

# ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

## III. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ $N_1$ -(ПИРИМИДИЛ-4)-5-ФТОРУРАЦИЛОВ

В. Э. ХАЧАТРЯН, Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫАН, В. С. МИРЗОЯН,  
 Ж. С. МАНУКЯН и С. А. ПАПОЯН

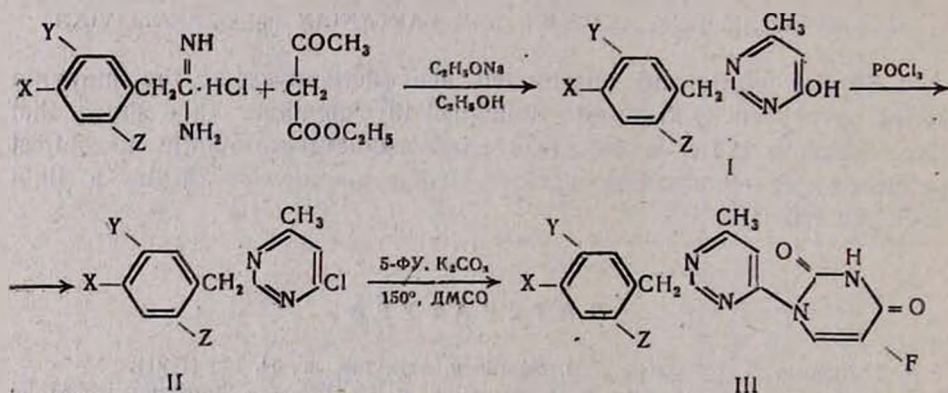
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна  
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 7 XII 1979

Синтезирован ряд  $N_1$ -(2-бензол-6-метилпиримидил-4)-5-фторурацилов. Исследованы ИК, ПМР, масс-спектры, токсичность и противоопухолевая активность полученных соединений.

Табл. 2, библи. ссылок 10.

В продолжение исследований по поиску малотоксичных противоопухолевых соединений среди N-замещенных 5-фторурацилов [1, 2] в настоящем сообщении описан синтез некоторых  $N_1$ -(пиримидил-4)-5-фторурацилов III по следующей схеме:



- а.  $\text{X}=\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{Y}=\text{Cl}$ ,  $\text{Z}=\text{H}$ , б.  $\text{X}=\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{Y}=\text{Br}$ ,  $\text{Z}=\text{H}$ , в.  $\text{X}=\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{Y}=\text{NO}_2$ ,  $\text{Z}=\text{H}$ ,  
 г.  $\text{X}=\text{H}$ ,  $\text{Y}=\text{Cl}$ ,  $\text{Z}=\text{CH}_3\text{O}$ , д.  $\text{X}=\text{H}$ ,  $\text{Y}=\text{Br}$ ,  $\text{Z}=\text{CH}_3\text{O}$ , е.  $\text{X}=\text{H}$ ,  $\text{Y}=\text{NO}_2$ ,  $\text{Z}=\text{CH}_3\text{O}$ ,  
 ж.  $\text{X}=\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{Y}=\text{Z}=\text{H}$

Гидрохлорид 2-метокси-5-нитрофенилацетамидина получен действием газообразного аммиака на этиловый иминоэфир, синтезированный пропусканием сухого хлористого водорода через эквимольную смесь 2-

метокси-5-нитробензилцианида [3] и этилового спирта. Аналогично из гидрохлорида этилового иминоэфира 3-нитро-4-метоксифенилуксусной кислоты [4] синтезирован соответствующий амидин. Остальные амидины получены по описанному в литературе методу [5—8].

Конденсацией замещенных метоксифенилацетамидинов с ацетоуксусным эфиром (нагревание 6—8 ч в среде абс. этанола и в присутствии этилата натрия) синтезированы 2-замещенные 4-окси-6-метилпиримидины I, которые под действием хлорокиси фосфора и в присутствии диметиланилина переведены в соответствующие хлорпроизводные II. 2-Замещенные 4-хлор-6-метилпиримидины (II) введены в реакцию с 5-фторурацилом в среде диметилсульфоксида в присутствии безводного углекислого калия. При нагревании этой смеси до 150° с 55—70% выходом образуются N<sub>1</sub>-(2-бензил-6-метилпиримидил-4)-5-фторурацилы (III).

