

УДК 612.015 : 615.771.7

РЕАКЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АЛКИЛИРУЮЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

А. Я. Берлин и Л. С. Ягужинский

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1293
II. Реакционная способность алкилирующих соединений	1293
III. Бифункциональность	1301
1. Взаимное влияние электрофильных центров в бифункциональных алкилирующих группировках	1301
2. Особенность структуры бифункциональных алкилирующих веществ	1305

I. ВВЕДЕНИЕ

Из огромного числа веществ, испытанных на противоопухолевую активность, выделилась большая группа соединений, обладающих алкилирующими свойствами, за которыми следует признать способность поражать опухолевые клетки в несколько большей степени, чем нормальные.

В настоящее время такие препараты широко применяются при химиотерапии некоторых видов злокачественных опухолей¹.

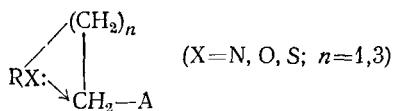
Существует ряд обзоров и монографий, посвященных описанию биологических свойств алкилирующих агентов, а также вопросам зависимости их биологической активности от химического строения²⁻⁷.

В связи с тем, что избирательность противоопухолевого действия таких соединений тесно связана с химическими свойствами их электрофильных центров, представляется интересным в одном обзоре рассмотреть наиболее существенные черты реакционной способности тех типов алкилирующих веществ, противоопухолевая активность которых была обнаружена в клинике или в эксперименте на животных.

II. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛКИЛИРУЮЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

В табл. 1 приведен перечень различных типов соединений, среди которых были обнаружены препараты, обладающие противоопухолевым действием.

Примерно половина соединений, приведенных в табл. 1 (первые десять) имеет ту особенность, что в их молекулах в положении 2 или 4 по отношению к электрофильному центру расположен гетероатом со свободной парой электронов. Такое строение делает возможным интенсивное взаимодействие электронной пары с электрофильным центром молекулы; при этом облегчается мономолекулярный отрыв заместителя А у атома углерода



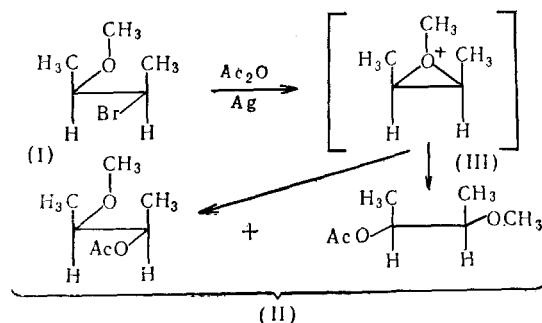
При мономолекулярном отщеплении заместителя А обычно происходит образование циклического катиона^{24, 25}. Так, например, при ацидолизе D-2-бром-3-метоксибутана (I) уксусным ангидридом в присутствии

ТАБЛИЦА I

Типы соединений	Формула	Ссылки на литературу
2-Галоидалкиламины*	$R_2NCH_2CH_2X$	1, 5, 8, 9
2-Мезилэтиламины*	$R_2NCH_2CH_2OSO_2CH_3$	10, 11
2-Тозилэтиламины	$R_2NCH_2CH_2OSO_2C_6H_4CH_3-n$	12
Производные полиспиртов:		
а. галоидопроизводные*	$R(CHOH)_nCH_2X$	13
б. эфиры метансульфокислоты	$R(CHOH)_nCH_2OSO_2CH_3$	13
в. эфиры серной кислоты	$R(CHOH)_nCH_2OSO_2OR$	11
2-Галоидтиоэфиры*	$RSCH_2CH_2X$	14
4-Галоидэфиры	$RO(CH_2)_4X$	15, 16
α-Галоидкарбонильные соединения*	$RCOCHX'$	17
Этиленимины*	$\begin{array}{c} RN(CH_2)_2 \\ \\ RCH_2CH_2O \end{array}$	5
α-Окиси*	ROS_2CH_3	18, 19
Эфиры метансульфокислоты*	$ArNRSO_2OR'$	1
Эфиры N-арилсульфаминовых кислот		20, 21
Диазосоединения (алифатические)*	RN_2	22
Производные нитрозоалкилмочевины	$RN(NO)CONR_2$	23
Производные аллилового спирта*	$CH_2=CHCHROH$	24

* Противоопухолевое действие представителей этого типа изучалось в клинике.

