

УДК 547.854

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 5-КАРБАЛЬДОКСИМ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА

© 2019 г. И. Б. Черникова*, С. Л. Хурсан, Л. В. Спирихин, М. С. Юнусов

ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: inna.b.chernikova@yandex.ru

Поступила в редакцию 11 февраля 2019 г.
После доработки 28 февраля 2019 г.
Принята к публикации 15 мая 2019 г.

Окислительное хлорирование 5-карбальдоксим-6-метилурацила в двухфазной среде протекает с образованием *N*-гидрокси-6-метилурацил-5-карбоксимидоил хлорида, в то время как бромирование приводит к продуктам *inco*-замещения 5-бром-6-метилурацилу и 5,5-дибром-6-гидрокси-6-метил-5,6-дигидроурацилу. Реакция 5-карбальдоксим-6-метилурацила с As_2O_3 в зависимости от температуры, приводит к 6-метил-5-цианоурацилу или *O*-ацетильному производному. При взаимодействии *N*-гидрокси-6-метилурацил-5-карбоксимидоил хлорида с уксусной кислотой при 100°C или с KI в кипящем ацетоне получена гидроксамовая кислота, содержащая в своей структуре урацильный фрагмент, с высокими выходами синтезированы соответствующие метиловый эфир и амид гидроксимовой кислоты. При взаимодействии *N*-гидрокси-6-метилурацил-5-карбоксимидоил хлорида с третичными гетероциклическими ароматическими аминами получены четвертичные аммонийные соли.

Ключевые слова: 6-метилурацил, 5-карбальдоксим-6-метилурацил, галогенирование, нуклеофильное замещение, циклоприсоединение.

DOI: 10.1134/S0514749219090040

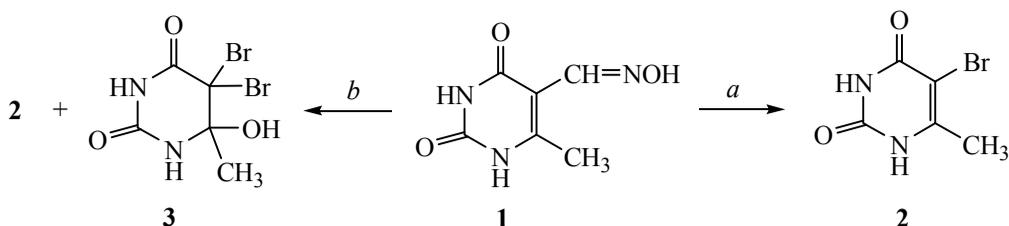
Химическая модификация пиримидиновых оснований важна для синтеза биологически активных соединений. В результате синтетических трансформаций пиримидинов получены новые перспективные лекарственные препараты. Особенно широкое развитие в последние годы получила химия S^5 -замещенных пиримидинов. Они представляют собой не только физиологически активные вещества, но и могут служить исходными соединениями для синтеза разнообразных пиримидиновых производных. В связи с этим изучение методов синтеза, разработка способов введения функциональных групп в молекулу урацила для получения потенциальных биологически активных соединений и изучение их химических свойств является актуальной задачей.

Объект нашего исследования – 6-метилурацил – является компонентом ряда лекарственных средств и проявляет широкий спектр физиологической активности [1–4]. В продолжение наших исследований по галогенированию 6-метилурацила и его производных [5–9], с целью изучения химии

этого класса соединений и синтеза потенциальных биологически активных компонентов на основе 6-метилурацила, нами изучено галогенирование 5-карбальдоксим-6-метилурацила (**1**) [10] и химические свойства продукта галогенирования.

Использование для галогенирования **1** системы KCl/H_2O_2 –20% H_2SO_4 при комнатной температуре [5] привело к возврату исходного соединения **1**. Бромирование с применением KBr в аналогичных условиях привело к продукту *inco*-замещения и образованию 5-бром-6-метилурацила (**2**) с выходом 85%. Ранее при бромировании 5-формил- и 5-гидроксиметил-6-метилурацилов также наблюдалось *inco*-замещение с образованием соединения **2** [6]. С целью исключения вероятности первоначального образования 6-метил-5-формилурацила из урацила **1**, провели реакцию с оксимом **1** в аналогичных условиях, но в отсутствие KBr . При этом вернулся оксим **1**. Хотя известно, что оксимы могут галогенироваться молекулярными галогенами (Cl_2 , Br_2) до галогенангидридов гидроксимовых кислот [11], в нашем случае оксим **1** в этих

Схема 1.



Реагенты и условия: *a*, KBr (2 экв), 33% H₂O₂ (3 экв), 20% H₂SO₄, *t*_{комн.}, 5 ч, **2** (85%); *b*, 10% или 38% HBr (3 экв), 33% H₂O₂ (4 экв), CH₂Cl₂, *t*_{комн.}, 3 ч, **2** (40–43%) и **3** (38–51%).

условиях возвращался неизменным. Для сравнения нами было проведено хлорирование бензальдозима Cl₂ при комнатной температуре, при этом с выходом 76% образовалась бензойная кислота. Хлорирование при 0°C, как и следует из литературных данных [12], привело к бензогидроксимойлхлориду (70%). Хлорирование последнего Cl₂ при комнатной температуре приводит к образованию бензойной кислоты (83%).

