

УДК 547.854

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ N-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛ-5-КАРБОКСИМИДОИЛ ХЛОРИДА

© 2019 г. И. Б. Черникова^{а, *}, И. З. Сагадатова^б, М. С. Юнусов^а, Р. Ф. Талипов^б

^а ФГБУН «Уфимский Институт Химии» (УФИЦ РАН), 450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: inna.b.chernikova@yandex.ru

^б ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»,
450076 Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. З. Валиди 32

Поступила в редакцию 29 октября 2018 г.

После доработки 11 ноября 2018 г.

Принята к публикации 16 декабря 2018 г.

Впервые синтезирован хлорангидрид гидроксимовой кислоты, содержащей в своей структуре фрагмент 6-метилурацила. Изучено галогенирование 6-метилурацил-5-карбоксимидоил хлорида, его реакции с аминами (имидазол, анилин). При взаимодействии хлорангидрида гидроксимовой кислоты с NaN_3 получен соответствующий азидоксим. Обнаружено, что *Z*-форма синтезированного азидоксима стабильна и не изомеризуется в *E*-изомер, что препятствует образованию 1-гидрокситетразола. Показано, что 5-карбальдоксим-6-метилурацил легко вступает в реакцию *O*-ацилирования по оксимной группе.

Ключевые слова: 6-метилурацил, карбоксимидоил хлорид, нуклеофильное замещение, азид, нитрил.

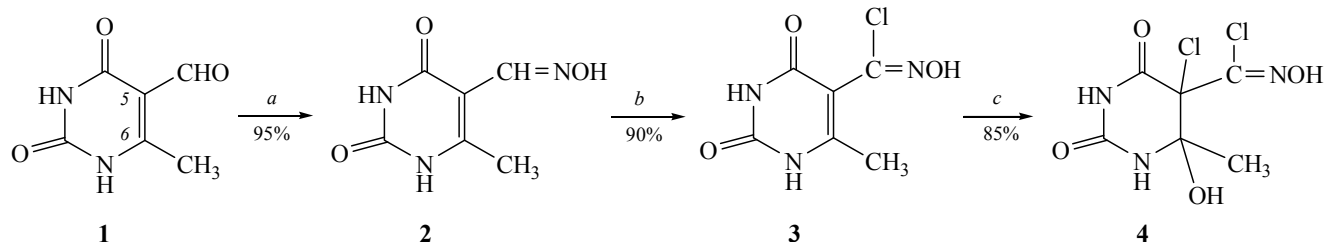
DOI: 10.1134/S051474921903008X

Интерес к производным пиримидина постоянно усиливался по мере выяснения их роли в процессах жизнедеятельности и обнаружения у них практически полезных свойств. Важным моментом в исследованиях по химическим модификациям пиримидиновых оснований является разработка простых и эффективных методов введения функциональных групп в гетероциклическое кольцо. Ряд производных урацила, модифицированных по C^5 - C^6 -двойной связи, обладает высокой фармакологической активностью широкого спектра действия. Интерес к 5-галогенпроизводным урацила, которые являются основой ряда лекарственных препаратов,

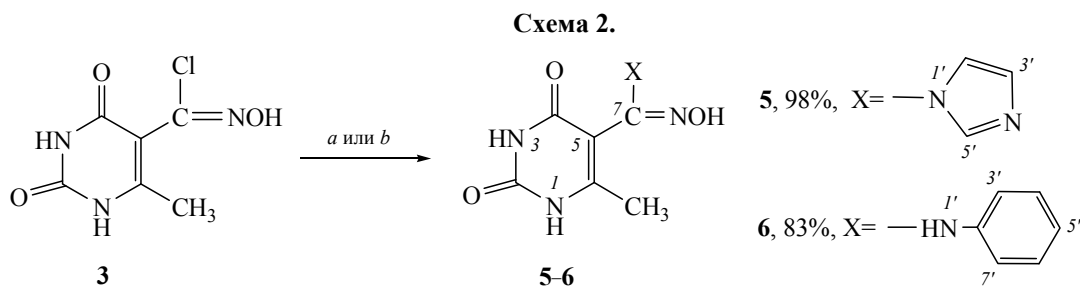
обусловлен тем, что они продуцируются *in vivo* при различных воспалительных процессах, что может приводить к мутациям, связанным с повреждением нуклеиновых кислот и далее к онкологическим заболеваниям [1–2]. В связи с этим, является актуальным поиск эффективных, технологичных методов их синтеза.

