5, 6).

Как уже отмечалось, обменное фторирование трихлорпиримидинов (3, 4) осуществляется большим избытком фторида серебра [25] или фторида калия при высокой температуре под давлением в отсутствие растворителя [73, 74], либо в присутствии бензола [75], либо ДМФА [76–78].

Авторами [66] был использован метод, основанный на обменном фторировании ди- и трихлорпиримидинов фторидом калия при высокой концентрации исходных пиримидинов (3, 4) в ДМФА в присутствии межфазного катализатора дибензо-18-краун-6-эфира, который, как отмечалось [61], ускоряет галогенообмен за счет эффективного комплексообразования с фторидом калия, значительно сокращает продолжительность реакции (с 15 ч по методу [78] до 2–3 ч), позволяет понизить температуру до 150–170 °С и избежать образования побочных продуктов. Достоинства способа заключались также в простом приеме выделения

трифторпиримидинов прямой отгонкой из реакционного раствора или ректификацией. Выход соединений (5, 6) составил 80–90 %.

1.3.4. Реакционная способность галогенпиримидинов в реакциях аминоллиза и гидролиза

Обширный экспериментальный материал по аминоллизу и гидролизу галогенпиримидинов представлен в монографии и двух дополнениях к ней Д. Дж. Брауна [6–8], а также в серии публикаций Р. Е. Бэнкса [48, 49], В. П. Мамаева [74, 79–82], Ю. П. Швачкина [83, 85, 86] и др. Анализ этих данных позволяет количественно оценить реакционную способность галоген-пиримидинов в зависимости от местоположения и природы галогена в пиримидиновом кольце, типа заместителя, а также природы растворителя и строения нуклеофильного реагента на кинетику замещения галогена на аминофрагмент или гидроксигруппу. Такой подход позволяет решать проблему направленного нуклеофильного замещения в полигалогенпиримидинах, что важно в практическом отношении.

Дефицит электронной плотности в положениях 2, 4 и 6 пиримидинового ядра активирует атомы галогена, подобно тому, как это наблюдается в *m*-нитробензолах, где легко протекают реакции с нуклеофильными реагентами, например, с гидроксил-анионом, аммиаком и аминами. Рентгеноструктурный анализ 2- и 4-хлорпиримидинов показывает, что расстояние между атомами углерода и хлора гораздо ближе к нормальному для алифатических соединений, чем к более короткому, как у ароматических.

Нуклеофильное замещение атомов галогена в четных положениях ядра пиримидина протекает по типу S_NAr_2 через стадию присоединения нуклеофильного реагента с образованием интермедиата Уиланда [61, 84].

Атомы фтора в положениях 2, 4 и 6 пиримидина подвижнее атомов хлора и брома [6, 8, 17, 18], что связывают с большей электроотрицательностью атомов фтора. Напротив, реакционная способность атома галогена в положении 5 пиримидина возрастает с увеличением атомного радиуса галогена ($I > Br > Cl > F$), причем атомы галогена ведут себя подобно заместителям в бензоле. Нуклеофильное замещение, например, в 5-галогенурацилах и 5-галогенцитозинах, протекает в жестких условиях и при этом часто сопровождается побочными процессами с участием заместителей в четных положениях ядра, деструкцией исходного пиримидина [6, 7].

Н. Б. Чапмен и С. В. Риз [87] впервые опубликовали аррениусовские параметры для реакций некоторых 2- и 4-хлорпиримидинов

с пиперидином, морфолином и анилином в спиртовой среде. Они установили, что атом галогена в положении 4(6) более подвижен, чем в положении 2. Так, энергия активации для изомерных 6-метил-2-хлор- и 6-метил-4-хлорпиримидинов в реакции с пиперидином соответственно равна 12,5 ккал/моль (52,25 кДж/моль) и 11,5 ккал/моль (48,07 кДж/моль), а для пары 2-хлор- и 4-хлорпиримидинов — 12,4 ((51,83 кДж/моль) и 10,5 ккал/моль (43,89 кДж/моль). Показано, что метильная группа в *мета*-положении к заместителю снижает скорость реакции. В реакциях структурно-аналогичных нитропиримидиновых производных метильная группа также влияет на аррениусовские параметры путем стерического ингибирования кольцевого сопряжения с нитрогруппой.

В реакциях 2- и 4-хлорпиримидинов с анилином и *n*-толуидином отмечено сильное аутокаталитическое влияние образующейся кислоты. Напротив, добавление порошка меди или её солей не влияет на скорость аминолита хлорпиримидинов [87].

Константа скорости аминолита 2- и 4-хлорпиримидинов с *n*-алкиламинами почти не зависит от увеличения длины цепи или γ -разветвления цепи амина. β -разветвление в цепи амина имеет наибольший замедляющий эффект. Так, алкиламины с одной α -разветвленной цепью и ди-*n*-алкиламины обладают ~ 5 %, а с двумя α -разветвленными цепями только ~ 1 % реакционной способности соответствующего *n*-алкиламина [88].

Кинетические данные по взаимодействию 2- (и 6)-метил-4-хлор-, 2-*трет*.бутил-4-хлор- и 4-*трет*.бутил-6-хлорпиримидина с пиперидином в толуоле и этаноле при 30 °C продемонстрировали, что существуют заметные стерические затруднения для сольватации азагрупп *трет*.бутилпроизводных пиримидина. Отношение $k_{\text{Me}}/k_{\text{t-Bu}}$ возрастает при переходе от менее полярных растворителей к более полярным, а также от 6-алкил- к 2-алкил-изомерам. Так, соотношение $k_{\text{Me}}/k_{\text{t-Bu}}$ составляет 1,62 при проведении реакции аминирования 6-алкил-4-хлорпиримидинов в толуоле, а в случае аминирования 2-алкил-4-хлорпроизводного в среде этанола — 17,3. Увеличение на порядок этого соотношения объясняется стерическими трудностями сольватации атома азота при наличии *орто*-заместителя в молекуле пиримидина. В этаноле происходит образование обратимых сильных водородных связей между азагруппой и растворителем, что приводит к снижению электронной плотности на реакционном центре. Результатом данного эффекта является повышенная чувствительность молекул субстрата по отношению к нуклеофилам. Наличие объемной *трет*.бутильной группы в *орто*-положении гетерокольца резко уменьшает активность субстрата вследствие трудности образования такой активированной водородной связи, о чем

свидетельствует возрастание отношения $k_{\text{Mc}}/k_{\text{I-Bu}}$. Авторы работы [88] показали, используя вторичные стерические эффекты путем введения заместителя в *орто*-положение по отношению к активированной группе, что можно увеличивать активность в азаактивированных системах. Однако, эти эффекты имеют значение в случае достаточно объемных групп и для реакций, проводимых в полярных растворителях. *Мета*- и *пара*-заместители в пиримидиновом кольце не оказывают существенного влияния на реакционный центр. [89].

В 60-х гг. в литературе утвердилось мнение, что активирующее действие N-атомов азота пиримидинового цикла в реакциях нуклеофильного замещения больше при расположении их к реакционному центру в комбинации *орто-пара*, чем *орто-орто* [7, 90]. В то же время было известно, что положение 2 в пиримидине по данным расчетов (МОХ) и различных спектральных методов [90] является более электронодефицитным, однако, полученные данные в значительной мере определяются влиянием среды. В последствие, тщательно исследуя влияние природы растворителей на скорость реакции нуклеофильного замещения в серии 2- и 4-галогенпиримидинов, В. П. Мамаев с сотр. [79] пришли к выводу, что наблюдавшаяся ранее большая реакционная способность 4-хлорпиримидинов по сравнению с 2-хлорпиримидинами связана с влиянием растворителей, а не характеризует реакционную способность хлорпиримидинов в любых условиях.

Было установлено, что аминолиз хлорпиримидинов контролируется также степенью нуклеофильности реагирующего амина и pH среды. Так, 2-амино-6-метил-4-хлорпиримидин легко взаимодействует с анилином в присутствии соляной кислоты и слабо реагирует с более основными реагентами — пиперидином и диэтиламином, находящихся в форме солей. Однако, в буферных растворах при pH 10 реакция проходит легко и с двумя другими указанными аминами. Метиламин и диметиламин реагируют с 2-хлорпиримидином в мягких условиях (80–120 °C, 5 ч), образуя 2-метил-пиримидин и 2-диметилпиримидин, аммонолиз же этого хлорпиримидина протекает в жестких условиях (под давлением и 130 °C) [6, 7]. Также 2-хлорпиримидин и анилин при 100 °C образуют 2-анилинопиримидин [6]. Так, 2-хлор-4,6-диметилпиримидин кипятили в растворе водного метиламина при 100 °C, в результате получается 2-метиламино-4,6-диметилпиримидин (98 %) [91]. В другом случае [92], 2,6-диметил-4-хлорпиримидин реагировал с бензиламином в ДМСО с образованием 4-бензиламино-2,4-диметил-пиримидина, выход составил 74 %. При взаимодействии 2-хлорпиримидина с диэтиламином без использования растворителя при 130 °C образуется

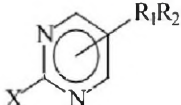
2-диэтиламинопиримидин с 73 %-м выходом [93]. Аминолиз диэтиламино в этанольном растворе позволял достигать выходов аминированных пиримидинов 80–85 % [94].

В развитие работ Н. Б. Чапмена [87] В. П. Мамаев с сотр. [74, 82] провели изучение кинетики реакций, замещенных 2- и 4-хлорпиримидинов с пиперидином в различных растворителях. Подтвержден вывод о том, что реакция описывается кинетическим уравнением 2-го порядка, а также установлено отсутствие каталитического действия пиперидина и продуктов реакции замещения 2-пиперидинопиримидинов. Установлено, что в растворах C_6H_6 , CH_3OH , ДМФА и *изо*- C_8H_{18} метильная группа в положении 4 пиримидинового кольца уменьшает скорость реакции в 2,0–2,5 раза. Вместе с тем скорости реакции 4-метил-2-хлор- и 2-метил-4-хлорпиримидинов в CH_3OH и ДМФА оказались сопоставимы. По влиянию на скорость реакции 4-метокси- и 4-фенильная группы сходны между собой. Реакционная способность 2-хлорпиримидинов, содержащие эти заместители, зависит от типа растворителя. Для 4-метокси-2-хлорпиримидина константа скорости по сравнению с константой скорости незамещенного 2-хлорпиримидина уменьшается в *изо*- C_8H_{18} и CH_3OH , не изменяется в C_6H_6 и увеличивается в ДМФА. Введение 5-метил- и 5-метоксигрупп в 2-хлорпиримидин вызывает резкое падение констант скоростей во всех перечисленных растворителях. Электроноакцепторные заместители, находящиеся как в положении 4, так и в положении 5 гетерокольца (4- $CONH_2$ и 5-Cl), а также 5-фенильная группа увеличивает константу скорости реакции во всех растворителях [78]. Изменение порядка реакционной способности в серии 4(6)-замещенных 2-хлорпиримидинов в зависимости от природы растворителя указывает на значительную роль сольватационных эффектов, которые связаны с тем, что заместитель оказывает влияние не только на реакционный центр, но и на гетероатомы кольца, изменяя основность хлорпиримидинов [78]. Отмечено, что в целом переход от изооктана к полярным растворителям приводит к повышению скорости реакции с пиперидином [78] (табл. 1.1).

Известно, что влияние бензола связано с его способностью к поляризации [95]. Скорости реакций 2-галогенпиримидинов в ДМФА резко возрастают по сравнению с изооктаном.

Большее влияние такого протондонорного растворителя как метанол, в случае фторпроизводных пиримидина, авторы [81] объясняют по аналогии с данными для нуклеофильного замещения ароматически связанных атомов фтора и хлора в бензольном ряду, проявлении этим растворителем склонностей к образованию водородных связей

Таблица 1.1. Относительные константы скоростей реакций, замещенных 2-фтор- и 2-хлорпиримидинов с пиперидином при переходе от изооктана к другим растворителям [78]

	X	T, °C	Изооктан	Бензол	Диоксан	Метанол	ДМФА
$R_1=R_2$							
H	F	20	1	9,1	45,0	140,0	200,0
	Cl	20	1	1,0	—	—	12,0
	Cl	60	1	1,6	6,8	6,8	11
4,6-ди(CH ₃) ₂	F	60	1	4,1	17,0	100,0	68,0
	Cl	60	1	2,0	7,2	22	16,0
4,6-диPh ₂	F	60	1	—	—	46,0	290,0
	Cl	60	1	3,0	—	3,5	35,0

с атомом фтора, то есть общим кислотным катализом по замещенному атому. Соотношение констант скоростей взаимодействия 2-фтор- и 2-хлорпиримидинов с пиперидином в изооктане составляет k_F/k_{Cl} 7,8, в бензоле — 70, метаноле — 110, диметилформамиде — 130 [81]. Для реакций пара-замещенных нитрогалогенбензолов с пиперидином в бензоле это соотношение обычно невелико.

Установлено, что константы скоростей реакций, замещенных 2- и 4-хлорпиримидинов с пиперидином в изооктане хорошо коррелируются с σ_I и σ_C константами заместителей бензольного ряда по Тафту и Льюису. И сопоставление коэффициентов ρ_I и ρ_C в уравнениях для этих соединений пиримидинового ряда с аналогичными коэффициентами для бензольных соединений позволяет оценить относительную проводимость электронных эффектов в цикле [79].

В связи с неравноценностью положений 2 и 4(6) в пиримидиновом ядре и в зависимости от условий проведения реакции нуклеофильное замещение атомов галогена может происходить по-разному. Так, при нагревании (60 °C) 2,4-дихлорпиримидина со спиртовым аммиаком в течение 24 ч образуется смесь изомеров 4-амино-2-хлор-пиримидина (40 %) и 2-амино-4-хлор-пиримидина (60 %). При наличии метильной группы в положении 6 пиримидинового кольца для замещения атома хлора требуется температура 90 °C, причем доля 4-амино-6-метил-2-хлорпиримидина возрастает до 47 %, а 2-амино-производного уменьшается до 40 % [2]. При нагревании моноамино-хлорпиримидинов с водой образуются соответствующие цитозин, изоцитозин и их производные.

После замещения одного атома галогена на аминогруппу, второй атом галогена становится малоактивным и для замещения требуются более жесткие условия. Так, из 2-амино-4-хлорпиримидина в метанольном аммиаке образуется 2,4-диаминопиримидин при 180 °С [6]. Считают, что этот диамин лучше всего получать непосредственно из 2,4-дихлорпиримидина в феноле при 190 °С, в струе аммиака на медном катализаторе [6]. Показана возможность использования эффекта имино-катиона, типичного для этих реакций. Так, препаративное получение 2-амино-4-аминопиримидина осуществляется кипячением 2-амино-4-хлорпиримидина с водным анилином, содержащим небольшое количество гидрохлорида анилина.

Наличие электроноакцепторных групп, например, NO₂, F, в положении 5 активирует атомы хлора в положении 2 и 4 и возможно селективное замещение атома хлора в положении 4 на аминогруппу. Интересно отметить, что при обработке 2,4-дихлорпиримидина метиламином в этаноле при 20 °С получается смесь 2- и 4-хлор-метиламинопиримидинов с преобладанием 2-метиламино-4-хлор-пиримидина, а с бензиламином в бутаноле при 100 °С получается только 4-бензиламино-2-хлорпиримидин. С водными растворами метиламина и диметиламина 5-метил-2,4-дихлорпиримидин образует соответственно 4-метиламино-2-хлор- и 4-диметиламино-2-хлорпиримидин без примесей 2-изомеров [7]. По мнению Х. Балвега [7] причиной предпочтительного аминолиза по положению 4 в таких соединениях является использование водно-спиртового раствора амина. Применяя эту методику были получены 4-амино-2-хлор- (63 %), 4-бензиламино-5-метил-2-хлор- (75 %), 4-β-имидазол-4-ил-2-хлорэтиламинопиримидин и др. [7].

При изучении кинетики замещения атомов хлора на пиперидиногруппу в 2,4-дихлорпиримидине установлено, что соотношение продуктов 2- и 4-замещения определяется природой растворителя. В среде апротонного диполярного или гидроксилсодержащего растворителя преимущественно образуется 4-пиперидинопроизводное, в изооктане — 2-пиперидино-производное. Атомы галогенов в 4,6-дихлорпиримидинах равноценны в силу симметричного положения 4 и 6. Поэтому при аминолизе образуются исключительно 4-аминозамещенные 6-хлорпиримидины, а в более жестких условиях 4,6-диаминозамещенные пиримидины.

Аналогично, при обработке 2,4-дифторпиримидина аммиаком в этаноле, пропиламином, изопропиламином и N,N-диэтилендиамином в гексане при 0–20 °С получены соответствующие 2- и 4-алкиламинофторпиримидины. Во всех случаях амины замещали преимущественно

атом фтора в положении 4 по сравнению с атомом фтора в положении 2, и соотношение изомерных 2- и 4-аминозамещенных пиримидинов менялось от 1 : 4 до 1 : 2,5 [96], причем больше 2-изомера получается в этаноле, чем в гексане.

Чтобы провести моноаминирование 5-нитро-2,4-дифтор-пириимидина необходимо поддерживать температуру около минус 60 °С, используя эфирный раствор аммиака. В случае 5-нитро-2,4-дихлор-пириимидина моноаминирование проходит при 0 °С за несколько минут с водным или спиртовым аммиаком. В случае 5-амино-4,6-дифторпириимидина замещение одного атома фтора на метиламиногруппу происходит лишь при кипячении со спиртовым раствором метиламина (у соответствующего хлорпроизводного требуется 180 °С).

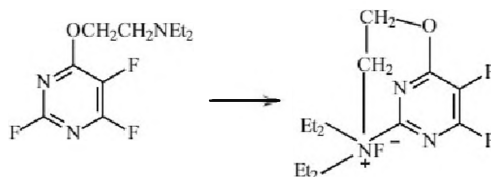
В трихлорпириимидинах степень замещения атомов хлора на аминогруппу можно варьировать, изменяя условия реакции. Из 2,4,6-трихлорпириимидина могут быть получены различные продукты частичного и полного аминирования. Нагревание со спиртовым раствором аммиака при 100 °С дает смесь 2-амино-4,6-дихлор-пириимидина и 6-амино-2,4-дихлорпириимидина в соотношении 2 : 1; при 160 °С единственным продуктом реакции является 2,6-диамино-4-хлорпириимидин, а при нагревании до 200 °С под давлением происходит замена всех трех атомов хлора с образованием 2,4,6-триамино-пириимидина. Взаимодействие 2,4,6-трихлорпириимидина с этиламино протекает также, но из-за увеличения нуклеофильности амина реакция последовательного аминирования проходит в более мягких условиях: при 20 °С — моно-, при 70 °С — ди- и при 170 °С — тризамещение соответственно. При обработке 2,4,6-трихлорпириимидина водным раствором диметиламина или диэтиламина, наоборот, 4-изомера образуется вдвое больше, чем 2-изомера [6, 7].

Сильное влияние на скорость и избирательность реакции нуклеофильного замещения в полигалогенпириимидинах оказывает природа заместителей. Электроноакцепторные заместители (Cl, F, CN, NO₂, CONH₂) вызывают значительное увеличение реакционной способности атома галогена. Как и в случае нитрогруппы, введение атома хлора в положение 5 молекулы 2,4,6-трихлорпириимидина приводит к значительной активации атома хлора в положении 4. Поэтому 2,4,5,6-тетрахлорпириимидин дает только продукты C⁴-замещения с водным аммиаком (80 °С, 2 ч), водным диэтиламино (35 °С, 1 ч), *n*-бутиламино (35 °С). В случае анилина на первой стадии замещения образуется только один продукт 4-анилино-2,6-дихлор-пириимидин при 20 °С, далее образуется дианилинопириимидин при 80 °С и конечный 2,4,6-трианилинопириимидин получается при 190 °С [6]. Хлорпириимидины могут реагировать и с третичными аминами:

обработка 2,4,6-трихлорпиримидина триметиламином при 20 °С приводит к 2,4,6-трис(триметиламмоний)-пиримидин хлориду [6, 7], а при кипячении с N,N-диметиланилином образуется 2,4,6-три-(метиланилино) пиримидин в результате отрыва трех молекул метилхлорида от промежуточного четвертичного производного [6, 7].

Неожиданным является изменение направления нуклеофильного замещения в реакции 2,4,5,6-тетрахлорпиримидина с вторичными и третичными аминами, например, с диметиланилином, N-метилморфолином, диэтиламином и дибутиламином в углеводородах, когда, главным образом, получается продукт соответствующего 2-аминозамещения 4,6-дихлорпиримидина [7].

Полифторпиримидины очень чувствительны к нуклеофильной атаке и превосходят по реакционной способности их хлор- и бромпроизводные. Подвижность атомов фтора в 2,4,5,6-тетрафтор-пиримидине понижается в ряду $4(6) \geq 2 > 5$. Наиболее детально исследованы реакции аммонолиза и гидролиза. Тетрафторпиримидин с аммиаком и аминами образует 4-амино- или 4,6-диаминоаналоги в зависимости от условий реакции, а с диэтиламиноэтанолом в мягких условиях (10 °С) дает соединение, которому приписывают структуру четвертичной соли [7], возникающей в результате внутримолекулярной циклизации:



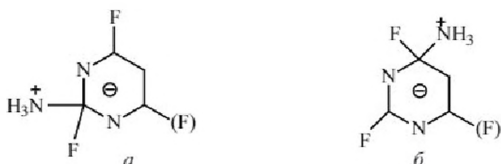
Проведение же этой реакции при 25 °С с избытком амина приводит к образованию 2,4-бис(диэтиламиноэтокси)-5,6-дифтор-пиримидина.

Таким образом, в полигалогенпиримидинах можно варьировать степень замещения галогенов на одинаковые и различные нуклеофильные фрагменты путем выбора подходящих условий реакции.

В. П. Мамаевым с сотр. [81] изучено влияние природы растворителя на скорость и направление реакций 2,4-дифтор- и 2,4,6-трифторпиримидина с аммиаком в сравнении с хлораналогами. В среде апротонного диполярного растворителя или гидроксилсодержащего растворителя, в основном, образуется 4-аминопроизводные, а в апротонном неполярном растворителе преобладают 2-амино-пиримидины. Например, при аммонолизе 2,4,6-трифторпиримидина в ДМФА отношение образующихся изомерных 2- и 4-аминодифтор-пиримидинов составляет 6 : 4,

а в эфире — 8.5 : 1.5. При переходе от высокополярных растворителей к малополярным растворителям наблюдается замедление замещения обоих атомов галогена в ядре пиримидина.

Различия в реакционной способности атомов фтора в положении 2 и 4 объясняется образованием различных промежуточных σ -комплексов типа (А) и (Б):



Электроноакцепторные свойства атома фтора и его небольшой объем облегчают атаку нуклеофильного реагента по связи C-F. Легкость отщепления атома фтора обуславливает низкую энергию переходного состояния при ароматизации. Считается, что комплекс (Б) стабилизируется значительно по сравнению с (А) при переходе от неполярных к полярным средам вследствие более эффективной в случае (Б) локализации отрицательного заряда на атомах азота и большего разделения зарядов. Это обстоятельство приводит к увеличению скорости C^4 -замещения по сравнению с C^2 -замещением. Рассматривая влияние атомов фтора в положении 6 на стабилизацию промежуточного комплекса, отметим, что, как было установлено, атом фтора вносит одинаковый, в первом приближении, вклад в стабилизацию комплексов (А) и (Б), то есть разница в стабилизации этих переходных состояний существенно не зависит от наличия атома фтора в положении 6, а в основном определяется различным положением электроотрицательных атомов азота в пентадиенильных фрагментах структур (А) и (Б). Авторы статьи [81] приходят к выводу, что в случае 2,4,6-трифторпиримидина имеет место более высокая степень активации C^2F по сравнению с C^4F за счет J -эффекта атома фтора в положении 6 и, напротив, большая дезактивация C^4F (по сравнению с C^2F) за счет $+M$ -эффекта фтора при C^6 , что приводит к заметному преобладанию процесса C^2 -замещения при проведении реакций в неполярных растворителях. Кроме того, делается вывод об одинаковом вкладе специфической сольватации в процесс C^2 - и C^4 -замещения в реакциях 2,4-дифтор- и 2,4,6-трифторпиримидинов с аммиаком в различных растворителях. Основной вклад в изменение относительной реакционной способности атомов фтора вносит неспецифическая сольватация [81].

Гидролиз галогенпиримидинов легко происходит в условиях щелочного и кислотного катализа. Как правило, кислотный гидролиз

полигалогенпиримидинов протекает неселективно, приводя, в основном, к продуктам полного замещения атомов галогена на гидроксилгруппу. Вместе с тем известны случаи избирательного гидролиза полигалогенпиримидинов. Так, при кислотном гидролизе 2-метил-4,6-дихлорпиримидина соляной кислотой с хорошим выходом образуется 6-гидрокси-2-метил-4-хлорпиримидин. Щелочной гидролиз может проходить селективно вследствие образования промежуточных моно- и дианионов. При щелочном гидролизе 2,4,6-трихлорпиримидина (2.5 н. NaOH, 100 °C, 1 ч) возможно селективное замещение только двух атомов хлора с получением 6-хлорурацила [7, 44]. Аналогично протекает гидролиз полифторпиримидинов [97]: при молярном соотношении 2-амино-4,6-дифторпиримидина или 4-амино-2,6-дифторпиримидина и KOH равном 1 : 2 (50 %-й водный ацетон, 60 °C, 1 ч) можно осуществить избирательный гидролиз только одного атома фтора в положении 4 или 2. Щелочной гидролиз 2,4,6-трифтор-5-R-пиримидина (R=H, CH₃) идет ступенчато, первым замещается атом фтора в положении 2, а затем в положении 4 (50 %-м водном ацетон, 50 °C). При избытке щелочи образуются производные 6-фторурацила. На этом основано получение 6-фтортимина и 6-фторурацила из 2,4,6-трифторпиримидина [97].

1.3.5. Взаимодействие 2,4,6-трифторпиримидинов и 2- и 4-аминодифторпиримидинов с этиламином

Известно, что аминоксенопиримидины и особенно их 5-азаналоги, нашли применение в области агрохимии [4] и химиотерапии [2, 3]. К ним относятся селективные почвенные гербициды, фунгициды системного действия, антибактериальные и противовирусные препараты. Авторами [66] была исследована реакционная способность 2,4,6-трифторпиримидинов (5, 6) и 2- и 4-аминодифторпиримидинов (7–10) с этиламином в различных условиях. В случае 4-аминодифторпиримидинов (9, 10) с неэквивалентными атомами фтора в положениях 2 и 6 установлены состав и строение образующихся продуктов реакции (схема 2).

Также в работе [66] проведена кинетическая оценка реакционной способности 2,4,6-трифторпиримидинов (5, 6) в среде 50 (об. %) водно-метанольного раствора этиламина (соотношение реагентов 1 : 50) при 20 °C. Данные представлены на рис. 1. Установлено, что замещение протекает последовательно, первый атом фтора в условиях опыта реагирует практически мгновенно. Замена второго атома фтора на этиламиногруппу в случае 2,4,6-трифторпиримидина (5)

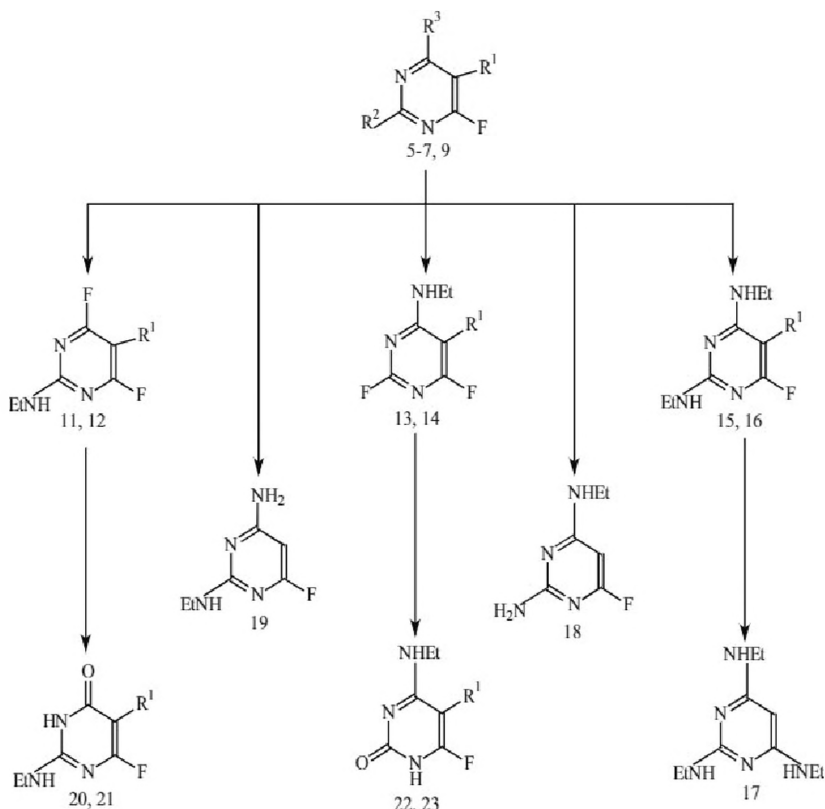


Схема 2

где R¹ = H (5, 7, 9, 11, 13, 15, 20, 22); CH₃ = (6, 12, 14, 16, 21, 23);
R₂ = R₃ = NH₂ (7, 9); R² = R³ = F (5, 6)

характеризуется периодом полупревращения $\tau_{1/2}$ 150 мин, а в случае 5-метил-2,4,6-трифторпиримидина (6) — $\tau_{1/2}$ 270 мин, то есть метильная группа в положении 5 дезактивирует атомы фтора в трифторпиримидине. Для введения двух и трех этиламиногрупп в молекулу трифторпиримидина необходим больший избыток реагента. Кинетические кривые на рис. 2 показывают, что можно провести дизамещение и с 2- и 4-аминодифторпиримидинами (7–10). При взаимодействии 2-амино-4,6-дифторпиримидина (7) с этиламином в водно-спиртовой среде при 20 °C период полупревращения $\tau_{1/2}$ 300 мин, а в случае

изомерного производного 4-амино-2,6-дифторпиримидина (9) $\tau_{1/2}$ 350, а при 40 °С соответственно 180 мин и 200 мин. У 2- и 4-амино-5-метилдифторпиримидинов (8, 10) взаимодействие с этиламиноом в этих условиях протекает медленнее: периоды полупревращения для обоих соединений при 20 °С близки и равны в пределах ошибки 500 мин, а при 40 °С $\tau_{1/2}$ 330 мин для 2-амино-5-метил-4,6-дифторпиримидина (8) и $\tau_{1/2}$ 390 мин для 4-амино-5-метил-2,6-дифторпиримидина (10).

Значительно быстрее образование 2,4-диаминозамещенных 6-фторпиримидинов протекает в диметилформамиде. Эти результаты в определенной мере согласуются с данными работы [87] о большей подвижности атома галогена в положении 4(6) по сравнению с таковым в положении 2 в реакциях аминолита.

Кинетическая оценка реакционной способности ди- и трифторпиримидинов (5–10) позволяет определить условия аминолита этих соединений.

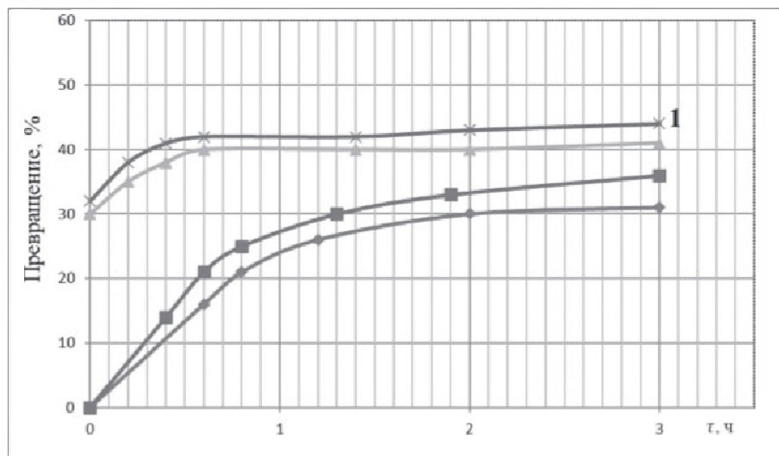


Рис. 1. Кинетические кривые взаимодействия ди- и трифторпиримидинов ($C\ 10^{-3}$ моль/л) с этиламиноом ($C\ 0,1$ моль/л) ($20 \pm 0,2$ °С, 50 об.% CH_3OH): 1 — 2,4,6-трифторпиримидин (5), 2 — 5-метил-2,4,6-трифторпиримидин (6), 3 — 2-амино-4,6-дифторпиримидин (7), 4 — 4-амино-2,6-дифторпиримидин (9)

Высокая летучесть ди- и трифторпиримидинов (5–7, 9), а также продуктов аминирования (11–14) позволяет осуществлять контроль за ходом реакции хроматографическими методами и методом хромато-масс-спектрометрии [98], быстро и с достаточной точностью установить количественный состав смесей.

При взаимодействии 2,4,6-трифторпиримидинов (5, 6) в воде или эфире с 20 %-м водным раствором этиламина при 0–10 °С и соотношении реагентов 1 : 2 реакция протекает за 1,5–2 ч с образованием смеси 2- (11, 12) и 4-этиламинодифторпиримидинов (13, 14). В этих условиях даже при избытке этиламина образования 6-фтор-2,4-бис(этиламино)пиримидинов (15, 16) не наблюдается. Суммарный выход изомерных этиламинодифторпиримидинов (11–14) составил в каждом случае 90 %. Эти соединения нерастворимы в воде и легко отделялись от избытка амина и его гидрофторида.

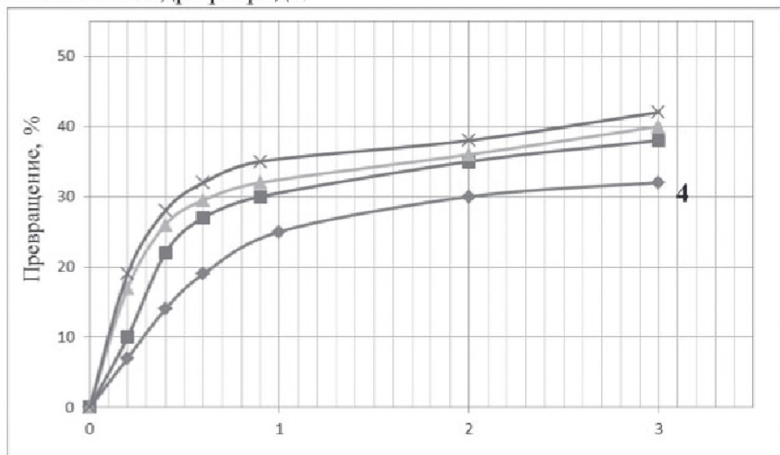


Рис. 2. Кинетические кривые взаимодействия ди- и трифторпиримидинов ($C\ 10^{-3}$ моль/л) с этиламином ($C\ 0,1$ моль/л) ($40 \pm 0,2$ °С, 50 об. % CH_3OH):
 1 — 2-мино-4,6-дифторпиримидин (7); 2 — 2-амино-5-метил-4,6-дифторпиримидин (8); 3 — 4-амино-2,6-дифторпиримидин (9);
 4 — 4-амино-5-метил-2,6-дифторпиримидин (10)

По данным ГЖХ (табл. 1, Прил.), при наличии атома водорода в положении 5 пиримидинового кольца [соединение (5)] образуются ~70 % 4,6-дифтор-2-этиламинопиримидина (11) и ~30 % 2,6-дифтор-4-этиламино-пиримидина (13). Напротив, в случае 5-метильного аналога (6) больше образуется 5-метил-2,6-дифтор-4-этиламинопиримидина (14) (70 %) по сравнению с 5-метил-4,6-дифтор-2-этиламинопиримидином (12) (30 %). Такое направление реакции согласуется с данными об аммонолизе соответствующих 2,4,6-трифторпиримидинов (5, 6) [8, 99, 100]. 4,6-Дифтор-2-этиламино-пиримидины (11, 13) выделили в индивидуальном виде кристаллизацией из спирта, а 2,6-дифтор-4-этиламинопиримидины (12, 14) фракционной возгонкой в вакууме. Все

изомеры (11–14) получены в хроматографически и аналитически чистом виде, их характеристики приведены в табл. 1, Прил.

В спектрах ЯМР ^{19}F , которые позволяют различать изомерные структуры и по соотношениям интенсивностей сигналов полуколичественно определить содержание изомеров (11, 13) и (12, 14) в смеси. По данным работы [101, 102] сигнал ^{19}F для пиримидинов с атомом фтора в положении 2 расположен в более слабом поле, чем для атома фтора в положении 4 или 6. Константы спин-спинового взаимодействия $J(\text{F}^{4(6)}\text{H}^5)$ составляют 1–3 Гц. В спектрах ЯМР ^{19}F 4,6-дифтор-2-этиламинопиримидина (11) имеется один интенсивный уширенный сигнал эквивалентных атомов фтора с химическим сдвигом $-20,3$ м.д., близкий к δ_{F} модельного 2-амино-4,6-дифторпиримидина (7) и 2,4,6-трифтор-пиримидина (5) ($-19,6$ и $-24,0$ м.д. соответственно).

В случае 5-метил-4,6-дифтор-2-этиламинопиримидина (12) сигнал эквивалентных атомов фтора наблюдается при $-13,85$ м.д. В спектре 2,6-дифтор-4-этиламинопиримидина (13) имеются два сигнала с химическими сдвигами C^2F при $-33,22$ м.д. и C^6F при $-9,06$ м.д., у 4-амино-2,6-дифторпиримидина (9) — C^2F при $-32,05$ м.д., C^6F — при $-11,1$ м.д., для 2,4,6-трифторпиримидина (5) наблюдается аналогичный сигнал C^2F при $35,2$ м.д. Для 5-метил-2,6-дифтор-4-этиламинопиримидина (14) характерны сигналы C^2F при $-29,98$ м.д. и C^6F при $-3,4$ м.д., для 4-амино-5-метил-2,6-дифторпиримидина (10) — C^2F при $-24,95$ м.д. и C^6F при $-2,02$ м.д. у 5-метил-2,4,6-трифтор-пиримидина (6) сигнал C^2F наблюдается при $-27,3$ м.д. (табл. 2, Прил.).

С помощью методов ГЖХ и спектроскопии ЯМР ^{19}F установлено, что в препаративном отношении образование 2,4-диаминозамещенных 6-фтор-пиримидинов гладко протекает в ДМФА. Причем этиламинирования трифторпиримидинов (5, 6) в ДМФА при 0°C приводит сначала к образованию 2- и 4-этиламинодифторпиримидинам (11–14), а затем при избытке этиламина и повышении температуры до комнатной, продукты монозамещения (11–14) переходят количественно в 6-фтор-2,4-бис(этиламино)пиримидины (15, 16). Возможно введение и трех этиламиногрупп в трифторпиримидин (5) или (15). При комнатной температуре реакция протекает медленно: за трое суток с большим избытком этиламина (1 : 10), по данным ГЖХ, отмечалось образование 2,4,6-трис(этиламино)пиримидина (17) с выходом $\sim 25\%$. Однако при нагревании соединения (15) в ДМФА при 100°C с избытком этиламина пиримидин (17) образуется в течение 15 ч с выходом 65% .

Как уже отмечалось, изомерные 2- и 4-аминодифторпиримидины (10–14) сравнительно медленно реагируют с этиламином при комнатной

температуре в спирте, воде, а также ацетоне. Нами успешно осуществлено, аналогично получению 6-фтор-2,4-бис(этиламино)пиримидинов (15, 16), этиламинирование 2- и 4-амино-6-фторпиримидинов (7, 9) в ДМФА. В результате получены новые пиримидины (18, 19), характеристики которых представлены в табл. 1, Прил.

Независимыми опытами показано, что вместо избытка этиламина в реакциях с 2,4,6-трифторпиримидинами (5, 6), а также с 2- и 4-аминодифторпиримидинами (7, 9) может быть использовано эквивалентное количество карбоната натрия. Выходы соединений (11–14) сохранялись высокими и соотношение изомеров было таким же.

По аналогии с получением 6-фторцитозина и 6-фторизоцитозина [97] осуществлен селективный щелочной гидролиз аминокдифторпиримидинов (11–14) при действии двух эквивалентов гидроксида калия в 50 %-м водном ацетоне (60 °С, 1–2 ч) в соответствующих N-этилированных производных 6-фторцитозина и -изоцитозина (20–23) с выходом 75–80 % (табл. 1, Прил.).

В спектрах ЯМР ^{19}F продуктов гидролиза наблюдается один интенсивный сигнал C^6F при $-15 \div -12$ м.д. в случае соединений (20, 22), а для 5-метилпроизводных (21, 23) при $-9 \div -7$ м.д. Образование 2-фтор-6-фторпиримидинов не наблюдалось.

Все представленные на схеме 2 продукты реакции выделены в чистом виде и охарактеризованы данными ПМР, УФ и ИК спектроскопии (табл. 3, Прил.).

В спектрах ПМР соединений (11–16, 18–23) в области 6,5–8,3 м.д. наблюдается сигнал NH-протона, а также сигналы протонов метиленовой группы в виде квартета с химическими сдвигами 3,2–4,2 м.д. и метильной группы при 1,08–1,5 м.д. в виде триплета, которые с учетом их интегральных интенсивностей свидетельствуют о наличии в молекулах пиримидинов этиламиногруппы. Для этиламинозамещенных фторпиримидинов (11, 13, 15, 18–20, 22) характерным является сигнал протона у C^5 пиримидинового кольца с химическим сдвигом 5,2–6,1 м.д., а в случае 5-метильных аналогов (12, 14, 16, 21, 23) — сигнал протонов C^5CH_3 при 1,9 м.д. (табл. 3, Прил.).

УФ спектры этиламинозамещенных фторпиримидинов (11–16, 18–23) подобны спектрам модельных 2- и 4-аминодифторпиримидинов (7, 9) и почти во всех случаях имеют два максимума поглощения. Первый лежит в интервале 220–235 нм ($\lg \epsilon$ 3,76–4,42), второй — при 270–290 нм ($\lg \epsilon$ 3,45–4,10) {для вещества (7) — 225 нм ($\lg \epsilon$ 4,02) и 365 нм ($\lg \epsilon$ 3,38); для соединения (9) — 225 нм ($\lg \epsilon$ 4,14) и 252 нм ($\lg \epsilon$ 3,71) [104]}. В спектре 4-амино-6-фтор-2-этиламино-пиримидина (19) в спектре первый максимум проявляется в виде плеча у второго, а в спектрах соединений

(13, 14, 18) вовсе отсутствует второй максимум. Как известно, эти полосы поглощения соответствуют $\pi \rightarrow \pi^*$ переходам (табл. 3, Прил.).

