

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

-----  
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ

На правах рукопису

КЛЮЧКО

Світлана Вікторівна

УДК 547.854

**АМІДОАЛКІЛЮВАННЯ ГІДРОКСИ - ТА  
МЕРКАПТОПІРИМІДИНІВ**

02.00.10 - біоорганічна хімія, хімія природних та  
фізіологічно активних речовин

**А в т о р е ф е р а т**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Київ - 1995

Робота виконана у відділі *хімії біоорганічних сполук*  
гетероциклічних основ Інституту **ЛНБ України ім.В.Стефаніка**  
нафтохімії



00761417 (Q)

Наукові керівники: доктор *хімії*  
професор Б.С. Драч  
кандидат хімічних наук  
Л.П. Приказчикова

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук  
М.М. Романов  
кандидат хімічних наук  
Т.О. Дашевська

Провідна установа: Київський університет  
ім.Тараса Шевченка

Захист відбудеться "24" листопада 1995 р.  
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.01.80.01 в  
Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України  
(253660, м. Київ-94, вул.Мурманська,1).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Інституту  
біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (253660, Київ-  
94, вул.Мурманська,1).

Автореферат розісланий "20" листопада 1995 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради *Федоряк* Д.М. Федоряк

ЛНБ ім. В. Стефаніка  
АН України

## 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність. Деякі гідрокси- та амінопохідні піримідину відіграють винятково важливу роль в біологічних процесах, оскільки вони входять до складу нуклеїнових кислот, а також вітамінів і коензимів. Серед синтетичних аналогів природних піримідинових основ також знайдені біорегулятори широкого спектру дії. Тому зрозуміла зацікавленість до хімічної модифікації тих похідних піримідину, що лежать в основі найбільш ефективних біологічно активних препаратів і в тому числі нуклеозидів. Як правило, природні та синтетичні нуклеозиди містять фрагмент  $>N-\overset{\cdot}{C}-O-$ , з котрим зв'язана їх здатність до гідролізу. Аналоги таких нуклеозидів з характерним фрагментом  $>N-\overset{\cdot}{C}-N<$  майже не були вивчені і здавалось доцільним використати для їх синтезу простий підхід - пряме амідоалкілювання найважливіших гідроксипіримідинів.

Ступінь дослідженості тематики. Взаємодія вільних піримідинових основ з амідоалкілюючими агентами, що містять фрагмент  $-CH_2C(=O)NH-$ , до наших робіт не вивчалась. Відомі лише роботи присвячені амідоалкілюванню силільних похідних урацилу та його аналогів (ЖОХ, 1987, 57, №6, 1315-1321; ЖОХ, 1990, 60, №6, 1390-1395). Однак в цих роботах не розглядаються фактори, що впливають на напрямок амідоалкілювання, а також не обговорюється можливість подальшої хімічної модифікації одержаних продуктів. Амідоалкілювання монофункціональних похідних піримідину, а також тіоаналогів урацилу взагалі не вивчалось.

Мета роботи полягала в систематичному дослідженні амідоалкілювання найважливіших гідрокси- та меркаптопіриміди-

нів, котре можна розглядати як простий підхід до синтезу своєрідних аналогів нуклеозидів - потенційних біорегуляторів.

Завдання дослідження. Для досягнення мети роботи необхідно було розв'язати такі задачі:

- а) дослідити взаємодію ряду гідроксипіримідинів і їх тіоаналогів з різними амідоалкілюючими агентами;
- б) вивчити вплив різних факторів на регіоселективність амідоалкілювання;
- в) вивчити ті хімічні перетворення продуктів амідоалкілювання, які приводять до нових похідних піримідину;
- г) дослідити різні види біоактивності N- і S-амідоалкільних похідних піримідинових основ для того, щоб знайти ефективні препарати.

Наукова новизна роботи. Вперше проведено систематичне дослідження взаємодії ряду гідрокси(меркапто)піримідинів з різними амідоалкілюючими агентами, які містять реакційноздатні групи:  $>CC(=O)NHCO-$  і  $>C-N-C(=O)-$ , що дозволило одержати чимало нових N-, S-, O- і C-амідоалкільних похідних піримідинових основ.

Показано, що таке амідоалкілювання нерідко проходить більш направлено, чим алкілювання, а його регіоселективність суттєво залежить від "жорсткості" нуклеофільних центрів субстрату, будови піримідинової основи, природи амідоалкілюючого агента та умов реакції.

Знайдено, що одну з найбільш типових амідоалкільних груп  $C_6H_5CONHCH_2CCl_3$  - зручно використовувати як захисну групу в синтезі важкодоступних N-3-глікозидних похідних урацилу.

Виявлено, що продукти конденсації урацилу і N-( $\alpha$ -хлор -

фенацил)амідів легко перетворюються в невідомі раніше похідні 1-(оксазол-4-іл)урацилу та 1-(тіазол-4-іл)-4-тіоурацилу.