ионов серебра получается рацемат 2-ацетокси-3-метоксибутана (II), что можно объяснить только образованием промежуточного оксониевого кationsа (III):



Существуют и прямые доказательства образования циклических продуктов при реакциях некоторых галоидных алкилов. Так, при растворении в воде алифатических-2 или 4-хлоралкиламинов вначале наблюдается быстрое выделение хлор-иона без существенного изменения pH раствора^{8, 26, 27}:



Кроме того, из 2-хлорэтиламинов были выделены устойчивые соли этилениммония²⁸.

Скорость образования этилениммониевого иона находится в прямой зависимости от основности атома азота²⁹⁻³¹ (см. табл. 2).

Подробно вопрос о циклизации 2-хлорэтиламинов рассмотрен в обзорах^{2, 5, 33}. По полярографическим данным при гидролизе 2-мезилэтил-

ТАБЛИЦА 2

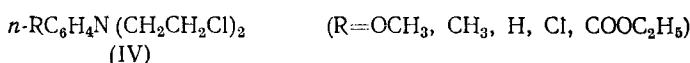
Константы основности и скорость циклизации
2-хлорэтиламинов^{5, 32}

Амин	pK _a	K мин. ⁻¹ при 15°
(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ Cl	8,82	0,145
C ₂ H ₅ N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	6,57	0,128
N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₃	4,39	0,073
C ₆ H ₅ N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	2,2	0

аминов первоначально также образуется циклический катион³⁴. Размыкание этилениммониевого катиона идет сравнительно медленно, в основном по бимолекулярному механизму (*S*_N2)³⁵; в соответствии с этим более сильные нуклеофильные агенты реагируют с алифатическими хлорэтиламинаами с большей скоростью^{26, 36}.

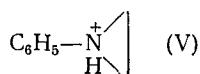
Ароматические 2-хлорэтиламины несколько отличаются от своих алифатических аналогов. Гидролиз этих соединений протекает по *S*_N1-механизму³⁷⁻⁴⁰.

В пользу мономолекулярного механизма свидетельствует также тот факт, что скорость гидролиза замещенных в ядре 2-хлорэтиламинов типа (IV):



возрастает по мере увеличения электронодонорных свойств R⁵ и резко падает при добавлении в раствор иона хлора⁴¹.

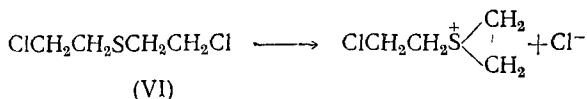
Образование этилениммониевого цикла при реакциях этих соединений доказать не удалось^{2, 5, 10}, поскольку устойчивость циклов типа (V)



должна быть резко снижена, вследствие электронооттягивающего действия фенильного ядра.

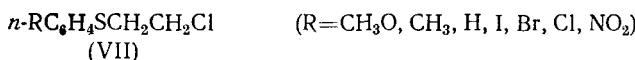
С анионами кислот ароматические 2-хлорэтиламины реагируют тем быстрее, чем больше нуклеофильность аниона^{37, 42}. В этом случае, в отличие от гидролиза, реакции, по-видимому, протекают по *S*_N2-механизму.

2-Галогенотиоэфиры весьма сходны по свойствам с хлорэтиламинаами. Изучение кинетики водного гидролиза иприта (VI) показало, что стадией, определяющей скорость реакции, также, по-видимому, является мономолекулярное отщепление хлора^{43, 44}:



Как и в случае ароматических хлорэтиламинов, относительная скорость реакции иприта с анионами кислот увеличивается по мере возрастания нуклеофильности последних^{45, 46, 47}; это также, вероятно, объясняется изменением механизма замещения.