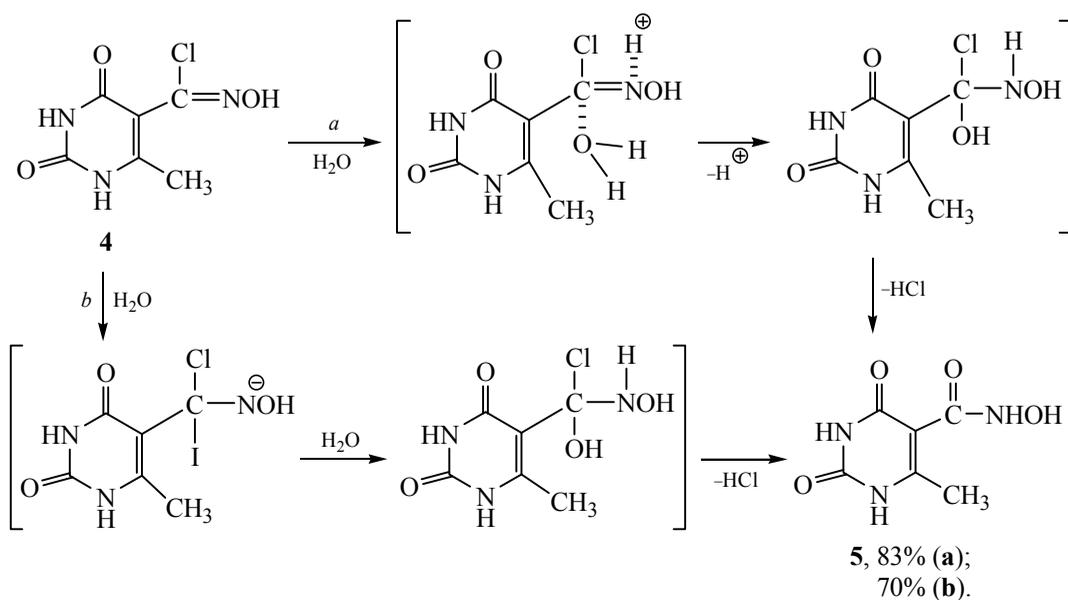
Ранее было показано, что галогенирование оксима **1** HCl–H₂O₂ в CH₂Cl₂ при комнатной температуре в течение 3 ч приводит к *N*-гидрокси-6-метилурацил-5-карбоксимидоил хлориду (хлорангидриду гидроксимовой кислоты) **4** с выходом 90% [10]. Однако, при бромировании соединения **1** 38%-ным или 10%-ным HBr и 33%-ным H₂O₂ в двухфазной системе протекает *in situ*-замещение, приводя к 5-бром-6-метилурацилу (**2**) и 5,5-

дибром-6-гидрокси-6-метил-5,6-дигидроурацилу (**3**) с невысоким выходом (схема 1).

Обработка хлорангидрида гидроксимовой кислоты **4** CH₃COOH при 100°C в течение 1 ч привела к гидроксамовой кислоте **5** с хорошим выходом (схема 2). Следует отметить, что в отличие от случаев, описанных в литературе для хлорангидридов гидроксимовых кислот, при нагревании в воде [13] в отсутствие уксусной кислоты, соединение **4** в реакцию не вступает. Интересно отметить, что при кипячении **4** с избытком KI в ацетоне также образуется гидроксамовая кислота **5** с выходом 70%. Образование **5**, вероятно, протекает по механизму, приведенному на схеме 2.

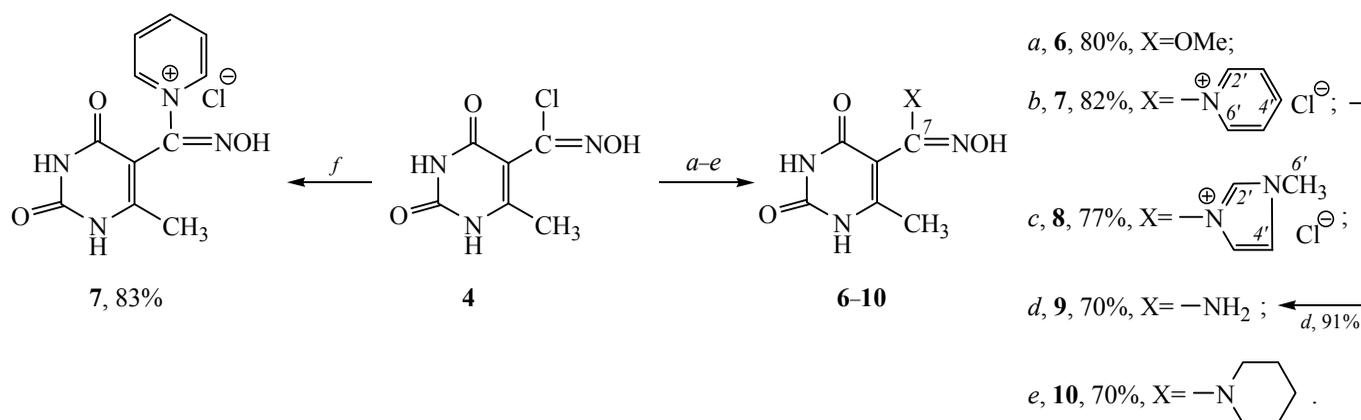
С целью синтеза 5-нитрилоксида 6-метилурацила и дальнейшего его превращения в фуросан, соединение **4** при комнатной температуре обра-

Схема 2.



Реагенты и условия: *a*, CH₃COOH, 100°C, 1 ч; *b*, KI (3 экв), (CH₃)₂C=O, *t*_{кип.}, 3 ч.

Схема 3.



Реагенты и условия: a , Et₃N (2 экв), MeOH, $t_{\text{комн}}$, 6 ч; b , Py, $t_{\text{комн}}$, 6 ч; c , *N*-метилимидазол, RT, 6 ч; d , 29% NH₄OH, $t_{\text{комн}}$, 2 ч; e , пиперидин, RT, 6 ч; f , Py (2 экв), MeOH, $t_{\text{комн}}$, 6 ч.