ИК спектры соединений в высокочастотной области имеют характеристические полосы поглощения группы NH в интервале $3120\text{--}3455\text{ см}^{-1}$, для соединений (18, 19) появляется дополнительная полоса группы NH_2 в интервале $3430\text{--}3490\text{ см}^{-1}$. В области $1520\text{--}1660\text{ см}^{-1}$ присутствуют интенсивные полосы, которые соответствуют колебаниям связей $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{N}$ пиримидинового кольца. В спектрах продуктов щелочного гидролиза (20–23) появляется новая полоса поглощения в интервале $1680\text{--}1690\text{ см}^{-1}$, отвечающая колебаниям карбонильной группы ($\text{C}=\text{O}$ или $\text{C}^4=\text{O}$). Наличие атома фтора в пиримидинах подтверждается интенсивной полосой валентных колебаний при $1132\text{--}1188\text{ см}^{-1}$ (табл. 3, Прил.).

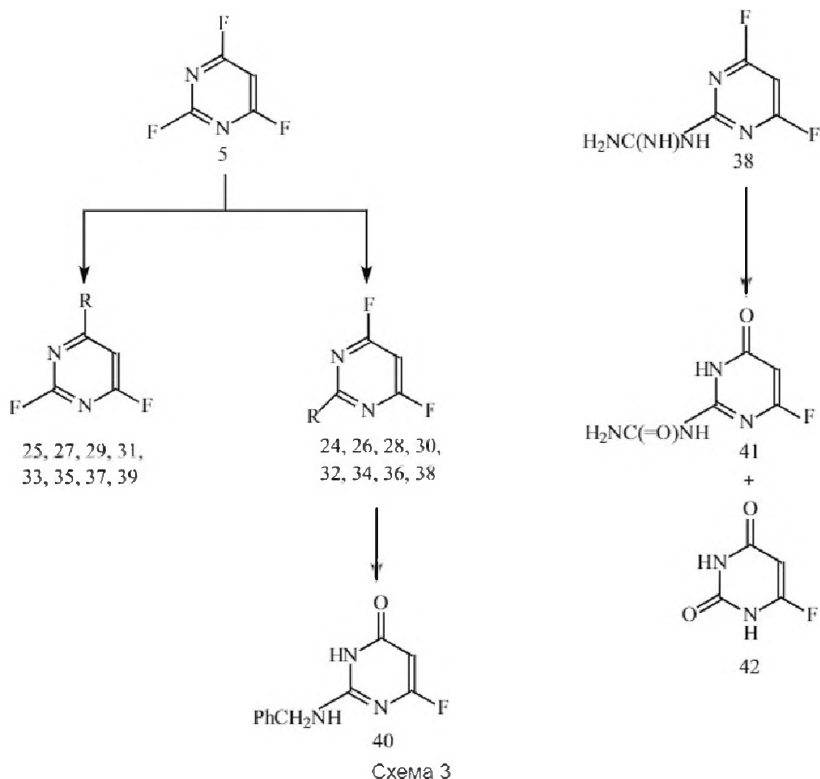
1.3.6. Синтез и свойства 2- и 4-аминозамещенных дифторпиримидинов

Известно, что аминалогенпиримидины, в том числе их 5- и 6-азааналоги, нашли применение в агрохимии и химиотерапии [4, 83]. К ним относятся селективные почвенные гербициды [103], фунгициды системного действия [104], регуляторы роста растений с цитокининовой активностью [105], антибактериальные и противовирусные препараты [106].

Опираясь на закономерности аминотрифторпиримидинов (5, 6) этиламином в различных условиях, в работе [67] был систематически исследован состав продуктов взаимодействия 2,4,6-трифторпиримидина (5) другими аминами и определено соотношение образующихся изомерных 2- и 4-аминозамещенных дифторпиримидинов, представленных на схеме 3. Реакция проводилась в воде при мольном отношении трифторпиримидина (5) и амина / 1 : 2, 1 : 3, при $0\text{--}10^\circ\text{C}$ в течение 1–2 ч.

Из числа аминов были использованы пропиламин, бутиламин и дибутиламин, бензиламин, 1-аминоадамантан, морфолин, пиперидин, гуанидин, гидроксилламин и гидразин в виде свободных оснований, которые в случае 1-аминоадамантана, гуанидина и гидроксилламина, выделялись из соответствующих солей.

Сочетание пиримидиновых оснований с аминадамантаном представляет интерес с точки зрения создания антивирусных препаратов [107]. Гуанидин сам по себе является физиологически активным веществом, с успехом применяющимся в агрохимии в качестве регулятора роста и компонента сложных азотных удобрений [108]. Имеются сведения, что гуанидинопиримидины могут быть использованы как эффективные диуретики [109], а в свою очередь гидразино-, пиперидино-, морфолинопиримидины обладают ценными фармакологическими свойствами [110–112].



где R = NHPr (24, 25); NHBu (26, 27); NBU₂ (28, 29); NHCH₂Ph (30, 31); адамантиламино- (32, 33); морфолино- (34, 35); пиперидино- (36, 37); NHC(=NH)NH₂ (38, 39).

В результате исследования взаимодействия трифторпиридина (5) с аминами установлено, что суммарный выход продуктов его моноаминирования составлял 80–90 %, за исключением реакции с гидроксилмином, в которой образуется сильно окрашенная смесь четырех веществ с низким содержанием фтора. С гидразином также получается окрашенный продукт реакции, трудно растворимый в органических растворителях и содержание фтора в нем было примерно в два раза ниже расчетного для монозамещения. В его спектре ЯМР ¹⁹F присутствует сигнал с δ 25,2 м.д., положение которого резко отличается от химических сдвигов ¹⁹F для 2- и 4-изомеров (24–39). У последних сигналы атомов фтора лежат в пределах –33 ÷ –7 м.д. (табл. 4, Прил.).

По данным ГЖХ, основными продуктами реакции пиримидина (5) с аминами были 2-изомеры (24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38) (выходы 70–75 %), которые хроматографически более подвижны, чем 4-изомеры (25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39) (табл. 4, Прил.). При наличии в молекулах соединений (26–29) монозамещенной аминогруппы $BuNH$ [соединения (26, 27)] времена удерживания меньше, чем у соответствующих производных дифторпиримидина с дизамещенными аминогруппами Bu_2N [соединения (28, 29)]. При введении в молекулы дифторпиримидинов (5) бензиламино-, 1-адамантиламино-, морфолино- и пиперидино-групп времена удерживания этих веществ значительно возрастают, даже при повышении температуры колонки, но сохраняется четкое разделение изомерных аминокдифторпиримидинов (см. табл. 4, Прил.). Гуанидинодифторпиримидины (38, 39), а также производные гидроксилamina и гидразина с неустановленной структурой оказались нелетучими. Высокая летучесть большинства смесей 2- и 4-аминозамещенных дифторпиримидинов позволила провести хромато-масс-спектрометрический анализ и определить молекулярные массы полученных соединений, которые точно соответствовали вычисленным значениям [98].

Выявлено удовлетворительное совпадение данных ГЖХ по составу изомеров (24–37) с результатами ЯМР ^{19}F .

Согласно спектрам ЯМР ^{19}F продуктов взаимодействия 2,4,6-трифторпиримидина (5) с аминами для 2-изомеров резонансный сигнал эквивалентных атомов фтора $C^{4,6}F$ находится в узком диапазоне $-21,5 \div -20,3$ м.д. В спектрах же 4-изомеров имеются два сигнала в области $-33,6 \div -31,1$ м.д. (C^2F) и $-12,65 \div -7,4$ м.д. (C^6F) (табл. 4, Прил.). Данные ГЖХ и спектроскопии ЯМР ^{19}F свидетельствуют, что природа амина не оказывает существенного влияния на соотношение образующихся изомеров в реакции 2,4,6-трифторпиримидина (5) с различными аминами.

Полученные смеси изомерных 2- и 4-аминозамещенных дифторпиримидинов (24–39) разделяются дробной кристаллизацией. Наиболее легко получаются 2-бензиламино- (30), 2-(1-адамантиламино)- (32), 2-морфолино- (34), 2-пиперидино- (36) и 2-гуанидино- (38) 4,6-дифторпиримидины, выделенные в аналитически чистом виде (табл. 5, Прил.). Соответствующие 4-изомеры (31, 33, 35, 37, 39) трудно выделить в индивидуальном состоянии, и они идентифицированы хромато-масс-спектрометрически и с помощью спектроскопии ЯМР ^{19}F (табл. 4, Прил.). В случае пропиламина, моно- и дибутил-аминов образуются маслообразные труднокристаллизующиеся смеси изомеров (24–29), которые тем не менее получены в аналитически чистом виде.

В спектрах ПМР 2-аминозамещенных 4,6-дифторпиримидинов (30, 32, 34, 36) наблюдается характерный сигнал протона C^5 кольца в области 5,6–6,5 м.д. в виде дублета, вследствие расщепления от атома фтора в положении 6 с константой спин-спинового взаимодействия 2–3 Гц. В спектрах соединений, имеющих монозамещенные аминогруппы (30–33), присутствует сигнал протона группы NH в интервале 7,85–8,8 м.д. Мультиплетность и интегральные интенсивности сигналов протонов в диапазоне 1,6–4,5 м.д. соответствуют метиленовым группам бензила, 1-адамантила-, морфолино- и пиперидиногрупп в соединениях (30, 32, 34, 36). Интенсивный сигнал протонов бензильного кольца при 7,15 м.д. имеется в спектре 2-бензиламино-4,6-дифторпиримидина (30) (табл. 6).

Для УФ-спектров поглощения 2-аминозамещенных дифторпиримидинов (30, 32, 34, 36) характерными являются максимумы в области 235–245 и 270 нм ($\pi \rightarrow \pi^*$ переходы), причем длинноволновый максимум проявляется в виде плеча в случае соединений (30, 32, 34), а у 2-пиперидино-4,6-дифторпиримидина (36) вовсе отсутствует (табл. 6, Прил.).

В ИК-спектрах 2-изомеров (30, 32, 34, 36) в интервале 3290–3375 см^{-1} наблюдаются уширенные полосы поглощения связанной группы NH [для производных первичных аминов (30, 32)], полосы, соответствующие валентным колебаниям кратных связей $C=C$, $C=N$ пиримидинового кольца проявляются при 1520–1660 см^{-1} . Связь $C-F$ характеризуется интенсивной полосой валентных колебаний при 1120–1145 см^{-1} (табл. 6, Прил.).

При взаимодействии 2,4,6-трифторпиримидина (5) с гуанидином, который является сильным нуклеофилом, содержащим две функциональные группы — аминную и иминную, возможно участие в реакции нуклеофильного замещения как одной, так и двух его аминогрупп, с образованием симметричных и несимметрично замещенных гуанидинов [113]. Имеющиеся литературные данные о реакционной способности гуанидина в реакциях ацилирования и алкилирования свидетельствуют о том, что наиболее активным его реакционным центром является прежде всего первичная аминогруппа [51]. В связи с этим интересно сопоставить поведение 2,4,6-трифторпиримидина (5) и 2,4,6-трихлорпиримидина в реакциях с гуанидином. Как было установлено в работе [114], взаимодействие 2,4,6-трихлорпиримидина с гуанидином легко протекает в водном ацетоне при комнатной температуре и мольном соотношении трихлорпиримидина и гуанидина, равном 1 : 2. В результате образуется смесь продуктов 2- и 4-замещения, содержащая преимущественно 2-гуанидинохлорпиримидины, без указания точного соотношения веществ. При взаимодействии 2,4,6-трифторпиримидина (5) с гуанидином в воде (мольное соотношение 1 : 2) при 0–5 °С, по данным ТСХ,

образуется смесь изомерных 2-гуанидино- (38) и 4-гуанидинодифторпиримидинов (39), но после их кристаллизации из водного раствора в чистом виде выделено только одно вещество (38) с выходом 76 % (табл. 5, Прил.). Образование 4-гуанидино-2,6-дифторпиримидина (39) можно зафиксировать лишь хроматографически, поскольку его выделение из водного раствора представляет значительные трудности.

Структура 2-гуанидино-4,6-дифторпиримидина (38) подтверждена совокупностью спектральных данных. Так, в спектре ЯМР ^{19}F имеется единственный сигнал $\text{C}^{4,6}\text{F}$ с химическим сдвигом $-27,08$ м.д. (табл. 4, Прил.).

В спектре ПМР 2-гуанидино-4,6-дифторпиримидина (38) наблюдали интенсивный сигнал гуанидиновой группировки с химическим сдвигом 7,6 м.д. (близкий по значению химическому сдвигу сигнала 7,25 м.д. в спектре чистого гидрохлорида гуанидина), а также сигнал протона при атоме углерода в положении 5 кольца с химическим сдвигом 5,68 м.д. (табл. 6, Прил.).

В УФ-спектре 2-гуанидино-4,6-дифторпиримидина (38) имеются два максимума поглощения при 220 ($\lg \epsilon$ 4,11) и 265 нм ($\lg \epsilon$ 3,61) (табл. 6, Прил.). В его ИК-спектре присутствуют полосы поглощения при 3400, 3345, 3145 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям гуанидиновой группировки, а также характерные для фторпиримидинов полосы поглощения (табл. 6, Прил.).

Авторами [68] был осуществлен щелочной гидролиз некоторых аминозамещенных дифторпиримидинов (30, 38) под действием двух эквивалентов гидроксида калия в 50 %-м водном ацетоне при 60 °C в течение 2 ч (схема 3). Так, синтезирован 2-бензиламино-4-гидрокси-6-фторпиримидин (40). В случае фторированных дибутиламинопиримидинов (28, 29) и 1-амино-адамантиламинопиримидина (32) провести щелочной гидролиз не удалось, по-видимому, вследствие их устойчивости к гидролизу, обусловленной очень низкой растворимостью в воде и ацетоне.

В спектре ЯМР ^{19}F 2-бензиламино-4-гидрокси-6-фторпиримидина (40) имеется сигнал C^6F при $-13,42$ м.д., в ИК-спектре появляется новая полоса поглощения карбонильной группы при 1680 см^{-1} (табл. 6.).

При проведении щелочного гидролиза 2-гуанидино-4,6-дифторпиримидина (38) следует учитывать, что гуанидиновая группировка гидролитически неустойчива, и гуанидинопиримидины омыляются при нагревании со щелочью, главным образом, до соответствующих уреидо-пиримидинов [6, 7]. Установлено, что гидролиз соединения (38) завершается при 65 °C через 2 ч и после нейтрализации реакционной смеси уксусной кислотой с выходом 35 % выделяется вещество, которое, по данным ТСХ, спектроскопии ПМР и элементного анализа

представляет собой трудно разделимую смесь 2-уреидо-4-гидрокси-6-фторпиримидина (41) и 6-фторурацила (42) (схема 3).

В спектре ПМР продукта гидролиза (38) имеется характерный для атома водорода в положении 5 кольца 6-фторурацила дублет при 5,35 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 6 Гц, а также уширенный сигнал C^5H 2-уреидо-4-гидрокси-6-фторпиримидина (41) при 4,7 м.д. и сигналы групп NH и NH_2 при 10 и 6,5 м.д. (табл. 6, Прил.).

О сохранении пиримидинового цикла в продукте щелочного гидролиза 2-гуанадино-4,6-дифторпиримидина (38) свидетельствует наличие интенсивного максимума поглощения при 265 нм ($\lg \epsilon$ 4,13) в УФ-спектре смеси продуктов реакции (41, 42) (в этаноле).

1.3.7. Синтез и свойства 2,4-дизамещенных 6-фторпиримидинов

Учитывая легкость протекания дизамещения в реакциях 2,4,6-трифторпиримидина (5) и 2- и 4-аминодифторпиримидинов (7, 9) с этиламином в ДМФА [66], более широко исследовали взаимодействие этих веществ с различными аминами [67]. 2,4-Диаминозамещенные 6-фторпиримидины с одинаковыми заместителями образуются в результате реакции 2,4,6-трифторпиримидина (5) с бутиламином, дибутиламином, бензиламином, морфолином, пиперидином, гексаметиленимином и пиперазином [68] (схема 4).

В 2,4,6-трифторпиримидине (5), по данным ГЖХ, при 50–60 °С и соотношении реагентов трифторпиримидин : амин, 1 : 5 полностью происходит замещение двух атомов фтора на остаток амина за 2–3 ч независимо от природы исходного амина. Первоначально на холоде соединение (5) практически мгновенно образует изомерные 2- и 4-аминозамещенные дифторпиримидины, а затем при нагревании и под действием избытка соответствующего амина протекает 2,4-дизамещение. Образовавшиеся продукты (43–49) осаждали избытком воды, при этом соединения (45–49) получены в виде кристаллов, а 2,4-бис(*n*-бутиламино)- (43) и -(дибутиламино)- (44) -6-фторпиримидины представляют собой маслообразные вещества. Выходы соединений (43–49) достигали 80–90 %. Избыток амина, необходимый для связывания выделяющегося в ходе реакции фторида водорода, также может быть заменен на эквивалентное количество соды или поташа. В указанных условиях продукты тризамещения не образовывались и, кроме того, не наблюдалось возникновение изомерных 2-фтор-4,6-диаминозамещенных пиримидинов, о чем свидетельствовали данные хроматографического анализа и значения химических сдвигов ядер ^{19}F , где обнаруживается единственный сигнал C^6F в области $-8 \div -13$ м.д. (табл. 7, Прил.).

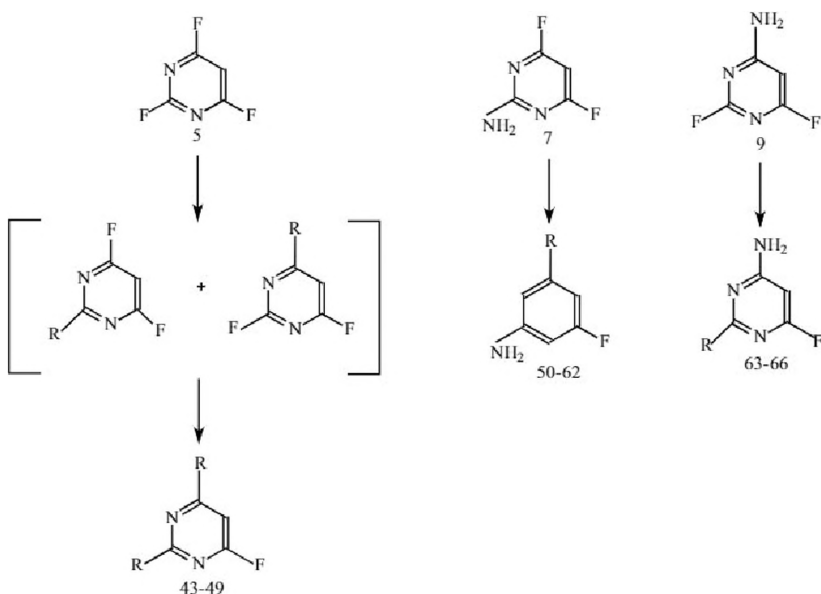


Схема 4

где R = NHBu (43, 53); NBu₂ (44, 54); NHCH₂Ph (45); морфолино- (46, 56); пиперидино- (47, 57); 1-азепанил- (48, 58); 1-пиперазинил- (49, 59); NHMe (50, 63); NMe₂ (51, 64); NEt₂ (52, 65); NHCH₂CH₂OH (60); NHNH₂ (61, 66); NH(CH₂)₃N(CH₃)₂ (62).

Для соединений (43–49) приведены аналитические данные (табл. 7, Прил.). Строение соединений (43–49) подтверждены физико-химическим анализом — ПМР, УФ и ИК спектроскопией (табл. 8, Прил.) [68]. УФ спектры растворов 2,4-диаминозамещенных 6-фторпиримидинов (43–49) в метаноле, как и соответствующие 2-аминозамещенные дифторпиримидины [66, 67], имеют характерные максимумы поглощения в области 220–240 нм (lgε 4,35–4,46) и 270–285 нм (lgε 4,01–4,05) [68].

ИК-спектры соединений (43–49) во многом сходны со спектрами 2-амино-замещенных дифторпиримидинов [66, 67]. Для них также характерны полосы поглощения при 1670–1510 (скелетные колебания цикла), 1187–1126 см⁻¹ (валентные колебания связи C-F). Для соединений (43, 45, 49) имеются характеристичные полосы поглощения при 3500–3120 см⁻¹, соответствующие колебаниям связи N-H, у производных 6-фторпиримидина с третичной аминогруппой (44, 46, 47, 48) они отсутствуют.

Сигнал протонов групп NH в спектрах ПМР соединений (43, 45, 49) проявляется в области 6,8–8,8 м.д. В спектрах соединений (43–49) наблюдаются также характерный дублет протона в положении C⁵ кольца в области 5,3–6,3 м.д. с J_{HH} 3 Гц и сигналы протонов радикалов у аминогрупп [115] (табл. 8, Прил.).

Самостоятельный интерес представлял синтез серии новых диаминопиримидинов со свободной аминогруппой в положениях 2 или 4 в качестве потенциальных биологически активных веществ. Кроме того, эти фторсодержащие аминопиримидины могут быть использованы как ценные полупродукты синтеза сульфамидных препаратов, способных проявлять бактериостатическое и гербицидное действие. В частности, некоторые из пиримидилсульфонилмочевин (ауст, классик и др.) нашли практическое применение для уничтожения сорняков и регулирования роста растений [4, 105].

Авторами [68] получены два ряда соединений — производных 2-амино- и 4-амино-6-фторпиримидинов (схема 4.). Условия проведения реакций и выделения соединений (50–66) аналогичны синтезу производных фторпиримидинов с одинаковыми аминозаместителями (43–49), с той лишь разницей, что молярное отношение аминодифторпиримидинов (7, 9) и амина несколько меньше и составляет 1 : 2 ÷ 3. Перечень аминов был расширен, поскольку выделение и очистка продуктов реакции не вызвала затруднений, (они осаждались в чистом виде из реакционного раствора в ДМФА избытком воды). Кроме первичных и вторичных алкиламинов и гетероциклических аминов, в реакцию вводились бифункциональные амины — гидразингидрат, пиперазин, 2-аминоэтанол, N,N-диметилтриметилендиамин. Таким образом, показана возможность введения в молекулы (7, 9) фрагментов различных аминов. Методами хроматографии и спектроскопии ЯМР ¹⁹F установлено, что все выбранные амины также, как и этиламин, легко реагируют с соединениями (7, 9) (50–60 °С, 2–3 ч), за исключением диизопропиламина и анилина, когда из реакции возвращался непрореагировавший дифторпиримидин, несмотря на повышение температуры и увеличение продолжительности реакции. Выходы продуктов в реакции, как правило, высоки (80–95 %) (табл. 9, Прил.). Снижение выходов происходило за счет высокой растворимости получаемых веществ в смеси диметилформамид — вода.

В спектрах ЯМР ¹⁹F 2-амино-4-Р-6-фторпиримидинов (50–62) сигнал атома фтора в положении 6 имеет химический сдвиг в области –11,7 ÷ –8,8 м.д., а у производных 4-амино-2-Р-6-фторпиримидинов (63–66) — при –11 ÷ –10 м.д. (табл. 10, Прил.).

При сравнении спектров ПМР 2-амино-4-аминозамещенных 6-фторпиримидинов (18, 50, 53, 55, 60–62) и 4-амино-2-аминозамещенных 6-фторпиримидинов (19, 63, 66), можно отметить, что в случае соединений (18, 50, 53, 55, 60–62) наблюдаются два сигнала, соответствующие группам NH и NH₂ с химическими сдвигами 6,3–6,4 и 7,1–8,8 м.д. соответственно. Напротив, 4-амино-2-аминозамещенных 6-фторпиримидины (19, 63, 66) имеют один суммарный сигнал протонов групп NH и NH₂ с химическим сдвигом 6,6–6,75 м.д. (табл. 10, Прил.). В спектрах гидразино-6-фторпиримидинов (61, 66) наблюдается дополнительный сигнал протонов группы NH₂ с химическим сдвигом 4,2 м.д. [115]. В остальном химические сдвиги, мультиплетность имеющихся сигналов протонов и соотношение их интенсивностей соответствуют указанным структурам соединений.

В ИК спектрах соединений (50–66) появляется полоса поглощения, лежащая в пределах 3270–3370 см⁻¹, относящаяся к колебаниям свободной группы NH₂ и отличающая их от спектров соединений (43–49).

Авторами [116] изучена таутомерия 4-гидрокси-2-метокси-5-фторпиримидина и выявлено, что он существует в растворах в двух оксоформах с сопряженным и изолированным расположением двойных связей в ядре. Последняя имеет структуру бетаина, доля которого высока в воде и трифторэтаноле. В кислой среде таутомерное соединение существует в виде бинарной равновесной смеси катионов в соотношении ≈ 1 : 1. Условием стабилизации таутомера цвиттер-ионной структуры в ряду 4-гидрокси-пиримидинов является способность окружающей среды к специфической сольватации бетаина посредством водородных связей.

1.3.8. Продукты взаимодействия 2,4,6-трифторпиримидинов с аминокислотами

Нуклеоаминокислоты выполняют важную роль в процессах биосинтеза нуклеиновых кислот, среди них найдены природные антибиотики и ростостимулирующие вещества. Объединение в одной молекуле свойств пиримидиновых оснований и аминокислот весьма перспективно для создания физиологически активных синтонов, из которых возможно конструирование высокоспецифичных антиметаболитов и ингибиторов ферментов, в частности, потенциальных противоопухолевых и противовирусных препаратов [83, 117].

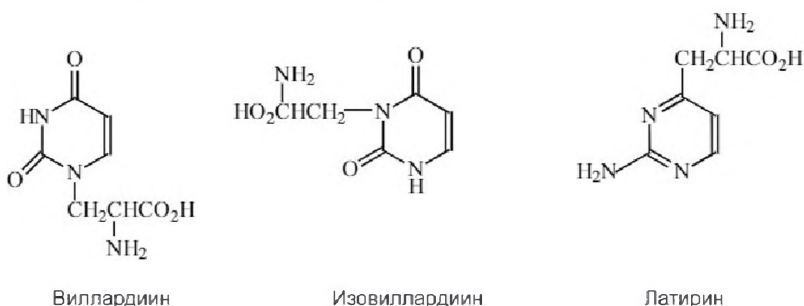
Сочетание пиримидинового ядра и остатка α-аминокислоты может быть реализовано путем включения пиримидинового цикла либо

в углеродный скелет α -аминокислоты (группа пиримидил- α -аминокислот), либо в α -аминогруппу последней (группа α -N-пиримидиламинокислот).

В группе пиримидил- α -аминокислот с учетом плоскости симметрии, проходящей через атомы C² и C⁵ ядра пиримидина, теоретически возможно существование следующих структурных типов:

- пиримидил-C²- α -аминокислоты;
- пиримидил-C⁴⁽⁶⁾- α -аминокислоты;
- пиримидил-C⁵- α -аминокислоты;
- пиримидил-N^{1или3}- α -аминокислоты.

Первоначально интерес исследователей к нуклеоаминокислотам был стимулирован обнаружением отдельных представителей этого класса в природе. Из растений были извлечены виллардин [L- β -(урацилил-N₁)- α -аланин], изовиллардин [β -(урацилил-N₃)- α -аланин] и латирин [β -(2-амино-4-пиримидил)- α -аланин]:

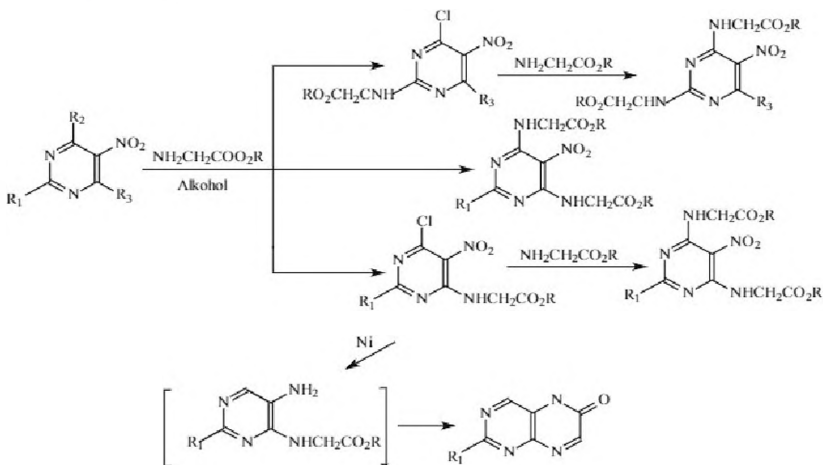


Данные биохимии свидетельствуют о существовании в биологических системах весьма тесных связей, объединяющих пиримидины и аминокислоты. Некоторые гетериламинокислоты встречаются в природе как антибиотики и как промежуточные продукты биосинтеза нуклеотидов (аденилсукцинат, гуанилпропионат). Необходимо также отметить большое значение в жизненноважных процессах природных гетероциклических аминокислот (например, пролина, триптофана, гистидина). Менее изучены гетероциклические аминокислоты небелкового происхождения, которые представляют интерес как антагонисты белкового и нуклеинового обмена.

В литературе известно несколько способов синтеза N-пиримидиламинокислот. Общий способ получения N-пиримидиламинокислот заключается во взаимодействии эфиров или солей аминокислот

с пиримидинами, содержащими активные галогены или псевдогалогенные группы.

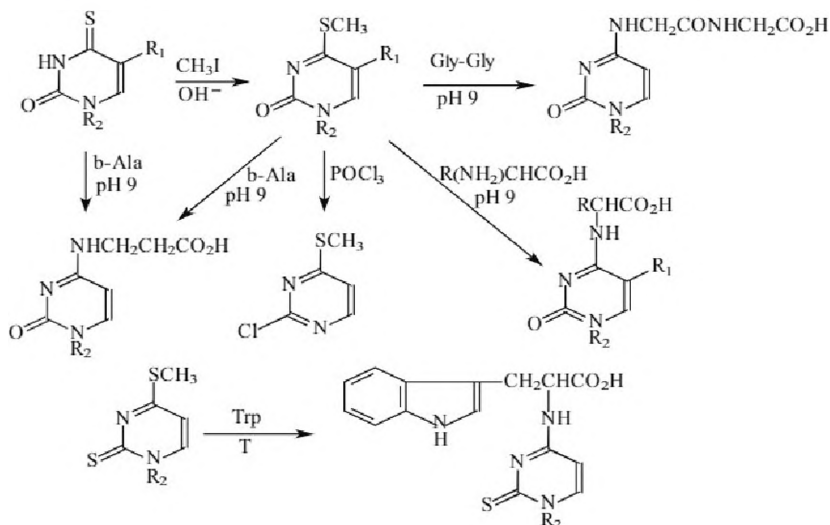
И. Р. Бун и У. Г. М. Джонс [7, 118] впервые синтезировали ряд α -N-[2- (или 4)-пиримидил- моно- и 2,4- (или 4,6)-ди]-глицинов взаимодействием 2,4-дихлор- или 5-нитро-4,6-дихлорпиримидинов при 0–80 °C с эфирами глицина в спирте. Нитрогруппа активирует галоген в пиримидиновом ядре, реакция протекает в мягких условиях и возможно введение как одного аминокислотного остатка в положение 4, так и двух аминокислотных остатков в положения 2 и 6. Осуществлен переход к птеридинам путем восстановления эфиров 5-нитро-4-пиримидилглицина водородом над никелем Ренея:



где R₁ = H, CH₃, NH₂, Cl; R₂ = H, NH₂, Cl; R₃ = H, CH₃, Cl; R = CH₃, C₂H₅.

Т. Уеда и Дж. Фокс [119] реакцией 4-метилтиопиримидин-2-она и его 2-тиоаналога с различными природными аминокислотами в бикарбонатном буфере получили большой ряд 1,2,5-замещенных N-[гидрокси- (или тио-) 4-пиримидил]аминокислот, содержащих остатки глицина, триптофана, аланина, фенилаланина и др., а также дипептидов. В интервале pH 8–9 аминокислоты существуют в некатионной форме, доступной для нуклеофильного замещения, поэтому большое значение оказывает pH среды: если реакция проводится при pH 7 и/или ниже (без добавления бикарбоната натрия), то происходит гидролиз метилтиогруппы и получаются, в основном, урацилы. При pH выше 10 реакция протекает

медленно вследствие диссоциации группы NHCO с образованием малореакционноспособной енольной формы пириимидина. Применив метод Фокса, С. Хофман с сотр. [120] синтезировали сериновое производное пириимидина. Исследована биологическая активность значительного числа экзоциклических N-замещенных производных цитозина и цитидина и, в первую очередь, их противоопухолевые свойства:

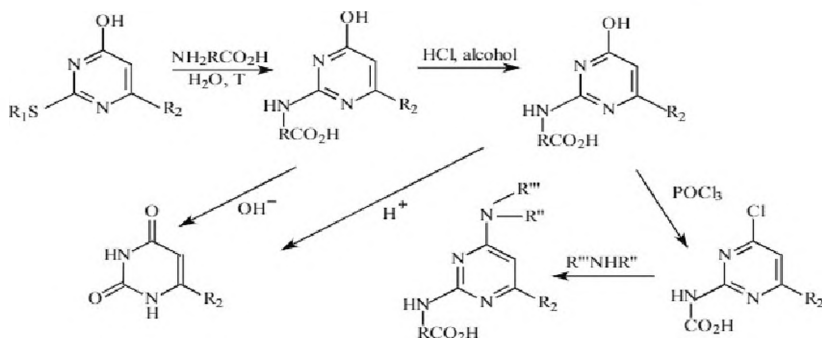


где $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{COOH}$; $\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{F}, \text{Br}, \text{I}$; $\text{R}_2 = \text{H}, \text{CH}_3$, 1- β -D-рибофуранозил, 1- β -D-2'-дезоксирiboфуранозил и их бензоаты.

В частности установлено, что N-(2-оксипириимидил-4)фенилаланин и соответствующие производные триптофана являются малотоксичными соединениями и обладают выраженным антилейкемическим действием [6]. Имеются сведения об угнетающем влиянии некоторых α -N-(пириимидил-4)аминокислот на рост определенных микроорганизмов [2].

И. Х. Фельдман и Чжун-цзи [121, 122] осуществили синтез изоцитозиновых производных взаимодействием 2-алкилтио-4-гидрокси-пириимидина с различными аминокислотами при длительном кипячении в воде. Легче всего вступают в реакцию глицин и *n*-амино-бензойная кислота, труднее — α -аминопропионовая кислота, а с серином, лейцином и глутаминовой кислотой образуется урацил (или метацил) как продукт гидролиза исходного соединения и возникающей

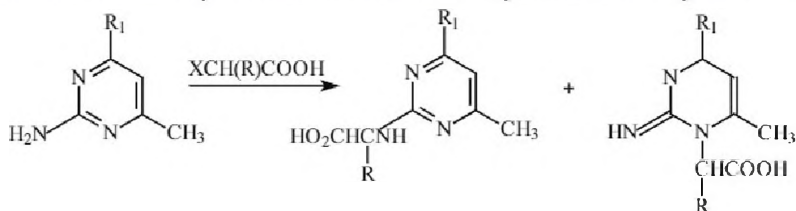
N-(2-пиримидил)-аминокислоты. О гидролитической неустойчивости свидетельствуют и опыты по этерификации N-(6-гидрокси-2-пиримидил)аминокислот, когда наблюдается отщепление аминокислоты и образование урацила. При действии хлороксида фосфора эфиры N-(4-гидрокси-2-пиримидил)-аминокислот были превращены в N-(4-хлор-2-пиримидил)-аминокислоты, которые при взаимодействии с аммиаком, диметил-амином, гидразином и этаноламином в запаянных трубках образовывали N-(4-аминозамещенные 2-пиримидил)-аминокислоты [122]:



где $R_1 = \text{CH}_3$ или C_2H_5 ; $R_2 = \text{H}$ или CH_3 ; $R = \text{CH}_2$, C_6H_4 , CHCH_3 , CH_2CH_2 ;

$R' = \text{C}_2\text{H}_5$; $R'', R''' = \text{H}$, CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, NH_2 .

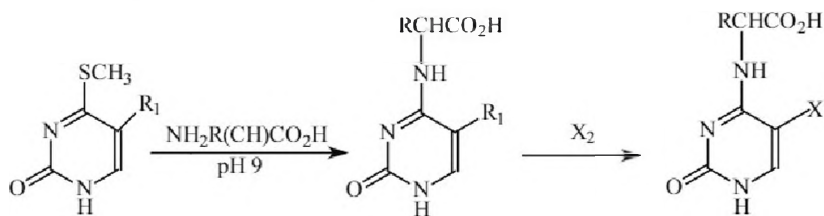
М. А. Прокофьев с сотр. [123] приводит другой способ получения α -N-(2-пиримидил)аминокислот путем алкилирования 2-аминопиримидинов α -галогеналифатическими кислотами при сплавлении реагентов:



где $R_1 = \text{X} = \text{Cl}$, Br ; $R = \text{H}$, CH_3 , C_2H_5 .

Как показали последующие исследования [119], эта реакция идет не-селективно и более того, алкилирование легче протекает по атомам азота кольца, чем по экзоциклической аминогруппе, вследствие ее протонирования в условиях синтеза. М. Ю. Лидак с сотр. [124–127] синтезировали широкий набор аминокислотных аналогов 5-галогенцитозинов,

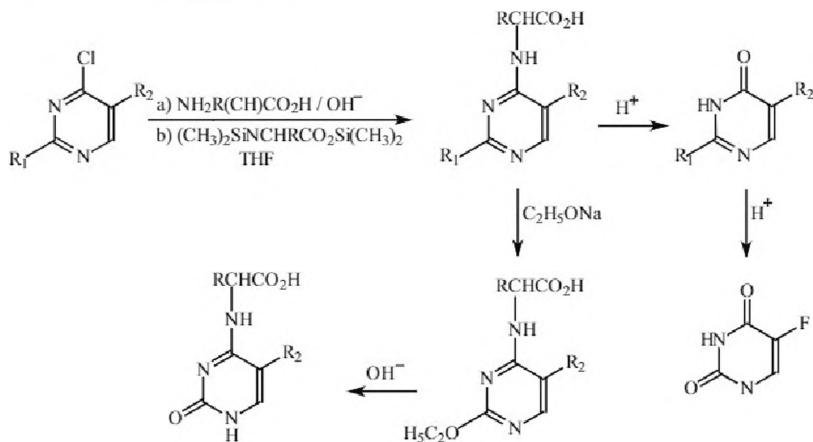
при этом использовались два независимых метода. В первом случае в реакцию с аминокислотами вводили 2-гидрокси-4-метилтиопиримидины в щелочной среде с последующим галогенированием образующихся α -N-(2-гидрокси-4-пиримидил)-аминокислот [124]:



где $\text{R}_1 = \text{H}$ или CH_3 ; $\text{R} = \text{H}$, CH_2COOH , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$; $\text{X} = \text{Br}$ или I .

Во втором случае осуществлено взаимодействие 2,4-дихлор-5-галогенил- и 4-хлор-2-этилтио-5-галогенпиримидинов с натриевыми солями аминокислот в водной среде, при этом на аминокислотный остаток замещается только атом хлора в положении 4.

При кислотном гидролизе N-(5-фтор-2-хлор-4-пиримидил)- и N-(5-фтор-2-этилтио-4-пиримидил)аминокислот легко протекает отщепление аминокислоты и образуется сначала соответствующие 4-гидрокси-5-фтор-2-хлорпиримидин, которые в более жестких условиях превращаются в 5-фторурацил:

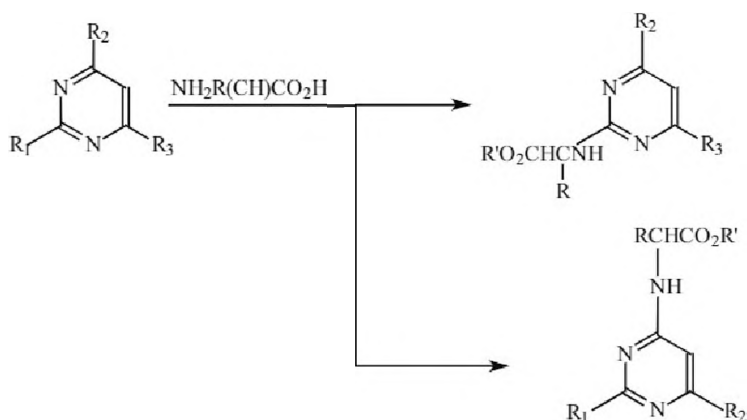


где $\text{R}_1 = \text{Cl}$ или SC_2H_5 ; $\text{R}_2 = \text{F}$, Br , I , CH_3 ; $\text{R} = \text{CH}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{NC}_8\text{H}_6$, $\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$.

Х. Балвег [128] показал возможность селективного ввода аминоконсодержащих остатков (лизина, гистимина и др. биогенных аминов) в положении 4 5-метил-2,4-дихлорпиримидина и изучил химические свойства N-(5-метил-2-хлор-4-пиримидил)аминопроизводных в реакциях алкоголиза, гидролиза и аминолиза. С. Хофман [120] успешно использовал триметилсилильные производные аминокислот в реакциях с 2-алкилтио-4-хлорпиримидином путем длительного кипячения в среде безводного тетрагидрофурана).

В работах [119, 123–127, 129, 131, 132] детально изучена канцеростатическая активность пиримидиламинокислот. Наибольший интерес представляют (5-фторурацил)аминокислоты, которые в эксперименте проявили значительное противоопухолевое действие [127].

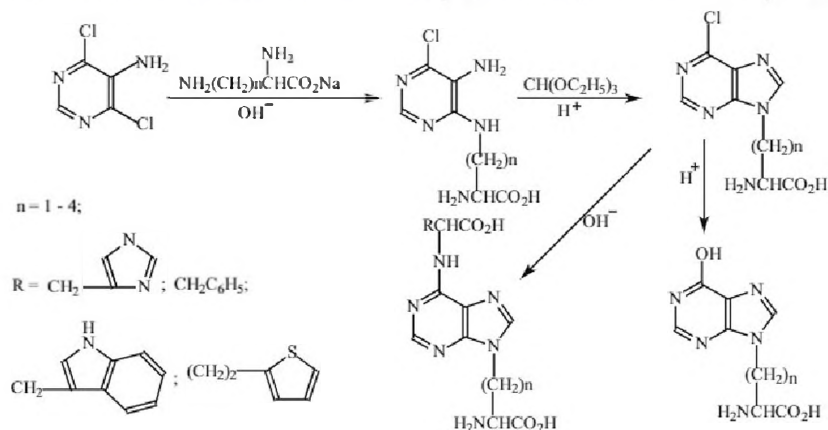
В рассмотренных выше примерах при получении N-пиримидиламинокислот реакция проводилась, главным образом, в щелочной среде с пиримидинами, содержащими активные атомы галогена или алкилмеркаптогруппы. Однако, 2-амино-6-метил-4-хлорпиримидин в этих условиях не реагирует с аминокислотами. В условиях кислотного катализа эту реакцию удалось осуществить. Так, в ранних работах П. Рой-Бурмана [133–135] конденсация 2-амино-4-хлор- и 2,4-дихлорпиримидинов с различными аминокислотами гладко проходила в воде в присутствии небольших количеств соляной кислоты:



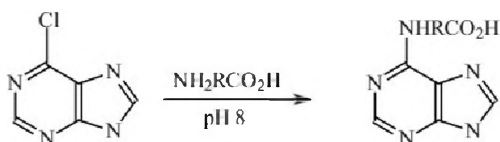
где $R_1, R_2 = \text{Cl}$ или NH_2 ; $R_3 = \text{Cl}$ или CH_3 ; $R = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R' = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$.

