

УДК 547.854.4:547.787

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ N-АМИДОАЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА И 5-ФТОРУРАЦИЛА С ХЛОРИСТЫМ ТИОНИЛОМ

Б.М.Хутова, С.В.Ключко, Л.П.Приказчикова, А.А.Гак, В.С.Броварец

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, 02660, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail: drach@bpci.kiev.ua

*Ключевые слова:* урацил; 5-фторурацил; амидоалкильные производные; хлористый тионил

**При взаимодействии 1-[бензоил(бензоиламино)метил]урацила и 5-фторурацила с хлористым тионилем наряду с циклизацией бокового фрагмента происходит введение атома хлора в положения 4 и 5 пиримидинового кольца. В случае 5-фторурацильных производных в этих условиях происходит также замещение атома фтора на атом хлора в положении 5 кольца.**

### THE INTERACTION OF N-AMIDOALKYL DERIVATIVES OF URACYL AND 5-FLUOROURACYL WITH THIONIL CHLORIDE

B.M.Khutova, S.V.Klyuchko, L.P.Prikazchikova, A.A.Gak, V.S.Brovarets

**The interaction of 1-[benzoyl(benzoylamino)methyl]uracil and 5-fluorouracil with thionyl chloride leads to introduction of the chlorine atom at positions 4 and 5 of the pyrimidine cycle together with cyclization of the side fragment. In the case of 5-fluorouracylic derivatives in this reaction the substitution of the fluorine atom with the chlorine atom at positions 5 of the cycle takes place.**

### ВЗАЄМОДІЯ N-АМІДОАЛКІЛЬНИХ ПОХІДНИХ УРАЦИЛУ ТА 5-ФТОРУРАЦИЛУ З ХЛОРИСТИМ ТІОНІЛОМ

Б.М.Хутова, С.В.Ключко, Л.П.Приказчикова, А.О.Гак, В.С.Броварець

**При взаємодії 1-[бензоїл(бензоїламіно)метил]урацилу та 5-фторурацилу з хлористим тіонілом поряд з циклізацією бокового фрагменту відбувається вступ атома хлору в положення 4 та 5 піримідинового кільця. У випадку 5-фторурацильних похідних у цій реакції відбувається заміщення атома фтору на атом хлору в положенні 5 кільця.**

Ранее [1] нами было показано, что при действии на доступный 1-[бензоил-(бензоиламино)метил]урацил (1) хлористого тионила легко протекает циклизация бокового фрагмента и хлорирование по положениям 4 и 5 урацильного кольца с образованием соединения 5.

Подробное изучение этой реакции показало, что при кратковременном кипячении субстрата 1 с хлористым тионилем образуется 1-(2,5-дифенил-оксазол-4-ил)-4-хлорпиримидин-2-он (3). Это соединение получено нами ранее [2] при взаимодействии субстрата 1 с хлорокисью фосфора. Под действием хлористого тионила происходит замещение гидроксигруппы по положению 4 кольца и циклизация бокового фрагмента. При длительном нагревании (12 ч) получается только дихлорпроизводное урацила 5 (схема 1). Реакция проходит, вероятно, через промежуточный 5-гетерилсульфинилхлорид 4, который при разложении превращается в соединение 5. Образование подобного сульфенилхлорида доказано для реакции 1,1-дифенилэтилена с хлористым тионилем [3].

