

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XLVI. СИНТЕЗ ДИЭТИЛЕНИМИДОВ 2-ФЕНИЛ-5-(*n*-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-6-МЕТИЛПИРИМИДИЛ-4-АМИДОФОСФОРНЫХ КИСЛОТ

М. С. КРАМЕР, А. Г. СААКЯН, Г. М. СТЕПАНЯН и А. А. АРОЯН

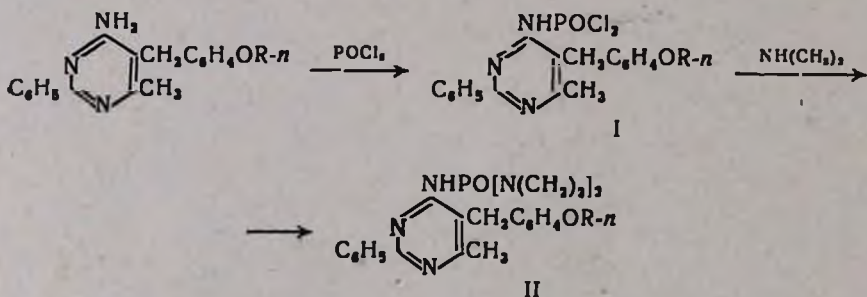
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 1 IX 1976

Синтезирован ряд диэтиленимидов пириимидил 4-амидофосфорных кислот. Изучена их противоопухолевая активность.

Табл. 2, библи. ссылок 5.

В продолжение исследований в области производных пириимидина, содержащих алкилирующие группы, в частности этилениминовые [1, 2], осуществлен синтез диэтиленимидов 2-фенил-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпириимидил-4-амидофосфорных кислот (I) по схеме

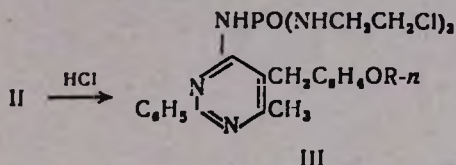


Дихлорангидриды 2-фенил-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпириимидил-4-амидофосфорных кислот были получены нагреванием соответствующих 4-аминопириимидинов [3] с избытком хлорокиси фосфора при 130—140°. Вследствие плохой растворимости I в инертных растворителях и чувствительности к влаге они были введены в следующую стадию без предварительной очистки и выделения.

Синтез диэтиленимидов II осуществлен взаимодействием этиленимина с дихлорангидридами I в присутствии триэтиламина в бензольном растворе.

Для подтверждения присутствия в структуре II этилениминовых групп диэтиленимиды 2-фенил-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпириимидил-4-амидофосфорных кислот были подвергнуты кислотному расщепле-

нию сухим хлористым водородом до ди(β-хлорэтиламидов)-2-фенил-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпириимидил-4-амидофосфорных кислот III.



Токсичность и противоопухолевые свойства диэтиленимидов II изучались по методике [4]. Испытанные соединения проявляют определенную противоопухолевую активность на саркомах 45, М-1 и 180, тормозят рост опухолей на 50—60%. Наиболее активным оказался препарат, содержащий пропоксибензильную группу, который угнетает рост саркомы М-1 на 90%. Соединения II по сравнению с их 2-метильными аналогами менее токсичны [5].

Экспериментальная часть

*Дихлорангидриды 2-фенил-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпириимидил-4-амидофосфорных кислот (I).* Смесь 0,01 моля 4-аминопириимидина и 8—9 мл хлорокиси фосфора нагревают на масляной бане 5—6 час. при 130—140°. Избыток хлорокиси фосфора тщательно отгоняют в вакууме водоструйного насоса, а маслянистый остаток хорошо промывают абс. эфиром.

