

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XI. ДИЭТИЛЕНИМИДЫ 2-(4'-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-6-ХЛОРПИРИМИДИЛ-4-АМИДОФОСФОРНЫХ КИСЛОТ

Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫАН и А. А. АРОЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 27 XII 1968

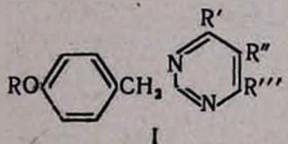
С целью испытания антибластных свойств синтезирован ряд диэтиленимидов 2-(4'-алкоксибензил)-6-хлорпиримидил-4-амидофосфорных кислот.

Табл. 2, библи. ссылок 5.

За последние 10—15 лет внимание исследователей направлено к поискам веществ, являющихся одновременно и антагонистами в нуклеиновом обмене, и алкилирующими агентами. Среди этих веществ, нашедших применение в химиотерапии злокачественных новообразований, определенное место занимают производные пириимидина с цитотоксическими группировками.

Так, 5-бис-(β-хлорэтил)амино-2,4-диокси-6-метилпиримидин (допан) [1], в котором носителем алкилирующей бис-(β-хлорэтил)аминной группы является метилурацил, вызывает рассасывание некоторых злокачественных опухолей. Биологическое изучение диэтиленимидов пиримидил-2, пиримидил-4- и пиримидил-5-амидофосфорных кислот показало, что некоторые из них обладают высокой противоопухолевой активностью [2, 3].

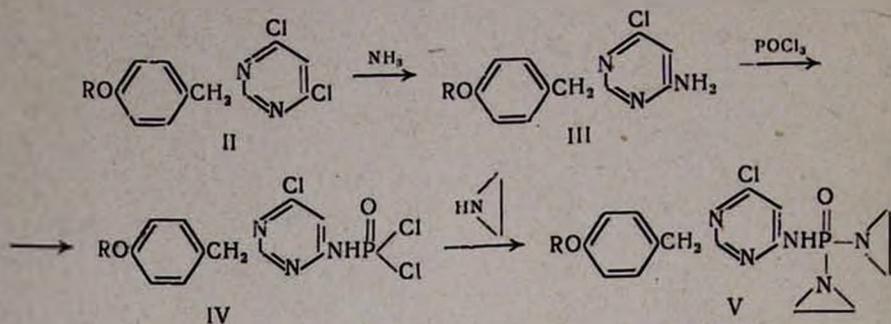
Ранее нами описаны [4] производные пириимидина без цитотоксических группировок со следующей общей формулой:



$R = CH_3, \dots$ *изо*- C_4H_9 , R', R'', R''' различные вариации окси-, хлор-, amino- и азофенильных групп.

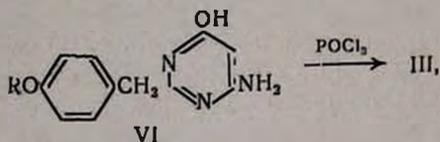
Из вышеуказанных данных, а также из возможности введения алкилирующих групп в некоторые соединения I следует целесообразность синтеза и биологических испытаний диэтиленимидов 2-(4'-алкоксибензил)-6-хлорпиримидил-4-амидофосфорных кислот V.

Синтез осуществлен по схеме:



Необходимые для синтеза диэтиленимидов V 2-(4'-алкоксибензил)-6-хлор-4-аминопиримидины получены с 50–55%-ными выходами нагреванием соответствующих дихлорпиримидинов II с избытком этанольного раствора аммиака. Варьирование количества аммиака и продолжительности реакции с целью повышения выхода не привело к удовлетворительным результатам.

Синтез соединений III проводили и по следующей схеме:



однако выходы продуктов III при этом не превышали 10–15%.

2-(4'-Алкоксибензил)-6-хлор-4-аминопиримидины—белые кристаллические вещества с четкой температурой плавления, не растворимые в большинстве органических растворителей. Нагреванием с избытком хлорокиси фосфора при 120° синтезированы соединения IV.

