

Synthese und zytostatische Wirkung einiger 2-Phenyl-3-alkyl(aryl)-2,3-dihydro-1,3,2(λ^5)-benzoxazaphosphorin-4-on-Derivate

Krzysztof Kostka* und Marek Porada^{*)}

Institut für Chemie, Pharmazeutische Fakultät der Medizinischen Akademie, Lodz, Polen

Eingegangen am 8. April 1991

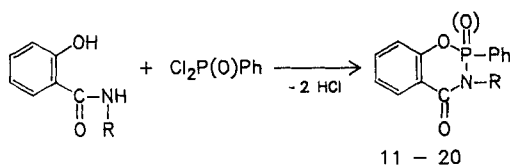
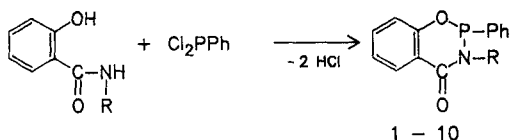
Die Herstellung von 2,3-Dihydro-1,3,2-benzoxazaphosphorin-4-on-Derivaten 1-10 und deren 2-Oxo-Verbindungen (11-12) wird beschrieben. Die Verbindungen 1 und 12 wirken zytostatisch.

Synthesis and Anticancer Activity of 2-Phenyl-3-alkyl(aryl)-2,3-dihydro-1,3,2(λ^5)-benzoxazaphosphorin-4-one Derivatives

Preparation of 2,3-dihydro-1,3,2-benzoxazaphosphorin-4-one derivatives and their 2-oxo derivatives is described. Compounds 1 and 12 have anticancer activity.

Seit mehreren Jahren wächst das Interesse an heterozyklischen Verbindungen, die Phosphor als eines der Heteroatome enthalten. Bekannt sind z.B. 2-Bis(β -chlorethyl)amid-tetrahydro-2H-1,3,2(λ^5)-oxazaphosphorin (Cyclophosphamid)¹⁻⁴⁾ und dessen Derivate^{1,4-11)} mit ihrer zytostatischen Wirkung.

Die Literatur über 2,3-Dihydro-1,3,2-benzoxazaphosphorin-4-on-Derivate ist klein. Die Verbindungen ohne 2-Bis(β -chlorethyl)amidgruppe sind sehr wenig untersucht. Dies hat uns veranlaßt, diese Verbindungen zu synthetisieren und die chemischen und biologischen Eigenschaften zu untersuchen. Zur Synthese haben wir Salicylsäureamide und Dichlorphenylphosphin sowie Dichlorphenylphosphinoxid eingesetzt.



R = -H, -CH₃, -C₂H₅, -(CH₂)₃CH₃, cyclohexyl-, -CH₂Ph
-Ph, -Ph-CH₃, -NH₂, -NH-CH₃

Die synthetisierten Verbindungen 1-10 und deren Oxo-Derivate 11-20 unterscheiden sich jeweils nur durch den Substituenten am N.

Umsetzung von Salicylsäureamiden zu 1,3,2(λ^5)-Benzoxazaphosphorin-4-on-Derivaten sind wenig bekannt. Chinesische Autoren¹²⁾ erhielten aus Salicylsäureanilid mit POCl₃ das 2-Chlor-3-phenyl-2,3-dihydro-1,3,2(λ^5)-benzoxazaphosphorin-4-on. Durch Umsetzung von Salicylhydroxamsäure-ethern mit *N,N*-Bis-(β -chlorethyl)-phosphoramidichlorid gewann Miller vier *N*-Derivate des 2-Bis-(β -chlorethyl)amid-2,3-dihydro-1,3,2(λ^5)-benz-

oxazaphosphorin-4-on¹³⁾. Sabirowa und Niestierow¹⁴⁾ stellten aus Salicylanilid und PCl₃ das 2-Chlor-Derivat, 2-Chlor-3-phenyl-2,3-dihydro-1,3,2-benzoxazaphosphorin-4-on dar. Kulijew et al.¹⁵⁾ konnten aus Salicylamid und PCl₃ in Verhältnis 1:1 das 2-Chlor-Derivat und bei Anwendung von überschüssigem PCl₃ zusätzlich ein Phosphorylierungsprodukt des Stickstoffs erhalten.