Зависимость механизма реакции от степени нуклеофильности атакующих агентов особенно наглядна на примере *ароматических 2-хлорэтилсульфидов*⁴⁸. Так, при гидролизе соединений типа (VII):



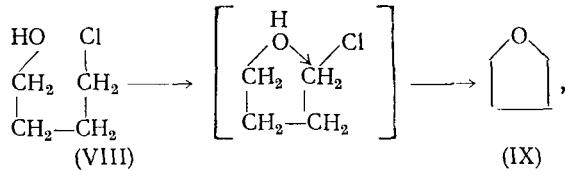
скорость реакции возрастает с увеличением электронодонорных свойств R (*S_N1*-механизм), а при взаимодействии с анионом иода, который является более сильным нуклеофильным агентом, чем вода, скорость реакции уменьшается с увеличением электронодонорных свойств заместителей в ядре (*S_N2*-механизм).

2-Галоидоспирты HOCH₂CH₂X в нейтральных и кислых водных растворах ведут себя иначе, чем большинство вышеописанных соединений.

Скорость гидролиза этих веществ в десятки и сотни раз ниже скорости гидролиза сходных по строению галоидных алкилов⁴⁹. Снижение подвижности хлора при введении в положение 2 гидроксильной группы наблюдается как для первичных галоидных алкилов^{50, 51}, реагирующих с водой в основном по *S_N2*-механизму, так и для третичных галоидных алкилов⁵²⁻⁵⁸, распадающихся в этих условиях по *S_N1*-механизму.

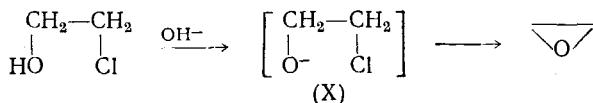
В настоящее время трудно дать приемлемое объяснение этого явления. Во всяком случае, снижение скорости мономолекулярной реакции под влиянием атома кислорода, находящегося в β-положении, указывает на отсутствие обычного взаимодействия последнего с электрофильным центром молекулы.

Однако в *4-галоидоспиртах* между кислородом и δ-углеродным атомом такое взаимодействие существует. Стрэйтвизер³³ объясняет этот факт тем, что пятичлененный цикл образуется легче трехчленного. При гидролизе 4-хлорбутилового спирта (VIII) был получен тетрагидрофuran (IX):



причем скорость отщепления иона галоида в этой реакции в 1000 раз больше, чем при гидролизе этиленхлоргидрина⁵⁹.

Судя по кинетическим данным^{60, 61}, в сильно щелочных растворах 2-галоидоспирты образуют анион алкоголята (X), в результате чего проекает быстрая внутримолекулярная циклизация:

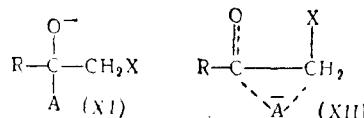


При этом скорость отщепления галоида от галоидгидринов существенно выше скорости этого процесса в галоидных алкилах^{62, 63}.

4-Галоидоэфиры RO(CH₂)₄X^{15, 16} по химическому поведению в условиях кислотного гидролиза, по-видимому, сходны с соответствующими спиртами.

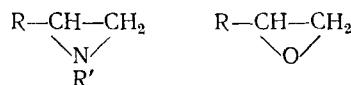
α-Галоидкетоны O=C(R)CH₂Cl близки по структуре к вышеописанным типам веществ (см. табл. 1), однако пространственные затруднения делают невозможным взаимодействие свободной пары электронов кислорода с *α*-углеродным азотом (*β*-положение по отношению к кислороду).