ботали смесью Et₃N и MeOH. Однако реакция протекала с образованием метилового эфира гидроксимовой кислоты **6** с выходом 80% (схема 3, a). При проведении реакции в MeOH в отсутствие Et₃N возвращалось исходное соединение. В литературе описан синтез метиловых эфиров гидроксимовых кислот под действием алкоголятов Na [14–15] или CaCO₃ [16], либо в смеси MeOH–H₂O–диоксан при 160°C [17], однако механизм во всех случаях, по-видимому, разный.

Реакция **4** с пиридином привела к четвертичной аммонийной соли **7**. Аналогично протекает реакция в растворе *N*-метилимидазола, приводя к продукту **8** (схема 3, b и c соответственно). Обработка **4** или **7** водным NH₄OH в течение 2 ч приводит к амиду гидроксимовой кислоты **9**, (схема 3, d), а с пиперидином соединение **4** дает амид **10** (схема 3, e).

Интересно отметить, что проведение реакции хлорангидрида гидроксимовой кислоты **4** с 2 эквивалентами Py в метанольной среде при комнатной температуре, дает аммонийную соль **7** (схема 3, f), в отличие от реакции **4** с Et₃N и MeOH (схема 3, a), где образуется метиловый эфир гидроксимовой кислоты **6**. Строение всех соединений установлено методами спектроскопии ЯМР с применением двумерных методик HN Cosy, CH HSQC и HMBC, ¹⁵N–¹H HSQC и HMBC. Результаты теоретических расчетов, подтверждающие экспериментальные данные, приведены ниже.

Образование соединений **6–10** очевидно происходит через промежуточное образование *N*-окиси нитрила **4a**, что характерно для хлорангидридов гидроксимовых кислот в щелочной среде [18].

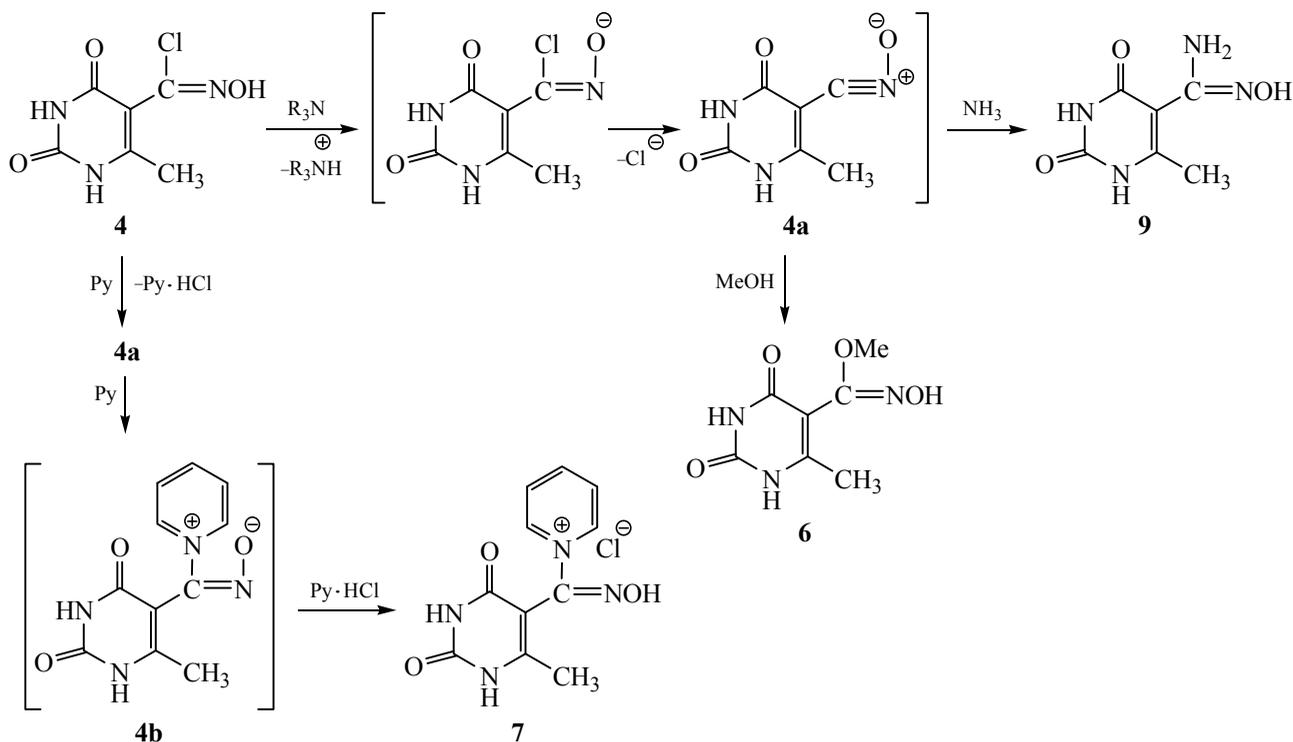
Описанные реакции, вероятно, протекают по механизму, приведенному в схеме 4.

Образующаяся *N*-окись нитрила **4a** (схема 4) в условиях реакции может либо димеризоваться в фуроксан, что, как правило, в большей или меньшей степени наблюдается в случаях образования *N*-окисей нитрилов [19], либо реагировать с нуклеофилом (MeOH, Py, *N*-метилимидазол, NH₃, пиперидин). Однако полученные результаты свидетельствуют о том, что в указанных условиях димеризация в фуроксаны для данной *N*-окиси нитрила **4a** не конкурирует в реакциях с указанными нуклеофилами.

Следует отметить, что самая известная реакция *N*-окисей нитрилов – их участие в реакциях [3+2]-циклоприсоединения. Однако значительно меньше данных об их реакциях с нуклеофилами. Среди последних наиболее изучена реакция с первичными и вторичными аминами, приводящая к амидам гидроксимовых кислот [18]. С азотсодержащими ароматическими соединениями, по-видимому, описан лишь один случай – взаимодействие аминопиридина с карбоксиэтилгидроксамоил хлоридом, приводящее к бициклическому соединению [20]. И хотя в указанной статье нет информации о пути его образования, очевидно реакция протекает через *N*-окись нитрила.