Біологічні випробування N-амідоалкільних похідних урацилу, 5-фторурацилу, тиміну та їх аналогів показали наявність серед них препаратів з антибластичною, рістрегулюючою та інсектицидною активністю, що показує перспективність пошуку ефективних біорегуляторів в ряду синтетичних аналогів нуклеозидів з фрагментом >N-C-N<.

Практична значимість роботи полягає в розробці препаративних регіоселективних синтезів більше 70 нових N-,O-,S- і C-амідоалкільних похідних піримідинових основ. В практику нуклеозидних синтезів введена нова захисна 1-бензоіламіно-2,2,2-трихлоретильна група. Показана перспективність пошуку ефективних біорегуляторів в ряду синтетичних аналогів нуклеозидів, що містять фрагмент >N-C-N<.

Апробація роботи. Основні результати дослідження доповідались на XVI Українській конференції з органічної хімії (Тернопіль, 1992 р.) а також на III і IV конференціях з біоорганічної хімії та нафтохімії (Київ, 1988 і 1991 рр.).

Публікації. По темі дисертації опубліковано 9 статей.

Об'єм та структура роботи. Дисертаційна робота викладена на 150 стор. машинопису і складається зі вступу, трьох глав, додатку, висновків і списку літератури, що включає 181 найменування. В роботі є 38 таблиць, 10 схем і 18 малюнків.

Перша глава - огляд літератури з алкілювання гідрокси-та меркалопіримідинів. В другій і третій главах викладаються і обговорюються результати власних досліджень амідоалкілювання гідрокси(меркало)піримідинів. У додатку наведені дані про біологічну активність одержаних сполук.

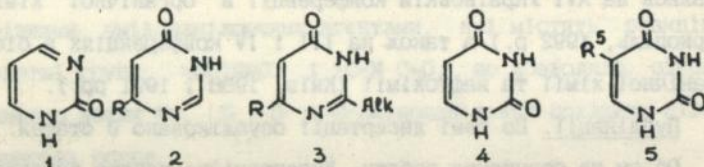
Конкретний особистий вклад дисертанта. Експериментальна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови синтезованих сполук зроблені особисто дисертантом.

Методи дослідження. Для доказу будови багатьох нових похідних піримідинових основ широко використовувались різні синтетичні підходи, а також дані ІЧ, УФ, ЯКР<sup>35</sup>Сі, ЯМР<sup>1</sup>Н та <sup>13</sup>С спектроскопії.

## II. ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

### II.1. АМІДОАЛКІЛЮВАННЯ МОНО-, ДИГІДРОКСИПІРИМІДИНІВ ТА ЇХ ТІОАНАЛОГІВ

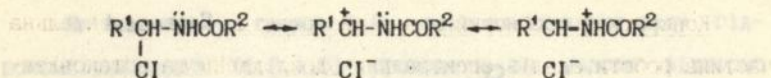
Для вивчення амідоалкілювання нами використані моногідроксипіримідини (1-3) і дигідроксипіримідини (4,5), що наведені нижче у вигляді більш вигідних оксо-форм:



R- H, CH<sub>3</sub>; R<sup>5</sup>- H, CH<sub>3</sub>, F; Alk- CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH.

Вибір об'єктів не є випадковим, оскільки ми використовували піримідинові основи нуклеїнових кислот і їх найпростіші аналоги.

Як амідоалкілюючі засоби застосовувались різні  $\alpha$ -хлоралкіламіди карбонових кислот, котрим притаманні такі граничні структури:

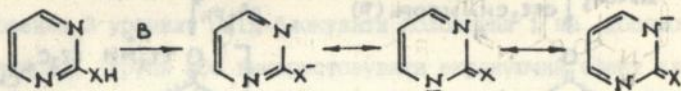


$\text{R}^1$  - H,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ ;  $\text{R}^2$  - H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , *p*- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 2-фурил.

Атом хлору в цих електрофільних реагентах дуже рухливий, що обумовлено впливом на зв'язок C-Cl неподіленої електронної пари азоту, яка хоч і знаходиться в кон'югації в карбонільною групою, але все ж таки суттєво впливає на рухливість атома хлору внаслідок  $\alpha$ -ефекту.

Крім  $\alpha$ -хлоралкіламідів, використовувався також N-бензоїлхлоральмін - надзвичайно сильний амідолкілюючий агент.

