

На правах рукописи

Титова

Титова Евгения Станиславовна

**S- И O-АНИОНЫ, ГЕНЕРИРУЕМЫЕ ИЗ 6-МЕТИЛ-2-ТИО-, 2-
АЛКИЛ(АРАЛКИЛ)ТИОУРАЦИЛОВ,
В СИНТЕЗЕ S-МОНО- И S-,O-
ДИАЛКИЛ-, БЕНЗИЛПРОИЗВОДНЫХ**

02.00.03- Органическая химия

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Волгоград- 2005

**Работа выполнена на кафедре «Органическая химия»
Волгоградского государственного технического университета**

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Рахимов Александр Имануилович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Беленький Леонид Исаакович
доктор химических наук, профессор
Зотов Юрий Львович


Ведущая организация: Самарский государственный технический
университет

**Защита состоится 15 декабря 2005 года в 12.00 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.028.01 при Волгоградском государственном
техническом университете по адресу: 400131, г. Волгоград, пр. Ленина, 28.**

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ВолгГТУ.

Автореферат разослан 9 ноября 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Лукастик В.А.

2006-4
23164

2221498
3

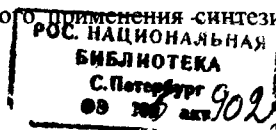
В настоящее время химия гетероциклических соединений продолжает успешно развиваться как одно из приоритетных направлений химической науки, что связано с практическим значением гетероциклов. Важной задачей является целевой синтез производных 6-метил-2-тиоурацила, поскольку эти соединения обладают высокой медико-биологической активностью: являются ингибиторами обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека типа (ВИЧ-1) и проявляют мощные ингибиторные свойства в отношении ВИЧ-1 *in vitro*, пригодны для лечения нейрологических заболеваний, гипогликемии, болезней Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона.

С целью расширения ассортимента производных 6-метил-2-тиоурацила необходимо разработать методы введения различных групп по S- и O-атомам. Одним из таких методов синтеза является нуклеофильное замещение галогена галогенпроизводных на S- и O-анионы, генерируемые из 6-метил-2-тио-, 2-алкил(аралкил)тиоурацилов. В связи с этим необходимо найти условия генерирования S- и O-анионов в полярных средах, изучить их электронное строение с помощью современных квантово-химических методов, а также следует оценить их реакционную способность.

Исходя из этого, ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ явилась разработка методов синтеза S-моно- и S-, O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила, основанных на различной реакционной способности S- и O-анионов, в условиях реакции нуклеофильного замещения в различных галогенпроизводных ряда алифатических (предельных и непредельных), алициклических, содержащих каркасную структуру адамантана и жирноароматических (бензилгалогенидах).

Для достижения цели было необходимо:

- кинетическими методами выявить реакционную способность S- и O-анионов, генерируемых из 6-метил-2-тио-, 2-алкил(аралкил)тиоурацила,
- методами квантовой химии изучить особенности электронной структуры S- и O-анионов, генерируемых из 6-метил-2-тиоурацила,
- рассмотреть особенности синтеза S-монопроизводных 6-метил-2-тиоурацила,
- выявить возможность синтеза S-,O-дизамещенных 6-метил-2-тиоурацила,
- изучить возможности синтеза ди- и тригетероциклических производных 6-метил-2-тиоурацила на основе 1,3-ди- и 1,3,5-трибензиладамантанов,
- предложить пути возможного практического применения синтезированных соединений.



НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Впервые изучена реакционная способность S- и O-анионов, генерируемых из 6-метил-2-тио-, 2-алкил(аралкил)тиоурацилов в реакции нуклеофильного замещения галогена (хлор, бром, йод) в ряду: этилбромид, пропилиодид, аллилбромид, аллилиодид, бензилхлорид, бензилбромид, *n*-(1-адамантил)бензилбромид, смесь *o*-, *n* – бромбензилбромидов, *n*-бромметилбензолсульфофторид, *m*-феноксibenзилхлорид. Показано, что S-анионы в 10 раз реакционноспособнее, чем O-анионы.

2. Высокая реакционная способность S-аниона в реакциях нуклеофильного замещения галогена согласуется с особенностями электронной структуры тиоаниона и обусловлена энергетическими параметрами процесса, энергия активации, найденная экспериментально и рассчитанная квантово-химическим методом *ab-initio*, для S-аниона значительно ниже, чем для O-аниона.

3. Кинетическое изучение влияния природы галогена и углеводородного заместителя на реакционную способность галогенпроизводных в реакциях нуклеофильного замещения с участием S- и O-анионов, генерируемых из 6-метил-2-тио-, 2-алкил(аралкил)тиоурацилов, квантово-химические расчеты позволили сделать вывод о механизме реакции.

4. Выявленные закономерности нуклеофильного замещения галогена в галогенпроизводных с участием S- и O-анионов положены в основу синтеза S-моно- и S-,O-дизамещенных 6-метил-2-тиоурацила. Впервые синтезированы два S-моно-, восемнадцать S-,O-дизамещенных производных 6-метил-2-тиоурацила и три производных адамантана с двумя гетероциклическими остатками 2-тио-6-метил-4-пиримидинона.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ

Разработан селективный синтез S-моно- и S-,O-дизамещенных 6-метил-2-тиоурацила, позволяющий получать S-монопроизводные с выходами 72 – 99 %, S-,O-дипроизводные с выходами 51 – 86 %. Вычислительный прогноз, выполненный с помощью компьютерной программы PASS, выявил высокую вероятность противовирусной (*influenza*, *picornavirus*, *adenovirus*, *herpes*), противопаркинсонической активности синтезированных соединений.