α -Галоидкетоны реагируют с сильными нуклеофильными агентами по бимолекулярному механизму⁶⁴⁻⁶⁶. Вначале предполагали, что замещение галоида идет через полярный переходный комплекс (XI)⁶⁷. Однако такая схема не позволяла объяснить значительное различие в скоп-

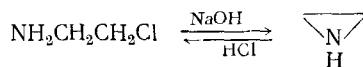


ростях реакции α -бром- и α -хлоркетонов⁶⁸ с одним и тем же реагентом. Поэтому было постулировано, что медленной стадией реакции является образование резонансного комплекса (XII)^{70, 71}.

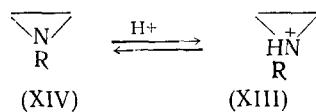
Производные этиленимина и окиси этилена



находятся в близком генетическом родстве с 2-галоидалкиламинами и 2-галоидоспиртами и образуются при обработке последних щелочами^{60, 72, 73}. С другой стороны, 2-галоидалкиламины и 2-галоидоспирты могут быть получены обработкой соответствующих циклических соединений галоидоводородными кислотами^{42, 74, 75}.



Этиленимины сами по себе являются слабыми алкилирующими агентами, однако они легко присоединяют протон, образуя реакционноспособный ион этилениммонания (XIII):



Следует отдельно рассмотреть тот случай, когда у атома азота этилениминного цикла (XIV) находится заместитель с электроноакцепторными свойствами. Равновесие реакции протонизации в этом случае будет сильно сдвинуто влево в отличие от незамещенных по азоту этилениминов, однако образующийся катион (XIII) должен обладать повышенной реакционной способностью вследствие большей величины положительного заряда на атоме азота.

По мнению Росса², такие соединения способны реагировать по бимолекулярному механизму без участия протонов в качестве катализатора.

Реакции окиси этилена, как и реакции этиленимина, катализируются кислотами, однако окись этилена, в отличие от этиленимина, легко вступает в реакции с нуклеофильными агентами также в нейтральных и щелочных растворах. В зависимости от условий меняется и механизм этих

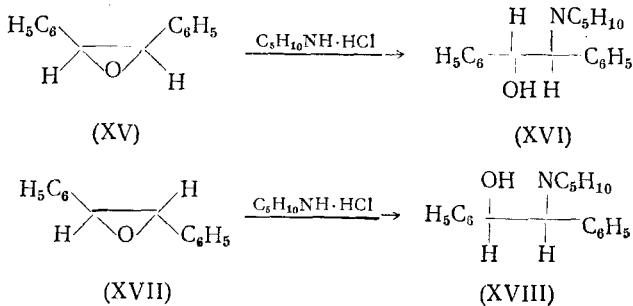
реакций. Так, имеются данные^{5, 76} по скорости гидролиза замещенных α -окисей в нейтральной и кислой средах (табл. 3), из которых видно, что замена электронодонорного заместителя (CH_3-) на электроакцепторный (ClCH_2-) в нейтральной среде приводит к увеличению скопления заряда на атоме углерода.

ТАБЛИЦА 3

Константы скорости гидролиза α -окисей в нейтральном и кислом растворах

α -Окись	K_{H_2O} сек. $^{-1}$ (S_N2)	K_{H+} сек. $^{-1}$ (S_N1)
$CH_3-\begin{array}{c} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$	$2,2 \cdot 10^{-6}$	$123 \cdot 10^{-3}$
$ClCH_2-\begin{array}{c} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$	$5,1 \cdot 10^{-6}$	$1,9 \cdot 10^{-3}$

специфически. Например, окись *цис*-стильбена (XV) при размыкании галоидоводородами⁸⁴ или пиперидином в присутствии хлоргидрата пиперидина⁸⁵ образует *трео*-изомер (XVI), а окись *транс*-стильбена (XVII) — *эрритро*-изомер (XVIII).



Эти факты идут вразрез с представлениями о возможном образовании при таких реакциях свободного карбониевого иона (S_N1 -механизм).