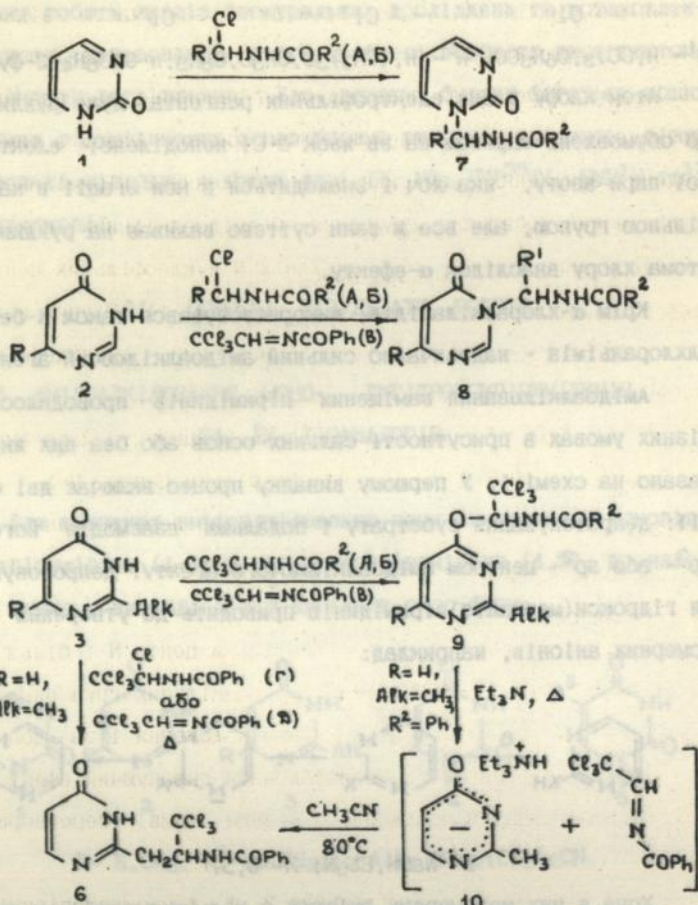
Амідолкілювання заміщених піримідинів проводилось в різних умовах в присутності сильних основ або без них як показано на схемі 1. У першому випадку процес включає дві стадії: депротонування субстрату і подальша взаємодія його в  $sp^3$ - або  $sp^2$ - центром амідолкілюючого агента. Депротонування гідрокси(меркапто)піримідинів приводить до утворення мезомерних аніонів, наприклад:



B- NaOH,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; X- O, S.

Хоча в цих мезомерних аніонах є кілька реакційних центрів, їх амідолкілювання - більш направлений процес, ніж алкілювання, яке було добре вивчено раніше.

Основні фактори, що контролюють напрямок такого амідолкілювання: структура піримідинової основи, "жорсткість" нуклеофільних центрів в проміжних амбідентних субстратах, природа амідолкілюючого агента, а також умови реакції.



R = H, CH<sub>3</sub>; R' = H, CCl<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO; R<sup>2</sup> = H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
n-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-фурфил

Способи амідоалкілювання:

A: R'CH<sub>2</sub>NHCO-R<sup>2</sup>, NaOH, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=O/H<sub>2</sub>O, 0°C;

B: R'CH<sub>2</sub>NHCO-R<sup>2</sup>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, 20°C

B: CCl<sub>3</sub>CH=NCOPh, CH<sub>3</sub>CN, 20°C

Г: CCl<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-Ph, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, 80°C

Д: CCl<sub>3</sub>CH=NCOPh, CH<sub>3</sub>CN, 80°C.

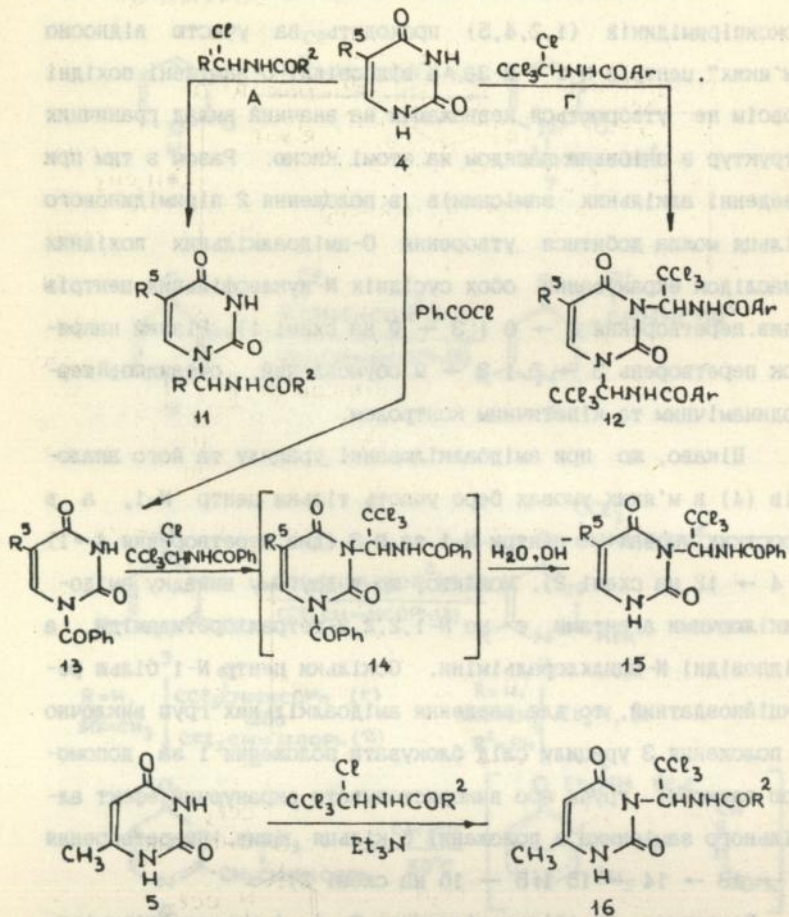
Як показано на схемах 1,2, амідоалкілювання ряду гідроксипіримідинів (1,2,4,5) проходить за участю відносно "м'яких" центрів N-1 і N-3, а відповідні O-заміщені похідні зовсім не утворюються незважаючи на значний вклад граничних структур з аніонним зарядом на атомі кисню. Разом з тим при введенні алкільних замісників в положення 2 піримідинового кільця можна добитися утворення O-амідоалкільних похідних внаслідок екранування обох сусідніх N-нуклеофільних центрів (див. перетворення  $2 \rightarrow 8$  і  $3 \rightarrow 9$  на схемі 1). Різний напрямок перетворень  $3 \rightarrow 6$  і  $3 \rightarrow 9$  обумовлений, очевидно, термодинамічним та кінетичним контролем.