Работа выполнялась в рамках программы Минобразования России «Научные исследования высшей школы по приоритетным направлениям науки и техники»:

1. «Научные основы синтеза функциональных производных элементарноорганических (P, F) производных поли- и гетероциклических соединений,

аминокислот и их олигомеров с медико-биологической активностью» государственной регистрации № 01200109540 (2002г).

2. «Научные основы синтеза фтор-, фосфор производных тиоурацила, аминокислот и их олигомеров с медико-биологической активностью» государственной регистрации № 01200310970 (2003 – 2004гг).

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные результаты работы докладывались и обсуждались на 40-ой, 41-ой, 42-ой научных конференциях (Волгоград 2003, 2004, 2005), Международной научно-технической конференции по перспективам развития химии и практического применения алициклических соединений (Самара, 2004), X Международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии – 2004» (Волгоград, 2004), 1-ом Международном форуме «Актуальные проблемы современной науки» (Самара 2005).

ПУБЛИКАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ.

По теме диссертации опубликовано всего 9 работ, в том числе: статья в журнале «Органической химии», одна статья в сборнике научных трудов ВолгГТУ «Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов», получено положительное решение на выдачу патента по заявке № 2005107258/04(008755) «Способ получения 2-(n -(1-адамантил)тио)-4-(n (1-адамантил)окси)-6-метилпиримидина», приоритет от 15.03.2005, статья в сборнике научных трудов «Известия ВолгГТУ», тезисы докладов Международной конференции «Alicycle - 2004».

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, содержит 35 таблиц, проиллюстрирована 42 рисунками, состоит из введения, 6 глав, выводов, списка литературных источников, включающего 165 наименований.

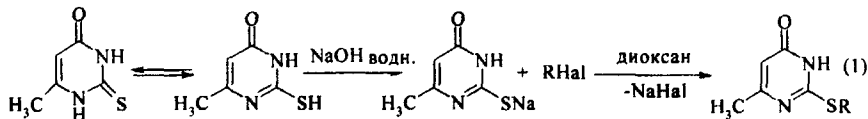
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Синтез S-монопроизводных 6-метил-2-тиоурацила заключается в обработке 6-метил-2-тиоурацила галогенпроизводными. Реакцию проводят в растворе ДМФА при достаточно высокой температуре ($75 - 80^{\circ}\text{C}$) и длительном промежутке времени (6 - 8 ч).

1. Синтез S-монопроизводных 6-метил-2-тиоурацила

Нами разработан метод синтеза S-монопроизводных 6-метил-2-тиоурацила нуклеофильным замещением галогена в галогенпроизводном S-анионом, генерируемым из тиолята натрия, образующегося при действии эквимольного

количества натриевой щелочи на 6-метил-2-тиоурацил, в водно-диоксановой среде. Реакция с участием S-аниона идет в мягких условиях (30 – 50 °С), за короткий промежуток времени (15 – 60 мин) и позволяет синтезировать S-производные с высокими выходами (72 – 99 %):



Hal = I, Cl, Br; R = Pr (2), Et (3), All (4), Bn (5), CH₂C₆H₄ (*m*-OPh) (6),

Ad (7), CH₂C₆H₄ (*n*-Ad) (8)

Водно-диоксанный раствор S-натриевой соли 6-метил-2-тиоурацила приготавливали при комнатной температуре. Выделенная из раствора S-натриевая соль представляет белое кристаллическое вещество т. пл. 370 – 372 °С (с разл.). Строение и состав соли доказывали с помощью ЯМР ¹H-спектроскопии (δ, м.д.: 2.1 (с, 3H, CH₃); 5.95 (с, 1H, H-5); 12.2 (с, 1H, NH)) и элементного анализа на азот: найдено: N 17.00 %, вычислено: N 17.12 %. Полученную S-натриевую соль в водно-диоксановом растворе (концентрация соли 0.5 моль/л) обрабатывали галогенпроизводным.

Влияние условий проведения реакции, природы галогена и углеводородного остатка галогенпроизводного на выход S-монопроизводных отражено в табл. 1. Строение и состав синтезированных соединений доказывали методами ИК-, ПМР-, масс-спектроскопии, данными элементного анализа на азот.

Методом потенциометрического титрования определялось изменение концентрации S-натриевой соли при ее взаимодействии с галогенпроизводным и вычислялись константы скорости реакций (табл.1) методом дифференцирования кинетических кривых (рис.1 – 5).

Константа скорости для бензилгалогенидов, пропилиодида и этилбромиды имеет второй порядок, а для аллилгалогенидов – первый. Константа скорости нуклеофильного замещения зависит от природы галогена и снижается в ряду: I >

[†] Автор выражает благодарность ст. научному сотруднику Института химических проблем экологии РАЕН д.х.н., профессору Бабкину В.А. за научные консультации и помощь в исследовании.

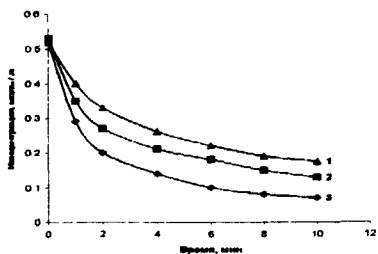


Рис. 1. Влияние температуры на изменение концентрации S-натриевой соли 6-метил-2-тиоурацила во времени в реакции с бензилхлоридом.

1 – $T = 30^{\circ}\text{C}$, 2 – $T = 40^{\circ}\text{C}$, 3 – $T = 50^{\circ}\text{C}$.

