

УДК 547.854.4

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.3.11

**КОНКУРИРУЮЩЕЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ХЛОРИРОВАНИЕ
СМЕСИ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА И 5-ГАЛОГЕНУРАЦИЛА**

© И. Б. Черникова*, М. С. Юнусов

*Уфимский институт химии УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 71.*

Тел.: +7 (347) 235 55 60.

*Email: inna.b.chernikova@yandex.ru

Обнаружено, что при конкурирующем окислительном хлорировании эквимолярной смеси 6-метилурацила и 5-галогенурацила (F, Cl, Br) системой KCl-H₂O₂ в 20% H₂SO₄ процесс хлорирования в значительной степени ингибируется для указанных 5-галогенурацилов, и в реакцию вступает в небольшом количестве только 6-метилурацил. Данный результат проведенного исследования позволяет предположить возможность использования 6-метилурацила, вследствие его низкой токсичности, в качестве ингибитора окислительного галогенирования в живых системах онкологического препарата 5-фторурацила, с целью повышения биодоступности последнего.

Ключевые слова: 6-метилурацил, 5-фторурацил, окислительное галогенирование.

Введение

Известно, что урацил, широко распространенный в живых системах, может подвергаться окислительному хлорированию за счет анионов хлора, присутствующих в значительных количествах в кровеносной системе человека, и активного кислорода, который образуется в достаточной концентрации при хронических воспалительных процессах в различных органах [1–2], продуцируя тем самым 5-хлорурацил. Образующийся 5-хлорурацил может встраиваться в биосинтез нуклеиновых кислот из-за близости к структуре тимина, который является одним из основных компонентов пиримидиновых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот, т.к. объемные характеристики Cl- и CH₃-групп близки, что в дальнейшем может приводить к онкологическим заболеваниям.

Известно, что 6-метилурацил (**1**) активнее урацила в реакциях электрофильного галогенирования в 2 500 раз [3]. Ранее была исследована конкурирующая реакция галогенирования 6-метилурацила (**1**) и урацила [4]. Обнаружено, что при окислительном хлорировании их смеси галогенированию подвергается в первую очередь **1**. Было высказано предположение, что данный результат может быть использован для снижения риска возникновения онкологических заболеваний, вызванных окислительным галогенированием урацила в организме человека путем использования 6-метилурацила (**1**) в качестве мишени, что предотвратит образование мутагенного 5-галогенурацила [4].

5-Фторурацил является широко известным и применяемым препаратом для лечения онкологических заболеваний [5]. Установлено, что активность 5-фторурацила в значительной степени зависит от способа его введения, что связано с ферментными системами, регулируемыми его метаболизмом [6]. В связи с этим, учитывая высокую токсичность 5-фторурацила, важны работы по созданию фториро-

ванных пиримидинов – пролекарств, которые могли бы в неизменном виде достигать целевые клетки и затем превращаться в их метаболически активные продукты. Одно из направлений по созданию пролекарств – получение 5-фтор-5,6-дигидропиримидиновых производных [6–7].

Нами показано, что 5-фторурацил легко подвергается электрофильному галогенированию [8]. Вероятно, с хлорированием 5-фторурацила в живых системах может быть связано вышеуказанное снижение его эффективности при различных способах введения при лечении онкологических заболеваний и снижение его биодоступности за счет превращения в хлорированный метаболит.

В связи с этим актуальным является изучение окислительного хлорирования смеси 6-метилурацила (**1**) и 5-фторурацила (**2**), учитывая высокую реакционную способность 6-метилурацила (**1**) в реакциях электрофильного галогенирования [9].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на импульсном спектрометре Bruker Avance-III 500 MHz с рабочей частотой 500.13 МГц (¹H) и 125.76 МГц (¹³C). Анализ смесей продуктов осуществляли путем сравнения их спектров со спектрами индивидуальных соединений (**1** [10], **2** [11], **3-4** [12] и **5** [9]). Соотношение продуктов определяли по интегральной интенсивности сигналов в спектрах ЯМР ¹H.

