



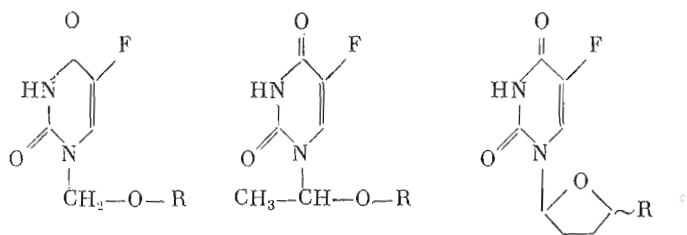
УДК 661.48 : 547.854.4 : 577.113.4 : 621.384.8

ИЗУЧЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК  
ПРОИЗВОДНЫХ 5-ФТОРУРАЦИЛА МЕТОДОМ  
ФОТОИОНИЗАЦИОННОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ*Орлов В. М., Пустобаев В. П., Михайлов С. Н.,  
Варшавский Я. М.**Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва**Лудзиша А. С., Жук Р. А.**Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига*

При помощи масс-спектрометрического метода исследованы основные пути фрагментации ряда *N*-1-алкоксиалкильных производных 5-фторурацила и различных аналогов фторафура, часть которых обладает высокой противоопухолевой активностью. Исходя из кривых эффективности ионизации, полученных методом фотоионизационной масс-спектрометрии, определены энергии ионизации и энергии появления основных ионов этих соединений. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что по устойчивости псевдогликозидной *C*-*N*-связи исследованные транспортные формы 5-фторурацила практически не различаются.

Широкое применение 1-(тетрагидрофурил-2)-5-фторурацила (фторафура) в качестве противоопухолевого препарата основано на том, что он расщепляется в организме с образованием 5-фторурацила под действием неспецифических оксидаз микросом печени, т. е. является транспортной формой 5-фторурацила [1]. Этим объясняется большой интерес также и к другим производным 5-фторурацила. Был синтезирован, в частности, ряд алкоксиалкильных производных 5-фторурацила [2] и аналогов фторафура [3]. Близость химического строения синтезированных соединений и фторафура позволяла предположить, что они, так же как и фторафур, будут играть роль транспортной формы 5-фторурацила и обладать противоопухолевой активностью. Однако, как показал опыт, синтезированные соединения заметно различаются по противоопухолевым свойствам, в связи с чем возник вопрос о взаимосвязи между их электронной структурой и противоопухолевой активностью. Можно было предположить, в частности, наличие корреляции между противоопухолевой активностью этих соединений и устойчивостью их *C*-*N*-псевдогликозидной связи, которая должна расщепляться при образовании 5-фторурацила. При этом представляло интерес выяснить более общий вопрос о характере влияния заместителей различного химического строения на энергию верхней заполненной молекулярной орбитали (ВЗМО) в этих соединениях, определяющую их электронодонорную способность в комплексах с переносом заряда. Известно, что наиболее эффективным методом выяснения такого рода вопросов является метод фотоионизационной масс-спектрометрии, при помощи которого можно определять энергию ВЗМО прямым измерением энергии образования положительно заряженного ион-радикала [4]. К преимуществам этого метода следует отнести возможность определения устойчивости химических связей и энергии ВЗМО в изолированных молекулах, без усложняющего влияния растворителя, что позволяет корректно сопоставлять полученные данные с результатами квантовохимических расчетов [5].

В настоящей работе изучены электронные и фотоионизационные масс-спектры *N*-1-алкоксиалкильных производных 5-фторурацила (I) — (XII) и аналогов фторафура (XIII) — (XIX) с целью сравнения относительной устойчивости псевдогликозидной *C*-*N*-связи и определения энергии ВЗМО этих соединений.