Bei unseren Untersuchungen zeigte sich, daß die Ausbeute wesentlich vom azeotropen Abdestillieren des Wassers abhängt. Während *N*-Methylsalicylamid mit Cl₂P(O)Ph sehr schnell reagiert, mußte im allgemeinen in den entspr. Lösungsmitteln 15-20 h unter Rückfluß erhitzt werden. Durch Anwendung von Triethylamin zur Bindung des freigesetzten HCl kann zwar die Reaktionszeit verkürzt werden, aber gleichzeitig wird die Ausbeute um 10-20% vermindert. Unsere Methode zur Gewinnung der 2-Phenyl-3(*R*)-2,3-dihydro-1,3,2(λ^5)-benzoxazaphosphorin-4-on-Derivate verläuft mit Ausb. über 60%.

Ein Teil der von uns synthetisierten Verbindungen (1, 2, 9, 11, 12, 20) wurde pharmakologisch untersucht¹⁷⁾. Dabei wurde festgestellt, daß die Verbindungen 1 (ein *P*-Phenylphosphin-Derivat) und 12 (ein *P*-Phenyl-*N*-methyloxophosphin-Derivat) in der Gesamtdosis von 1/2 LD₅₀ (Verb. 1 LD₅₀ = 50 mg/kg, Verb. 12 LD₅₀ = 1500 mg/kg) Wirkung gegen Leukämie L-1210 aufweisen¹⁷⁾ (ILS = 25%)¹⁶⁾.

Da diese Verbindungen keine Bis(β -chlorethyl)amid-Gruppierung enthalten und dennoch antineoplastisch wirken, werden die Untersuchungen fortgesetzt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp. (unkorrigiert), Mikro-Heiztisch "Boettius".- CHN-Analysen: CHN-Elementaranalysator "Heraeus".- IR-Spektren: Spektralphotometer Unicam SP 200 G (Pay-Unicam), Angaben in Wellenzahlen.- NMR-Spektren: ¹H-NMR, 60 EM (Varian) und ³¹P-NMR, Joel Tx-60 (24.3 MHz). Chemische Verschiebung in δ (ppm) (TMS).- DC: DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F, 254 (Merck).

^{*)} Teil der geplanten Dissertation M. Porada, Med. Akademie, Lodz

Tab. 1: Synthese der 2-Phenyl-3(R)-2,3-dihydro-1,3,2(λ^5)-benzoxazaphosphorin-4-one 1-20

Verbindung	Substrate		Reaktionslösungsmittel	Reaktionszeit (h)	Kristallisationslösungsmittel	Ausb. g (%)	schmp. ($^{\circ}\text{C}$)
	Salicylsäureamid	Phosphorverbindung					
1	Amid	Dichlorphenylphosphin	Toluol	50	Benzol	1,97(81)	159-61
2	Methylamid	"-	"-	15	Ethylether	2,2(86)	112-115
3	Ethylamid	"-	"-	24	Aceton-Petrolether	1,84(68)	172-173
4	Butylamid	"-	"-	50	Ethylacetat-Benzol	2,1(70)	230-232
5	Cyclohexylamid	"-	"-	50	Cyclohexan	2,6(80)	210-211
6	Phenylamid	"-	"-	50	Nitromethan	2,0(63)	245-246
7	2'-Methylphenylamid	"-	"-	9	Nitromethan	1,8(54)	190-191
8	Benzylamid	"-	"-	15	Ethanol	2,5(75)	149-151
9	Hydrazid	"-	"-	56	Xylol	1,5(58)	230-231,5
10	Methylhydrazid	"-	"-	50	Benzol	1,0(37)	150-152
11	Amid	Dichlorphenylphosphinoxid	"-	50	n-Propanol	1,3(50)	114-116
12	Methylamid	"-	"-	4	Benzin (50-60 $^{\circ}\text{C}$)	2,1(77)	136-137,5
13	Ethylamid	"-	Benzol	15	Aceton	1,5(52)	205-208
14	Butylamid	"-	"-	50	Petrolether	0,6(19)	210-211
15	Cyclohexylamid	"-	Xylol	35	Ethylacetat	1,5(44)	198,5-199
16	Phenylamid	"-	Benzol	15	Aceton-Chloroform	1,1(33)	176-178
17	2'-Methylphenylamid	"-	"-	35	Aceton-Dioxan	0,8(23)	186-188
18	Benzylamid	"-	Xylol	50	Ethanol	2,8(80)	161-162
19	Hydrazid	"-	"-	50	Aceton	1,2(44)	130-132
20	Methylhydrazid	"-	"-	50	Nitromethan	1,0(35)	111-113