По мнению Ю. П. Швачкина [136] успех реакции в этом случае определяется тем фактом, что эффект аммонизации α -аминогруппы в кислой среде перекрывается эффектом активации галогенпиримидинов, которые в кислой среде существуют в пиримидиниевой форме, обеспечивающей наведение более высоких положительных зарядов на атомы углерода, соседние атому азота, и таким образом активность галогена в реакциях нуклеофильного замещения повышается.

Характерной особенностью синтеза N-(5-амино-6-пиримидил)-аминокислот является возможность формирования пуринового ядра за счет замыкания имидазольного кольца, протекающего по схеме [131, 132]:



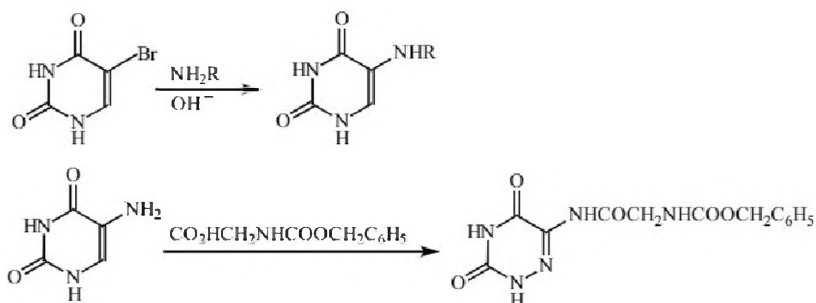
Так, конденсация 5-амино-4,6-дихлорпиримидина с α,ω -диамино-карбоновыми кислотами в метилцеллозольве в присутствии триэтиламина и последующей циклизацией N $_{\omega}$ -(5-амино-4-хлор-6-пиримидил)аминокислот ортомуравьиным эфиром привела к α -амино- ω -(6-хлор-9-пуридил)карбоновым кислотам, которые в свою очередь являются ключевыми веществами при получении производных α -амино- ω -(9-адепил)карбоновых кислот. Большая серия аминокислотных производных аденина получена также взаимодействием 6-хлорпурина с солями аминокислот при pH 8 [137]:



где $R = \text{CHCH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2, \text{CHCH}_2\text{CH}_3, \text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}, \text{CHCH}_2\text{SH}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}, \text{CH}_2, \text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}(\text{CH}_3)_4\text{NH}, \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2, \text{CHCH}_2\text{SCH}_3, \text{CH}(\text{CH}_2)_4, \text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{CHCH}_3\text{OH}, \text{CHCH}(\text{OH})\text{CH}_3, \text{CHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$.

На основе пиримидил- и пуриналаминокислот методом смешанных ангидридов были синтезированы соответствующие дипептиды [89, 138]. По имеющимся данным, пептиды глицил-, D,L-фенилаланил- и L-фенил-β-(2-меркапто-6-оксо-5-метилпиримидил-4)-α-аланин обладают по сравнению с соответствующей аминокислотой повышенной физиологической активностью и пониженной токсичностью. Они сильно ингибируют рост и синтез протеина мышинной карциномы Эрлиха [127].

В. П. Чернецкий с сотр. [139] осуществил синтез аминокислотных производных 6-азурацила взаимодействием 5-бром-6-азурацила с натриевыми солями аминокислот:



где $R = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}, \text{CHCH}_3\text{CO}_2\text{H}, \text{CHCH}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$.

Кроме того, карбодиминной конденсацией 5-амино-6-азурацила с карбобензоксилглицином получены дипептидные аналоги. Некоторые из (6-азурацилил-5)аминокислот проявили высокую росторегулирующую активность у растений [139].

Аналогичным способом синтезированы различные 2-(аминоацил)-аминопиримидины [140]. Высокую антибактерицидную активность проявил 2-α-аланин- и 2-L-фенилаланиламинопиримидины.

Авторами [141, 142] осуществлен синтез и изучены физико-химические свойства новой группы 2-, 4(6)- моно- и дифторзамещенных N-пиримидил-аминокислот.

Фторсодержащие N-пиримидиламинокислоты в литературе не описаны за исключением производных 5-фторурацила [119, 124]. Известно несколько способов получения N-пиримидиламинокислот. Из них наиболее удобным, на наш взгляд, является взаимодействие пиримидинов

с атомами галогена с аминокислотами, их солями или эфирами в присутствии основного акцептора [118]. Также известно [119], что в интервале pH 8–9 аминокислоты существуют в некаатионной форме, доступной для нуклеофильного замещения, поэтому большое значение оказывает pH среды. Ранее была показана высокая реакционная способность 2,4,6-трифторпиримидинов в реакциях нуклеофильного замещения [66–68].

В результате исследования установлено, что реакция 2,4,6-трифторпиримидинов (5, 6) с аминокислотами протекает в мягких условиях в карбонатном буферном растворе (pH 9) при эквимольном соотношении реагентов и температуре 20–50 °C в течение 2–3 ч. Исследование этих реакций проводилось при ТСХ контроле [142] (схема 5).

Вследствие неравноценности атомов фтора в положениях 2 и 4-трифторпиримидинов (5, 6), взаимодействие их с солями аминокислот при эквимольном отношении реагентов приводит к образованию смеси изомеров 2- и 4-замещенных N-дифторпиримидиламинокислот (67–98), выделяемых после нейтрализации реакционной массы муравьиной кислотой и экстракции этилацетатом с суммарным выходом 60–95 % (табл. 11, Прил.). При выборе способа выделения учитывалась как высокая чувствительность атомов фтора к кислотному гидролизу, так и кислотность карбоксильной группы аминокислоты. При использовании уксусной кислоты отмечалось неполное разрушение солей пиримидиламинокислот, а при подкислении минеральными кислотами (серной, соляной) может происходить протонирование по аминокислотному остатку и гидролиз атома фтора в пиримидиновом цикле, что существенно снижает выход конечных продуктов.

Аминирующими агентами являлись α -аминокислоты — глицин (Gly), *D*- α -аланин (Ala), *D*- α -аминомасляная кислота, *DL*-лейцин (Leu), *DL*- β -фенил- α -аланин (Phe), *DL*-метионин (Met), *D*-аспарагиновая кислота (Asp), *D*-аргинин (Arg), а также β -аланин (Ala), γ -аминомасляная и ϵ -аминокапроновая кислота.

Соотношение образующихся 2- и 4-фторпиримидиламинокислот (67–98) установлено по интегральным интенсивностям резонансных сигналов в спектрах ЯМР ^{19}F . В спектрах 2-изомеров обнаружен один интенсивный сигнал эквивалентных атомов фтора $\text{C}^{4,6}\text{F}$ в области $-19 \div -21$ м.д. (для аргинина при -25 м.д.), а у 4-изомеров — два сигнала в диапазоне $-29 \div -33,50$ м.д. (C^2F) и $-3 \div -10,6$ м.д. (C^6F) (табл. 11, Прил.). При взаимодействии трифторпиримидина (5) с аминокислотами 2-изомера (67, 71, 75, 77, 81, 83, 85, 87, 91, 95, 97) образуется в два раза больше, чем 4-изомера (68, 72, 76, 78, 82, 84, 86, 88, 92, 96, 98). Присутствие метильной группы в положении 5 трифторпиримидина (6) приводит

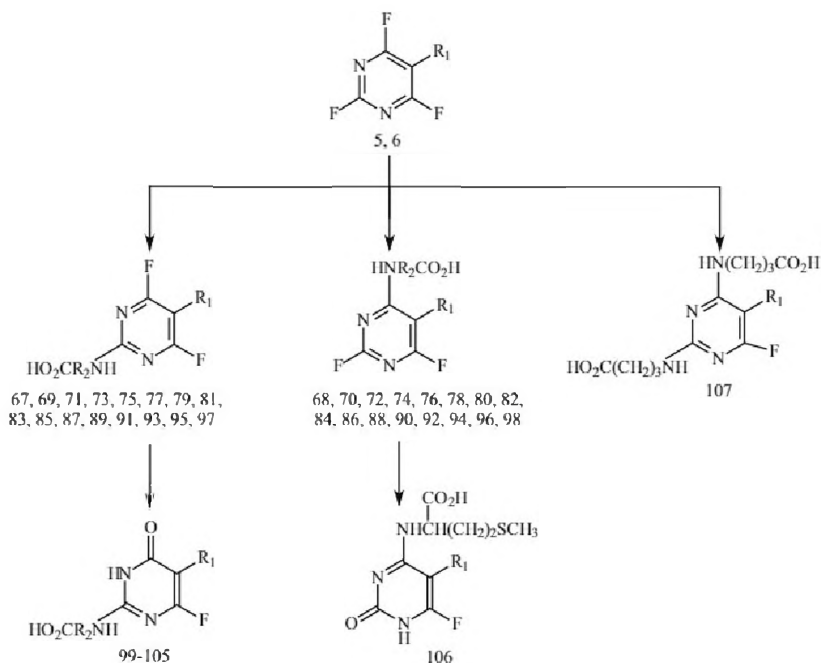


Схема 5

где $R_1 = \text{H}$ (5, 67, 68, 71, 72, 75–78, 83–88, 91, 92, 95–99, 101, 103, 105), CH_3 (69, 70, 73, 74, 79–82, 89, 90, 93, 94, 100, 102, 104), $R_2 = \text{CH}_3$ (67–70, 99, 100), $\text{CH}(\text{CH}_3)$ (71–74, 101, 102), CHCH_2CH_3 (75, 76), $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (77–80), CHCH_2Ph (81, 82), $\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$ (83, 840), $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (85, 86), $(\text{CH}_2)_2$ (87–90, 103, 104), $(\text{CH}_2)_3$ (91–94, 105), $(\text{CH}_2)_5$ (95, 96), $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)$ (97, 98).

к изменению соотношения 2-изомера (69, 73, 79, 89, 93) и 4-изомера (70, 74, 80, 90, 94) как 1 : 2.

Природа аминокислоты не оказывает существенного влияния на продолжительность и направление реакции с трифторпиридинами (5, 6). Вместе с тем имелись некоторые специфические особенности при выделении синтезированных веществ. Так, 2-изомеры (67, 69, 71, 73, 75, 87, 89, 91, 93) кристаллизуются из реакционной массы, а 4-изомеры (68, 70, 72, 74, 76, 88, 90, 92, 94) экстрагируются из водного раствора. В отличие от исходных аминокислот их производные пиримидиламинокислоты

(67–96) дают отрицательную реакцию с нингидрином. Смесь изомеров N-(4,6-дифтор-2-пиримидил)- (85) и N-(2,6-дифтор-4-пиримидил)- (86)-аспарагиновой кислоты, имеющих две карбоксигруппы, хорошо растворяется в воде, вследствие чего их выход после экстракции этилацетатом снижается (60 %) (табл. 13, Прил). DL-Лейцин, DL-β-фенил-α-аланин, DL-метионин и ε-аминокапроновая кислота — гидрофобны, поэтому соответствующие 2- и 4-пиримидиламинокислоты (77–80, 81–84, 95, 96) трудно растворимы в воде и образуются в виде вязких маслообразных веществ, которые либо экстрагировали этилацетатом, либо после промывания водой сушили в вакууме до полной кристаллизации. При разделении смеси N-(4,6-дифтор-2-пиримидил)- (83) и N-(2,6-дифтор-4-пиримидил)- (84)-метионина на хроматографической колонке с силикагелем Л 100/160μ (элюент хлороформ-метанол с градиентом от 1 до 15 %) происходило усложнение состава (по данным ТСХ). Результаты элементного анализа выделенных фракций продуктов указывали на элиминирование атомов фтора, а также на окисление метионина. Тем не менее при хроматографическом разделении удалось выделить с невысоким выходом N-(2-гидрокси-6-фтор-4-пиримидил)метионин (106), структура которого была доказана независимым синтезом.

Все рассмотренные аминокислоты содержали одну функциональную аминогруппу. Исключением является D-аргинин: $\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, в состав которого входят α-амино- и δ-гуанидиногруппы, обладающие различной реакционной способностью, что в случае взаимодействия с трифторпиримидином (5) могло бы привести к усложнению состава продуктов. Методами хроматографического и спектрального анализа установлено образовывание только двух изомерных веществ N-(4,6-дифтор-2-пиримидил)- (97) и N-(2,6-дифтор-4-пиримидил)- (98)-аргинина (выход 90 %) за счет взаимодействия с наиболее основной гуанидиновой группой. При взаимодействии соединений (97) и (98) с нингидрином появляется характерное сине-фиолетовое окрашивание, что указывает на присутствие свободной α-аминогруппы. После кристаллизации из ацетона смеси изомеров (97) и (98) с выходом 40 % выделено хроматографически чистое вещество N-(4,6-дифтор-2-пиримидил)аргинин (97), структура которого доказана аналитическими и спектральными данными (табл. 12 и 13, Прил.). В спектре ПМР соединения (97) имелись сигналы протонов гуанидинового фрагмента (группа NH при 8,5 и 8,8 м.д., α-NH₂ группа аргинина при 7,8 м.д., группы CH₂, CH при 3,1–3,5 м.д. и 1,02–1,7 м.д.), а также сигнал протона при атоме C⁵ пиримидинового кольца (6,15 м.д.). Некоторые спектральные характеристики

индивидуальных фторсодержащих N-пиримидиламинокислот приведены в табл. 13.

На примере взаимодействия смеси изомеров 2- и 4-дифтор-пиримидил- γ -аминомасляной кислоты (91, 92) или 2,4,6-трифтор-пиримидина (5) с избытком γ -аминомасляной кислоты при нагревании в диметилформамиде показана возможность введения в молекулу пиримидина второго аминокислотного остатка с образованием N-(6-фторпиримидин-2,4-диил)бис- γ -аминомасляной кислоты (107) (табл. 14 и 15, Прил.).

По аналогии с получением 6-фторцитозина и 6-фторизоцитозина [10], при щелочном гидролизе 2- и 4-дифторпиримидиламинокислот (67, 69, 71, 73, 84, 87, 89, 91) двумя эквивалентами КОН в водном ацетоне (70–80 °С, 1 ч) достигнуто селективное замещение одного из атомов фтора на гидроксильную группу и получена новая группа родственных фторпиримидинов (99–106) (табл. 14 и 15, Прил.).

УФ-спектры поглощения изомерных N-(дифтор-пиримидиламинокислот) подобны соответствующим модельным соединениям 2-амино-4,6-дифтор-пиримидину и 4-амино-2,6-дифтор-пиримидину и имеют максимумы поглощения при 235 нм и в области 265–275 нм для 2-изомеров, а у 4-изомеров длинноволновый максимум менее интенсивен, имеет гипсохромное смещение на 10–15 нм или вовсе отсутствует. Аналогичные спектральные характеристики имеют изомерные соединения (99–106) в сравнении с 6-фторцитозином и 6-фторизоцитозином (табл. 15, Прил.).

В спектрах ПМР N-(дифторпиримидил)аминокислот характерным является дублетный сигнал протона у атома C⁵ урацильного кольца с химическим сдвигом 6 м.д., расщепленный за счет спин-спиновой взаимодействия с атомом фтора в положении 6. У соединений серии N-(5-метилдифторпиримидил)аминокислот имеется синглетный сигнал CH₃ в области ~2 м.д. Интегральная интенсивность сигналов протонов соединений в области сильных полей (1–4 м.д.) указывает на присутствие в молекуле фрагмента аминокислоты с алкильными заместителями (табл. 12 и 15, Прил.).

Анализ ИК-спектров соединений (67–107) показал, что в высокочастотной области наблюдаются уширенные полосы поглощения в интервале 3380–3210 см⁻¹ (группа NH). В области валентных колебаний кратных связей присутствуют высокоинтенсивные полосы при 1750–1675; 1670–1635 см⁻¹, которые относятся к поглощению колебаний группы COOH, связей C=O и C=C. Связь C-F подтверждается интенсивной полосой валентных колебаний при 1227–1115 см⁻¹ (см. табл. 12 и 15, Прил.).

1.4. МАСС-СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ ПИРИМИДИНОВ

Систематическое изучение масс-спектров производных пириимидина проводится ввиду высокой и разносторонней активности этого класса соединений, а также других практически ценных свойств замещенных пириимидинов. Результаты работ различных авторов обобщены в атласе и монографии [6–8, 143] и других более поздних публикациях [98, 144–156], где установлены основные закономерности фрагментации соединений пириимидинового ряда.

В исследованиях по изучению состава продуктов аминолиза 2,4,6-трифторзамещенных пириимидинов (5, 6), а также изомерных 2-амино-4,6-дифтор-(7) и 4-амино-2,6-дифтор-(9)-пириимидинов использовался хромато-масс-спектрометрический метод. Идентификация образующихся веществ осуществлялась на основе изучения масс-спектров электронного удара (энергия ионизации 70 эВ) индивидуальных фторированных пириимидинов и других производных, представленных в табл. 16 и 17, Прил. В результате проанализированы масс-спектры ряда производных пириимидина, определены молекулярные массы соединений, величины относительных интенсивностей пиков важнейших осколочных ионов, которые приведены в табл. 18–20, Прил.

Исследование масс-спектров диазинов показало, что пириимидины и большинство его галоген-, алкил- и аминопроизводных в виде сопряженных систем обладают довольно высокой (W_M более 10 %) устойчивостью к электронному удару [144–146], что позволяет надежно фиксировать массу молекулярного иона. Так, относительная интенсивность молекулярного иона M^+ незамещенного пириимидина составляет 42 % и при диссоциации его последовательно отщепляются две молекулы цианистого водорода с возникновением осколочных ионов $[C_3H_3N]^+$ и $[C_2H_2]^+$, интенсивность которых составляет, соответственно, 15 и 16 % [147].

Деструкция молекулярных ионов трифтор-(5) и трихлор-(3)-пириимидинов происходит, в основном, по следующим трем направлениям [148]. Интересно, что в случае 2,4,6-трифторпириимидина (5) отмечено образование ионов $[M-HCN]^+$ (табл. 18), возникновение которых трудно объяснить без допущения перегруппировки атома фтора и водорода в исходных молекулярных ионах [148]. В спектрах 5-метил-2,4,6-трифтор- (6) и трихлор- (4) -пириимидинов можно проследить образование ионов, протекающее согласно формальной схеме (табл. 18, Прил.).

Интенсивность пиков осколочных ионов зависят от природы галогена в пиримидиновом ядре. Если для 5-метил-2,4,6-трихлорпиримидина (4) самым интенсивным пиком в спектре является пик осколочного иона $[M-XCN]^+$, то в случае 5-метил-2,4,6-трифторпиримидина (6) наиболее интенсивный пик соответствует иону $[M-H]^+$ (m/z 147) (табл. 18, Прил.). Кроме того, интенсивности линий ионов $[M-X-XCN]^+$ значительно отличаются у 5-метилтрихлор- (4) и трифтор- (6) -пиримидинов и их водородсодержащих аналогов (3, 5). В случае 2,4,6-трихлорпиримидина (3) интенсивность пика иона с m/z 86 равна 57 %, а для 2,4,6-трифторпиримидина (5) — 21 %. В спектре 5-метил-2,4,6-трихлорпиримидина (4) интенсивность пика иона с m/z 100 равна 36 %, а для 5-метил-2,4,6-трифторпиримидина (6) пик иона с m/z 84 вообще отсутствует. Это также свидетельствует о большей устойчивости молекулярных ионов фторпроизводных пиримидина (5, 6) к электронному удару по сравнению с хлорзамещенными аналогами (3, 4).

Масс-спектры 2- и 4-аминодигалогенопиримидинов характеризуются высокоинтенсивным пиком молекулярного иона, причем последний существует главным образом в иминной форме типа (А) и (Б) [7, 149, 150], определяющей направление распада.



При этом наиболее вероятен разрыв связи между гетероатомом кольца и углеродом, связанным иминной группой.

Считается, что практически невозможно различить изомерные 2,4- и 4,6-дихлорзамещенные пиримидины, взятые для определения по отдельности [151]. Аналогичные заключения сделаны и для производных дифторпиримидина [148]. Однако, при детальном сопоставлении масс-спектров двух пар изомерных аминзамещенных дифторпиримидинов (7, 9, 11–14, 108–111) нами установлены некоторые закономерности их фрагментации, позволяющие идентифицировать изомеры, судить о типе и местоположении аминзаместителя. Так, для 4-амино-2,6-дифторпиримидина (9) интенсивность пиков ионов $[M-R^{(4)}]^+$ с m/z 112 и $[M-R^{(4)}CN]^+$ с m/z 86 в два раза больше, чем у 2-амино-4,6-дифторпиримидина (7). Фрагментация 2,4- и 4,6-дифторпиримидинов

(11–14, 108–111), имеющих алкиламиногруппы, происходит в соответствии с принципом α -распада [151, 152], согласно которому первоначально протекает разрыв какой-либо C–N связи, а затем реализуются потери заместителей, (причем R^2 в большей степени, чем R^1), RCN-фрагмента ($R^1CN > R^2CN$) и их сочетание. В частности, в случае этиламинодифторпиримидинов (11–14) интенсивность пиков осколочных ионов $(M-29)^+$, соответствующих отрыву радикала C_2H_4 в 3–7 раз выше, если этиламиногруппа находится у атома C^4 по сравнению с замещением по атому C^2 (табл. 19, Прил.). Изомерные метиламинодифторпиримидины (108, 109) можно различить по большим интенсивностям пиков осколочных ионов $[M-H]^+$, $[M-NCH_3]^+$ (m/z 115) и $[M-NCH_3CN]^+$ (m/z 89), которые характерны для замещения по атому C^2 . Для 2-бензиламино-4,6-дифторпиримидина (30) самым интенсивным пиком в спектре является пик иона $[C_7H_7]^+$ с m/z 91, что характерно для фрагментации соединений с ариламинозаместителями [146].

Направление распада и интенсивность пиков осколочных ионов зависят от взаимного расположения заместителей в диамино-6-фторпиримидинах (15, 16, 18, 19, 50–52, 63–65, 112). При сопоставлении масс-спектров пар изомерных 2- и 4-амино(алкиламино)-6-фторпиримидинов (18 и 19, 50 и 63, 51 и 64, 52 и 65) большая интенсивность осколочного иона $[M-R^{2(4)}]^+$ соответствует наличию алкиламинозаместителя у атома C^4 (табл. 20, Прил.).

Так, для производных пиримидина, содержащих метил- (50, 63, 108, 109), диметил- (51, 64, 110, 111), этил- (11–16, 18, 19) и диэтил- (52) -аминозаместители на первом этапе фрагментации, характерна потеря атома водорода из молекулярного иона [145, 153] (табл. 19 и 20, Прил.) за исключением 4-амино-2-диэтиламино-6-фторпиримидина (65). Известно, что диссоциация пиримидинов, содержащих диметиламиногруппу (51, 64, 108, 109), сопровождается сначала миграцией атома водорода к атому азота кольца с последующим отщеплением NCH_3 радикала [154, 155], это определяет высокоинтенсивный пик иона $(M-29)^+$.

Кроме того, C^2 -замещенные изомеры (108, 110) можно отличить от C^4 -замещенных аналогов (109, 111) по большим интенсивностям пиков осколочных ионов $[M-H]^+$, $[M-R^1]^+$ (m/z 89) (табл. 19, Прил.).

При наличии в алкиламинозаместителе пиримидинов (11–14, 15, 16, 18, 19, 51, 52, 64, 65, 110, 111) более одной метильной группы определяющую роль начинают играть α - или β -расщепление боковой цепи по отношению к атому азота аминного остатка [145, 152, 155, 156], вследствие чего самым интенсивным становится пик иона $[M-CH_3]^+$ и в большинстве случаев интенсивность его достигает 100 %. Характер фрагментации

боковой цепи определяется ее положением в кольце пиримидина и потому является ценным признаком выяснения местоположения заместителя.

Элиминирование атомов фтора не наблюдается в случае диалкиламинофторпиримидинов (18, 19, 50–52, 63–65), а для дифторалкиламинопиримидинов (11–14, 108–110) интенсивность пиков ионов, соответствующих потере атомов фтора не превышает 3 %.

1.5. ГИДРОЛИТИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ ДИФТОРПИРИМИДИНОВ

Гидролитическая устойчивость является важной характеристикой фторпиримидинов. Установление кинетических закономерностей гидролиза фторированных пиримидинов представляет не только теоретический интерес, но и необходимо для их практического использования как эффективных средств защиты растений от возбудителей болезней.

В литературе имеются немногочисленные данные по гидролитической устойчивости фторпиримидинов. Известно, что фторпиримидины чувствительны к действию протонов кислот. Изучение кислотного гидролиза 2,4,6-трифторпиримидина выявило, что реакция является автокаталитической и протекает неселективно. Это подтверждается сложным составом образующихся промежуточных продуктов [97]. Опубликованы количественные данные по кислотному гидролизу 6-фторпроизводных некоторых аналогов нуклеиновых оснований — 6-фторурацила, 6-фтортимина, 6-фторцитозина и 6-фторизоцитозина [157]. Установлено, что в разбавленной соляной кислоте происходит гидролиз этих соединений с образованием соответствующих производных барбитуровой кислоты и 2-амино-4,6-диоксипиримидина, 6-аминоурацила, причем скорость гидролиза зависит от природы заместителей в пиримидиновом кольце и pH среды. Наличие электронодонорной метильной группы в положении 5 пиримидинового кольца (в случае 6-фтортимина) приводит к увеличению (в 4 раза) периода полураспада по сравнению с 6-фторурацилом (pH 1, 7 ч). Напротив, период полупревращения 6-фторурацила в условиях кислотного гидролиза значительно превышает (в 45 раз) период полупревращения 6-фторцитозина. В этих условиях 6-фторцитозин находится, в основном, в протонированной форме, которая значительно более электрофильна. Обнаружена устойчивость указанных фторпиримидинов к гидролизу в системах, моделирующих ионный состав плазмы крови и кишечного сока [70].

Нами [158] исследована гидролитическая устойчивость ряда фторпиримидинов с различными аминозаместителями в положении 2 и 4 пиримидинового кольца (11, 12, 30, 34, 67, 68, 108, 110, 111) [66, 67] в сопоставлении с модельными 2- и 4-аминодифторпиримидинами (7–10) [99] в интервале pH 1,4–12,5 при 20 °C [158]. Для измерений гидролитической устойчивости использована модифицированная методика определения концентрации фторид-иона с помощью фторселективного электрода. Ввиду плохой растворимости большинства соединений в воде использовали водно-метанольные растворы щелочей, кислот и буферных составов с pH 12,5 (0,1 н. NaOH), pH 1,4 (0,1 н. HCl), pH 7,7–11 (боратный), pH 4,9–6,6 (цитратный) и pH 4,8–8 (фосфатный). В диапазоне pH 4–9 и температуре 20 °C все испытуемые соединения гидролитически относительно устойчивы (менее 1 % вещества гидролизуются за 3 ч). При pH выше 10 скорость гидролиза резко возрастает. На примере щелочного гидролиза 2-амино-4,6-дифторпиримидина (7) в 50 %-м водном метаноле (pH 12,5) при 20 ± 0,2 °C дифференциальным методом Вант-Гоффа [159] определен концентрационный порядок реакции по субстрату, который оказался равным единице. Так как концентрация гидроксил-ионов в растворе была постоянная и в кинетическом понятии бесконечно большая, то расчет константы скорости гидролиза производили по уравнению I-го порядка [159].

$$k = \frac{1}{\tau} \ln \frac{c_{\infty}}{c_{\infty} - c_p}.$$

Здесь c_{∞} — концентрация фторид-иона при полном гидролизе субстрата; c_p — концентрация фторид-иона в момент времени τ .

По экспериментальным данным были построены кинетические кривые для всех перечисленных соединений при pH 12,5 и температуре 20 °C (рис. 3), рассчитаны константы скорости (k) щелочного гидролиза (табл. 21, Прил.). Периоды полураспада ($\tau_{1/2}$) варьируют от 951 с (34) до 4620 с (10). Установлено, что щелочной гидролиз дифторпиримидинов протекает ступенчато. Состав гидролизата определяли качественно методом тонкослойной хроматографии со свидетелями — модельными соединениями (моноокси- и диокси-аминозамещенными пиримидинами).

На основании полученных данных оценено влияние заместителей на скорость гидролиза атомов фтора в ядре пиримидина. Константы скорости гидролиза для серии 2-аминозамещенных пиримидинов возрастают в ряду: 5-метил-2-этиламино- (12) < 2-бензиламино- (30) < 2-диметиламино- (110) < 5-метил-2-амино- (8) < 2-амино- (7) < 2-этиламино- (11) < 2-метиламино- (108) < 2-(карбоксиметил)амино- (67) <

< 2-морфолино- (34). Подвижность же атома фтора в положении 2 увеличивается в ряду: 5-метил-4-амино- (10) < 4-(карбоксиметил)-амино- (68) < 4-диметиламино- (111) < 4-амино- (9).

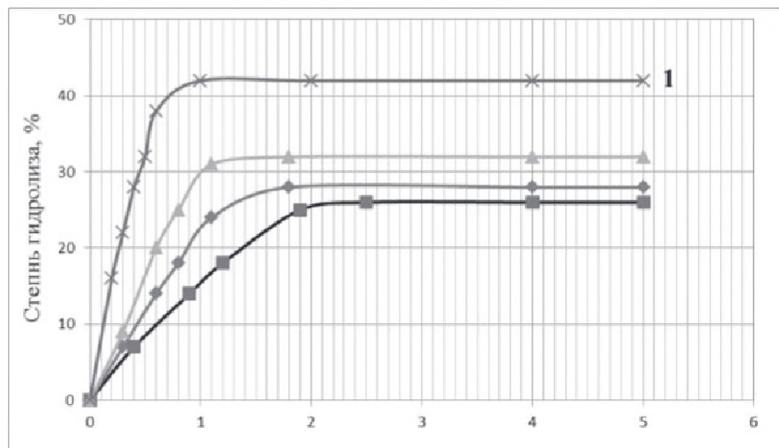


Рис. 3. Кинетические кривые щелочного гидролиза в 50 %-м водном метаноле при $C \ 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $20 \pm 0,2$ °С, 0,1 н. NaOH:
 1 — 4-амино-2,6-дифторпиримидин (9); 2 — 2-амино-4,6-дифторпиримидин (7);
 3 — 2-амино-5-амино-4,6-дифторпиримидин (8);
 4 — 4-амино-5-метил-2,6-дифторпиримидин (10)

Таким образом, 2-аминозамещенные 4,6-дифторпиримидины (7, 8, 11, 12, 30, 34, 67, 108, 110) легче подвергаются щелочному гидролизу, чем 4-аминозамещенные 2,6-дифторпиримидины (9, 10, 68, 111). Это подтверждает вывод о том, что в условиях щелочного гидролиза прежде всего гидролизует атом фтора в положении 4 пиримидинового кольца [66, 67]. Производные фторпиримидина, содержащие в положении 5 пиримидинового цикла метильную группу (8, 10, 12), гидролитически более устойчивы, чем их водородные аналоги, вследствие стабилизирующего эффекта электроно-донорной метильной группы на атом фтора в положении 4.

В 0,1 н. соляной кислоте в 50 %-м метаноле аминзамещенные дифторпиримидины (7, 9–11, 30, 110, 111) при 20 °С гидролизуются очень медленно: $\tau_{1/2}$ 274 ч для 2-диметиламино-4,6-дифторпиримидина (108) °С повышением температуры скорость возрастает незначительно. Характер кинетических кривых (рис. 4) свидетельствует о неселективности кислотного гидролиза.

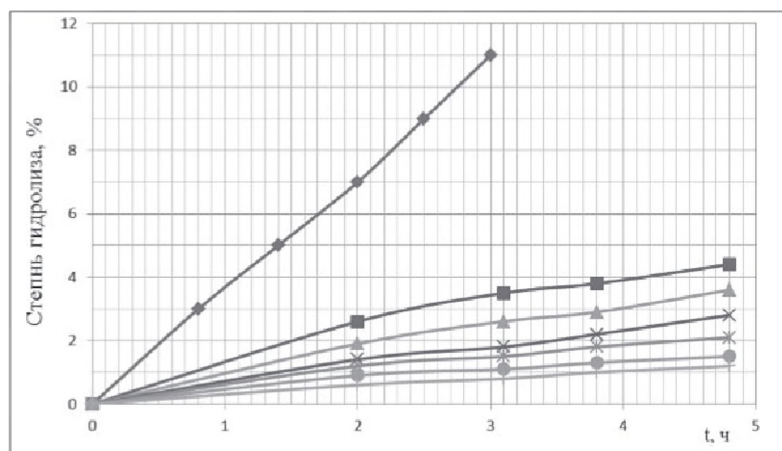


Рис. 4. Кинетические зависимости кислотного гидролиза в 50 %-м водном метаноле при $C \cdot 10^{-3}$ моль/л, $20 \pm 0,2$ °С, 0,1 н. НСl:

- 1 — 2-амино-5-метил-4,6-дифторпиридин (8); 2 — 2-амино-4,6-дифторпиридин (7), 3 — 4-амино-5-метил-2,6-дифторпиридин (10), 4 — 4-амино-2,6-дифторпиридин (9); 5 — 4-диметиламино-2,6-дифторпиридин (111); 6 — 2-этиламино-4,6-дифторпиридин (11); 7 — 2-диметиламино-4,6-дифторпиридин (110)

На примере 2,4-диамино-6-фторпиридина (112) показано, что ди-аминозамещенные 6-фторпиридины при pH 1–12,5 гидролитически устойчивы гораздо в большей степени, чем соответствующие аминодифторпиридины: менее 1 % вещества гидролизуются за 5 ч.

На основании полученных данных можно заключить, что рассмотренные фтораминосодержащие пиридины являются устойчивыми к химическому гидролизу при нейтральных значениях pH и температуре 20 °С.

ГЛАВА 2

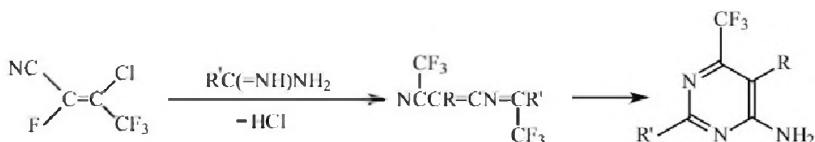
ПЕРФТОРЗАМЕЩЕННЫЕ 1,3-ДИАЗИНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

2.1. ЦИКЛИЗАЦИЯ КАК СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕРФТОРЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИНОВ

2.1.1. Синтез перфторзамещенных пиримидинов из фторсодержащих амидинов и нитрилов

Одним из способов введения перфторированного заместителя в гетерокольцо являются реакции 1,3-дикарбонильных соединений с фторсодержащими амидинами. Примером может служить синтез, 4-метил-2-(2,2-дихлор-1,1-дифторэтил)-6-хлорпиримидина из 2,2-дифтор-3,3-дихлорпропионамидацетата и этоксиацетилацетона конденсацией в щелочной среде при 27 °С через стадию образования 4-метил-2-(2,2-дихлор-1,1-дифторэтил)-пиримидин-6(1H)-она с последующей обработкой последнего смесью PCl_5 с POCl_3 (100 °С, 8 ч), выход составил 57 % [160].

Заслуживает внимания метод синтеза фторсодержащих пиримидинов с использованием двух фторсодержащих фрагментов, предложенный Л. М. Ягупольским с сотр. [161]: 1,1-дициано- и 1-трифторметил-1-циано-2-хлор-2-трифторметилэтилены легко образовывали циклические продукты в эфире с амидинами трифтор- или трихлоруксусной кислот в течение 1 ч (выходы 57–66 %).



где $R = CN$; $R = SCF_3$; $R' = CCl_3$; $R' = CF_3$.

Запатентован [162] способ получения 4-гидрокси-6-трифторметилпиримидина взаимодействием соли формамидина

$HC(=NH)NH_2R \cdot HX$, где $(HX = OAc, Cl)$

с алкилтрифторметилацетилацетатами CF_3COCH_2-COOR ($R = C_{1-4}$) в спирте в присутствии карбоната (K, Na или NH_4) при $40-65^\circ C$ 5–24 ч, продукты реакции выделяли при pH 2–4 с высокими выходами (58–93 %).

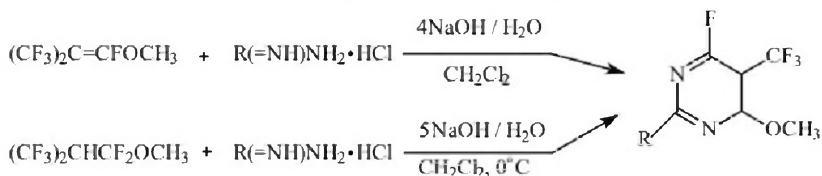
Сообщалось, что метиленовое производное взаимодействует с трифторацетонитрилом, образуя соответствующий 2-трифторметиленамин [163, 164]. Также имеются сведения [165, 166] о конденсации трифторацетонитрила с енаминами или инаминами с образованием соответствующих 2,4-бистрифторметилпиримидинов. Однако, ранее трифторацетонитрил не использовали для синтеза урацилов. Ю. Л. Синг и Л. Ф. Ли [167] обработкой N-(цианоацетил)уретана гидридом натрия в 1,2-диметоксиэтаноле ($35-45^\circ C$, 30 мин) и последующим взаимодействием образовавшегося аниона с трифторацетонитрилом (5,5 ч) синтезировали 5-циано-6-трифторметилурацил (75 %).

М. В. Вовк с сотр. [168] получили производные 2-арил-2-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-онов (59–78 %) реакцией 1-арил-2,2,2-трифтор-этилизотиоцианатов с этиловым эфиром β -N-метиламинокротоновой кислоты при комнатной температуре в течение 3 ч.

2.2.2. Использование фторсодержащих карбонильных фрагментов для конструирования пиримидинового цикла

Ю. Иноию с сотр. [169] предложили способ синтеза производных 5-трифторметилпиримидина из перфтор(2-метилпропена) (октафторизобутена) (ПФИ), являющегося основным побочным продуктом в производстве гексафторпропена. Практическое использование ПФИ, как известно, ограничивалось до недавнего времени его высокой токсичностью. Л. И. Кнунянцем с сотр. [170] было показано, что метокси-2-N-перфтор(2-метилпропен) — аддукт ПФИ с метанолом — является малотоксичным и синтетически доступным соединением. Результатом исследований явился синтез 2-метил-4-фтор-5-трифторметил-6-метоксипиримидина (68–69 %) при взаимодействии метокси-2-N-перфтор(2-метилпропена)

и метокси-2-*H*-перфтор(2-метилпропана) с ацетамидином в присутствии NaOH в CH₂Cl₂. Применение катализатора межфазного переноса (бензил-триэтиламмоний хлорида), как было отмечено, не оказывал существенного влияния на выход и продолжительность процесса (выход 72 %).



где R = CH₃, Ph.

Аналогично бензиламин образует 2-фенил-4-фтор-5-трифторметил-6-метоксипиримидин. В случае использования в качестве исходного соединения метокси-2-*H*-перфтор(2-метилпропена) конечный пиримидин получали при комнатной температуре в течение 30 мин безприменения межфазного катализатора с выходом 98 %. Реакцию гидрохлорида бензиламина с метокси-2-*H*-перфтор(2-метилпропаном) проводили в растворе гидроокиси натрия в CH₂Cl₂ при 0 °C 30 мин в присутствии каталитических количеств бензотриэтиламмоний хлорида, выход пиримидина достигал 92 %. Поскольку атом фтора в положении 4 является чувствительным к нуклеофильному замещению, вследствие активирующего влияния атомов азота кольца и трифторметильной группы в положении 5, были синтезированы производные пропиламино-, диэтиламино-, бензиламино-, метокси-, этокси-, пропокси- и фенокси-пиримидина.

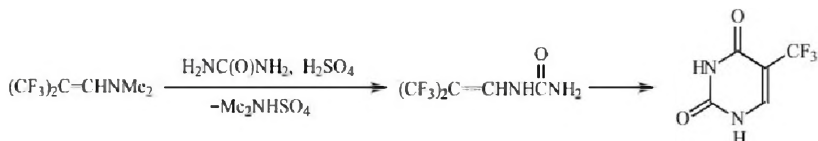
В развитие исследований по утилизации ПФИ авторы [171] провели синтез производных урацила: 1,3-диметил-2,3-дигидро-5-трифторметил-6-фтор-2-тио-4(1*H*)-пиримидинона и 1,3-диметил-5-трифторметил-6-фтор-2,4-(1*H*,3*H*)-пиримидинона из перфторангидрида 2-*H*-перфтор(2-метилпропионовой) кислоты, который образуется из метокси-2-*H*-перфтор(2-метилпропана) (триэтиламин, т.комн., диглим, 7 ч) [172].

Циклизация в результате дегидрофторирования 1-[2-*H*-перфтор(2-метилпропаноил)]-1,3-диметилтиомочевины в присутствии двух эквивалентов триэтиламина (CH₂Cl₂, т.комн., 3 ч) и последующей межмолекулярной реакции присоединения-отщепления приводила к образованию 1,3-диметил-2,3-дигидро-5-трифторметил-6-фтор-2-тио-4(1*H*)-пиримидинона (99 %). Реакцию фторангидрида 2-*H*-перфтор(2-метилпропановой) кислоты с 1,3-диметил-мочвиной проводили аналогично. В этом случае продуктами явились 1-[2-*H*-перфтор(2-метилпропаноил)]-1,3-диметилмочевина и

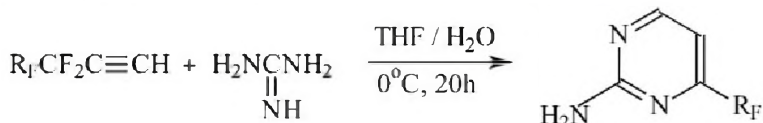
1,3-диметил-5-трифтор-метил-6-фтор-2,4- (1*H*,3*H*)-пиримидинон (соотношение 45 : 55). Выделенная перфторацилмочевина в результате циклизации в присутствии триэтиламина приводила к 5-трифторзамещенному урацилу (суммарный выход 42 % к исходному метиловому эфиру).

Ю. Иноию с соавт. [173] также разработали одностадийный способ приготовления производных 2-алкилтио-5-трифторметил-6-фтор-3,4-дигидро-4(3*H*)-пиримидинонов (Alk = Me, Et, Pr, Bu) (74–83 %) из аддукта ПФИ — метокси-2*H*-перфтор(2-метилпропана) с *S*-алкилизомочевинной в присутствии триэтиламина в ДМФА (20 °C, 1 ч).

Российскими учеными [174] разработан новый метод получения 5-трифторметилурацила, образующегося в результате циклизации *N*-(3,3,3-трифтор-2-трифторметилпроп-1-енил)мочевины — продукта взаимодействия *N*-(3,3,3-трифтор-2-трифторметилпроп-1-енил)-диметиламина (производное ПФИ) с мочевиной в присутствии серной кислоты.