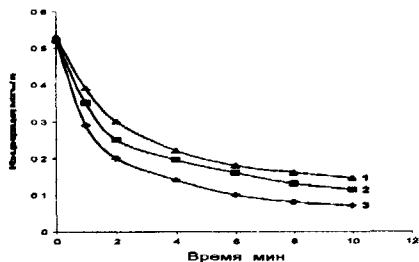


Рис. 2. Влияние полярности растворителя на изменение концентрации S-натриевой соли в реакции с бензилхлоридом = 1 моль,

$T = 50^{\circ}\text{C}$

1 – вода : диоксан = 1 : 1; 2 – вода : диоксан = 1 : 1.3; 3 – вода : диоксан = 1 : 1.6

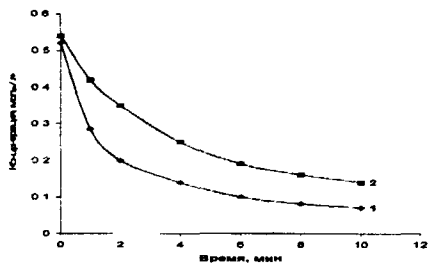
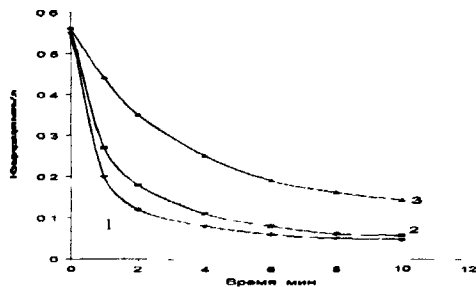


Рис. 3 Влияние *m*-фенокси заместителя на изменение концентрации S-натриевой соли в реакции с бензилхлоридом и *m*-фенокси бензилхлоридом 1 : 1 моль соответственно, $T = 50^{\circ}\text{C}$.

1 – бензилхлорид, 2 – *m*- феноксибензилхлорид

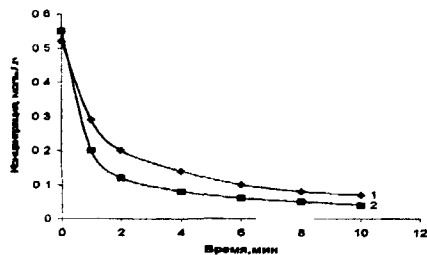
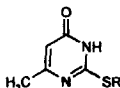


Рис. 4. Влияние природы галогена на изменение концентрации S-натриевой соли в реакции с бензилбромидом и бензилхлоридом, $T = 50^{\circ}\text{C}$.

1 – бензилхлорид, 2 – бензилбромид

Рис. 5. Влияние *n*-адамантильного заместителя и сульфо-фторидной группы на изменене концентрации S-натриевой соли, $T = 50^{\circ}\text{C}$
1 - бензилбромид, 2 - *n*-(1-адамантил) бензилбромид, 3 - *n*-бромметил бензолсульфотриид

Зависимость выхода S-монопроизводных 6-метил-2-тиоурацила от условий реакции и природы галогенпроизводного.



№	R	Галогенпроизводное	Температура, °C	Константа скорости, л/моль · с	Выход, %
1	CH ₂ C ₆ H ₅	BrCH ₂ C ₆ H ₅	50	0.055	99
			40	0.038	96
			30	0.025	95
2	CH ₂ C ₆ H ₅	ClCH ₂ C ₆ H ₅	50	0.035	91
			40	0.025	87
			30	0.012	82
3	CH ₂ C ₆ H ₅ (<i>m</i> -OC ₆ H ₅)	ClCH ₂ C ₆ H ₅ (<i>m</i> -OC ₆ H ₅)	50	0.006	84
			40	0.004	80
			30	0.002	74
4	CH ₂ C ₆ H ₅ (<i>n</i> -Ad) ^a	BrCH ₂ C ₆ H ₅ (<i>n</i> -Ad)	50	0.029	97
			40	0.015	94
			30	0.0075	91
5	CH ₂ CH ₂ CH ₃	ICH ₂ CH ₂ CH ₃	50	0.005	94
			40	0.0025	90
			30	0.001	85
6	CH ₂ CH ₃	BrCH ₂ CH ₃	50	0.003	84
			40	0.001	82
			30	-	78
7	CH ₂ C ₆ H ₅ (<i>o</i> -Br), CH ₂ C ₆ H ₅ (<i>n</i> -Br)	BrCH ₂ C ₆ H ₅ (<i>n</i> -Br), BrCH ₂ C ₆ H ₅ (<i>o</i> -Br)	50	0.080	99
			40	0.042	97
			30	-	-
8	CH ₂ C ₆ H ₅ (<i>n</i> -SOF ₂)	BrCH ₂ C ₆ H ₅ (<i>n</i> -SOF ₂)	50	0.008	72
			40	-	-
			30	-	-
9	CH ₂ -CH=CH ₂	BrCH ₂ -CH=CH ₂	50	0.006 ^a	98
			40	0.003 ^a	95
			30	-	-
10	CH ₂ -CH=CH ₂	ICH ₂ -CH=CH ₂	50	0.0095 ^a	99
			40	0.005 ^a	96
			30	0.0025 ^a	92
11	Ad	BrAd	110	-	52

^a константа скорости имеет размерность с⁻¹, ^b впервые синтезированные соединения

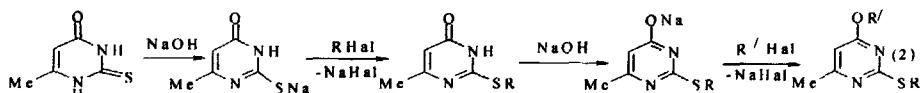
Br > Cl в 1.6 раз. При введении *m*-фенокси группы в молекулу бензилхлорида константа скорости уменьшается в 5.8 раз, при введении в пара-положение бензольного кольца адамантильного заместителя константа скорости реакции уменьшается в 2 раза, при введении в пара положение сульфофторидной группировки константа скорости реакции уменьшается, по сравнению с

незамещенным бензилбромидом, в 7 раз. Это можно объяснить с точки зрения стерических факторов. Известно, что переходное состояние S_N2 -реакции близко к тригональной пирамиде, и у реакционного центра находится пять заместителей. Введение объемного заместителя приводит к увеличению стерического отталкивания в переходном состоянии. Это приводит к дестабилизации переходного состояния относительно исходного и, следовательно, к уменьшению скорости замещения.