Цікаво, що при амідоалкілюванні урацилу та його аналогів (4) в м'яких умовах бере участь тільки центр N-1, а в жорстких умовах - центри N-1 та N-3 (див. перетворення  $4 \rightarrow 11$  і  $4 \rightarrow 12$  на схемі 2). Можливо, що у другому випадку амідоалкілюючими агентами є не N-1,2,2,2-тетрахлоретиламід, а відповідні N-ацилхлоральіміни. Оскільки центр N-1 більш реакційноздатний, то для введення амідоалкільних груп виключно в положення 3 урацилу слід блокувати положення 1 за допомогою захисної групи або використовувати екрануючий ефект алкільного замісника в положенні 6 кільця (див. перетворення  $4 \rightarrow 13 \rightarrow 14 \rightarrow 15$  і  $5 \rightarrow 16$  на схемі 2).

Зауважимо, що амідоалкілювання 2- і 4-меркаптопіримідинів суттєво відрізняється від їх гідроксианалогів, оскільки торкається виключно найбільш "м'якого" S-нуклеофільного центру.

Більш складно взаємодіє з амідоалкілюючими агентами 2-тіоурацил (див. схему 3). Його амідоалкілювання в різних умовах приводить до утворення N-, S- та O-заміщених похідних.

Схема 2

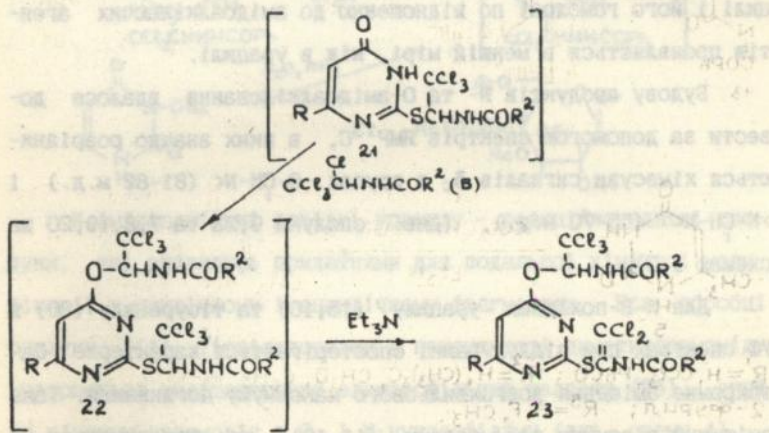
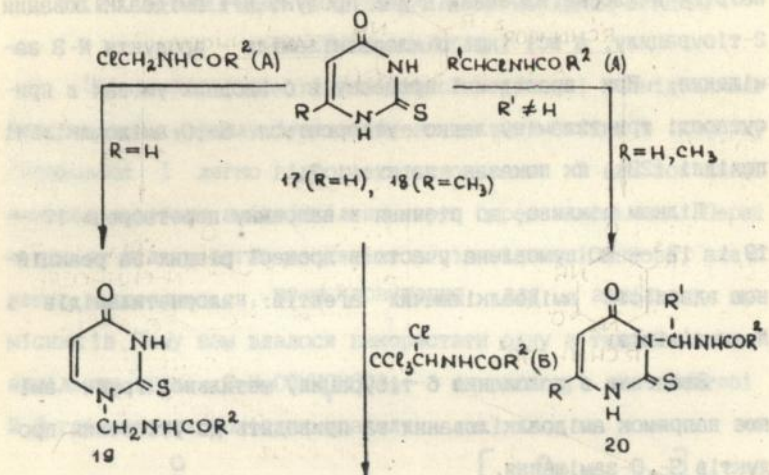