Теоретическое моделирование наблюдаемых трансформаций подтверждает наши механистические представления. В приближении TPSSTPSS/6–311+G(d,p) с учетом влияния растворителя (MeOH) в рамках модели поляризованного континуума (IEFPCM-SMD) рассчитаны оптимальные структуры и энергии реагентов, переходных

Схема 4.



состояний и продуктов реакций *a* и *f*, представленных на схеме 3. Энергетический профиль исследуемых превращений показан на рис. 1.

По уравнению Эйринга оценены константы скорости элементарных превращений, представленных на рис. 1, и вычислено отношение скорос-

тей конкурирующих реакций (Py vs. $MeOH$, Et_3N vs. $MeOH$). В условиях реакции *e* нитрилоксид **4a** реагирует исключительно с пиридином, $W_{Py}/W_{MeOH} = 3.1 \times 10^5$. Образующийся при этом цвиттер-ион **ZW1** (рис. 1) достаточно стабилен: изменение свободной энергии Гиббса при его обратимом распаде на Py и урацилу **4a** равно 54.3 кДж/моль (рис. 1), что достаточно велико для того, чтобы обратная реакция не могла конкурировать с быстрой, по-видимому, диффузионно-контролируемой реакцией протонирования цвиттер-иона, приводящей к соединению **7** (схема 4).

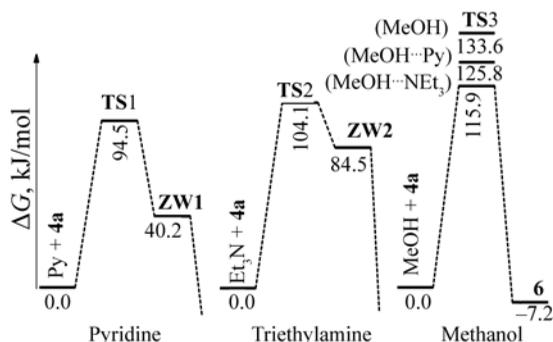
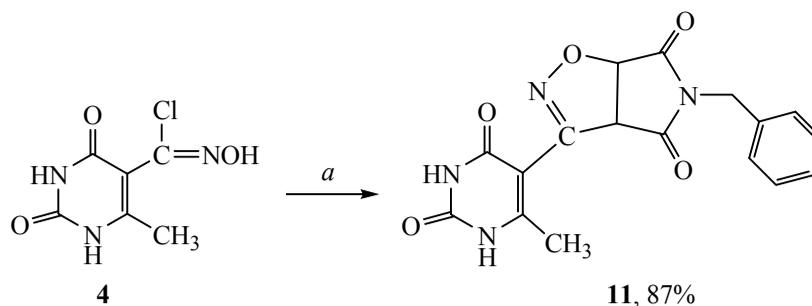


Рис. 1. Изменение свободной энергии Гиббса при взаимодействии нитрилоксида **4a** с нуклеофилами по результатам TPSS/6-311+G(d,p) + IEFPCM-SMD расчетов. Для $MeOH$ показаны энергии переходных состояний с учетом его ассоциатов с Py , Et_3N и неассоциированным $MeOH$.¹

¹ **ZW1** – цвиттер-ион Py и **4a** (**4b**).
ZW2 – цвиттер-ион Et_3N и **4a** (по типу **4b**).
TS – переходное состояние.

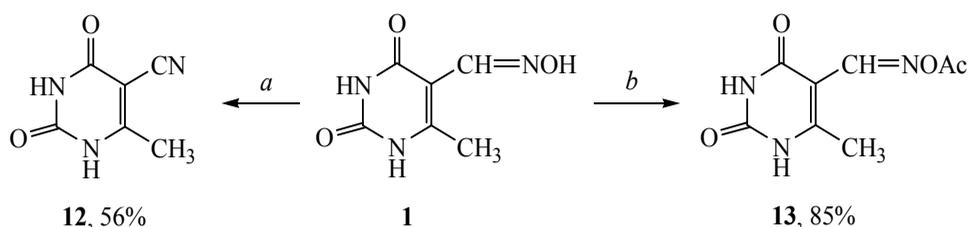
В условиях реакции *a* ситуация меняется. Хотя соотношение скоростей реакции **4a** с Et_3N и $MeOH$ остается в пользу более сильного нуклеофила, $W_{Et_3N}/W_{MeOH} = 120$, образующийся при этом цвиттер-ион **ZW2** (рис. 1) термодинамически лабилен. Обратимый распад **ZW2** характеризуется малой величиной $\Delta G = 19.6$ кДж/моль (рис. 1) и, следовательно, высокой константой скорости: оценка по уравнению Эйринга дает величину $k = 2.3 \times 10^9$ с⁻¹. Очевидно, что скорость диффузионно-контролируемой стабилизации **ZW2** будет значительно меньше скорости обратимого распада цвиттер-иона, и основным направлением необратимого расходования урацила **4a** будет реакция с $MeOH$,

Схема 5.



Реагенты и условия: *a*, Et₃N (2 экв), *N*-бензилмалеимид (2 экв), MeOH, *t*_{комн.}, 5 ч.

Схема 6.



Реагенты и условия: *a*, Ac₂O, *t*_{кип.}, 0.5 ч; *b*. Ac₂O, 70–80°C, 1 ч.

приводящая к метиловому эфиру **6**, что и наблюдается в эксперименте.

