

УДК 547.854.4

DOI: 10.31040/2222-8349-2020-0-1-45-49

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ В РЯДУ УРАЦИЛА

© И.Б. Черникова, М.С. Юнусов

В настоящее время широко изучены оксипроизводные пиримидинов, так как тимин и урацил обнаружены в качестве оснований в ДНК и РНК соответственно. Двойная связь в таких соединениях с двумя кислородными заместителями подобна енамидной двойной связи, электрофильное замещение в данном случае протекает значительно легче. Так, например, урацил можно легко превратить в соответствующее бромпроизводное.

Интерес к 5-галогенпроизводным урацила обусловлен с одной стороны тем, что они являются удобными синтонами для синтеза различных функционализированных пиримидинов. С другой стороны, они проявляют разнообразную физиологическую активность и применяются в медицине [1] и сельском хозяйстве [2]. Также следует отметить, что 5-галогенурацилы продуцируются *in vivo* при различных воспалительных процессах. В человеческом организме при хроническом воспалительном процессе под действием миелопероксидазы происходит образование H_2O_2 из супероксидов, которая приводит к окислению ионов хлора до $HOCl$ и Cl_2 , взаимодействующих в дальнейшем с урацилом, продуцируя 5-хлорурацил. Аналогично образуется и 5-бромуррацил. Образовавшиеся 5-галогенурацилы, имея заместитель в 5-м положении, могут встраиваться в молекулу ДНК при биосинтезе вместо тимина, приводя тем самым к мутациям и в дальнейшем – к онкологическим заболеваниям [1, 3].

В настоящем сообщении обобщены результаты, полученные нами в последние годы по окислительному галогенированию урацилов системой H_2O_2 - $KNaI$ в кислых условиях.

Известно, что окислительная способность H_2O_2 в кислых условиях возрастает [4]. В литературе высказано мнение, что гидроксиллирующим агентом углеводородов (алифатических и ароматических) является ион гидроксония HO^+ , образующийся из H_2O_2 в 80% H_2SO_4 [4, 5]. Вероятно, ион гидроксония, образование которого следует ожидать, должен быть сильным окислительным агентом и является причиной повышения окислительных свойств H_2O_2 в кислой среде. Однако квантово-химические расчеты не подтверждают образование иона гидроксония в кислой среде.

Ключевые слова: 6-метилурацил, 5-фторурацил, галогенирование, электрофильное замещение, *in situ*-замещение.

Хлорирование и бромирование 6-метилурацила (**1**) в зависимости от концентрации используемой H_2SO_4 (5–50%) или ее замена на $AcOH$ может приводить к 5-моногоалоген-

или 5,5-дигалогенпроизводным 6-метилурацила (**5-6**) с хорошим выходом (рис. 1). В случае иодирования возможно образование только 5-иод-6-метилурацила (**2**) [6].

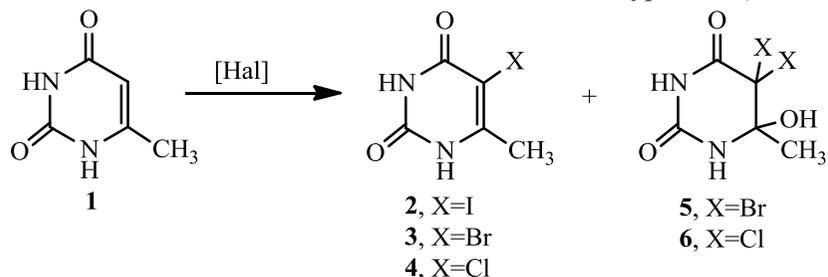


Рис. 1. Галогенирование 6-метилурацила

ЧЕРНИКОВА Инна Борисовна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: chernikovaib@anrb.ru

ЮНУСОВ Марат Сабирович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: msyunusov@anrb.ru