Die allgemeine Charakteristik der Verbindungen ist in den Tab. 1 und 2 angegeben, spektroskopische Daten in Tab. 3.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-Phenyl-3-alkyl(aryl)-2,3-dihydro-1,3,2(λ^5)-benzoxazaphosphorin-4-on-Derivaten

0.01 M des entspr. Amids wurden in 100 ml des Lösungsmittels gelöst, Wasserspuren wurden azeotrop abdestilliert und 0.015 M Dichlorphenylphosphin oder Dichlorphenylphosphinoxid zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluß bis zum Ende der HCl-Entwicklung im Siegen gehalten (Tab. 1). Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Die Produkte wurden als kristalline (1-5, 9-11, 19, 20) oder ölige (6, 7, 8, 12-18) Substanzen isoliert, welche mit den angegebenen Lösungsmitteln kristallisiert werden konnten (Petrolether: 1, 14; Ethylether: 6, 15; Ethanol: 8, 12, 18; Aceton: 13; n-Hexan: 16; Benzol: 17).

Literatur

1. Fai-Po Tsui, F.A. Robey, T.W. Engle, S.M. Ludeman und G. Zon, J. Med. Chem. 25, 1106 (1982).
2. A. Camerman, H.W. Smith und N. Camerman, J. Med. Chem. 26, 679 (1983).
3. V.L. Boyd, J.D. Raubins, W. Egan und S.M. Ludeman, J. Med. Chem. 29, 1206 (1986).
4. Chul-Hoon Kwon, R.F. Borch, J. Engil und U. Niemcyer, J. Med. Chem. 30, 395 (1987).
5. H.P. Koch, International Pharmacy Journal 3, 1988 (1989).
6. G. Zon, S.M. Ludeman, J.A. Brandt, W.L. Boyd, G. Üzkan und W. Egan, J. Med. Chem. 27, 466 (1984).
7. R.F. Borch, T.R. Hoyer und T. Swanson, J. Med. Chem. 27, 490 (1984).
8. K. Misiura, A. Okruszek, K. Pankiewicz, W.J. Stec, Z. Czownicki und B. Utracki, J. Med. Chem. 26, 674 (1983).

Tab. 2: 2-Phenyl-3-alkyl(aryl)-2,3-dihydro-1,3,2(λ^5)-benzoxazaphosphorin-4-one 1-20