В настоящем сообщении приводятся результаты по синтезу и изучению галогенирования 6-метилурацил-5-карбоксимидоил хлорида, полученного из соответствующего оксима **2**. Взаимодействие альдегида **1** [3] с $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в присутствии CH_3COONa протекало с образованием 5-карбаль-

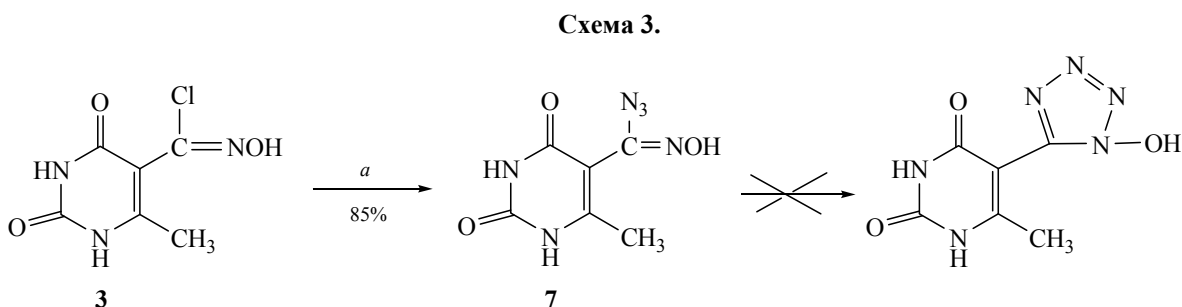
Схема 1.



Реагенты и условия: *a.* $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (10 eq.), CH_3COONa (12 eq.), H_2O , RT, 5 h; *b.* 34% HCl (3 eq.), 33% H_2O_2 (4 eq.), CH_2Cl_2 , RT, 3 h; *c.* Cl_2 , CHCl_3 , RT, 2.5 h.



Реагенты и условия: *a.* Имидазол (2 экв.), MeOH, RT, 5 h; *b.* Анилин (2 экв.), MeOH, RT, 8 h.



Реагенты и условия: *a.* NaN₃, H₂O, RT, 2 h.

доксим-6-метилурацила (**2**). Его последующее хлорирование системой HCl–H₂O₂ в CH₂Cl₂ [4] при комнатной температуре в течение 3 ч привело к хлорангидриду гидроксимовой кислоты **3** с выходом 90% (схема 1).

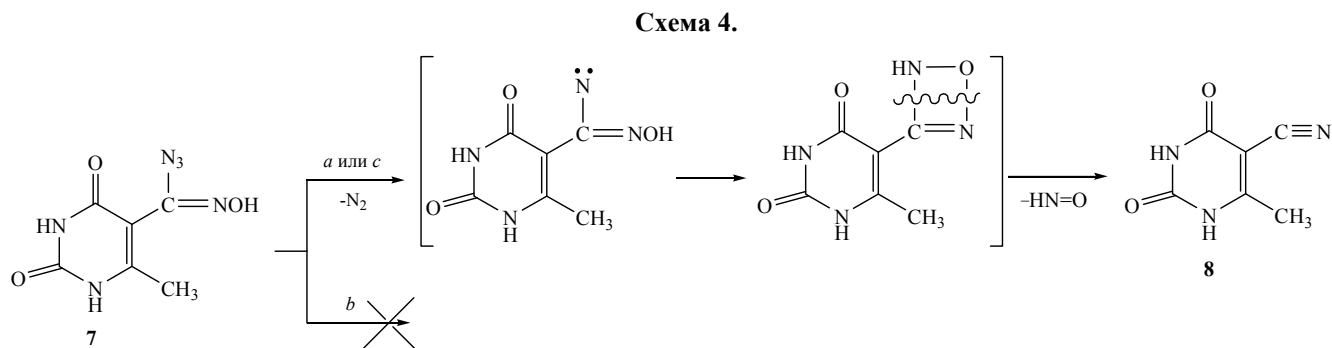
При окислительном галогенировании согласно описанному выше методу в двухфазной среде, а также литературным методикам [5] хлорангидрид гидроксимовой кислоты **3** возвращался неизменным. В свою очередь, хлорирование соединения **3** в хлороформе протекало в урацильное ядро с образованием продукта **4** с выходом 85% (схема 1), в то время как бромирование в аналогичных условиях не привело к 5-галогензамещенному производному.

