

УДК 541.64:547.322:547.422:547.412.92

Синтез и свойства CF_2X -замещенных 4-метил-2-гидрокси(хлор)пиримидинов

В. И. Дяченко

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, РФ
119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28
e-mail: vic-d.60@mail.ru

Abstract: Конденсацией 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона (1a) и 1,1-дифторпентан-2,4-диона (1b) с мочевиной (2) при кипячении в $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ синтезированы соответствующие 4-трифторметил- (3a) и 4-дифторметил-6-метилпиримидин-2-олы (3b) с высоким выходом. Реакцией 3a,b с POCl_3 получены соответствующие 2-хлор-4-трифторметил(дифторметил)-6-метилпиримидины (4a,b), востребованные в органическом синтезе.

Keywords: 1,1,1-трифторпентан-2,4-дион, 1,1-дифторпентан-2,4-дион, 4-трифторметил-6-метилпиримидин-2-ол, 4-дифторметил-6-метилпиримидин-2-ол, 2-хлор-4-метил-6-трифторметил-пиримидин, 2-хлор-4-дифторметил-6-метилпиримидин

Наряду с пуриновыми, пиримидиновые основания, входящие в состав ДНК, являются универсальной химической основой для записи, хранения и передачи информации о строении живых организмов [1]. Частично изменяя структуру нуклеотидов без нарушения их комплементарности, ученые смогли влиять на скорость процессов, протекающих в клетках. Наиболее часто используемым для этих целей приемом, является «эффект маскировки», связанный с соразмерностью атомов Н и F [15]. Подменяя собой природные пиримидиновые нуклеотиды, флоксуридин, 5-фторурацил, тегафур, гемцитабин и капецитабин нашли свое применение в медицинской практике, так как способны встраиваться в структуру ДНК и РНК, замедляя функционирование и деление раковых клеток (Рис.1).

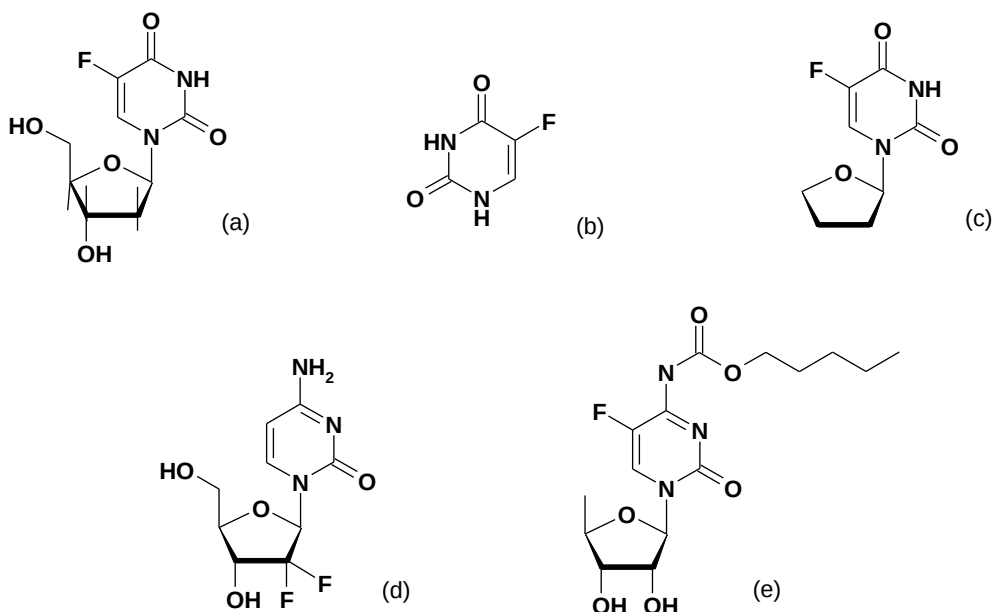
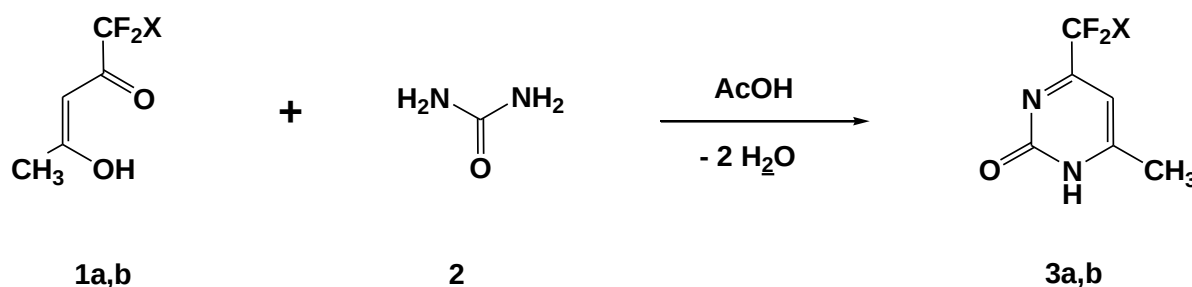