2. Синтез S-,O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила

2.1. Синтез симметричных и несимметричных S-,O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила на основе O-натриевой соли 2-алкил(аралкил)тио-6-метилурацила

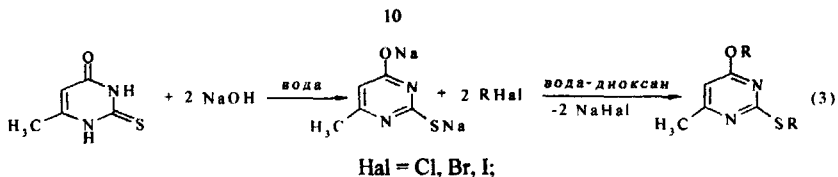
O-натриевые соли 2-алкил(аралкил)тио-6-метилурацила получали взаимодействием эквимолярных количеств S-производных с натриевой щелочью. Состав и строение O-натриевых солей доказывали методом ЯМР ^1H , ИК – спектроскопии и данными элементного анализа. В ЯМР-спектре отсутствует пик в области 12 м.д., характерный для NH-группы в 3 положении гетероцикла, в ИК-спектре отсутствует полоса поглощения карбонильной группы в области $1712 - 1644 \text{ см}^{-1}$ и группы NH в области $3100 - 3450 \text{ см}^{-1}$. Полученную O-натриевую соль, обрабатывали галогенпроизводным в водно-диоксановом растворе. Особенностью такого метода синтеза дипроизводных является возможность получения как производных с одноименными заместителями по атомам серы и кислорода, так и производных с разноименными заместителями (табл. 2).



Hal=Cl, Br, I; R=R'= Bn (14), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(m\text{-OPh})$ (15), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(n\text{-Ad})$ (16), All (17), Pr (18), Et (19);
 R= $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(n\text{-Ad})$, R'= Pr (21), All (22), Bn (23), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(m\text{-OPh})$ (24); R= Bn, R'= All (25), Pr (26), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(m\text{-OPh})$ (27), Et (33); R= $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(m\text{-OPh})$, R'= All (28), Bn (29); R= $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(n\text{-Br})$, R'= Pr (30), Et (31), All (32)

2.1. Синтез симметричных S-,O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила на основе его динатриевых солей.

При проведении реакции с мольным соотношением 6-метил-2-тиоурацил : гидроксид натрия : галогенпроизводное равно соответственно 1 : 2 : 2, в водно-диоксановой среде нами было обнаружено получение S-,O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила:



R – Bn (14), CH₂C₆H₄(*m*-OPh) (15), CH₂C₆H₄(*n*-Ad)(16), All (17), Pr (18), Et (19).

По изменению концентрации О-натриевой соли 6-метил-2-алкил(аралкил)тиоурацила можно судить о кинетике процесса (рис.6 – 8).

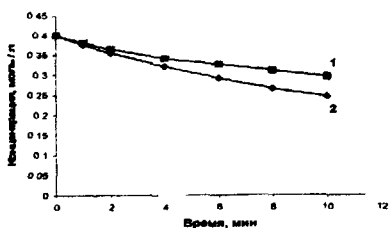


Рис.6 Влияние природы галогена на изменение концентрации О-натриевой соли 2-аллилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она. T = 50 °C.

1 – аллилбромид, 2 – аллилодид

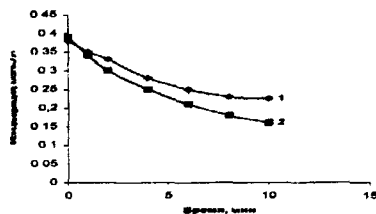


Рис. 7. Влияние природы галогена на изменение концентрации О-натриевой соли 2-бензилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она T = 50 °C.

1 – бензилхлорид, 2 – бензилбромид

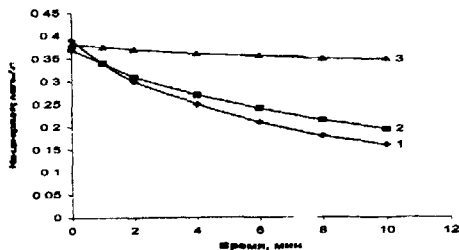


Рис.8 Влияние фенокси и адамантильного заместителя на изменение концентрации О-натриевой соли T = 50 °C.

1 – бензилбромид,

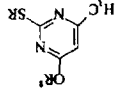
2 – *n*-(1-адамантил)бензилбромид,

3 – *m*-феноксibenзилхлорид

Из таблицы 2 видно, что константы скорости второй стадии нуклеофильного замещения в 10 раз меньше констант скоростей первой стадии – получения S-монопроизводных. Все остальные закономерности, выявленные для первой стадии, соблюдаются и для второй стадии.

Строение и состав синтезированных соединений доказывали методами ИК-, ПМР-спектроскопии, данными элементного анализа на азот.