Самые известные реакции хлорангидридов гидроксимовых кислот – это их взаимодействие с аминами.

Как и следовало ожидать, реакции **3** с имидазолом и анилином привели к соответствующим амидам гидроксимовой кислоты **5** и **6** (схема 2).

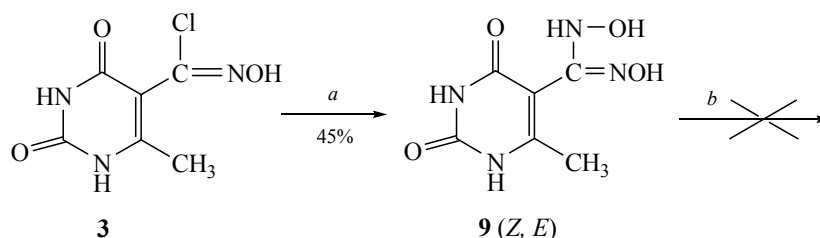
С целью получения ранее не описанных 1-гидрокситетразолов, содержащих в своей структуре урацильный фрагмент, хлорангидрид гидроксимовой кислоты **3** обработали NaN₃ в воде при комнатной температуре и получили азидоксим **7** (схема 3). Известно, что взаимодействие хлорангидридов гидроксимовых кислот с NaN₃ протекает стереоспецифично, с образованием азидоксимов только в *Z*-форме [6].

Азидоксимы в *Z*-форме достаточно стабильны и самопроизвольно не циклизуются до соответствующих 1-гидрокситетразолов. Однако, под действием HCl, они легко изомеризуются в неустойчивый *E*-изомер, который циклизуется в 1-гидрокситетразол



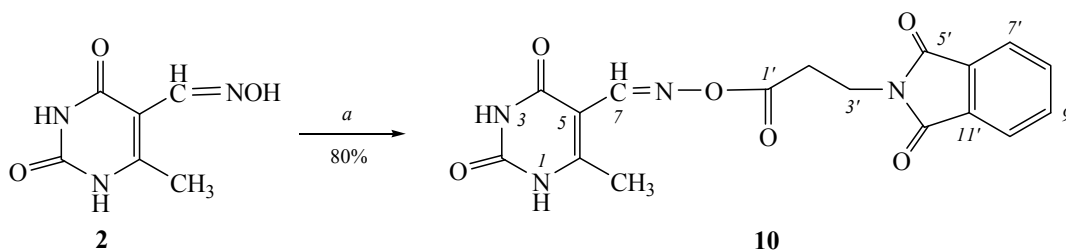
Реагенты и условия: *a.* As₂O₃, 70°C, 2 h, 51%; *b.* (CF₃O)₂O, RT, 2 h; *c.* DMF, 100°C, 2 h, 99%.

Схема 5.



Реагенты и условия: *a.* $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1 eq.), CH_3COONa (2 eq.), H_2O , RT, 40 h; *b.* 34% HCl (3 eq.), 33% H_2O_2 (4 eq.), CH_2Cl_2 , RT, 3 h.

Схема 6.



Реагенты и условия: *a.* Хлорангидрид *N*-Pht- β -ala (1.2 eq.), 0°C , RT, 5 h.

[7–9]. Синтезированный нами азидоксим **7** не изомеризовался в тетразол в описанных условиях и возвращался неизменным. Присутствие азидной группы в соединении **7** подтверждается наличием в ИК спектре интенсивной полосы поглощения при 2127 см^{-1} , соответствующей азидогруппе. По-видимому, *Z*-форма азидоксима **7** стабильна и не изомеризуется в описанных условиях в *E*-изомер, что препятствует образованию 1-гидрокситетразола.

При обработке азидоксима **7** уксусным ангидридом при 70°C был выделен только нитрил **8** (схема 4), реакция с трифторуксусным ангидридом при комнатной температуре привела к возврату исходного соединения. Получить *O*-ацильные производные азидоксима **7** не удалось. 6-Метил-5-цианоурацил (**8**) также образовался с количественным выходом при нагревании **7** в течение 2 ч в DMF при 100°C . Образование нитрила **8** из азидоксима **7**, возможно, происходит по механизму, предложенному на схеме 4. Ранее образование нитрилов из ароматических азидоксимов было описано [8–9].

