

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XVI. ДИЭТИЛЕНИМИДЫ 2,6-ДИМЕТИЛ-5-(*п*-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИЛ-4-АМИДОФОСФОРНЫХ КИСЛОТ

М. С. КРАМЕР и А. А. АРОЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 1 VIII 1969

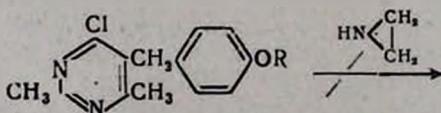
С целью изыскания новых соединений с канцеролитическими свойствами получены диэтиленимиды 2,6-диметил-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидил-4-амидофосфорных кислот, а также 2,6-диметил-4-амино- и замещенные амино-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидины.

Табл. 3, библиографические ссылки 7.

Предварительные испытания противоопухолевой активности ранее синтезированных [1] 2,6-диметил-4-окси-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидинов показали, что торможение роста саркомы 45 колеблется в пределах 30—55%, в отношении же ингибирования роста саркомы 37 и М1 они оказались неэффективными.

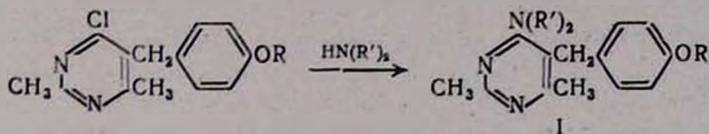
С целью усиления метаболитной активности пиримидинов и основываясь на идее создания противоопухолевых препаратов с помощью присоединения алкилирующих групп к метаболитам, было решено ввести в структуру пиримидина этилениминную группу. Такой подход оправдал себя при получении ряда моно-, ди-, триэтиламинопиримидинов, один из которых — 2,4-диэтиленимино-6-хлорпиримидин (этимидин) — вошел в лечебную практику [2].

Осуществить синтез 2,6-диметил-4-этиленимино-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидинов действием на 4-хлорпиримидины этиленимина в присутствии триэтиламина при комнатной температуре или при 40—50° нам не удалось.



Из ранних работ [3] этой серии видно, что в 4,6-дихлорпроизводных пиримидина в аналогичных условиях происходит замещение одного хлора этилениминогруппой. Эти данные показывают, что атом хлора в монохлорпиримидинах менее подвижен, чем в дихлорпиримидинах.

мидинах. Применение более жестких условий, как нагревание в автоклаве при 140—150°, также не дало положительного результата, в то время как в тех же условиях удалось заменить хлор в 4-ом положении на вторичные амины.

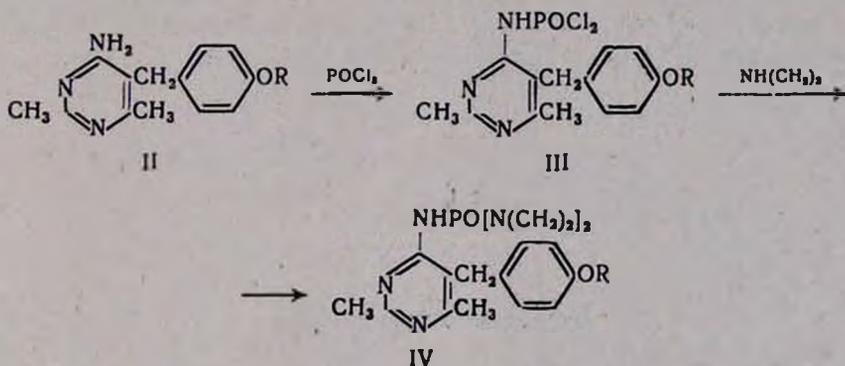


$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ ;  $\text{N}(\text{R}')_2 = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, 1\text{-пиперидил}, 4\text{-морфолил}$ .