Французскими исследователями [175] осуществлен одностадийный синтез перфторалкилзамещенных пиримидинов. Реакцию проводили аналогично присоединению первичных [176] и вторичных [177] аминов к *F*-алкилацетиленам (фторалкинам). В результате взаимодействия в мягких условиях образуются *F*-алкиленимины или енамины соответственно, и последующий гидролиз последних приводит, главным образом, к *N*-моно- или *N,N*-дизамещенные *F*-алкиленаминокетонам. При взаимодействии гуанидина с перфторалкилацетиленами (перфторалкинами) образуются 2-амино-4-перфтор-алкилпиримидины:

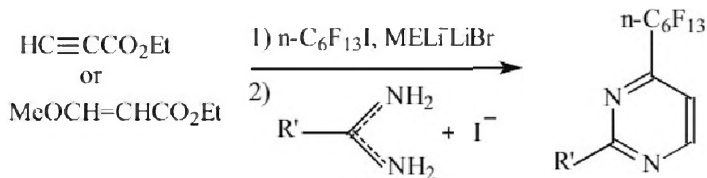


где $\text{R}_\text{F} = \text{C}_5\text{F}_{11}$ (30 %), C_7F_{15} (32 %).

В работе [23] представлен метод получения перфторалкилтетрагидропиримидинов и перфторалкилпиримидинов при взаимодействии винильных и ацетиленовых перфторалкилкетонов, эфиров с солями тиомочевины или амидина. Перфторалкилированные производные лития, полученные из перфторалкилиодидов и метиллития, реагируют

с метилакрилатом до образования *gem*-ацеталей соответствующих перфторалкилированных винилкетонов ($R_F = C_nF_{2n+1}$, где $n = 2, 4, 6, 8$). Перфторалкилированные винилкетоны, часто димеризуются или взаимодействуют с нуклеофилом, если он присутствует в реакционной смеси. Таким образом, при использовании соли тиомочевинки как бидентного нуклеофила, перфторалкилированные винилкетоны в значительной степени конвертируются в тетрагидропиримидины с выходами 72–98 %. Аналогично используют гидрохлорид амидинов для получения 2-алкил-тетрагидропиримидинов с выходами 61–77 %.

Подобная реакция этилпропиолята с перфторгексилитом лития и последующим введением солей тиомочевинки приводит к образованию 2-(3-бутилтио)- и 2-этилтио-4-перфторгексилпиримидина с выходами 27 и 30 % соответственно [23].

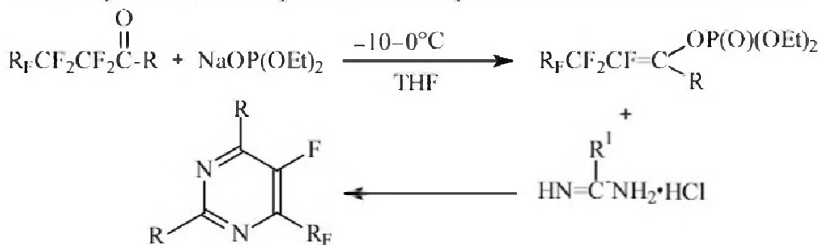


где $\text{R}' = \text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{S, EtS}$.

2-(3-Бутилтио)пиримидин получен похожей процедурой из 3-метоксикарилата с низким выходом — 9 % [23].

Фторированные тозилаты енолов, получаемые из коммерческого 2,2,3,3-тетрафторпропанола, реагируют с бифункциональными азотсодержащими нуклеофилами, например амидинами, образуя 2,4-дизамещенные 5-фтор-пиримидины [14].

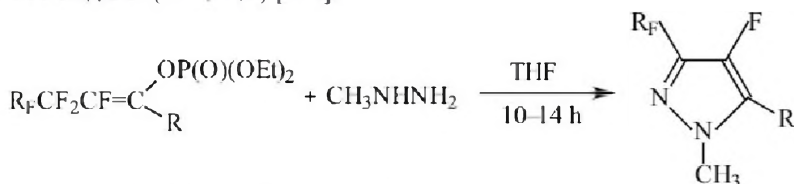
Т. Исихара с сотр. [178] обнаружили, что 1-замещенные перфторалкил-фосфаты легко образуются из перфторалкилкетонов и могут быть использованы как синтоны для создания различных фторсодержащих производных пиримидина и пиразола с высокими выходами.



где $\text{R}_F = \text{CF}_3; \text{CF}_3(\text{CF}_2)_4$.

Фосфаты енолов при взаимодействии с гидрохлоридами амидинов в присутствии основания (NaNH , NaOCH_3 , K_2CO_3 , KOH) в ТГФ или водн. ТГФ (т.комн., 3–12 ч) образуются 4-алкил-5-фтор-6-перфторалкилпиримидины с высокими выходами (50–88 %). В реакции использовались формамидин, ацетамидин, бензамидин и гидрохлорид гуанидина. Большое значение имеет тот факт, что фосфаты енолов действуют как синтетические эквиваленты перфторалкенил-1-кетон ов ($\text{R}_\text{F}\text{CF}=\text{CFCOR}$) в реакции, поскольку последние соединения труднодоступны [178].

Было обнаружено, что обработка перфторалкенилфосфаты метилгидразином (2 экв.) в ТГФ при комнатной температуре приводило к соответствующим перфторалкилзамещенным пиразолам с количественными выходами (82–98 %) [178].



где $\text{R} = \text{CH}_2(\text{CH}_2)_5$; Ph; cyclo- C_6H_{11} ; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$.

Одним из широко используемых методов синтеза производных пиримидина является конденсация 1,3-дикетон ов (или их аналогов) с различными производными гуанидина и мочевины, спектр соединений, полученных подобным образом чрезвычайно широк [6–8, 179–187]. Рассмотрим несколько примеров синтеза пиримидинов с различными функциональными группами. Производные гуанидина высокореакционноспособны по отношению к дикарбонильным соединениям. Так, конденсация гидрохлорида гуанидина с ацетилацетоном при нагревании в водно-спиртовом растворе гидрокарбоната натрия приводит к образованию 2-амино-4-диметилпиримидина, в этилате натрия получается 2-амино-4,5,6-триметилпиримидин, в спиртовом же растворе гидроксида натрия нитрата гуанидина с 3-фенилгидразоацетилацетоном образуется 2-амино-4,6-диметил-5-фенилазопиримидин [6–8].

Т. Нисиваки с соавт. [179, 180] отметили, что при сплавлении карбоната гуанидина с производными 3,3,3-трифторацетилацетона [179] и его нефторированного аналога [180] (140–150 °C, 1 ч) образуются соответствующие 4-замещенные 2-аминопиримидины (79–90 %).

Другим примером [181] синтеза 6-трифторметильных и 6-гептафторпропильного производного 4-алкилпиримидина ($\text{Alk} = \text{C}_1\text{--C}_3$) может служить циклизация этилгуанидина с соответствующими 1,3-дикетонами в смеси эфира и спирта при комнатной температуре в течение

14 ч (24,7–62,8 %). А. Креутсбергер с соавт. [186] также осуществили конденсацию 4-толилуанидина с фторсодержащими β -дикетонами в присутствии карбоната натрия (90–115 °С, 8–12 ч), в результате получены производные 6-алкил-4-трифторметил-2-(4-толуидино)пиримидина ($\text{Alk} = \text{C}_1\text{--C}_5$), выходы достигали 49–87 %. В 1993 г. эти же исследователи [187] реакцией сульфата N-(2-гидроксиэтил)-N-метилгуанидина с различными β -дикетонами с трифтор-метильным заместителем в водно-спиртовом растворе бикарбоната натрия синтезировали ряд производных 2-[N-(2-гидроксиэтил)метиламино]-4-трифторметилпиримидина, обладающих физиологической активностью.

В. Сарин с соотр. [21, 188] сообщили о синтезе фторзамещенных пиримидинов конденсацией несимметричных перфторзамещенных 1,3-дикетонов ($\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5, \text{C}_3\text{F}_7$) с карбонатом гуанидина при кипячении в абсолютном спирте с добавлением каталитических количеств соляной кислоты в течение 10–14 ч., в результате с высокими выходами (73–82 %) образуются 6-алкил(перфторалкил)-4-арилпиримидины. Взаимодействие перечисленных 1,3-дикетонов с пентафторфенилгидразином в тех же условиях приводит к образованию соответствующих 5-перфторалкил-3-фторарил-1-пентафторарил-пиразолов (70–80 %).

Имеются сведения [189] о методе синтеза моно- и дитрифторметил- и *n*-фторарилзамещенных 2-аминопиримидинов конденсацией производных аминогуанидина с различными фторсодержащими β -дикетонами в присутствии натрия в спиртовом растворе при нагревании 12 ч (54–82 %).

При взаимодействии мочевины и ее метил-, N,N'-диметил-производного, а также тиомочевины с пентан-2,4-дионом и трифторметильными аналогами в присутствии соляной кислоты образуются соответствующие производные 2-гидрокси- и 2-меркаптопиримидинов [190]. Конденсация бензилтиомочевины с рядом несимметричных [181].

В. П. Кухарь с соотр. [191] показали, что β -алкоксивинил-трифторметилкетоны являются подходящими реагентами для синтеза 4-трифторметилпиримидинов, не замещенных в положениях 5 и 6. Взаимодействие β -этоксивинилтрифторметилкетона с хлоридом аммония в формамиде (160 °С, 2 ч) приводит к образованию 4-трифторметилпиримидина с невысоким выходом (23 %). Обработка фторорганического субстрата гем-диаминосоединениями позволяет получить 4-трифторметилпиримидины, содержащие в положении 2 различные функциональные группы (OH, SH, NH_2). При нагревании бутенона с мочевиной (120–130 °С) образуется 2-гидроксипиримидин, выход которого увеличивается с 35 до 75 % при проведении реакции в присутствии соляной

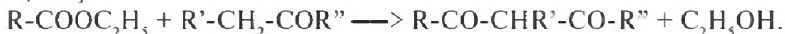
кислоты в течение 2 сут при 20 °С, аналогично при взаимодействии с тиомочевинной (Н⁺, 20 °С, 2 сут) образуется 2-меркаптопиримидин (65 %). Конденсацией бутенона с гуанидином и его сульфопроизводным (NSO₂C₆H₄NHCOCH₃₋₄) получены 2-аминопиримидины. При проведении реакции с гуанидиний хлоридом (EtOH, Na-OEt, 60 °С, 2 ч) пиримидин получается с выходом 45 %, а при нагревании с гуанидиний карбонатом в бензоле (120 °С, 6 ч) выход возрастает до 60 %.

Рассмотренные способы синтеза перфторзамещенных пиримидинов, несомненно, имеют практическое значение в каждом конкретном случае. Однако общими их недостатками являются низкая селективность ряда процессов, высокая стоимость, а также дефицитность некоторых фторирующих реагентов. Способ, основанный на циклизации перфторзамещенных 1,3-дикарбонильных соединений с амидинами и производными мочевины, наиболее выгоден и базируется на использовании промышленных фторангидридов перфторкарбоновых кислот (ПФК).

2.1.3. Синтез несимметричных перфторзамещенных β-дикетонов

Поскольку в качестве С-С-С-фрагментов в данном методе используются β-дикетоны, нам представлялось целесообразным рассмотреть основные методы синтеза таких соединений.

Чаще всего для получения β-дикетонов используют катализируемую основаниями реакцию эфиров карбоновых кислот с кетонами, содержащими активный водород в β-положении (конденсацию Кляйзена) [192, 193]:



Реакция протекает в присутствии металлического натрия (калия), алколюатов щелочных металлов в суспензии или в спиртовых растворах. Применяются и более сильные конденсирующие агенты, такие, как амид или гидрид натрия, мезитилмагнийбромид, трифенилметилнатрий [192]. Используя метод Кляйзена, синтезированы многочисленные симметричные и несимметричные β-дикетоны линейного строения с различными заместителями [193].

Получение β-дикетонов с хорошим выходом может быть также осуществлено конденсацией по Меервейну — ацилированием кетонов галогенангидридами кислот в присутствии в качестве катализаторов кислот Льюиса [194]. Однако, конденсация по Меервейну используется значительно реже в практической органической химии.

Методом Кляйзена получен представительный ряд полифторированных β-дикетонов с одним фторсодержащим заместителем: R_F = CH₂F,

CCl_2F , CHF_2 , CClF_2 , CF_2CF_3 , CF_3 , $\text{C}_2\text{F}_4\text{H}$, $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O}$, C_2F_5 , C_3F_7 , $\text{C}_4\text{F}_8\text{H}$, C_4F_9 , C_5F_{11} , C_7F_{15} , C_8F_{17} , $\text{C}_6\text{H}_3\text{XF}$ ($\text{X} = \text{CH}_3$, Cl , OH , CF_3), $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$, C_6F_5 (при этом второй заместитель R — алкил, арил или гетарил).

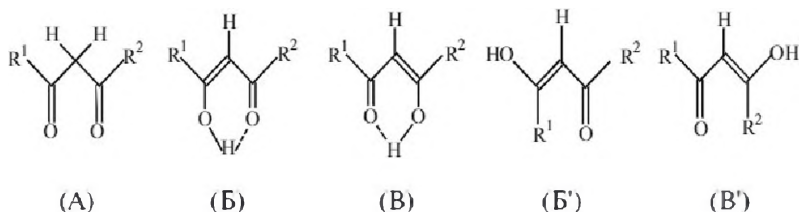
В зависимости от растворителя, конденсирующего агента и природы карбонильного и метиленового компонента выходы в интервале от 11 до 80 % [195].

Известны другие методы получения полифторированных β -дикетонов. И. Л. Кнунянц с сотр. [196] приводят синтез β -дикетонов, содержащих трифторметильную группу путем отщепления дифторнитрометана от оксикетонов, полученных конденсацией нитропентафторацетона с метилкетонами (100 °C, 20 ч, 33,5–38 %).

Предложен перспективный метод для синтеза труднодоступных β -дикетонов, заключающийся во взаимодействии фторолефинов с фторангидридами кислот под давлением в присутствии пятифтористой сурьмы при 20 °C (соотн. F-ацил:SbF₅, 6 : 1; выход 40 %). Авторы работы [197] полагают, что первоначально в реакции образуется кетон, который затем взаимодействует с фторангидридом по схеме кислотно-катализируемой конденсации Кляйзена.

Для выделения и очистки β -дикетоны перегоняют или переводят в хелаты меди, которые затем перекристаллизуют из органических растворителей и разлагают серной кислотой или сероводородом [193]. Для получения хелатов высокой чистоты используют вакуумную сублимацию [195].

Известно, что β -дикетоны представляют собой прототропную систему, существующую в виде трех таутомерных форм (А)–(В), для двух из которых ((Б) и (В')) возможна пространственная цис-транс-изомерия (Б') и (В'). Однако рядом исследований показано, что ациклические β -дикетоны существуют только в таутомерных формах (А)–(В) [198].



Введение электроноакцепторных фторсодержащих групп значительно изменяет распределение электронной плотности в молекуле β -дикетона, влияя на кето-енольное равновесие. Установлено, что более высокая степень енолизации соответствует полифторированным β -дикетонам

по сравнению с нефторированными. На основании данных ИК-, УФ- и ПМР-спектроскопии доказано существование их в *цис*-форме (Б)–(В) с внутримолекулярной водородной связью [198, 199]. Анализ спектров ПМР жидких 1,3-дикетонов ($R_F = C_6F_{13}, C_8F_{17}, C_7F_{15}$) свидетельствует, что увеличение содержания фтора приводит к сдвигу keto-енольного равновесия в сторону енола, а при наличии четырех или более атомов фтора в молекуле енолизация становится полной [199] и, преимущественно, по кислороду, связанному с более электроно-акцепторным заместителем [198]. Это хорошо согласуется с данными по енолизации эфиров фторсодержащих β -кетокислот и связано с высокой электроноакцепторностью фторалкильных групп [198].

Используемая нами схема синтеза 1,3-дикетонов является наиболее удобной, поскольку в основе ее лежат промышленные перфторацилфториды $C_6F_{13}COF$, $C_8F_{17}COF$, $C_3F_7[OCF(CF_3)CF_2]_nCOF$ ($n = 1, 2, 3, 9$). Процесс осуществляется в одну стадию по методу Меервейна [194, 200, 201], что является существенным отличием от конденсации Кляйзена и технологически более выгодным.

Реакцию проводят при кипячении, обработкой перфторацилфторидов 3–5-кратным избытком ацетона в присутствии акцептора фторида водорода (NaF) в течение 10–15 ч. В результате образуются несимметричные перфторзамещенные β -дикетоны (113–118) с невысокими выходами (15–21 %) (схема 6):

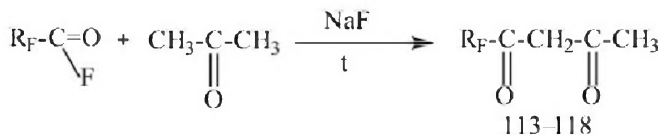


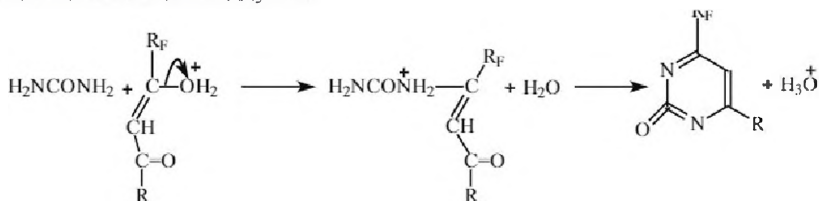
Схема 6

где $R_F = C_6F_{13}$ (113), C_8F_{17} (114), $CF(CF_3)OC_3F_7$ (115), $CF(CF_3)OCF_2CF(CF_3)OC_3F_7$ (116), $CF(CF_3)[OCF_2CF(CF_3)]_2OC_3F_7$ (117), $CF(CF_3)[OCF_2CF(CF_3)]_nOC_3F_7$ ($n = 9$) (118).

Строение синтезированных β -дикетонов (113–118) подтверждено данными ИК-спектров, в которых наблюдали характерные полосы валентных колебаний метильной группы в интервале $3450\text{--}2985\text{ см}^{-1}$ и валентных колебаний карбонильной группы при 1770 см^{-1} , что согласуется с литературными значениями [202]. Аналитические и спектральные данные представлены в табл. 22, Прил.

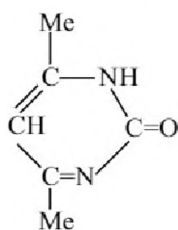
2.1.4. Изучение взаимодействия несимметричных перфторзамещенных β-дикетонов с карбамоиламинами

Из литературы [6–8] известно, что при нагревании спиртовых растворов трифторметилацетилацетона с производными гуанидина или мочевины образуются 2-амино- и 2-гидроксиимидины с трифторметильной группой в положении 4 гетерокольца. А. Р. Баттер с соавт. [190] показали, что в кислой среде механизм реакции включает кислотно-катализируемую атаку мочевины на keto-енол β-дикетона с последующей циклизацией аддукта:

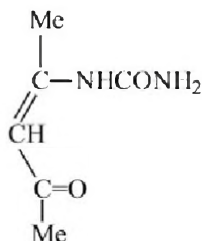


где R — Me; R_F = CF₃ or R = R_F == CF₃.

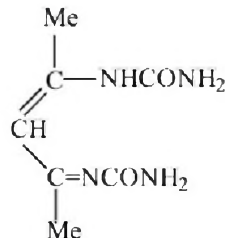
При изучении реакции авторами [190] было показано, что в присутствии кислоты реакция мочевины с пентан-2,4-дионом приводит к получению 2-гидрокси-4,6-пиримидина, который существует, преимущественно, в оксо-форме, а также возможно образование нециклических аддуктов следующего строения:



А



Б



В

Методом УФ-спектроскопии были исследованы кинетические закономерности циклизации пентан-2,4-диона (ацетилацетона) и мочевины в условиях кислотного катализа [190]. Найдено, что образование продукта (А) протекало в две стадии: в результате реакции мочевины с одной карбонильной группой образовывалось монопроизводное (Б) которое

затем циклизовалось до (А). Анализ УФ-спектров показал, что наблюдается только одна лимитирующая стадия при взаимодействии β -дикетонов с трифторметильной и гептафторпропильной группой в цепи при кипячении в системе: K_2CO_3 (водн.)-этанол-эфир 96 ч приводящая к образованию 6-алкил-4-перфторалкил-2-бензилтиопиримидинов ($Alk = C_3-C_5$), причем выходы достигали 31–53 %, за исключением 2-бензилтио-4,6-ди(трифторметил)-пиримидина, выход которого составил 0,3 % данной реакции, а межмолекулярное (бимолекулярное) взаимодействие протекает гораздо медленнее внутримолекулярного процесса [203]. Вследствие этого лимитирующей стадией реакции является образование интермедиата (Б), а циклоконденсация — быстрая стадия.

Аналогичные зависимости установлены при изучении взаимодействия метил- и N,N'-диметилмочевины, а также тиомочевины с пентан-2,4-дионом с образованием производных пиримидин-2(1H)-она [204]. При этом отмечено, что метилмочевина реагирует с дикетоном более энергично: кажущаяся константа скорости данной реакции ($k_{\text{каж}}$) в случае метилмочевины выше соответствующего значения для мочевины.

Обнаружено [190], что хлорид гуанидина в данных условиях не взаимодействует с пентан-2,4-дионом, тогда как карбонат гуанидина в воде легко образует 2-амино-2,4-диметилпиридин. Причиной этого является тот факт, что кинетические измерения осуществляли при высокой концентрации кислоты ($[HCl] = 5$ моль/л), которая частично связывала свободный гуанидин. Также показано, что при большом избытке мочевины (0,5 моль/л) выделяются белые кристаллы нециклического аддукта (Б). Оказалось, что интермедиат (В) образуется и выделяется из реакционной смеси только в том случае, когда его растворимость в воде мала.

Взаимодействие 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона с мочевиной в аналогичных условиях приводит к образованию пиримидинона, однако скорость реакции в семь раз меньше по сравнению с пентан-2,4-дионом, что явилось следствием более сильного протонирования гидроксигруппы дикетона в виду наличия в молекуле атомов фтора, смещающего keto-енольное равновесие в сторону енола и затрудняющего элиминирование молекулы воды.

Нами на примере взаимодействия несимметричного перфторзамещенного β -дикетона (113) с тиомочевиной в условиях кислотного катализа осуществлена кинетическая оценка реакции циклоконденсации.

Для измерения кинетических параметров кислотно-катализируемой циклизации тиомочевины с 1H,1H,1H,3H,3H-перфтордекан-2,4-дионом (113) была использована методика определения концентрации спектрофотометрическим способом путем регистрации текущих значений

показателя оптической плотности растворов (D). В качестве рабочих, при проведении измерения оптической плотности β -дикетона (113), использовали водно-спиртовые (изопропанол) растворы соляной кислоты в виду низкой растворимости дикетона (113) в воде. Реакцию конденсации проводили при фиксированных значениях температур 20 и 30 °С в 50 (об.) % растворе тиомочевины (соотношение реагентов: дикетон — тиомочевина, 1 : 50), в солянокислом растворе 0,1 н. HCl (pH 3). Результаты измерений представлены на рис. 5.

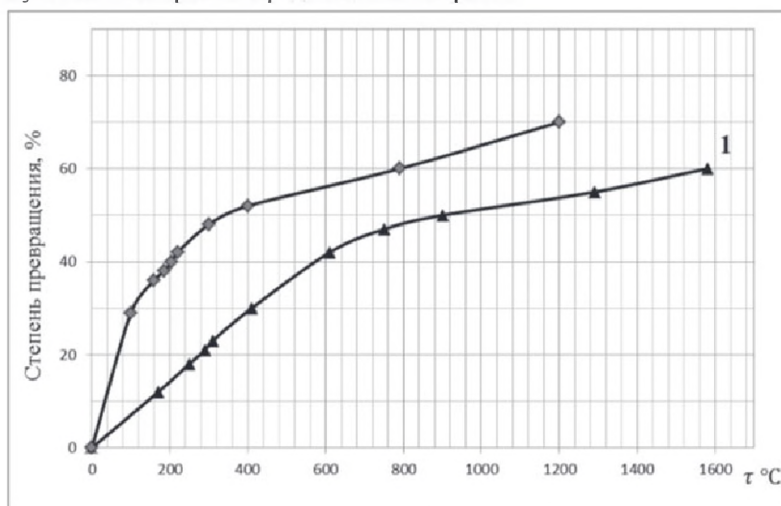


Рис. 5. Кинетические кривые кислотной циклизации 1Н,1Н,1Н,3Н,3Н-перфтордекан-2,4-диона (113) и тиомочевины в 50 об. % *изо*-PrOH-0,1 н. HCl:
1 — при 20 ± 0,2 °С; 2 — при 30 ± 0,2 °С

Известно, что реакция циклоконденсации протекает в две стадии с последовательным отщеплением двух молекул воды [190, 205]. Сильное электроноакцепторное влияние перфторалкильного заместителя обуславливает преобладание енольной формы дикетона (до 100 %) [198, 206]. На первой стадии тиомочевина присоединяется по енолизированному атому углерода β -дикетона. Согласно результатам ряда исследований, эта стадия является лимитирующей, что обусловлено влиянием энтропийного фактора [190, 203]. Отщепляющаяся молекула воды является, как известно [207], хорошей уходящей группой. Далее в результате внутримолекулярной конденсации образуется циклический продукт (131).

При этих условиях во всех рассмотренных случаях зависимость концентрации 2-меркапто-4-метил-6-перфторпиримидина (131) от времени

циклизации удовлетворительно аппроксимировалась кинетическим уравнением первого порядка.

Расчет константы скорости циклизации проводили по уравнению I-го порядка [159].

$$k = \frac{1}{\tau} \ln \frac{c_{\infty}}{c_{\infty} - c_i}.$$

Здесь c_{∞} — концентрация пиримидина при полном завершении реакции; c_i — концентрация пиримидина в момент времени τ .

Методом наименьших квадратов вычислены значения псевдомономолекулярных (кажущихся) констант скорости реакции циклизации, их натуральные логарифмы и периоды полупревращения, которые составили: при 293 К — k $0,745 \cdot 10^3 \text{ c}^{-1}$ ($\ln k$ 6,613), $\tau_{1/2}$ 930 с; при 303 К — k $2,3910^3 \text{ c}^{-1}$ ($\ln k$ 7,779), $\tau_{1/2}$ 300 с.

Нами [201] синтезирован большой ряд функциональных производных пиримидина, полученных в результате реакции циклоконденсации несимметричных перфторзамещенных β -дикетонатов (131–118) с карбонатом гуанидина, мочевины и тиомочевины в условиях кислотного катализа. Установлено, что в результате образуются соответствующие 6-перфторзамещенные 2-амино- (119–124), 2-гидрокси- (125–130) и 2-меркапто- (131–136) -4-метилпиримидины (схема 7):

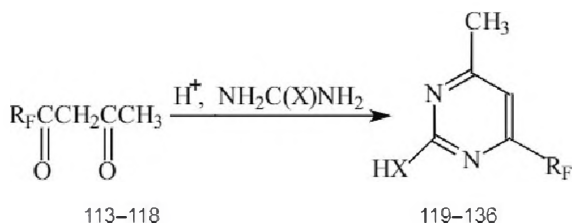


Схема 7

где $\text{R}_\text{F} = \text{C}_6\text{F}_{13}$ (119, 125, 131), C_8F_{17} (120, 126, 132), $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{OC}_3\text{F}_7$ (121, 127, 133), $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{OCF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)\text{OC}_3\text{F}_7$ (122, 128, 134), $\text{CF}(\text{CF}_3)[\text{OCF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)]_2\text{OC}_3\text{F}_7$ (123, 129, 135), $\text{CF}(\text{CF}_3)[\text{OCF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)]_n\text{OC}_3\text{F}_7$ ($n = 9$) (124, 130, 136), $\text{X} = \text{NH}$ (119–124), O (125–130), S (131–136).

В качестве дикарбонильного фрагмента использованы 1Н,1Н,1Н,3Н,3Н-перфтордекан-2,4-дион (113), 1Н,1Н,1Н,3Н,3Н-перфтордодекан-2,4-дион (114), 1Н,1Н,1Н,3Н,3Н-перфтор(5-метил-6-оксанонан)-2,4-дион (115), 1Н,1Н,1Н,3Н,3Н-перфтор(5,8-диметил-6,9-диоксадодекан)-2,4-дион (116), 1Н,1Н,1Н,3Н,3Н-перфтор(5,8,11-триметил-6,9,12-триоксапентадекан)-

2,4-дион (117) и 1Н,1Н,1Н,3Н, 3Н-перфтор-(5,9,11,14,17,20,23,26,29,32-декаметил-6,9,12,15,18,21,24,27, 30,33-декаоксагексатриаконтан)-2,4-дион (118).

Реакцию проводили в полярном растворителе (спирт) в эквимольном соотношении β -дикетона (113–118) и карбамоиламина в присутствии кислотного катализатора при нагревании (70–100 °С) за 3–5 ч. Выходы 6-перфторзамещенных 4-метилпиримидинов (119–136) достигали 68–95 %. Снижение выхода связано с повышенной растворимостью в водно-спиртовом растворе некоторых 6-перфтор-замещенных пиримидинов.

Кроме того, 2-амино-, 2-гидрокси- и 2-меркапто-4-метил-6-перфторгексилпиримидин (119, 125, 131) получали в результате проведения реакции в изопропанол при комнатной температуре, по истечении 3-х дней, выходы продуктов циклоконденсации (119, 125, 131) составили 68, 72 и 72 % соответственно.

Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ-этанол по исчезновению исходного дикетона (табл. 22, Прил.). В условиях проведения циклоконденсации β -дикетонов с карбонатом гуанидина, мочевиной и тиомочевинной образование продуктов реакции только по одной кетогруппе хроматографически зафиксировать не удалось.

Выделение синтезированных соединений осуществляли после нейтрализации раствором щелочи или соды (125–136) отгонкой растворителя с последующим переосаждением из воды (119, 120), возгонкой в вакууме (125, 126), экстракцией эфиром (131–136), перекристаллизацией из спирта (121–124, 127–130, 133–136) или ацетона (119, 120, 131, 132). 6-Перфторзамещенные функциональные производные пиримидина выделены в виде кристаллов (119, 121, 125, 127, 131, 133), аморфных (122, 123, 128, 132, 134) и вязких маслообразных веществ (120, 124, 129, 130, 135, 136) (табл. 23–25, Прил.). Попытка кристаллизовать соединение (132), подвергнув фракционной перегонке в вакууме, привела к разложению продукта. Все синтезированные 2-меркаптопиримидины (131–136) обладают характерным запахом.

Состав и строение соединений (119–136) подтверждены аналитическими данными, а также ИК, УФ и ЯМР ^1H , ^{19}F спектроскопии (табл. 23–28, Прил.).

ИК-спектры соединений (119–124) во многом сходны со спектрами 2-аминозамещенных пиримидинов [6, 191], для которых характерны полосы валентных колебаний аминогруппы в области 3480–3330 cm^{-1} . В спектрах 2-гидрокси-пиримидинов (125–130) наблюдали полосы

поглощения, соответствующие валентным колебаниям гидроксильной группы при $3500\text{--}3300\text{ см}^{-1}$, а полоса при $1780\text{--}1770\text{ см}^{-1}$ относится, вероятно, к таутомерной форме гидроксипиримидина — пиримидин-2-ону. В спектрах 2-меркапто-производных (131–136) имеются полоса валентных колебаний средней интенсивности группы S-H при $2600\text{--}2500\text{ см}^{-1}$ и валентных колебаний C-S при 665 см^{-1} . Для всех 6-перфторзамещенных производных (119–136) зарегистрированы валентные колебания метильной группы в интервале $3220\text{--}2310\text{ см}^{-1}$, колебания пиримидинового кольца ($\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{C=N}}$, δ_{NH}) при $1680\text{--}1440\text{ см}^{-1}$ (скелетные колебания цикла), $1340\text{--}900\text{ см}^{-1}$ (валентные колебания связи C-F) [208] (табл. 26–28, Прил.).

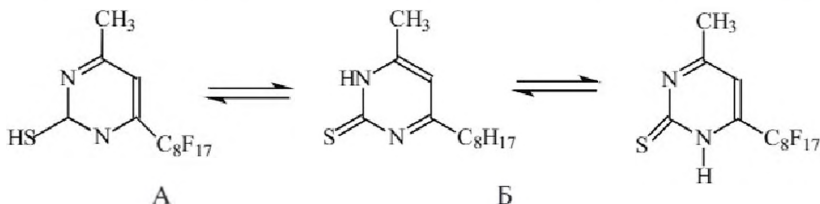
В УФ-спектрах 6-перфторзамещенных 2-аминопиримидинов (119–124) в водно-спиртовом растворе при pH 7 проявляются один (соединения 119, 120, 122, 123) или два максимума (121, 124) поглощения, соответствующие I-му $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу (соединения 119–124) в интервале $217\text{--}228\text{ нм}$ ($\lg \epsilon$ 3,04–4,15) и II-му $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу (соединения 121, 124) при $202\text{--}205\text{ нм}$ ($\lg \epsilon$ 3,98–3,05) и подтверждающие наличие в гетерокольце кратных связей [209] (табл. 26–28, Прил.). В сильно кислой среде (0,01 н. раствор HCl) в электронных спектрах продуктов (119, 122) наблюдается гипсохромный сдвиг полос поглощения на 22 нм (119) и 17 нм (122) с максимумом поглощения 206 нм ($\lg \epsilon$ 3,23) и ($\lg \epsilon$ 3,38). В щелочной среде (pH 14) для соединений (119, 122) проявляется гипсохромный сдвиг на 20 нм (119) и 14 нм (122) полос поглощения, максимум 208 нм ($\lg \epsilon$ 2,72) и 209 нм ($\lg \epsilon$ 3,00). Изобестическая точка (230 нм) при различных значениях pH свидетельствует о наличии двух равновесных форм каждого из исследуемых соединений (119, 122) [210]. В спектрах соединений (125, 127, 128, 130), зарегистрированных в водном изопропанолe при pH 7, имеются две полосы поглощения при $202\text{--}218\text{ нм}$ ($\lg \epsilon$ 2,72–3,30) и в интервале $217\text{--}270\text{ нм}$ ($\lg \epsilon$ 3,00–3,31), причем у соединений (126, 129) наблюдается только первая полоса поглощения. При добавлении концентрированной кислоты (0,01 н. HCl) также наблюдается гипсохромный и гиперхромный сдвиги полосы максимума поглощения на 11 нм ($\lg \epsilon$ 3,40 и 3,42) (125, 128) при 206 нм . Прибавление щелочи (pH 14) тоже вызывает гипсохромный сдвиг максимума полосы поглощения при 209 нм на 8 нм ($\lg \epsilon$ 3,15 и $\lg \epsilon$ 3,31) (125, 128 соответственно). При длине волны 230 нм и различных значениях pH также, как и в случае 2-аминопиримидинов (119, 122), имеется изобестическая точка, позволяющая рассматривать такие системы (125, 128) как двухкомпонентные [210]. В спектрах меркаптопроизводных пиримидина (131–136) наблюдаются два максимума поглощения при 202 нм

(lge 2,74–3,14) и 217 нм (lge 3,01–3,35) (135, 136), при 235 нм — один максимум (lge 3,92–4,29) (131, 133) и для соединения (132) — в виде плеча при 212 нм (табл. 26–28, Прил.).

В спектрах ПМР-соединений (119, 121–123) в области 10,25–10,90 м.д. наблюдается уширенный сигнал протонов NH, указывающий на присутствие двух таутомерных форм производных пириимидина — аминной и иминной. В спектрах продуктов (127, 128) наблюдался уширенный сигнал при 8,95–9,2 м.д., отнесенный к протону, связанному с азотом пириимидинового кольца, что также подтверждает наличие таутомерной формы — пириимидин-2-она. В спектрах пириимидинов (131, 133, 135) зарегистрирован уширенный сигнал протона, связанного с циклическим азотом кольца в интервале 8,45–8,88 м.д. Кроме того, для соединений (119, 121–123, 127, 128, 131, 133, 135) характерным является сигнал протона у C^5 пириимидинового кольца в виде синглета (119, 122, 131, 133, 135) с химическим сдвигом 6,90–7,47 м.д. и дублета с δ (м.д.): $7,00 J_{FH}$ 50 Гц (123), $7,47 J_{FH}$ 34,4 Гц (127), $7,70 J_{FH}$ 50 Гц и $7,75 J_{FH}$ 34,4 Гц (табл. 26–28, Прил.). В спектрах соединений (131, 133, 135) наблюдается сигнал протона группы S-H при 4,75–4,92 м.д. Интегральные интенсивности сигналов, их мультиплетность и химические сдвиги в области сильных полей (1,20–3,34 м.д.) указывает на присутствие в молекулах пириимидина метильной группы.

В спектре ЯМР ^{19}F 2-амино- (121) и 2-гидрокси-4-метил-6-перфтор(1-метил-2-оксапентил)пириимидина (127) имеются сигналы атомов фтора трифторметил-2-ундекафтороксапентильного фрагмента в интервале 34–83,19 м.д. (отн. C_6F_6).

Методом ИК-спектроскопии нами проведена оценка тион-тиольного равновесия в этанольных растворах 2-меркапто-4-метил-6-перфтор-октилпириимидина (132) (с $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л) в четыреххлористом углероде (ϵ 2,238) и различных смесях CCl_4 и CH_3CN (ϵ 36,02) [191], толщина регистрируемого слоя составляла 1,08 мм. Проанализированы спектры этанольных растворов пириимидина (132) в четыреххлористом углероде, а также спиртовые растворы (132) в смеси четыреххлористого углерода и ацетонитрила, при различном содержании последнего (20, 60 и 90 %).



С увеличением полярности растворителя (в нашем случае увеличение доли ацетонитрила) возрастает концентрация тионной формы (*Б*), что влечет за собой рост интенсивности полосы при 1200 см^{-1} . Влияние полярности растворителя на соотношение таутомерных форм (*А*) и (*Б*) определяется различиями в энергиях сольватации π -системы гетероцикла [191]. Кроме того, при разведении ацетонитрилом появляется полоса в области 1180 см^{-1} , отнесенная к деформационным колебаниям

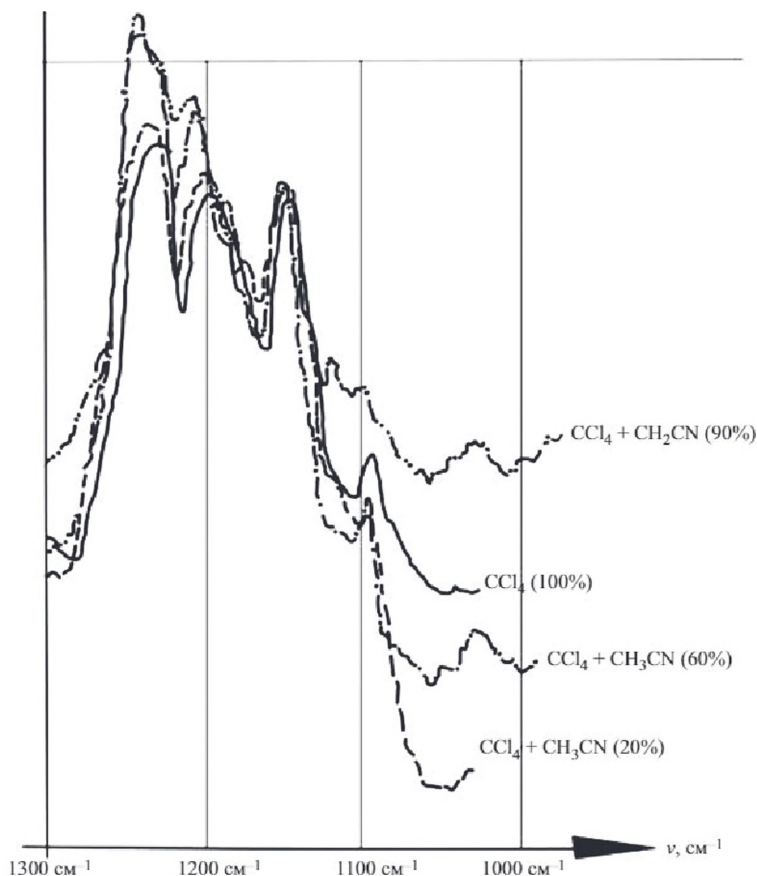


Рис. 6. ИК спектры спиртового раствора пиримидина (132) в области $1300\text{--}1100\text{ см}^{-1}$ (в CCl_4 и его смеси с CH_3CN). Концентрация — $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, толщина слоя $1,08\text{ см}$:
 1 — $\text{CCl}_4 + \text{CH}_3\text{CN}$ (90 %); 2 — CCl_4 (100 %); 3 — $\text{CCl}_4 + \text{CH}_3\text{CN}$ (60 %);
 4 — $\text{CCl}_4 + \text{CH}_3\text{CN}$ (20 %)

кольца. Изменение электронной структуры гетероцикла при переходе от тиольной к тионной форме приводит к заметному снижению ее интенсивности.

Область колебаний группы $C=S$ в гетероциклических системах обычно совпадает с областью деформационных колебаний кольца [208]. Основываясь на данных расчетов, проведенных для тиопиримидинов, предположим, что полоса средней интенсивности при $1195\text{--}1205\text{ см}^{-1}$ относится к составной колебаний $\nu_{C=S} + \delta_{C-H}$.

В спектрах спиртового раствора соединения (132) (рис. 6) наблюдается полоса поглощения при 1200 см^{-1} , отнесенная нами к колебаниям ν_{C-S} . Ее интенсивность минимальна в CCl_4 , что, вероятно, объясняется наличием тиольной формы (А).

В статье [191] отмечено влияние электроноакцепторной трифторметильной группы в положении 4 на π -систему гетерокольца. Вероятно, усиливается сопряжение неподеленной пары электронов атома серы с ароматической системой в сравнении с нефторированным пиримидином, что ведет к упрочению связи $S-H$.

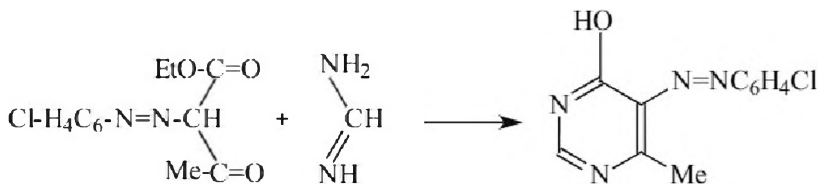
В отличие от данных, полученных в работе [191], не наблюдалось значительного сдвига полосы колебаний 1230 см^{-1} в область высоких частот, хотя ее интенсивность увеличилась. Эта полоса является суммарной и включает колебания $\nu_{C=S} + \delta_{C-H} + \delta_{NH}$. Возрастание интенсивности можно объяснить увеличением концентрации тионной формы (Б) (составляющая $-\nu_{C-S}$). Незначительный сдвиг этой полосы при переходе к более полярному растворителю зависит от смещения δ_{NH} в результате образования водородной связи с протоноакцепторными молекулами, например, ацетонитрила. При этом полосы поглощения колебаний связей $\nu_{C=S}$ и δ_{C-H} проявляются в виде низкочастотных плечей на новой полосе 1220 см^{-1} (рис. 6).