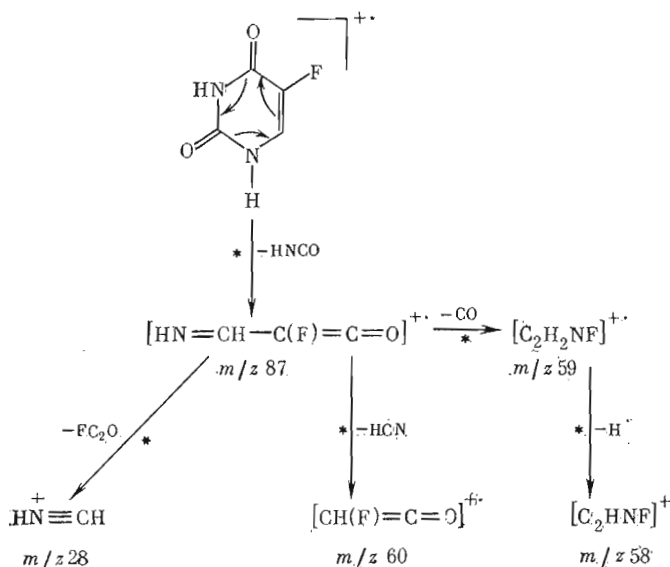


|        |  |       |  |         |                      |
|--------|--|-------|--|---------|----------------------|
| (I)    | R=CH <sub>3</sub>  | (X)   | R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>            | (XIII)  | R=H                  |
| (II)   | R=C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                  | (XI)  | R= <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | (XIV)   | R=COOH               |
| (III)  | R= <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                       | (XII) | R= <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | (XV)    | R=COOCH <sub>3</sub> |
| (IV)   | R= <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                       |       |  | (XVI)   | R=CH <sub>2</sub> OH |
| (V)    | R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl                             |       |  | (XVII)  | R=CH <sub>2</sub> F  |
| (VI)   | R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                             |       |  | (XVIII) | R=CH <sub>2</sub> Cl |
| (VII)  | R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>               |       |  | (XIX)   | R=CH <sub>2</sub> Br |
| (VIII) | R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |       |  |         |                      |
| (IX)   | R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>             |       |  |         |                      |

Массовые числа и относительные интенсивности соответствующих пиков в масс-спектрах приведены в табл. 1. На схеме 1 показаны пути фрагментации 5-фторурацила в масс-спектрометре при использовании метода электронного удара с энергией электронов 70 эВ [6]. Видно, что первым этапом распада молекулярного иона является раскрытие пиримидинового кольца, сопровождаемое выбросом его части (—NH—CO—) с массой 43. Образующийся при этом ион с  $m/z$  87, который претерпевает дальнейший распад, также показан на этой схеме.