Из литературных данных [4] известно, что поиски эффективных противоопухолевых средств привели к открытию этиленимидов фосфорной и тиофосфорной кислот (ТЭФ и Тю ТЭФ), относящихся к весьма активным противоопухолевым агентам. Ввиду присущих им определенных недостатков, представляло интерес синтезировать и исследовать вещества, содержащие, помимо активных этиленимидных радикалов, остатки природных соединений (аминокислот, витаминов и т. д.).

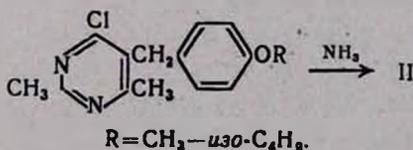
В последние годы ведутся интенсивные исследования в области различных производных диэтиленимидов пириимидил-2-, 4- и 5-амидофосфорных кислот [5, 6], из которых наиболее интересным оказался фосфазин (диэтиленимид пириимидил-2-амидофосфорной кислоты), обладающий известной эффективностью при раке легких, молочной железы и некоторых других опухолях.

Исходя из вышеуказанных данных, мы нашли целесообразным синтезировать диэтиленимиды 2,6-диметил-5-(*p*-алкоксибензил)пириимидил-4-амидофосфорных кислот, для получения которых была использована следующая схема:



$R = \text{CH}_3 - \text{изо-C}_4\text{H}_9$ .

2,6-Диметил-4-амино-5-(*p*-алкоксибензил)пириимидины (II) синтезируются действием на 4-хлорпириимидины избытка этанольного раствора аммиака. Хорошие результаты были получены при проведении реакции в автоклаве при 170—180°.



$R = \text{CH}_3 - \text{изо-C}_4\text{H}_9$ .

Аминопроизводные — белые кристаллические вещества — получают с 65—70% выходами; умеренно растворяются в эфире, бензоле, хлороформе, перекристаллизовываются из этанола.

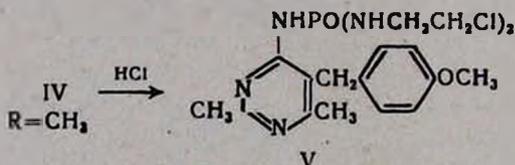
Дихлорангидриды 2,6-диметил-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидил-4-амидофосфорных кислот (III) были получены нагреванием 4-аминопиримидинов с избытком хлорокиси фосфора при 130—140°.

Другими авторами [7] получение аналогичных соединений проводилось двумя путями: действием одного моля хлорокиси фосфора на 2 моля аминоксоединения при 40—50° и кипячением при 130—140° гидрохлорида аминоксоединения с избытком хлорокиси фосфора. Первоначально мы попытались провести реакцию фосфорилирования аминопиримидинов вышеуказанными способами, что не привело к удовлетворительному результату.

Вследствие плохой растворимости дихлорангидридов в инертных растворителях и чувствительности к влаге они были введены в следующую стадию без предварительной очистки.

Синтез диэтиленимидов 2,6-диметил-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидил-4-амидофосфорных кислот (IV) осуществлен по методике Кропачевой и Сазонова [5] — действием этиленимина на галогениды фосфора в бензольном растворе в присутствии триэтиламина. Диэтиленимиды, полученные с 60—65% выходами, представляют собой кристаллические вещества, хорошо растворимые в этаноле, хлороформе, этилацетате, и не растворимые в воде, ацетоне, петролейном эфире.

Для подтверждения присутствия в структуре IV этиленимидных групп диэтиленимид 2,6-диметил-5-(*n*-метоксибензил)пиримидил-4-амидофосфорной кислоты был подвергнут кислотному расщеплению сухим хлористым водородом до ди-(β-хлорэтиламида)-2,6-диметил-5-(*n*-метоксибензил)-пиримидил-4-амидофосфорной кислоты (V).



