

ISSN 0132-6244

**Х** И М И Я  
**етероциклических**  
**С** оединений

01.57 1995 N° 7 (337)

865 - 1008

**Chemistry of Heterocyclic Compounds**

ЛАТВИЙСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

ХИМИЯ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ  
СОЕДИНЕНИЙ

1995 • 7 (337)

865—1008

Июль

Научно-теоретический журнал  
Выходит 12 раз в год с января 1965 г.

РИГА

И. И. Кузьменко, Е. В. Вельчинская, Т. В. Зволинская,  
Л. С. Кулик

### СИНТЕЗ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ КАРБАМОИЛУРАЦИЛОВ

Взаимодействием алифатических и ароматических изоцианатов кислот трех- и пентавалентного атома фосфора с урацилом и его производными синтезирован ряд не известных ранее фосфорилированных карбамоилурацилов. Структура синтезированных соединений подтверждена ИК и ПМР спектрами.

Высокая противоопухолевая активность фторурацила [1] и фторафура [2] явилась причиной синтеза большого количества их аналогов [3]. Модификация 5-фторурацила путем введения в его структуру различных групп, как правило, приводила к падению противоопухолевой активности из-за прочных химических связей между молекулой гетероцикла и заместителями, которые препятствуют биорасщеплению этих структур в организме. В то же время некоторые производные 5-фторурацила, имеющие слабосвязанные заместители, не обнаруживают отличий в действии на опухоли по сравнению с 5-фторурацилом [4]. К числу таких немногочисленных веществ относятся N-алкилкарбамоил-5-фторурацилы [4]. В этой связи представляет интерес разработка методов синтеза до сих пор не известных фосфорилированных карбамоилурацилов с целью получения массива данных для установления взаимосвязи «структура—активность».

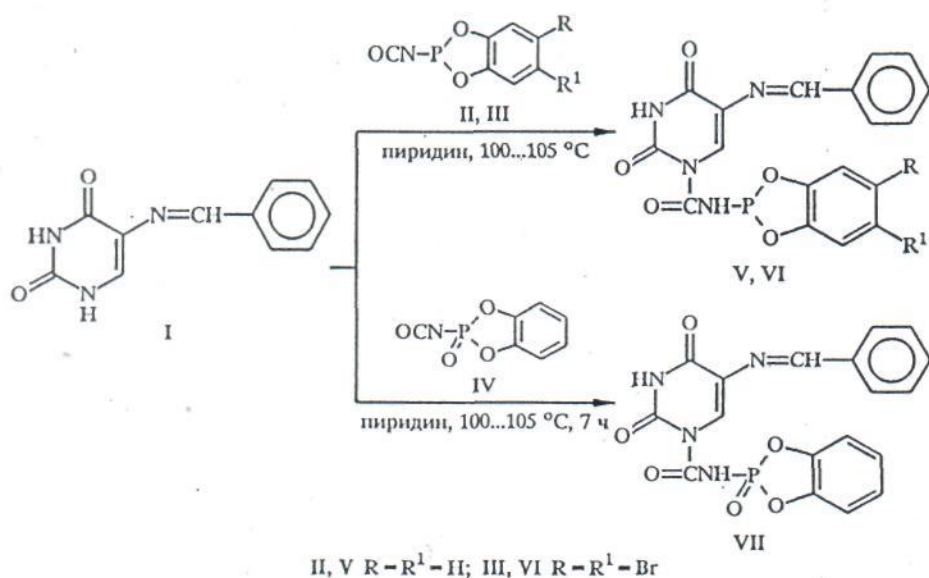
В основу синтеза положено взаимодействие урацила и его производных [5, 6] с избытком изоцианатов кислот трех- или пентавалентного атома фосфора [7]. Несмотря на присутствие в молекуле урацила четырех нуклеофильных центров (по два на атомах азота и кислорода), электрофильное замещение в гетероцикле происходит достаточно селективно: как правило, сначала замещается атом водорода у более нуклеофильного атома N<sub>(1)</sub>, затем у менее нуклеофильного атома N<sub>(3)</sub> и лишь потом реакция проходит по атому углерода C<sub>(5)</sub> [8—10].

В то же время реакционным центром изоцианатов кислот трехвалентного фосфора при взаимодействии с нуклеофильными реагентами является атом фосфора. Поэтому происходит отщепление, замещение изоцианатных групп или присоединение к атому фосфора.