5,0-дипроизводные 6-метил-2-тиоурацила

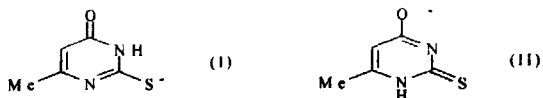


№	R	R ¹	Выход, %	T _{пл} , °C	Содержание азота, %	
					Вычислено	Найдено
1	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	86	59 - 61	8.44	8.60
2	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -OC ₂ H ₅)	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -Ad)	58	78 - 79	5.74	5.75
3	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -Ad)	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -Ad)	81	239 - 240	4.53	4.60
4	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	53	150 - 152	10.68	10.76
5	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	69	83 - 85	11.87	11.98
6	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	51	124 - 125	13.66	13.83
7	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -Ad)	CH ₂ CH ₂ CH ₃	68	239 - 240	6.24	6.32
8	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -Ad)	CH ₂ -CH=CH ₂	70	214 - 215	6.60	6.69
9	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -Ad)	CH ₂ C ₆ H ₅	76	298 - 300	5.96	6.03
10	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -Ad)	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -OC ₂ H ₅)	68	256 - 258	4.97	5.03
11	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ -CH=CH ₂	70	150 - 152	9.93	10.09
12	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₃	63	146 - 147	9.88	10.00
13	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -OC ₂ H ₅)	62	134 - 135	6.78	6.85
14	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -OC ₂ H ₅)	CH ₂ -CH=CH ₂	60	119 - 120	7.78	8.04
15	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -OC ₂ H ₅)	CH ₂ C ₆ H ₅	61	127 - 128	6.81	6.93
16	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -Br)	CH ₂ CH ₂ CH ₃	60	130 - 132	7.58	7.66
17	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -Br)	CH ₂ CH ₃	52	142 - 143	8.00	8.25
18	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -Br)	CH ₂ -CH=CH ₂	69	139 - 141	7.65	7.77

Таблица.1

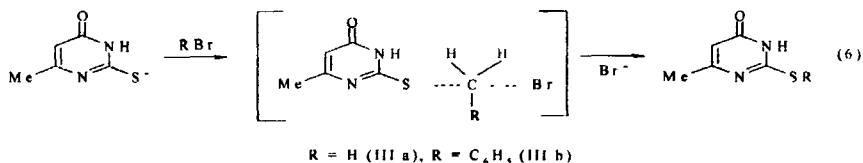
3. Квантово-химический анализ реакции нуклеофильного замещения галогена в галогенпроизводном S-, O-анионами, генерируемыми из 2-тио-2алкил(аралкил)тио-6-метилурацила

Квантово-химическим методом *ab-initio* был проведен анализ возможных путей реакции 6-метил-2-тиоурацила с галогенпроизводными. Рассмотрена вероятность образования S- и O-анионов из молекулы 6-метил-2-тиоурацила.



Полная энергия аниона (II) выше, чем аниона (I) на 55.9 кДж/моль. В связи с этим образование его при прочих равных условиях маловероятно. Это подтверждается экспериментально кинетическими исследованиями и синтезом исключительно S-монопроизводных при генерировании аниона (I) в водно-диоксановых средах при температуре 30 – 50 °С.

Поэтому рассмотрена электронная структура переходного состояния, определяющая S_N2 замещение галогена в галогенпроизводных с участием аниона (I).



Вдоль выбранной координаты реакции были рассчитаны изменение заряда на атомах участвующих в реакциях, длины и порядки связей, энергетические барьеры образования переходных состояний (III a) и (III b) (рис 10).

Из рисунка 10 видно, что энергетический барьер образования переходного состояния (III a) составляет 64 кДж/моль, что на 12.1 кДж/моль больше, чем энергетический барьер переходного состояния (III b), равный 51.9 кДж/моль. Данные квантово-химических расчетов хорошо коррелируют со значениями энергий активации, полученных экспериментально: для этилбромид (ближайший гомолог метилбромид) энергия активации (E_a) равна 52.35 кДж/моль, а для бензилбромид 32.83 кДж/моль. Отличия в абсолютных значениях энергий активации, найденных экспериментально, и рассчитанных квантово-химическим

методом, объясняются прежде всего различиями в свойствах газовой и жидкой фаз, хотя относительные закономерности, найденные обоими методами, полностью совпадают. Результаты квантово-химических расчетов согласуются с кинетическими параметрами реакции замещения (табл. 1). Константа скорости для этилбромида (ближайший гомолог метилбромида) в 17 раз меньше при температуре 50 °С, чем для бензилбромида.

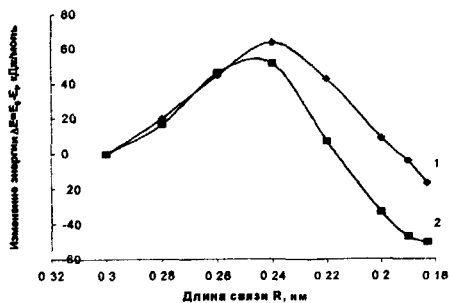


Рис. 9. Изменение энергии образования переходных состояний (III a), (III b).

1 - метилбромид, 2 - бензилбромид

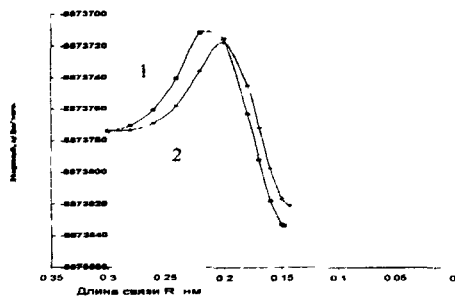
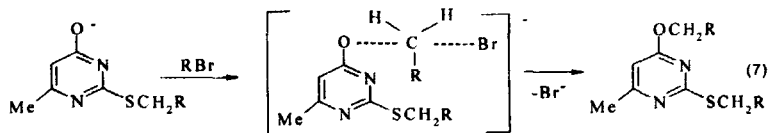


Рис. 10. Энергетические барьеры образования переходных состояний по кислороду и по азоту

1 - по азоту, 2 - по кислороду

Изучена также реакционная способность О-анионов, генерируемых из 6-метил-2-тио-, 2-тиоалкил(аралкил)урацилов (IV a, IV b) в реакции S_N2 замещения метил- и бензилбромидами, протекающей по схеме 7.