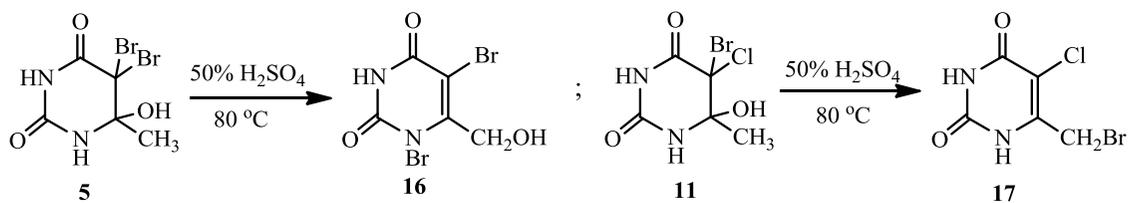


Рис. 6. Образование продуктов **16** и **17**

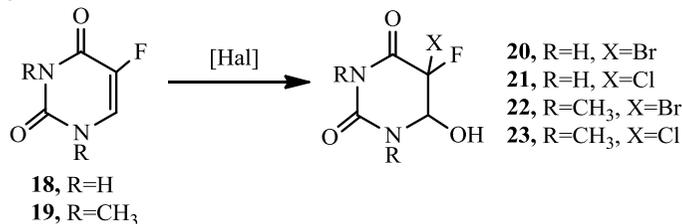


Рис. 7. Синтез производных **20-23**

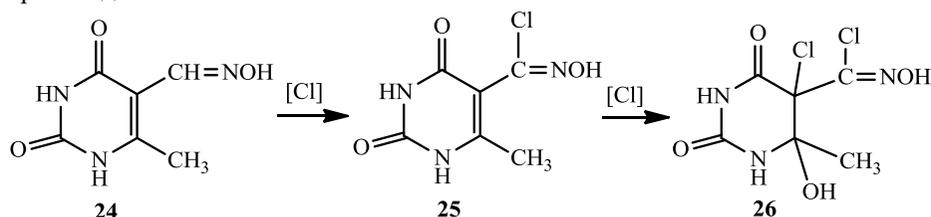


Рис. 8. Превращения 5-карбальдоксим-6-метилурацила **24**

Галоидпроизводные (**20-23**), содержащие атом F при C-5, были получены из 5-фтор- (**18**) и 1,3-диметил-5-фторурацила (**19**) (рис. 7) [10, 11].

5-Карбальдоксим-6-метилурацил (**24**) оказался инертен к хлорированию в условиях окислительного галогенирования в 20% H_2SO_4 , а бромирование в аналогичных условиях протекает как *ипсо*-замещение и приводит к образованию моно- (**3**) и дибромпроизводных 6-метилурацила (**5**) [12]. Однако хлорирование 5-карбальдоксим-6-метилурацила в двухфазной системе с хорошим выходом привело к хлорангидриду гидроксимовой кислоты (**25**) [13]. Соединение **25** при хлорировании Cl_2 в $CHCl_3$ приводит с хорошим выходом к продукту галогенирования по 5-положению (**26**) (рис. 8) [12].

Таким образом, в данной работе собраны сведения о методах синтеза 5-галоген- и 5,5-дигалогенпроизводных пиримидинового ряда путем окислительного галогенирования с применением недорогого и экологически чистого окислителя – перекиси водорода. Показано, что для 5-замещенных урацилов реакция электрофильного *ипсо*-замещения достаточно характерна.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН по теме «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных

соединений» (№ гос. регистрации АААА-А20-120012090026-9).