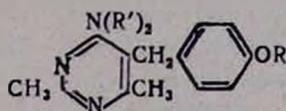
### Экспериментальная часть

**2,6-Диметил-4-замещенные amino-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины (I).** Смесь 0,01 моля 2,6-диметил-4-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидина и 0,03 моля вторичного амина в 30 мл этанола нагревают в автоклаве при 150—160° 5—6 часов. После удаления растворителя к остатку прибавляют воду и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают над безводным сульфатом натрия. Эфир отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

**2,6-Диметил-4-амино-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины (II).** К 0,01 молю 2,6-диметил-4-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидина прибавляют 30 мл этанольного раствора аммиака (0,85 г, 0,04 моля). Смесь нагревают в автоклаве 10—12 часов при 170—175°. По окончании

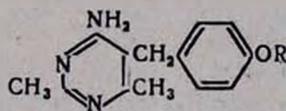
реакции этанол отгоняют, к остатку добавляют воду и экстрагируют эфиром. Эфирный раствор промывают 5%-ным раствором едкого натра, водой и высушивают над безводным сульфатом натрия. После удаления эфира остаток кристаллизуется (табл. 2).

Таблица 1



R	N(R') <sub>2</sub>	Выход, %	Т. кип., °С/1 мм	R <sub>f</sub>	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
						С		Н		N	
						найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	1-пиперидил	71,5	200—202	0,53	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O	73,01	72,94	7,98	8,09	13,27	13,49
CH <sub>3</sub>	4-морфолия	63,8	210—215	0,39	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	69,20	68,98	7,70	7,39	13,37	13,40
CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	60,5	203—205	0,40	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O	72,54	72,25	8,60	8,42	14,45	14,04
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1-пиперидил	64,6	208—210	0,56	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O	73,44	73,81	7,70	7,36	12,60	12,91
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-морфолия	68,3	218—220	0,41	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	69,07	69,69	8,00	7,69	13,01	12,83
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	61,2	205—207	0,47	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O	72,50	72,85	8,58	8,68	13,72	13,41

Таблица 2

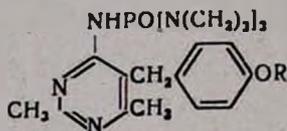


R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				С		Н		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	66,8	168—169	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	69,21	69,10	7,44	7,04	17,53	17,23
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62,5	115—116	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	69,73	70,01	7,70	7,44	15,95	16,40
C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	70,3	130—131	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	71,10	70,81	7,58	7,79	15,39	15,48
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60,6	160—161	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	70,58	70,81	7,53	7,79	14,98	15,48
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	69,5	111—112	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	71,24	71,54	8,00	8,12	14,50	14,72
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	65,3	139—140	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	71,65	71,54	8,46	8,12	14,97	14,72

Дихлорангидриды 2,6-диметил-5-(*p*-алкоксибензил)пириимидил-4-амидофосфорных кислот (III). Смесь 0,01 моля 4-аминопириимидина II и 8—9 мл хлорокиси фосфора нагревают 5—6 часов на масляной бане при 130—140°. Избыток хлорокиси фосфора тщательно отгоняют в вакууме водоструйного насоса, а маслянистый остаток хорошо промывают безводным эфиром.

Диэтиленимиды 2,6-диметил-5-(*n*-алкоксибензил)пиридил-4-амидофосфорных кислот (IV). К 50 мл бензольного раствора дихлорангидрида амидофосфорной кислоты III при перемешивании и охлаждении до 8—10° прибавляют 2 г (0,05 моля) этиленимида и 5 г (0,05 моля) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при той же температуре 30 минут, при комнатной температуре — 2—3 часа и оставляют до следующего дня. Выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают, промывают абсолютным бензолом 2—3 раза. После отгонки растворителя маслянистый остаток закристаллизовывается лишь после тщательного высушивания в вакуум-эксикаторе. Кристаллы диэтиленимидов несколько раз промывают петролевым эфиром (табл. 3).