Схема 1

Основные пути распада молекулярных ионов 5-фторурацила

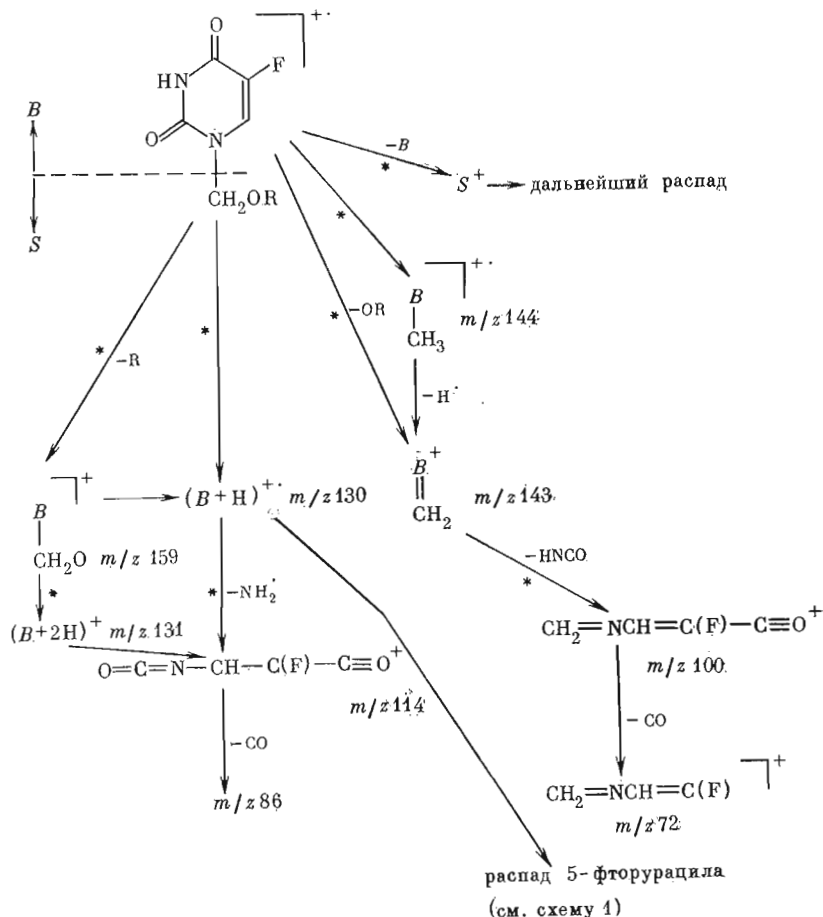


Анализ полученных нами масс-спектров соединений (I) — (XII) (см. табл. 1) позволяет предположить, что фрагментация этих соединений происходит в соответствии со схемами 2 и 3. Наличие алкоксиалкильных заместителей у N-1-атома пиримидинового кольца приводит к усложнению масс-спектров по сравнению с масс-спектром незамещенного 5-фторурацила. Распады, помеченные на схемах звездочкой, подтверждаются анализом пиков, соответствующих метастабильным ионам. Меньшая интенсивность молекулярных пиков в масс-спектрах производных 5-фторурацила обусловлена наличием легко распадающихся алкоксиалкильных заместителей. Распад по C—N-связи во всех случаях сопровождается миграцией одного или двух атомов водорода от алкоксиалкильной группы на кольцо, т. е.

протонированием пиримидинового кольца с образованием ион-радикала  $(B+H)^+$  и иона  $(B+2H)^+$ .

Схема 2

Основные пути распада молекулярных ионов соединений (I)–(IX)



В отличие от молекулярных ионов 5-фторурацила в молекулярных ионах его производных на первых стадиях распада раскрытия пиримидинового кольца, сопровождаемого выбросом фрагмента  $-\text{NH}-\text{CO}-$  с массой 43, не происходит. Наличие  $\text{CH}_3$ -группы у атома углерода, связанного с N-1-атомом пиримидинового кольца в случае соединений (X)–(XII), увеличивает вероятность миграции двух атомов водорода по сравнению с соединениями (I)–(IX), не содержащими  $\text{CH}_3$ -группы в этом положении. Среди осколочных пиков основными являются пики  $(S)^+$  (см. схемы 2 и 3), особенно в случае соединений, содержащих устойчивый алкоксиалкильный радикал. При увеличении размеров этого радикала его устойчивость уменьшается и вероятность образования осколочных ионов  $(M-\text{CH}_3)^+$ ,  $(M-\text{C}_2\text{H}_5)^+$  и т. д. соответственно возрастает. На схемах 2 и 3 показаны также другие пути распада молекулярного иона с образованием ионов  $(M-\text{OCH}_3)^+$ ,  $(M-\text{OC}_2\text{H}_5)^+$ . В отличие от фрагмента  $(S)^+$  осколочный ион  $(B)^+$  не наблюдается ни в одном из масс-спектров. Во всех изученных соединениях как при ионизации методом электронного удара, так и при фотоионизации наблюдаются только перегруппировочные пики  $(B+H)^+$  и  $(B+2H)^+$ , соответствующие миграции одного или двух атомов водорода от алкоксиалкильного или сахарного фрагмента на пиримидиновое кольцо. Это обстоятельство усложняет определение энергии диссоциации C–N-связи. Тем не менее, как видно из табл. 1, во всех исследованных соединениях распад молекулярных ионов по C–N-связи сопровождается обра-