Литература

1. Takeshita J., Byun J., Nhan T.Q., Pritchard D.K., Pennathur S., Schwartz S.M., Chait A., Heinecke J.W. Myeloperoxidase generates 5-chlorouracil in human atherosclerotic tissue // J. Biol. Chem. 2006. V. 281, № 6. P. 3096–3104.
2. Ren H., Yang Y., Lin J., Qi Y., Zhang Y. Synthesis and characterization of 5-bromo-3-sec-butyl-6-methyluracil // Front. Chem. China. 2008. V. 3, № 2. P. 152–156.
3. Henderson J.P., Byun J., Takeshita J., Heinecke J.W. Phagocytes produce 5-chlorouracil and 5-bromouracil, two mutagenic products of myeloperoxidase, in human inflammatory tissue // J. Biol. Chem. 2003. V. 278, № 26. P. 23522–23528.
4. Рудаков Е.С., Луцьк А.И., Суйко С.Ю. Кинетика и субстратная селективность насыщенных углеводородов сернокислотными растворами $(NH_4)_2S_2O_8$ и H_2O_2 // Украинский хим. журн. 1983. Т. 49, № 9. С. 970–977.
5. Рудаков Е.С., Лобачев В.Л. Кинетика и субстратная селективность гидроксирования алкилбензолов в растворах H_2O_2 – серная кислота // Украинский хим. журн. 1985. Т. 51, № 10. С. 1061–1066.
6. Kasradze V.G., Ignatyeva I.B., Khusnutdinov R.A., Suponitsky K.Yu., Antipin M.Yu., Yunusov M.S. Theoxidative halogenations of 6-methyluracil // Chem. Heterocyclic Compd. 2012. V. 48. P. 1018–1027.
7. Tee O.S., Banerjee S. Mechanisms of bromination of uracil derivatives. 4. Formation of adducts in

acidic aqueous solutions and their dehydration to 5-bromouracils // *Can. J. Chem.* 1979. V. 57, № 6. P. 626–634.

8. Chernikova I.B., Khursan S.L., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Electrophilic *ipso*-substitution in uracil derivatives // *Russian Chem. Bull.* 2013. V. 62. P. 2445–2453.

9. Chernikova I.B., Spirikhin L.V., Abdullin M.F., Yunusov M.S. Reaction of halogenated uracils with KI // *Chem. Nat. Compd.* 2017. V. 53, № 6. P. 1141–1143.

10. Chernikova I.B., Khursan S.L., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. 5-Fluoro-5-halo- and 5-fluoro-5-nitro-substituted uracil derivatives. Syntheses and structure // *Chem. Heterocyclic Compd.* 2015. V. 51. P. 568–572.

11. Chernikova I.B., Khursan S.L., Erokin M.Yu., Yunusov M.S. Synthesis of C5-C6 derivatives of 1,3-dimethyl-5-fluorouracil and 5-fluorouracil. Screening for antiviral activity // *Pharmaceutical Chemistry J.* 2019. V. 53. P. 108–112.

12. Chernikova I.B., Sagadatova I.Z., Yunusov M.S., Talipov R.F. Synthesis of new *N*-hydroxy-6-methyluracil-5-carboximidoyl chloride derivatives // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. V. 55, № 3. P. 325–329.

13. Черникова И.Б., Хурсан С.Л., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. Химические свойства 5-карбальдоксим-6-метилурацила // *Журн. орган. химии.* 2019. Т. 55, № 9. В печати.

References

1. Takeshita J., Byun J., Nhan T.Q., Pritchard D.K., Pennathur S., Schwartz S.M., Chait A., Heinecke J.W. Myeloperoxidase generates 5-chlorouracil in human atherosclerotic tissue. *J. Biol. Chem.*, 2006, vol. 281, no. 6, pp. 3096–3104.

2. Ren H., Yang Y., Lin J., Qi Y., Zhang Y. Synthesis and characterization of 5-bromo-3-sec-butyl-6-methyluracil. *Front. Chem. China*, 2008, vol. 3, no. 2, pp. 152–156.

3. Henderson J.P., Byun J., Takeshita J., Heinecke J.W. Phagocytes produce 5-chlorouracil and 5-bromouracil, two mutagenic products of myeloperoxidase, in human inflammatory tissue. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 26, pp. 23522–23528.

4. Rudakov E.S., Lutsyk A.I., Suiko S.Yu. Kinetics and substrate selectivity of saturated hydrocarbons with sulfuric acid solutions (NH₄)₂S₂O₈ and H₂O₂. *Ukrainian Chem. Journal*, 1983, vol. 49, no. 9, pp. 970–977.

5. Rudakov E.S., Lobachev V.L. Kinetics and substrate selectivity of hydroxylation of alkylbenzenes in solutions of H₂O₂ – sulfuric acid. *Ukrainian Chemical Journal*, 1985, vol. 51, no. 10, pp. 1061–1066.