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CCl}_3, \text{PhCO}; \text{R}^2 = \text{H}, (\text{CH}_3)_3\text{C}, \text{CH}_3\text{O}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{p-ClC}_6\text{H}_4,$   
 $2\text{-фурил}; \text{R}^5 = \text{H}, \text{F}, \text{CH}_3.$

Способи амідоалкілювання:

A:  $\text{R}^1\text{CHClNHCOR}^2, \text{NaOH}, (\text{CH}_3)_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}, 0^\circ\text{C};$

Г:  $\text{CCl}_3\text{CHClNHCOR}, \text{Et}_3\text{N}, \text{CH}_3\text{CN}, 80^\circ\text{C}.$



$\text{R}=\text{H, CH}_3; \text{R}'=\text{H, CCl}_3, \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}; \text{R}^2=\text{H, (CH}_3\text{)}_3\text{C, CH}_3\text{O, C}_6\text{H}_5, \text{n-C}_6\text{H}_4, \text{2-фурзил.}$

Способи амідоалкілювання:

- A :  $\text{R}'\text{CHNHCOR}^2, \text{NaOH}, (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}/\text{H}_2\text{O}, 0^\circ\text{C},$
- B :  $\text{R}'\text{CHNHCOR}^2, \text{Et}_3\text{N}, \text{CH}_3\text{CN}, 20^\circ\text{C}.$

В одних і тих же умовах при 0°C в присутності гідроксиду натрію N-хлорметилбензамід дає продукт N-1 амідоалкілювання 2-тіоурацилу, а всі інші  $\alpha$ -хлоралкіламіди - продукти N-3 заміщення. При проведенні процесу в безводних умовах в присутності триетиламіну легко утворюються S-,O-амідоалкільні похідні (23), як показано на схемі 3.

Цілком можливо, що різниця в напрямку перетворень 17  $\rightarrow$  19 і 17  $\rightarrow$  20 зумовлена участю в процесі різних за реакційною здатністю амідоалкілюючих агентів: хлорметиламідів і N-ацилімінів.

Введення в положення 6 тіоурацилу метильної групи змінює напрямок амідоалкілювання та приводить до утворення продуктів S-,O-заміщення.

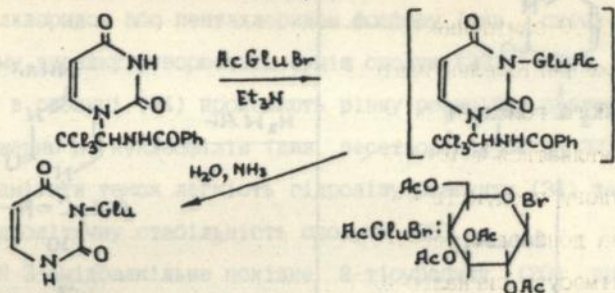
Отже регіоселективність нуклеофільних центрів в тіоурацилі і його гомолозі по відношенню до амідоалкілюючих агентів проявляється в меншій мірі, ніж в урацилі.

Будову продуктів N- та O-амідоалкілювання вдалося довести за допомогою спектрів ЯМР<sup>13</sup>C, в яких значно розрізняються хімієсуви сигналів  $\delta_c$  в групах -O-CH-N< (81-82 м.д.) і >N-CH-N< (65-70 м.д.), (див. сполуки 9,23 та 7,8,19,20 на схемах 1,3).

Для N-3-похідних урацилу (15,16) та тіоурацилу (20) в УФ спектрах при підлучуванні спостерігається характерне батохромне зміщення довгохвильового максимуму поглинання. Таке зміщення відсутнє для сполук (11,19), що погоджується з N-1-заміщенням. Нарешті, основним критерієм віднесення сполук (23) до тіольної структури є величини хімієсубів сигналів  $\delta_{c-2}$  в спектрах ЯМР<sup>13</sup>C (157-168 м.д. для -C-SR та 175-178 м.д. для >C-S).