Взаимодействие *N*-бензилмалеимида с **4** в присутствии Et₃N приводит к продукту [3+2]-циклоприсоединения **11** (схема 5). Полученные результаты говорят о том, что *N*-окись нитрила **4a** является слабым диенофилом.

Теоретический DFT анализ конкурирующих процессов при взаимодействии **4a** с *N*-бензилмалеимидом существенно проще. Эта реакция, также как и реакция **4a** с метанолом, экзотермична и, следовательно, практически необратима: $\Delta G^1 = 91.7$ кДж/моль, $\Delta_r G = -60.3$ кДж/моль, структуры и

энергии всех участников реакции приведены в разделе Дополнительная информация. Расчет отношения скоростей конкурирующих реакций, $W_{[3+2]}/W_{MeOH} = 1.0 \times 10^4$, свидетельствует о доминанции [3+2]-циклоприсоединения нитрилоксида **4a** по сравнению с его реакцией с растворителем, что согласуется с экспериментальными данными.

Кипячение 5-карбальдоксим-6-метилурацила (**1**) в растворе Ac₂O приводит к 6-метил-5-цианурацилу (**12**) [21]. Однако проведение нами данной реакции при 70–80°C приводит к ацильному производному **13** (схема 6). Ранее было показано, что для оксима **1** легко протекает реакция ацилирования

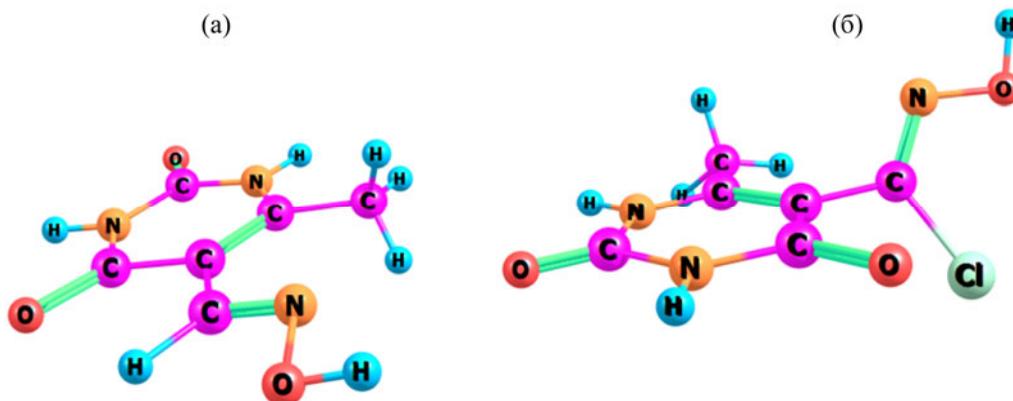


Рис. 2. Наиболее стабильные изомеры соединений **1** (а) и **4** (б) по результатам TPSSTPSS/6-311+G(d,p) + IEFPCM-SMD расчетов, растворитель – MeOH.

[10], что характерно для *син*-изомера. То, что реакция **1** с As_2O при 70–80°C приводит к *O*-ацильному производному **13** с хорошим выходом, возможно, объясняется тем, что оксим **1** существует в виде *син*-изомера.

Для проверки этого предположения методом TPSS/6-311+G(d,p) + IEFPCM-SMD рассчитаны свободные энергии Гиббса всех возможных изомеров соединений **1** и **4** в трех растворителях различной полярности (Ru, MeOH, H₂O). Действительно, установлено, что суммарная заселенность *син*-изомеров составляет 0.96 (H₂O), 0.98 (MeOH) и ~1 (Ru), строение наиболее стабильных изомеров, заселенность которых составляет > 0.93 (**1**) и > 0.88 (**4**), показано на рис. 2. В соединении **1** оксимная группировка находится в плоскости кольца, а в соединении **4** – на 68° выходит из плоскости кольца. Эти результаты дают теоретическое обоснование наблюдаемому высокому выходу соединения **13** – продукту ацетилирования 5-карбальдоксим-6-метилурацила.

Таким образом, показано, что окислительное бромирование оксима **1** приводит к продуктам *ипсо*-замещения 5-бром-6-метилурацилу (**2**) и 5,5-дибром-6-гидрокси-6-метил-5,6-дигидроурацилу (**3**). Реакция соединения **4** с MeOH в присутствии Et₃N дает метиловый эфир гидроксимовой кислоты **6**, с Ru и *N*-метилимидазолом легко образует четвертичные аммонийные соли **7** и **8**, а с водным NH₄OH или пиперидином – амиды гидроксимовой кислоты **9** и **10**. Амид **9** также образуется и при взаимодействии соединения **7** с NH₄OH. Реакция урацила **1** с As_2O , в зависимости от температуры, приводит либо к нитрилу **12**, либо ацильному производному **13**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записали на импульсном спектрометре Bruker Avance-III 500 MHz с рабочей частотой 500.13 (¹H), 125.76 (¹³C) и 50.68 (¹⁵N) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298K в DMSO-*d*₆. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H, ¹³C приведены в м.д. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹⁵N получены из F₁-проекции ¹H-¹⁵N НМВС спектров, значения приведены в аммиачной шкале. Масс-спектры были получали 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. Элементный анализ выполняли на приборе EURO-3000. Температуры плавления определяли в стеклянном капилляре. ТСХ-анализ проводили на хроматографических пластинках «Sorbfil» (Россия), элюент хлороформ–метанол, 9:1, с обнаружением веществ анисовым проявителем.