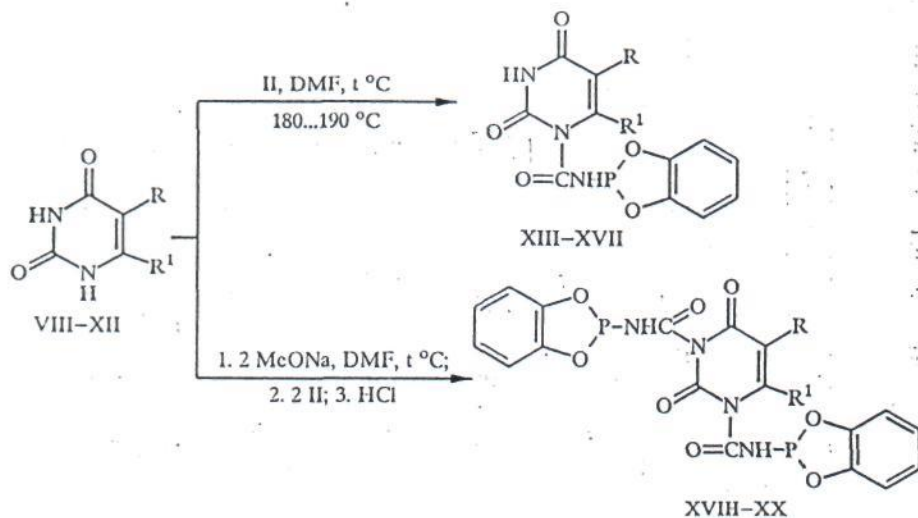
Изоцианатогруппа в изоцианатах кислот пентавалентного фосфора легко присоединяет вещества, молекула которых содержит активный водород. Изоцианатогруппа в этих соединениях как псевдогалоид реагирует очень редко [7].

Учитывая, что исходные урацилы практически нерастворимы при комнатной температуре во всех апротонных органических растворителях, в противоположность изоцианатам кислот фосфора, синтез фосфорилированных карбамоилурацилов проводили в пиридине (V—VII) или диметилформамиде (XIII—XX) при 80...103 °С. Соединения XXIII—XXVIII синтезировали путем высокотемпературного сплавления реагентов при атмосферном давлении.

В большинстве случаев имеет место присоединение изоцианатов II—IV в первую очередь по атому N<sub>(1)</sub> урацильного цикла, а затем, в более жестких условиях, — по атому N<sub>(3)</sub>.



Для получения 1,3-дикарбамоильных производных XVIII—XX на основе урацилов VIII—X и с целью увеличения их выхода были синтезированы динатриевые соли урацилов, которые затем использовали в реакциях с изоцианатом II. Дианионный характер урацильного цикла в солях обуславливает высокую реакционную способность этих соединений в реакциях с изоцианатами кислот фосфора.



VIII, XIII, XVIII R-R<sup>1</sup>-H; IX, XIV, XIX R-Br, R<sup>1</sup>-H; X, XV, XX R-F, R<sup>1</sup>-H;  
 XI, XVI R-Me, R<sup>1</sup>-H; XII, XVII R-H, R<sup>1</sup>-Me

Карбамоилурацилы V—VII, XIII—XX — мелкокристаллические вещества кремового цвета, гигроскопичные, не растворимые в большинстве апротонных органических растворителей.

Варьирование условий и молярного соотношения реагентов при сплавлении урацилов VIII—XII, XXI с диметилловым эфиром изоцианатфосфорной кислоты XXII приводит к образованию 1-карбамоилпроизводных XXIII—XXVI и 1,3-дикарбамоильных производных урацилов XXVII, XXVIII. Следует отметить, что присутствие электронодонорных заместителей в молекуле урацила заметно облегчает реакции карбамоилирования.