## 11.2. ПЕРЕТВОРЕННЯ N-АМІДОАЛКІЛЬНИХ ПОХІДНИХ УРАЦИЛУ ТА ЙОГО АНАЛОГІВ

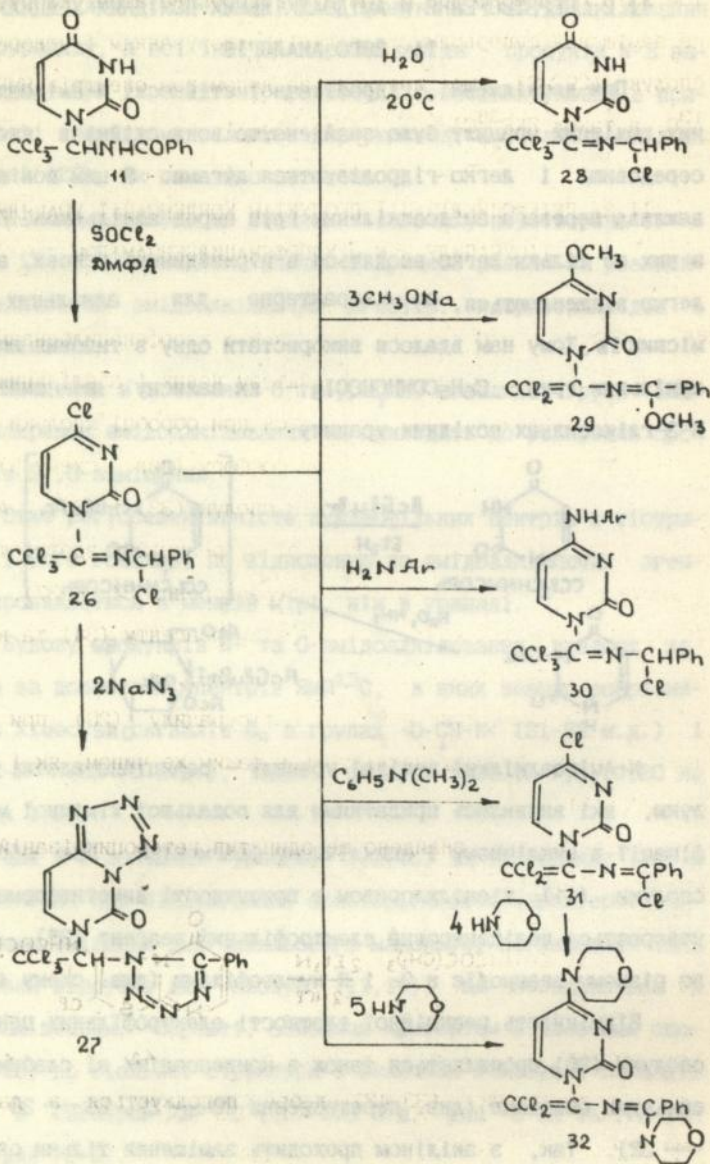
При дослідженні гідролітичної стійкості N-амідоалкільних похідних урацилу було знайдено, що вони стійкі в кислому середовищі і легко гідролізуються лугами. З цим пов'язана важлива перевага амідоалкільних груп перед алкільними. Перші з них не тільки легко вводяться в піримідинові основи, але й легко відщеплюються, що не характерно для алкільних замісників. Тому нам вдалося використати одну з типових амідоалкільних груп -  $C_6H_5CONHCHCCl_3$  - як захисну в синтезі N-3-глікозидних похідних урацилу.



N-Амідоалкільні похідні урацилу - реакційно здатні сполуки, які виявились придатними для подальшої хімічної модифікації в циклічному і ациклічному фрагментах. При обробці сполуки (11) тіонілхлоридом в присутності диметилформаміду утворюється поліцентровий електрофільний реагент (26), який по різному взаємодіє з O- і N-нуклеофілами (див. схему 4).

Відмінність реакційної здатності електрофільних центрів сполуки (26) проявляється також в конденсаціях зі слабкими та сильними основами (див. перетворення  $26 \rightarrow 29$ ,  $26 \rightarrow 30$  і  $26 \rightarrow 32$ ). Так, з аніліном проходить заміщення тільки одного

Схема 4



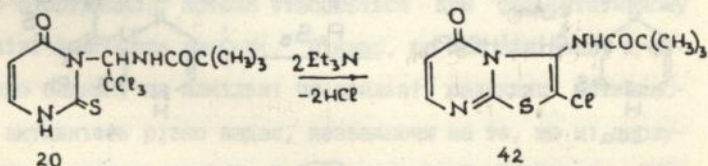
атома хлору в положенні 4 кільця, а при взаємодії з метилатом натрію та морфоліном заміщуються обидва атоми хлору. Таке заміщення супроводжується дегідрохлоруванням і утворенням сполук (29,32), що доведено за допомогою спектрів ЯМР<sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C, а також ЯКР<sup>35</sup>Cl.

### 11.3. ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ ПРОДУКТІВ КОНДЕНСАЦІЇ УРАЦИЛУ ТА ТІОУРАЦИЛУ З N- $\alpha$ -ХЛОРФЕНАЦИЛБЕНЗАМІДОМ

Продукт взаємодії урацилу з N- $\alpha$ -хлорфенацилбензамідом виявився цікавим об'єктом для синтезу нових 1-азолільних похідних піримідину, які утворюються при обробці сполуки (11) тіонілхлоридом або пентахлоридом фосфору (див. схему 5). У першому випадку утворюється суміш сполук (33) і (34). Атоми хлору в сполуці (34) проявляють різну реакційну здатність по відношенню до нуклеофілів (див. перетворення 34  $\rightarrow$  37). Варто відмітити також легкість гідролізу реагенту (34) та високу гідролітичну стабільність сполуки (33).

N-3-Амідоалкільне похідне 2-тіоурацилу (20) при дії пентасульфіді фосфору циклізується таким же чином, як і його аналог (11).