С целью синтеза диоксимного производного, хлорангидрид гидроксимовой кислоты **3** обработали раствором $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и CH_3COONa в H_2O при комнатной температуре в течение 5 ч, что привело к образованию продукта **9**, состоящего из изомерной смеси *син*- и *анти*-изомеров, выход составил 28% (схема 5). Увеличение времени реакции до 20 и 40 ч позволило увеличить выход до 42% и 45% соответственно.

Хлорирование соединения **9** в двухфазной среде привело к возврату исходного соединения.

Известно, что реакция альдоксимов с As_2O_3 чаще всего приводит к образованию нитрилов [10]. Однако в более мягких условиях можно остановить реакцию на стадии *O*-ацильных производных [11]. Эти случаи характерны для *син*-изомеров оксимов, для которых реакция 1,2-элиминирования, в отличие от *анти*-изомеров, затруднена. Ацилирование оксима **2** хлорангидридом *N*-фталимид- β -аланина привело к соединению **10** с выходом 80%, что, вероятно, связано с достаточно стабильной *син*-формой оксима **2** (схема 6).

Таким образом, показано, что при окислительном галогенировании, а также при бромировании, *N*-гидрокси-6-метилурацил-5-карбоксимидоил хлорид в реакцию не вступает, в то время как хлорирование молекулярным Cl_2 приводит к 5-галогенпроизводному. Обнаружено, что образование 1-гидрокситетразола из синтезированного азидоксима **7** невозможно вследствие стабильности *Z*-формы последнего. Показано, что 5-карбальдоксим-6-метилурацил легко вступает в реакцию *O*-ацилирования по оксимной группе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на импульсном спектрометре Bruker Avance III 500 MHz с рабочей

частотой 500.13 (^1H) и 125.76 (^{13}C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – сигналы растворителя. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C , ^1H приведены в м.д. Масс-спектры были получены на квадрупольном жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) (шприцевой ввод, раствор образца в ацетонитриле/хлороформе, элюент – ацетонитрил/вода в соотношении 95/5, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ и –3.5 кВ соответственно, в условиях химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД). Температура интерфейса ХИАД 250°C, температура нагревателя 200°C, температура испарителя 230°C, напряжение на капилляре интерфейса 25 ÷ –25 В. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 2.5 л/мин. ИК-спектры записаны на ИК-спектрометре Shimadzu IR Prestige-21 в вазелиновом масле. Элементный анализ выполняли на приборе «EURO-3000». Температуры плавления определяли в стеклянном капилляре.

5-Карбальдоксим-6-метилурацил (2). В 5.00 мл дистиллированной воды растворяли 0.90 г (13 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и 1.28 г (15.6 ммоль) CH_3COONa . Затем одной порцией добавляли 0.20 г (1.3 ммоль) альдегида **1** и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили, перекристаллизовывали из MeOH. Выход 0.20 г (95%), белые иглы, т.пл. >265°C (MeOH) (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH_3), 7.95 с (1H, H^7), 10.91 с (1H, NOH), 11.12 с (1H, H^1), 11.22 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.93 (CH_3), 102.76 (C^5), 143.81 (C^7), 150.44 (C^2), 152.62 (C^6), 163.59 (C^4). Найдено, %: С 42.50; Н 4.08; N 24.98. $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 42.61; Н 4.17; N 24.84, O 28.38. *M* 169.14.

***N*-Гидрокси-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбимидоил хлорид (3).** К раствору 0.20 г (1.2 ммоль) оксима **2** в 2.00 мл CH_2Cl_2 при перемешивании при комнатной температуре добавляли 0.33 мл 34%-ной (3.6 ммоль) HCl и прибавляли по каплям 0.48 мл 33%-ной (4.8 ммоль) H_2O_2 . Перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили, перекристаллизовывали из MeOH. Выход 0.22 г

(90%), белые иглы, т.пл. >210°C (MeOH) (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.05 с (3H, CH_3), 11.15 с (1H, H^1), 11.20 с (1H, H^3), 12.20 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.07 (CH_3), 106.72 (C^5), 129.63 (C^7), 150.75 (C^2), 154.46 (C^6), 162.31 (C^4). Масс-спектр, ХИАД, m/z (%): 166 (100) [$M - \text{H} - \text{HCl}$]. Найдено, %: С 35.29; Н 2.81; Cl 17.55; N 20.73. $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 35.40; Н 2.97; Cl 17.41; N 20.64, O 23.58. *M* 203.58.