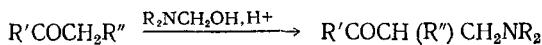
Объяснение противоречия было дано на основе схемы «push—pull»-механизма, предложенного Свэном⁸⁶. По этой схеме реакция рассматривается как синхронный процесс приближения нового заместителя и удаления прежнего; при этом скорость реакции обусловливается, с одной стороны, силой взаимодействия атакующего заместителя с электрофильным центром молекулы («push-компонент» реакции) и, с другой,— легкостью отщепления прежнего заместителя («pull-компонент» реакции). Этот механизм объясняет^{64, 87, 88} как стереоспецифичность реакций α -окисей (следствие синхронности процесса замещения), так и присущие этим реакциям признаки мономолекулярного механизма; последние проявляются особенно ярко в кислых растворах, поскольку protonизация благоприятствует разрыву C—O-связи окисного кольца.

Метаноламины R_2NCH_2OH — своеобразный тип алкилирующих соединений. В присутствии кислот они образуют так называемый карбимомониевый катион⁸⁹:

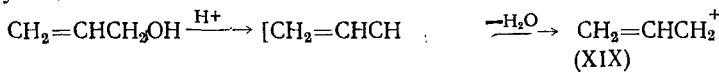


который и является собственно алкилирующим агентом⁹⁰⁻⁹². Благодаря высокой активности такой катион может вступать в реакции электро-

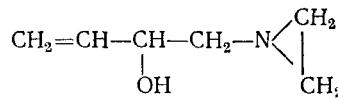
фильного замещения у атома углерода, как например, в реакции Манниха⁹³:



Производные аллилового спирта $\text{CH}_2=\text{CHCHROH}$, по-видимому, нельзя рассматривать как типичные алкилирующие соединения; однако в некоторых случаях в присутствии кислот эти вещества способны образовывать карбониевый катион (XIX)⁹⁴, который может вести себя как алкилирующий агент:

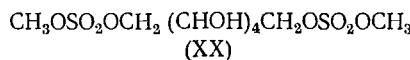


Остаток аллилового спирта входит в состав молекулы противоопухолевого вещества «Этоксен» («Тетрамин»)⁹⁵:



Производные эфиров метансульфокислоты ROSO_2CH_3 , не содержащие в молекуле атомов со свободной парой электронов, являются типичными алкилирующими соединениями. Они реагируют с нуклеофильными агентами по бимолекулярному механизму⁹⁶⁻⁹⁸.

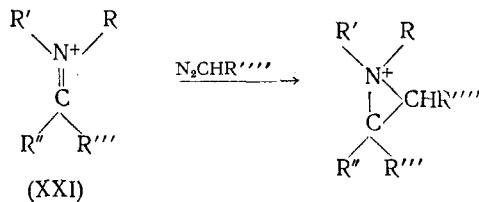
Эфиры серной кислоты $\text{ROSO}_2\text{OR}'$ известны как вещества с выраженным алкилирующим свойствами⁹⁹. Опытами с меченой водой (O^{18}) показано, что гидролиз этих соединений идет одновременно по $S_{\text{N}}1$ - и по $S_{\text{N}}2$ -механизмам¹⁰⁰. Имеются указания, что производное маннита (XX) обладает противоопухолевым действием^{11, 101}:



Эфиры *N*-арилсульфаминовых кислот $\text{ArNRSO}_2\text{OR}'$ гидролизуются в щелочной среде с той же скоростью, что и 2-хлорэтиламины¹⁰². Механизм этой реакции не изучался.

Диазосоединения (алифатические) RN_2 , как алкилирующие вещества имеют весьма важную особенность: реакции алкилирования, протекающие с участием этих соединений, идут по радикальному механизму¹⁰³.