Разом з тим знайдено ще один тип гетероциклізацій подібних реагентів:

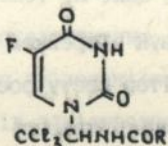


Будова сполук (33-42) добре погоджується з даними спектрів ГМР.



#### II.4. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ N-АМІДОАЛКІЛЬНИХ ПОХІДНИХ ГІДРОКСИПІРИМІДИНІВ

В результаті тестування ряду продуктів амідоалкілювання гідрокси(меркапто)піримідинів на різні види біорегуляції показано, що серед них є препарати з високою або помітною активністю. Так, дослідження похідних 5-фторурацилу загальної формули:



в Онкологічному центрі Російської Академії медичних наук показало, що їх антибластична активність суттєво залежить від природи ацильного залишку і зменшується в ряду:

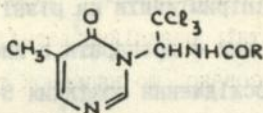
R-2-фурил >> феніл >> трет.-бутил.

Перший з цих препаратів виявився найбільш активним і відноситься до групи антиметаболітів, які будучи структурними аналогами піримідинових основ нуклеїнових кислот тормозять ріст і розвиток клітин пухлини.

Ймовірно, що в цьому препараті активною частиною молекули є 5-фторурацил, котрий утворюється при ферментативному гідролізі фрагмента >N-C-N<. Цікаво, що при заміщенні 2-фурильного залишку на алкільні чи арильні радикали антибластична активність різко падає, незважаючи на те, що ці сполуки мають у своєму складі 5-фторурацильний фрагмент. Отже структура амідоалкільного залишку суттєво впливає на здат-

ність транспорту препарату до пухлини, що заслуговує подальшого вивчення.

Серед N-3-амідоалкільних похідних 4-гідрокси-6-метилпіримідину, типу



досліджених канд.біол.наук Борейком В.К., вдалось знайти яскраво виражений інгібітор росту рослин (R- p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), котрий на проростках пшениці, квасолі та кукурудзи діє значно більш ефективно ніж еталонний препарат - гідрозид малеїнової кислоти.

Разом з тим певні N-1-амідоалкільні похідні урадили за даними канд.біол.наук Дячиної Ж.С. проявляють високу інсектицидну активність проти рисового довгоносика. Вони не поступаються у цьому виді біоактивності хлорофосу, але значно менш токсичні для теплокровних. Для них LD<sub>50</sub> > 3000 мг/кг, а для хлорофосу LD<sub>50</sub> - 560 мг/кг).

Не виключено, що пестицидні та рістрегулюючі властивості цих препаратів обумовлені вдалим поєднанням гідроксипіримідинового та поліхлоралкіламідного фрагментів.

Виявлення високої і різноманітної біоактивності серед продуктів амідоалкілювання гідроксипіримідинів вказує на перспективність пошуку ефективних біорегуляторів в ряду синтетичних аналогів нуклеозидів з фрагментом >N-C-N<.

### III. ВИСНОВКИ

1. Проведено систематичне дослідження взаємодії ряду гідрокси(меркапто)піримідинів з різними амідоалкілюючими агентами, що містять реакційноздатні фрагменти:  $\text{>CCl-NH-C-O}$  і  $\text{>C-N-C-O}$ . З'ясовано, що напрямок такого амідоалкілювання суттєво залежить від природи нуклеофільного субстрату, будови амідоалкільного реагенту та умов реакції. В ряді випадків цей процес є більш регіоселективним, ніж алкілювання.

2. Встановлено, що амідоалкілювання 2- і 4-гідроксипіримідинів, на відміну від алкілювання, проходить більш регіоселективно з участю відносно "м'яких" нуклеофільних центрів N-1 та N-3 відповідно. Разом з тим їх тіоаналоги дають тільки S-заміщені продукти.

3. Знайдено умови, при яких амідоалкілювання урацилу, 5-фторурацилу та тиміну можна здійснити з участю центру N-1 або N-3. Для введення амідоалкільних груп виключно в положення 3 потрібно блокувати центр N-1 за допомогою захисних груп або використати екрануючий ефект замісника в положенні 6 урацильного кільця.

4. Показано, що одна з найбільш типових амідоалкільних груп -  $\text{PhCONHCSSi}_3$  - не тільки легко вводиться в положення 1 урацилу, але й без труднощів відщеплюється при дії аміаку. Тому її вперше вдалося використати як зручну захисну групу в синтезі важкодоступних N-3-глікозидних похідних урацилу.

5. Знайдено, що обробка урацилу N-1,2,2,2-тетрахлорметилбензамідом, а потім тіонілхлоридом приводить до нового

похідного 2-гідрокси-4-хлорпіримідину, який містить в положенні 1 реакційноздатний фрагмент  $CCl_3C-NCHCIPh$  здатний своєрідно модифікуватися при дії рівних O- і N-нуклеофілів.