## Масс-спектры производных 5-фторурацила

| Соединение | Массовые числа (относительные интенсивности *)  |
|------------|---|
| (I)        | 175(2 *), 174(21), 159(13), 144(4), 143(14), 131(2), 130(2), 114(5), 101(2), 100(33), 88(2), 87(4), 86(2), 73(2), 72(6), 71(4), 70(6), 60(4), 59(4), 58(9), 57(2), 53(3), 52(8), 47(2), 46(13), 45(100), 44(13), 43(3), 42(4), 41(5), 40(2), 33(2), 31(13), 30(2), 29(34), 28(41), 27(6), 26(2)   |
| (II)       | 188(7), 159(3), 144(4), 143(8), 130(7), 114(2), 100(17), 88(4), 87(22), 72(3), 71(2), 70(2), 60(8), 59(100), 58(5), 53(12), 52(4), 46(2), 45(72), 44(5), 43(2), 41(10), 33(2), 31(82), 30(2), 29(27), 28(24)  |
| (III)      | 202(7), 159(3), 144(4), 143(13), 131(4), 130(26), 114(3), 101(2), 100(30), 88(5), 87(30), 74(5), 73(80), 72(5), 71(3), 70(2), 60(5), 59(3), 58(5), 57(2), 55(7), 53(2), 52(8), 46(2), 45(18), 44(18), 43(100), 42(6), 41(32), 40(2), 39(9), 33(2), 31(9), 30(2), 29(10), 28(35), 27(25), 26(3)  |
| (IV)       | 217(7), 216(27), 159(11), 158(3), 156(7), 144(17), 143(38), 132(3), 131(39), 130(95), 125(3), 116(2), 115(3), 114(16), 113(2), 102(3), 101(5), 100(62), 99(2), 88(5), 87(49), 72(3), 71(2), 59(3), 58(6), 57(100), 56(7), 55(3), 52(3), 45(11), 44(5), 43(3), 42(2), 41(29), 39(5), 32(2), 31(5), 29(27), 28(25), 27(10)  |
| (V)        | 224(3), 223(2), 222(10), 159(8), 158(2), 144(2), 143(37), 131(2), 130(7), 114(3), 101(2), 100(31), 95(33), 94(4), 93(100), 88(3), 87(13), 72(2), 70(2), 65(19), 64(2), 63(57), 60(3), 58(2), 52(3), 45(4), 44(3), 31(5), 29(2), 28(10), 27(16)  |
| (VI)       | 204(3), 174(2), 159(2), 144(4), 143(20), 131(17), 130(72), 114(3), 102(2), 101(3), 100(38), 87(21), 75(19), 74(2), 73(16), 72(5), 71(3), 70(3), 60(5), 59(3), 58(7), 53(2), 52(7), 46(4), 45(100), 44(12), 43(7), 42(2), 41(3), 30(2), 29(11), 27(7)  |
| (VII)      | 218(5), 143(11), 130(2), 114(2), 101(2), 100(27), 90(5), 89(90), 87(4), 71(2), 70(2), 60(8), 59(100), 58(9), 57(2), 52(5), 46(4), 45(38), 44(7), 43(9), 42(2), 41(4), 33(2), 31(39), 30(2), 29(3), 28(13), 27(6), 26(2)   |
| (VIII)     | 232(2), 144(2), 143(18), 130(4), 114(3), 104(7), 103(90), 102(2), 101(4), 100(43), 93(9), 89(2), 88(3), 87(10), 74(7), 73(65), 72(11), 71(3), 70(3), 65(3), 63(7), 60(5), 59(75), 58(4), 52(5), 46(4), 45(100), 44(12), 43(8), 41(4), 31(21), 29(16), 28(18), 27(10)  |
| (IX)       | 247(3), 246(14), 245(8), 203(2), 186(2), 174(2), 172(2), 159(6), 157(3), 152(4), 145(3), 144(33), 143(63), 131(12), 130(30), 119(2), 118(13), 117(86), 116(3), 115(2), 114(9), 113(4), 102(2), 101(6), 100(63), 89(3), 88(29), 87(84), 86(4), 75(4), 74(3), 73(15), 72(10), 71(4), 70(6), 61(6), 60(8), 59(11), 58(7), 53(2), 52(11), 46(6), 45(57), 44(14), 43(100), 42(17), 41(6), 40(2), 33(2), 32(16), 31(24), 30(3), 29(18), 28(71), 27(14), 26(3) |
| (X)        | 202(6), 157(6), 131(5), 130(9), 114(10), 111(2), 88(2), 87(11), 86(2), 85(2), 74(4), 73(67), 72(4), 70(2), 60(6), 59(7), 58(8), 57(2), 46(3), 45(100), 44(12), 43(17), 42(3), 41(2), 39(3), 33(3), 31(6), 29(14), 28(18), 27(14), 26(2)   |
| (XI)       | 216(5), 173(2), 157(11), 131(5), 130(14), 116(4), 114(16), 88(5), 87(54), 86(3), 71(2), 70(2), 60(4), 59(7), 58(9), 57(2), 54(2), 46(3), 45(100), 44(11), 43(56), 42(5), 41(19), 40(2), 39(8), 33(4), 31(5), 29(4), 28(8), 27(17), 26(2)  |
| (XII)      | 230(2), 157(5), 131(4), 130(7), 114(11), 102(4), 101(51), 88(2), 87(9), 85(3), 83(4), 60(2), 59(5), 58(8), 57(81), 56(9), 55(4), 46(3), 45(100), 44(5), 43(11), 42(4), 41(36), 39(7), 33(3), 31(2), 29(31), 28(11), 27(14), 26(2)   |
| (XIII)     | 200(12), 131(2), 130(6), 127(4), 114(3), 101(3), 99(3), 98(3), 89(3), 88(2), 87(10), 72(12), 71(100), 70(7), 60(5), 59(3), 58(8), 57(2), 54(2), 53(2), 51(3), 45(2), 44(11), 43(85), 42(14), 41(42), 40(5), 39(17), 38(2), 31(7), 29(10), 28(15), 27(21)  |
| (XIV)      | 244(4), 131(13), 130(100), 127(2), 116(2), 115(32), 114(17), 100(2), 96(9), 88(7), 87(70), 86(4), 85(2), 74(2), 73(2), 71(4), 70(15), 69(59), 68(16), 60(37), 59(12), 58(18), 57(21), 55(3), 53(2), 51(2), 45(11), 44(25), 43(16), 42(17), 41(53), 40(4), 39(31), 38(9), 36(12), 31(16), 30(5), 29(22), 28(59), 27(15)  |
| (XV)       | 258(8), 199(14), 143(3), 132(2), 131(35), 130(8), 129(74), 128(10), 127(8), 126(2), 114(3), 110(3), 102(6), 101(100), 100(5), 99(3), 98(4), 97(4), 96(4), 87(6), 85(2), 73(2), 72(3), 71(8), 70(13), 69(93), 68(5), 59(37), 58(5), 57(3), 55(4), 54(3), 53(4), 51(3), 45(6), 44(5), 43(4), 42(11), 41(31), 39(12), 31(6), 29(9), 28(7), 27(9)   |