2.2. ДИАЗОТИРОВАНИЯ И АЗОСОЧЕТАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ДИАЗИНА

Одним из перспективных направлений поиска новых красителей, обладающих высокими светостойкостью, цветностью и адгезией к синтетическим материалам [25, 211, 212], является исследование азосоединений среди производных пиримидина, триазола и тиадиазола. Реакция азосочетания является одним из немногих примеров электрофильного замещения в ряду азолов и азинов. Наличие аминогруппы в гетерокольце облегчает атаку электрофила.

Перфторалкильная группа как заместитель в молекуле красителя проявляет сильный $-I$ -эффект, распространяющийся через σ -связи, но почти не проявляет $-R$ -эффекта по отношению к электронам π -связей, чем существенно отличается от других электроноакцепторных заместителей, таких как группы CN , NO_2 и др. Проявление $-R$ -эффекта влияет на яркость окрашивания. Кроме того, фторсодержащие группы придают красителям олеофильность, на которой базируется разработка маслорастворимых красителей.

Арилазопиримидины можно получать различными способами. Примером основного синтеза фенилазопиримидинов является конденсация этил-2- n -хлорофенилазоацетата с формамидом в метанольном растворе метилата натрия с образованием 4-гидрокси-5- n -хлорофенилазо-6-метилпиримидина [213].



В литературе [8] широко представлены реакции азосочетания различных замещенных пиримидинов с диазониевыми солями. Их отличает разнообразие условий реакций, влияющих на место введения азогруппы в пиримидиновое кольцо. Так, с n -хлорбензильдиазоний хлоридом 2-амино-4-метилпиримидин образует 2- n -хлорфенилдиазоамино-4-метилпиримидин в ледяной уксусной кислоте, а n -нитробензильдиазоний хлорид в разбавленной кислоте, взаимодействуя с метоксильной группой, превращается в 2-амино-4- n -нитрофенилазометилпиримидин [214].

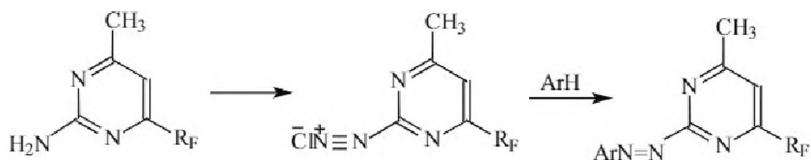
Обратимое сочетание представлено диазотированием 2,4,5,6-тетрааминопиримидина, образующего 2,4,6-триамино-(5-пиримидил)-диазоний хлорид. При взаимодействии последнего с 2,4,6-триамино-пиримидином в ацетатном буфере, получается 2,4,6-триамино-(2',4',6'-триамино-5-пиримидил)-азопиримидин с выходом 63 % [211].

При обработке первичных ароматических аминов азотистой кислотой образуются соли диазония. Причем ароматические соли диазония более устойчивы благодаря резонансному взаимодействию между атомами азота и кольца. Присутствие в системе диазониевой соли электроноакцепторного заместителя способствует концентрированию положительного заряда, увеличивая тем самым электрофильность молекулы [215, 217].

2.2.1. Синтез азопроизводных 6-перфторзамещенных 1,3-диазинов

Нами установлено, что при обработке 6-перфторзамещенных 2-амино-4-метилпиримидинов (119, 121, 122) [218] нитритом натрия в кислом водно-спиртовом растворе при 0–2 °С в течение 2 ч легко образуются diaзониевые соли соответствующих пиримидинов (137–139) (схема 8). Продукты азотирования (137–139) устойчивы в апротонных растворителях, таких как фторхлоруглероды. В ИК-спектрах наблюдали полосу валентных колебаний средней интенсивности, соответствующую $\nu_{\text{N}=\text{NCl}}$ при 2210–2350 cm^{-1} .

Установлено, что полученные diaзопроизводные (137, 138) вступают в реакции сочетания с ароматическими спиртами и аминами [218], аналогично ароматическим diaзокомпонентам [207, 219].



119, 121, 122

137–139

140–144

где $\text{R}_F = \text{C}_6\text{F}_{13}$ (119, 137, 140, 142), $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{OC}_3\text{F}_7$ (121, 138, 141, 143, 144), $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{OCF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)\text{OC}_3\text{F}_7$ (122, 139), $\text{Ar} = n\text{-Et}_2\text{NPh}$ (140, 141); $n\text{-HOPh}$ (142, 143); $\beta\text{-нафтил}$ (144).

Схема 8

Азосочетанием 4-метил-(2-пиримидил)- (137, 138) diaзониевых солей в слабокислой среде с диэтиланилином (pH 5) и в щелочной среде с фенолом и β -нафтолом (pH 9) нами [218, 223] получены соответствующие азопродукты (140–144). Выходы продуктов азосочетания (140–144) составили 50–63 %.

Вещества выделены в виде окрашенных кристаллов с характерным запахом. Спектральные данные представлены в (табл. 29, Прил.).

В спектрах ИК-продуктов азосочетания (140–144) наблюдали полосы поглощения соответствующие валентным колебаниям метильных, гидроксильных групп, смешивающиеся в области 3445–2760 cm^{-1} , колебания пиримидинового и бензольного кольца — 1860–1440 cm^{-1} и валентные колебания C–F при 1380–990 cm^{-1} . Полоса поглощения колебаний $\nu_{\text{N}=\text{NCl}}$ в спектрах синтезированных соединений не зарегистрирована.

В УФ-спектрах азопроизводных пириимидина (140–144) наблюдали один максимум поглощения в интервале 335–445 нм ($\lg \epsilon$ 3,39–3,83).

В связи с возможностью образования diazonиевых солей (устойчивы в растворах) перфторзамещенные 2-амино-4-метилпириимидины являются ценными синтонами для ряда дальнейших превращений. В частности, путем замены diaзогруппы могут быть получены различные 2-производные 1,3-диамина [182, 218, 220–222]. Другим перспективным направлением, очевидно, является синтез азокрасителей [211, 224–226], которые, благодаря наличию перфторированного заместителя определенного строения, будут обладать поверхностно-активными свойствами.

2.2.2. Получение фторпроизводных *s*-триазоло[1,5-*a*]пириимидинов

Замещенные производные пириимидина являются ценными синтонами для создания конденсированных гетероциклических систем, состоящим из двух или более гетероциклических колец. Известны различные методы синтеза таких структур. Нами [223] разработаны способы синтеза производных *s*-триазоло[1,5-*a*]пириимидинов, содержащих перфторзамещенный фрагмент либо в пириимидиновой, либо в триазольной части молекулы бицикла. Первый метод включает две последовательные стадии и основан на восстановлении солей пириимидилдiazония до гидразинопроизводных с последующей циклизацией в присутствии муравьиной кислоты, приводящей к образованию соответствующих 5-перфторзамещенных *s*-триазолопириимидинов. Второй метод базируется на циклоконденсации фторпроизводных 5-амино-1,2,4-триазола с β -дикарбонильными соединениями в кислой среде, в результате образуются 2-перфторзамещенные *s*-триазолопириимидины.

2.2.3. Синтез 5-перфторзамещенных 7-метил-*s*-триазоло[1,5-*a*]пириимидинов

Обнаружено, что некоторые би- и олигоциклы, содержащие урацильный фрагмент, являются важным классом соединений, которые обладают фармакологическими свойствами [227]. Также известно, что триазолопириимидины используются как эффективные гербициды [228, 229].

Существует ряд методов синтеза бициклических систем. Так, из литературы [8, 230] известно, что гидразин легко реагирует с большинством 2,4-хлоропириимидинов с образованием соответствующих гидразинопириимидинов, которые используются в качестве интермедиатов при получении триазолопириимидинов и других аналогичных бициклов. Например,

5-амино-6-трифторметил-2,4-дихлорпиримидин в условиях классического гидразинолиза переходит в 5-амино-4-гидразино-6-трифторметил-2,4-дихлорпиримидин (выход 75 %), который при обработке этил(орто)формиатом в соляной кислоте образует соответствующий 1,2-дигидро-5-трифторметил-7-хлорпиримидо[5,4-*e*]-*as*-триазин [220].

Триазолопиримидины также образуются в результате внутримолекулярной циклизации гуанидиноаминопиримидинов, например, 1,1,1-трифторгексан-2,4-дион и бигуанидин реагирует в этанольном растворе с образованием N,N'-бис(6-трифторометил-4-этил-2-пиримидил)гидразина (23 %) и 2-амино-5-трифторметил-7-этил-*s*-триазоло[1,5-*a*]пиримидина (16 %) [182].

Продолжительное кипячение (8 ч) 2,3-диаминопиримидин-4(1H)-онов в муравьиной кислоте приводит к образованию 7(4H)-оксо-*s*-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, а при обработке виноградной кислотой они превращаются в пиримидо[1,2-*b*]-*as*-триазины [230]. 3-Амино-2-меркаптопиримидин-4(3H)-он при кипячении с муравьиной кислотой и последующей обработкой промежуточного 6-метилпроизводного хлороксидом фосфора образуют 7-метил-(5H)-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он (66 %) [230].

Известно, что при обработке 2-гидразинопиримидинов ацилирующими агентами при соответствующих условиях образуется *s*-триазоло-[4,3-*a*]пиримидин и его производные, с алкильной или арильной группой в положениях 3, 5, 6, или 7. Эти соединения претерпевают изменения, аналогичные перегруппировке Димрота, под воздействием кислоты или щелочи с образованием соответствующих *s*-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов [222].

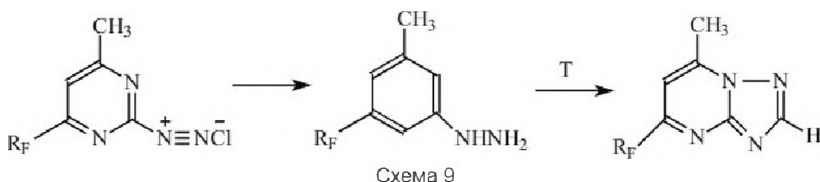
Классическая перегруппировка Димрота, обычно, наблюдается только в нейтральных молекулах в щелочных условиях, хотя некоторые слабоосновные субстраты подвергаются перегруппировке только в кислой среде. В отличие от этого *s*-триазоло[4,3-*a*]пиримидин перегруппировывается как в щелочной, так и в кислой среде. В статье [222] приведены данные о скорости перегруппировки под действием щелочи и кислоты. Отмечено, что при нагревании несимметричного 2-гидразино-4-метилпиримидина с триэтилортоформиатом, образуется смесь 5- и 7-метил-*s*-триазоло[4,3-*a*]пиримидинов. Однако, такой результат наблюдался только при 85 °C. В более жестких условиях (100 °C) получали только 7-метил-*s*-триазоло[4,3-*a*]пиримидин, который далее переходил в [1,5-*a*]-изомер. 2-Гидразино-5-метилпиримидин превращался в соответствующий триазолопиримидин в результате перегруппировки после обработки муравьиной кислотой.

В обзоре [221] представлены данные по получению 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов в одностадийных синтезах из 6-аминоурацилов

и хлорида N,N-диметилазидохлорметилена; 5,6-диаминоурацилов с нитритом натрия в присутствии уксусной кислоты; двухстадийным синтезом из 6-алкил-иденгидразиноурацилов и N-нитрозодиметиламина.

Из соответствующих 2-гидразинопроизводных (145–147), полученных восстановлением диазониевых солей 6-перфторзамещенных 4-метилпиримидинов (137–139) сульфитом натрия (реакция Фишера) [218, 222], нами синтезированы новые производные 7-метил-s-триазоло[1,5-a]пиримидина (148–150) с перфторсодержащим фрагментом в положении 5 бицикла в результате циклоконденсации при кипячении с муравьиной кислотой [223] (схема 9). Первоначально образующийся интермедиат — соль гидразинсульфокислоты в кислой среде превращается в 2-гидразинопроизводное пиримидина (145–147). В частности, был выделен 2-гидразино-4-метил-6-перфторгексилпиримидин (145) (выход 67 %). Восстановление проводили водно-спиртовым раствором сульфита натрия в солянокислой среде с предварительным выдерживанием в течение 12 ч и последующим нагреванием при 90–100 °С. 6-Перфторзамещенные 2-гидразинопиримидины (146, 147) не выделяли из реакционной массы, а непосредственно использовали реакционную смесь для синтеза бициклов.

В ИК-спектре 2-гидразино-6-перфторгексилпиримидина (145) наблюдали характерные полосы поглощения валентных колебаний группы NH и NH₂ в области 3500–3320 см⁻¹, скелетных колебаний кольца при 1680–1410 см⁻¹ и валентных колебаний связи C-F в интервале 1350–1000 см⁻¹.



137–139 145–147 148–150

где R_F = C₆F₁₃ (137, 145, 148), CF(CF₃)OC₃F₇ (138, 146, 149), CF(CF₃)OCF₂CF(CF₃)OC₃F₇ (139, 147, 150).

После кипячения 6-перфторзамещенных 2-гидразинопиримидинов (145–147) в муравьиной кислоте в течение 12 ч в результате перегруппировки образуются 5-перфторзамещенные 7-метил-s-триазоло[1,5-a]пиримидины (148–150). Выходы соединений (148–150) составили 54–70 % (табл. 30, Прил.).

В ИК-спектре 5-перфторзамещенных 7-метил-s-триазоло[1,5-a]пиримидинов (148–150) имеются полосы поглощения валентных колебаний

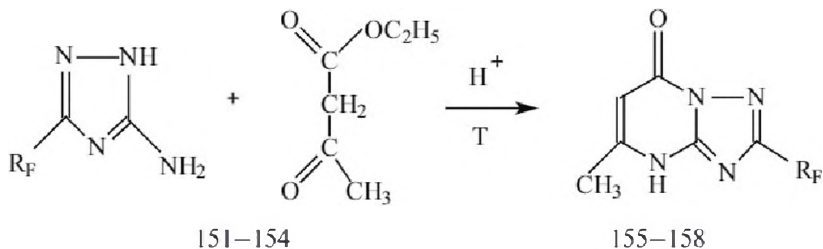
связи С-Н в интервале частот 2970–2895 см⁻¹, скелетных колебаний кольца в области 1755–1395 см⁻¹ и валентных колебаний С-Ф при 1345–950 см⁻¹ (табл. 30, Прил.).

2.2.4. Получение 2-перфторзамещенных 5-метил-*s*-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов

В литературе с середины 80-х годов начали интенсивно публиковать работы, посвященные целенаправленному синтезу азолопиримидинов, в которых отмечалась, в частности, высокая физиологическая активность соединений этого класса (в отношении сердечно-сосудистой системы, в первую очередь). Наиболее общим методом синтеза дигидроазолопиримидинов является циклоконденсация производных аминокетона с α,β-непредельными дикарбонильными соединениями либо основаниями Манниха [231, 232]. Таким путем получены разнообразные алкил- и арилзамещенные дигидропиримидины [1,5-*a*]-, -имидазо[1,2-*a*]-, -триазоло[1,5-*a*]-, -тетразоло[1,5-*a*]пиримидина, а также дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазола [231].

Однако, практически, не встречается сообщений о синтезе фторзамещенных производных, за исключением сведений по получению изомерных 2-трифторметилпиримидинов 5- и (7)-фенил-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-7- и (5)-онов [233].

Нами осуществлен синтез новой группы 5-метил-*s*-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов (193–196) с перфторсодержащим фрагментом в положении 2 бицикла путем циклоконденсации соответствующих 3-перфторзамещенных 5-амино-1,2,4-триазола (151–154) с ацетилацетатом



где R_F = C₆F₁₃ (151, 155), CF(CF₃)OC₃F₇ (152, 156),
CF(CF₃)OCF₂CF(CF₃)OC₃F₇ (153, 157),
CF(CF₃)[OCF₂CF(CF₃)]_nOC₃F₇ (n = 9) (154, 158).

в кислой среде (CH_3COOH) [218, 234] (схема 10). Выходы соединений достигали 60–70 %. Продукты (155–157) выделены в виде кристаллических веществ желтого цвета, соединение (158) представляет собой желтую маслообразную жидкость.

ИК-спектры триазолопиримидинов (155–158) подобны спектрам соединений (148–150), в области выше 3100 см^{-1} появляется полоса поглощения, соответствующая колебаниям группы NH (табл. 30, Прил.).

2.3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПЕРФТОРЗАМЕЩЕННЫХ МЕРКАПТОПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНА С АЛКИЛЙОДИДАМИ

2.3.1. Алкилирование 6-перфторзамещенных 4-метил-2-меркаптопиримидинов

Направление алкилирования амбидентных анионов таутомерных соединений не коррелируется с величиной отрицательного заряда на потенциальных реакционных центрах. Так, в анионах тиолов большая часть отрицательного заряда сосредоточена на азоте. Тем не менее реакция идет по другому центру. Полагают [1], что направленность подобных реакций определяется в первую очередь поляризуемостью соответствующих атомов, которая убывает от S к N.

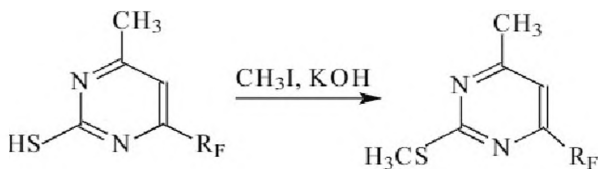
Известно, что процесс S-метилирования меркаптопроизводных пиримидина успешно протекает в апротонной среде кипячением с диметилацеталем в ДМФА, бензоле, толуоле [6–8]. В этих условиях в ДМФА 2,4-димеркаптопиримидин при кипячении реакционной смеси в течение 30 мин превращался в 2,4-диметилтиопиримидин (73 %) [235]. В статье [236] приведены данные по синтезу 2-этилтиопиримидина из 2-меркаптопиримидина и этилбромидом, проходящий в 50 %-м водно-спиртовом растворе гидроксида натрия при кипячении (выход 69 %).

Также S-алкилирование меркаптопиримидинов может осуществляться реакцией присоединения ацетиленовых производных. Таким образом, 2-меркаптопиримидин в водном диоксане, содержащем KOH, реагировал с ацетиленом под давлением, образуя 2-винилтиопиримидин (80 %) [236]. Затем винилсульфид восстанавливают по двойной связи винильной группы над никелем Ренея с образованием 2-этилтиопиримидина (55 %). Кроме того, S-алкилированный продукт получают реакцией циклизации, например, конденсацией

гуанидина с 1-бензоил-2,2-бис(метилтиоэтиленом) в ДМФА, содержащем гидрид натрия. Таким образом приготовлен 2-амино-4-метилтио-6-фенилпиримидин [237], а 1-трифторметилтио-1-циано-2-хлор-2-три-фторметилэтилен с трифторметилгуанидином образует 2,4-бис-(трифторметил)-5-трифторметилтио-6-аминопиримидин [161].

Помимо этого, известны многочисленные примеры использования S-алкилтиомочевины, однако, выходы, по литературным данным, очень низкие. Примером продукта такого взаимодействия является 2-метилтио-4,6-бис-трифторметилпиримидин [8].

Нами [218] осуществлено S-метилирование соответствующих 4-метил-2-меркаптопиримидинов (131, 134–136) в щелочном растворе йодистым метилом при эквимольном соотношении реагентов (40 °С, 2–3 ч) (схема 11). В результате после выделения путем экстракции конечных продуктов серным эфиром с последующей отгонкой растворителя получен ряд новых 6-перфторзамещенных 4-метил-2-метилтиопиримидинов (197–200), причем наблюдалось образование продуктов только S-алкилирования, что согласуется с литературными данными по алкилированию 2-меркапто-4-трифторметилпиримидина [191]. Выходы составили 88–90 %, соединение (197) представляет собой бесцветные кристаллы, (198, 199) — аморфные соединения и (200) — вязкое маслообразное вещество желтого цвета.



131, 134–136

159–162

где $R_F = C_6F_{13}$ (131, 159), $CF(CF_3)OCF_2CF(CF_3)OC_3F_7$ (134, 160), $CF(CF_3)[OCF_2CF(CF_3)]_2OC_3F_7$ (135, 161), $CF(CF_3)[OCF_2CF(CF_3)]_nOC_3F_7$ ($n = 9$) (136, 162).

Схема 11

ИК-спектры 6-перфторзамещенных 4-метил-2-метилтио-пиримидинов (159–162) подобны соответствующим спектрам 2-меркаптопиримидинов (131, 134–136): валентные колебания группы S-Me наблюдали в области 810–740 cm^{-1} и 530–525 cm^{-1} и приведены в табл. 31, Прил.

В спектре ПМР 4-метил-2-метилтио-6-перфторгексилпиримидина (159) зарегистрирован сигнал протона C^5 с химическим сдвигом 7.18 м.д., триплет метильной группы, связанной с атомом серы при 3.20 м.д. и триплет метильной группы в положении 4 гетерокольца при 1.29 м.д.

В спектре ЯМР ^{19}F 4-метил-2-метилтио-6-перфторгексил-пиримидина (159) имеются сигналы атомов фтора трифторметильной группы в виде триплета с химическим сдвигом 82,72 м.д., резонансный сигнал атомов фтора дифторметиленовой группы, связанной с CF_3 , δ 47,11 м.д., атомов фтора α - CF_2 -метиленовой группы (триплет) δ 42,30 м.д., β - CF_2 — δ 41,56 м.д., γ - CF_2 — δ 41,26 м.д. (синглет) и ϵ - CF_2 -фрагмента с химическим сдвигом 37,81 м.д. (внутренний стандарт C_6F_6).

2.4. ОКИСЛЕНИЕ ПЕРФТОРЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНА

Окисление перфтор(1,4-диметил-2,5-диоксаоктил)замещенных 2-амино-4-метил-6-пиримидина (122) перманганатом калия в 10 %-м водном растворе гидроксида калия при комнатной температуре привело к образованию соответствующих 2,2'-азо-бис-(4-метилпиримидина) (201) с выходом 65 % [238] (схема 12).

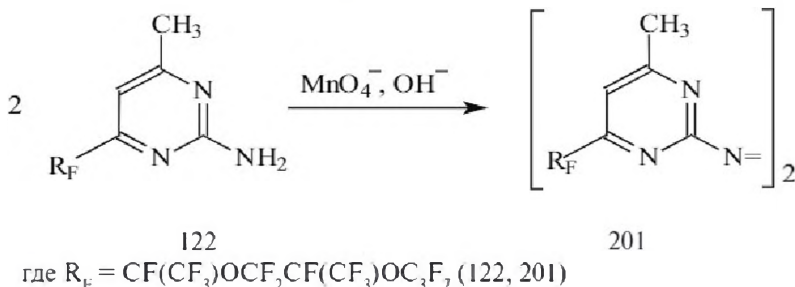


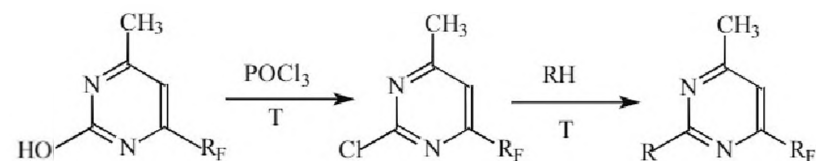
Схема 12

В ИК-спектре азо-бис-производного пиримидина (201) наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний метильной группы в интервале $3480-2850 \text{ см}^{-1}$, валентные колебания группы NH в области $3505-3125 \text{ см}^{-1}$, скелетные колебания гетерокольца характеризуются полосами поглощения в интервале $1680-1440 \text{ см}^{-1}$ (пиримидин) валентные колебания связи C-F проявляются при $1340-980 \text{ см}^{-1}$.

2.5. СИНТЕЗ 6-ПЕРФТОРЗАМЕЩЕННЫХ 4-МЕТИЛ-2-ХЛОРПИРИМИДИНОВ

Как уже отмечалось, наиболее употребимым хлорирующим агентом для пиримидинов является фосфорилхлорид. Так, примерами такого синтеза может служить получение 2-амино-4-хлор-6-трифторметилпириимидина и 4-хлор-2-этокси-5-фторпириимидина [8, 91, 239]. Наряду с этим хлорирующим агентом используется пятихлористый фосфор. Но он обычно растворен в фосфорилхлориде и в большинстве случаев не доказано его преимущество. Применение хлорокида фосфора позволяет не использовать растворители [91, 239] реакция проходит при кипячении за 3–12 ч с 55–78 %-ными выходами. Также возможно проведение хлорирования POCl_3 и PCl_5 при нагревании в присутствии акцептора кислоты: NaOH , Na_2CO_3 или третичного амина [92], при этом выход хлорпириимидина достигал 79 %.

В ходе эксперимента с целью расширения спектра соединений, обладающих биологической активностью, нами синтезирован ряд новых 6-перфторзамещенных 2-хлорпириимидинов (202–205) из соответствующих производных 2-гидрокси-4-метилпириимидина (125–128) [218] (схема 13). Реакцию проводили в среде хлорокида фосфора в присутствии каталитических количеств HCl при кипячении в течение 5 ч. Выделение хлорпроизводных пириимидина (202–205) осуществляли известным методом [91]. Выходы соединений (202–205) составили 90–92 %, хлорпириимидины (202, 203) получены в виде аморфных веществ и продукты (204, 205) — в виде маслообразных жидкостей.



125–128

202–205

206–209

где $\text{R}_F = \text{C}_6\text{F}_{13}$ (125, 202, 206), C_8F_{17} (126, 203, 207),

$\text{CF}(\text{CF}_3)\text{OC}_3\text{F}_7$ (127, 204, 208), $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{OCF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)\text{OC}_3\text{F}_7$ (128, 205, 209),

$\text{R} = \text{NHBu}$ (206, 209), $\text{N}(\text{Et})_2$ (207, 208).

В ИК-спектрах 6-перфторзамещенных 4-метил-2-хлор-пиримидинов (204–207) помимо характерных полос поглощения валентных колебаний метильной группы в области $2970\text{--}2360\text{ см}^{-1}$, колебаний кольца в интервале $1690\text{--}1440\text{ см}^{-1}$ и интенсивных полос поглощения связи C-F зарегистрированы полосы поглощения связи C-Cl при $700\text{--}880\text{ см}^{-1}$ (табл. 32, Прил.).

2.6. АМИНОЛИЗ 6-ПЕРФТОРЗАМЕЩЕННЫХ 2-ХЛОРПИРИМИДИНОВ С ПЕРВИЧНЫМИ И ВТОРИЧНЫМИ АМИНАМИ

Как уже отмечалось, для реакций аминирования характерен широкий спектр как аминирующих реагентов, так и различные условия проведения реакции [6–8]. Так, при кипячении 4,6-диметил-2-хлорпиримидина в растворе водного метиламина при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ образуется соответствующий 2-метиламино-4,6-диметилпиримидин (98 %) [91]. В другом случае [92], 2,6-диметил-4-хлорпиримидин реагирует с бензиламином в ДМСО с образованием 4-бензиламино-2,4-диметилпиримидина (74 %). При взаимодействии 2-хлорпиримидина с диэтиламином в отсутствии растворителя при $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ образуется 2-диэтиламинопиримидин (73 %) [93]. Аминолиз диэтиламином в этанольном растворе позволял достигать выходов аминированных пиримидинов 80–85 % [94].

Нами установлено, что 6-перфторзамещенные 4-метил-2-хлорпиримидины (202–205) легко вступают в реакции аминολиза с бутиламином и диэтиламином в водно-спиртовом растворе при нагревании в течение 4–6 ч, образуя соответствующие 2-аминозамещенные пиримидины (206–209) (схема 13) в виде вязких маслообразных веществ с высокими выходами (75–80 %) [218] (табл. 33, Прил.).

ИК спектры 6-перфторзамещенных 2-аминопроизводных 4-метилпиримидина аналогичны спектрам 2- и 4-аминозамещенным дифторпиримидинам и содержат полосы поглощения валентных колебаний группы NH в области $3380\text{--}3200\text{ см}^{-1}$ (206, 209), валентных колебаний метильной группы при $2965\text{--}2760\text{ см}^{-1}$, скелетных колебаний гетерокольца в интервале $1700\text{--}1515\text{ см}^{-1}$ и валентных колебаний C-F в области $1380\text{--}1050\text{ см}^{-1}$. Исчезает характеристическая полоса поглощения валентных колебаний связи C-Cl при 700 см^{-1} .

Рассмотренные выше превращения показали, что основные структурные фрагменты перфторзамещенных 1,3-диазинов устойчивы к окислению и гидролизу. Действие ряда окислителей затрагивает только функциональную группу в положении 2 или 5 гетероциклов. Практическое значение имеют реакции диазотирования 2-амино-4-метилпиримидинов, которые легко диазотируются и вступают в реакцию сочетания с фенолом, диэтиланилином и β -нафтолом. Восстановлением diaзоний хлорида 6-перфторзамещенных 4-метилпиримидинов сульфитом натрия получены соответствующие 2-гидразинопиримидины. При кипячении в муравьиной кислоте последние приводят к образованию 7-метил-*s*-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов с перфторсодержащим фрагментом в положении 5 конденсированной системы. Конденсация производных 5-амино-1,2,4-триазолов с ацетоуксусным эфиром приводит к соответствующим 5-метил-*s*-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онам с перфторзаместителем в положении 2 бицикла. Хлорирование 2-гидрокси-пиримидинов фосфорилхлоридом приводит к соответствующим 4-метил-2-хлор-6-перфторзамещенным пиримидинам, которые в результате аминолиза образуют 2-алкиламинопроизводные.

2.7. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФРАГМЕНТАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИОНОВ ПЕРФТОРЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИНОВ

Исследование масс-спектров гетероароматических соединений показало, что пиримидины и большинство их галоген-, алкил- и аминапроизводных в виде сопряженных систем обладают довольно высокой (W_m более 10 %) устойчивостью к электронному удару [144–146], что позволяет надежно определять молекулярную массу соединений. Так относительная интенсивность молекулярного иона M^+ незамещенного пиримидина составляет 42 % и при диссоциации его последовательно отщепляются две молекулы цианистого водорода с возникновением осколочных ионов $[C_3H_3N]^+$ и $[C_2H_2]^+$, интенсивность которых составляет соответственно 15 и 16 % [240].

Метод хромато-масс-спектропии (ЭУ, 70 эВ) был использован для подтверждения состава и строения 6-перфторзамещенных 2-амино- (121), 2-гидрокси- (127), 2-меркапто- (133) и 2-метилтио- (159) 4-метилпиримидинов.

В масс-спектрах исследованных веществ (табл. 34, Прил.), наряду с пиками молекулярных ионов $[M]^+$, что характерно для галогенсодержащих гетероциклических соединений [144], присутствуют пики изотопных ионов $[M+1]^+$, а также $[M+2]^+$ (менее 1 %) в спектрах 2-меркапто-(133), 2-метилтио-(159) 4-метилпиримидина.

Анализ масс-спектров (табл. 34, Прил.) позволяет предположить, что первичная фрагментация молекулярных ионов проходит, главным образом, в результате простого, а также бензильного разрыва перфторзаместителя боковой цепи [144]. В спектрах исследованных пиримидинов (121, 127, 133, 159) присутствуют пики ионов $[M-F]^+$. Характерными для фрагментации соединений, содержащих аналогичные перфторированные заместители, являются ионы: $[M-CF_3]^+$, $[M-C_2F_5]^+$ и $[M-C_3F_7-O]^+$, а также присутствие в спектрах соединений (121, 127, 133, 159) пиков ионов с m/z 31 $[CF]^+$, 69 $[CF_3]^+$, 76 $[C_2NF_2]^+$, 77 $[HC_2NF_2]^+$, 78 $[H_2C_2NF_2]^+$, 100 $[C_2F_4]^+$, 119 $[C_2F_5]^+$ и 169 $[C_3F_7]^+$ [144]. Весьма интересны фрагменты с m/z 164 и 133 (151), 183 и 133 (152, 153), по-видимому, образующиеся в результате распада перфторзаместителя.

Пики осколочных ионов с m/z 51, 44, 29, 28 и некоторые другие характерны для фрагментации производных пиримидина [150, 155]. Для S-содержащих (133, 159) типично появление в масс-спектрах пиков ионов с m/z 45 (CHS) [152, 155].

Таким образом, рассмотрены масс-спектры некоторых 6-перфторзамещенных пиримидинов (121, 127, 133, 159) определены молекулярные массы соединений, установлены основные закономерности фрагментации молекулярных ионов под влиянием электронного удара.

ГЛАВА 3

ПЕСТИЦИДНАЯ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ МОНО- И ПОЛИФТОРЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-ДИАЗИНОВ

3.1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИАЗИНА

Анализ литературных данных указывает на важную роль пиримидиновых оснований в процессах жизнедеятельности и разностороннюю физиологическую активность многих их производных. Так фторсодержащие компоненты нуклеиновых кислот представляют значительную группу противоопухолевых препаратов [2, 3, 83] и ряд пиримидиновых производных могут быть использованы в качестве регуляторов роста растений и пестицидов для борьбы с вредителями и болезнями растений [4].

3.1.1. Фармакологические свойства фторзамещенных пиримидинов

Среди галогенпиримидинов наибольший интерес представляют фторированные производные. Это объясняется тем, что замена атома фтора,

например, в положении 5 природных пиримидинов, приводит к близким по геометрии антиметаболитам, способным специфически блокировать ферментативные реакции в силу примерного равенства радиусов атомов фтора и водорода соответственно 1,35 Å и 1,20 Å — так называемый «эффект маскировки». Благодаря сходству конфигурации фторированные антиметаболиты способны имитировать природный субстрат в определенных звеньях биохимических реакций и потому селективно ингибируют ферменты, например, тимидилатсинтетазу, ДНК-полимеразу, а также способны включаться в молекулы ДНК и РНК [241].

Ряд фторзамещенных производных урацила демонстрируют интересную биологическую активность. Например, производные 5-фторурацила применяют как противоопухолевые агенты, а 5-трифторметилдеоксиуридин проявляет заметную противовирусную активность [242, 243]. Изучается влияние 6-замещенного урацила на тимидинфосфоорилазу. Как сообщалось, 6-трифторметилпроизводное связывает этот фермент в семь раз лучше, чем 6-метильный аналог. Вероятно, рост активности явился следствием увеличения кислотности урацила [244]. О 3-замещенных 6-трифторметилурацилах сообщалось как о гербицидах [245].

5-Фторурацил участвует в синтезе в опухолевых клетках, он рибозилируется, фосфорилируется и в виде нуклеотида включается в «ложную РНК», содержащую вместо урацила фторурацил и во многих случаях не выполняющая функций нормальной РНК.

Широкое применение получил препарат фторафур — 1-(2-тетрагидрофуранил)-5-фторурацил, который является дезоксианалогом пиримидин-нуклеозидов. Препарат обладает высокой липофильностью при малой токсичности. Он проникает через клеточные мембраны и является транспортной формой 5-фторурацила.

5-Фторцитозин был сконструирован как потенциальный противораковый агент, но проявил сильное действие на патогенные грибки человека, кроме того, 5-фторцитозин широко используется в качестве антибиотика при многих других видах бактериальной инфекции, а также как защитное средство от биологической коррозии [3]. Высокой антибактериальной активностью обладают также 5-фтороротовая кислота и 5-трифторметилурацил и ряд их производных.

Значительное число работ посвящено изучению биологической активности 5-фтор- и -перфторалкилурацилов и их нуклеозидов, которые оказались селективными ингибиторами ключевых ферментов биосинтеза ДНК и РНК [246–248]. Ряд препаратов этой серии запатентованы в качестве канцеро- и виростатических средств и антибактериальных веществ [249–252].

Недавно обнаружено, что урацил, содержащий перфторалкильный заместитель (CF_3 , C_3F_7 , C_6F_{13}) в 5 положении кольца обладает ярко выраженной противоопухолевой [250, 252] и противовирусной активностью [33, 34, 246, 251]. Имеется сообщение об умеренной активности ряда 2,4-диамино-5-фтор-6-гидроксипиримидинов по отношению к *leukemia L-1210* [252].

Сравнительно недавно обнаружена высокая противоопухолевая и противовирусная активность у природных аналогов пиримидина (тимина, цитозина, урацила, изоцитозина) и их нуклеозидов, содержащих один или несколько атомов фтора в четных положениях ядра [24, 249–255]. По сравнению с 5-фторурацилом эти соединения нетоксичны [248]. По экспериментальным данным наиболее эффективными противоопухолевыми агентами оказались 6-фторизоцитозин и 6-флортимин, а также соли последнего, где в качестве катионного фрагмента использовались различные металлы и биологически активные амины. Так, этаноламмониевая соль 6-флортимина разрешена для применения. В Германии запатентованы 1- β -D-глюкопиранозил-6-флортимины в качестве средства, эффективного против гриппозных и парамиксовирусов [241], а различные 2- и 4-трифторметилпиримидины обладают антидиабетическим [186], антимикотическим, трихомонацидным и противовирусным действием [184, 186, 187, 256], производные 2-[N-(2-гидроксиэтил)метиламино]-4-трифторметилпиримидина [187] и фтор-замещенные производные 3'-азидо-3'-деокситимидина [248] проявляют активность по отношению к вирусу иммунодефицита человека (HIV-1). Запатентован способ синтеза производных 6-фторизоцитозина, используемого как антиканцеростатическое средство [99]. В Японии взята заявка [255] на N-(4-метил-6-трифторметилпиримид-2-ил)сульфаниламид, который в 4 раза более активен, чем сульфамеразин против *Streptococcus pyogenes* и *Bacillus subtilis*, в 2 раза против *Diplococcus pneumoniae* и в 30 раз против *Staphylococcus aureus*.

В последние годы открыт новый класс перфторзамещенных гетероциклических ингибиторов серинпротеазы. Причем происходит ингибирование эластазы лейкоцитов человека, панкреатической эластазы свиньи, катепсина G и химотрипсина Aa быка замещенными бензоксазинонами ($\text{R}=\text{C}_3\text{F}_7$) [262].

В обзоре [257] авторами показано, что продолжение разработок в области фторпиримидинов привело к необходимости углубленного изучения биохимических механизмов их противоопухолевого действия. Такой подход оказался плодотворным в аспекте получения дополнительных терапевтических эффектов путем сочетаний с биомодификаторами и,

главное, создания новых туморактивируемых препаратов с большей активностью и меньшей токсичностью, а также возможностью избежать их парентерального введения.

Украинскими учеными [258] рассмотрены возможности и эффективность комплексного лечения больных первичными и вторичными злокачественными опухолями головного мозга, им проведен анализ эффективности различных методик гиперфракционированной лучевой терапии на фоне применения препарата Кселода (капецитабин) в качестве радиомодификатора и химиопрепарата. Другим авторским коллективом [259] показана эффективность использования фторпиримидинов для лечения неоперабельных злокачественных опухолей молочной железы при комплексной подходе, включающем в том числе и лучевую терапию.

Имеются сведения [260] о применении фторпиримидинов для лечения рака поджелудочной железы.

О-Связанные 4-амино-5-фторпроизводные пиримидина проявили дезокси-цитидинкиназную ингибирующую активность (Пат. 20080146571 США); ряд новых *N*(1)-гликозильных производных 6-фтортимина показали значительную виростатическую активность против штамма вируса гриппа А [261].

3.2. ПЕСТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРИМИДИНОВ

Химия фторсодержащих пестицидов интенсивно развивается в течение последних десятилетий и достигла значительных успехов, о чем свидетельствуют многочисленные публикации [4, 17, 18, 186, 228, 252, 263–265]. Большой интерес представляют производные 6-метилурацила, в частности метацил стимулирует процессы биосинтеза белков и РНК в живых организмах, а также задерживает распад хлорофилла [263]. Известные препараты изоцил (5-бром-3-изопропил-6-метилурацил), тербацил (3-*трет.*-бутил-6-метил-5-хлор-урацил), бромацил (5-бром-3-*втор.*-бутил-6-метил-урацил), ленацил (5,6-циклопентано-3-циклогексил-урацил) и др. используются в сельском хозяйстве как селективные гербициды и регуляторы роста растений [4]. Характер биологического действия производных урацила зависит не только от строения, но и от применяемой дозы препарата. Так, бромацил и 5-бром-3-*втор.*-бутил-6-азаурацил являются эффективными ускорителями созревания сахарного тростника [266]. Однако, при больших нормах расхода

бромацил используется как гербицид сплошного действия. Другой пример, тербацил при норме расхода 1–4 кг/га избирательно уничтожает сорняки в посадках цитруса и люцерны [4], а при норме расхода 5–20 кг/га проявляет сплошное действие. В Японии запатентованы производные 2-S-алкил-4-фтор-5-трифторметилокси-пиримидинов, являющиеся полупродуктами в синтезе гербицидов [252]. Следует отметить гербициды в ряду пиримидинов, содержащих в положении 5 алкилтиогруппу, а в четных положениях атомы галогена, трифторметильную группу, остатки аминов. Так препарат UKI-1506 (2,4-диамино-5-метилтио-6-хлоропиримидин) предложен для борьбы с сорными растениями в посевах озимой пшеницы и ячменя [4]. В Германии запатентованы риримидилсульфонилмочевины в качестве эффективных гербицидов (Пат. 4128441, Германия).

5-Нитро-2-трифторацетамидопиримидин является бактериостатиком с высокими дезинфицирующими свойствами (Пат.3022306, США). Ведется разработка новых фунгицидов в ряду пиримидинов с фторсодержащими заместителями. Высокую фунгицидную активность проявляют 6-трифтор-метил-2,4,5-трихлорпиримидин, 2,4,6-трифторпиримидин [266] при заболеваниях хлопчатника, а также 4-трифторметил- и 4-перфторпропил-2-этиламинопиримидины [185].

Особый интерес вызывают фторсодержащие пиримидины: 6-фторурацил и его производные, запатентованные в качестве гербицидов [228] и нематоцидов, а 2-трифторметилпиримидин — как средство борьбы с клещами. К эффективным хемотериллизаторам относятся 5-фторурацил и 5-фтороротовая кислота [266]. Запатентованы гербицидные составы для пред- и послепосевной обработки семян с широким спектром действия в отношении сорняков и низкой фитотоксичностью против культурных растений. Препараты содержат смесь рассчитанных количеств N-(2,6-дифторфенил)-5-метил-s-триазоло[1,5-a]пиримидин-2-сульфонамида или его солей и эффективны в концентрациях 1–70 г/га [220, 228–230, 232, 233, 266]. В Австралии запатентованы [267] производные пиримидина сложного строения с фторалкильными заместителями, проявившими гербицидную активность по отношению к однодольным растениям в дозах 0,005–20 кг/га и, кроме того, обладающими росторегулирующим действием.

Синтезированные нами фторсодержащие пиримидины, содержащие в четных положениях фрагменты различных аминов (диэтиламин, *n*-бутиламин, *n*-дибутиламин, бензиламин, гексаметиленмин, морфолин, пиперидин, 1-аминоадамантан) и аминокислот (α - и γ -аминомасляная кислота, β -аланин) [268] в результате предварительных

испытаний продемонстрировали высокую ростостимулирующую, росторегулирующую, фунгицидную, гербицидную и нематоцидную активность.