## Характеристики соединений V—VII, XIII—XX, XXIII—XXVIII

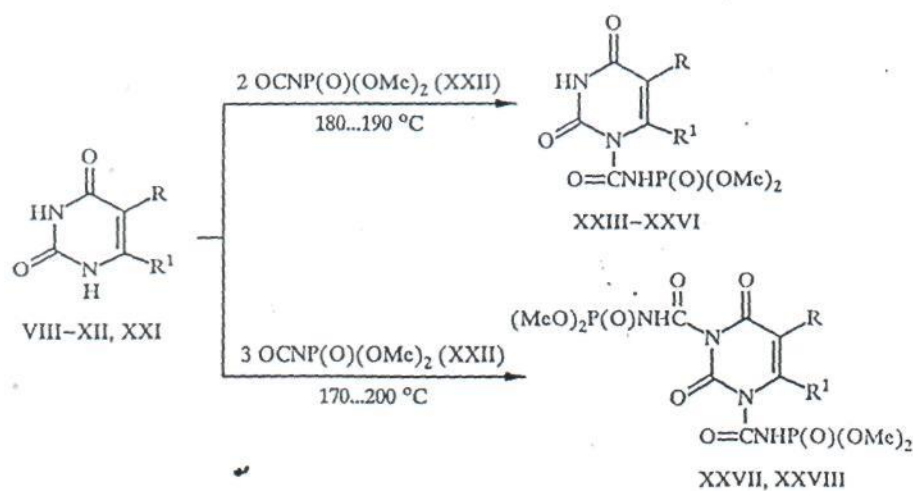
Соединение	Брутто-формула	Тпл, °С	ИК спектр (КВт)			Спектр ПМР		Выход, %
			$\nu_{\text{N(3)H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{P=O}}$	$\delta$ , м. д. (J, Гц)	растворитель, стандарт	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$	191...194	3200, 3500	1650, 1750	—	6,875...7,375 (9H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,687 (1H, с, $\text{C}(\text{O})\text{-H}$ ), 8,375 (1H, с, $\text{N-CH}$ )	1	85
VI	$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$	210	3000, 3200	1710, 1745	—	6,9...7,29 (7H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8,06 (1H, с, $\text{C}(\text{O})\text{-H}$ ), 8,65 (1H, с, $\text{N-CH}$ ), 10,24...11,25 (1H, с, $\text{N}(\text{O})\text{-H}$ )	2	89
VII	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_6\text{P}$	97...101	3000, 3200	1710, 1745	1230, 1250	6,76...7,49 (9H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,89 (1H, с, $\text{C}(\text{O})\text{-H}$ ), 8,61 (1H, с, $\text{N-CH}$ ), 9,34 (1H, с, $\text{NHP}$ ), 11,18 (1H, с, $\text{N}(\text{O})\text{-H}$ )	2	90
XIII	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$	160...165	3000, 3200	1670, 1710	—	5,7 (1H, с, $\text{NHP}$ ), 6,3...7,0 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,2 (1H, с, $\text{C}(\text{O})\text{-H}$ )	3	25
XIV	$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$	160	3000, 3200	1670, 1680, 1710	—	6,7...7,3 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8,1 (1H, д, $\text{C}(\text{O})\text{-H}$ ), 10,6 (1H, с, $\text{N}(\text{O})\text{-H}$ )	1	35
XV	$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_3\text{O}_5\text{P}$	118...120	3000, 3200	1670, 1680, 1710	—	5,68 (1H, с, $\text{NHP}$ ), 6,8...7,7 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,84 (1H, д, $\text{C}(\text{O})\text{-H}$ , $J = 8,0$ )	3	39
XVI	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$	105...107	3000, 3200	1670, 1710	—	1,13...1,51 (3H, м, $\text{CH}_3$ ), 6,73...7,7 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8,13 (1H, с, $\text{C}(\text{O})\text{-H}$ )	1	23
XVII	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$	90...93	3000, 3200	1670, 1680, 1710	—	2,00...2,6 (3H, м, $\text{CH}_3$ ), 5,7 (1H, с, $\text{C}(\text{O})\text{-H}$ ), 6,13...7,3 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ )	1	29

6.96

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
6. 10) XVIII	$C_{18}H_{12}N_4O_8P_2$	160...163	—	1705, 1710	—	5,7 (1H, д, C(5)-H, J = 8,0), 6,9...7,4 (10H, м, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,7 (1H, д, C(6)-H)	3	27
XIX	$C_{18}H_{11}BrN_4O_8P_2$	140...143	—	1705, 1710	—	6,8...7,5 (9H, м, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 8,1 (1H, с, C(6)-H)	3	49
XX	$C_{18}H_{11}FN_4O_8P_2$	145...148	—	1705, 1710	—	6,9...7,8 (8H, м, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 8 (1H, д, C(6)-H, J = 8,0)	3	55
XXIII	$C_7H_{10}N_3O_6P$	—	3000, 3200	1660, 1745	1230, 1280	3,46 (6H, д, 2OCH <sub>3</sub> ), 5,6 (1H, д, C(5)-H, J = 8,0), 7,2 (1H, д, C(6)-H, J = 8,0)	1	25
XXIV	$C_7H_9BrN_3O_6P$	—	3000, 3200	1660, 1710, 1745	1230, 1280	3,68 (6H, д, 2OCH <sub>3</sub> , J = 19,2), 7,76 (1H, с, C(6)-H)	1	26
XXV	$C_{10}H_{15}FN_4O_6P_2$	—	3000, 3200	1660, 1745	1230, 1280	3,745 (6H, д, 2OCH <sub>3</sub> , J = 13,6), 5,68 (1H, т, NHP), 7,55 (1H, д, C(6)-H, J = 8,0)	1	14
XXVI	$C_8H_{12}N_3O_6P$	238...240	3000, 3200	1660, 1710, 1745	1130, 1280	6,12 (1H, с, C(5)-H), 7,85 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 9,27 (1H, с, N(3)-H)	2	25
XXVII	$C_{11}H_{18}N_4O_{10}P_2$	—	—	1660, 1745	1230, 1280	1,8 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 2,55 (3H, т, OCH <sub>3</sub> , J = 8,0), 3,15 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 3,62 (1H, м, NHP)	4	70
XXVIII	$C_{10}H_{15}N_5O_{12}P_2$	—	—	1660, 1745	1230, 1280	1,7 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 2,237 (3H, т, OCH <sub>3</sub> , J = 6,7), 3,01 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 3,62 (1H, м, NHP)	4	52,5