Рис.1. Синтетические фторсодержащие пиримидины: флоксуридин (a), фторурацил (b), тегафур (c), гемцитабин (d) и капецитабин (e).

CF₃-Замещенные пиримидины также играют важную роль в клеточном метаболизме. Производные 4-трифторметил-6-метилпиримидин-2-ола **3a** являются антагонистами хемокиновых рецепторов [2]. Винилпиримидоны, полученные на его основе, проявляют противовирусную активность [3], а хиральные 2-феноксипропионаты 4-трифторметил-6-метилпиримидина предложены в качестве гербицидов [4], другие его аналоги являются эффективными фунгицидами [5]. Замещенные пиперазины, имеющие в своем составе структуру 4-трифторметил-6-метилпиримидина [6], запатентованы в качестве модуляторов X-рецепторов печени, а производные 1,2,5-оксадиазапама могут быть использованы для лечения депрессии, деменции и болезни Альцгеймера [7]. В связи с этим разработка методов синтеза CF₂X-замещенных пиримидинов является важной научной и практической задачей.

Целью настоящей работы является поиск эффективных методов получения 4-три(ди)фторметил-6-метилпиримидин-2-олов **3a,b**, а также синтез их 2-хлорсодержащих аналогов **4a,b** (Схема 1). Впервые 4-трифторметил-6-метилпиримидин-2-ол **3a** был получен в 1941 году при кипячении 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона **1a** и мочевины **2** в этаноле в присутствии H₂SO₄ на протяжении 24-48 часов с выходом 87% [8, 9].

Схема 1.



X = F (**1a**, **3a**); H (**1b**, **3b**)

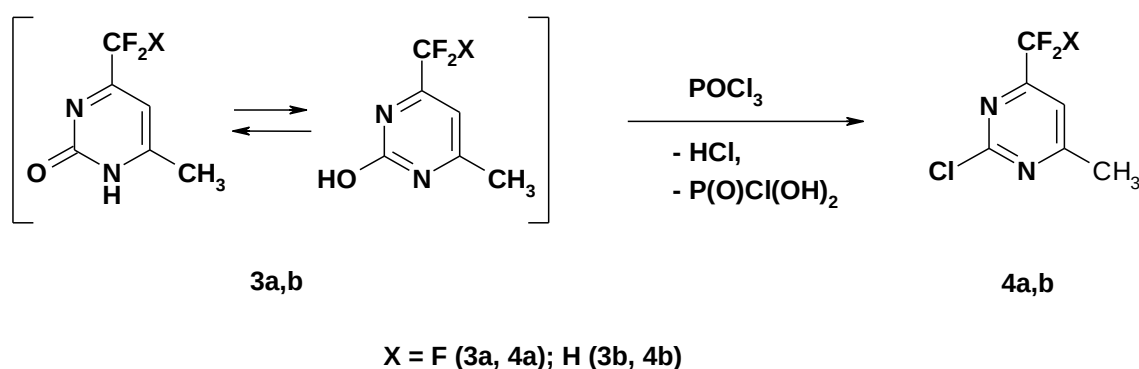
Позже отмечалось, что в этих условиях авторам [2, 3] удалось получить пиримидин **3a** лишь с выходом 15 и 20% соответственно. При взаимодействии пентандиона **1a** с цианамидом выход пиримидина **3a** также не превышал 19% [10]. По литературным данным [11, 13], конденсация мочевины с другими несимметричными 1,3-дикетонами, содержащими один фторированный заместитель, при кипячении 20 часов в этаноле в присутствии концентрированной HCl, приводит к образованию пиримидин-2-олов с выходом лишь 34%.