6. Kasradze V.G., Ignatyeva I.B., Khusnutdinov R.A., Suponitsky K.Yu., Antipin M.Yu., Yunusov M.S. Theoxidative halogenation of 6-methyluracil. *Chem. Heterocyclic Compd.*, 2012, vol. 48, pp. 1018–1027.

7. Tee O.S., Banerjee S. Mechanisms of bromination of uracil derivatives. 4. Formation of adducts in acidic aqueous solutions and their dehydration to 5-bromouracils. *Can. J. Chem.*, 1979, vol. 57, no. 6, pp. 626–634.

8. Chernikova I.B., Khursan S.L., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Electrophilic *ipso*-substitution in uracil derivatives. *Russ. Chem. Bull.*, 2013, vol. 62, pp. 2445–2453.

9. Chernikova I.B., Spirikhin L.V., Abdullin M.F., Yunusov M.S. Reaction of halogenated uracils with KI. *Chem. Nat. Compd.*, 2017, vol. 53, no. 6, pp. 1141–1143.

10. Chernikova I.B., Khursan S.L., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. 5-Fluoro-5-halo- and 5-fluoro-5-nitro-substituted uracil derivatives. Syntheses and structure // *Chem. Heterocyclic Compd.*, 2015, vol. 51, pp. 568–572.

11. Chernikova I.B., Khursan S.L., Erokin M.Yu., Yunusov M.S. Synthesis of C5-C6 derivatives of 1,3-dimethyl-5-fluorouracil and 5-fluorouracil. Screening for antiviral activity. *Pharm. Chem. J.*, 2019, vol. 53, pp. 108–112.

12. Chernikova I.B., Sagadatova I.Z., Yunusov M.S., Talipov R.F. Synthesis of new *N*-hydroxy-6-methyluracil-5-carboximidoyl chloride derivatives. *Russ. J. Org. Chem.*, 2019, vol. 55, no. 3, pp. 325–329.

13. Chernikova I.B., Khursan S.L., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Chemical properties of 5-carbaldoxime-6-methyluracil. *Russ. J. Org. Chem.*, 2019, vol. 55, no. 9. In press.

FEATURES OF OXIDATIVE HALOGENATION IN A SERIES OF URACIL

© I.B. Chernikova, M. S. Yunusov

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

Currently, widely studied pyrimidine oxy derivatives, as thymine and uracil found as bases in DNA and RNA, respectively. The double bond in such compounds with two oxygen substituents is similar to the enamide double bond, the electrophilic substitution in this case is much easier. For example, uracil can be easily converted to a corresponding bromine derivative.

Interest in 5-halogen derivatives of uracil is due on the one hand to the fact that they are convenient synthons for the synthesis of various functionalized pyrimidines. On the other hand, they exhibit various physiological activities and are used in medicine [1] and agriculture [2]. It should also be noted that 5-halogenouracils are produced *in vivo* in various inflammatory processes. In the human body, in chronic inflammation under the action of myeloperoxidase, the formation of H_2O_2 from superoxides occurs, which leads to the oxidation of chlorine ions to HOCl and Cl_2 , interacting further with uracil, producing 5-chlorouracil. Similarly formed and 5-bromouracil. The resulting 5-halogenouracils, having a deputy in the 5th position, can be incorporated into the DNA molecule in the biosynthesis instead of thymine, thus to mutations and eventually to cancer [1, 3]. The article summarizes the results obtained in recent years on oxidative halogenation of uracils by H_2O_2 -KHal system under acidic conditions.

It is known that the oxidative potential of H_2O_2 increases under acidic conditions [4]. The literature suggests that the hydroxylating agent of hydrocarbons (aliphatic and aromatic) is the HO^+ hydroxonium ion formed from H_2O_2 in 80% H_2SO_4 [4, 5]. Probably, the hydroxonium ion, the formation of which should be expected, should be a strong oxidative agent and is the cause of increasing the oxidative properties of H_2O_2 in an acidic medium. However, quantum chemical calculations do not confirm the formation of hydroxonium ion in an acidic medium.

Key words: 6-methyluracil, 5-fluorouracil, halogenation, electrophilic substitution, *ipso* substitution.