Бромирование оксима (1). К 0.20 г оксима **1** (1.2 ммоль) в 2.00 мл CH₂Cl₂ при перемешивании при комнатной температуре добавляли 0.56 мл 38% HBr (3.6 ммоль) или 2.70 мл 10% HBr (3.6 ммоль) и прибавляли по каплям 0.48 мл 33% H₂O₂ (4.8 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной H₂O, сушили, получали 0.10 г (43%) или 0.09 г (40%) 5-бром-6-метилурацила (**2**). Физико-химические характеристики соответствовали приведенным в работе [5]. Фильтрат упаривали, получали 0.14 г (40%) или 0.13 г (38%) 5,5-дибром-6-гидрокси-6-метил-5,6-дигидроурацила (**3**). Физико-химические характеристики соответствовали приведенным в работе [5].

***N*-гидрокси-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (5).** Суспензию 0.20 г хлорангида гидроксимовой кислоты **4** (1.0 ммоль) перемешивали в 2.00 мл CH₃COOH при 100°C в течение 1 ч или в 2.0 мл ацетона при кипячении в течение 5 ч в присутствии 0.50 г KI (3.0 ммоль). Реакционную массу упаривали, осадок многократно промывали CHCl₃, сушили, перекристаллизовывали из MeOH. Выход 0.15 г (83%) или 0.13 г (70%), белые кристаллы, т.пл. >290°C (разл.) (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.14 с (3H, CH₃), 9.73 с (1H, NOH), 11.19 с (1H, H⁴), 11.29 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.83 (CH₃), 105.58 (C⁵), 150.51 (C⁴), 155.53 (C⁷), 161.61 (C²), 163.21 (C⁶). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 184 (87) [*M* – H]⁺; 166 (100) [*M* – H – H₂O]⁺. Найдено, %: C 38.79; H 3.75; N 22.79. C₆H₇N₃O₄. Вычислено, %: C 38.92; H 3.81; N 22.70; O 34.57. *M* 185.14.

Метил-*N*-гидрокси-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбимидат (6).

К 0.20 г хлорангидрида гидроксимовой кислоты **4** (1.0 ммоль) в 2.00 мл MeOH прибавляли одной порцией 0.28 мл Et₃N (2.0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 6 ч. Реакционную массу упаривали, вязкий осадок перетирали с CHCl₃, отфильтровывали, многократно промывали CHCl₃, сушили, перекристаллизовывали из MeOH. Выход 0.16 г (80%), белые кристаллы, т.пл. 195–197°C (разл.) (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.05 с (3H, CH₃), 3.50 с (3H, OCH₃), 9.75 с (1H, NOH), 11.10 с (1H, H⁴), 11.40 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.40 (CH₃), 55.37 (OCH₃), 102.55 (C⁵), 150.33 (C⁶), 150.98 (C²), 155.04 (C⁷), 163.36 (C⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 198 (100) [*M* – H][–]; 166 (25) [*M* – H – CH₃OH][–]. Найдено, %: C 42.09; H 4.35; N 21.20. C₇H₉N₃O₄. Вычислено, %: C 42.21; H 4.55; N 21.10; O 32.13. *M* 199.16.

1-[(Гидроксиимино)-(6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)метил]пиримидин-1-нум хлорид (7). Суспензию 0.20 г хлорангидрида гидроксимовой кислоты **4** (1.0 ммоль) в 2.00 мл Py или в 2.00 мл MeOH в присутствии 0.16 мл Py (2.0 ммоль) перемешивали при комнатной температуре 6 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 1% раствором K₂CO₃ (pH 8), дистиллированной водой, ацетоном, сушили, перекристаллизовывали из MeOH. Выход 0.24 г (82%) или 0.25 г (83%), белые кристаллы, т.пл. 185–187°C (разл.) (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.42 с (3H, CH₃), 8.28 т (2H, H^{3,5}, Py, *J* 7.2 Гц), 8.79 т (1H, H⁴, Py, *J* 7.2 Гц), 9.20 д (2H, H^{2,6}, Py, *J* 7.2 Гц), 11.50 с (1H, H¹), 11.90 с (1H, H³), 13.31 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.55 (CH₃), 100.53 (C⁵), 127.24 (C^{3,5}), 139.76 (C⁷), 144.54 (C^{2,6}), 148.23 (C⁴), 149.99 (C²), 158.65 (C⁶), 162.46 (C⁴). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ, м.д.: 146.27 (N¹), 156.90 (N³), 209.60 (NOH), 354.90 (N¹). Найдено, %: C 43.81; H 4.02; Cl 11.85; N 18.79. C₁₁H₁₁ClN₄O₃·H₂O. Вычислено, %: C 43.94; H 4.36; Cl 11.79; N 18.63; O 21.28. *M* 300.70.

3-[(Гидроксиимино)-(6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)метил]-1-метил-1H-имидазол-3-нум хлорид (8). Суспензию 0.2 г хлорангидрида гидроксимовой кислоты **4** (1.0 ммоль) в 2.0 мл *N*-метилимидазола перемешивали при комнатной температуре 6 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 1% раствором K₂CO₃ (pH 8), дистиллированной водой, ацетоном, сушили, перекристаллизовывали из MeOH. Выход 0.23 г (77%), белые кристаллы, т.пл. 224–226°C (разл.) (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.17 с (3H, CH₃), 3.88 с (3H, NCH₃), 7.70 д (1H, H⁵, *J* 7.8 Гц), 7.99 д

(1H, H⁴, *J* 7.8 Гц), 9.70 с (1H, H²), 11.44 с (2H, H^{1,3}), 13.05 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.65 (CH₃), 36.90 (NCH₃), 102.00 (C⁵), 122.66 (C⁵), 123.44 (C⁴), 134.27 (C²), 138.58 (C⁷), 151.14 (C²), 158.36 (C⁶), 163.52 (C⁴). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ, м.д.: 143.10 (N¹), 166.90 (N³), 173.90 (N³), 183.90 (NOH), 349.00 (N¹). Найдено, %: C 39.37; H 4.36; Cl 11.75; N 23.17. C₁₀H₁₂ClN₅O₃·H₂O. Вычислено, %: C 39.55; H 4.65; Cl 11.67; N 23.06; O 21.07. *M* 303.70.