Хотя некоторые промежуточные соединения, аналогичные дихлорангидридам IV, выделены и охарактеризованы [5], на наших примерах этого достичь не удалось, так как они оказались густыми, маслообразными веществами, разлагающимися при попытке перегнать в вакууме (0,1 мм). После тщательной промывки сухим эфиром их сразу же вводили в реакцию с этиленимином в среде сухого бензола и в присутствии триэтиламина.

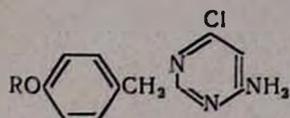
Полученные диэтиленимиды V представляют собой белые кристаллические вещества с четкой температурой плавления; хорошо растворимы в спиртах, ацетоне, эфире, не растворимы в петролейном эфире и в воде.

Экспериментальная часть

2-(4'-Алкоксибензил)-6-хлор-4-аминопиримидины (III). А. Смесь 0,04 моля 2-(4-алкоксибензил)-4,6-дихлорпиримидина (II) и 50 мл этанольного раствора аммиака (содержащего 0,4 моля аммиака) нагревают в стеклянной ампуле при 150° около 8 часов. По мере нагревания дихлорпиримидин II полностью переходит в раствор и при 150°

начинает выпадать осадок III. Последний фильтруют, дважды промывают водой (по 25 мл) а затем—30 мл ацетона (табл. 1).

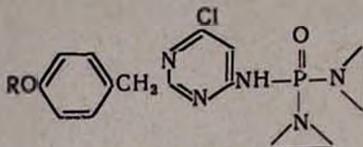
Таблица 1



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
				C		H		N		Cl	
				найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
CH ₃	56,1	198—199	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₂ O	58,03	57,72	5,10	4,84	17,10	16,83	13,85	14,19
C ₂ H ₅	57,3	200—201	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₂ O	59,06	59,20	5,70	5,35	15,70	15,93	13,80	13,44
C ₃ H ₇	55,4	175—176	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₂ O	60,35	60,54	6,03	5,81	15,50	15,13	12,68	12,76
<i>нзо</i> -C ₃ H ₇	56,5	176—177	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₂ O	60,40	60,54	5,76	5,81	15,54	15,13	12,76	12,76
C ₄ H ₉	57,2	161—162	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₂ O	61,55	61,74	6,30	6,22	14,73	14,40	12,03	12,15
<i>нзо</i> -C ₄ H ₉	55,0	174—175	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₂ O	61,80	61,74	6,44	6,22	14,31	14,40	12,09	12,15

Б. Смесь 0,02 моля 2-(4'-алкоксибензил)-6-окси-4-аминопиридина (VI), 15,2 г (0,06 моля) свежеперегнанной хлорокиси фосфора и 5 мл диметиламина нагревают при 90° до растворения VI (около одного часа), отгоняют избыток хлорокиси фосфора, добавляют ледяную воду и экстрагируют хлороформом. Хлороформный слой взбалтывают с 30 мл 10%-ного едкого натра; выпадают кристаллы III. Осадок отсасывают, промывают водой и сушат. Физико-химические константы полученных продуктов совпадают с данными, приведенными в таблице 1. Выходы составляют 10—15%.

Диэтиленимиды 2-(4'-алкоксибензил)-6-хлорпиридинил-4-амидофосфорных кислот (V). Смесь 0,01 моля 2-(4'-алкоксибензил)-6-хлор-4-аминопиридина (III) и 20 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора кипятят в течение двух часов при температуре 110—115°, затем в вакууме водоструйного насоса отгоняют избыток хлорокиси фосфора. Содержимое колбы представляет собой дихлорангидрид IV, который промывают дважды (по 25 мл) абсолютным эфиром, к остатку добавляют 50 мл сухого бензола и 5 г свежеперегнанного триэтиламина; при этом дихлорангидрид полностью переходит в раствор. К охлажденному до 15° раствору при энергичном перемешивании добавляют в течение 10 минут 1,29 г (1,83 мл, 0,03 моля) этиленмина в 30 мл сухого бензола. Перемешивание продолжают при этой температуре еще два часа и оставляют на ночь. Затем фильтруют выпавший гидрохлорида триэтиламина. После отгонки растворителя густой осадок кристаллизуют растиранием с петролевым эфиром. Кристаллы отсасывают и сушат в вакуум-эксикаторе (табл. 2).