R = H (IV a), R = C₆H₅ (IV b) R = H (V a), R = C₆H₅ (V b)

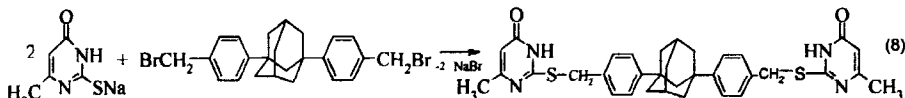
Большая реакционная способность аниона (I) по сравнению с анионом (IV a) объясняется меньшим энергетическим барьером, необходимым для протекания первой стадии реакции и равным 51.9 кДж/моль, величина энергетического барьера для второй стадии составляет 64 кДж/моль. Это согласуется с тем, что константа скорости реакции S_N2 замещения в бензилбромиде на второй стадии в 10 раз меньше, чем константа скорости S_N2 замещения для первой стадии (табл. 1,2). Термодинамика второй стадии с участием бензилбромида также складывается в его пользу – реакция идет с выделением энергии равным 51.4 кДж/моль, а в случае с метилбромидом выделяется 46.95 кДж/моль.

Реакция О-замещения энергетически более выгодна, чем N-замещения (рис 11), что также согласуется с экспериментальными данными, доказывающими образование S-,O-дизамещенных (в ИК-спектрах отсутствуют полосы поглощения $\nu_{C=O}$, характерные для карбонильной группы).

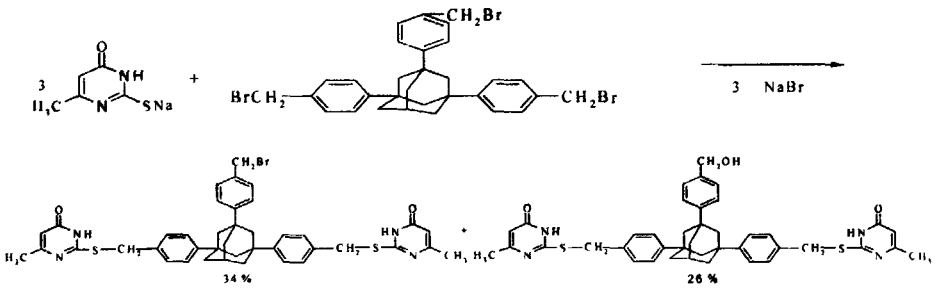
Таким образом, квантово-химический расчет с помощью метода *ab-initio* позволил прояснить причину высокой реакционной способности аниона (I) и селективности получения S-моно- и S-,O-дипроизводных.

4. Реакции 6-метил-2-тиоурацила с 1,3-ди-(*n*-бромбензил)адамантаном и 1,3,5-три-(*n*-бромбензил)адамантаном

Нами впервые проведена реакция 2 молей натриевой соли 6-метил-2-тиоурацила с 1 молем 1,3-ди-(*n*-бромбензил)адамантана в водно-диоксановой среде при температуре 50 °С в течение 1 ч. Установлено, что происходит замещение галогена в двух бромбензильных группах с образованием 1,3-ди-[4-(6-метил-4-пиримидинон-2-тио)бензил]адамантана (34) с выходом 53 %. Строение и состав полученного соединения доказано методом ПМР-спектроскопии и данными элементного анализа:



Нами впервые изучено взаимодействие 6-метил-2-тиоурацила с 1,3,5-три-(*n*-бромбензил)адамантаном. При проведении реакции 3 молей натриевой соли 6-метил-2-тиоурацила с 1 молем 1,3,5-три-(*n*-бромбензил)адамантана в водно-диоксановой среде при температуре 50 °С в течение 1 ч произошло замещение галогена только в двух бромбензильных группах. Третья бромбензильная группа в реакцию не вступила. По-видимому, это связано с очень медленной скоростью протекания реакции нуклеофильного замещения. Параллельно с основной реакцией в водно-диоксановой среде идет гидролиз бромбензильной группы. Таким образом, в процессе проведения синтеза обнаружено образование смеси продуктов: 1,3-ди-[4-(6-метил-4-пиримидинон-2-тио)бензил]-5-(4-бромбензил)адамантана (35) и 1,3-ди-[4-(6-метил-4-пиримидинон-2-тио)бензил]-5-(4-гидроксibenзил)адамантана (36). Строение и состав полученных веществ доказано методом ПМР-спектроскопии и данными элементного анализа:



5. Спектральные свойства полученных S-моно- и S,O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила

В ИК-спектрах S-производных 6-метил-2-тиоурацила для системы двойных связей C=C и C=N пиридинового кольца характерны две интенсивные узкие полосы при $1640 - 1568 \text{ см}^{-1}$, $1560 - 1576 \text{ см}^{-1}$, обусловленных эффектом взаимодействия двойных связей цикла. Группа C=O, находящаяся в положении 4 гетероцикла, проявляется в виде узкой сильной полосы поглощения в интервале $1712 - 1644 \text{ см}^{-1}$. Валентным колебаниям C-H связи пиридинового кольца соответствуют полосы поглощения вблизи 2950 см^{-1} . Широкая полоса поглощения средней интенсивности в области $3100 - 3450 \text{ см}^{-1}$ соответствует валентным колебаниям группы N-H пиридинового кольца. Метильная группа в шестом положении пиридинового кольца проявляется в области $2870 - 2960 \text{ см}^{-1}$ в виде полос средней интенсивности. Валентным колебаниям связи C-S соответствует слабая полоса поглощения в области $704 - 724 \text{ см}^{-1}$.