***N*-гидрокси-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксимид (9)**. Суспензию 0.20 г хлорангидрида гидроксимовой кислоты **4** (1.0 ммоль) или 0.20 г четвертичной аммонийной соли **7** (0.7 ммоль) в 2.00 мл 29% NH₄OH перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, ацетоном, сушили, перекристаллизовывали из MeOH. Выход 0.13 г (70%) или 0.11 г (91%), белые кристаллы, т.пл. > 220°C (разл.) (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.98 с (3H, CH₃), 9.15 с (3H, NOH, NH₂), 10.99 с (2H, H^{1,3}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.27 (CH₃), 106.08 (C⁵), 147.19 (C⁷), 151.07 (C²), 152.55 (C⁶), 163.33 (C⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 183 (100) [*M* – H][–]; 165 (12) [*M* – H – H₂O][–]; 166 (9) [*M* – H – NH₃][–]. Найдено, %: C 39.02; H 4.26; N 30.51; O 26.06. C₆H₈N₄O₃. Вычислено, %: C 39.13; H 4.38; N 30.42. *M* 184.15.

5-[(Гидроксиимино)-(пиперидин-1-ил)метил]-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (10). Суспензию 0.20 г хлорангидрида гидроксимовой кислоты **4** (1.0 ммоль) в 2.00 мл пиперидина перемешивали при комнатной температуре 6 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 1% раствором K₂CO₃ (pH 8), дистиллированной водой, ацетоном, сушили, перекристаллизовывали из MeOH. Выход 0.17 г (70%), белые кристаллы, т.пл. 176–178°C (разл.) (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.44 с (4H, H^{3,5}), 1.47 с (2H, H⁴), 1.90 с (3H, CH₃), 2.96 д.д. (2H, H_a^{2,6}, ²*J* 12.8, ³*J* 4.3 Гц), 3.03 д.д. (2H, H_b^{2,6}, ²*J* 12.8, ³*J* 5.2 Гц), 9.02 с (1H, NOH), 11.02 с (2H, H^{1,3}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.00 (CH₃), 24.70 (C⁴), 25.50 (C^{3,5}), 46.88 (C^{2,6}), 104.08 (C⁵), 150.52 (C⁶), 151.40 (C⁷), 153.22 (C²), 161.91 (C⁴). Найдено, %: C 52.28; H 6.11; N 22.38. C₁₁H₁₆N₄O₃. Вычислено, %: C 52.37; H 6.39; N 22.21; O 19.03. *M* 252.27.

5-Бензил-3-(6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3*aH*-циклопента[*d*]изоксазол-4,6(5*H*,6*aH*)-дион (11). К 0.17 г хлорангидрида гидроксимовой кислоты **4** (0.8 ммоль) и 0.30 г *N*-бензилмалеимида (1.6 ммоль) в 4.00 мл MeOH

прибавляли одной порцией 0.24 мл Et₃N (1.7 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили, перекристаллизовывали из H₂O. Выход 0.27 г (87%), белые кристаллы, т.пл. > 300°C [(CH₃)₂CO–H₂O]. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.82 с (3H, CH₃), 4.53 д (1H, NCH₂Ph, *J* 14.9 Гц), 4.58 д (1H, NCH₂Ph, *J* 14.9 Гц), 5.15 д (1H, H^{4'}, *J* 9.4 Гц), 5.63 д (1H, H^{4'}, *J* 9.4 Гц), 7.17 д (2H, H^{2'',6''}, Ph, *J* 7.0 Гц), 7.27 т (1H, H^{4''}, Ph, *J* 7.0 Гц), 7.30 т (2H, H^{3'',5''}, Ph, *J* 7.0 Гц), 11.50 с (2H, H^{1,3}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.30 (CH₃), 41.90 (CH₂Ph), 56.50 (C^{3'}), 79.90 (C^{4'}), 98.10 (C^{5'}), 127.63 (C^{2'',6''}, Ph), 127.84 (C^{4''}, Ph), 128.66 (C^{3'',5''}, Ph), 135.60 (C^{1''}, Ph), 149.80 (C^{7'}), 150.28 (C^{2'}), 154.30 (C^{6'}), 162.40 (C^{4'}), 171.30 (C^{5'}), 173.20 (C^{2'}). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ, м.д.: 142.30 (N^{1'}), 156.39 (N^{3'}), 178.70 (N^{1'}), 373.60 (N^{7'}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 353 (100) [*M* – H]. Найдено, %: C 57.51; H 3.79; N 15.94. C₁₇H₁₄N₄O₅. Вычислено, %: C 57.63; H 3.98; N 15.81; O 22.58. *M* 354.32.

6-Метил-5-цианоурацил (12). Получен согласно методу, приведенному в работе [21]. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.24 с (3H, CH₃), 11.65 с (1H, H^{1'}), 11.95 с (1H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.41 (CH₃), 86.52 (C^{7'}), 114.83 (C^{5'}), 149.73 (C^{2'}), 161.17 (C^{4'}), 163.73 (C^{6'}). Найдено, %: C 47.52; H 3.25; N 27.89. C₆H₅N₃O₂. Вычислено, %: C 47.69; H 3.33; N 27.81; O 21.17. *M* 151.12.