Таблица 3



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				С		Н		N	
				найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено
CH <sub>3</sub>	62,3	115—116	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> PO <sub>3</sub>	58,20	57,90	6,14	6,47	19,02	18,74
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	60,5	94—95	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>5</sub> PO <sub>3</sub>	58,50	58,90	6,80	6,76	18,34	18,06
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	72,4	121—122	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>5</sub> PO <sub>3</sub>	60,00	59,84	7,00	7,03	17,04	17,43
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	59,6	153—154	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>5</sub> PO <sub>3</sub>	59,44	59,84	7,16	7,03	17,14	17,43
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	60,0	185—186	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> PO <sub>3</sub>	60,98	60,71	7,33	7,27	17,10	16,84
<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	65,5	126—127	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> PO <sub>3</sub>	60,55	60,71	6,95	7,27	16,90	16,84

Ди-(β-хлорэтиламид)-2,6-диметил-5-(*n*-метоксцбензил)пиридил-4-амидофосфорной кислоты (V). В раствор 0,7 г (0,002 моля) диэтиленимида IV (R=CH<sub>3</sub>) в 30 мл сухого бензола пропускают при охлаждении ток сухого хлористого водорода в течение 15—20 минут. Бензольный слой декантируют, тягучий маслянистый остаток кристаллизуется при промывании несколько раз абсолютным эфиром. Кристаллы отфильтровывают и высушивают в вакуум-эксикаторе. Выход V 1 г (83,3%); т. пл. 77—78°. Найдено %: Cl 16,23. C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>PO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Вычислено %: Cl 15,90.

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XVI. 2,6-ԴԻԻԳՆԹԻԼ-5-(պ-ԱԿՎՕՔՍԻՐԵՆՉԻԼ) ՊԻՐԻՄԻԴԻԼ-4-ԱՄԴԴԱՅՈՍՅՈՐԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ԴԻԷԹԻԼԵՆԻՄԻԴԻՆԵՐ

Մ. Ս. ԿՐԱՄԵՐ Ե Զ. Ա. ՉԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու լ մ

Հակաուռուցքային հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով 2,6-դիմեթիլ-4-քլոր-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդինների և ամիակի ու երկրորդային ամինների փոխազդմամբ սինթեզել ենք համապատասխան 4-ամինապիրիմիդիններ:

2,6-Դիմեթիլ-4-ամինա-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդինները ֆոսֆորի օքսիքլորիդի ավելցուկի հետ 130—140° տաքացնելիս փոխարկվել են 2,6-դիմեթիլ-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդիլ-4-ամիդաֆոսֆորական թթուների դիքլորանհիդրիդներին: Վերջիններս բենզոլի միջավայրում և տրիէթիլամինի ներկայությամբ ռեակցիայի մեջ ենք մտցրել էթիլենիմինի հետ և 60—65%<sub>0</sub> ելքերով ստացել ենք 2,6-դիմեթիլ-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդիլ-4-ամիդաֆոսֆորական թթուների դիէթիլենիմիններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. С. Крамер, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 23 (1970).
2. J. A. Hendry, R. F. Нотер, J. Chem. Soc., 1952, 328.
3. А. А. Ароян, Р. Г. Мелик-Оганджаниян, Арм. хим. ж., 22, 57 (1969); М. А. Калдрикян, Л. А. Григорян, А. А. Ароян (в печати).
4. R. Bestian, Lieb. Ann., 566, 210 (1950); Пат. США, 2606900, С. А., 47, 5423 (1953).
5. А. А. Кропачева, Н. В. Сазонов, ЖОХ, 32, 3796 (1962); Хим. фарм. ж., 8, 32 (1967); С. W. Noell, С. С. Cheug, J. Med. Chem., 11, 63 (1968).
6. И. Е. Мамаева, Н. В. Сазонов, А. А. Кропачева, Хим. фарм., ж., 2, 31 (1968).
7. А. А. Кропачева, В. А. Паршина, ЖОХ, 29, 557 (1959).