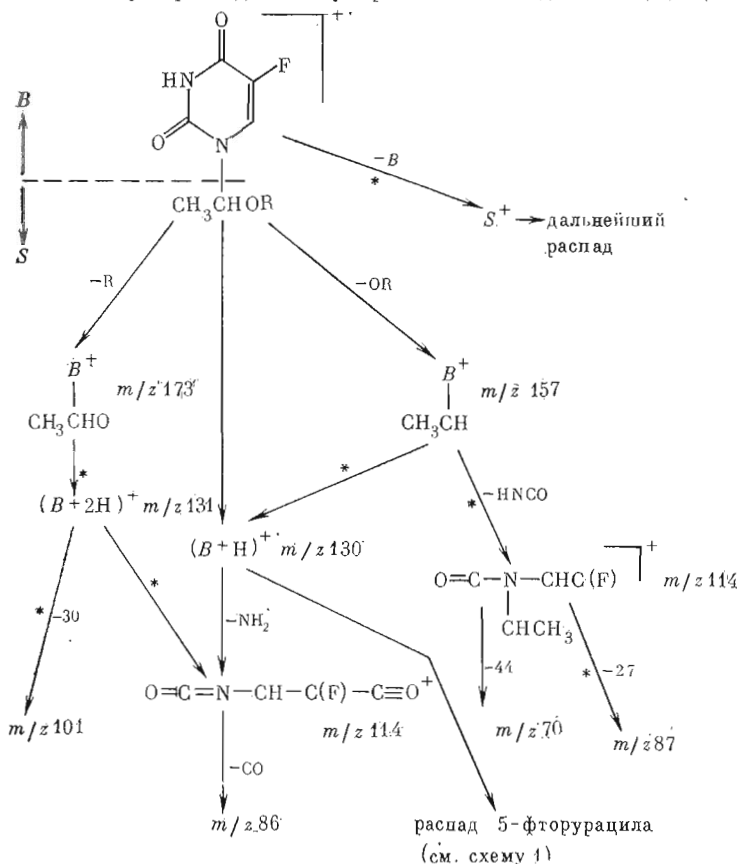
| Соединение | Массовые числа (относительные интегральности*)  |
|------------|---|
| (XVI)      | 230(3), 199(5), 132(2), 131(28), 130(31), 128(3), 127(8), 122(6), 121(55), 114(4), 113(2), 110(3), 106(5), 105(60), 102(6), 101(83), 100(6), 99(3), 98(3), 88(5), 87(21), 85(3), 84(3), 83(22), 82(3), 81(2), 78(6), 77(41), 76(4), 75(2), 74(4), 73(6), 72(4), 71(8), 69(20), 68(3), 60(13), 59(13), 58(11), 57(100), 56(3), 55(36), 54(7), 53(6), 52(4), 50(7), 46(3), 45(11), 44(8), 43(20), 42(12), 41(21), 38(3), 31(29), 29(17), 27(15), 26(7)      |
| (XVII)     | 232(3), 137(2), 131(7), 130(3), 127(3), 104(8), 103(100), 102(3), 87(8), 83(2), 73(11), 72(2), 71(3), 70(2), 69(8), 60(2), 59(30), 58(3), 57(2), 56(6), 55(90), 54(2), 53(7), 47(8), 44(6), 43(2), 42(3), 41(8), 39(9), 33(9), 31(3), 29(11), 28(11), 27(8)   |
| (XVIII)    | 248(3), 199(2), 169(2), 155(2), 153(3), 131(11), 130(8), 127(4), 122(2), 121(36), 120(10), 119(100), 118(9), 114(4), 113(2), 100(2), 99(2), 91(4), 89(4), 88(3), 87(10), 85(2), 84(3), 83(25), 82(2), 81(3), 79(10), 78(7), 77(32), 76(16), 75(13), 72(3), 71(5), 70(5), 69(14), 65(2), 63(2), 60(5), 59(3), 58(8), 56(9), 55(72), 54(3), 53(14), 51(7), 49(7), 45(4), 44(4), 43(6), 42(10), 41(19), 39(17), 36(43), 31(9), 29(17), 28(17), 27(19), 26(3) |
| (XIX)      | 294(2), 292(2), 199(2), 169(2), 166(3), 165(35), 164(16), 163(70), 162(8), 140(4), 131(7), 130(7), 127(2), 123(22), 122(11), 121(30), 120(12), 119(10), 114(2), 98(2), 95(2), 93(2), 87(14), 85(2), 84(4), 83(6), 82(7), 81(4), 80(6), 69(14), 60(4), 58(6), 57(4), 56(7), 55(100), 54(4), 53(20), 45(7), 44(5), 43(8), 42(32), 41(23), 39(26), 38(6), 36(34), 32(12), 31(23), 29(27), 27(23)   |