Нами установлено, что взаимодействие дикетона **1a** и мочевины **2** однозначно осуществляется практически в условиях «зеленой химии» – при кипячении в ледяной уксусной кислоте на протяжении 1-1,5 часа. После перекристаллизации из воды спектрально чистый **3a** получен с выходом выше 90%. В этих же условиях конденсацией 1,1-дифторпентан-2,4-диона **1b** и мочевины нами впервые был получен 4-дифторметил-6-метилпиримидин-2-ол **3b** с выходом 83% (Схема 1). Полученные результаты, свидетельствует о том, что низкие выходы пиримидина **3a**, опубликованные ранее, по-видимому, связаны с недостаточно высокой температурой реакции. Действительно, в отличие от предложенного нами, кипячения в уксусной кислоте (т. кип. 118°C), во всех предыдущих работах [2, 3, 11-

13] конденсация дикетона **1a** и мочевины **2** велась в этаноле (т. кип. 78°C). Пренебрегая влиянием температуры на скорость реакции, авторы сделали акцент на кислотный катализ (H_2SO_4 , HCl , $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{H}$), который, по-видимому, не играет решающей роли в этих превращениях. В подтверждение сказанного мы установили, что при кипячении **1a** и **2** в монометиловом эфире этиленгликоля (т. кип. 124°C), имеющим близкую температуру кипения к $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, но при этом вовсе не являющимся кислотой как таковой, образование **3a** осуществляется с соизмеримой скоростью и выходом.

Для расширения синтетических возможностей пиримидинов, содержащих CF_2X -функцию, мы изучили особенности нуклеофильного замещения OH -группы в **3a,b** на хлор. Ранее отмечалось [2], что при кипячении **3a** с POCl_3 максимальный выход хлорпиримидина **4a** составил 37%. Такой же результат был получен [14] в реакции **3a** с хлорокисью фосфора в присутствии DMAP при 95°C.

Схема 2.



Мы показали, что при кипячении с POCl_3 на протяжении 11 часов **3a** претерпевает высокую степень конверсии в соответствующее 2-хлорпроизводное **4a** (Схема 2). После выделения и перегонки продукта в вакууме, получали 2-хлор-4-метил-6-трифторметилпиримидин **4a** с выходом 76,5%. По данным ГЖХ его чистота составляет 99%. Таким же образом из соединения **3b** впервые был получен 2-хлор-4-дифторметил-6-метилпиримидин **4b** с выходом 74,4%.

По-видимому, низкие выходы хлорпиримидина **4a** полученные ранее [2, 14], связаны с высокой реакционной способностью хлора в 2-положении, а также особенностями их выделения.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F зарегистрированы в $\text{D}_6\text{-DMSO}$ и CDCl_3 на спектрометре «Bruker Avanse 400» с рабочей частотой 400,13 МГц и 376,5 МГц соответственно. Химсдвиги ^1H приведены относительно ТМС (внутренний стандарт), ^{19}F относительно $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ - внешний стандарт. Константы спин-спинового взаимодействия приведены в МГц. Масс-спектры зарегистрированы на квадрупольном масс-спектрометре *Finnigan MAT INCOS 50* (прямой ввод, энергия ионизации 70 эВ).

4-Трифторметил-6-метилпиримидин-2-ол (3a). В стеклянной колбе, снабженной обратным холодильником, капельной воронкой и магнитной мешалкой с нагревом, кипятили 4,8 г (80 ммоль) мочевины **2** и 12,8 г (80 ммоль) 1,1,1-трифторацетилаcetона **1a** в 48 мл ледяной уксусной кислоты в течение 1 часа.