3.3. БИОЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕРФТОРЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНА

Проблема биоповреждений строительных материалов, конструкций, а также природных объектов охватывает широкий круг научных и практических задач, связанных с защитой от агрессивных сред. Химическая защита от биоповреждений связана с использованием биологически активных веществ (либо в чистом, индивидуальном виде, либо в составе композиций), способных предотвращать развитие, ослаблять или уничтожать организмы, вызывающие разрушение материалов. К таким защитным средствам (биоцидам) относят: фунгициды, бактерициды, инсектициды, альгициды и т. д.

К химическим средствам защиты относятся как неорганические, так и органические соединения; также химические биоциды могут представлять собой смесь различных веществ — синергистов. Способы применения биоцидов зависит от их физико-химических свойств, в частности, от растворимости (в воде или органических растворителях).

Изучена биоцидная активность ряда перфторзамещенных пиримидина, а также их предшественников — несимметричных β -дикетон.

В качестве тест-культур использовались представители разных таксонометрических групп: грибы *Aspergillus niger*, *Penicillium crysogenum* и *Trichoderma viride*, почвенные бактерии *Serratia marcescens* и *Bacillus mucilaginosus*, дрожжи *Sacchoromyces cervisiae* и *Chaetomium globosum*.

Наиболее часто встречающимися на различных субстратах микроструктурами являются грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium* и *Trichoderma* наиболее опасны как разрушители материалов, легко подвергающихся окислению [269, 270], бактерии *Serratia marcescens* также являются обитателями почвы, которая в свою очередь может быть источником заражения различных материалов и сооружений.

Определение бактерицидной активности синтезированных веществ проводилось методом диффузии в агар. Метод основан на способности исследуемых веществ диффундировать в агаровых средах и образовывать зоны, в которых не развиваются тест-культуры микроорганизмов. Метод диффузии в агар подробно описан в литературе [271–273]

и уже использовался для оценки биологической активности различных химических структур [268, 273–275]. При выборе данного метода учитывалась его относительная простота по сравнению с другими методами и возможность получения экспресс-оценки биологической активности синтезированных соединений. Биоцидная активность исследуемого соединения считалась слабой при диаметре зоны подавления роста тест-культуры до 17 мм, умеренной при диаметре от 17 до 25 мм и сильной — при диаметре свыше 25 мм.

Из результатов испытаний (табл. 35, Прил.) можно заключить, что перфторзамещенные пиримидины (119, 122, 127–129, 133, 134, 136), а также несимметричные β -дикетоны (115–118) практически не обладают или проявляют слабую биологическую активность в отношении представленных в тест-культур. 4-Метил-6-перфтор(1,4-диметил-2,5-диоксоактил)-пиримидин-2(1H)-он (128) продемонстрировало удовлетворительный результат (зона подавления 10 мм) по отношению к *Serratia marcescens*. Вместе с тем несимметричный перфтозамещенный β -дикетон (113) (зона подавления 23 мм) проявляет умеренную биологическое действие при подавлении роста грибов *Aspergillus niger*.

На кафедре молекулярной биотехнологии СПбГТИ (ТУ) было проведено биотестирование по отношению к *Bacillus subtilis* ряда производных пиримидина (119, 121, 122, 124, 126, 130–132, 134–136, 160–162, 207). Результаты биотестирования представлены в табл. 36, Прил.

Наибольшей бактериостатической активностью обладают фторзамещенные соединения с меркапто- и метилтиогруппами: производные пиримидина — 4-метил-2-меркапто-6-перфторгексилпиримидин (131), 4-метил-2-меркапто-6-перфтороктилпиримидин (132), 4-метил-2-метилтио-6-перфтор-гексилпиримидин (160), 4-метил-2-метилтио-6-перфтор(1,4-диметил-2,5-диоксоактил)пиримидин (161), 4-метил-2-метилтио-6-перфтор(1,4,7-триметил-2,5,8-триундеканил)пиримидин (162); Вероятно, на биостатическую активность оказывает влияние присутствие атома серы (табл. 36).

Г. М. Баренбойм и А. Г. Маленков [276] отмечают, что для многих соединений наличие гидрофобности, обеспечивающее их неспецифическое связывание с биомембранами, будет в значительной степени определять их биологическую активность. М. А. Ландау [277] считает, что мембранотропная активность перфторированных органических соединений, по-видимому, связана с их влиянием на состояние липидных компонентов мембран. Точками приложения действия биологически активных веществ могут быть разнообразные структурные единицы, выполняющие определенные функции в клетках микроорганизмов,

как например, ферменты, принимающие участие в биосинтезе, составные части цитоплазматической мембраны, компоненты систем, обеспечивающие перенос информации от ДНК к РНК или вовлеченные в сложные процессы биосинтеза белков [277–281]. Почвенный сапрофит *Bacillus mucilaginosus* участвует в разрушении бетона гидротехнических сооружений [281–283].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Пожарский А. Ф.* Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — 280 с.
2. Органическая химия нуклеиновых кислот / Под ред. Н. К. Кочеткова, Э. И. Будовского. — М.: Химия, 1970. — 720 с.
3. *Зидермане А. Л.* Фторпиримидины в химиотерапии опухолей. — Рига: Зинатне, 1982. — 174 с.
4. Справочник по пестицидам / Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан, Т. Н. Пылов. — М.: Химия, 1985. — 352 с.
5. *Швачкин Ю. П., Мишин Г. П., Коршунова Г. А.* Успехи и перспективы химии нуклеиновых кислот и нуклеопептидов // Успехи химии. — 1982. — Т. 51. — С. 311–331.
6. *Brown D. J.* The Pyrimidines. — N.Y.—London: Intersci. publ., 1962. — 744 p.
7. *Brown D. J.* The Pyrimidines. Suppl.I. — N.Y.—London: Intersci. publ., 1970. — 899 p.
8. *Brown D. J.* The Pyrimidines. Suppl. II. — N.Y.—London: Intersci. publ., 1985. — 916 p.
9. Физические методы в химии гетероциклических соединений / Под ред. А. Р. Катрицкого. — М.—Л.: Химия, 1966. — 658 с.
10. *Катрицкий А., Лаговская Дж.* Химия гетероциклических соединений. — М.: Изд.иностр.лит., 1963. — 287 с.
11. *Швачкин Ю. П., Прокофьев М. А.* Пиримидины и аминокислоты: взаимопревращения в биологических и химических системах // Вестн. МГУ, сер. хим. — 1964. — № 2. — С. 3–15.
12. *Ягупольский Л. М.* Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. — Киев: Наукова думка, 1988. — С. 229–239.
13. Электронная структура фторорганических соединений / Г. Г. Фурин, А. В. Зибарев, Л. Н. Мазалов, В. Д. Юматов. — Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1988. — 264 с.
14. Новое в развитии синтетических методов получения фторсодержащих гетероциклических соединений // ЖОХ. — 1994. — Т. 30. — Вып. 11. — С. 1704–1758.
15. *Фурин Г. Г.* Фторсодержащие гетероциклические соединения. Синтез и применение // Новосибирск: Наука, 2001. — 304 с.
16. *Gerstenberger M.R.C., Haas A.* Methods of Fluorination in Organic Chemistry // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. — 1981. — V. 20. — № 8. — P. 647–667.

17. Исикава Н., Кобаяси Е. Фтор. Химия и применение. — М.: Мир, 1982. — 280 с.
18. Новое в технологии соединений фтора / Под ред. Н. Исикавы. — М.: Мир, 1984. — 592 с.
19. Соединения фтора Синтез и применение / Под ред. Н. Исикавы. — М.: Мир, 1990. — 407 с.
20. A Convenient Synthesis of Perfluoroalkylated and Fluorinated-Aryl Nitrogen Bases by Electrochemically Induced Nucleophilic Substitution Reactions / Kinetics / M. Medebielle, M. A. Oturan, J. Pinson, J.-M. Saveant // J. Org. Chem. — 1996. — V. 61. — № 4. — P. 1331–1340.
21. Sareen V., S. Jain S. Studies in Fluorinated 1,3-Diketones and Related Compounds. Part XYII. Synthesis and Spectroscopic Studies of Some New 5-Alkyl-3-fluoroalkyl-1-pentafluoroarylpyrazoles and 2-Amino-6-alkyl-(perfluoroalkyl)-4-arylpyrimidines // J. Fluor. Chem., — 1993. — V. 63. — № 3. — P. 265–269.
22. Uno H., Terakawa T., Suzuki H. A Novel Route to 6-Perfluoroalkyluracils // Syntheses. — 1989. — № 5. — P. 381–384.
23. A Convenient Synthesis of 4-(Perfluoroalkyl)pyrimidines and 4-(Perfluoroalkyl)tetrahydropyrimidines / H. Uno, Y. Matsushima, T. Tasaka, H. Suzuki // Bull. Chem. Soc. Jap. — 1990. — V. 63. — № 1. — P. 293–295.
24. Barwolff D., Cech D., Etzold G., Langen P. Synthese und Reaktivität von 6-Fluorthymin // J. Pharm. Chem. — 1971. — V. 313. — № 4. — P. 602–606.
25. Ивин Б. А., Слесарев В. И., Социлин В. Г. Новый способ приготовления полифторпиримидинов // ЖОХ. — 1964. — Т. 34. — Вып. 12. — С. 4120.
26. Grundmann C. Synthesis of Polyfluorinated Heterocycles by Indirect Fluorination with Silver Fluorides. II. Fluoropyrimidines / H. Schoeder, T. Kober, H. Ulrich, R. Ratz, H. Agahigian, C. Grundmann // J. Org. Chem. — 1962. — V. 27. — № 7. — P. 2580–2584.
27. Попова Л. М. Галогенпиримидины: синтез и поведение в реакциях нуклеофильного замещения // Сер.: Актуальн. вопр. хим. науки и технол., экологии в химич. пром-ти — М.: НИИТЭХИМ, 1995. — Вып. 2. — 24 с.
28. Barborak J. C., Chari S., Schleyer P. v. R. Nucleic Acid Related Compounds III. A Facile Synthesis of 5-Fluorouracil Bases and Nucleosides by Direct Fluorination // J. Am. Chem. Soc. — 1971. — V. 93. — № 20. — P. 5277–5278.
29. Allison J. C., Cady G. H. Reaction of Trifluoromethyl Hypofluorite with Organic Compounds // J. Am. Chem. Soc. — 1959. — V. 81. — № 5. — P. 1089–1091.
30. Coe P. L., Milner N. E. (Perfluoroalkyl)copper(I) compounds. III. Reaction of (perfluoroalkyl)copper(I) compounds with aromatic hydrocarbons // J. Fluor. Chem. — 1972. — V. 2. — № 2. — P. 167–172.
31. Brace N. O. Free-radical addition of iodo-F-alkanes to isomeric 5-norbornene-2,3-dicarboxylic acid derivatives // J. Org. Chem. — 1979. — V. 44. — P. 1964.
32. Ловлейс А., Роуч Д., Постельнек У. Алифатические фторсодержащие соединения. — М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1961. — 348 с.

33. Facile Perfluoroalkylation of Uracils and Uridines at the C-5 Position / M. Nishido, S. Fujii, H. Kimoto, Y. Hayakawa, H. Sawada, L. A. Cohen // J. Fluorine Chem. — 1993. — V. 63. — № 1–2. — P. 43–52.
34. Sawada H. Synthesis of Perfluorooxaalkylated Compounds by the Use of Perfluorooxaalkanoyl Peroxides and Their Applications // J. Fluorine Chem. — 1993. — V. 61. — № 3. — P. 253–272.
35. Uitley J. H. P., Holman R. J. Electro-organic reactions. VIII. The methylation and trifluoromethylation of pyridine by anodically generated radicals // Electrochim. Acta. — 1976. — Bd. 21. — S. 987–989.
36. Пат. 119,423 ФРГ, МКИ С 07 D 51/30. 5-Trifluoromethyluracil and its N'-substituted Derivatives / L. Hein, D. Cech, Ch. Liebental (ФРГ). — (С.А. — 1977. — V.86. — No 106645e).
37. Tanabe Y., Matsuo N., Ohno N. Direct perfluoroalkylation including trifluoromethylation of aromatics with perfluorocarboxylic acids mediated by xenon difluoride // J. Org. Chem. — 1988. — V. 53. — № 19. — P. 4582–4585.
38. Yoo T., Noritada M., Nobio O. Direct Perfluoroalkylation Including Trifluoromethylation of Aromatics with Perfluorocarboxylic acids Mediated by Xenon Difluoride // J. Org. Chem. — 1988. — V. 53. — № 19. — P. 4582–4585.
39. A New Method for the Preparation of α -(Perfluoroalkyl) Carbonyl and γ -(Perfluoroalkyl)- α,β -unsaturated Carbonyl Compounds / T. Umemoto, Kuriu, S.-i. Nakayama, O. Miyano // Tetrahedron Lett. — 1982. — V. 23. — № 14. — P. 1471–1474.
40. Syntheses and Properties of (Perfluoroalkyl) Phenyliodonium Triflates (First Reagents) and Their Analogues / T. Umemoto, Y. Kuriu, H. Shiyama et al. // J. Fluorine Chem. — 1986. — V. 31. — P. 37–56.
41. Welch J. T. Advances in the Preparation of Biologically Active Organofluorine Compounds // Tetrahedron. — 1987. — V. 43. — № 14. — P. 3123–3199.
42. Состояние и перспективы развития важнейших фторматериалов / И. Л. Серушкин, Ю. А. Панин, С. В. Соколов, И. Л. Кнуляни // Ж. Всес. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. — 1980. — Т. 25. — № 5. — С. 552–572.
43. Реакционная способность полифторароматических соединений / Под ред. Г. Г. Яковсона. — Новосибирск: Наука, сибирское отд., 1983. — С. 24.
44. Пат. 3,954 758 / США, МКИ С 07 D 239/24. fluorinating Uracil and Derivatives. / P. D. Schuman, P. Tarrant, D. A. Warner / США / № 3954758, Заявлено 03.04.75, Опубл. 04.05.76. НКИ 544 / 344. — 10 с.
45. Robins M. J., MacCoss M., Naik S. R., Ramani G. Nucleic Acid Related Compounds. 21. Direct Fluorination of Uracil and Cytosine Bases and Nucleosides Using Trifluoromethyl Hypofluorite. Mechanism Stereochemistry, and Synthetic Applications // J. Am. Chem. Soc. — 1976. — V. 98, N 23. — P. 7381–7390.
46. Chambers R. D., Sargent C. R. Polyfluoroheteroaromatic Compounds // Adv. Heterocycl. Chem. — 1981. — V. 28. — P. 1–71.
47. Synthesis of Polyfluorinated Heterocycles by Indirect Fluorination Silver Fluorides II. H. Schroeder, E. Kober, H. Ulrich et al. // J. Org. Chem. — 1962. — V. 27. — № 7. — P. 2580–2584.

48. Banks R. E., Field D. S., Haszeldine A. Heterocyclic Polyfluorocompounds P. X. Nucleophilic Substitution in Tetrafluoropyrimidine // J. Chem.Soc. (C). — 1967. — P. 1822.
49. Banks R. E., Field D. S., Hasseldine R. H. Heterocyclic Polifluorocompounds P.XIX Synthesis of Nucleophilic Substitution in Some 2,4,6-Trifluoropyrimidines by Pyrolysis of Tetrafluoropyrimidine // J. Chem. Soc. (C). — 1970. — N 9. — P. 1280–1285.
50. Пат. 847995 ЕП, МКИ А2 С07D 239/30. 2,4,6-Trichloropyrimidine, its preparation and its use / Kass V. Заявл. 27.11.1997; Оpubл. 17.06.1998.
51. Mechanismes for Reaction of Halogenated Compounds. Part 4. Activating Influences of Ring-Nitrogen and Trifluoromethyl in Nucleophilic Aromatic Substitution / R. D. Chambers, P. A. Martin, J. S. Watersouse, D. L. H. Willians, B. Anderson // J. Fluorine Chem. 1982. — V. 20, № 4. — P. 507–514.
52. The Chemistry of Sulfur Tetrafluoride. VII. Synthesis of Organic Fluorides by Halogen Exchange with Sulfur Tetrafluoride / C. W. Tullock, R. A. Carboni, R. J. Harder, W. C. Smith, D. D. Coffman // J. Am. Chem. Soc. — 1960. — V. 82, N 19. — P. 5107–5110.
53. Synthesis of Polyfluorinated Heterocycles by Indirect Fluorination with Silver Fluorides II. Fluoropyrimidines / H. Schroeder, E. Kober, H. Ulrich, R. Ratz, H. Agahigian, C. Grundmann // J. Org. Chem. — 1962. — V. 27, № 7. — P. 2580–2584.
54. Schoeder H. Tetrafluoropyrimidine // J. Am. Chem. Soc. — 1960. — V. 82. — P. 4115.
55. Синтез и свойства фторсодержащих пиримидинов / Е. П. Студенцов, В. Д. Яковлева, Н. А. Кузин и др. // Химиотерапия опухолей в СССР. — 1976. — N 21, 22. — С. 63–67.
56. Пат. 158613 ГДР, МКИ А 61 К 01/505. Verfahren zur Hirstellung eines virostatischen mettels / M. Von Janta-Zipinski, D. Barwolff, F. Langer, H. Presber, C. Schroeder, J. Reefschlaeger. N 2293383; Заявлено 20.04.81, Оpubл. 26.01.83.
57. Hitzke J. Les fluorinations comparees des chloropyrimidines et de la chloro-S-triazine en milieu de fluorure de potassium solide // J. Fluor. Chem. — 1981. — V. 17, N 4. — P. 385–401.
58. Пат. 3280124 США, МКИ С 07 Д, 239/24. 2,4,6-Trifluoropyrimidine / M. M. Bondakian, E. H. Kober, E. R. Shipkowsky (США) — N 3280124. Заявлено 22.09.65; Оpubл. 18.10.66. НКИ 544/344. — 6 с.
59. Klarke E., Oehlmann L., Baasner B. Fluorinated Heterocyclic Compounds: Selective Chlorine / Fluorine Exchange Reactions // J. Fluor. Chem. — 1982. — V. 21, № 4. — P. 495–513.
60. Барам С. Г., Шкурко О. П., Мамаев В. П. Пиримидины LX. Получение 5-замещенных 2-фторпиримидинов // Изв. СО АН СССР. Сер.хим.наук, 1977. — № 2. — Вып. 1. — С. 106–109.
61. The Fluorination of 2,4,5-Trichloro-6-methylpyrimidine; Experimental Study and CNDO/2 Calculation / T. Vei, Z. Yi-Xing, Z. Zheng-Hua, C. Kong-Chang // J. Fluor. Chem. — 1987. — V. 35, № 2. — P. 373–392.

62. *Rakshit S. C., Datta S., Mukherjee B.* Empirical Modification of Binding Energy Calculations by CNDO/2 and INDO Methods / *Indian J. Chem.* — 1981. — V. 20 A, № 11. — P. 1103–1105.
63. *Kiburis T., Listen T. H.* Nucleophilic Displacement of Trimethylammonium group as a New Route to Fluoropyrimidines // *J. Chem. Soc.* — 1971. — P. 3942–3947.
64. *Darabantu, M., Lequeux, T., Pommelet, J.-C.; Ple, N., Turck, A.* Selective fluorination by halogen exchange of chlorodiazines and chloropyridines promoted by the 'proton sponge'-triethylamine tris(hydrogen fluoride) system // *Tetrahedron*. — 2001. — V. 57, № 4. — P. 739–750.
65. Пат. 2209198 РФ, МКИ C2 C 07 B 39/00. Catalytic fluorination process for preparing fluoro-containing heterocyclic compounds from alkali metal fluorides and chlorinated heterocycles / Коновалов С. И. / Заявл. 10.09.2001; опубл. 27.07.2003.
66. *Попова Л. М., Студенцов Е. П.* Изучение взаимодействия 2,4,6-трифторпиримидинов с этиламином // *ЖОрХ*. — 1996. — Т. 32. — Вып. 5. — С. 781–787.
67. *Попова Л. М., Студенцов Е. П.* Синтез и свойства 2- и 4-аминозамещенных дифторпиримидинов // *ЖОрХ*. — 1996. — Т. 32. — Вып. 9. — С. 1418–1423.
68. *Попова Л. М., Студенцов Е. П.* Синтез и свойства 2,4-дизамещенных 6-фторпиримидинов // *ЖОрХ*. — 1996. — Т. 32. — Вып. 9. — С. 1424–1428.
69. *Дикки Дж., Грей А.* Синтезы органических препаратов: Сб. 2. — М.: ИЛ, 1949. — С. 79–80.
70. *Wempen J., Fox J.* Pyrimidines I. Synthesis of 6-Fluorocytosine and Related Compounds // *J. Med. Chem.* — 1963. — V. 6, № 6. P. 688–693.
71. *Pfleiderer W., Nubel G.* Synthese Einiger 9-substituierter Xanthine // *Ann.* — 1960. — V. 631. — P. 168–174.
72. *Попова Л. М.* Галогенпиримидины: синтез и поведение в реакциях нуклеофильного замещения // Рефер. сб. «Актуальные вопросы химич. науки и технологии, экологии в химич. промышленности», М.: НИИТЭХим, 1995. Вып. 2. С. 1–24.
73. Пат. 3280124 США, МКИ C 07 D 239/24. Trifluoropyrimidine / М. М. Bondakian, Е. Н. Kober, Е. R. Shipkowsky (США) № 3280124. Заявлено 22.09.65. Оpubл. 18.10.66. НКИ 544/344. — 6 с.
74. *Мамаев В. П., Засуляева О. А., Криволапов В. П.* О сравнительной реакционной способности 2- и 4-хлорпиримидинов // *Докл. АН СССР*. — 1970. — Т. 193. — № 3. — С. 600–601.
75. Пат. 98930 ГДР, МКИ3 C 07 D 51/52. Herstellung von fluorpyrimidin-nucleosiden / D. Barwolff, G. Etzold, P. Langen (ГДР) — № 164065, Заявлено 28.06.72. Оpubл. 12.07.73.
76. *Okano T., Goya S., Matsumoto H.* Electronic Properties of N-Heteroaromatics. XY Synthesis of Fluoropyrimidines Derivatives // *J. Pharm. Soc.* — 1967. — V. 87. N 11. — P. 1315–1321.

77. Пат. 86828 ГДР, МКИ С 07 D 51 .28 Verfahren zur Herstellung roh 6-Fluor-thymin / D. Barwolff, D. Cech, G. Etzold, P. Langen, H. Meinert (ГДР). — N 151952, Заявлено 15.12.70, Опубл. 05.01.72.
78. Barwolff D., Etzold G., Cech D., Langen P. Synthese und Reaktivitat von 6-Fluor-thymin // J. Pract.Chem. — 1971. — V. 313, № 4. — P. 602–606.
79. Мамаев В. П., Загуляева О. А. Корреляция констант скоростей реакций нуклеофильного замещения хлорпиримидинов с σ -константами заместителей // ЖОрХ. — 1972. — Т. 8. — С. 583–585.
80. Шкурко О. П., Барам С. Г., Мамаев В. П. Пиримидины LXI. Взаимодействие 2,4-дифтор- и 2,4,6-трифторпиримидинов с аммиаком в различных растворителях // Изв.СО АН СССР. Сер.хим.наук. — 1973. — № 12. — Вып. 5. — С. 104–108.
81. Кинетика реакций замещенных 2-фторпиримидинов с пиперидином в различных растворителях / С. М. Шейн, О. А. Загуляева, А. И. Швец, В. П. Мамаев // Реакц.способн.орг.соед. — 1972. — Т. 9. — Вып. 3. — С. 890–894.
82. Кинетика реакций замещенных 2-хлорпиримидинов с пиперидином / В. П. Мамаев, О. А. Загуляева, С. М. Шейн и др. // Реакц.способн.орг.соед. — 1968. — Т. 5. — Вып. 3. — С. 824–836.
83. Швачкин Ю. П., Минин Г. П., Коршунова Г. А. Успехи и перспективы химии нуклеоаминокислот и нуклеопептидов // Усп. химии. — 1982. — Т. 51. — С. 311–331.
84. Chambers R. D. Fluorine in organic chemistry — Blackwell Public Ltd., Oxford, 2004. — 406 p.
85. Швачкин Ю. П., Прокофьев М. А. Пиримидины и аминокислоты: взаимопревращения в биологических и химических системах // Вестн. МГУ. Сер.хим. — 1964. — N 2. — С. 3–15.
86. Швачкин Ю. П. Проблемы органической химии. — М.: МГУ, 1970. — С. 331–344.
87. Chapman N. B., Rees C. W. Nucleophilic Displacement Reactions in Aromatic Systems. Part III. Kinetics of the Reactions of Chloronitropyrimidines and Chloropyrimidines with Piperidine, Morpholine, Pyridine and Aniline // J. Chem. Soc. — 1954. — P. 1190–1196.
88. Brown D. J., Lyall J. M. Pyrimidine Reactions YL. The Amination of Chloropyrimidines with n-Alkylamines // Australian J.Chem. — 1964. — V. 17, N 7. — P. 794–802.
89. Calligaris M., Linda P., Marino G. Nucleophilic Heteroaromatic Substitution XIY Kinetics of Piperidinodechlorination of 2- and 6-Alkyl-4-Chloropyrimidines in Ethanol and Toluene-evidence For a Steric Hindrance to Solvation of the Aza-group // Tetrahedron. — 1967. — V. 23. — P. 813–816.
90. Shepherd R. G., Fedrik J. L. Advances in Heterocyclic Chemistry. — N.Y.-London, 1965. — 263 p.

91. Bildungsmechanismus von 4-amino-5-aminomethyl-2-methyl-pirimidin aus 3-Athoxy-2-(diathoxymethyl)propionitril und Acetamidin / H. Morimoto, N. Hayashi, T. Naka, S. Kato // Chem. Ber. — 1973. — Bd. 106, H. 3. — S. 893–901.
92. Пат. Япония, К 16 Е 461. Способ получения производных пиримидина (Яманаути сэйяку кабусики кайся) / К. Кэйдзи, К. Кадзуо (Япония). — N 12424; Заявлено 18.04.64. Оpubл. 14.07.67. — РЖХ, 17 (II), 1968. — 17 Н 382 П.
93. Potts K.T., Hsia R.K.C. Mesoionic Compounds. XXIII The Anhydro-2-Hydroxy-4-oxo-1,6,8-trimethylpyrimido[1,2-a] pyrimidinium Hydroxide System // J. Org. Chem. — 1973. — V. 38, № 18. — P. 3485–3486.
94. Grube H., Suhr H. Reaktionen von Chlorsubstituierten Heteroaromaten mit Aminen // Chem. Ber. — 1969. — Bd. 102, H. 5. — S. 1570–1579.
95. Лиментел Дж., Мак-Келлан О. Водородная связь. — М.: Мир, 1964. — С. 462.
96. Svirkaya P. T., Yedida V., Leznoff C. C. Fluorinated Heterocyclic Compounds. Part II. 2,4-Difluoro- and 4-Amino-2-fluoropyrimidines // J. Heterocyclic Chem. — 1985. — V. 22. — P. 149–154.
97. Немец В. Г., Ивин Б. А., Слесарев В. И. Исследования в ряду пиримидинов IY. Некоторые замещенные оксипиримидины // ЖОХ. — 1965. — Т. 35. — Вып. 8. — С. 1429–1433.
98. Масс-спектральный анализ новых фторированных аминопиримидинов / Л. М. Попова, А. А. Чернявский, Я. В. Зачиняев, Е. П. Студенцов, А. И. Гинак // ЖОХ. — 1994. — Т. 30. — Вып. 8. — С. 1234–1240.
99. А.с. 547447 СССР МКИ С 07 Д 239/42. Способ получения производных 6-фторизоцитозина / Е. П. Студенцов, Б. А. Ивин, Е. Г. Социлин, В. Д. Яковлева, Т. А. Петрова, Л. П. Малюгина. N 2161437/04. Заявлено 08.08.75; Оpubл. 25.02.75. — Б.И. 1977. N 7. — 4 с.
100. Delia T. J., Anderson D. P., Schomaker J. M. / 2,4,6-Trifluoropyrimidine. Reactions with nitrogen nucleophiles // J. Heterocyclic Chem. — 2004. — V. 41, № 6. — P. 991–993.
101. Okano T., Takadate A. Electronic Properties of N-Heteroaromatics 27. 19F Nuclear Magnetic Resonance Spectra of 2-, 4-, and 6-Fluorosubstituted Pyrimidine Derivatives // Yakugaku Zasshi. — 1969. — V. 88, № 9. — P. 1179–1184.
102. Okano T., Goya S., Matsumoto H. Electronic Properties of N-Heteroaromatics 15. Synthesis of Fluoropyrimidines Derivatives // J. Pharm. Soc. — 1967. — V. 87, № 11. — P. 1315–1321.
103. Pyrimidines XXIII. A Structure-Activity Relationship Study of 4-Chloro-2,6-(Substituted Amino)pyrimidines as Pre- and Pastemergence Herbicidal Agents / C. C. Cheng, C. W. Noell, B. W. Beadle, J. B. Skaptason // J. Agr. and Food Chem. — 1982. — V. 30, № 12. — P. 1075–1078.

104. Jones F. W. Fiber-Reaction Insecticides for Wool: Derivatives of *o,o*-Diethyl-*o*-[4-[(Hydroxyethyl)thio]phenyl]phosphorothionate // J. Agr. and Food Chem. — 1983. — V. 31, № 2. — P. 194–197.
105. Гунар В. И., Овечкин Л. Ф., Арутюнян Э. А. Поиск кининоподобных соединений в ряду производных 2- и 4-аминопиримидина // Изв.АН СССР, сер.хим. — 1969. — № 12. — С. 2772–2776.
106. Nichol F. R., Weed S. D. Stimulation of Murine Interferon by a Substituted Pyrimidine // Antimicrobiol.Agents and Chemoterapy. — 1976. — V. 9, № 3. — P. 433–439.
107. Ковалев И. Е. Биологическая активность адамантансодержащих веществ // Хим.-фарм.ж. — 1977. — Т. 11, № 3. — С. 19–23.
108. Романовская А. И., Юнусов Д. Х. Агрохимические свойства гуанидина // Узб.хим.ж. — 1985. — № 6. — С. 41–45.
109. Robin Y., Marescau B. Natural Guanidino Compounds // Abst.Int.Symp.6 Annu. Meet.Jap., Guanidino Compounds Res.Assoc., New-York-London, 1983. — P. 383–438.
110. Яхонтов Л. Н., Вахатова Г. М. Поиски лекарственных препаратов в ряду 1,3,5-триазинов // Хим.-фарм.ж. — 1981. — Т. 15, № 8. — С. 27–44.
111. Першин Г. Н., Богданова Н. С. Химиотерапия вирусных инфекций. — М.: Медицина, 1973. — 144 с.
112. Колла В. Э., Бердинский Н. С. Фармакология и химия производных гидразина. — Йошкар-Ола: Марийское кн.изд., 1976. — 264 с.
113. Робертс Дж., Кассеро М. Основы органической химии / Под ред. А. Н. Несмеянова. — М.: Мир, 1978. — Т. 2. — 888 с.
114. David D., Ladd L. Synhtesis of Substituted Pirimidines and NMR ¹³C-investigation of their Structure // J. Inst. Chem. (India). — 1984. — V. 56, № 3. — P. 137–139.
115. Попова Л. М. Использование метода ЯМР ¹⁹F и ¹H для идентификации изомерных структур фторсодержащих amino(аминозамещенных)-пиримидинов // Матер. II Всеросс. семинара «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях» с участием зарубежных ученых, 5–7 апреля 1995 г. — Казань, 1995. — С. 90–92.
116. Хейфец Г. М., Гиндин В. А., Студенцов Е. П. Таутомерия 4-гидрокси-2-метокси-5-фторпиримидина. Условия стабилизации таутомера пвितтер-ионной структуры // Ж. орган. химии — 42. — С. 597–606.
117. Yoshihiro S., Eiji T., Kazuyuki M. New Pyrimidine Derivatives with Side Chaines of Amino Acids // Agr.and Biol.Chem. — 1978. — V. 72, № 10. — P. 1933–1935.
118. Boon W. R., Jones W. G. M., Ramage G. R. 21. Pteridines P. I An Unambiguous Synthesis of 7,8-Dihydro-6-hydroxypteridines // J.Chem.Soc. — 1951. — № 1. — P. 96–102.
119. Ueda T., Fox J. J. Nucleosides 17. Pyrimidinyl Amino Acids // J.Med.Chem. — 1963. — V. 6. — P. 697–701.

120. Hoffmann S., Muhle E. N-Pyrimidyl-Amino-Sauren, DL-N-[Pyrimidon-(2-yl)-(4)]serin // Z. Chem. — 1969. — Bd. 9. — Heft. 3. — S. 112.
121. Фельдман И. Х., Чжи Чжун-цзи. Синтезы в ряду пиримидина I. N-(пиримидил-2)-аминокислоты // ЖОХ. — 1960. — Т. 30. — Вып. 11. — С. 3832–3835.
122. Фельдман И. Х., Чжи Чжун-цзи. Синтезы в ряду пиримидина II. Замещенные в положениях 2 и 6 пиримидины // ЖОХ. — 1960. — Т. 30. — Вып. 11. — С. 3835–3839.
123. Прокофьев М. А., Румянцева З. А. Синтез N-пиримидиламинокислот // ДАН СССР. — 1950. — Т. 73. — № 3. — С. 399–402.
124. Пазгел Р. А., Плата М. Г., Лидак М. Ю. Новые α -N-(пиримидил-4)-аминокислоты // ХГС. — 1969. — № 3, 4. — С. 558–559.
125. Синтез и свойства N-(2-хлор-5-фторпиримидил-4)- и N-(2-этилтио-5-фторпиримидил-4)-аминокислот / Р. А. Пазгел, М. Г. Плата, М. Ю. Лидак, Ю. Ю. Попел // ХГС. — 1971. — № 2. — С. 258–261.
126. Улане И. Я., Лидак М. Ю. Синтез N-(2-хлор-5-бромпиримидил-4)- и N-(2-хлор-5-йодпиримидил-4)-аминокислот // ХГС. — 1971. — № 4. — С. 527–529.
127. Пазгел Р. А. Пиримидил- N1- и (N-пиримидил-4)-аминокислоты: Дис. канд.хим.наук: Рига. — 1970. — 232 с.
128. Ballweg H. Pyrimidyl-(4)-Derivate Von Amines und Aminosauern // Ann. — 1964. — Bd. 673. — S. 153–165.
129. Hoffmann S. N-[2-Methylmercaptopyrimidinyl-(4)]aminosauern // Z. Chem. — 1968. — Bd. 8. — Heft. 4. — S. 147.
130. Бойер Дж. Гетероциклические соединения. Т. 7 / Под ред. Р. Эльдерфильда. — М.: Мир, 1965. — С. 296–356.
131. Новый метод синтеза 6-замещенных пуринил-9- α -аминокислот. Получение α -амино- ϵ -(6-хлорпуринил-9)капроновой кислоты / М. Ю. Лидак, Я. Я. Шлуке, С. Е. Поритере, М. Ю. Швачкин // ХГС. — 1971. — № 3. — С. 427.
132. Синтез оптически активных (пуринил)-9- α -аминокислот / С. Е. Поритере, Я. Я. Шлуке, М. Ю. Лидак, М. К. Килевица // ХГС. — 1982. — № 12. — С. 1690–1695.
133. Roy-Burman P., Roy D., Sen D. Synthesis of Some N-pyrimidyl Amino Acids // Naturwissenschaften. — 1960. — V. 47. — P. 515–516.
134. Roy-Burman P., Sen D., Guna B. C. Synthesis of Some N-Pyrimidyl Amino Acids P. II // Naturwissenschaften. — 1961. — V. 48. — P. 737.
135. Roy-Burman P., Sen D. Synthesis of Some N-Pyrimidyl Amino Acids P. III // Naturwissenschaften. — 1962. — V. 49. — P. 494–495.
136. Швачкин Ю. П. Аминокислоты пиримидинового ряда: Автореферат докт. хим. наук: — М.: 1965. — 51 с.
137. The Synthesis of N-(6-Pyrynyl)-amino Acids. Amino Acids with Single Reactive Amino Group / D. N. Ward, J. Wade, E. F. Walborg, T. S. Osdene // J. Org. Chem. — 1961. — V. 26. — P. 5000–5005.

138. Zhuo Renxi, Fan Changlie, Zhao Rulin. Гаодэн сюэсио хуаюэс // Chem.J.Chin. Univ. — 1986. — V. 7, № 6. — P. 508–512.
139. Чернецкий В. П., Алексеева А. С., Шаламай А. С. Аномальные нуклеозиды и родственные соединения. XI. Аминокислотные производные 6-азарапида // ХГС. — 1969. — № 1. — С. 173–174.
140. The Synthesis and biological activity of some new 4-(aminoacyl)-aminopyridines and 2-(amino)pyrimidine derivatives / A. M. El-Naggar, F.S.M. Ahmed, A.M. Abd El-Salam et al. // J.Serb.Chem.Soc. — 1985. — V. 50, N 6. — P. 283–289.
141. Попова Л. М. Синтез и свойства галогенсодержащих N-пиримидиламинокислот // Сер.: Актуальн. вопр. хим. науки и технол., экологии в химич. пром-ти — М.: НИИТЭХИМ, 1996. — Вып. 1. — 24 с.
142. Попова Л. М., Студенцов Е. П. Изучение взаимодействия 2,4,6-трифторпиримидинов с различными аминокислотами // ЖОрХ. — 1998. — Т. 34. — Вып. 5. — С. 742–749.
143. Атлас масс-спектров органических соединений. Вып. 2. Масс-спектры производных пиримидина / Под ред. В. М. Коптюга. — Новосибирск: Новосибирский институт органической химии СО АН СССР, 1978. — 399 с.
144. Полякова А. А., Хмельницкий Р. А. Масс-спектрометрия в органической химии. — Л.: Химия, 1972. — 367 с.
145. Джонсон Р. Руководство по масс-спектрометрии для химиков-органиков. — М.: Мир, 1975. — 242 с.
146. Вульфсон М. С., Заикин В. Г., Мукай А. И. Масс-спектрометрия органических соединений. — М.: Химия, 1986. — 312 с.
147. Rice J. M., Dudek G. O., Barber M. Mass Spectra of Nucleic Acid Derivatives. Pyrimidines // J.Am.Chem.Soc. — 1965. — V. 87. — P. 4569–4576.
148. Hitzke J., Guion J. Analyse par spectrometrie de Masse de derives fluores en serie pyrimidine et pyrazine // Org.Mass Spectrom. — 1976. — V. 11, № 1. — P. 20–30.
149. Масс-спектры и строение галоидзамещенных 2- и 4-амино-пиримидинов / Р. А. Хмельницкий, Н. А. Клюев, Е. А. Кунина, А. А. Кропачев // ХГС. — 1973. — № 12. — С. 1689–1693.
150. Nishiwaki T. Electron Impact Study on Simple Pyrimidines // Tetrahedron. — 1966. — V. 22. — P. 3117–3129.
151. Mass Spectrometric Studies of Alkyl-, Phenyl- and Chloropyrimidines / T. Kato, H. Yamanaka, H. Abe, S. Sasaki, H. Ichikawa // Org.Mass Spectrom. — 1974. — V. 9, № 10. — P. 981–987.
152. Новые физические и физико-химические методы исследования органических соединений / Б. В. Иоффе, И. Г. Зенкевич, М. А. Кузнецов, И. Я. Бернштейн — Л.: Изд.ЛГУ, 1984. — 240 с.
153. Ивановская Л. Ю., Барам С. Г., Дерендяев Б. Г. Масс-спектры производных пиримидина IV. Дизамещенные галоидсодержащие пиримидины // Изв. СО АН СССР. Сер.хим.наук. — 1979. — № 2. — Вып. 1. — С. 71–80.

154. *Undheim K., Hvistendahl G.* Mass Spectrometry of 2-Methylpyrimidines // *Acta Chem. Scand.* — 1976. — V. 25. — P. 3227–3245.
155. *Strecowski L.* Electron Impact Ionization Mass Spectrometry of Dimethylamino-, Methoxy-, and Methylthiopyrimidines. Rearrangement in Molecular Ions // *Rocz. Chem.* — 1976. — V. 50. — P. 377–379.
156. *Ивановская Л. Ю., Дерендяев Б. Г., Барам С. Г.* Масс-спектры производных пиримидина Y. Метокси- и диметиламинопиримидины // *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук.* — 1982. — № 2. — Вып. I. — С. 115–122.
157. Кислотный гидролиз 6-фторпроизводных некоторых аналогов нуклеиновых оснований пиримидинового ряда / М. В. Корсаков, А. Г. Ушмо-ров, В. Д. Яковлева, Е. П. Студенцов, Б. А. Ивин // *Хим.-фарм.ж.* — 1984. — Т. 18, № 7. — С. 1041–1044.
158. *Попова Л. М., Студенцов Е. П.* Изучение гидролитической устойчивости аминзамещенных дифторпиримидинов // *ЖОХ.* — 1997. — Вып. 3. — С. 468–471.
159. *Кнорре Д. Г., Крылова Л. Ф., Музыкантов В. С.* Физическая химия. — М.: Высшая школа, 1990. — С. 372–375.
160. *Rochling H., Horlein G.* Heterocyclen aus 3,3-Dichlor-2,2-difluorpropionimids fluoromethylester // *Liebigs Ann.Chem.* — 1974. — H. 3. — S. 504–522.
161. *Ильченко А. Я., Крохтяк В. И., Ягупольский Л. М.* Синтез фторсодержащих тетразамещенных пиримидинов из производных 1-циано-2-хлор-1-трифторметилтиоэтиленов // *ХГС.* — 1981. — № 12. — С. 1680–1681.
162. Пат. 652663 / Швейцария, МКИ С 07 D 239/34. Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-6-trifluormethylpyrimidin / L.S.Mills, A.C.Lonza / Франция. — № 1542189, Заявлено 24.04.89; Опубл. 29.10.93.
163. *Бондарчук Н. Д., Момот И. И., Гавриленко Б. Б.* *ЖОХ* — 1975. — Т. 45. — С. 873–880.
164. *Бондарчук Н. Д., Гавриленко Б. Б., Derkach Г. И.* *ЖОрХ.* — 1968. — Т. 4. — С. 1645.
165. *Burger K., Hein F., Wassmush U., Krist H.* Synthesis. — 1981. — P. 904.
166. *Burger K., Wassmush U., Hein F., Rottegger S.* Liebigs. Ann.Chem. — 1984. — P. 991.
167. *Sing Y. L., Lee L. F.* Condensation with Trifluoroacetonitrile: A Simple One Step Synthesis of 5-Cyano-6-(trifluoromethyl)-uracil / *J. Org. Chem.* — 1985. — V. 50, № 23. — P. 4642.
168. *Вовк М. В., Пироженко В. В.* Взаимодействие 1-хлор-1-арил-2,2,2-трифторэтилизоцианатов с этиловым эфиром β-N-метиламинокротоновой кислоты. Синтез 2-арил-2-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидропири-мидин-4-онов // *ХГС.* — 1994. — № 1. — С. 96–98.
169. *Inouye Y., Higuchi Y.* A Facile One-pot Preparation of 2-Methyl- and 2-Phenyl-4-fluoro-5-trifluoromethyl-6-methoxypyrimidine from Methyl 2-hydriol-2-(F-methyl)-F-propyl Ether // *J. Fluor. Chem.* — 1985. — V. 27, № 2. — P. 231–236.

