

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ N¹-(ПИРИМИДИЛ-4)УРАЦИЛОВ

В. Э. ХАЧАТРЯН, С. Г. ИСРАЕЛЯН,
А. С. ГАПОЯН и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНИЯ

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

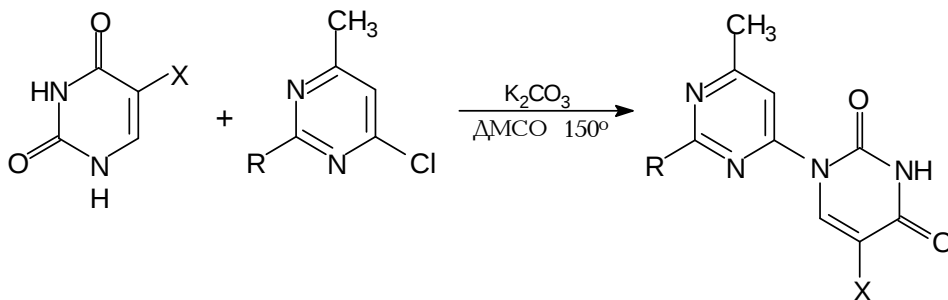
Поступило 19 II 1999

Изучено взаимодействие урацила и 5-галогеноурацилов с некоторыми монохлорпиримидинами. Установлено, что реакция с 2-метилтио- и 4-метил-2-фенил-6-хлорпиримидинами приводит к соответствующим N¹-(пиримидил-4)урацилам.

Табл. 1, библиограф. ссылок 2.

Ранее нами было показано, что взаимодействие 5-фторурацила с 2-бензил-6-метил-4-хлорпиримидинами приводит к образованию соответствующих N¹-(пиримидил-4)5-урацилов [1,2].

В продолжение этих исследований установлено, что урацил и его 5-галогенопроизводные не вступают в реакцию с 6-хлорурацилом, 1,3-диметил-6-хлорурацилом, 2,4-диметокси-6-хлорпиримидином в среде ДМСО в присутствии безводного углекислого калия при 150°C, однако с 2-метилтио- и 2-фенил-4-метил-6-хлорпиримидинами в тех же условиях образуются соответствующие N¹-(пиримидил-4)урацилы Ia-з.



I. R = CH₃S, X = H(а), F(б), Br(в), J(г); R = C₆H₅, X = H(д), F(е), Br(ж), J(з).

Чистота и индивидуальность соединений Ia-з установлена ТСХ и элементным анализом, строение подтверждено данными ПМР и масс-спектрометрии.

Изучение токсичности и противоопухолевой активности соединений Ia-з показало, что они малотоксичны по сравнению с 5-фторурацилом и обладают слабой противоопухолевой активностью на штаммах саркома-45 и асцитная карцинома Эрлиха.

Экспериментальная часть

Масс-спектры сняты на приборе "MX-13033" с прямым вводом образца в ионный источник при температуре напуска на 25-30°C ниже т.пл. исследуемых соединений и энергии ионизации 30 эВ. ПМР спектры сняты в виде 7% растворов в (СДз)₂SO на приборе "Вариан Т-60" с рабочей частотой 60 МГц, внутренний эталон ТМС. ТСХ проводилась на пластинах "Силуфол УФ-254" в системе бензол-ацетон, 5:1.

N¹-(2-Метилтио- и 2-фенил-6-метилпиримидил-4)урацилы Ia-з. Смесь 0,01 моля урацила, 0,01 моля хлорпиримидина, 1,38 г (0,01 моля) безводного углекислого калия и 20 мл ДМСО нагревают при 150°C и перемешивают в течение 2 ч. Выпавший осадок калиевой соли Ia-з фильтруют, суспензируют в 30 мл воды, нагревают до 70-80°C и подкисляют конц. соляной кислотой до pH 3. Осадок фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из смеси ацетон-этанол (табл.). Масс-спектры (цифры перед скобками обозначают массу иона, а в скобках – интенсивность пиков в % от интенсивности максимального пика).

Ia: M⁺ 250(100), 251(18), 252(6), 206(6), 204(8), 175(4), 161(12), 160(8), 134(8), 133(26), 132(20), 121(10), 120(8), 112(4), 106(7), 74(10).

Iб: M⁺ 268(100), 269(26), 270(13), 224(8), 222(12), 193(6), 192(28), 179(20), 178(14), 177(5), 152(10), 151(28), 150(19), 139(12), 138(11), 130(4), 124(10), 123(6), 107(8), 74(12).

Iв: M⁺ 328(330)100(96), 329(331)18(16), 282(284)14(12), 239(241)18(16), 238(240)8(6), 212(214)11(9), 211(213)7(5), 190(192)6(4), 139(16), 138(15), 105(7).