ИК-спектры S-,O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила отличаются от спектров S-монопроизводных отсутствием полос поглощения, характерных для групп NH, C=O. Также существенным отличием спектров дипроизводных является появление в области $1230 - 1270 \text{ см}^{-1}$ узких пиков средней интенсивности, характерных для валентных колебаний связи C-O, где C – углерод пиридинового кольца, и узкой полосы слабой интенсивности в области $1040 - 1150 \text{ см}^{-1}$, соответствующей связи O-C, где C – углерод метиленовой группы.

Все ПМР спектры S-производных 6-метил-2-тиоурацила имеют некоторые общие черты, что связано с наличием в их структуре звена 6-метил-2-тиоурацила. Химический сдвиг, δ млн. д.: 12.2 – 12.5 с. (1H NH); 2.0 – 2.15 с (3H CH₃); 5.95 с (1H CH (5 положение пиридинового кольца)).

6. Пути использования S-моно-, S-,O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила

Мы с помощью программного продукта PASS спрогнозировали медико-биологическую активность (МБА) полученных производных 6-метил-2-тиоурацила. Проведенный расчет показывает возможность наличия у полученных нами соединений от 4 до 15 видов МБА с вероятностью более 50%. Для всех полученных соединений прогнозируются следующие виды МБА: антивирусная (influenza), (picornavirus), (adenovirus), спермицидная, противоязвенная. В то же время кардиотоническая активность предсказывается только у S,O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила. Противопаркинсоническая активность прогнозируется для производных, содержащих адамантильный заместитель. Для соединений, имеющих в ароматическом кольце атом брома, прогнозируется активность против вируса герпес.

ВЫВОДЫ

1. Используя закономерности нуклеофильного замещения галогена в галогенпроизводных алифатического и жирноароматического рядов впервые разработан селективный синтез S-моно- S-,O-ди(симметричных и несимметричных)алкил-, алкенил-, бензил(*m*-фенил, *n*-адамантил, *o*-, *n*-бром, *n*-фторсульфонил)производных 6-метил-2-тиоурацила и производных 1,3-ди-[4-(6-метил-4-пиримидинон-2-тио)бензил]адамантана.
2. Изучена реакционная способность S- и O-анионов в нуклеофильном замещения галогена (хлор, бром, йод) в алкил-, алкенил-, бензилгалогенидах. Установлено влияние строения углеводородного радикала и природы галогена в галогенпроизводном на его реакционную способность при нуклеофильном замещении: введение *m*-феноксизаместителя в молекулу бензилхлорида в 6 раз по сравнению с бензилхлоридом снижает скорость реакции с тио- и оксианионами, генерируемыми из 6-метил-2-тиоурацила; адамантильный заместитель в пара- положении бензилбромиде в 2 раза уменьшает скорость реакции по сравнению с бензилбромидом; галоген (бром) в орто- и пара- положениях бензилбромиде наоборот повышает скорость реакции нуклеофильного замещения в 1.5 раза.
3. Квантово-химические расчеты электронной структуры тио- и оксианионов, генерируемых из 6-метил-2-тиоурацила, анализ энергетических барьеров нуклеофильного замещения с участием этих анионов, согласуются с результатами кинетических исследований.

4. Разработан метод синтеза S-монопроизводных 6-метил-2-тиоурацила с высокими выходами 72 – 99 %, новых симметричных S-,O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила с выходами 51 - 86 %, новых S-,O-дипроизводных 6-метил-2-тиоурацила с различной структурой заместителей по атомам серы и кислорода с выходами 52 – 76 %, было синтезировано двадцать новых соединений.
5. Изучено нуклеофильное замещение брома в 1,3-ди-(*n*-бромбензил)адамантане и 1,3,5-три-(*n*-бромбензил)адамантане на 6-метилпиримидин-4(3H)-он-2-тиильный анион и показано, что в условиях реакции (водно-диоксановая среда, температура 50 °С) происходит замещение галогена в двух бромбензильных группах с образованием 1,3-ди-[4-(6-метил-4-пиримидинон-2-тио)бензил]адамантана и 1,3-ди-[4-(6-метил-4-пиримидинон-2-тио)бензил]-5-(4-бромбензил)адамантана.
6. Вычислительный прогноз, выполненный с помощью компьютерной программы PASS, выявил высокую вероятность противовирусной (influenza, picornavirus, adenovirus, herpes), спермицидной, кардиотонической, противопаркинсонической, аритмогенической, антиаллергической активности синтезированных соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