Интересны реакции диазосоединений с карбимомиевым катионом (XXI), приводящие к образованию производных этиленимина¹⁰⁴:



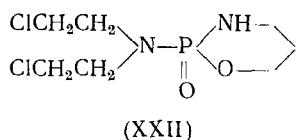
Как видно из приведенной схемы, такая реакция^{89, 92} *in vivo* могла бы приводить к образованию новых алкилирующих соединений.

Производные нитрозоалкилмочевины $\text{R}_2\text{NCON}(\text{NO})\text{R}'$ в препаративной химии служат исходными веществами для получения диазосоединений¹⁰⁵. Прямыми опытами показано, что в условиях жизнедеятельно-

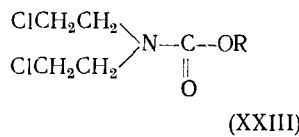
сти организма они ведут себя как алкилирующие агенты^{23, 106}, реагируя с пуриновыми основаниями нуклеиновых кислот¹⁰⁷.

Следует указать на важную особенность противоопухолевых алкилирующих соединений, которая заключается в их способности реагировать с нуклеофильными центрами в относительно мягких условиях. Подтверждением высокой реакционной способности ряда алкилирующих агентов могут служить данные по гидролизу хлорэтиламинов^{6, 108-110}, этилениминов^{76, 111, 112}, эфиров метансульфокислоты^{2, 98}, данные по реакции хлорэтиламинов^{8, 26} и α -окисей с тиосульфат-ионом⁷⁶, а также относительные скорости реакций иприта и хлорэтиламинов с различными анионами^{36, 42, 45, 46}.

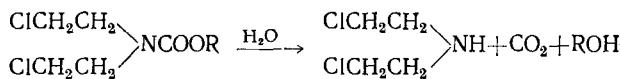
Наряду с этим существует довольно большая группа активных в противоопухолевом отношении веществ с очень низкой реакционной способностью алкилирующих центров¹¹³. Однако при частичном распаде молекул таких веществ, который может происходить в организме, образуются продукты с относительно высокой алкилирующей способностью. Благодаря этому свойству такие вещества получили название алкилирующих соединений с латентной активностью^{114, 115}. К их числу относится такой эффективный препарат как «Циклофосфан» («Эндоксан») (XXII)¹¹⁴:



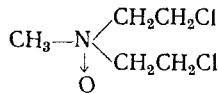
а также большое число производных карбаминовых кислот типа (XXIII)¹¹⁵⁻¹²⁰:



В соединениях типа (XXII) или (XXIII) электроноакцепторный заместитель резко снижает основность азота, в результате чего участие последнего в активировании реакции замещения у β -углеродного атома становится невозможным (см. выше). При гидролитическом или ферментативном¹¹⁹ распаде таких веществ в условиях организма выделяется ди-(2-хлорэтил)-амин:



К соединениям вышеуказанного типа, по-видимому, относится N-окись метилди-(2-хлорэтил)-амина («Нитромин»)¹²¹:



Относительно низкие алкилирующие свойства этого соединения должны возрастать при восстановлении его в условиях жизнедеятельности организма в метилди-(2-хлорэтил)-амин («Эмбихин»).

III. БИФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ

Высокоэффективные противоопухолевые алкилирующие вещества характеризуются важной структурной особенностью: в их молекулах, как правило, содержится по два электрофильных центра. Соединения с одним электрофильным центром действуют на опухоль в десятки раз слабее или же совсем не обладают активностью*.

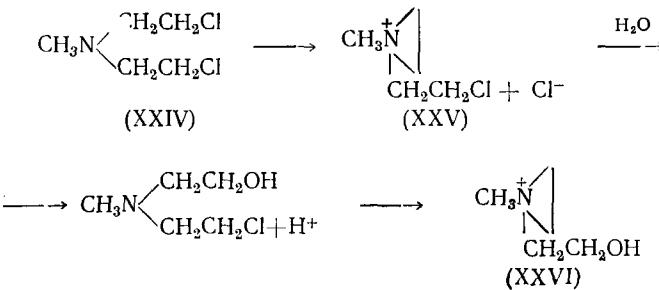
Эта закономерность впервые обнаружена на ароматических¹²² и алифатических¹²³ хлорэтиламинах. В дальнейшем правило бифункциональности отмечено также среди α -окисей^{124, 125}, этилениминов¹²⁴, эфиров метансульфокислоты¹²⁶.