Далее было исследовано взаимодействие 1-[бензоил(бензоиламино)метил]-5-фторурацила (8) с хлористым тионилем (схема 2). Соединение 8 получено нами при амидоалкилировании 5-фторура-

цила в присутствии щелочи. N-Амидоалкильное производное 5-фторурацила 8 очень энергично реагирует с хлористым тионилем. В результате кратковременного кипячения реагентов образуется смесь соединений 5, 9 с преобладанием соединения 9, что установлено с помощью ТСХ и ПМР-спектров. В спектрах ПМР этой смеси соединений наблюдается сигнал 6-Н пиримидинового кольца в виде дублета в области 8,2 м.д. для 4-хлор-5-фторпроизводного урацила 9 и синглетного сигнала 6-Н в области 8,3 м.д. для 4,5-дихлорпроизводного урацила 5. При длительном кипячении субстрата 8 с хлористым тионилем образуется только соединение 5. Следует отметить необычную легкость замещения атома фтора на хлор в N-замещенном 5-фтор-4-хлорпиримидин-2-оне 9 при действии хлористого тионила. В производных 5-фторурацила, не содержащих электроноакцепторного заместителя у N1, в реакции с хлористым тионилем фтор не затрагивается [4].

N-Замещенный 4-хлор-5-фторурацил 9 неустойчив и при гидролизе превращается в устойчивое производное 5-фторурацила 10.

Сравнение подвижности атома хлора в положении 4 пиримидинового кольца в производных 3, 5 и 9 показывает значительное увеличение