Хлорирование смеси 6-метилурацила (1) и 5-галогенурацила 2-4 (общий метод). Смесь 0.13 г (1 ммоль) 6-метилурацила (**1**) и 1 ммоль 5-галогенурацила **2-4** в присутствии 2-4 ммоль KCl перемешивали в 2.00 мл 20% H₂SO₄ при комнатной температуре. Прибавляли по каплям 3–6 ммоль H₂O₂ (30%) и перемешивали в течение 5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили при 60 °С.

Для смеси **1** и **2** выход составил 0.27 г с соотношением продуктов реакции **1:2:5**=1.5:2:1 при использовании 2 ммоль KCl и 3 ммоль H₂O₂ (30%) и 0.29 г с соотношением продуктов реакции **1:2:5**=1.2:1.8:1 при использовании 4 ммоль KCl и 6 ммоль H₂O₂ (30%).

Для смеси **1** и **3** выход составил 0.30 г с соотношением продуктов реакции **1:3:5**=1:4:3 при использовании 2 ммоль KCl и 3 ммоль H₂O₂ (30%) и 0.32 г с соотношением продуктов реакции **1:3:5**=1:2.8:2.5 при использовании 4 ммоль KCl и 6 ммоль H₂O₂ (30%).

Для смеси **1** и **4** выход составил 0.29 г с соотношением продуктов реакции **1:4:5**=4:6:1 при использовании 2 ммоль KCl и 3 ммоль H₂O₂ (30%) и 0.33 г с соотношением продуктов реакции **1:4:5**=3.5:5.5:1 при использовании 4 ммоль KCl и 6 ммоль H₂O₂ (30%).

Результаты и их обсуждение

Интерес к изучению реакции окислительного галогенирования производных урацила связан с тем, что данный процесс протекает в живых организмах.

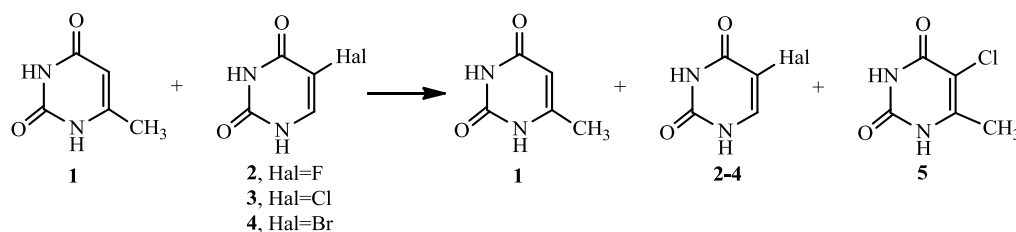
Ранее нами показано, что 5-фторурацил (**2**) и его производные (1,3-диметил-5-фторурацил, 1-карбоксиметил-5-фторурацил) легко подвергаются окислительному хлорированию системой KCl-H₂O₂ в 20% H₂SO₄, приводя к 5-фтор-5-хлор-6-гидрокси-5,6-дигидроурацилу и его аналогам с высоким выходом [8; 13–14]. Таким образом, можно предположить, что в живых системах при введении в человеческий организм в качестве канцеростатика 5-фторурацила (**2**), последний может подвергаться хлорированию и превращаться в неактивный метаболит – 5-фтор-5-хлор-6-гидрокси-5,6-дигидроурацил. Вероятно, этим можно объяснить зависимость

эффективности 5-фторурацила (**2**) от способа введения препарата [5–6].