\* Относительная интенсивность в процентах от максимального пика. Приведены пики с интенсивностью, равной или большей 2%.

зованием ионов  $(B+H)^+$  и именно этот факт позволил нам оценить относительную устойчивость этой связи в соединениях с разными заместителями у N-1-атома пиримидинового кольца.

Схема 3

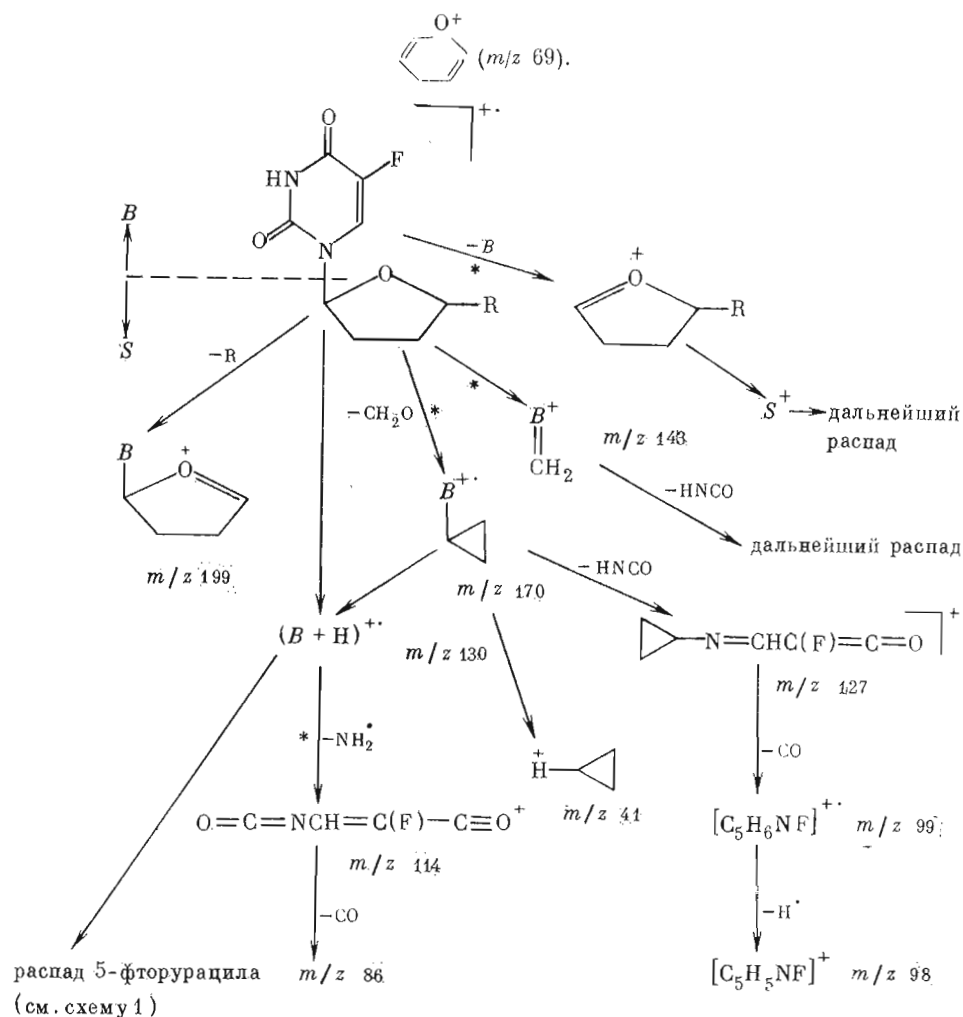
Основные пути распада молекулярных ионов соединений (X)–(XII)