***N*,6-Дигидрокси-6-метил-5-хлоро-2,4-диоксогексагидропиримидин-5-карбимидоил хлорид (4).** Через раствор 0.20 г (1.0 ммоль) хлорангидрида гидроксимовой кислоты **3** в 10.00 мл CHCl_3 в течение 30 мин пропускали Cl_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали CHCl_3 , сушили, перекристаллизовывали из MeOH. Выход 0.21 г (85%), белые иглы, т.пл. 143°C (MeOH) (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.55 с (3H, CH_3), 8.55 с (1H, N^1), 10.75 с (1H, N_3), 12.80 уш.с. (2H, 2OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.20 (CH_3), 78.62 (C^5), 83.22 (C^6), 134.32 (C^7), 152.35 (C^2), 164.67 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 (33) [$M - \text{H}$], 218 (100) [$M - \text{H} - \text{HCl}$]. Найдено, %: С 28.08; Н 2.57; Cl 27.82; N 16.46. $\text{C}_6\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 28.15; Н 2.76; Cl 27.69; N 16.41, O 24.99. *M* 256.04.

5-((Гидроксиимино)(1*H*-имидазол-1-ил)-метил)-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (5). В 2.00 мл CH_3OH при комнатной температуре перемешивали 0.20 г (1.0 ммоль) хлорангидрида гидроксимовой кислоты **3** и 0.14 г (2.0 ммоль) имидазола в течение 5 ч. Осадок отфильтровывали, последовательно промывали раствором NaHCO_3 , дистиллированной водой, CH_2Cl_2 , сушили, перекристаллизовывали из MeOH. Выход 0.23 г (98%), белые иглы, т.пл. >250°C (MeOH) (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.05 с (3H, CH_3), 6.90 д (1H, H^2 , J 1.5 Гц), 7.60 д (1H, H^3 , J 1.5 Гц), 8.25 с (1H, H^5), 11.25 с (1H, H^1), 11.45 с (1H, H^3), 12.65 уш.с. (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.20 (CH_3), 104.09 (C^5), 119.98 ($\text{C}^{2'}$), 127.94 ($\text{C}^{3'}$), 136.12 ($\text{C}^{5'}$), 138.45 (C^7), 151.14 (C^6), 155.40 (C^2), 163.19 (C^4). Найдено, %: С 45.81; Н 3.73; N 29.89. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 45.96; Н 3.86; N 29.78, O 20.41. *M* 235.20.

***N*-Гидрокси-6-метил-2,4-диоксо-*N'*-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксимид-амид (6).** В 2.00 мл CH_3OH при комнатной температуре перемешивали 0.20 г (1.0 ммоль)

хлорангидрида гидроксимовой кислоты **3** и 0.18 мл (2.0 ммоль) анилин в течение 8 ч. Осадок отфильтровывали, последовательно промывали раствором NaHCO_3 , дистиллированной водой, CH_2Cl_2 , сушили, перекристаллизовывали из MeOH . Выход 0.21 г (83%), серые иглы, т.пл. $>233^\circ\text{C}$ (MeOH) (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.98 с (3H, CH_3), 6.90 т (1H, H^5 , J 7.7 Гц), 7.15 т (2H, H^4 , H^6 , J 7.7 Гц), 7.50 д (2H, H^3 , H^7 , J 7.7 Гц), 8.30 уш.с (2H, NH, OH), 11.05 уш.с (2H, H^1 , H^3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.31 (CH_3), 103.36 (C^5), 121.83 ($\text{C}^{5'}$), 123.59 (C^3 , C^7), 129.05 (C^4 , C^6), 146.27 (C^7), 150.94 (C^6), 154.10 (C^2), 162.63 (C^4). Найдено, %: С 55.26; Н 4.51; N 21.71. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 55.38; Н 4.65; N 21.53, O 18.44. M 260.25.