170. Кнунянц И. Л., Герман Л. С., Дяткин Б. Л. Реакции фторолефинов. Сообщение 6. Взаимодействие перфторизобутилена и перфторпропилена с нуклеофильными агентами // Изв. АН СССР, сер.химич. — 1956. — № 11. — С. 1353–1360.
171. Inouye Y. 2-Hydril-2-(F-methyl)-F-propanoyl Fluoride as a Useful Building Block for the Synthesis of Trifluoromethylated Heterocyclic Compounds. Synthesis of 1,3-Dimethyl-2,3-dihydro-5-(F-methyl)-6-fluoro-2-thioxo-4-(1H)-pyrimidinone and 1,3-Dimethyl-5-(F-methyl)-6-fluoro-2,4-(1H,3H)-pyrimidinone // J. Fluor. Chem. — 1985. — V. 27, № 4. — P. 379–384.
172. Кочарян С. Т., Рохлин Е. М., Рубин И. Д., Петровский П. В., Федин Э. И., Кнунянц И. Л. Перегруппировка алкоксиперфторизобутилена во фторангидрид α -алкилгексафторизомасляной кислоты // Изв.АН СССР, сер. химич. — 1967. — № 10. — С. 2366.
173. Synthetic Utilization of Methyl 2-(F-methyl)-2-hydril-F-propyl Ether. Part III. A Simple One-pot Preparation and Derivatization of 2-Alkylthio--5-(F-methyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-4(3H)-pyrimidinones / Y. Inouye, K. Tezuka, W. Takeda, S. Sugai // J. Fluor. Chem. — 1987. — V. 35, № 2. — P. 275–285.
174. Попов А. В., Пушин А. Н., Лузина Е. Л. Полифторированные енамины. Синтез N-(3,3,3-трифтор-2-триформетилпроп-1-енил)мочевины // Изв.АН, серия химич.наук. — 1996. — № 2. — С.502.
175. Gallocci J., Le Blanc M., Riess J. G. Addition of Functional Amides to F-alkylethyne // J. Fluor. Chem. — 1980. — V. 15, № 4. — P. 333–337.
176. Gallucci J., Le Blanc M., Riess J. G. // J. Chem.Reseach. — 1978. — P. 430–431.
177. Le Blanc M., Santini G., Gallucci J., Riess J. G. // Tetrahedron. — 1977. — V. 33. — P. 1453–1456.
178. A New Effective and Convenient Route to Fluorinated Nitrogen Heterocyclic Compounds by the Use of Enol Phosphates Derived from F-Alkyl Ketones / T. Ishihara, Y. Okada, M. Kyoboshi, T.Shinozaki, T.Ando // Chemistry Lett. — 1988. — № 5. — P. 819–822.
179. Nishiwaki T. Studies on Heterocyclic Chemistry. IY. Preparation of Several Trifluoromethyl-substituted Heterocyclic Compounds and Observation of Metastable Ion in the Mass Spectra of Trifluoromethyl-pyrazoles // Bull. Chem. Soc. Jap. — 1969. — V. 42, № 10. — P. 3024–3026.
180. Nishiwaki T. Synthesis of 4-(2-Tienyl) pyrimidine Derivatives. Studies on Heterocyclic Chemistry. VI. // Bull. Chem. Soc. Jap. — 1970. — V. 43, № 3. — P. 937–939.
181. Kreutzberger A., Leyke-Rohling S. Analgetika. VIII. Fluoro-alkylsubstituierte 2-(Athylamino)pyrimidine // J. Heterocycl. Chem. — 1978. — V. 15. — С. 1097–1099.
182. Kreutzberger A., Leyke-Rohling S. Analgetika. IX. Perfluoralkyl-2-benzyltiopyrimidine // J. Fluor. Chem. — 1979. — V. 14, № 2. — P. 55–63.
183. Kreutzberger A., Rife G. Kondensationen mit Hydrazi-N,N'-Dicarbonsauredi-amidin XXIII Fluorierte β -Diketone als Reaktionspartner // J. Fluor. Chem. — 1979. — V. 14, № 2. — P. 131–138.

184. *Kreutzberger A., Schimmelpfening H.* Antivarale Wirkstoffe, XYI. Trifluormethyl-2-ureidopyrimidine // *J. Fluor. Chem.* — 1980. — V. 15, № 6. — P. 511–517.
185. *Kreutzberger A., Sellheim M.* Antineoplastika XYI. 4-Alryl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidine // *J. Fluor. Chem.* — 1985. — V. 27, № 2. — P. 203–212.
186. *Kreutzberger A., Gillesen J.* Antidiabetische Wirkstoffe. IY Trifluormethyl-substituierte 2-(4-tolidino)pyrimidine // *J. Fluor. Chem.* — 1985. — V. 29, № 3–4. — P. 385–397.
187. *Kreutzberger A., Burger A.* New chemotherapeutisch-active-4-Trifluormethylpyrimidine // *J. Fluor. Chem.* — 1993. — V. 60, № 2–3. — P. 257–261.
188. *Pathak V. N., Sareen V., Joshi K. C.* Fluorinated 1,3-Diketones as Reaction Intermediates for Synthesis of Biologically Active Heterocycles // *J. Fluor. Chem.* — 1985. — V. 29, № 1–2. — P. 202.
189. Improved Synthesis of Fluoroalkyl and Fluoroaryl Substituted 2-Aminopyrimidines / A.Kucerovy, P.G.Mattner, J.S.Hathaway, O.Repic // *Synth. Commun.* — 1990. — V. 20, № 6. — P. 913–917.
190. *Butter A. R., Leitch E.* Mechanistic Studies in the Chemistry of Urea. Part I Reaction with Pentane-2,4-dione (Acetilacetone) // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1976. — P. 832–835.
191. 4-Триформетилпиримидины / И. И. Герус, С. И. Вдовенко, М. Г. Горбунова, В. П. Кухарь // *ХГС.* — 1991. — № 4. — С. 502–511.
192. *Вакуро К. В., Мищенко Г. Л.* Именные реакции в органической химии. — М.: Химия, 1976. — С. 212.
193. *Пешикова В. М., Мельчакова Н. В.* β -Дикетоны. — М.: Наука, 1986. — 200 с.
194. *Вейганд-Хильгетат.* Методы эксперимента в органической химии. — М.: Химия, 1968. — 792 с.
195. *Пашкевич К. И., Салоутин В. И., Постовский И. Я.* Полифторированные β -дикетоны с концевым атомом водорода во фторалкильном радикале // *ЖОрХ.* — 1977. — Т. 13. — Вып. 1. — С. 49–52.
196. *Симонян Л. А., Гамбарян Н. П., Кнунянц И. Л.* Некаталитическая реакция фторкетоннов с активными метиленовыми группами // *ЖВХО им. Д. И. Менделеева.* — 1966. — Т. 11, № 4. — С. 467–468.
197. *Беленький Г. Г., Герман Л. С.* Электрофильное ацилирование фторолефинов в присутствии пятифтористой сурьмы // *Изв. АН СССР, сер.хим.* — 1974. — № 4. — С. 942–945.
198. *Пашкевич К. И., Салоутин В. И., Постовский И. Я.* Фторсодержание β -дикетоны // *Успехи химии.* — 1981. — Т. 50. — Вып. 2. — С. 325–354.
199. *Massyn C., Cambon A.* Mise en evidence d'hydroxy 5, Δ 2-isoxazolines intermediaires dans la synthese d'isoxazoles perfluoroalkyles // *J. Fluor. Chem.* — 1975. — V. 67, № 1. — P. 67–70.
200. *Popova L. M., Irisova E. V., Trishina A. Yu, Vershilov S. V.* Synthesis of asymmetric perfluoro-substituted β -diketones according to Meerwein method // *Fluorine notes.* — 1999. — № 5 (6).

201. Попова Л. М., Гинак А. И. Циклоконденсация несимметричных перфторалкилзамещенных β -дикетонатов мочевиной, тиомочевиной и гуанидином // ЖОрХ. — 2008. — Т. 44. — Вып. 4. — С. 494–499.
202. Joshi K. C., Pathak V. N., Grover V. Studies in Fluorinated 1,3-Diketones and Related Compounds. Part 11. Synthetic and Spectral Studies of Fluorinated 1,3-Diketoneeuropium Chelates // J. Fluorine Chem. — 1980. — V. 15, № 6. — P. 527–531.
203. Bruice T. C., Benkovic S. J. A Comparison of the Bimolecular and Intramolecular Nucleophilic Catalysis of the Hydrolysis of Substituted Phenyl Acylates by the Dimethylamino Group // J. Amer. Chem. Soc. — 1963. — V. 85, № 1. — P. 1–8.
204. Hunt R. R., McOmie J. F. W., Sayer E. R. Pyrimidines. Part 10. Pyrimidine, 4,6-Dimethylpyrimidine and their 1-Oxides // J. Chem. Soc. — 1959. — P. 525–530.
205. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений: Учеб. пособие для ун-тов. — М.: Высш. школа, 1978. — 559 с.
206. Allen G., Dwek R. A. An N.m.r. Study of Keto-Enol Tautomerism in β -Diketones // J. Chem. Soc. (B). — 1966. — № 1. P. 161–163.
207. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. — М.: Химия, 1991. — 448 с.
208. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. — М.: ИЛ, 1963. — 506 с.
209. Казыцина Л. А., Куплетская Н. Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. — М.: Высшая школа, 1971. — 264 с.
210. Бернштейн И. Я., Каминский Ю. Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии. — Л.: Химия, 1986. — 200 с.
211. Potential Anticancer Agent. XI. Derivatives Prepared from Diazotized Pirimidine / D. C. Suster, G. Botez, L. V. Feyns, V. Dobre, I. Niculescu-Duvaz // Rev. Roum. Chim. — 1977. — V. 22, № 2. — P. 257–261.
212. Порай-Кошиц Б. А. Азокрасители. — Л.: Химия, 1972. — 160 с.
213. Biffin M. E. C., Brown D. J., Sigimoto T. Aza-analogues of Pteridine. Part I. 1,2,4,6,8-Penta-azanaphthalene and Some Methyl, Dihydro-, and 5-Alkoxy-derivatives // J. Chem. Soc. — 1970. — C, № 1. — P. 139–145.
214. Hurst D. T., Stacey A. D., Weerasinghe D. K. Diazo Coupling Reaction of Amino and Mercaptopyrimidines // Heterocycles. — 1980. — № 14. — P. 1753–1756.
215. Нейланд О. Я. Органическая химия. — М.: Высш. шк., 1990. — 751 с.
216. Ким А. М. Органическая химия — Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2004. — 844 с.
217. Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Углубленный курс для университетов и химических вузов: В 4-х т. Т. 1. Пер. с англ. — М.: Мир, 1987. — 381 с.
218. Popova L. M., Trishina A. Yu., Vershilov S. V., Ginak A. I., Maximov B. N. Synthesis and characterization of some new fluorinated pyrimidine derivatives // J. Fluor. Chem. — 1999. — V. 96. — P. 51–56.

219. Органикум. Практикум по органической химии. Т. II. — М.: Мир, 1979. — 448 с.
220. *Clark J., Yates F. S.* Heterocyclic Studies. Part XXIII. 5-Trifluoromethylpyrido[5,4-e]-as-triazines // *J. Chem. Soc. (C)*. — 1971. — № 13. — P. 2475–2479.
221. *Wamhoff H., Dzenis J., Hirota K.* Uracils: Versatile Starting Materials in Heterocyclic Synthesis // *Advanc. Heterocyc. Chem.* — 1992. — V. 55. — P. 129–237.
222. *Brown J., Nagamatzu T.* Isomerizations Alkin to the Dimroth. Rearrangement. III. The conversion of Simple s-Triazolo[4,3-a]pyrimidines into Their [1,5-a] isomer // *Austr. J. Chem.* — 1977. — V. 30, № 11. — P. 2515–2525.
223. *Popova L. M., Trishina A. Yu., Vershilov S. V.* Synthesis and properties of new perfluoro-5-triazole[1,5-a]-pyrimidines // *Fluorine notes*. 1999. N1 (2). <http://note.fluorine1.ru>
224. Пат. 45,719 EP, МКИ С 09 В 69/06. Crystalline salts of triazole dyes / R. Zink, P. Loew. (Швейц.). — 80/5,875; Заявлено 01.08.80. Оpubл. 10.02.82. — 14 с.
225. Some new cation-active dyes from 3-amino-1,2,4-triazole / J. Korinek, M. Adamek, J. Poskocil et al // *Chem. Prum.* — 1982. — V. 32, № 5. — P. 250–254.
226. Пат. 286,971 EP, МКИ С 09 В 44/18. Cationic Azodyes for Polyacrylonitrile-wool Fiber Blends / A. Brack (Bayer A.-G.). — 3,712,822; Заявлено 15.04.87. Оpubл. 19.10.88. — 4 с.
227. *Patrik T. B.* Fluoro-organic biochemistry // *J. Chem. Educ.* — 1979. — V. 56, N 4. — P. 228–230.
228. Пат. 5262380 США, МКИ 5 А 021 N 25/32, 43/54. Herbicidal Compositions with Increased Crop Safety / Noveroske R. L., Dow Elanco (Англия) — № 857030; Заявлено 24.03.92; Оpubл. 16.11.93. НКИ 504/110. — РЖХ. 5 (I), 1995. — 50302 П.
229. Пат. 4904301 США, МКИ 4 А 01 N 43/90, С 07 Д 487/04. 5-Fluoromethyl-1,2,4-Triazolo[1,5-a]-Pyrimidines / Pearson N.R., Kleschick W.A., Carsoc C.M. (The Dow Chemical Co.); N 183570; Заявлено 19.04.88; Оpubл. 27.02.90. НКИ 71/92.
230. *Tsuji T., Ueda T.* Syntheses and Reactions of 2-Amino-4(3H)-pyrimidinones // *Chem. Pharm. Bull.* — 1971. — V. 19, № 12. — P. 2530–2533.
231. *Десенко С. М.* Дигидроазопиримидины с узловым атомом азота: синтез, реакции, таутомерия // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 147–159.
232. Пат. 150,974 EP, МКИ С 07 L 487/04. Sulfonamides derived from substituted 2-amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines and compositions and methods of controlling undesired vegetation / W. A. Kleschick (США); Dow Chemical Co. — 547,232; Заявлено 07.08.85; Оpubл. 26.01.86. — 65 с.
233. *Russo F.* Synthesis of 1,3,4-Thiadiazolo[3,3-a]pyrimidin-5-one and Isomeric 7-one Derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* — 1985. — V. 22, № 2. — P. 297–299.
234. Конденсация 3-перфторзамещенных 5-амино-1,2,4-триазолов с ацетоуксусным эфиром / С. В. Вершилов, Л. М. Попова, А. И. Гинак // *Химия азотистых гетероциклов: Тез. докл. межinst. колл., 18 октября 1995 г.* — Черноголовка, 1995. — С. 55.

235. Methylation of Heterocyclic Compounds Containing NH, SH, and/or OH Groups by Means of N,N'-Dimethylformamide Dimethyl Acetal / B. Stanovnik, M. Tisler, A. Hribar, G. B. Barlin, D. J. Brown // *Aust. J. Chem.* — 1981. — V. 34, № 8. — P. 1729–1738.
236. Нуклеофильное присоединение 2-меркаптопиримидина к ацетилену и его производным / Г. Г. Скворцова, З. В. Степанова, Л. В. Андриянкова, В. К. Воронов // *ЖОХ.* — 1982. — Т. 52. — Вып. 7. — С. 1625–1631.
237. *Chauhan S. M. S., Joniappa H.* Keten-S,S-acetals-V. The reactions of α -keto and α -cyanoketene-S,S-acetals with guanidine and thiourea: a new general synthesis of alkoxy-pyrimidines // *Tetrahedron.* — 1976. — V. 32, № 14. — P. 1779–1787.
238. *Popova L. M., Trishina A. Yu., Vershilov S. V.* Conversions of perfluoro-substituted 2-amino-4-methylpyrimidines in the oxidation reaction with potassium permanganate in alkali environment // *Fluorine notes.* 1999. N4 (5). <http://note.fluorinel.ru>.
239. *Jones R. L., Rees C. W.* Mechanism of Heterocyclic Ring Expansions. Part. IV. Reaction of an Imidazole, Pyrazole, and 1,2,4-Triazole with Dichlorocarbene // *J. Chem. Soc. (C).* — 1969. — № 17. — P. 2251–2255.
240. *Popova L. M., Vershilov S. V.* Main directions of fragmentation of molecular ions of perfluorosubstituted 1,3-diazoles and 1,2,4-triazoles // *Fluorine notes.* 1999. N6 (7). <http://note.fluorinel.ru>.
241. *Heidelberger C., Dushinsky R., Plevan E.* Fluorinated Pyrimidines // *J. Am. Chem. Soc.* — 1957. — V. 79. — P. 4559.
242. *Heidelberger C., Parsons D. G., Remy D. C.* Syntheses of 5-trifluoromethyluracil and 5-trifluoromethyl-2-deoxyuridine // *J. Am. Chem. Soc.* — 1962. — V. 84, № 18 — P. 3597–3598.
243. *Heidelberger C.* Chemical Carcinogenesis, Chemotherapy: Cancer's Continuing Core Challenges — G.H.A. Clowes Memorial Lecture // *Cancer Res.* — 1970. — V. 30, № 6. P. — 1549–1569.
244. *Baker B. R., Kanazu M., McClure J. D.* Irreversible enzyme. Inhibitors. XCIX. Inhibitors of Thymidine Phorylase. 7. Further studies on hydrophobic binding with hydrocarbon substituents on acidic uracils // *J. Pharm. Sci.* — 1967. — V. 56, № 9. — P. 1081–1086.
245. *Latz A. W., Trotto S. H.* Novel 6-(trifluoromethyl)cytosines and 6-(trifluoromethyl)uracils // *J. Heterocycl. Chem.* — 1972. — V. 9, № 9. — P. 513–522.
246. *Barborak J. C., Chari S., Schleyer P. v. R.* Nucleic Acid Related Compounds III. A Facile Synthesis of 5-Fluorouracil Bases and Nucleosides by Direct Fluorination // *J. Am. Chem. Soc.* — 1971. — V. 93, № 20. — C. 5277–5278.
247. *Coe P. L., Talekar R. R., Walker R. T.* The Synthesis of Difluoro and Trifluoro Analogues of Pyrimidine Deoxyribonucleosides: a Novel Approach Using Elemental Fluorine // *J. Fluor. Chem.* — 1994. — V. 69, № 1. — P. 19–24.
248. Some Novel Nucleoside Rearrangements Effected by (Diethylamino)sulphur Trifluoride: Synthesis and Antiviral Properties of Some Fluorine-Containing

- 3'-Azido-3'-deoxythymidine Derivatives / A. E. Lloyd, P. L. Coe, R. T. Walker, O. W. Howarth // J. Fluor. Chem. — 1993. — V. 62, № 2–3. — P. 145–160.
249. Пат. 4080455 США, МКИ А 61 К 31/505. Композиции на основе 5-фторпиримидинона / М. Yasumoto, J. Yamashita; Taisho Pharmaceutical Ltd. (США). — № 701216; Заявлено 30.06.76; Оpubл. 21.02.78. — РЖХ, 21 (II), 1978. — 210175 П.
250. Заявка 60–184062 Япония, МКИ С 07 С 157/14. Получение новых производных изотиомочевины / И. Йосио, И. Масаити; Ниппон мэктрон к.к. (Япония). — № 59–40042; Заявлено 02.03.84; Оpubл. 19.09.85. — РЖХ, 20 (II), 1986. — 2009 П.
251. Заявка 61–118372 Япония, МКИ С 07 D 239/56. Получение новых пиримидинов / И. Йосио, И. Масаити, Т. Харуми; Ниппон мэкуторон к.к. (Япония). — N 59–237859; Заявлено 12.11.84; Оpubл. 05.06.86. — РЖХ, 15 (II), 1987. — 150102 П.
252. Заявка 60–184067 Япония, МКИ С 07 D 239/56, А 01 N 43/54. Получение новых производных пиримидина / И. Йосио, И. Масаити; Ниппон мэктрон к.к. (Япония). — № 59–40043; Заявлено 02.03.84; Оpubл. 19.09.85. — РЖХ, 21 (II), 1989. — 210111 П.
253. Пат. 98930 ГДР, МКИ 3 С 07 D 51/52. Herstellung von 6-Fluorpyrimidin-nucleosiden / D. Barwolff, G. Elzold, P. Langen (ГДР). — N 164065; Заявлено 28.06.72; Оpubл. 12.07.73.
254. Пат. 86828 ГДР, МКИ С 07 D 51/28. Verfahren zur Herstellung roh 6-Fluor-thymin / D. Barwolff, D. Cech, G. Elzold, P. Langen, H. Meiner (ГДР). — № 151952; Заявлено 15.12.70; Оpubл. 05.01.72.
255. Заявка 12425 Япония, 16 G 461. Способ получения N-(4-метил-6-трифторметилпиримидил-2)сульфаниламида / Д. Рэндзо, Т. Йосиаки, Н. Такао; Дайнти Сэяку Кабусики кайся (Япония). — Заявлено 16.07.64; Оpubл. 14.07.67. — РЖХ, 1967. — 17 N 386.
256. Пат. 158613 ГДР, МКИ А 61 31/505. Verfahren zur Herstellung Eines Virostatischen Mittels / M. Von Janta-Zipinski, D. Barwolff, P. Langen, H. Heider, H. Presber, C. Schroeder, J. Reeschlaeger (ГДР). — № 2293383; Заявлено 20.04.81; Оpubл. 26.01.83.
257. Пероральные фторпиримидины в химиотерапии злокачественных опухолей / Семиглазова Т. Ю., Гершанович М. Л. // Вопр. онкол. — 2001. — № 4. — С. 388–395.
258. Лазар Д. А. Використання радіомодифікуючих властивостей фторпиримідинів у комплексному лікуванні злоякісних пухлин головного мозку // Променева діагност., променева терапія. — 2005. — № 4. — С. 70–72.
259. Смолянка І. І., Іванова В. С., Скляр С. Ю., Іванкова О. М. Застосування модифікаторів - шлях до підвищення ефективності лікування хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози // клінич.онкологія — 2012. — Т. 6. — С. 38–43.
260. Mancuso A., Sacchetta S., Saletti P. C., Tronconi C., Milesi L., Garassino M., Martelli O., Leone A., Zivi A., Cerbone L., Recine F., Sollami R., Labianca R.

- Clinical and molecular determinants of survival in pancreatic cancer patients treated with second-line chemotherapy: Results of an Italian / Swiss multicenter survey // *Anticancer Res.* — 2010. — V. 30. — С. 4289–4295.
262. *Von Janta-Lipinski, M., Langen, P.* Synthesis of 6-substituted thymine nucleosides // *Nucleic Acids Symposium Series.* — 1981. — V. 9. — P. 41–44.
263. *Teshima T., Griffid J. C., Powers J. C.* A New Class of Heterocyclic Serine Protease Inhibitors. Inhibition of Human Leukocyte Elastase, Porcine Pancreatic Elastase, Cathepsin G and Bovine Chymotrypsin Aa with Substituted Benzoxazinones, Quinazolines, and Anthranilates // *J. Biol. Chem.* — 1982. — V. 257, № 9. — P. 5085–5091.
264. *Никелл Л. Дж.* Регуляторы роста растений. Применение в сельском хозяйстве / Под ред. В. И. Кефели. — М.: Колос, 1984. — 192 с.
265. *Fujiwara, T., O'Hagan, D.* Successful fluorine-containing herbicide agrochemicals // *J. Fluor. Chem.* — 2014. — V. 167, P. 16–29.
267. *Begue, J.-P., Bonnet-Delpon, D.* Bioorganic and medicinal chemistry of fluorine. — Wiley, Hoboken New Dersey, 2008. — 365 p.
268. *Мельников Н. Н.* Химия и технология пестицидов — М.: Химия, 1974. — 765 с.
269. Пат. 561911 Австралия, МКИ С 07 D 239/34, С 07 D 239/30. Herbicidal Pyrimidines / *Watson K.G., Farquharson G.J., ICI (Австралия Ltd.)* — N 18517/83; Заявлено 02.09.82; Оpubл. 21.05.87. — РЖХ, N 11, 1988. — 1100441 П.
270. *Попова Л. М., Студенцов Е. П.* Биологическая активность некоторых галоген- и аминокислотсодержащих пиримидинов / Сб. Охрана окр. среды, вопросы экологии и контроль качества продукции. — М.: НИИТЭХим, — 1996. — Вып. 2. — 12 с.
271. Изучение фунгицидной активности производных димера и тримера оксида гексафторпропена (часть I) / *Т. В. Халилова, Я. В. Зачиняев, Л. И. Ковалева, В. Н. Соколов, С. А. Онохин, А. И. Бобров, Л. М. Попова, Н. А. Рябинин, А. И. Пинак* // Охрана окр. среды, вопросы экологии и контроль качества продукции. — 1994. — Вып. 4. — С. 20–24.
282. *Анисимов А. А.* Биохимические аспекты проблемы защиты промышленных материалов и изделий от биоповреждения плесневыми грибами // Биоповреждения: Тез. докл. 2-ой Всесоюз. конф. по биоповреждениям, 1981 г. — Горький, 1981. — С. 245.
273. *Бриан Л. Е.* Бактериальная резистентность и чувствительность к химиопрепаратам. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.
274. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под. ред. М. О. Биргера. — М.: Медицина, 1982. — 464 с.
275. *Халилова Т. В.* Биологическая активность новых функциональных производных олигомеров оксида гексафторпропена: Дисс. ... к. х. н. / СПбГТИ (ТУ). — СПб., 1995. — 140 с.

276. *Татарина Е. Л.* Синтезы на основе фторангидридов производных перфторкарбоновых кислот: Дисс. ... канд. хим. наук / СПбГТИ(ТУ). — СПб., 1993. — 180 с.
277. Изучение бактерицидной активности фторсодержащих гетероциклов / И. В. Синявская, И. М. Кузнецова, Г. Г. Няникова, Л. М. Попова, А. Ю. Тришина, С. В. Вершилов // Охрана окружающей среды, вопросы экологии и контроль качества продукции. — М.: НИИТЭХИМ, 1996. — Вып. 3. — С. 4–7.
278. *Баренбойм Г. М., Маленков А. Г.* Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. — М.: Наука, 1986. — 362 с.
279. *Ландау М. А.* Молекулярная природа отдельных физиологических процессов. — М.: Наука, 1985. — 260 с.
280. *Мухоморов В. К., Фрумкин Г. Т.* Количественные соотношения биоактивности. — электронные характеристики галоидуглеводородов алифатического ряда // Хим.-фарм.ж. — 1982. — № 10. — С. 1222–1226.
281. *Popova L. M., Trishina A. Yu., Vershilov S. V., Pashkov P. A., Nianikova G. G.* Biocide activities of perfluorosubstituted azines and azoles // Fluorine notes. — 1999. — № 1 (2). — February. <http://note.fluorinel.ru>.
282. *Karavaeva A. V., Kossior L. A., Vershilov S. V., Popova L. M.* Antimicrobial activity of fluorosubstituted diazines and triazolodiazines // Fluorine notes. — 2000. — № 5 (12). <http://note.fluorinel.ru>.
283. *Кузнецова И. М.* Микробная коррозия минеральных строительных материалов // Дисс. канд. биол. наук. — СПб., 1997.
284. *Popova L. M., Ivanchenko O. B., Njanikova G. G., Vershilov S. V., Suchilova V. I., Gaurav B.* Perfluorosubstituted derivatives of 1,3-diazine and 1,2,4-triazole as a means of protecting industrial structures from microbiologically induced corrosion. EECЕ-2020 International International Scientific Conference on Energy, Environmental and Construction Engineering. St.Petersburg 19–20 November 2020.
285. *Няникова Г. Г., Виноградов Е. Я.* *Bacillus mucilaginosus*. Перспективы применения / Г. Г. Няникова, Е. Я. Виноградов. — СПб.: НИИХСПбГУ, 2000. — 102 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Аналитические данные 2- и 4-этиламинозамещенных фторпиримидинов 9–16, 18–23) [66]

№ соединения	Выход, %	Т. пл., °С	ТСХ R _f ^a	ГЖХ τ _{уд} ⁶
11	70	73–75	0.92	25
12	27	85–87	0.75	29
13	30	82–83	0.66	34
14	68	53–55	0.56	39
15	90	50–53	0.65	81
16	90	51–53	0.72	95
18	80	127–128	0.28	33
19	95	56–58	0.18	147
20	80	173–175	0.28	—
21	75	194–196	0.31	—
22	80	153–156	0.25	—
23	75	203–205	0.29	—

Примечание. ^aТСХ: Silufol UV-254, элюент — хлороформ-метанол, 20 : 1. ⁶τ_{кол.} 190 °С; t_{исп.} 215 °С.

Таблица 2. Параметры спектров ЯМР ¹⁹F ди- и трифторпиримидинов (5–14) в ДМСО [66]

№ соединения	C ² F	C ⁴⁽⁶⁾ F	Соотношение интенсивностей сигналов
5	–35.20	–24.00	1 : 2
6	–27.30	–17.10	1 : 2
7	—	–19.60	—
8	—	–10.02	—
9	–32.05	–11.10	1 : 1
10	–24.95	–2.02	1 : 1
11	—	–20.30	—
12	—	–13.85	—
13	–33.22	–9.06	1 : 1
14	–29.98	–3.40	1 : 1

Таблица 3. Спектральные характеристики
2- и 4-этиламинофторпиримидины (11–16, 18–23) [66]

№ сое- дине- ния	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (метанол)		Спектр ЯМР, ДМСО-d ₆ , δ, м.д.	
	ν_{NH}	$\text{N}_{\text{C}=\text{C}} \nu_{\text{C}=\text{N}}$ $\nu_{\text{C}=\text{O}} \delta_{\text{NH}}$	ν_{CF}	$\lambda_{\text{макс}}^a$ нм	lg ε	¹ H ^a	¹⁹ F ^b
11	3280, 3170	1640, 1605	1143	235	4.27	1.12 т (3H CH ₃), 3.20 к (2H, CH ₂), 6.12 с (1H, C ⁵ H), 8.15 с (1H, NH)	–20.30
12	3280, 3140	1660, 1600	1153	235 270	4.31 плече	1.08 т (3H CH ₃), 1.90 с (1H, C ⁵ H), 3.30 к (2H, CH ₂), 7.78 с (1H, NH)	–13.85
13	3270, 3120	1630, 1570	1158	235	4.12	1.12 т (3H CH ₃), 3.35 к (2H, CH ₂), 6.10 с (1H, C ⁵ H), 8.30 с (1H, NH)	–33.22 –9.06
14	3370	1635, 1590	1158	235	4.16	1.12 т (3H CH ₃), 1.90 с (1H, C ⁵ H), 3.40 к (2H, CH ₂), 7.75 с (1H, NH)	–29.98 –3.40
15	3270	1630, 1600, 1540	1152	223 271	4.42 3.94	1.08 т (3H CH ₃), 1.10 с (1H, C ⁵ H), 4.20 к (2H, CH ₂), 4.21 к (2H, CH ₂), 5.30 с (1H, C ⁵ H), 6.85 с (1H, NH), 7.17 с (1H, NH)	–9.49
16	3455, 3255	1635, 1605, 1540	1163	220 275	4.36 3.92	1.08 т (3H CH ₃), 1.10 с (1H, C ⁵ H), 1.77 с (1H, C ⁵ H), 3.30 к (2H, CH ₂), 6.50 с (1H, NH)	–2.18
18	3430, 3320, 3170	1650, 1610, 1555	1188	235	3.78	1.08 т (3H CH ₃), 3.20 к (2H, CH ₂), 5.30 с (1H, C ⁵ H), 6.30 с (2H, NH ₂), 7.10 с (1H, NH)	–12.04
19	3490, 3320, 3170	1640, 1620, 1585, 1520	1152	235 270	4.31 плече	1.10 т (3H CH ₃), 3.30 к (2H, CH ₂), 5.27 с (1H, C ⁵ H), 6.60 с (2H, NH ₂)	–10.28
20	3375	1690, 1640, 1630, 1600	1139	225 277	3.94 4.08	1.10 т (3H CH ₃), 3.36 к (2H, CH ₂), 5.20 с (1H, C ⁵ H), 7.20 с (1H, NH)	–12.89
21	3280	1680, 1630	1132	230 285	3.85 3.98	1.08 т (3H CH ₃), 1.70 к (2H, CH ₂), 1.80 с (1H, C ⁵ H), 3.20 к (2H, CH ₂), 7.70 с (1H, NH)	–7.63
22	3220	1680, 1665	1150	223 283	3.76 4.10	1.50 т (3H CH ₃), 3.30 к (2H, CH ₂), 5.40 с (1H, C ⁵ H), 6.30 с (1H, NH), 8.40–8.58 с (1H, NH)	–15.31
23	3180	1680, 1660, 1600	1153	233 290	3.67 3.90	1.10 т (3H CH ₃), 1.80 с (1H, C ⁵ H), 3.35 к (2H, CH ₂), 5.35 с (1H, NH), 7.20 с (1H, NH)	–9.14

Примечание. ^a Внутренний стандарт — ГМДС. ^b Внешний стандарт — CF₃COOH.

Таблица 4. Выходы, состав и спектры ЯМР ^{19}F изомерных продуктов моноаминирования 2,4,6-трифторпиримидина (5) [67]

№ соединения	Выход, %	Состав смеси изомеров, % ($\tau_{\text{уд.}}, \text{с}$) ^а		Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО), м.д.		
		2-изомер	4-изомер	C ⁴ F	C ² F	C ⁶ F
24 + 25	90	75 (32)	25 (45)	−20.40	−33.15	−9.20
26 + 27	90	75 (31)	25 (45)	−20.90	−32.34	−10.15
28 + 29	80	70 (66)	30 (127)	−20.81	−32.90	−10.23
30 + 31	90	72 (143)	28 (268)	−20.46	−33.59	−9.94
32 + 33	90	75 (103)	25 (182)	−20.30	−31.09	−7.39
34 + 35	95	68 (29)	32 (45)	−21.47	−33.22	−12.65
36 + 37	85	70 (102)	30 (232)	−21.29	−33.19	−11.93
38 + 39	90 ^б	76	24	−27.08	—	—

Примечание. а) Условия ГЖХ: колонка 4 мм • 1 м, неподвижная фаза 5 % SE-30 на Chromaton, расход газа-носителя (гелий) 40 мл/мин, $t_{\text{кол.}}$ 190 °С, $t_{\text{испл.}}$ 215 °С [соединения 24, 25, 28, 29, 34, 35], $t_{\text{кол.}}$ 200 °С, $t_{\text{испл.}}$ 250 °С [соединения 26, 27, 32–35], $t_{\text{кол.}}$ 170 °С, $t_{\text{испл.}}$ 250 °С [соединения 31, 32]; б) Состав смеси изомеров установлен после их разделения кристаллизацией.

Таблица 5. Выходы, температуры плавления, данные ТСХ индивидуальных 2-аминозамещенных фторпиримидинов (30, 32, 34, 36, 38, 40) [67]

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °С	R _f ^б
30	65 ^а	82–84	0.91
32	70 ^а	136–137	0.59
34	60 ^а	120–122	0.39
36	65 ^а	46–48	0.55
38	76 ^а	>190 разл.	0.67
40	95	185–186	0.37

Примечание. ^а Соединения (30, 32, 34, 38) выделены из их смесей с соответствующими изомерами кристаллизацией из метанола, соединение (36) — из гексана, ^б Silufol UV-254, элюент хлороформ — метанол, 20 : 1 [соединения (30, 34, 36, 40)], хлороформ — метанол, 4 : 1 [соединение (38)], хлороформ — гексан, 1 : 4 [соединение (32)].

Таблица 6. Спектральные характеристики 2-аминозамещенных фторпиримидинов (30, 32, 34, 36, 38, 40) [67]

№ соединения	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (метанол)		Спектр ПМР, ДМСО-d ₆ , δ, м.д.
	ν _{NH}	$\frac{\nu_{C=C}}{\nu_{C=D}} \frac{\nu_{C=N}}{\delta_{NH}}$	ν _{CF}	λ _{макс.} , нм	lg ε	
30	3290, 3165	1660, 1605, 1550	1138	235, 270	4.27 3.45	4.53 д.д (2H, CH ₃), 6.50 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 7.45 м (5H, C ₆ H ₅), 8.80 с (1H, NH)
32	3375	1645, 1580, 1550	1137	237, 270	4.25 плс-чо	1.62–2.05 м (15H, CH ₂ , CH), 6.13 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 2 Гц), 7.85 с (1H, NH)
34	—	1660, 1630, 1550	1143	243, 270	4.37 плс-чо	3.70 м (8H, CH ₃), 6.33 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц)
36	—	1625, 1560, 1520	1122	245	4.23	1.60 и 3.66 м (10H, CH ₃), 5.60 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 2 Гц)
38	3400, 3345, 3145	1695, 1605, 1570, 1540	1160	220, 265	4.11 3.61	5.68 с (1H, C ⁵ H), 7.60 с (3H, NHCNH ₂)
40	3280, 3170	1680, 1630, 1505	1133	225, 275	4.00 4.08	4.50 д.д (2H, CH ₃), 5.25 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 2 Гц), 7.4 с (1H, C ₆ H ₅), 7.7 с (1H, NH)

Таблица 7. Выходы, температуры плавления, данные ТСХ, ГЖХ 2,4-аминозамещенных 6-фторпиримидинов (43–49) [68]

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °С	ТСХ, R _f	ГЖХ, τ _{уп} , с
43	85	масло	0.82 ^a	232
44	85	масло	0.71 ^b	512
45	90	110–112	0.86 ^a	—
46	95	112–114	0.14 ^a	324
47	90	40–42	0.91 ^a	344
48	90	30–32	0.88 ^b	455
49	90	>180 разл.	0.10 ^a	—

Примечание. ^a Элюент — хлороформ — метанол, 20 : 1. ^b Элюент — хлороформ — метанол, 50 : 1.

^a Элюент — метанол — хлороформ, 50 : 1.

Таблица 8. Спектральные характеристики
2,4-диаминозамещенных 6-фторпиримидинов
с одинаковыми заместителями (43–49) [68]

№ соединения	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (метанол)		Спектр ЯМР, ДМСО-d ₆ , δ, м.д.	
	ν _{NH}	ν _{C=N} ν _{C=O} ν _{NH}	ν _{CF}	λ _{макс.} нм	Ig ε	¹ H ^a	¹⁹ F ^b
43	3430, 3280, 3120	1670, 1600, 1530	1187	220, 242	4.35 3.86	0.90 м (6H, CH ₃), 1.50 м (8H, CH ₂ CH ₂), 3.30 м (4H, CH ₂ NH), 5/30 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 6.80–7.10 с (2H, NH)	–8.72
44	–	1605, 1550, 1510	1185	235, 280	4.52 4.01	0.90 м (12H, CH ₃), 1.30 м (16H, CH ₂ CH ₂), 3.30 м (8H, CH ₂), 5/45 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц)	–12.41
45	3420, 3290	1660, 1630, 1605, 1550	1138	223 270	4.52 4.05	4.45 д.д. (4H, CH ₂), 5.45 (1H, NH), 6.30 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 2 Гц), 7.45 м (5H, C ₆ H ₅), 8.80 (1H, NH)	–9.49
46	–	1625, 1575, 1515	1187	237, 280	4.51 3.94	3.63 (4H, CH ₂), 5.75 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц)	–12.78
47	–	1510	1126	240, 282	4.46 плече	1.55 м (12H, C ³⁻⁵ H ₃), 3.60 с (8H, C ^{2,6} H ₂), 5.68 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц)	–12.30
48	–	1605, 1550, 1515	1156	237, 280	4.42 плече	1.55 м (16H, C ³⁻⁶ H ₄), 3.62 м (8H, CH ₂ NCH ₂), 5.50 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц)	–12.41
49	3500	1615, 1545	1162	240 ^a , 285 ^a	– –	2.72 т (8H, CH ₂ NHCH ₂), 3.68 т (8H, CH ₂ NCH ₂), 5.75 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц)	–

Примечание. ^a Внутренний стандарт — ГМДС. ^b Внешний стандарт CF₃COOH.

^a Вещество плохо растворяется в метаноле, что не позволило точно определить Ige в УФ спектре.

Таблица 9. Выходы, температуры плавления,
данные ТСХ, ГЖХ 2,4-амино-замещенных
6-фторпиримидинов с разными заместителями (50–66) [68]

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °C	ТСХ ^a , R _f	ГЖХ, τ _{гк} , с
50	80	167–170	0.14	30
51	80	137–140	0.36	31
52	85	76–78	0.38	52
53	90	78–80	0.32	67
54	55	73–75	0.67	120

Окончание табл. 9

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °С	ТСХ ^a , R_f	ГЖХ, $\tau_{\text{гк}}$, с
55	95	148–150	0.29	196
56	80	178–180	0.43	88
57	90	118–120	0.43	108
58	80	125–127	0.17	136
59	40	>250	0.30	—
60	85	156–158	0.20	109
61	80	178–180	0.28	43
62	85	98–100	—	105
63	40	128–130	0.20	108
64	80	98–100	0.44	111
65	95	53–55	0.65	184
66	40	>165 разл.	0.28 ^b	140

Примечание. ^a Элюент — хлороформ — метанол, 20 : 1. ^b Элюент — хлороформ — метанол, 4 : 1.