Пути фрагментации фторафура (XIII) в условиях ионизации электронами были изучены в работе [6]. Было показано, что в масс-спектре этого соединения имеется пик значительной интенсивности, соответствующий оксониевому иону с  $m/z$  71. На схеме 4 представлены пути фрагментации изученных нами производных фторафура (XIV) — (XIX). Видно, что при распаде молекулярных ионов этих соединений образуются различные трехчленные циклические фрагменты, возникающие вследствие отщепления группы  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  от фуранозного кольца. В отличие от фторафура (XIII) молекулярные ионы соединений (XIV) — (XIX) на первых этапах распада не выбрасывают фрагмент  $-\text{HNCO}-$ , о чем свидетельствует низкая ( $<1\%$ ) интенсивность пиков, соответствующих ионам  $(M-43)^+$ . На первой стадии распада молекулярных ионов этих соединений образуется ион  $(S)^+$ , от которого затем отщепляется группа R, с миграцией атома H на фуранозное кольцо и в результате возникает ион

Схема 4

Основные пути распада молекулярных ионов соединений (XIII) — (XIX)



Как показывают приведенные выше данные, распад по  $\text{C}-\text{N}$ -связи происходит сравнительно легко в случае всех исследованных соединений. Энергия этой связи представляет собой разницу между энергией появления иона  $B^+$  и энергией ионизации радикала  $B^\cdot$ . Если считать, что энергия протонирования пиримидинового кольца (которое, как указывалось выше, всегда сопровождает распад по  $\text{C}-\text{N}$ -связи) сравнительно невелика и практически не зависит от группировки, связанной с кольцом, то энергию

Энергии ионизации и энергии появления ионов  $M^{+}$  и  $(B+N)^{+}$  исследованных соединений

| Соединение | $M^{+}$ | $(B+N)^{+}$ | Соединение | $M^{+}$ | $(B+N)^{+}$ |
|------------|---------|-------------|------------|---------|-------------|
|            | ЭИ, эВ  | ЭП, эВ      |            | ЭИ, эВ  | ЭП, эВ      |
| (I)        | 8,96    | 10,1        | (X)        | 8,73    | 10,1        |
| (II)       | 8,95    | 9,7         | (XI)       | 8,76    | 10,2        |
| (III)      | 8,98    | 10,1        | (XII)      | 8,80    | 10,1        |
| (IV)       | 8,89    | 10,0        | (XIII)     | 8,79    | 9,5         |
| (V)        | 9,00    | 9,7         | (XIV)      | 9,01    | 9,8         |
| (VI)       | 8,91    | 9,6         | (XV)       | 9,04    | 9,6         |
| (VII)      | 9,3     | 9,7         | (XVI)      | 8,77    | 9,8         |
| (VIII)     | 8,7     | 9,5         | (XVII)     | 9,07    | 9,5         |
| (IX)       | 9,01    | 9,8         | (XVIII)    | 8,97    | 9,5         |
|            |         |             | (XIX)      | 8,99    | 9,6         |

C—N-связи можно определить как разницу энергий появления иона  $(B+N)^{+}$  и ионизации радикала  $(B+N)^{\bullet}$ . Поскольку энергия ионизации радикала  $(B+N)^{\bullet}$ , образующегося в результате протонирования пиримидинового кольца, — величина, постоянная для всех исследованных соединений, при сопоставлении энергий разрыва связи  $B-S$  практически можно пользоваться полученными экспериментально значениями энергии появления иона  $(B+N)^{+}$ .

В табл. 2 представлены величины энергии ионизации (ЭИ) молекул, приводящие к образованию ион-радикалов  $M^{+}$ , а также величины энергии появления (ЭП) ионов  $(B+N)^{+}$  для всех исследованных соединений. Сопоставление величин ЭИ указывает на то, что они слабо зависят от химической природы группы  $S$ , присоединенной к N-1-атому пиримидинового кольца. Небольшие отличия характерны лишь для соединений (X) — (XII), в которых к атому углерода C—N-связи присоединена метильная группа. Эти результаты согласуются с имеющимися в литературе данными о сильном влиянии электронодонорных заместителей при N-1-атоме пиримидинового кольца на энергию ВЗМО. Методом фотоэлектронной спектроскопии было показано [7], что в случае 5-фторурацила ВЗМО имеет  $\pi$ -характер и значение ЭИ для этого соединения равно 9,66 эВ. Согласно табл. 2, величины ЭИ всех производных 5-фторурацила несколько ниже этого значения, что указывает на более низкую электронодонорную способность 5-фторурацила по сравнению с его производными. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что все исследованные нами производные 5-фторурацила мало различаются по значениям ЭИ. Они указывают также на отсутствие корреляции между энергиями C—N-связи этих соединений и их противоопухолевой активностью, откуда следует, что высокую противоопухолевую активность соединений (II), (III) и (X) по сравнению с другими соединениями нельзя объяснить различиями в устойчивости C—N-связи.