Реакционную массу упаривали на роторном испарителе, сырой продукт **3a** кристаллизовали из воды, фильтровали, сушили на воздухе, затем в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 . Получали 13 г белого кристаллического пиримидина **3a**, т. пл. 181-182°C (вода). Выход 91%. $R_f=0,4$ (этилацетат). Спектр ЯМР 1H , (δ , м.д.): 12,76 (уш. с, 1H, OH); 6,77 (с, 1H, Het); 2,35 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F , (δ , м.д.): 7,85 (с, 3F, CF_3). Масс-спектр, m/z : 178 $[M]^+$. Найдено, %: C, 40,33; H, 2,71; F, 31,78. $C_6H_5F_3N_2O$. Вычислено, %: C, 40,46; H, 2,83; F, 32,00.

4-Дифторметил-6-метилпиримидин-2-ол (3b) получали аналогично **3a** из 1,2 г (20 ммоль) мочевины **2** и 3,2 г (20 ммоль) 1,1-дифторацетилацетона **1b**, кипятили в течение 1,5 часов в 12 мл ледяной уксусной кислоты. Растворитель удаляли на роторном испарителе, полученное масло при перемешивании обрабатывали эфиром. При охлаждении до -15°C твердеющий остаток измельчали при перемешивании и фильтровали. Продукт промывали эфиром и сушили на фильтре, получили 2,7 г аморфного вещества **3b**. Выход 83%, т.пл. 130-131°C (трет-BuOH), $R_f=0,5$ (ацетон-этилацетат=1:3). Спектр ЯМР 1H , (δ , м.д., J, МГц): 12,36 (уш. с, 1H, OH); 6,60 (т, 1H, CF_2H , $^2J=52$); 6,53 (с, 1 H, Het); 2,30 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F , (δ , м.д., J MHz): -120,00 (д, 2 F, CF_2H , $^2J=52$). Масс-спектр, m/z : 160 $[M]^+$. Найдено, %: C, 45,00; H, 3,63; F, 23,31. $C_6H_6F_2N_2O$. Вычислено, %: C, 45,01; H, 3,78; F, 23,73.

2-Хлор-4-метил-6-трифторметилпиримидин (4a). В стеклянной колбе, снабженной обратным холодильником и магнитной мешалкой с нагревом, кипятили 14,2 г (0,08 моль) **3a** и 90 г $POCl_3$ в течение 11 часов. Обратный холодильник меняли на нисходящий и при обычном давлении отгоняли избыток $POCl_3$. Затем из кубового остатка в вакууме водоструйного насоса (15 мм Hg) отгоняли хлорпиримидин **4a** и другие летучие соединения. Для очистки **4a** в стакан объемом 1 л помещали 200 мл холодной воды и при перемешивании по каплям прибавляли в него полученный хлорпиримидин **4a** с примесью $POCl_3$. Одновременно в реакционную массу прибавляли концентрированный раствор соды для нейтрализации образующихся неорганических кислот. Из реакционной массы **4a** экстрагировали бензолом (3 раза по 50 мл), органический раствор сушили над хлоридом кальция и фильтровали через силикагель. После удаления растворителя получали 14 г подвижного масла. После перегонкой с насадкой Вюрца получали 12 г (76,5%) хлорпиримидина **4a**, т. кип. 69-70°C/11мм рт. ст., n_D^{20} 1,4450, чистота по данным ГЖХ составляет 99%. Спектр ЯМР 1H , (δ , м.д.): 7,46 (с, 1H, Het); 2,67 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F , (δ , м.д.): -6,78 (с, 3F, CF_3). Масс-спектр, m/z : 196 $[M]^+$. Найдено, %: C, 36,38; H, 2,15; F, 28,69. $C_6H_4ClF_3N_2$. Вычислено, %: C, 36,66; H, 2,05; F, 29,00.