Строение I—III подтверждено данными ИК, ПМР и масс-спектрометрии. Чистота и индивидуальность определена ТСХ и элементарным анализом (табл. 1,2).

В ИК спектрах соединений I—III присутствуют полосы поглощения в областях 1600 и 3080  $\text{см}^{-1}$ , характерные для бензольного ядра, и 1250  $\text{см}^{-1}$ —для метоксильной группы. Спектры 4-оксипиримидинов I содержат интенсивное поглощение при 1660—1680  $\text{см}^{-1}$ , соответствующее карбонильной группе. В этих спектрах почти отсутствуют полосы поглощения в областях 3300 (валентные колебания оксигруппы) и 1580  $\text{см}^{-1}$  (колебания ароматического пиримидинового ядра). Исходя из этих данных можно предположить, что 4-оксипиримидины I в кристаллическом состоянии существуют в виде оксо-таутомера с примесью окси-формы.

В спектрах 4-хлорпиримидинов II, как и следовало ожидать, сильно возрастает интенсивность поглощения пиримидинового ядра при 1575  $\text{см}^{-1}$ . В соединениях III карбонильным группам 5-фторурацила соответствует поглощение двух отдельных полос при 1680 и 1750  $\text{см}^{-1}$ , а частота 3190  $\text{см}^{-1}$  относится к валентным колебаниям NH-группы.

В ПМР спектрах II и III ароматические протоны бензольного кольца дают мультиплеты в области 7,38—6,75 м. д., характерные для 1,3,4- или 1,2,5-тризамещенных бензолов. Синглет (м. д) 2,45 относится к метильным протонам у C<sup>6</sup> пиримидинового ядра, 3,70—к метоксильной группе, 4,10—к метиленовым протонам бензильного радикала, 7,96—к протону у C<sup>6</sup> пиримидинового ядра. Кроме того, в спектрах соединений III имеются дублеты при 8,60 м. д., которые возникают вследствие взаимодействия протона у C<sup>6</sup> с атомом фтора 5-фторурацильного ядра.

Молекулярные веса I—III, определенные масс-спектрометрически, совпадают с молекулярными формулами этих соединений.

Токсичность и противоопухолевая активность III исследованы по описанному в литературе методу [9]. Полученные данные свидетельствуют о том, что эти соединения обладают значительно более слабой токсичностью по сравнению с 5-фторурацилом, причем N<sub>1</sub>-[2-(5-замещенные 2-метоксибензил)-6-метилпиримидил-4]-5-фторурацилы (IIIг-е) менее токсичны, чем изомерные им 3-замещенные-4-метоксибензилааналоги



(IIIa-в). По сравнению с 5-фторурацилом эти соединения почти не обладают противоопухолевой активностью на опухолевом штамме саркома-45.

### Экспериментальная часть

ИК спектры соединений в виде суспензии в вазелиновом масле сняты на приборе UR-20, ПМР спектры—на приборе «Вариан Т-60» с рабочей частотой 60 МГц. Спектры соединений II получены в стандартных условиях (7% растворы  $\text{CCl}_4$ ), а соединений III—в дейтеропиридине. Внутренним эталоном служил ГМДС. Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в область ионизации. ТСХ проведена на силуфоле UV-254 в системах этилацетат—метанол, 9:1 для Ia-e, эфир—гексан, 9:1 для IIa-e, этилацетат—бензол, 5:1 для IIIa-ж, проявление в УФ свете.

*Гидрохлорид этилового иминоэфира 2-метокси-5-нитрофенилуксусной кислоты.* Через смесь 5,8 г (0,03 моля) 2-метокси-5-нитробензилцианида, 1,4 г (0,03 моля) абс. этанола, 30 мл абс. эфира и 30 мл хлороформа при охлаждении водой пропускают ток безводного хлористого водорода до насыщения. Смесь оставляют на 12 ч, выпавший осадок фильтруют, промывают эфиром. Выход 7,0 г (82,5%), т. пл. 144—145° (из спирта). Найдено %: С 48,51; Н 5,28; Cl 12,80; N 10,33.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$ . Вычислено %: С 48,27; Н 5,52; Cl 12,59. N 10,24.