Таблица 10. Спектральные характеристики 2,4-диаминозамещенных 6-фторпиримидинов с разными заместителями (50–66) [68]

№ соединения	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (метанол)		Спектр ЯМР, ДМСО-d ₆ , δ, м.д.	
	ν_{NH}	$\begin{matrix} \nu_{\text{C}=\text{C}} \\ \nu_{\text{C}=\text{N}} \\ \nu_{\text{C}=\text{O}} \end{matrix}$ δ_{NH}	ν_{CF}	$\lambda_{\text{макс.}}$ нм	lg ε	¹ H ^a	¹⁹ F ^b
50	3450, 3320, 3160	1660, 1620, 1575	1191	235	3.89	2.70 с (3H, CH ₃), 5.30 (1H, C ⁵ H), 6.40 (2H, NH ₂), 7.05 уш. с. (1H, NH)	–9.35
51	3300, 3180	1640, 1605, 1560, 1505	1161	275	4.09	3.02 с (6H, CH ₃), 5.55 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 6.50 с (2H, NH ₂)	–10.79
52	3315, 3195	1640, 1625, 1555, 1515	1216	240, 272	3.95 3.82	1.05 т (6H, CH ₃), 3.50 д (4H, CH ₂), 5.51 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 6.40 (2H, NH ₂)	–10.58
53	3430, 3320, 3175	1660, 1615, 1575	1148	235	3.93	0.90 т (3H, CH ₃), 1.45 м (4H, CH ₂ CH ₂), 3.20 т (2H, NCH ₂), 5.35 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 6.40 с (2H, NH ₂), 7.10 уш. с. (1H, NH)	–8.85

Продолжение табл. 10

№ соединения	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (метанол)		Спектр ЯМР, ДМСО-d ₆ , δ, м.д.	
	ν _{NH}	$\begin{matrix} \nu_{C=C} & \nu_{C=N} \\ \nu_{C=O} & \delta_{NH} \end{matrix}$	ν _{CF}	$\lambda_{\text{макс.}}$ нм	lg ε	¹ H	¹³ C
54	3320, 3190	1625, 1555, 1515	1194	240, 273	4.06 3.94	0.90 т (6H, CH ₃), 1.04 м (8H, CH ₂ CH ₂), 3.50 с (4H, CH ₂), 5.49 д (1H, C ⁵ H J _{FH} 3 Гц), 6.35 с (2H, NH ₂)	—10.47
55	3460, 3340, 3190	1660, 1615, 1570	1191	270	3.94	4.50 с (2H, CH ₂), 5.35 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 7.65 уш. с. (1H, NH)	—9.22
56	3410, 3345, 3230	1655, 1625, 1560	1193	237, 275	пле- чо 3.85	3.20 (8H, CH ₂), 5.70 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 6.50 (2H, NH ₂)	—11.72
57	3320, 3190	1650, 1610, 1560, 1505	1201	245, 273	4.12 4.01	1.55 м (6H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3.53 м (4H, CH ₂ NCH ₂), 5.65 (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 6.40 (2H, NH ₂)	—11.06
58	3375, 3195	1640, 1610	1161	237	3.84	1.55 м (8H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3.60 (J _{FH} 3 Гц), 6.42 с (2H, NH ₂)	—10.79
59	3500, 3370	1610, 1545	1200	240 ^a	—	2.70 с (4H, NH), 3.65 с (4H, CH ₂ NCH ₂), 5.75 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 6.75 (2H, NH ₂)	—11.45
60	3430, 3310, 3170	1680, 1620, 1565	1198	235	3.89	3.40 м (4H, CH ₂), 4.80 с (1H, OH), 5.42 д (1H, C ⁵ H J _{FH} 3 Гц), 6.42 с (2H, NH ₂), 7.15 уш. с. (1H, NH)	—9.49
61	3495, 3315, 3180	1690, 1660, 1625, 1580	1159	233, 370	пле- чо 3.77	4.30 уш. с. (2H, NH ₂ N), 5.60 д (1H, C ⁵ H J _{FH} 3 Гц), 6.40 с (2H, NH ₂), 8.80 с (H, NH)	—11.35
62	3315, 3230	1650, 1610, 1560	1192	235, 270	пле- чо 3.88	1.60 м (2H, CH ₂), 2.13 с (6H CH ₃), 5.37 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 6.40 с (2H, NH ₂), 7.65 уш. с. (1H, NH), 7.15 уш. с. (1H, NH)	—9.33

Окончание табл. 10

№ соеди- нения	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (метанол)		Спектр ЯМР, ДМСО-d ₆ , δ, м.д.	
	ν_{NH}	$\begin{matrix} \nu_{\text{C}=\text{C}} \\ \nu_{\text{C}=\text{O}} \end{matrix}$ $\begin{matrix} \nu_{\text{C}=\text{N}} \\ \delta_{\text{NH}} \end{matrix}$	ν_{CF}	$\lambda_{\text{макс.}}$ нм	lg ε	¹ H ^a	¹⁹ F ^b
63	3470, 3270, 3170	1640, 1610, 1550	1153	235, 270	пле- чо 3.82	2.75 с (3H, CH ₃), 5.27 д (1H, C ⁵ H, J _{HH} 3 Гц), 6.60 уш. с. (3H, NH ₂ +NH)	−10.10
64	3475, 3320, 3200	1620, 1550, 1540	1169	241, 270	пле- чо 3.81	3.05 с (3H, CH ₃), 5.30 д (1H, C ⁵ H, J _{HH} 3 Гц), 6.75 с (2H, NH ₂)	−11.03
65	3470, 3290, 3170	1610, 1545, 1515	1162	240, 270	4.18 3.88	1.10 т (6H, CH ₃), 4.30 К (4H, CH ₂), 5.33 д (1H, C ⁵ H, J _{HH} 3 Гц), 6.70 с (2H, NH ₂)	−11.16
66	3500, 3320, 3170	1670, 1655, 1630, 1580, 1540, 1520	1176	240, 270	пле- чо 3.82	4.25 с (2H, NH ₂ N), 5.52 д (1H, C ⁵ H, J _{HH} 3 Гц), 6.40 (2H, NH ₂), 8.10 с (H, NH)	−11.30

Примечание. ^a Внутренний стандарт — ГМДС. ^b Внешний стандарт CF₃COOH.

^b Вещество плохо растворяется в метаноле.

Таблица 11. Выходы, состав и спектры ЯМР ¹⁹F изомерных продуктов монозамещения 2,4,6-трифторпиримидинов (5, 6) [142]

№ соеди- нения	Вы- ход, %	Состав смеси, % (R _f)		Спектр ЯМР ¹⁹ F (ДМСО), δ м.д.		
		2-изомер	4-изомер	C ⁴ F (2-изомер)	C ² F (4-изомер)	C ⁶ F (4-изомер)
67 + 68	90	75 (0.72)	25 (0.54)	−20.50	−10.60	−33.40
69 + 70	95	25 (0.70)	75 (0.65)	−14.10	−4.65	−29.60
71 + 72	90	75 (0.62)	25 (0.54)	−20.50	−9.80	−33.60
73 + 74	90	25 (0.77)	75 (0.70)	−14.20	−5.00	−30.00
75 + 76	90	75 (0.72)	25 (0.65)	−20.65	−9.10	−33.00
77 + 78	95	75 (0.80)	25 (0.67)	−20.40	−10.50	−33.60
79 + 80	90	25 (0.82)	75 (0.78)	−14.35	−4.00	−29.00
81 + 82	90	75 (0.76)	25 (0.66)	−19.60	−10.01	−32.50
83 + 84	85	75 (0.64)	25 (0.58)	−19.10	−10.00	−29.70
85 + 86	60	75 (0.66)	25 (0.53)	−20.70	−10.60	−33.50
87 + 88	95	75 (0.63)	25 (0.51)	−20.40	−9.80	−33.60
89 + 90	80	25 (0.72)	75 (0.68)	−14.00	−4.10	−29.80
91 + 92	95	75 (0.76)	25 (0.71)	−18.90	−8.10	−32.20
93 + 94	95	25 (0.77)	75 (0.70)	−14.10	−3.30	−29.50
95 + 96	90	75 (0.79)	25 (0.71)	−20.30	−9.50	−33.40
97 + 98	90	75 (0.69)	25 (0.58)	−25.00	−9.80	−32.50

Таблица 12. Выходы, температуры плавления, данные ТСХ дифторзамещенных N-пиримидиламинокислот (67–75, 87–94, 97) [142]

№ соединения	Выход, % ^a	Т.пл., °C	ТСХ R _f ^b
67	62	>152 разл.	0.72
68	28	>116 разл.	0.54
69	30	96–98	0.70
70	65	108–110	0.65
71	63	86–88	0.62
72	32	66–68	0.54
73	30	125–127	0.77
74	69	100–102	0.70
75	50	97–99	0.72
87	61	106–108	0.63
88	30	62–64	0.51
89	29	143–145	0.72
90	68	52–54	0.68
91	60	123–125	0.76
92	38	98–100	0.71
93	28	44–46	0.77
94	70	46–48	0.70
97	40	>125 разл.	0.69

Примечание. ^a Соединения (67, 69, 71, 73, 75, 89, 91, 93) выделены из их смесей с соответствующими изомерами кристаллизацией из этанола, соединения (68, 70, 72, 74, 88, 90, 92, 94) — из смеси этилацетат — гексан, соединение (96) — из смеси ацетон — гексан. ^b Silufol UV-254, элюент — хлороформ — метанол, 4 : 1.

Таблица 13. Спектральные характеристики дифторзамещенных N-пиримидиламинокислот (67, 69–75, 87–93, 97) [142]

№ соединения	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (метанол)		Спектр ПМР, ДМСО-d ₆ , δ, м.д.
	ν _{NH}	$\frac{\nu_{C=C}}{\nu_{C=O}} \frac{\nu_{C=N}}{\delta_{NH}}$	ν _{CF}	λ _{макс.} ^a нм	lg ε	
67	3265	1730, 1650, 1595, 1555	1147	235, 265	4.27 3.45	3.95 κ (2H, CH ₂), 6.30 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 6 Гц), 8.40 с (1H, NH)
69	3280	1745, 1665, 1600, 1550	1118	235, 270	3.86 3.36	1.10 т (3H, CH ₃), 1.80 с (3H, C ⁵ H ₃), 3.40 κ (2H, CH ₂), 7.80 с (1H, NH)
70	3285	1750, 1665, 1610	1171	235, 255	3.89 3.66	1.12 т (3H, CH ₃), 1.80 с (3H, C ⁵ H ₃), 3.30 κ (2H, CH ₂), 7.75 с (1H, NH)

Окончание табл. 13

№ соеди- нения	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (метанол)		Спектр ПМР, ДМСО-d ₆ , δ, м.д.
	ν _{NH}	$\begin{matrix} \nu_{C=C} \nu_{C=N} \\ \nu_{C=O} \delta_{NH} \end{matrix}$	ν _{CF}	$\lambda_{\text{макс.}}$ нм	lg ε	
71	3330	1725, 1640, 1600, 1550	1145	235, 260	4.06 3.41	1.35 т (3H, CH ₃), 4.25 с (1H, CH), 6.25 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 8.20 с (1H, NH)
72	3315	1735, 1635, 1570	1194	235	3.96	1.05 т (3H, CH ₃), 2.00 с (1H, CH), 6.50 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 8.40 с (1H, NH)
73	3310	1720, 1660, 1640, 1595	1115	235, 270	3.88 3.23	1.01 т (3H, CH ₃), 1.70 с (3H, C ⁵ H ₃), 2.30 с (1H, CH), 7.80 с (1H, NH)
74	3340	1725, 1635, 1595	1170	235, 255	3.85 3.64	1.08 т (3H, CH ₃), 1.75 с (3H, C ⁵ H ₃), 2.20 с (1H, CH), 7.50 с (1H, NH)
75	3290	1725, 1640, 1580, 1550	1142	235, 265	4.17 3.36	0.95 т (3H, CH ₃), .80 с (1H, CH), 4.15 к (2H, CH ₂), 6.28 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 8.30 с (1H, NH)
87	3290	1720, 1655, 1615, 1565	1142	235, 265	3.98 3.18	2.00 к (2H, CH ₂), 3.35 к (2H, CH ₂ CO-OH), 6.30 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 8.40 с (1H, NH)
88	3210	1725, 1650, 1565	1141	235	3.64	2.00 к (2H, CH ₂), 3.35 к (2H, CH ₂ CO-OH), 6.40 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 8.60 с (1H, NH)
89	3295	1720, 1670, 1635, 1615	1115	235, 275	4.08 3.23	1.80 с (3H, C ⁵ CH ₃), 2.10 к (2H, CH ₂), 3.30 к (2H, CH ₂ COOH), 7.75 с (1H, NH)
90	3340	1725, 1655, 1610, 1545	1161	235, 260	3.66 3.70	1.85 с (3H, C ⁵ CH ₃), 2.05 к (2H, CH ₂), 3.25 к (2H, CH ₂ COOH), 8.25 с (1H, NH)
91	3280	1710, 1650, 1600, 1550	1133	235, 272	4.29 3.56	1.70 к (2H, CH ₂), 2.30 к (2H, CH ₂ NH), 3.25 к (2H, CH ₂ COOH), 6.10 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 8.15 с (1H, NH)
92	3300	1730, 1635, 1575	1192	235	4.19	1.78 к (2H, CH ₂), 2.30 к (2H, CH ₂ NH), 3.30 к (2H, CH ₂ COOH), 6.10 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 8.35 с (1H, NH)
93	3330	1720, 1640, 1600	1160	235, 270	4.15 плече	1.60 к (2H, CH ₂), 1.90 с (3H, C ⁵ H ₃), 2.40 д (2H, CH ₂ NH), 3.40 к (2H, CH ₂ COOH), 7.70 с (1H, NH)
97	—	—	—	215, 270	4.23 4.31	1.02–1.70 уш. с. (H, CH), 3.10–3.50 уш. с. (6H, CH ₃ CH ₂ CH ₃), 6.15 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц) 7.80 с (2H, α-NH ₂), 8.50–8.80 уш. с. (2H, NHC=NH)

Таблица 14. Выходы, температуры плавления, данные ТСХ 6-фторзамещенных N-пиримидиламинокислот (99–107) [142]

№ соединения	Выход, % ^a	Т.пл., °С	ТСХ R _f ^b
99	80	>170 разл.	0.44
100	80	>140 разл.	0.32
101	65	>120 разл.	0.58
102	70	>160 разл.	0.44
103	60	110–112	0.45
104	60	106–108	0.46
105	80	>203 разл.	0.53
106	75	>215 разл.	0.63
107	80	масло	0.38

Примечание. ^a Соединения выделены кристаллизацией из этанола. ^b Silufol UV-254, элюент — хлороформ — метанол, 4 : 1.

Таблица 15. Спектральные характеристики 6-фторпиримидинов N-пиримидиламинокислот (67, 69–75, 87–93, 97) [142]

№ соединения	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (метанол)		Спектр ЯМР, ДМСО-d ₆ , δ, м.л.	
	ν _{NH}	ν _{C=O} , ν _{C=N} , δ _{NH}	ν _{CF}	λ _{max} , нм	lg ε	¹ H ^a	¹⁹ F ^b
99	3315	1735, 1635, 1570	1127	224, 273	3.94, 4.11	3.95 κ (2H, CH ₂), 6.20 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 8.50 с (1H, NH)	–13.20
100	3225	1675, 1640, 1605	1145	224, 278	3.89, 4.08	1.70 с (3H, C ⁵ CH ₃), 3.95 κ (2H, CH ₂), 8.50 с (1H, NH)	–9.54
101	3305	1730, 1650, 1505	1230	225, 274	3.80, 4.05	1.35 т (3H, CH ₃), 4.25 с (1H, CH), 5.80 д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 3 Гц), 7.78 с (1H, NH)	–13.00
102	3295	1745, 1660, 1585	1120	225, 275	3.81, 3.97	1.07 т (3H, C ⁵ CH ₃), 1.70 с (3H, C ⁵ CH ₃), 2.25 с (1H, CH), 8.30 с (1H, NH)	–7.83
103	3380	1705, 1670, 1630, 1600	1123	225, 275	3.91, 4.09	2.20 κ (2H, CH ₂), 3.35 κ (2H, CH ₂ COOH), 7.85 с (1H, NH)	–12.70
104	3365	1730, 1665, 1640, 1605	1115	225, 275	3.86, 4.01	1.70 с (3H, C ⁵ CH ₃), 2.15 κ (2H, CH ₂), 3.36 κ (2H, CH ₂ COOH), 8.06–8.60 уш.с (1H, NH)	–8.40

Окончание табл. 15

№ соединения	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (метанол)		Спектр ЯМР, ДМСО-d ₆ , δ, м.д.	
	ν _{NH}	$\frac{\nu_{C=C}}{\nu_{C=O}}$ $\frac{\nu_{C=N}}{\delta_{NH}}$	ν _{CF}	λ _{макс.} , нм	lg ε	¹ H ^a	¹⁹ F ^b
105	3315	1685, 1640	1187	228, 275	3.83, 4.02	1.70 к (2H, CH ₃), 2.10 к (2H, CH ₂ NH), 3.20 к (2H, CH ₂ COOH), 5.05 д (1H, C ⁵ H, J _{HH} 3 Гц), 8.50 с (1H, NH)	-12.97
106	3310	1725, 1680, 1640, 1550	1135	245	3.77	1.05 т (3H, CH ₃), 2.60 к (2H, CH ₂ S), 4.40 к (2H, CH ₂), 4.65 д (1H, C ⁵ H, J _{HH} 3 Гц), 8.63 с (1H, NH)	-15.30
107	3290	1700, 1625	1028	223, 270	4.20, 3.76	1.70 к (2H, CH ₃), 2.10 к (2H, CH ₂ NH), 3.15 к (2H, CH ₂ COOH), 5.25 с (1H, C ⁵ H), 6.20 с (1H, NH)	-6.75

Примечание. ^a Внутренний стандарт ГМДС. ^b Внешний стандарт CF₃COOH.

Таблица 16. Масс-спектры полихлор- и фторзамещенных пиримидинов [98]

№ соединения	M	m/z (I _{отн.} , %) ^a	W _m , %
3	184.42	186(31) 184(97) 183(5) 182(100) 151(6) 149(40) 147(62) 88(19) 87(15) 86(57) 85(7) 77(7) 76(6) 64(7) 62(26) 60(16) 51(45) 50(7) 49(5) 47(15) 38(9) 37(5)	16
4	197.50	200(17) 198(54) 196(56) 163(16) 162(23) 161(27) 159(34) 139(10) 137(61) 136(9) 135(100) 134(47) 133(9) 110(11) 108(17) 102(12) 101(7) 100(36) 99(18) 87(10) 85(9) 83(80) 76(10) 75(11) 74(24) 73(28) 72(7) 64(44) 63(15) 62(17) 61(5) 52(90) 51(24) 49(58) 47(33) 39(31) 38(32) 37(35) 36(6)	5
5	134.06	135(6) 134(100) 115(17) 107(10) 89(20) 70(21) 69(10) 62(6) 61(14) 50(5) 46(7) 45(7) 44(52) 39(6) 38(12)	32
6	148.09	149(6) 148(99) 147(100) 121(8) 103(23) 102(23) 101(7) 83(5) 77(7) 76(25) 58(14) 57(46) 56(26) 52(8) 51(12) 46(70) 38(6) 37(6)	20
7	131.09	132(6) 131(100) 112(7) 104(19) 103(5) 90(14) 67(8) 66(8) 59(11) 58(6) 46(7) 42(7)	39
8	131.09	132(6) 131(100) 112(13) 104(67) 103(6) 70(8) 67(13) 66(18) 59(14) 58(9) 46(16) 41(11) 40(10) 39(6)	28
11	159.12	159(20) 145(7) 144(100) 131(6) 124(7) 116(5) 115(8) 97(7) 44(8)	9

Окончание табл. 16

№ соединения	<i>M</i>	<i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %) ^a	<i>W</i> _m , %
12	173.16	173(21) 159(8) 158(100) 144(8) 129(9) 111(6) 103(6) 102(5) 57(5) 46(6) 44(8)	7
13	159.12	159(32) 158(5) 145(7) 144(100) 131(18) 115(9) 104(8) 71(5) 46(6) 44(20)	10
14	173.16	173(48) 172(7) 159(8) 145(36) 144(12) 138(12) 130(9) 129(7) 118(5) 111(14) 103(5) 102(10) 99(5) 84(9) 79(12) 72(8) 58(6) 57(14) 56(5) 54(6) 53(7) 52(13) 51(6) 46(16) 44(59) 42(7) 39(6)	8
30	221.21	222(9) 221(74) 220(68) 144(19) 142(23) 116(14) 115(26) 106(23) 104(10) 97(6) 92(8) 91(100) 89(12) 79(8) 78(7) 77(14) 71(5) 65(22) 63(8) 51(15) 50(7) 39(13)	12
108	145.11	146(7) 145(100) 144(51) 124(14) 117(25) 116(45) 115(16) 99(5) 97(31) 90(9) 89(16) 77(7) 72(7) 71(28) 70(21) 66(10) 62(5) 58(8) 55(17) 53(11) 52(8) 51(7) 46(19) 44(13) 40(6) 39(6) 38(5)	17
119	145.11	146(8) 145(100) 144(35) 126(9) 124(8) 117(15) 116(46) 115(15) 104(10) 99(7) 97(27) 79(11) 72(6) 71(39) 70(42) 66(9) 62(6) 58(8) 55(7) 54(8) 53(11) 52(21) 51(11) 46(22) 44(10) 42(8) 39(7) 38(6)	17
110	159.12	160(8) 159(100) 158(55) 145(6) 144(92) 138(9) 131(5) 130(46) 124(13) 117(5) 116(28) 115(26) 112(7) 111(10) 97(24) 89(11) 78(5) 71(22) 70(18) 69(7) 55(8) 53(7) 52(6) 46(12) 44(80) 43(12) 42(61) 41(11) 40(9)	12
111	159.12	160(7) 159(71) 158(17) 145(7) 144(100) 131(7) 130(59) 124(9) 117(10) 116(22) 115(20) 97(21) 79(7) 78(5) 71(24) 70(38) 60(5) 53(7) 52(16) 51(8) 46(16) 44(80) 43(10) 42(62) 41(10) 40(8) 39(5)	9

Примечание. ^a Пики ионов с относительной интенсивностью менее 5 % не приводятся.

Таблица 17. Масс-спектры
диаминозамещенных 6-фторпиримидинов [98]

№ соединения	<i>M</i>	<i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %) ^a	<i>W</i> _m , %
15	184.31	185(7) 184(65) 170(7) 169(80) 156(16) 155(5) 142(5) 141(28) 128(6) 126(9) 115(7) 113(6) 112(13) 87(17) 77(16) 67(11) 44(100) 42(6)	
16	198.54	199(10) 198(84) 197(14) 184(10) 183(100) 181(12) 180(6) 170(20) 169(15) 167(51) 156(9) 155(58) 154(6) 153(6) 142(17) 141(15) 140(22) 128(6) 127(16) 126(25) 120(5) 113(15) 111(6) 107(9) 101(22) 100(6) 99(12) 93(8) 91(5) 84(33) 83(5) 81(10) 79(11) 73(6) 72(9) 69(5) 68(6) 55(7) 54(10) 53(8) 52(8) 46(7) 44(50) 43(15) 42(10)	9

Окончание табл. 17

№ соединения	M	m/z (I _{отн.} , %) ^a	W _m , %
18	156.15	157(7) 156(86) 155(11) 142(7) 141(100) 128(48) 113(22) 112(21) 101(12) 100(8) 99(17) 93(12) 92(7) 87(14) 86(14) 79(12) 70(13) 68(6) 67(40) 66(11) 58(10) 53(6) 52(6) 46(9) 44(95) 43(50) 42(15) 41(8) 40(12) 39(6)	12
19	156.15	156(60) 155(7) 142(7) 141(100) 128(26) 113(11) 112(14) 99(6) 93(8) 87(31) 86(6) 69(5) 67(18) 66(6) 55(7) 44(20) 43(14) 42(6) 40(6)	12
50	142.14	143(7) 142(100) 141(19) 114(20) 113(32) 112(12) 101(7) 99(9) 93(7) 86(23) 81(6) 79(5) 73(7) 70(7) 67(16) 66(8) 58(6) 55(6) 54(6) 53(7) 52(6) 46(6) 43(39) 42(11) 40(7)	22
51	156.15	157(8) 156(100) 155(6) 141(62) 128(8) 127(97) 114(5) 113(23) 112(20) 99(14) 93(9) 92(6) 87(10) 86(19) 81(6) 79(9) 71(6) 70(8) 67(29) 66(7) 58(7) 55(5) 53(7) 52(7) 46(7) 44(80) 43(35) 42(31) 41(7) 40(9)	14
52	184.22	185(60) 184(52) 170(6) 169(59) 156(9) 155(90) 142(7) 141(100) 140(5) 128(7) 113(29) 112(19) 99(9) 93(20) 92(7) 87(11) 86(9) 79(6) 72(6) 70(6) 69(5) 67(32) 66(8) 58(7) 56(6) 52(6) 46(7) 44(15) 43(35) 42(8) 41(8) 40(8)	7
63	142.14	143(7) 142(100) 141(16) 114(21) 113(32) 112(6) 93(19) 87(15) 86(10) 67(10) 66(7) 55(5) 43(5)	33
64	156.15	157(8) 156(100) 155(11) 141(52) 128(10) 127(58) 113(22) 112(15) 99(6) 93(17) 87(29) 86(10) 69(7) 67(17) 66(7) 55(8) 44(41) 43(12) 42(19) 41(6) 40(7)	19
65	184.22	184(44) 170(9) 169(100) 156(6) 155(41) 142(5) 141(79) 113(10) 112(14) 93(7) 87(25) 72(7) 68(9) 67(18) 55(6) 44(6) 43(8) 42(9)	9
112	128.11	129(6) 128(100) 112(7) 101(13) 87(7) 67(11) 43(25) 42(6) 41(7) 40(6)	40

Примечание. ^a Пики ионов с относительной интенсивностью менее 5 % не приводятся.

Таблица 18. Относительная интенсивность (%) пиков характеристических ионов полигалогенпиримидинов (3–6) [98]

№ соединения	M ⁺	[M-H] ⁺	[M-X] ⁺	[M-X-CN] ⁺	[M-XCN] ⁺
3	100	0	62	57	0
4	56	3	27	36	100
5	100	0	17	21	20
6	99	100	5	0	23

Таблица 19. Относительная интенсивность (%) пиков характеристических ионов аминзамещенных дифторпиримидинов [98]

№ соединения	M ⁺	[M-H] ⁺	[M-CH ₃] ⁺	(M-28) ⁺	(M-29) ⁺	[M-R ₁] ⁺	[M-R ₂] ⁺	[M-R ₁ CN] ⁺	[M-R ₂ CN] ⁺
7	100	0	0	5	0	0	7	1	1
9	100	0	0	6	0	13	0	4	1
11	21	5	100	5	8	9	0	3	0
12	100	51	0	25	45	16	2	16	1
13	48	7	100	36	12	2	7	0	5
14	100	35	0	15	46	9	15	1	4
30	74	68	2	2	1	1	1	1	1
108	20	4	100	6	0	8	0	2	0
109	32	5	100	18	0	1	9	0	1
110	100	55	92	5	46	26	1	11	0
111	70	17	100	7	59	2	20	0	2

Таблица 20. Интенсивности (%) пиков характеристических ионов диамино-замещенных 6-фторпиримидинов [98]

№ соединения	M ⁺	[M-H] ⁺	[M-CH ₃] ⁺	(M-28) ⁺	(M-29) ⁺	[M-R ₁] ⁺	[M-R ₂] ⁺	[M-R ₁ CN] ⁺	[M-R ₂ CN] ⁺
15	69	11	100	22	10	6		2	
16	84	14	100	20	15	6		6	
18	86	11	100	48	0	0	21	4	14
19	60	7	100	26	0	14	0	6	2
50	100	19	3	20	32	2	12	5	23
51	100	6	62	8	97	0	20	5	19
52	52	4	100	9	90	0	19	7	4
63	100	16	0	21	32	6	0	10	1
64	100	11	52	10	58	15	0	10	5
65	44	0	100	6	41	14	0	9	5
112	100	0	0	4	0	7		4	

Таблица 21. Константы скорости щелочного гидролиза (*k*) и периоды полураспада ($\tau_{1/2}$) аминзамещенных дифторпиримидинов [158]

№ соединения	<i>k</i> • 10 ³ , с ⁻¹ а	$\tau_{1/2}$, с ^б
7	0.37 ± 0.018	1870
8	0.36 ± 0.019	1925
9	0.61 ± 0.033	1140
10	0.15 ± 0.014	4620
11	0.57 ± 0.025	1220

Окончание табл. 21

№ соединения	$k \cdot 10^3, \text{с}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{л}^{-1}$	$\tau_{1/2}, \text{с}^6$
12	0.18 ± 0.014	3850
30	0.24 ± 0.013	2900
34	0.73 ± 0.034	950
67	0.64 ± 0.023	1080
68	0.33 ± 0.050	2100
108	0.60 ± 0.014	1155
110	0.26 ± 0.012	2665
111	0.34 ± 0.021	2070

Примечание. ^a с $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, 20 °С, рН 12.5, 0.1 н. NaOH в 50 %-м водном метаноле.

^б Периоды полураспада вычисляли по формуле:

$$k = \frac{1}{\tau} \ln \frac{c_{\infty}}{c_{\infty} - c_F}.$$

Таблица 22. Выходы, данные ТСХ, температуры кипения, коэффициенты оптического преломления и данные ИК-спектров несимметричных перфторзамещенных β -дикетонных (113–118) [200]

№ соединения	Выход, %	Т.кип., °С	n_D^{20}	ИК спектр, см ⁻¹
113	21	176–177	1.3160	3500, 2950, 1780, 1660, 1600, 1450, 1350–1000
114	15	139–140/ 25 мм рт.ст.	1.3095	2985, 2940, 1770, 1650, 1590, 1455, 1350–980
115	18	78–80	1.3048	3450, 3000, 2500, 1770, 1650, 1430, 1350–980
116	22	115–117	1.2980	3410, 2990, 2450, 1770, 1590, 1440, 1350–950
117	23	156–160	1.2950	3480, 2960, 1770, 1670, 1620, 1450, 1350–980
118	23	180/ 0.1 мм рт.ст.	1.3070	3300, 2910, 2300, 1770, 1720, 1430, 1350–950

Таблица 23. Выходы, температуры плавления, данные ТСХ 2-амино-4-метил-6-перфторзамещенных пиримидинов (119–124) [201]

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °С	ТСХ R_f^a
119	50	126–128	0.87
120	75	Масло	0.86
121	90	104–106	0.91
122	77	Аморфное вещество	0.88
123	68	Аморфное вещество	0.80
124	80	Масло	0.95

Примечание. ^a Silufol UV-254, элюент — хлороформ — этанол, 1 : 1.

Таблица 24. Выходы, температуры плавления, данные ТСХ 2-амино-4-метил-6-перфторзамещенных пиримидин-2(1H)-онов (125–130) [201]

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °С	ТСХ R_f
125	58	98–100	0.94 ^a
126	60	106–1–8	0.93 ^b
127	59	178–180	0.93 ^b
128	72	Аморфное вещество	0.92 ^a
129	97	Масло	0.91 ^b
130	95	Масло	0.81 ^b

Примечание. ТСХ: Silufol UV-254, ^a элюент — хлороформ — этанол, 3 : 2; ^b элюент — хлороформ — этанол, 4 : 1.

Таблица 25. Выходы, температуры плавления, данные ТСХ 4-метил-2-меркапто-6-перфторзамещенных пиримидинов (131–136) [201]

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °С	ТСХ R_f^a
131	60	114–116	0.59
132	51	Аморфное вещество	0.67
133	39	94–96	0.65
134	45	Аморфное вещество	0.92
135	57	Масло	0.79
136	70	Масло	0.91

Примечание. ^a Silufol UV-254, элюент — хлороформ — этанол, 1 : 1.

Таблица 26. Спектральные характеристики 2-амино-4-метил-6-перфторзамещенных пиримидинов (119–124) [201]

№ соединения	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (изопропанол)		Спектр ПМР (CD ₃ CD), δ, м.д.
	ν _{NH}	ν _{C=C} ν _{C=N} ν _{C=O} δ _{NH}	ν _{CF}	λ _{макс.} , нм	lg ε	
119	3480, 3390, 3280, 3180	1740, 1680, 1610, 1580	1350–1145	228	3.85	1.90 т (3H, CH ₃), 7.25 с (1H, C ⁵ H), 8.18 уш.с (1H, NH)
120	3480, 3330, 3150, 2910	1665, 1620, 1515, 1440	1360–1110	218	3.04	—
121	3400, 3200, 3180	1680, 1620, 1540, 1440	1300–1280	205, 225	3.98, 4.15	2.02 т (3H, CH ₃), 7.47 с (1H, C ⁵ H), 10.35 уш.с (1H, NH)
122	3480, 3380, 3200, 2900	1770, 1680, 1640, 1540	1320–1000	223	3.71	1.90 т (3H, CH ₃), 7.60 д.д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 6 Гц), 10.75 уш.с (1H, NH)
123	3480, 3360, 3165	1755, 1665, 1635	1300–990	217	3.05	1.90 т (3H, CH ₃), 7.05 с (1H, C ⁵ H), 8.40 с (1H, NH)
124	3330, 3030, 2990	1680, 1620, 1560, 1440	1320–980	202, 217	3.05, 3.27	—

Таблица 27. Спектральные характеристики 4-амино-6-перфторзамещенных пиримидин-2(1H)-онов (125–130) [201]

№ соединения	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (изопропанол)		Спектр ПМР (CD ₃ CD), δ, м.д.
	ν _{NH}	ν _{C=C} ν _{C=N} ν _{C=O} δ _{NH}	ν _{CF}	λ _{макс.} , нм	lg ε	
125	3400, 3200, 2900, 2350	1780, 1720, 1640, 1540	1320–950	203, 217	2.77, 3.00	—
126	3500, 3350, 3220, 3190	1780, 1700, 1660, 1590	1370–920	210	3.85	—
127	3450, 3200, 2850, 2650	1700, 1660, 1620, 1540	1380–1100	281, 270	3.30, 3.18	1.55 т (3H, CH ₃), 7.47 д.д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 10 Гц), 8.95 уш.с (1H, NH)
128	3400, 3200, 2850, 2520	1770, 1680, 1580, 1520	1350–950	202, 217	2.72, 3.02	1.25 т (3H, CH ₃), 7.25 д.д (1H, C ⁵ H, J _{FH} 11 Гц), 9.20 уш.с (1H, NH)
129	3340, 3150, 2880, 2500	1780, 1680, 1560, 1450	1340–950	210	3.95	—
130	3300, 2970, 2910, 2310	1770, 1690, 1440	1370–930	202, 217	3.13, 3.31	—

Таблица 28. Спектральные характеристики 4-метил-2-мер-
капто- -6-перфторзамещенных пиримидинов (131–136) [201]

№ соеди- нения	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (изопропа- нол)		Спектр ПМР (CD ₃ CD), δ, м.д.
	$\nu_{\text{CH}} (\nu_{\text{SH}})$	$\nu_{\text{C}=\text{C}} \nu_{\text{C}=\text{N}} \nu_{\text{C}=\text{O}} \delta_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{CF}} (\nu_{\text{C}=\text{S}})$	$\lambda_{\text{макс.}}^{\text{a}}$ нм	lg ε	
131	3380, 3250, 3100, 2900 (2500, 2350)	1690, 1680, 1600, 1540	1320–1020 (790, 665)	235	3.92	2.80 т (3H, CH ₃), 7.05 уш.с (1H, C ⁵ H), 8.45 уш.с (1H, NH)
132	2980, 2760, (2310)	1770, 1590, 1450, 1430	1390–970 (805, 635)	212 плечо	—	—
133	3350, 3200, 3180	1770, 1660, 1640, 1610 1540	1380–990 (769, 666)	235	4.29	2.68 т (3H, CH ₃), 7.15 уш.с (1H, C ⁵ H), 8.89 уш.с (1H, NH)
134	3480, 3380, 3130, (2400)	1777, 1668, 1558, 15260	1333–1107 (744, 709)	206	3.80	—
135	3300, 3200, (2500)	1770, 1660, 1540	1330–995 (715, 610)	202, 217	2.74 3.01	2.25 т (3H, CH ₃), 7.10 уш.с (1H, C ⁵ H), 8.80 уш.с (1H, NH)
136	3308, 2992, 2944, 2528, (2352)	1776, 1718, 1550, 1450	1390–950 (810, 770)	202, 217	3.14, 3.35	—

Таблица 29. Выходы, данные ИК и УФ спектров 2-азопр-
изводных перфторзамещенных пиримидинов (140–144) [218]

№ соеди- нения	Выход, %	ИК спектр, см ⁻¹			УФ спектр, (изопропанол)	
		$\nu_{\text{OH}} \nu_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{C}=\text{C}} \nu_{\text{C}=\text{N}} \nu_{\text{C}=\text{O}} \delta_{\text{NH}}$	ν_{CF}	$\lambda_{\text{макс.}}^{\text{a}}$ нм	lgε
140	55	2965, 2910, 2850, 2790	1860, 1680, 1590, 1500, 1450	1380–1000	440	3.83
141	60	3000, 2940, 2850	1860, 1710, 1680, 1590, 1500, 1450	1380–990	340	3.61
142	57	3345–3150, 2910, 2760	1830, 1680, 1600, 1440	1375–1010	445	3.50
143	63	3345–3210, 3060, 2970, 2915, 2850	1830, 1770, 1620, 1545, 1455	1320–1030	343	3.39
144	50	3450–3180, 2910, 2850	1860, 1800, 1620, 1545, 1455	1380–1020	335	3.52

Таблица 30. Выходы, температуры плавления, данные ИК спектров фторзамещенных s-триазоло[1,5-a]пиримидинов (148–150, 155–158) [218, 223]

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °C	ИК спектр, см ⁻¹
148	54	33–35	3090, 2970, 2895, 2325, 1665, 1560, 1440, 1395, 1345–100
149	60	Масло	3130, 2940, 2910, 2310, 1620, 1545, 1440, 1370–980
150	65	Масло	3120, 2955, 2910, 2310, 1620, 1515, 1440, 1370–950
155	70	52–54	3180, 3060, 2970, 2310, 1665, 1620, 1560, 1515, 1440, 1350–930
156	60	74–76	2290–2850, 2310, 1705, 1620, 1530, 1410, 1320–980
157	70	66–68	3390–2910, 2310, 1710, 1650, 1590, 1440, 1430, 1380, 1350–960
158	65	масло	3300–2810, 2310, 1770, 1650, 1590, 1445, 1350–980

Таблица 31. Выходы, температуры плавления, данные ИК спектров перфторзамещенных 4-метил-2-метилтиопиримидинов (159–162) [218]

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °C	ИК спектр, см ⁻¹ ($\nu_{s.m.}$)
159	90	195–198	3390, 3290, 2330, 1665, 1580, 1470, 1350–1065 (790, 525)
160	89	аморфное вещество	3315, 3090, 2955, 2325, 1640, 1580, 1640, 1350–980 (785, 530)
161	88	аморфное вещество	3340, 3090, 2340, 1760, 1670, 1560, 1510, 1350–900 (810, 525)
162	88	масло	3330, 3000, 2470, 2310, 1770, 1680, 1350–980 (740, 525)

Примечание. ^a ИК спектр измерен во фторированном масле 4-ЛФ.

Таблица 32. Выходы, данные ИК и УФ спектров 4-метил-2-хлор-6-перфторзамещенных пиримидинов (202–205) [218]

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °C	ИК спектр, см ⁻¹		
			ν_{OH}	$\nu_{C=C} \nu_{C=N}$ $\nu_{C=O} \delta_{NH}$	$\nu_{CF} (\nu_{CCl})$
202	90	аморфное вещество	2970, 2670, 2730	1650, 1545, 1440	1340–1040 (880)
203	91	аморфное вещество	2910, 2850, 2310	1730, 1690, 1580, 1460	1380–990 (780)
204	92	масло	2910, 2730, 2670, 2310	1740, 1600, 1590, 1455, 1380	1370–1000 (800)
205	91	масло	2910, 2670, 2360	1760, 1650, 1500, 1470	1370–980 (700)

Таблица 33. Выходы, данные ИК и УФ спектров 2-алкиламино-4-метил-6-перфторзамещенных пиримидинов (206–209) [218]

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °С	ИК спектр, см ⁻¹		
			ν_{OH} , ν_{NH}	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ $\nu_{\text{C}=\text{O}}$, δ_{NH}	ν_{CF}
206	80	масло	3380, 3200, 2965, 2790	1700, 1620, 1570, 1470	1380–1070
207	80	масло	2910, 2760, 1940	1680, 1620, 1515	1380–1050
208	75	34–36	3015, 3005, 2965, 2900	1710, 1605, 1470	1260–1010
299	70	масло	3240, 3150, 3000, 2940	1695, 1530, 1470, 1395	1335–980

Таблица 34. Масс-спектры 6-фторзамещенных 4-метилпиримидинов (121, 127, 133, 159) [240]

№ соединения	<i>M</i>	<i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %) ^a
121	393, 16	394 (9), 393 (35), 274 (11), 324 (9), 266 (60), 169 (50), 150 (16), 147 (12), 145 (43), 119 (21), 117 (16), 100 (97), 97 (56), 78 (16), 71 (7), 69 (100), 67 (19), 51 (6), 50 (16), 45 (31), 31 (13), 20 (19)
127	394, 14	395 (7), 394 (18), 325 (11), 266 (11), 169 (100), 144 (61), 119 (14), 117 (30), 100 (46), 97 (100), 78 (6), 69 (59), 67 (8), 51 (15), 45 (50), 44 (7), 31 (9), 28 (26)
133	410, 20	411 (5), 410 (7), 341 (19), 257 (6), 255 (73), 224 (59), 193 (14), 191 (8), 161 (16), 159 (41), 130 (14), 128 (38), 124 (5), 98 (11), 96 (100), 76 (9), 66 (24), 45 (5), 44 (16), 28 (15)
159	458, 23	459 (6), 458 (29), 447 (7), 446 (18), 445 (100), 223 (6), 183 (5), 168 (9), 155 (6), 141 (12), 140 (6), 139 (6), 131 (41), 119 (5), 116 (5), 115 (10), 92 (6), 77 (50), 74 (6), 69 (9), 51 (7), 45 (7), 44 (6)

Примечание. ^a Пики ионов с относительной интенсивностью менее 5 % не приводятся.

Таблица 35. Биоцидная активность некоторых перфторзамещенных соединений* [279]

№ соединения	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Trichoderma viride</i>	<i>Serratia marescens</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Penicillium crysogenum</i>	<i>Chaetomium globosum</i>
Зона подавления роста тест-культур, мм						
113	23	—	6	3	—	—
115	1	—	2	2	—	—
116	3	—	4	3	—	—
117	0	—	0	5	3	15
118	3	1	—	—	3	0
119	—	—	—	—	1	—
122	7	5	—	—	—	—
127	—	—	—	2	—	—
128	4	—	10	—	—	—
129	4	—	—	—	—	6
133	—	—	—	—	4	—
134	—	3	—	—	1	—
136	2	—	—	—	—	3
153	0	6	—	—	—	3

Примечание. * Тестирование проводили в ЛПЛБ БАН РФ (г. Санкт-Петербург).

Таблица 36. Бактериостатическая активность перфторзамещенных производных пиримидина в отношении *Bacillus subtilis* [279]

№ соединения	Зона подавления роста тест-культуры, мм		
	Концентрация вещества, % об.		
	60 (100)*	6	0,6
119	17,8	15,2	14
121	—	15	14
122	(12...13)	—	—
124	15	14	14
125	—	23	14
130	16	14	14
131	27,5	20,5	0
132	—	16	0
134	(17...18)	—	—
135	(12...19)	—	—
136	19	14,5	14
159	22	17,2	15
160	26,5	24,8	19
161	35,5	25,5	25
162	16	16	14
206	—	14,5	—

Примечание. * Измерения проводили при С 100 % об.