Хлорирование смеси 6-метилурацила (**1**) и 5-фторурацила (**2**) осуществляли по разработанной ранее методике [8–9] смесью системой KCl-H₂O₂ в 20% H₂SO₄. Исходные субстраты брали в эквимольном количестве. Реакцию проводили при перемешивании при комнатной температуре в течение 5 ч. Интересно отметить, что в отличие от хлорирования смеси 6-метилурацила и урацила в аналогичных условиях, когда полностью хлорируется только 6-метилурацил [4], хлорирование эквимольной смеси 6-метилурацила (**1**) и 5-фторурацила (**2**) происходит значительно труднее. В результате в основном возвращаются исходные соединения **1** и **2**, и в небольшом количестве образуется лишь 6-метил-5-хлорурацил. Анализ полученных смесей после реакции осуществляли методами ЯМР ¹H и ¹³C. О протекание процесса хлорирования 6-метилурацила (**1**) свидетельствует появление в спектре ЯМР ¹³C сигнала при 104.96 м.д. принадлежащий C5-углеродному атому продукта **5**, у которого в качестве заместителя вместо протона атом Cl [9]. Наблюдаемый результат практически не зависит от молярного соотношения субстрат/KCl+H₂O₂ (1/1-2). Аналогичная ситуация наблюдалась при использовании 5-хлор- (**3**) или 5-бромурцила (**4**).

Если учесть, что индивидуальные 5-галогенурацилы (F, Cl, Br) хлорируются легко и с хорошим выходом [8], напрашивается предположение, что в смесях 5-галогенпроизводных урацила **2-4** и 6-метилурацила (**1**) процесс окислительного хлорирования в значительной степени ингибируется, главным образом, для галоидпроизводных урацила. Возможно, это происходит за счет образования комплексов между 6-метилурацилом (**1**) и указанными 5-галогенурацилами **2-4**, что ранее мы наблюдали для некоторых производных урацила [15].

Схема



Реагенты и условия: KCl (2-4 экв.), 30% H₂O₂ (3-6 экв.) 20% H₂SO₄, RT, 5 h.

Таблица

Окислительное хлорирование смеси 6-метилурацила (**1**) и 5-галогенурацилов **2-4** в 20% H₂SO₄

Состав смеси, 1:1 (ммоль)	Галогенирующая смесь KCl-30% H ₂ O ₂ (ммоль)	Состав смеси после реакции	Соотношение продуктов
1 и 2	2-3	1:2:5	1.5:2:1
	4-6		1.2:1.8:1
1 и 3	2-3	1:3:5	1:4:3
	4-6		1:2.8:2.5
1 и 4	2-3	1:4:5	4:6:1
	4-6		3.5:5.5:1

Выводы

Выявлено, что в условиях конкурирующего окислительного хлорирования эквимольной смеси 6-метилурацила и 5-галогенурацилов (F, Cl, Br) KCl-H₂O₂ в 20% H₂SO₄ процесс хлорирования в значительной степени ингибируется, и в реакцию в небольшом количестве вступает только 6-метилурацил.

Работа выполнена в рамках Государственного задания по теме НИР УФИХ УФИЦ РАН «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений» №АААА-А20-120012090026-9 (серийный номер 0246-2019-0027).