• 1 — CF<sub>3</sub>COOH, ГМДС; 2 — ДМСО-D<sub>6</sub>; 3 — D<sub>2</sub>O; 4 — пиридин, ГМДС.



VIII, XXIII R - R<sup>1</sup> - H; IX, XXIV R - Br, R<sup>1</sup> - H; X, XXV R - F, R<sup>1</sup> - H; XI, XXVII R - Me, R<sup>1</sup> - H; XII, XXVI R - H, R<sup>1</sup> - Me; XXI, XXVIII R - NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> - H

Полученные соединения XXIII—XXV, XXVII, XXVIII представляют собой кристаллизующиеся масла и кристаллическое вещество XXVI. Выходы продуктов представлены в таблице.

Состав синтезированных соединений V—VII, XIII—XX, XXIII—XXVIII подтвержден данными элементного анализа, строение — ИК и ЯМР спектрами.

В ИК спектрах соединений V—VII, XIII—XX, XXIII—XXVIII наблюдаются интенсивные полосы поглощения колебаний группы C=O (1680, 1715, 1745 см<sup>-1</sup>). Валентные колебания группы P=O (VII, XXIII—XXVIII) проявляются в виде слабых сигналов (1230...1250 см<sup>-1</sup>), группы N(3)H (V—VII, XIII—XVII, XXIII—XXVI) — в области 3200...3300 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ПМР соединений XV, XX, XXV наблюдается дублет около 7,6...8,13 м. д. (<sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> 8 Гц), относящийся к протону у атома C(6) цикла, проявляющему спин-спиновое взаимодействие с атомом фтора. Спектры соединений XXIII—XXVIII характеризуются триплетом при 2,23...2,55 м. д. (J<sub>P,H</sub> 6,7...8 Гц). Соединения V—VII, XIII—XVII, XXIII—XXVI имеют уширенный синглет при 10,5...11,8 м. д., соответствующий протону N(3)—H-группы. Отнесение всех остальных сигналов приведено в таблице.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР соединений V—XXVIII сняты на приборах Tesla BS-486 (80 МГц) и Spectrometer BS 487 C (80 МГц) в растворах CF<sub>3</sub>COOH, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, ДМСО-D<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры записаны на спектрофотометре Perkin-Elmer-325 и UR-20. ТСХ выполнена на пластинках Silufol-254. Исходные урацилы и изоцианаты синтезированы по методикам, описанным в работах [5—7]. Физико-химические и спектральные характеристики, выход соединений V—XXVIII приведены в таблице.

Данные элементного анализа на C, H, N, P вновь синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

N-(4',5'- Бензо-1',3',2'-диоксафосфоленокарбамоил)-5-бензилидениминоурацил (V, C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>P). К раствору 0,01 моль иминоурацила I в 40 мл пиридина или N-метилпириролидона прибавляют 0,015 моль изоцианата II. Смесь нагревают при перемешивании до 100 °С и выдерживают 7 ч при данной температуре. Охлаждают и выдерживают при комнатной температуре 10 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшими порциями ацетонитрила и высушивают в вакууме.



Аналогично получают соединения VI ( $C_{18}H_{11}Br_2N_4O_5P$ ) и VII ( $C_{18}H_{13}N_4O_6P$ ) из иминоурацила I и изоцианатов III или IV соответственно.

N-(4',5'-бензо-1',3',2'-диоксафосфоленокарбамоил)урацил (XIII,  $C_{11}H_8N_3O_5P$ ). Смесь 0,02 моль урацила VIII и 0,03 моль 2-изоцианат-4,5-бензо-1,3,2-диоксафосфолена (II) в 50 мл сухого ДМФА при перемешивании нагревают до 100 °С и выдерживают 3 ч при данной температуре. Растворитель отгоняют в вакууме. Оставшееся масло растворяют в 20 мл горячего изопропанола и оставляют на ночь на холоду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакууме при 100 °С.