*Диэтиленимиды 2-фенил-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпириимидил-4-амидофосфорных кислот (II).* К 50 мл бензольного раствора дихлорангидрида I, полученного из 0,01 моля 4-аминопириимидина, при перемешивании и охлаждении до 8—10° прибавляют 2 г (0,05 моля) этиленimina и 5 г (0,05 моля) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при той же температуре 30 мин., затем при комнатной температуре 2—3 часа и оставляют на ночь. Выпавший гидроклорид триэтиламина отфильтровывают, промывают абс. бензолом 2—3 раза. После отгонки растворителя маслянистый остаток закристаллизовывается при многократном растирании петролевым эфиром и тщательном высушивании в вакуум-эксикаторе (табл. 1).

*Ди(β-хлорэтиламиды)-2-фенил-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпириимидил-4-амидофосфорных кислот (III).* В раствор 0,002 моля диэтиленимиды II в 30 мл абс. бензола при охлаждении пропускают ток сухого хлористого водорода в течение 15—20 мин. Бензольный слой декантируют, тягучий маслянистый остаток кристаллизуется при растирании абс. эфиром. Кристаллы отфильтровывают и высушивают в вакуум-эксикаторе (табл. 2).

Таблица 1

Диэтиленнимиды пиридил-4-амидофосфорных кислот II

R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %		
			C	H	N	C	H	N
CH ₃	45,6	84—85	63,05	6,26	16,36	63,43	6,01	16,07
C ₂ H ₅	85,3	135—136	63,80	6,50	15,29	64,13	6,28	15,58
C ₃ H ₇	53,4	92—93	64,40	6,34	14,85	64,78	6,52	15,11
C ₄ H ₉	44,5	119—120	66,00	6,36	14,26	65,54	6,77	14,66
изоп-C ₄ H ₉	52,6	125—126	65,10	6,40	14,30	65,54	6,77	14,66

Таблица 2

Ди(β-хлорэтиламиды)пиримидил-4-амидо-фосфорных кислот III

R	Выход, %	Т. пл., °C	Cl, %	
			най- дено	вычис- лено
CH ₃	96,7	84—86	14,24	13,95
C ₂ H ₅	83,5	128—130	13,81	13,57
C ₃ H ₇	98,2	101—102	13,17	13,21
C ₄ H ₉	94,5	89—90	13,04	12,88

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XLVI. 2-Ֆենիլ-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-6-մեթիլ-4-ամիդոպիրիմիդին
թթոնների դիէթիլենիմիդների սինթեզ

Մ. Ս. ԿՐԱՄԵՐ, Ա. Գ. ՍԱՀԱԿՅԱՆ, Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

2-Ֆենիլ-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-6-մեթիլ-4-ամինապիրիմիդիններից և ֆոս-
ֆորիօքսիթիոբիլներից ստացված դիէթիլոբանհիդրիդների և էթիլենիմիդի փոխազդ-
մամբ սինթեզված են համապատասխան դիէթիլենիմիդներ: Ուսումնասիր-
ված է վերջիններիս հակառուտացային ակտիվությունը:

PYRIMIDINE DERIVATIVES

XLVI. SYNTHESIS OF DIETHYLENIMIDES OF 2-PHENYL-5-(*p*-ALKOXYBENZYL)-
6-METHYL-4-AMIDOPHOSPHORIC ACIDS

M. S. KRAMER, A. G. SAHAKIAN, H. M. STEPANIAN and H. A. HAROYAN

By interaction of acid dichlorides obtained from 2-phenyl-5-(*p*-al-
koxybenzyl)-6-methyl-4-amlnopyrimidines and phosphorus oxychloride

with ethylenimine the corresponding diethylenimides have been synthesized. The antitumour activity of the latter has been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. С. Крамер, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 23, 268 (1970).
2. А. А. Ароян, М. С. Крамер, Арм. хим. ж., 24, 918 (1971).
3. А. А. Ароян, М. С. Крамер, А. Г. Саакян, Арм. хим. ж., 28, 653 (1975).
4. В. А. Чернов, Методы экспериментальной химиотерапии, Медгиз, М., 1959, стр. 294.
5. Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян, Бюл. ж. Армении, 26, 27 (1973).