ЛИТЕРАТУРА

1. Takeshita J., Byun J., Nhan T. Q., Pritchard D. K., Pennathur S., Schwartz S. M., Chait A., Heinecke J. W. Myeloperoxidase generates 5-chlorouracil in human atherosclerotic tissue // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. No. 6. Pp. 3096–3104.
2. Henderson J. P., Byun J., Takeshita J., Heinecke J. W. Phagocytes produce 5-chlorouracil and 5-bromouracil, two mutagenic products of myeloperoxidase, in human inflammatory tissue // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. No. 26. Pp. 23522–23528.
3. Tee O. S., Banerjee S. Mechanisms of bromination of uracil derivatives. 4. Formation of adducts in acidic aqueous solutions and their dehydration to 5-bromouracils // *Can. J. Chem.* 1979. Vol. 57. No. 6. Pp. 626–634.
4. Черникова И. Б., Юнусов М. С. Особенности окислительного галогенирования в ряду урацила // *Известия Уфимского научного центра РАН.* 2020. №1. С. 45–49.
5. Сафаев Р. Д., Бабский В. И., Сукирко В. А., Хилько В. С. Роль фторпиримидиновых препаратов в онкологической практике // *Oncology Ru.* URL: http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0408/015.pdf
6. Duschinsky R., Gabriel T., Tautz W., Nussbaum A. L., Hofer M., Grunberg E., Burchenal J. H., Fox J. J. Nucleosides. XXXVII. 5,6-Substituted 5-Fluorodihydropyrimidines and Their 2'-Deoxyribonucleosides // *J. Med. Chem.* 1967. Vol. 10. No. 1. Pp. 47–58.
7. Miyashita O., Matsumura K., Shimadzu H., Hashimoto N. Studies on fluorinated pyrimidines. I. A new method of synthesizing 5-fluorouracil and its derivatives // *Chem. Pharm. Bull.* 1981. Vol. 29. No. 11. Pp. 3181–3190.
8. Chernikova I. B., Khursan S. L., Spirikhin L. V., Yunusov M. S. 5-Fluoro-5-halo- and 5-fluoro-5-nitro-substituted uracil derivatives. Syntheses and structure // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015. Vol. 95. No. 13. Pp. 568–572.
9. Kasradze V. G., Ignatyeva I. B., Khusnutdinov R. A., Suponitskii K. Yu., Antipin M. Yu., Yunusov M. S. The oxidative halogenation of 6-methyluracil // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2012. Vol. 48. No. 7. Pp. 1018–1027.
10. Wyrzykiewicz E., Wybieralska Ja. Carbon-13 chemical shift assignment of alkoxy carbonylalkylthiouracils and 3-oxothiazolo[3,2-a(or-c)]pyrimidin-5-ones // *Magnetic Resonance in Chemistry.* 1987. Vol. 25. No. 6. Pp. 550–554.
11. Abdrakhimova G. S., Ovchinnikov M. Yu., Lobov A. N., Spirikhin L. V., Ivanov S. P., Khursan S. L. 5-Fluorouracil solutions: NMR study of acid-base equilibrium in water and DMSO // *J. Phys. Org. Chem.* 2014. Vol. 27. No. 11. Pp. 876–883.
12. Paul E. D., Dunlap R. B., Pollard A. L., Seidman K., Cardin A. D. Carbon-13 nuclear magnetic resonance of 5-substituted uracils // *J. Am. Chem. Soc.* 1973. Vol. 95. No. 6. Pp. 4398–4403.
13. Chernikova I. B., Khursan S. L., Eropkin M. Y., Yunusov M. S. Synthesis of C5-C6 derivatives of 1,3-dimethyl-5-fluorouracil and 5-fluorouracil. Screening for antiviral activity // *Pharm. Chem. J.* 2019. Vol. 53. No. 2. Pp. 108–112.
14. Chernikova I. B., Yunusov M. S., Mustaphin A. G. Electrophilic addition to the multiple bond of 1-carboxymethyl-5-fluorouracil // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69. No. 1. Pp. 114–117.
15. Chernikova I. B., Spirikhin L. V., Lobov A. N., Yunusov M. S. Reaction of 5-hydroxymethyl-6-methyluracil with toluenesulfonyl chloride or methanesulfonyl chloride and tertiary amines // *Chem. Nat. Compd.* 2017. Vol. 53. No. 4. Pp. 714–716.

Поступила в редакцию 11.05.2021 г.

COMPETING OXIDATIVE CHLORINATION OF A MIXTURE OF 6-METHYLURACIL AND 5-HALOGENOURACIL

© I. B. Chernikova*, M. S. Yunusov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of RAS
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

Phone: +7 (347) 235 55 60.