6. Показано, що продукти конденсації урацилу та тіоурацилу з N- $\alpha$ -хлорфенацилбензамідом легко конденсуються при дії тіонілхлориду або пентасульфиду фосфору з утворенням N-1- та N-3-азодільних похідних піримідинових основ, які в структурному відношенні подібні на фторафур.

7. Серед N-амідоалкільних похідних урацилу, 5-фторурацилу, тиміну та 4-гідрокси-6-метилпіримідину знайдені препарати з антибластичною, інсектицидною і рістрегулюючою активністю, що стимулює інтерес до їх подальшого вивчення.

ДІП ім. В. Стефаніва  
АН УРСР

IV. СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Хутова Б.М., Ключко С.В., Приказчикова Л.П., Драч В.С./Амидоалкилирование урацила и его аналогов//ДАН УССР.- 1989.-N12.-С.42-44.
2. Хутова Б.М., Ключко С.В., Приказчикова Л.П./Амидоалкилирование пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот//ХГС.- 1991.- N4.-С.512-515.
3. Приказчикова Л.П., Хутова Б.М., Ключко С.В. и др./Изучение цитотоксических и противоопухолевых свойств N-амидоалкильных производных гидроксипиримидинов//Сб.ФАН.-1991.-вып.23.-С.37-39.
4. Хутова Б.М., Дячина Ж.С., Ключко С.В., Приказчикова Л.П., Пономаренко С.П./Пестицидная активность N-амидоалкильных производных урацила, тимина и цитозина//Сб.ФАН.-1992.-вып.24.-С.61-64.
5. Ключко С.В., Хутова Б.М., Роженко А.Б. и др./Взаимодействие 2-тиоурацила с 1,2,2,2-тетрахлорэтиламидами карбоновых кислот//ХГС.-1992.-N1.-С.95-100.
6. Хутова Б.М., Ключко С.В., Романенко Е.А., Приказчикова Л.П., Драч В.С./Превращения N-амидоалкильных производных урацила//Укр.хим.журн.-1992.-Т.58,N5.-С.425-429.
7. Хутова Б.М., Ключко С.В., Приказчикова Л.П., Драч В.С./Гетероциклизации на основе 1-[бензоил(бензоиламино)метил]урацила//Укр.хим.журн.-1993.-Т.59,N10.-С.1067-1070.
8. Приказчикова Л.П., Рыбченко Л.И., Ключко С.В., Пироженко В.В., Драч В.С./Взаимодействие 2- и 4-гидроксипиримидинов с N-1,2,2,2-тетрахлорэтиламидами карбоновых кислот//ХГС.-1994.-N10.-С.1424-1428.
9. Ключко С.В., Хутова Б.М., Приказчикова Л.П./Амидоалкилирование 2- и 4-меркапто- и 2,4-димеркаптопиримидинов//ХГС.-1994.-N9.-С.1234-1238.

Ключко С.В. Амидоалкилирование гидрокси- и меркаптопиримидинов.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ. Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, Киев, 1995.

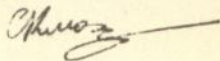
Защищается 9 научных работ, которые содержат данные о систематическом исследовании реакции амидоалкилирования гидрокси(меркапто)пиримидинов. Установлено, что амидоалкилирование гидроксипиримидинов протекает региоселективно по атомам азота. Их тиоаналоги амидоалкилируются исключительно по S-нуклеофильному центру. Найдено, что амидоалкильную группу можно использовать как защитную в синтезе труднодоступных N-3-гликозидных производных урацила. N-Амидоалкильные производные урацила и его аналогов удалось широко использовать для синтеза многих новых функциональнозамещённых пиримидиновых оснований.

Klyuchko S.V. Amidoalkylation of hydroxy- and mercaptopyrimidines.

Dissertation has been presented for the receiving the degree of the Candidate of Sciences (Chemistry). Speciality is 02.00.10. - Bioorganic chemistry, chemistry of Natural Substances. Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, 1995.

9 Scientific works, which contain the information about investigation of reaction of amidoalkylation hydroxy(mercapto)pyrimidines. It has been established, that amidoalkylation of hydroxypyrimidines go selected on atoms of nitrogen. Their thioanaloges have been amidoalkylate only on S-nucleophilic centre. It was found, that amidoalkylic group could be used as a protective group for synthesis of hard accessible N-3-derivatives of the uracil. It was showed synthetic possibility of use of N-amidoalkylic derivatives of uracil and its analoges.

Ключові слова: гідроксипіримідин, урацил, меркаптопиримидин, амідоалкілювання.



Підп. до друку 20 10 95 Формат 60x84/16 Папір офс Друк. офс.  
Друк. офс. Умовн. друк. арк. 11 Обл.-вид. арк. 08 Тир. 120  
Зам. 52894

---

Київська книжкова друкарня наукової книги. Київ, Б. Хмельницького, 19

44202

AB 33.315