Возможным фактором, определяющим противоопухолевую активность, является специфичность действия белков и ферментов, осуществляющих транспорт и гидролиз этих соединений.

### Экспериментальная часть

Характеристики использованных N-1-алкоксиалкильных производных 5-фторурацила и аналогов фторафура приведены в работах [2, 3].

Измерения проводили на фотоионизационном масс-спектрометре MS 1302 (СКБ АП АН СССР). В качестве источника монохроматического излучения в вакуумной ультрафиолетовой области служила комбинация высоковольтной водородной разрядной лампы низкого давления и монохроматора системы Сейя-Намиока при дифференциальной откачке водорода. Энергию ионизирующих фотонов непрерывно меняли в интервале 6—13 эВ. Первые адиабатические энергии ионизации определяли из начальных участков кривых эффективности ионизации по значению наимень-

шей (пороговой) энергии фотонов, необходимой для образования молекулярных ионов. Энергии появления осколочных ионов определяли аналогичным образом. Точность определения в случае величин ЭИ соответствовала  $\pm 0,03$  эВ, а в случае величин ЭП —  $\pm 0,1$  эВ.

Информацию о путях фрагментации соединений получали исходя из масс-спектров электронного удара при энергии ионизирующих электронов 70 эВ.

В обоих случаях использовали методику прямого ввода образца непосредственно в источник с его испарением в ионизационную камеру. Масс-спектры измеряли при 150–200° С.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мейрена Д. В., Урбанович Э. Л., Гилев А. П., Бауман В. Г., Хаги Х. Б., Тауриньш В. Э., Белоусова А. К., Жук Р. А. В кн.: Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Рига: Зинатне, 1977, вып. 7, с. 44–57.
2. Карпейский М. Я., Михайлов С. Ш., Циеминя А. С., Зидерман А. А., Кравченко И. М., Лидак М. Ю., Жук Р. А. Химия гетероцикл. соед., 1980, № 11, с. 1541–1544.
3. Каулин Л. Т., Ягупольский Л. М., Кондратенко Н. В., Вечирко Е. П., Берзиня А. Э., Силиня В. Н., Лиепиньш Э. Э., Лидак М. Ю., Жук Р. А. Химия гетероцикл. соед., 1982, № 2, с. 256–259.
4. Смирнов А. Н., Орлов В. М., Михайлов С. Н., Варшавский Я. М., Флорентьев В. Л. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1977, № 8, с. 1806–1811.
5. Орлов В. М., Смирнов А. Н., Варшавский Я. М. Молекулярн. биология, 1977, т. 11, № 1, с. 222–227.
6. Marunaka T., Umeno Y., Minami Y., Shibata T. Biomed. Mass Spectrom., 1980, v. 7, № 8, p. 331–338.
7. Padva A., Peng S., Lin J., Shahbaz M., LeBreton P. R. Biopolymers, 1978, v. 17, № 6, p. 1523–1530.

Поступила в редакцию  
14.IX.1983

#### THE STUDY OF ENERGY CHARACTERISTICS OF 5-FLUOROURACIL DERIVATIVES BY PHOTOIONIZATION MASS-SPECTROMETRY

ORLOV V. M., PUSTOBAEV V. N., MIKHAILOV S. N., VARSHAVSKY Ya. M.,  
LUDZISHA A. S., ZHUK R. A.

*Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences of the USSR, Moscow;*  
*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the Latvian SSR, Riga*

The fragmentation pathways of N-1-alkoxyalkyl derivatives of 5-fluorouracil and various analogues of an antitumor drug ftorafur have been examined using a mass-spectrometry technique. The ionization and appearance energies for major ions of the compounds under study have been determined on the basis of the ionization efficiency curves obtained using photoionization mass-spectrometry. Different transport forms of 5-fluorouracil have been demonstrated to be similar in the stability of their pseudoglycosidic C–N bond.