*Гидрохлорид 2-метокси-5-нитрофенилацетамида.* Смесь 2,66 г (0,01 моля) гидрохлорида этилового иминоэфира 2-метокси-5-нитрофенилуксусной кислоты и 20 мл этанола насыщают газобразным аммиаком (около 20 мин). Отгоняют спирт досуха, прибавляют 20 мл ацетона и фильтруют. Выход 2,16 г (86,6%), т. пл. 233—234° (из спирта). Найдено %: С 44,19; Н 4,55; Cl 14,15; N 16,98.  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$ . Вычислено %: С 44,00; Н 4,93; Cl 14,43; N 17,10.

*Гидрохлорид 3-нитро-4-метоксифенилацетамида.* Синтезирован из гидрохлорида этилового иминоэфира 3-нитро-4-метоксифенилуксусной кислоты аналогично предыдущему. Выход 2,26 г (91,5%), т. пл. 195—196° (из спирта). Найдено %: С 43,92; Н 4,85; Cl 14,78; N 17,25.  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$ . Вычислено %: С 44,00; Н 4,93; Cl 14,43; N 17,10.

*2-Замещенные 4-окси-6-метилпиримидины (Ia-e).* Получены из гидрохлоридов соответствующих амидинов, ацетоуксусного эфира и этилата натрия аналогично Iж [10] и перекристаллизованы из этанола (табл. 1).

*2-Замещенные 4-хлор-6-метилпиримидины (IIa-e).* Получены из Ia-e действием на них хлорокси фосфора в присутствии диметиланилина аналогично IIж [10], перекристаллизованы из холодного этанола (табл. 1).

*N<sub>1</sub>-(2-Бензил-6-метилпиримидил-4)-5-фторурацилы (IIIa-ж).* Смесь 0,01 моля II, 1,3 г (0,01 моля) 5-фторурацила, 1,38 г (0,01 моля) безводного углекислого калия и 15 мл диметилсульфоксида нагревают при перемешивании до 150°. После охлаждения смесь выливают в 100 мл воды, подкисляют конц. соляной кислотой до pH 3—4, кристаллы фильтруют,

промывают спиртом и эфиром. Перекристаллизовывают из смеси спирт—диоксан, 1 : 1 (табл. 2).

Таблица 1

2-Замещенные 4-окси- и 4-хлор-6-метилпиримидины Ia-e, IIa-e

| Соединение | Выход, % | Т. пл., °C | R <sub>f</sub> | Найдено, % |      |       |       | Вычислено, % |      |       |       |
|------------|----------|------------|----------------|------------|------|-------|-------|--------------|------|-------|-------|
|            |          |            |                | C          | H    | Cl    | N     | C            | H    | Cl    | N     |
| Ia         | 89       | 205—206    | 0,62           | 59,13      | 4,66 | —     | 10,71 | 58,98        | 4,95 | —     | 10,58 |
| Iб         | 84       | 179—180    | 0,59           | 50,24      | 4,63 | —     | 9,45  | 50,50        | 4,24 | —     | 9,06  |
| Iв         | 83       | 206—207    | 0,47           | 56,90      | 4,50 | —     | 14,82 | 56,72        | 4,76 | —     | 15,07 |
| Iг         | 81       | 168—169    | 0,65           | 59,06      | 4,78 | —     | 10,75 | 58,98        | 4,95 | —     | 10,58 |
| Id         | 91       | 181—182    | 0,61           | 50,41      | 4,60 | —     | 9,27  | 50,50        | 4,24 | —     | 9,06  |
| Ie         | 93       | 225—226    | 0,51           | 56,60      | 4,46 | —     | 15,51 | 56,72        | 4,76 | —     | 15,27 |
| IIa        | 88       | 74—75      | 0,64           | 55,53      | 4,30 | 25,00 | 9,62  | 55,14        | 4,27 | 25,04 | 9,90  |
| IIб        | 91       | 82—83      | 0,60           | 47,67      | 4,09 | —     | 8,82  | 47,66        | 3,69 | —     | 8,61  |
| IIв        | 76       | 113—114    | 0,43           | 52,98      | 4,12 | 11,95 | 14,40 | 53,16        | 4,12 | 12,07 | 14,31 |
| IIг        | 79       | 91—92      | 0,70           | 55,27      | 4,60 | 24,88 | 9,58  | 55,14        | 4,27 | 25,04 | 9,90  |
| Id         | 81       | 84—85      | 0,69           | 47,30      | 3,81 | —     | 9,05  | 47,66        | 3,69 | —     | 8,61  |
| Ile        | 71       | 111—112    | 0,56           | 53,20      | 4,46 | 11,88 | 14,55 | 53,16        | 4,12 | 12,07 | 14,31 |