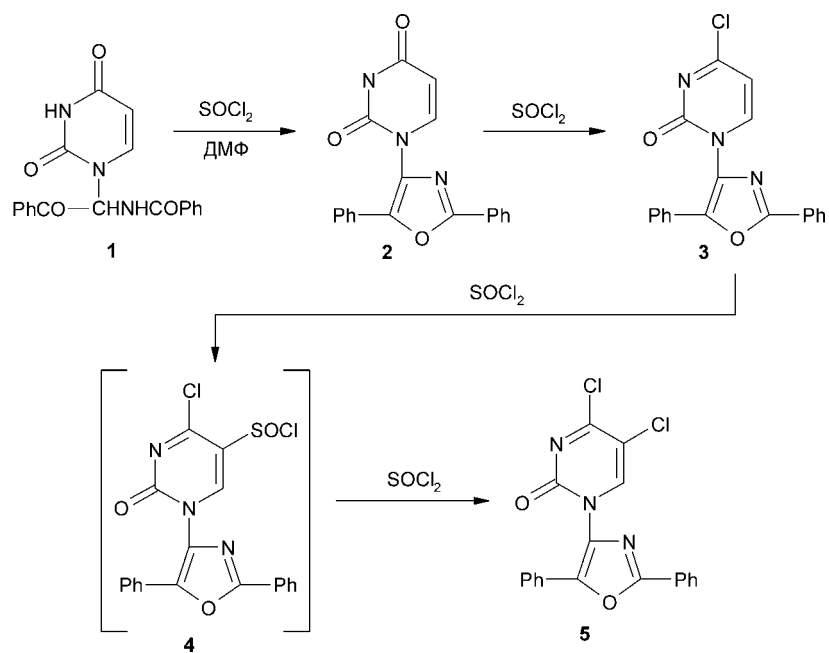


Схема 1

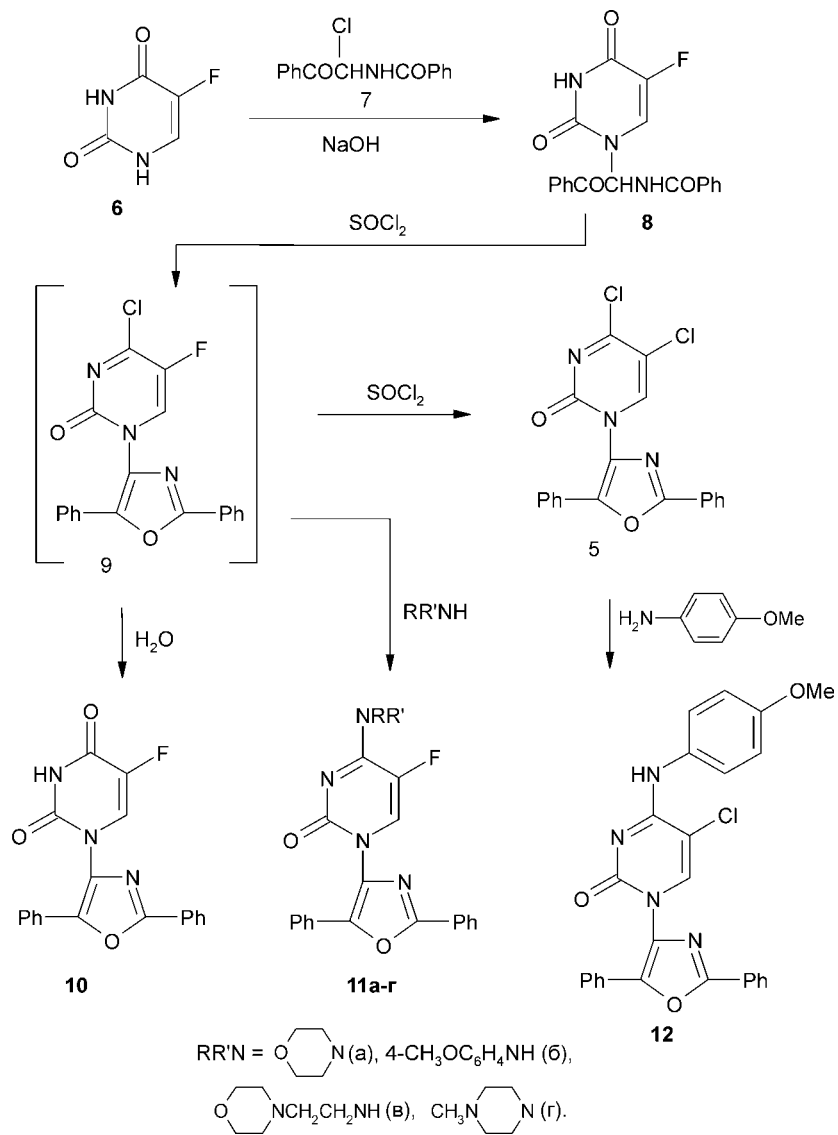


Схема 2

Таблица 1

Характеристики соединений 3, 5, 8, 10, 11а-г, 12

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т.пл., °С	Найдено, %			Вычислено, %		
				С	Н	N	С	Н	N
3	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	58	249-252	65,08	3,54	11,97	65,24	3,46	12,01
5	C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	61(а), 38(б)	241-242	59,20	3,01	10,72	59,39	2,89	10,94
8	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	18	228-229	62,59	4,06	11,06	62,12	3,84	11,44
10	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	49	310-311	65,00	3,51	11,99	65,33	3,46	12,03
11а	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	9	180-183	65,54	4,52	13,51	66,02	4,58	13,39
11б	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	51	212-214	68,27	4,01	11,97	68,71	4,21	12,33
11в	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	18	165-168	64,59	5,19	15,01	65,06	5,36	15,18
11г	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	13	182-185	66,42	5,02	16,54	66,81	5,14	16,23
12	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	44	208-210	66,60	4,12	11,97	66,31	4,07	11,87

подвижности галоида в соединении 9 по сравнению с соединениями 3 и 5. 4-Хлорпроизводное урацила 3 реагирует с аминами в бензоле при 20-25°С в течение 72 ч [2], 4,5-дихлорпроизводное 5 — в ацетонитриле при 20-25°С в течение 12 ч [1], а 4-хлор-5-фторурацильное производное 9 в этих условиях очень сильно осмольется. Соединение 9 реагирует с аминами в диэтиловом эфире при охлаждении ледяной водой в течение 4-х часов с образованием производных 11а-г (табл. 1).

Строение синтезированных соединений подтверждено методами элементного анализа и ПМР-спектроскопии.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР записаны на спектрометре Varian VXP-300 в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС. Индивидуальность полученных соединений контролировалась при помощи тонкослойной хро-

матографии на пластинах Silufol UV-254 в системе хлороформ-метанол, 10:1.