Из табл. 4 можно видеть, что ни одно монофункциональное соединение среди многих классов алкилирующих веществ не нашло себе практического применения в качестве лекарственного препарата.

1. Взаимное влияние электрофильных центров в бифункциональных алкилирующих группировках

Причина более высокой биологической активности полифункциональных соединений в принципе может заключаться в изменении реакционной способности электрофильных центров в результате взаимного влияния алкилирующих остатков. Поэтому представляется интересным рассмотреть особенности химического поведения такого типа веществ по сравнению с соответствующими монофункциональными соединениями.

Алифатические ди-(2-хлорэтил)-амины, например (XXIV), при растворении в воде образуют этилениммониевый катион (XXV) с меньшей скоростью, чем монохлорэтиламины³² (см. табл. 2).



Существенно также то обстоятельство, что второй электрофильный центр в таких соединениях может вступать в реакцию только после размыкания этилениммониевого иона (XXV).

Этилениммониевый ион



можно рассматривать как симметричную структуру с четырьмя алкильными заместителями у атома азота; поэтому можно предположить, что

* Это правило имеет ряд исключений⁵. Чаще всего к таким исключениям относятся соединения, в которых наряду с одним алкилирующим центром содержится еще один остаток, не обладающий алкилирующими свойствами, но все же способный взаимодействовать с некоторыми компонентами клеток (см. стр. 1305).

ТАБЛИЦА 4

Применяющиеся на практике противоопухолевые препараты*
 (из доклада комитета экспертов по химиотерапии рака¹⁾)

Наименование	Структурная формула
Метилди-(2-хлорэтил)-амин	$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$
Ди-(2-хлорэтил)-2-хлорпропиламин	$\text{CH}_3\text{CHClCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$
γ -n-Ди-(2-хлор этил)-аминофенилмасляная кислота	$\text{HOOC(CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$
β -n-Ди-(2-хлорэтил)-аминофенил- α -аланин	$\text{HOOCCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$
4-Метил-5-ди-(2-хлорэтил)-аминоурацил	
Этиловый эфир N-ацетил- β -n-ди-(2-хлорэтил)-аминофенил- α -аланилвалина	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCHCOOC}_2\text{H}_5$ $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHCONH}$ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{NHClCH}_2\text{CH}_2$
1,6-Bis-(2-хлорэтиламино)-1,6-дидезокси-D-маннит	$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$
N-Окись метилди-(2-хлорэтил)-амина	O $\text{P}=\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$
1-Ди-(2-хлорэтил)-амино-1-оксо-2-оксаб-6-азафосфоридин	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OSO}_2\text{CH}_3$
1,4-Bis-(метансульфонилокси)-бутан (n = 4)	
1,9-Bis-(метансульфонилокси)- nonан (n = 9)	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OCH}_2(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$
1,6-Bis-(метансульфонил)-маннит	
2,4,6-Триэтиленимино-s-триазин	
Триэтилентиофосфорамид	$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_3\text{P}=\text{S}$
3,6-Диэтиленимино-2,5-ди-пропокси-n-бензохинон	
2,3,5-Триэтиленимино-p-бензохинон	
1,2,3,4-Диэпокси-n-бутан	$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}_2$
1,1'-Bis-(2,3-эпоксипропил)-4,4'-дипиперидил	$\left[\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O})-\text{CHCH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)_2-\right]_2$

* Таблица содержит только препараты, наиболее полно изученные в клинике.