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
				C		H		N		Cl	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	62,5	117—118	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ P	52,47	52,51	4,93	5,23	15,52	15,26	9,77	9,68
C ₂ H ₅	66,2	56—57	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₅ O ₂ P	53,56	53,78	5,30	5,57	14,56	14,71	9,50	9,33
C ₃ H ₇	61,4	102—103	C ₁₈ H ₂₃ ClN ₅ O ₂ P	55,01	54,90	5,44	5,88	14,07	14,18	9,01	9,00
изо-C ₂ H ₇	64,5	67—68	C ₁₈ C ₂₃ ClN ₅ O ₂ P	55,04	54,90	5,71	5,88	13,97	14,18	9,07	9,00
C ₄ H ₉	64,3	115—116	C ₁₉ H ₂₅ ClN ₅ O ₂ P	56,08	55,97	6,14	6,18	13,81	13,69	8,40	8,69
изо-C ₄ H ₉	65,4	94—95	C ₁₉ H ₂₅ ClN ₅ O ₂ P	55,71	55,97	5,83	6,18	13,76	13,69	8,53	8,69

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XI. 2-(4-ԱԼԿՈՔՍԻՐԵՆՁԻԼ)-Յ-ՔԼՈՐՊԻՐՄԻԴԻԼ-4-ԱՄԻԴԱՑՈՍՅՈՒՆՈՐԱՅԻՆ ՔՔՎԻԴԻԵՔԻԼՆԵՒՄԻԴԻՆԵՐ

Ռ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕԶԱՆՋԱՆՅԱՆ Լ. Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Մինթեզված են մի շարք 2-(4'-ալկոքսիրենզիլ)-5-քլոր-4-ամինապիրիմիդիններ (III) և 2-(4'-ալկոքսիրենզիլ)-5-քլորպիրիմիդիլ-4-ամիդաֆոսֆորական թթվի դիէթիլենիմիդներ (V)՝ նրանց հակառուռցքային հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով:

III միացություններն ստացված են 2-(4'-ալկոքսիրենզիլ)-4,5-դիքլորպիրիմիդիններից (II), քլորի մասնակի փոխարինումով, ինչպես նաև 2-(4'-ալկոքսիրենզիլ)-4-ամինա-5-օքսիպիրիմիդիններից (VI)՝ ֆոսֆորի օքսիքլորիդի ազդամբ: V միացությունները ստացվել են III-ից նրանց վրա ներգործելով նախ ֆոսֆորի օքսիքլորիդով, ապա՝ էթիլենիմիդով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Тезисы научных докладов 10-ой сессии общего собрания АМН СССР, 1956, стр. 59.
2. С. W. Nocli, С. С. Cheng, J. Med. Chem., 11, 63 (1968).
3. Н. В. Сазонов, И. Е. Мамаева, И. Б. Кузнецова, А. А. Кропачева, Т. С. Сафонова, Диэтиленимиды замещенных амидофосфорных кислот. Современное состояние химиотерапии злокачественных опухолей. Тр. I Всесоюзной конференции по химиотерапии злокачественных опухолей, Рига, 1968, стр. 171.
4. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Арм. хим. ж., 20, 314 (1967); 22, 57 (1969); 22, 245 (1969); А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян, там же, 21, 868 (1968).
5. А. А. Кропачева, Н. В. Сазонов, ЖОХ, 31, 360 (1961).