Verbindung	R	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse (%)					
			Berechnet			Gefunden		
			C	H	N	C	H	N
1	H	C ₁₃ H ₁₀ NO ₂ P (243,2)	64,2	4,14	5,8	64,1	4,20	5,7
2	CH ₃	C ₁₄ H ₁₂ NO ₂ P (257,2)	65,4	4,70	5,5	65,2	4,70	5,5
3	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₄ NO ₂ P (271,2)	66,4	5,20	5,2	66,4	5,10	5,2
4	(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₁₇ H ₁₈ NO ₂ P (299,3)	68,2	6,06	4,7	68,2	6,10	4,6
5	C ₆ H ₁₁	C ₁₉ H ₂₀ NO ₂ P (325,3)	70,1	6,20	4,3	69,9	6,12	4,4
6	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₁₄ NO ₂ P (319,3)	71,5	4,42	4,4	71,3	4,45	4,3
7	o-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₀ H ₁₆ NO ₂ P (333,3)	72,1	4,84	4,2	72,2	4,89	4,1
8	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₀ H ₁₆ NO ₂ P (333,3)	72,1	4,84	4,2	72,2	4,76	4,2
9	NH ₂	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ P (258,2)	60,5	4,29	10,8	60,3	4,30	10,8
10	NH-CH ₃	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O ₂ P (272,2)	61,8	4,81	10,3	61,6	4,83	10,3
11	H	C ₁₃ H ₁₀ NO ₃ P (259,2)	60,2	3,89	5,4	60,1	3,52	5,3
12	CH ₃	C ₁₄ H ₁₂ NO ₃ P (273,2)	61,5	4,43	5,1	61,4	4,40	5,1
13	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₄ NO ₃ P (287,2)	62,7	4,91	4,9	62,6	4,59	4,8
14	(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₁₇ H ₁₈ NO ₃ P (315,3)	64,8	5,76	4,4	64,7	5,68	4,2
15	C ₆ H ₁₁	C ₁₉ H ₂₀ NO ₃ P (341,3)	66,9	5,91	4,1	66,8	5,69	4,1
16	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₁₄ NO ₃ P (335,3)	68,1	4,18	4,2	68,1	4,12	4,2
17	o-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₀ H ₁₆ NO ₃ P (349,3)	68,8	4,62	4,0	68,7	4,63	3,9
18	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₀ H ₁₆ NO ₃ P (349,3)	60,8	4,62	4,0	60,7	4,49	4,1
19	NH ₂	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₃ P (274,2)	56,9	4,04	10,2	56,9	3,91	10,2
20	NH-CH ₃	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O ₃ P (288,2)	58,3	4,55	9,7	58,3	4,45	9,7

9 S.M. Ludeman, V.L. Boyd, J.B. Regan, K.A. Gallo und G. Zon, J. Med. Chem. 29, 716 (1986).

10 V.L. Boyd, M.F. Summers, S.M. Ludeman, W. Egan, G. Zon und J.B. Regan, J. Med. Chem. 30, 366 (1987).

11 D.L. Hill, M.C. Kirk und R.F. Struck, J. Am. Chem. Soc. 92, 3207 (1970).

12 Aijie Xie, Kexue Tonbao 17, 1984 (1986).

13 R. Miller, Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 3, 301 (1974).

Tab. 3: Spektrale Eigenschaften der 2-Phenyl-3-alkyl(aryl)-2,3-dihydro-1,3,2(λ^5)-benzoxazaphosphorin-4-one 1-20