**1-(2,5-Дифенилоксазол-4-ил)-4-хлорпиримидин-2-он (3).** Смесь 3,1 г (0,009 Моль) соединения 1, 30 мл хлористого тионила и 1 мл диметилформамида кипятят в течение 15 мин. Раствор упаривают в вакууме досуха, остаток обрабатывают абсолютным ацетонитрилом и сушат в вакуум-эксикаторе над Р<sub>2</sub>О<sub>5</sub>. Кристаллизуют из абсолютного ацетонитрила, получают 1,8 г соединения 3.

**1-(2,5-Дифенилоксазол-4-ил)-4,5-дихлорпиримидин-2-он (5).** а) Смесь 3,1 г (0,009 Моль) соединения 1, 30 мл хлористого тионила и 1 мл диметилформамида кипятят в течение 12 ч. Раствор упаривают досуха в вакууме, остаток кристаллизуют из абсолютного ацетонитрила и получают 1,9 г соединения 5.

б) Смесь 3 г (0,008 Моль) соединения 10, 30 мл хлористого тионила и 1 мл диметилформамида

Таблица 2

Спектры ПМР соединений 3, 5, 8, 10, 11а-г, 12

Соединение	Химические сдвиги, δ, м.д.		
	б-Н	С <sub>6</sub> Н <sub>5</sub> (м)	Другие сигналы
3	7,86 д	7,47-8,12 (10Н, 2С <sub>6</sub> Н <sub>5</sub> )	5,85 (1Н, д, 5-Н)
5	8,98 с	7,60-8,12 (10Н, 2С <sub>6</sub> Н <sub>5</sub> )	
8	8,00 д	7,44-7,95 (11Н, 2С <sub>6</sub> Н <sub>5</sub> , СН-НН)	9,86 (1Н, д, NH-CH) 12,03 (1Н, с, NH-урацила)
10	8,25 д	7,47-8,12 (10Н, 2С <sub>6</sub> Н <sub>5</sub> ),	
11а	8,25 д	7,47-8,12 (10Н, 2С <sub>6</sub> Н <sub>5</sub> )	3,70-3,90 (8Н, 2 д, 4СН <sub>2</sub> -морфолина)
11б	8,14 д	6,89-8,11 (14Н, 2С <sub>6</sub> Н <sub>5</sub> , С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> )	3,78 (3Н, с, ОСН <sub>3</sub> ) 9,92 (1Н, с, NH)
11в	8,00 д	7,41-8,09 (10Н, 2С <sub>6</sub> Н <sub>5</sub> )	2,57 (2Н, д, СН <sub>2</sub> ) 3,67 (2Н, д, СН <sub>2</sub> ) 2,47 (8Н, 2 д, 4СН <sub>2</sub> -морфолина) 8,24 (1Н, уш. С, NH)
11г	8,15 д	7,58-8,08 (10Н, 2С <sub>6</sub> Н <sub>5</sub> )	2,26 (3Н, с, СН <sub>3</sub> ) 2,58 (4Н, с, 2СН <sub>2</sub> -пиперазина) 3,85 (4Н, с, 2СН <sub>2</sub> -пиперазина)
12	8,38 с	6,96-8,14 (14Н, 2С <sub>6</sub> Н <sub>5</sub> , С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> )	3,77 (3Н, с, ОСН <sub>3</sub> )

кипятят в течение 9 ч. Сначала образуется раствор, а затем выпадает объемный осадок. При нагревании выделяется газ, а после прекращения его выделения осадок отфильтровывают, промывают ацетонитрилом и кристаллизуют из абсолютного ацетонитрила. Получают 1,1 г соединения 5. Образцы соединений 5 из опытов *a* и *b* не дают депрессии температуры плавления.