Iз: M⁺ 406(100), 407(22), 408(10), 362(12), 360(16), 331(5), 330(22), 317(18), 316(13), 315(4), 290(8), 289(23), 288(16), 277(10), 276(14), 268(15), 139(14), 138(5), 107(9).

ПМР-спектры, δ, м.д.:

Iд: 3,35 с (3H, CH₃), 5,90 д (1H, C⁵-H, урацил), 7,85 с (1H, C⁵-H), 8,00 м (5H, C₆H₅) 8,65 с (1H, C⁶-H), 8,00 с (1H, NH).

Iе: 3,35 с (3H, CH₃), 7,88 с (1H, C⁵-H), 8,00 м (5H, C₆H₅), 8,85 с (1H, C⁶-H), 12,20 с (1H, NH).

Соединения Ia-з

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	Найдено, %			Брутто- формула	Вычислено, %		
				С	Н	N		С	Н	N
Ia	36	219—	0,31	48,02	4,09	22,10	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	47,98	4,03	22,38
Iб	55	21	0,43	44,30	3,35	21,16	C ₁₀ H ₉ FN ₄ O ₂ S	44,77	3,38	20,88
Iв	51	204—	0,48	36,13	2,96	16,68	C ₁₀ H ₉ BrN ₄ O ₂ S	36,48	2,76	17,02
Iг	42	6	0,51	31,83	2,28	15,10	C ₁₀ H ₉ IN ₄ O ₂ S	31,93	2,41	14,90
Iд	39	232—	0,40	64,66	4,51	19,83	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂	64,28	4,32	20,00
Ie	52	4	0,50	60,08	3,59	18,55	C ₁₅ H ₁₁ FN ₄ O ₂	60,40	3,72	18,78
Iж	47	215—	0,49	50,26	2,98	15,82	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₄ O ₂	50,16	3,09	15,60
Iз	34	7	0,46	44,48	2,93	14,08	C ₁₅ H ₁₁ IN ₄ O ₂	44,35	2,73	13,79
		223—								
		5								
		254—								
		6								
		276—								
		8								
		280—								
		2								

Iж: 3,22 с (3H, CH₃), 7,73 с (IH, C⁵-H), 7,95 м (5H, C₆H₅), 8,85 с (IH, C⁶-H), 12,30 с (IH, NH).

Iз: 3,30 с (3H, CH₃), 7,85 с (IH, C⁵-H), 8,00 м (5H, C₆H₅), 8,78 с (IH, C⁶-H), 12,10 с (IH, NH).

ՈՐՈՇ N¹-(ՊԻՐԻՄԻԴԻԼ-4)ՈՒՐԱՑԻԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Վ. Է. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ս. Գ. ԻՍԴԱԵԼՅԱՆ,
Հ. Ս. ԳԱՊՈՅԱՆ և Ռ. Գ. ՄԵԼԻՔ-ՕՋԱՆՋԱՆՅԱՆ

Ուսումնասիրված է ուրացիլների և 5-հալոգենուրացիլների փոխազդեցությունը որոշ քլորպիրիմիդինների հետ: Ցույց է տրված, որ դիմերիլսուլֆոբսիդի միջավայրում և կալիումի ներկայությամբ 2-մերիլթիո- և 6-մերիլ-2-ֆենիլ-4-քլորպիրիմիդինները ուրացիլի և 5-հալոգենուրացիլների հետ փոխազդելիս առաջացնում են համապատասխան N¹-(պիրիմիդիլ-4)ուրացիլներ:

SYNTHESES OF SOME N¹-(PYRIMIDYL-4)URACILS

V. E. KHACHATRYAN, S. G. ISRAELYAN,
H. S. GAPOYAN and R. G. MELIK-OHANJANYAN

The reaction of uracil and 5-halogenouracils with some monochloropyrimidines has been investigated. 6-Chlorouracil, 1,3-dimethyl-6-chlorouracil and 2,4-dimethoxy-6-chloropyrimidine do not interact with uracil and its 5-halogenoderivatives at 150°C in DMSO in the presence of kalium carbonate, but 2-methylthio- and 2-phenyl-6-methyl-4-chloropyrimidines under the same conditions give corresponding N¹-(pyrimidil-4)uracils. The structure of the obtained compounds is confirmed by NMR- and mass-spectrometry. Biological investigations of some compounds showed that they have low toxicity and express moderate activity on experimental tumours Sarcoma-45 and Erlich Ascite Carcinoma.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Хачатрян В.Э., Мелик-Оганджян Р.Г., Мирзоян В.С., Манукян Ж.С., Папоян С.А.* // Арм. хим. ж., 1981, т. 34, №4, с. 514.
- [2] *Karapetian H.A., Khachatrian V.E., Melik-Ohanjanian R.G., Andrianov V.G., Struchkov Yu.T.* // Cryst. Struct. Commun, 1981, v. 10, p. 1065.