2-Хлор-4-дифторметил-6-метилпиримидин (4b) получали аналогично **4a** из 14,4 г (0,09 моль) **3b** и 105 г $POCl_3$ при кипячении на протяжении 12 часов. После перегонки сырого продукта в вакууме с насадкой Вюрца получали 11,9 г **4b** в виде прозрачной маслянистой жидкости с т. кип. 84-85°C/11мм рт. ст. Выход 74,4 %. $n_D^{20} = 1,4800$. Спектр ЯМР 1H , (δ , м.д., J, МГц): 7,42 (с, 1H, Het); 6,48 (т, 1H, CF_2H , $J=52$); 2,63 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F , (δ , м.д.): -120,00 (д, 2F, CF_2H , $^2J=52$). Масс-спектр, m/z : 178 $[M]^+$. Найдено, %: C, 39,99; H, 3,01; F, 20,98. $C_6H_5ClF_2N_2$. Вычислено, %: C, 40,36; H, 2,82; F, 21,28.

Выводы

Найден экологически чистый, малоэнергозатратный метод получения 4- CF_2X -замещенных 6-метилпиримидин-2-олов **3a,b**. С его использованием, впервые получен 4-дифторметил-6-метилпиримидин-2-ол **3b**.

Кипячением пиримидин-2-олов **3a,b** с хлорокисью фосфора были получены 2-хлор-4-метил-6-трифторметилпиримидин **4a** и 2-хлор-4-дифторметил-6-метилпиримидин **4b** с выходами свыше 74%.

Благодарности

Авторы благодарят Центр структурных исследований ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова, Москва за снятие ЯМР ^1H , ^{19}F и масс-спектров, а также выполнение элементного анализа.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 16-29-05334-офи-м).

Литература

1. A. Kornberg, T. A. Baker. Chapter 15: The replication mechanisms and operations // DNA replication. — Sausalito, Calif.: University Science Books, **2005**.
2. C. G. Kenneth, R. Prakash, S. Francois. Y. Qing, G. Shomir, *WO 2006071875*, **2006**.
3. A. Missio, T. Herget, A. Aschenbrenner, B. Kramer, J. Leban, K. Wolf, *WO 2004016271*, **2004**.
4. T. Haiyang, H. Tonghui, Z. Aidong, H. Changjian, *Patent China № 101613322*, **2009**.
5. L. Long, L. Qiang, T. Qinghong, L. Xinting, D. Ming, L. Shimeng, S. Juan, *Patent China № 103965117*, **2014**.
6. D. A. Claremon, C. Dong, Y. Fan, K. Leftheris, S. D. Lotesta, S. B. Singh, C. M. Tice, W. Zhao, Y. Zheng, L. Zhuang, *WO 2016022521*, **2016**.
7. T. Kamei, Y. Arikawa, T. Ohashi, T. Imaeda, I. Fujimori, T. Miki, J. Yonemori, Y. Oguro, T. Sugimoto, M. Seto, G. Nishida, M. Kamata, H. Imoto, *WO 201617124*, **2016**.
8. J. J. Donleavy, M. A. Kise, *Org. Synth.* **1**, **1941**.
9. J. C. Sloop, C. L. Bumgardner, W. D. Loehle, *J. Fluor. Chem.*, **2002**, 118-135.
10. A. Miller, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 21, 4072, DOI:10.1021/jo00195a043.
11. A. Kreutzberger, U. H. Tesch, *Chem. Ber.*, **1976**, 109, 10, 3255.
12. S. Dilli, K. Robards, *Austral. J. Chem.*, **1978**, 31, 8, 1833.
13. Ya. V. Burgart, O. S. Kuzueva, M. V. Pryadeina, C. O. Kappe and V. I. Saloutin, *Russ. J. Org. Chem.*, **2001**, 37, 6, 869. (*Zh. Org. Khim.*, **2001**, 37, 6, 915).
14. H. Tu, T. Huang, A. Zhang, C. Hou, *Patent China № 101613322*, **2009**.
15. H-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, 5, 637, DOI: 10.1002/cbic.200301023.

Рекомендовано к публикации проф. С. Р. Стерлиным.