**Email: inna.b.chernikova@yandex.ru*

5-Fluorouracil is a well-known and widely used drug for the treatment of cancer. It was found that the activity of 5-fluorouracil largely depends on the method of its administration, which is associated with the enzyme systems that regulate its metabolism. In this regard, given the high toxicity of 5-fluorouracil, it is important to work on the creation of fluorinated pyrimidines-prodrugs that could reach the target cells unchanged and then turn into their metabolically active products. One of the directions for the creation of prodrugs is the production of 5-fluoro-5,6-dihydropyrimidine derivatives. The authors have shown that 5-fluorouracil easily undergoes electrophilic halogenation. The above-mentioned decrease in its effectiveness in various methods of administration in the treatment of cancer probably associated with chlorination of 5-fluorouracil in living systems, and a decrease in its bioavailability takes place due to its conversion to a chlorinated metabolite. In this regard, it is relevant to study the oxidative chlorination of a mixture of 6-methyluracil and 5-fluorouracil, given the high reactivity of 6-methyluracil in electrophilic halogenation reactions. As a result of the study, it was found that during the competing oxidative chlorination of an equimolar mixture of 6-methyluracil and 5-halogenouracils (F, Cl, Br) $KCl-H_2O_2$ in 20% H_2SO_4 , only 6-methyluracil reacts in a small amount. This result suggests the possibility of using 6-methyluracil, due to its low toxicity, as a halogenation inhibitor in living systems of the oncological drug 5-fluorouracil, in order to increase its bioavailability.

Keywords: 6-methyluracil, 5-fluorouracil, oxidative halogenations.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Takeshita J., Byun J., Nhan T. Q., Pritchard D. K., Pennathur S., Schwartz S. M., Chait A., Heinecke J. W. *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. No. 6. Pp. 3096–3104.
2. Henderson J. P., Byun J., Takeshita J., Heinecke J. W. *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. No. 26. Pp. 23522–23528.
3. Tee O. S., Banerjee S. *Can. J. Chem.* 1979. Vol. 57. No. 6. Pp. 626–634.
4. Chernikova I. B., Yunusov M. S. *Izvestiya Ufimskogo nauchnogo tsentra RAN.* 2020. No. 1. Pp. 45–49.
5. Safaev R. D., Babskii V. I., Sukirko V. A., Khil'ko V. S. *Oncology Ru.* URL: http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0408/015.pdf
6. Duschinsky R., Gabriel T., Tautz W., Nussbaum A. L., Hoffer M., Grunberg E., Burchenal J. H., Fox J. J. *Nucleosides. XXXVII. J. Med. Chem.* 1967. Vol. 10. No. 1. Pp. 47–58.
7. Miyashita O., Matsumura K., Shimadzu H., Hashimoto N. *Chem. Pharm. Bull.* 1981. Vol. 29. No. 11. Pp. 3181–3190.
8. Chernikova I. B., Khursan S. L., Spirikhin L. V., Yunusov M. S. 5-Fluoro-5-halo- and 5-fluoro-5-nitro-substituted uracil derivatives. Syntheses and structure. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015. Vol. 95. No. 13. Pp. 568–572.
9. Kasradze V. G., Ignatyeva I. B., Khusnutdinov R. A., Suponitskii K. Yu., Antipin M. Yu., Yunusov M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2012. Vol. 48. No. 7. Pp. 1018–1027.
10. Wyrzykiewicz E., Wybieralska Ja. *Magnetic Resonance in Chemistry.* 1987. Vol. 25. No. 6. Pp. 550–554.
11. Abdrakhimova G. S., Ovchinnikov M. Yu., Lobov A. N., Spirikhin L. V., Ivanov S. P., Khursan S. L. *J. Phys. Org. Chem.* 2014. Vol. 27. No. 11. Pp. 876–883.
12. Paul E. D., Dunlap R. B., Pollard A. L., Seidman K., Cardin A. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1973. Vol. 25. No. 6. Pp. 4398–4403.
13. Chernikova I. B., Khursan S. L., Eroshin M. Y., Yunusov M. S. *Pharm. Chem. J.* 2019. Vol. 53. No. 2. Pp. 108–112.
14. Chernikova I. B., Yunusov M. S., Mustaphin A. G. *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69. No. 1. Pp. 114–117.
15. Chernikova I. B., Spirikhin L. V., Lobov A. N., Yunusov M. S. *Chem. Nat. Compd.* 2017. Vol. 53. No. 4. Pp. 714–716.

Received 11.05.2021.