Verbindung	IR (KBr) cm^{-1}	^{31}P NMR δ (ppm)	^1H NMR δ (ppm)
1	1698 (C=O), 3048 (NH)	(CDCl_3): 123,6	(CDCl_3): 6,15(s;NH), 6,63-6,42(m;9H arom.)
2	1678 (C=O)	(CDCl_3): 138,4	(CDCl_3): 1,66(d; $^3J_{\text{HP}}=8/2$ Hz, 3H, CH_3), 5,54-6,69(m;9H arom.)
3	1678 (C=O)	(CDCl_3): 141,0	(CDCl_3): 1,21(t; $^3J_{\text{HH}}=6/2$ Hz, 3H, CH_3), 3,18-4,03(m;2H, CH_2), 7,33-8,21(m;9H arom.)
4	1670 (C=O)	(CDCl_3): 140,2	(CDCl_3): 3,36(q; $^3J_{\text{HP}}=6/2$ Hz, 2H, CH_2), 0,81-1,48(m;7H, butyl), 6,48-7,54(m;9H arom.)
5	1675 (C=O)	(CD_3COCD_3): 127,4	(CD_3COCD_3): 1,18-2,06(m;10H cykloh.), 3,33-3,78(m;1H cykloh.), 6,45-7,72(m;9H arom.)
6	1676 (C=O)	(CD_3COCD_3): 136,7	(CD_3COCD_3): 6,57-8,87(m;14H arom.)
7	1678 (C=O)	(CD_3COCD_3): 131,2	(CD_3COCD_3): 2,3(s;3H, CH_3), 6,09-8,12(m;13H arom.)
8	1659 (C=O)	(CDCl_3): 122,6	(CDCl_3): 4,42(dd; $^3J_{\text{HP}}=10/2$ Hz, $^2J_{\text{HH}}=2/2$ Hz, 2H, CH_2), 7,0-8,15(m;14H arom.)
9	1700 (C=O), 3045 (NH_2)	(CD_3COCD_3): 139,2	(CD_3COCD_3): 5,72(s; NH_2), 6,69-7,81(m;9H arom.)
10	1679 (C=O), 3225 (NH)	(CDCl_3): 137,7	(CDCl_3): 2,18(s;3H, CH_3), 4,06(s;NH), 6,88-8,06(m;9H arom.)
11	1692 (C=O), 1250 (P=O), 3100 (NH)	(DMSO): 12,2	(CDCl_3): 8,75(s;NH), 6,75-7,71(m;9H arom.)
12	1678 (C=O), 1235 (P=O)	(CDCl_3): 16,5	(CDCl_3): 3,16(d; $^3J_{\text{HP}}=8/2$ Hz, 3H, CH_3), 7,03-8,18(m;9H arom.)
13	1692 (C=O), 1268 (P=O)	(CDCl_3): 17,2	(CDCl_3): 1,32(t; $^3J_{\text{HH}}=6/2$ Hz, 3H, CH_3), 3,21-4,08(m;2H, CH_2), 7,21-8,09(m;9H arom.)
14	1675 (C=O), 1268 (P=O)	(CDCl_3): 17,2	(CDCl_3): 3,31(q; $^3J_{\text{HP}}=6/2$ Hz, 2H, CH_2), 0,66-1,54(m;7H butyl), 6,51-7,6(m;9H arom.)
15	1668 (C=O), 1250 (P=O)	(DMSO): 18,2	(DMSO): 2,45-2,90(m;1H cykloh.), 1,09-1,97(m;10H cykloh.), 6,09-7,36(m;9H arom.)
16	1677 (C=O), 1270 (P=O)	(CDCl_3): 19,3	(CDCl_3): 6,66-7,54(m;14H arom.)
17	1692 (C=O), 1260 (P=O)	(CD_3COCD_3): 15,9	(CD_3COCD_3): 2,3(s;3H, CH_3), 6,69-8,12(m;13H arom.)
18	1655 (C=O), 1222 (P=O)	(CDCl_3): 14,8	(CDCl_3): 4,72(dd; $^3J_{\text{HP}}=10/2$ Hz, $^2J_{\text{HH}}=2/2$ Hz, 2H, CH_2), 7,0-8,51(m;14H arom.)
19	1700 (C=O), 1250 (P=O), 3049 (NH_2)	(CD_3COCD_3): 18,1	(CD_3COCD_3): 5,62(s; NH_2), 6,71-7,83(m;9H arom.)
20	1705 (C=O), 1270 (P=O), 3220 (NH)	(CD_3COCD_3): 19,4	(CD_3COCD_3): 2,03(s;3H, CH_3), 4,31(s;NH), 6,71-7,89(m;9H arom.)

- 14 R.A. Sabirowa und L.W. Niestierow, J. Gen. Chem. U.S.S.R. 37, 732 (1969).
 15 A.K. Kulijew, W.W. Moskwa, D.A. Ahmiezabie, E.B. Sahnowskaja, T.W. Zykowa, F.Sz. Szagbaliejew und M.M. Guciejnowa, J. Gen. Chem. 55, 936 (1985).

- 16 I.R. Geran, N.H. Greenberg, M.H. Macdonald, A.M. Schumacher und B.J. Abbott, Cancer Chemother. Rep. 1, 3 (1972).
 17 M. Porada, E. Budzisz, J. Graczyk und W. Pakulska, Acta Polon. Pharm., im Druck.

[Ph943]