(Z)-N-гидрокси-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбимидол азид (7). В 2.00 мл воды при комнатной температуре перемешивали 0.20 г (1.0 ммоль) хлорангидрида гидроксимовой кислоты **3** и 0.07 г (1.1 ммоль) NaN_3 в течение 5 ч. Осадок отфильтровывали, последовательно промывали дистиллированной водой, ацетоном, сушили, перекристаллизовывали из MeOH . Выход 0.18 г (85%), белые иглы, т.пл. 150°C (MeOH) (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} (в вазел. масл.): 3143–3328 (NH, OH), 2126 (N_3), 1696–1707 ($\text{C}=\text{O}$), 1624–1635 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.05 с (3H, CH_3), 11.30 уш.с. (2H, H^1 , H^3), 11.40 уш.с. (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.39 (CH_3), 102.52 (C^5), 138.42 (C^7), 150.79 (C^6), 155.71 (C^2), 163.18 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 209 (23) [$M - \text{H}$] $^-$, 181 (22) [$M - \text{H} - \text{N}_2$] $^-$, 150 (100) [$M - \text{H}_2\text{O} - \text{N}_3$] $^-$. Найдено, %: С 34.01; Н 3.25; N 39.96. $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: С 34.13; Н 3.34; N 39.80, O 22.73. M 211.16.

6-Метил-5-цианоурацил (8). Метод *a*. В 2.00 мл As_2O при 70°C перемешивали 0.20 г (1.7 ммоль) азидоксима **7** в течение 2 ч. Реакционную массу охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном, сушили, перекристаллизовывали из воды. Выход 0.07 г (51%), бежевые иглы.

Метод *c*. В 2.00 мл ДМФА при 100°C перемешивали 0.20 г (1.7 ммоль) азидоксима **7** в течение 2 ч. Реакционную массу охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном, сушили, перекристаллизовывали из воды. Выход 0.14 г (99%), бежевые иглы. Физико-химические характеристики соответствовали приведенным в работе [10]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.24 с (3H,

CH_3), 11.65 с (1H, H^1), 11.95 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.41 (CH_3), 86.52 (C^7), 114.83 (C^5), 149.73 (C^2), 161.17 (C^4), 163.73 (C^6). Найдено, %: С 47.52, Н 3.25, N 27.89. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 47.69, Н 3.33, N 27.81, O 21.17. M 151.12.

(E,Z)-N,N'-дигидрокси-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксимид-амид (9). В 4.00 мл дистиллированной воды растворяли 0.07 г (1.0 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и 0.16 г (2.0 ммоль) CH_3COONa . Затем одной порцией добавляли 0.20 г (1.0 ммоль) хлорангидрида гидроксимовой кислоты **3** и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили, перекристаллизовывали из MeOH . Выход 0.09 г (45%), серые иглы, т.пл. 191°C (MeOH) (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.05 и 2.15 с (3H, CH_3), 9.15 уш.с. (2H, 2OH), 11.60 уш.с. (4H, 2H^1 , 2H^3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.64 и 18.20 (CH_3), 92.38 и 92.75 (C^5), 150.80 и 150.84 (C^4), 158.59 и 160.05 (C^7), 158.86 и 158.88 (C^2), 161.28 и 161.57 (C^6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 183 (18) [$M - \text{OH}$] $^-$, 166 (26) [$M - \text{H}_2\text{O}_2$] $^-$, 150 (100) [$M - \text{H}_2\text{O}_2 - \text{NH}_2$] $^-$. Найдено, %: С 35.93; Н 3.91; N 28.13. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 36.00; Н 4.03; N 27.99, O 31.97. M 200.15.