Аналогично получают соединения XIV—XVII ( $C_{11}H_7Br_2N_3O_5P$ ,  $C_{11}H_7FN_3O_5P$ ,  $C_{12}H_{10}N_3O_5P$ ,  $C_{12}H_{10}N_3O_5P$ ) из изоцианата II и урацилов IX—XII соответственно.

N<sub>(1),N(3)</sub>-Бис(4',5'-бензо-1',3',2'-диоксафосфоленокарбамоил)урацил (XVIII,  $C_{18}H_{12}N_4O_8P_2$ ). А. Нагревают до 100 °С 0,02 моль урацила VIII в 50 мл ДМФА и при перемешивании добавляют 0,04 моль метилата натрия. Выдерживают смесь 0,5 ч при данной температуре. Растворитель упаривают в вакууме. Твердый остаток промывают изопропанолом и сушат в вакууме.

Б. При перемешивании нагревают до 100 °С 0,02 моль динатриевой соли урацила VIII и 0,06 моль диоксафосфолена II в 50 мл сухого ДМФА и выдерживают смесь при данной температуре 3 ч. Растворитель отгоняют в вакууме. К остатку прибавляют 100 мл метанола, 5 мл конц. HCl и доводят до кипения. Охлаждают смесь, отфильтровывают NaCl, растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в 100 мл горячего этанола, фильтруют, оставляют на ночь на холоду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат в вакууме при 60 °С.

Аналогично получают соединения XIX ( $C_{18}H_{11}BrN_4O_8P_2$ ) и XX ( $C_{18}H_{11}FN_4O_8P_2$ ) из изоцианата II и урацилов IX и X соответственно.

N-(Диалоксифосфорилкарбамоил)урацил (XXIII,  $C_7H_{10}N_3O_6P$ ). Смесь 5 ммоль урацила VIII и 0,01 моль изоцианата XXII нагревают до 190 °С и выдерживают расплав при данной температуре 15...20 ч. Охлаждают, промывают эфиром. Остаток нагревают с этанолом. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают.

Аналогично получают соединения XXIV ( $C_7H_9BrN_3O_6P$ ), XXV ( $C_{10}H_{15}F_2N_4O_{10}P_2$ ) и XXVI ( $C_8H_{12}N_3O_6P$ ) из изоцианата XXII и урацилов IX, X, XII соответственно.

N<sub>(1),N(3)</sub>-Бис(диметоксифосфорилкарбамоил)-5-метилурацил (XXVII,  $C_{11}H_{13}N_4O_{10}P_2$ ). Смесь 5 ммоль урацила XI и 15 ммоль диметилового эфира XXII нагревают до 170...200 °С. Полученный расплав выдерживают 12 ч при данной температуре. Смесь охлаждают, растворяют в ДМФА, очищают кипячением с активированным углем. После отгонки растворителя маслообразный остаток промывают эфиром, сушат в вакууме. Продукт — кристаллизующееся масло.

Аналогично получают соединение XXVIII ( $C_{10}H_{15}N_3O_{12}P_2$ ) из урацила XXI и изоцианата XXII.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Химиотерапия злокачественных опухолей / Под ред. Н.Н. Блохина. — М.: Медицина, 1977. — 318 с.
2. Гиллер С. А. // Фторафур: Новый советский противоопухолевый препарат. — Рига, 1972. — С. 65.
3. Кузьменко И. И., Бобков В. И. // Физиологически активные вещества. — Киев: Наукова думка, 1992. — Вып. 24. — С. 3.
4. Ozaki S., Ike J., Mizuno H., Ishikawa K., Mori H. // Bull. Chem. Soc. Jap. — 1977. — Vol. 50. — P. 2406.
5. Irwin W. J., Wibbezy D. G. // J. Chem. Soc. — 1967. — Vol. 188. — P. 1745.
6. Матюша А. Г., Колотило М. В., Деркач Г. И. // ЖОХ. — 1971. — Т. 41. — С. 996.
7. Шокол В. А., Кожушко Б. П. // Изоцианаты фосфора. — Киев: Наукова думка, 1992. — С. 91.
8. Cruickshank K. A., Jiricny J., Reese C. B. // Tetrah. Lett. — 1984. — Vol. 25. — P. 681.
9. Голубев В. А., Розенберг А. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1984. — № 8. — С. 1823.
10. Jun-ichi Y., Ichiro Y., Shuichi U. // Chem. Pharm. Bull. — 1982. — Vol. 30. — P. 4258.