6-Метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбальдегид-*O*-ацетил оксим (13). Суспензию 0.20 г оксима **1** (1.2 ммоль) перемешивали в 2.00 мл Ac₂O при 70–80°C 1 ч. Реакционную массу охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном, сушили, перекристаллизовывали из MeOH. Выход 0.21 г (85%), белые кристаллы, т.пл. > 300°C (MeOH) (разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.10 с [3H, C(O)CH₃], 2.35 с (3H, CH₃), 8.33 с (1H, H^{7'}), 11.41 с (1H, H^{1'}), 11.53 с (1H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 19.65 (C^{10'}), 19.85 (C^{9'}), 100.31 (C^{5'}), 150.48 (C^{6'}), 152.22 (C^{7'}), 156.98 (C^{2'}), 163.22 (C^{4'}), 168.79 (C^{8'}). Найдено, %: C 45.41; H 4.15; N 19.99. C₈H₉N₃O₄. Вычислено, %: C 45.50; H 4.30; N 19.90; O 30.31. *M* 211.17.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральная часть исследования и DFT расчеты проводились на оборудовании, имеющемся в Центре обслуживания пользователей «Химия» Уфимского Института химии Уфимского

федерального исследовательского центра Российской академии наук.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме № АААА-А17-117011910025-6 и финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (18-53-41004 Узб_т).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

К данной работе прилагаются дополнительные данные.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Henderson J.P., Byun J., Takeshita J., Heinecke J.W. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 23522. doi 10.1074/jbc.M303928200
- Isobe Y., Tobe M., Inoue Y., Isobe M., Tsuchiya M., Hayashi H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4933. doi 10.1016/j.bmc.2003.09.012
- Ren H., Yang Y., Lin J., Qi Y., Zhang Y. *Front. Chem. China.* **2008**, *3*, 152. doi 10.1007/s11458-008-0029-9
- Li D.-Z., Zhang Q.-Z., Wang C.-Y., Zhang Y.-L., Li X.-Y., Huang J.-T., Liu H.-Y., Fu Z.-D., Song H.-X., Lin J.-P., Ji T.-F., Pan X.-D. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 1235. doi 10.1016/j.ejmech.2016.11.013
- Касрадзе В.Г., Игнатъева И.Б., Хуснутдинов Р.А., Супоницкий К.Ю., Антипин М.Ю., Юнусов М.С. *ХТС.* **2012**, *7*, 1095. [Kasradze V.G., Ignatyeva I.B., Khusnutdinov R.A., Saponitskii K.Yu., Antipin M.Yu., Yunusov M.S., *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1018.] doi 10.1007/s10593-012-1094-z
- 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
- Chernikova I.B., Khursan S.L., Yunusov M.S., Yumagulov R.A. *Mendeleev Comm.* **2015**, *25*, 221. doi 10.1016/j.mencom.2015.05.022
- Chernikova I.B., Khursan S.L., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 568. doi 10.1007/s10593-015-1737-y0

9. Черникова И.Б., Юнусов М.С. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 804. [Chernikova I.B., Yunusov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 810.] doi 10.1134/S1070428018050275
10. Черникова И.Б., Сагадатов И.З., Юнусов М.С., Талипов Р.Ф. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 380. [Chernikova I.B., Sagadatova I.Z., Yunusov M.S., Talipov R.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 325.] doi 10.1134/S1070428019030084
11. Casnati G., Ricca A. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 327. doi 10.1016/S0040-4039(00)71543-7
12. Benn M.H. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 2393. doi 10.1139/v64-352
13. Avogadro L., Tavolo G. *Gazz. Chim. Ital.* **1925**, *55*, 323.
14. Johnson J.E., Ghafouripour A., Huag Y.K., Cordes A.W., Pennington W.T., Exner O. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 993. doi 10.1021/jo00207a017
15. Hu Zh.-B., Luo H.-A., Wang X.-G., Huang M.-Zh., Huang L., Pang H.-L., Mao C.-H., Pei H., Huang C.-Q., Sun J., Liu P.-L., Liu A.-P. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2014**, *35*, 1073. doi 10.5012/bkcs.2014.35.4.1073
16. Оглобин К.А. *ЖОХ.* **1959**, *29*, 1752.
17. Johnson J.E., Cornell S.C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4144. doi 10.1021/jo01309a015
18. Ulrich H. *The Chemistry of Imidoyl Halides*, New York: Plenum Press, 1968. doi 10.1007/978-1-4684-8947-7
19. Yu Z.-X., Caramella P., Houk K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15420. doi 10.1021/ja037325a
20. Domow A., Fischer K. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 72. doi 10.1002/cber.19660990112
21. Wiley R.H., Yamamoto Yu. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1906. doi 10.1021/jo01081a020

Chemical Properties of 5-Carbaldoxime-6-methyluracil

I. B. Chernikova*, S. L. Khursan, L. V. Spirikhin, and M. S. Yunusov

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision on the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71

**e-mail: inna.b.chernikova@yandex.ru*

Received February 22, 2019; revised February 28, 2019; accepted May 15, 2019

Oxidative chlorination of 5-carbaldoxime-6-methyluracil in a two-phase system gave *N*-hydroxy-6-methyluracil-5-carboximidoyl chloride, whereas bromination of 5-carbaldoxime-6-methyluracil resulted in *ipso*-substitution products, 5-bromo-6-methyluracil and 5,5-dibromo-6-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydrouracil. The reaction of 5-carbaldoxime-6-methyluracil with Ac₂O gives 5-cyano-6-methyluracil or an *O*-acetyl derivative, depending on the temperature. The reaction of *N*-hydroxy-6-methyluracil-5-carboximidoyl chloride with acetic acid at 100°C or with KI in acetone under reflux conditions gave a hydroxamic acid containing a uracil moiety. The corresponding methyl ester and amide of the hydroxamic acid were synthesized in high yields. Quaternary ammonium salts were obtained by reactions of *N*-hydroxy-6-methyluracil-5-carboximidoyl chloride with tertiary heterocyclic aromatic amines.

Keywords: 6-methyluracil, 5-carbaldoxime-6-methyluracil, halogenation, nucleophilic substitution, cycloaddition