β -Фталемидоилпропионат-6-метил-5-карбальдоксим урацила (10). К суспензии 0.25 г (1.5 ммоль) оксима **2** в 10.00 мл CH_2Cl_2 при температуре $0-5^\circ\text{C}$ прикапывали раствор 0.43 г (1.8 ммоль) хлорангидрида *N*-фталемид- β -аланина в 5.00 мл CH_2Cl_2 и перемешивали при этой температуре 2 ч и затем 3 ч при комнатной температуре. Реакционную массу упаривали досуха. Сухой остаток кипятили в 25.00 мл дистиллированной воды в течение 2 мин, осадок отфильтровывали в горячем виде, последовательно промывали дистиллированной водой, ацетоном, сушили, перекристаллизовывали из MeOH . Выход 0.44 г (80%), белые иглы, т.пл. 198°C (MeOH) (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.40 (3H, CH_3), 2.90 т (2H, H^2 , J 6.9 Гц), 3.90 т (2H, H^3 , J 6.9 Гц), 7.80 м (2H, H^8 , H^9), 7.90 м (2H, H^7 , H^{10}), 8.35 с (1H, H^7), 11.50 с (1H, H^1), 11.60 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.69 (CH_3), 31.36 ($\text{C}^{2'}$), 33.75 ($\text{C}^{3'}$), 100.18 (C^5), 123.52 (C^7 , C^{10}), 132.01 (C^6 , C^{11}), 134.87 (C^8 , C^9), 150.46 (C^6), 152.83 (C^7), 157.19 (C^2), 163.14 (C^4), 168.03 ($\text{C}^{5'}$, C^{12}), 169.02 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: С 55.03; Н 3.68; N 15.25. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 55.14; Н 3.81; N 15.13, O 25.92. M 370.32.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральная часть исследования проведена на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН по теме «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений» (гос. регистрация № АААА-А17-117011910025-6).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Henderson J.P., Byun J., Takeshita J., Heinecke J.W. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 23522. doi 10.1074/jbc.M303928200
- Takeshita J., Byun J., Nhan T.Q., Pritchard D.K., Pennathur S., Schwartz S.M., Chait A., Heinecke J.W. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 3096. doi 10.1074/jbc.M509236200
- Черникова И.Б., Хурсан., С.Л., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2013**, *11*, 2445. [Chernikova I.B., Khursan S.L., Spirikhin L.V., Yunusov M.S., *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 2445.] doi 10.1007/s11172-013-0354-0
- Terent'ev A.O., Krylov I.B., Ogibin Yu.N., Nikishin G.I. *Synthesis.* **2006**, *22*, 3819. doi 10.1055/s-2006-950304
- Касрадзе В.Г., Игнатьева И.Б., Хуснутдинов Р.А., Супоницкий К.Ю., Антипин М.Ю., Юнусов М.С. *ХГС.* **2012**, *7*, 1095. [Kasradze V.G., Ignatyeva I.B., Khusnutdinov R.A., Suponitskii K.Yu., Antipin M.Yu., Yunusov M.S., *Chem. Heterocyclic Compd.* **2012**, *48*, 1018.] doi 10.1007/s10593-012-1094-z
- Dignam K. J., Hererty A. F., Quain P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 388. doi 10.1021/jo00397a002
- Адрианов В.Г., Семенихина В.Г., Еремеев А.В. *ХГС.* **1992**, *5*, 687. [Andrianov V.G., Semenikhina V.G., Ereemeev A.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28*, 581.] doi 10.1007/BF00475263
- Целинский И.В., Мельникова С.Ф., Романова Т.В. *ЖОрХ.* **2001**, *37*, 455. [Tselinskii I.V., Mel'nikova S.F., Romanova T.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 430.] doi 10.1023/A:1012453012799
- Целинский И.В., Мельникова С.Ф., Романова Т.В. *ЖОрХ.* **2001**, *37*, 1708. [Tselinskii I.V., Mel'nikova S.F., Romanova T.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1638.] doi 10.1023/A:1013880808801
- Wiley R.H., Yamamoto Yu. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1906. doi 10.1021/jo01081a020
- Trofimov B.A., Vasil'tsov A.M., Mikhaleva A.I., Ivanov A.V., Skital'tseva E.V., Schmidt E.Yu., Senotrusova E.Yu., Ushakov I.A., Petrushenko K.B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 97. doi 10.1016/j.tetlet.2008.10.104

Synthesis of New Derivatives of N-Hydroxy-6-methyluracil-5-carboximidoyl Chloride

I. B. Chernikova^{a,*}, I. Z. Sagadatova^b, M. S. Yunusov^a, and R. F. Talipov^b

^a Ufa Institute of Chemistry, Subdivision on the Ufa Federal Research Centre, RAS,
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71
*e-mail: chernikovaib@anrb.ru

^b Bashkir State University, 450076, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, Z. Validi 32

Received October 29, 2018
Revised November 11, 2018
Accepted December 16, 2018

The hydroxamic acid chloride with 6-methyluracil fragment was synthesized for the first time. Halogenation reaction and reaction with amines (imidazole, aniline) of 6-methyluracil-5-carboximidoyl chloride was studied. Azidoxime was prepared by the reaction of the hydroxamic acid chloride with NaN₃. It was found that the Z-form of the synthesized azidoxime is stable and is not isomerized in the E-isomer, which prevents the formation of 1-hydroxytetrazole. It is shown that 5-carbaldoxime-6-methyluracil reacts easily O-acylation at oximes group.

Keywords: 6-methyluracil, carboximidoyl chloride, nucleophilic substitution, azide, nitrile