**1-[Бензоил(бензоиламино)метил]-5-фторурацил (8).** К раствору 0,6 г гидроксида натрия в 20 мл воды прибавляют 1,3 г (0,01 Моль) 5-фторурацила и перемешивают до растворения. К этому раствору прибавляют по каплям раствор 2,74 г (0,01 Моль) хлоралкиламида 7 в 20 мл диоксана при комнатной температуре. После прибавления соединения 7 раствор упаривают в вакууме до половины объема. Остаток нейтрализуют 2N раствором соляной кислоты до pH 1, выпадает масло. Сливают воду, масло растворяют в горячем метаноле и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из ацетонитрила, сушат. Вес — 0,7 г.

**1-(2,5-Дифенилоксазол-4-ил)-5-фторурацил (10).** Смесь 1,5 г (0,004 Моль) соединения 8, 15 мл хлористого тионила и нескольких капель диметилформамида кипятят в течение нескольких минут до появления осадка. Реакционный раствор упаривают в вакууме досуха, в остатке — маслообразный продукт, который обрабатывают ацетонитрилом и фильтруют. Затем осадок растворяют в ацетонитриле с добавлением 1 мл воды и кипятят в течение 1 ч. При охлаждении выпадает бесцветный осадок, его отфильтровывают и кристаллизуют из ацетонитрила. Вес — 0,7 г.

**4-Морфолино-1-(2,5-дифенилоксазол-4-ил)-5-фторпиримидин-2-он (11a).** К суспензии 0,6 г (0,0016 Моль) соединения 9 (сырой продукт, синтез которого описан в предыдущем опыте при получении соединения 10) в 20 мл абсолютного диэти-

лового эфира прибавляют при перемешивании и охлаждении ледяной водой раствор 0,3 г (0,0034 Моль) морфолина в 10 мл абсолютного диэтилового эфира. Перемешивают 4 ч, суспензия из желтой становится бесцветной. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Кристаллизуют из бензола, получают 0,07 г.

**4-Анизидино-1-(2,5-дифенилоксазол-4-ил)-5-фторпиримидин-2-он (11б)** получен по методике, описанной выше. Реакция проводилась без охлаждения, перемешивают при комнатной температуре 12 ч. Соединение 11б кристаллизуют из бензола.

**4-Аминоэтилморфолино-1-(2,5-дифенилоксазол-4-ил)-5-фторпиримидин-2-он (11в)** получен по методике получения соединения 11б. Получено 0,15 г, кристаллизуют из бензола.

**4-(4-Метилпиперазино)-1-(2,5-дифенилоксазол-4-ил)-5-фторпиримидин-2-он (11г)** получен по методике получения соединения 11a. Продукт кристаллизуют из бензола.

**4-Анизидино-1-(2,5-дифенилоксазол-4-ил)-5-хлорпиримидин-2-он (12).** Смесь 0,6 г (0,0016 Моль) соединения 5 и 0,4 г (0,0032 Моль) *n*-анизидина в 20 мл абсолютного ацетонитрила перемешивают при 20–25°C 12 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Кристаллизуют из бензола. Получено 0,3 г соединения 12.

#### Выводы

1. Показано, что при взаимодействии *N*-амидоалкильных производных урацила с хлористым тионилем наряду с циклизацией бокового фрагмента происходит введение атомов хлора в положения 4 и 5 урацильного кольца.

2. Найдено, что атом фтора в 1-(2,5-дифенилоксазол-4-ил)-4-хлор-5-фторурациле легко замещается на атом хлора при действии хлористого тионила.

#### Литература

1. Хутова Б.М., Ключко С.В., Приказчикова Л.П., Драч Б.С. // *Укр. хим. журн.* — 1993. — Т. 59, №10. — С. 1067-1070.
2. Хутова Б.М., Ключко С.В., Приказчикова Л.П. и др. // *ХГС.* — 2003. — №5. — С. 761-764.
3. Patai S., Bergmann F. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1950. — Vol. 72. — P. 1034-1035.
4. Проценко Л.Д., Богодист Ю.И. // *ЖОХ.* — 1963. — Т. 33. — С. 537-542.

Надійшла до редакції 13.05.2008 р.