Таблица 2

N<sub>1</sub>-(2-Бензил-6-метилпиримидил-4)-5-фторурацилы IIIa-ж

| Соединение | Выход, % | Т. пл., °C | R <sub>f</sub> | Найдено, % |      |       | Вычислено, % |      |       |
|------------|----------|------------|----------------|------------|------|-------|--------------|------|-------|
|            |          |            |                | C          | H    | N     | C            | H    | N     |
| IIIa       | 58       | 184—185    | 0,61           | 54,33      | 3,95 | 14,56 | 54,19        | 3,74 | 14,87 |
| IIIб       | 62       | 175—176    | 0,64           | 48,70      | 3,48 | 13,55 | 48,47        | 3,35 | 13,30 |
| IIIв       | 64       | 171—172    | 0,50           | 52,81      | 3,28 | 17,74 | 52,72        | 3,64 | 18,05 |
| IIIг       | 61       | 203—204    | 0,71           | 54,02      | 3,93 | 15,01 | 54,19        | 3,74 | 14,87 |
| IIIд       | 71       | 224—225    | 0,72           | 48,65      | 3,16 | 13,26 | 48,47        | 3,35 | 13,30 |
| IIIe       | 68       | 233—234    | 0,60           | 52,50      | 3,46 | 18,32 | 52,72        | 3,64 | 18,05 |
| IIIж       | 66       | 163—164    | 0,68           | 59,71      | 4,35 | 16,59 | 59,65        | 4,42 | 16,37 |

### ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

LII. ՄԻ ՔԱՆԻ N<sub>1</sub>-(ՊԻՐԻՄԻԴԻԼ-4)-5-ՖՈՐՈՒՐԱՑԻԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ,  
ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ ԵՎ ԿԵՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Վ. Է. ԿԱԶԱՐՅԱՆ, Ռ. Գ. ՄԵԼԻՔ-ՕԶԱՆՋԱՆՅԱՆ, Վ. Ս. ՄԻՐՋՈՅԱՆ,  
Ժ. Ս. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ և Ս. Ա. ՊԱՊՈՅԱՆ

Սինթեզված են մի շարք N<sub>1</sub>-(2-տեղակալված-6-մեթիլպիրիմիդիլ-4)-5-ֆթորուրացիլները: Ուսումնասիրված են նրանց իկ, ՊՄՌ, մասս-սպեկտրները և հակառուցքային ազդեցությունը:

## PYRIMIDINE DERIVATIVES

### LII. SYNTHESIS, STRUCTURE, AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF SOME $N_1$ -(PYRIMIDYL-4)-5-FLUOROURACILS

V. E. KHACHATRIAN, R. G. MELIK-OGANJANIAN, V. S. MIRZOYAN,  
Zh. S. MANUKIAN and S. A. PAPOYAN

Several  $N_1$ -(2-substituted-6-methylpyrimidyl-4)-5-fluorouracils have been synthesized for pharmacological investigation purposes. Their IR, PMR, mass spectra, and antitumour properties have been studied.

#### 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. Р. Г. Мелик-Оганджян, В. Э. Хачатрян, В. С. Мирзоян, Арм. хим. ж., 32, 915 (1979).
3. J. Harley-Mason, A. H. Jackson, J. Chem. Soc., 1158 (1964).
4. А. А. Ароян, М. А. Ирадян, Р. А. Ароян, Арм. хим. ж., 28, 136 (1975).
5. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Арм. хим. ж., 22, 498 (1969).
6. А. А. Ароян, М. А. Ирадян, Арм. хим. ж., 23, 185 (1970).
7. А. С. Азарян, Ш. А. Аветян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 25, 151 (1972).
8. М. А. Ирадян, Р. А. Ароян, В. П. Акопян, Л. А. Кцоян, А. А. Ароян, Хим. фарм. ж., 14, 49 (1980).
9. В. А. Чернон, Методы экспериментальной химиотерапии, Изд. «Медицина», М., 1971, стр. 357.
10. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, В. Э. Хачатрян, Р. Г. Мирзоян, Арм. хим. ж., 27, 428 (1974).