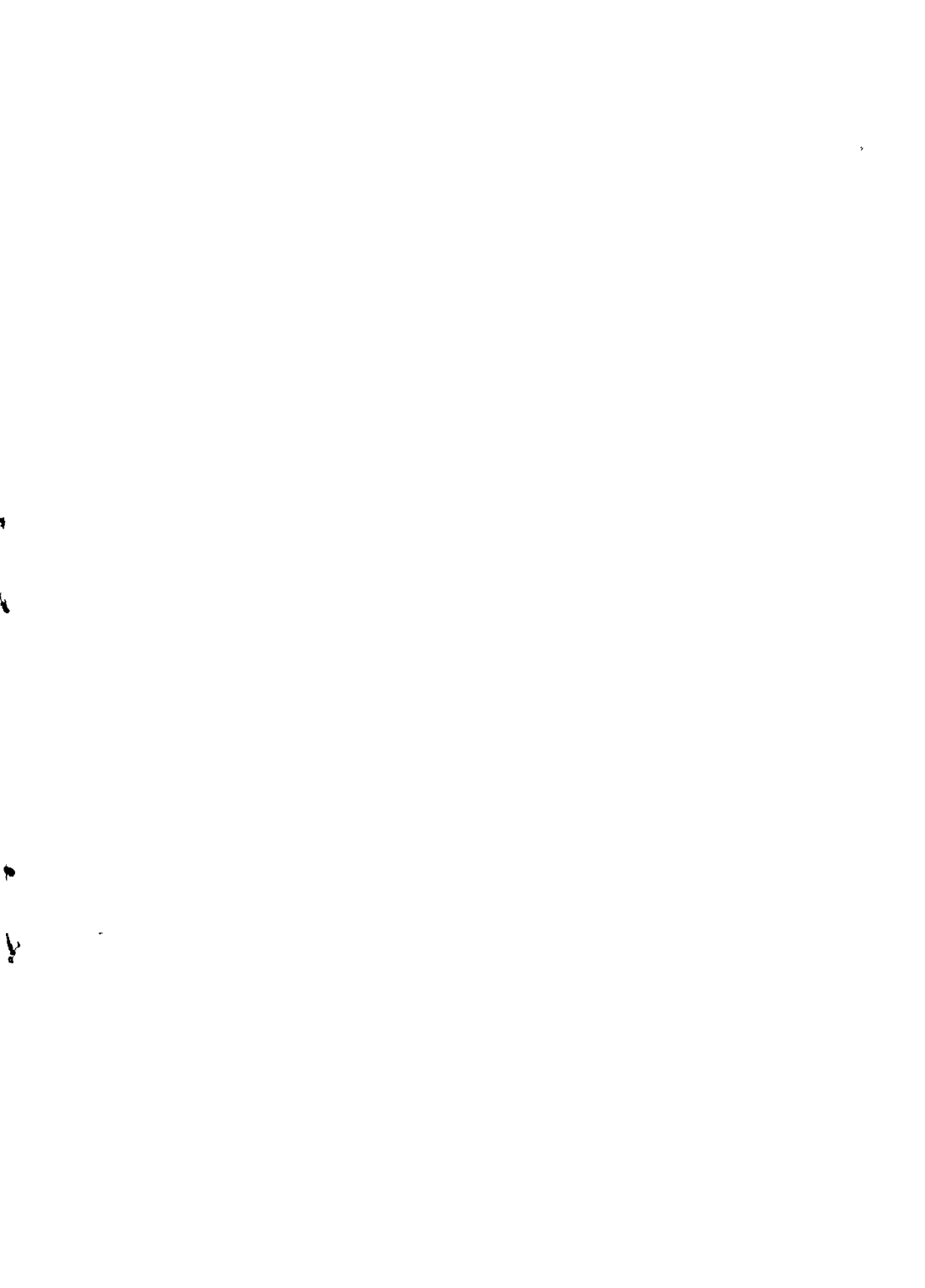
1. Рахимов А.И., Попов Ю.В., Титова Е.С. Особенности синтеза S-моно- и S,O-дибензил, ди(*m*-феноксibenзил)производных 6-метил-2-тиоурацила// ЖОрХ. - № 8. – 2005. – С. 1263 – 1264.
2. Рахимов А.И., Денисюк Е.С. (Титова Е.С.) Синтез моно- и диалкилпроизводных 2-тио-6-метилурацила// Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов: Сб. научн. тр./ ВолгГТУ.- Волгоград, 2003.-С. 91-93.
3. Рахимов А.И. Попов Ю.В. Титова Е.С. Нуклеофильное замещение в бензил- и (1-хлорметил) – 3-феноксibenзилхлоридах с участием 4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-2-пиримидинтиолат аниона/ Изв. ВолгГТУ. Сер. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов: межвуз. сб. науч. статей. – 2005. Вып. 2, № 1. – С. 61 – 64.
4. Денисюк Е.С. (Титова Е.С.). Особенности алкилирования 6-метил-2-тиоурацила./VII Региональная конференция молодых исследователей

- Волгоградской области: Тезисы докладов./ Волгоград: ВолгГТУ, 2003.- С. 26 - 27.
5. Денисюк Е.С. (Титова Е.С.). Реакции 6-метил-2-тиоурацила с алкил и полициклоалкилгалогенидами./ VIII Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области: Тезисы докладов./ Волгоград: ВолгГТУ, 2004.- С.27 - 28.
 6. Денисюк Е.С. (Титова Е.С.), Рахимов А.И. Синтез адамантилпроизводных 2-тио-6-метилурацила./Международная научно-техническая конференция Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений: Тезисы докладов./СамГТУ.- Самара 2004.- С. 118.
 7. Рахимов А.И., Денисюк Е.С. (Титова Е.С.). Синтез и медико-биологическая активность S-замещенных 6-метил-2-тиоурацила./X Международная научно-техническая конференция «Наукосемкие химические технологии-2004»: Тезисы докладов. Том 1./ ВолгГТУ.- Волгоград, 2004.- С.319 - 320.
 8. Рахимов А.И., Титова Е.С. Влияние природы галогеналкила (аралкила) на реакционную способность с тиильным анионом, генерируемым из 6-метил-2-тиоурацила./ Актуальные проблемы современной науки: Труды 1-го Международного форума (6-й Международной конференции молодых учёных и студентов). Естественные науки. Ч. 9: Органическая химия / Самара, 2005. – С. 88 – 91.
 9. Титова Е.С, Рахимов А.И. Синтез S- и O-производных 6-метил-2-тиоурацила/ IX Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области, Волгоград, 9 -12 ноября 2004 г.: тез. докл. / ВолгГТУ и др. – Волгоград, 2005. – С. 21 – 22.

Подписано в печать 7. 11 .2005 г. Заказ № 751 . Тираж 100 экз. Печ. л. 1,0
Формат 60 x 84 1/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Типография РПК «Политехник»
Волгоградского государственного технического университета.

400131, г. Волгоград, ул. Советская, 35



№ 2 2 5 4 1

РНБ Русский фонд

2006-4

23164