

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 542.91+547.853.3

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

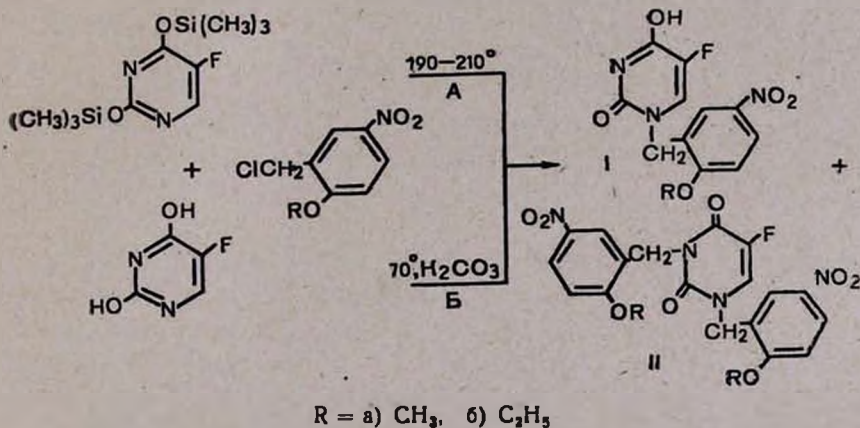
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ
 N-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-ФТОРУРАЦИЛОВ

Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЯН, В. Э. ХАЧАТРЯН и В. С. МИРЗОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 30 VI 1979

Ранее нами были синтезированы N_1 -алкоксибензилзамещенные 5-фторурацилы [1], среди которых были обнаружены соединения, обладающие высокой противоопухолевой активностью. В продолжение этих исследований осуществлен синтез новых производных 5-фторурацила I и II по следующей схеме:



Синтез соединений I и II проведен как сплавлением бис-триметилсилилокси-5-фторурацила [2] с 2-алкокси-5-нитробензилхлоридами [3] при температуре $190-210^\circ$ (метод А), так и нагреванием 5-фторурацила с соответствующим алкоксибензилхлоридом при температуре 70° в среде диметилсульфоксида в присутствии безводного углекислого калия (метод Б). В обоих случаях образуется смесь моно- и дизамещенного

5-фторурацила (I и II), которая легко разделяется обработкой водным раствором едкого натра (не растворимый в щелочи II отфильтровывают, а I выделяют из маточника подкислением соляной кислотой). Выход I и II как по методу А, так и Б одинаков, однако метод Б является наиболее приемлемым вследствие использования легкодоступных реагентов.

Строение I и II подтверждено данными масс-спектрометрии и элементным анализом (табл.).

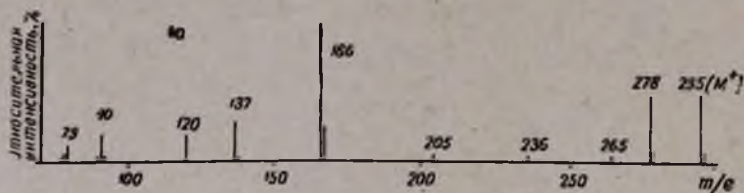


Рис.

На рисунке приведен масс-спектр соединения Ia, в котором пик молекулярного иона имеет среднюю интенсивность. Максимальным является пик с m/e 166, образование которого связано с разрывом N—C пиримидил-бензильной связи с сохранением положительного заряда на алкоксибензильном радикале.

Токсичность и противоопухолевая активность (саркома-45) синтезированных соединений исследованы в секторе радиобиологии МЗ Арм. ССР Папаяном и Охнян по описанному в литературе методу [4]. Соединения I и II обладают значительно более слабой токсичностью по сравнению с 5-фторурацилом, однако они почти не проявляют противоопухолевой активности.

Экспериментальная часть

Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в ионный источник. Чистота и индивидуальность определена ТСХ на пластинках «Силуфол УУ-254» в системе этилацетат—бензол, 10 : 1; проявление в УФ свете.

*N*₁- и *N*_{1,3}-бис(2-алкокси-5-нитробензил)-5-фторурацилы (I, II). Метод А. Смесь 2,74 г (0,01 моля) бис-триметилсилилокси-5-фторурацила и 0,01 моля соответствующего бензилхлорида нагревают в колбе Клайзена при 190—210° в течение 30 мин. При этом отгоняется около 1 г триметилхлорсилана. К еще горячей смеси добавляют 50 мл 10% водного раствора едкого натра, быстро фильтруют теплый раствор, кристаллы II промывают эфиром и перекристаллизовывают из спирта. Маточник подкисляют соляной кислотой до pH 3—4, выпавшие кристаллы I отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из спирта.

Метод Б. Смесь 1,3 г (0,01 моля) 5-фторурацила, 0,01 моля соответствующего бензилхлорида, 1,38 г (0,01 моля) безводного углекислого калия и 15 мл диметилсульфоксида нагревают до 70° в течение 30 мин.

К еще горячей смеси добавляют 50 мл 10% водного раствора едкого натра и проводят обработку аналогично предыдущему методу.

Таблица

N₁- и N_{1,3}-бис(2-алкокси-5-нитробензил)-5-фторурацилы

Соедине- ние	Выход, %	Т. пл., °C	R _f ^o	Найденно, %			Вычислено, %		
				С	Н	N	С	Н	N
Ia	49	269—270	0,67	48,44	4,39	14,45	48,82	4,41	14,23
Ib	54	212—213	0,71	50,37	4,26	13,90	50,49	3,91	13,59
IIa	25	206—207	0,81	54,21	3,92	12,59	54,42	3,88	12,69
IIb	16	198—199	0,84	53,86	4,15	11,21	54,10	4,33	11,47

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. Г. Мелик-Оганджян, Р. Г. Мирзоян, В. Э. Хачатрян, Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян, В. М. Охикян, С. А. Папоян, Хим.-фарм. ж., 12, 38 (1978).
2. Англ. пат. № 1080491, [С. А., 68P, 196109 (1968)].
3. P. Quelet, H. Coudanne, Bull. Soc. Chim. France, 1963, 2445.
4. В. А. Чернов, Методы экспериментальной химиотерапии», М., 1971, стр. 357.