при реакциях этого соединения будет происходить разрыв не только трехчленного цикла, но в какой-то мере и разрыв одной из связей атома азота с заместителем R или R'.

При наличии у атома азота двух β -хлорэтильных остатков, как, например, в соединении (XXIV), вероятность отщепления CH_3 -группы должна значительно возрастать вследствие того, что этилениммониевый катион (XXV, XXVI) образуется дважды в ходе реакции.

Так, амин (XXIV) при введении в организм животного почти полностью разрушается с отщеплением метильной группы¹²⁷. Ароматические ди-(2-хлорэтил)-амины, по данным Уорвика^{128, 129}, в тех же условиях не отщепляют фенильного ядра.

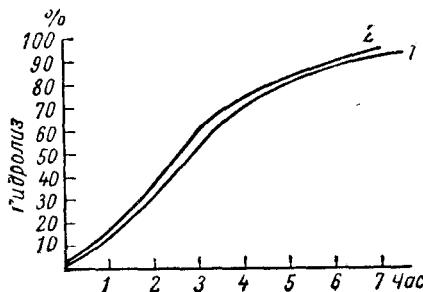
Бифункциональные ароматические 2-хлорэтиламины также проявляют некоторые особенности, связанные с присутствием двух 2-хлорэтильных остатков у одного атома азота. Вследствие более низкой основности атома азота (табл. 2) скорость гидролиза хлора в этих соединениях заметно меньше, чем у соответствующих монохлорэтиламинов. По данным Росса⁵, N-этил-N-2-хлорэтиланилин ($pK_a=3,5$) в стандартных условиях гидролизуется на 58%, а ди-(2-хлорэтил)-анилин ($pK_a=2,2$) гидролизуется при этом только на 20%. Основность некоторых дистаноламинов почти в 1000 раз больше основности соответствующих ди-(2-хлорэтил)-аминов¹⁰⁸. Из этих данных следует, что после того, как первый атом хлора в дихлордиэтиламина заместится на гидроксильную группу, основность атома азота резко возрастает, а это, в свою очередь, должно привести к тому, что второй атом хлора будет гидролизоваться с большей скоростью. Действительно, на некоторых примерах¹⁰⁹ можно наблюдать перегиб на кривых накопления иона хлора (рис. 1); это однозначно свидетельствует о том, что реакция гидролиза на определенном этапе идет с ускорением.

Аналогичный эффект должен иметь место при реакциях ди-(2-хлорэтил)-аминов с первичными и вторичными аминами.

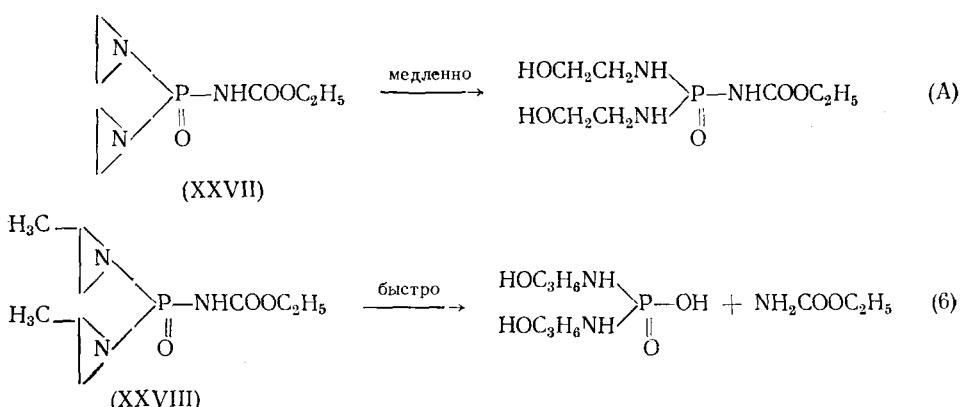
Таким образом, бифункциональные ароматические хлорэтиламины, в отличие от монофункциональных, при некоторых реакциях обладают скрытой реакционной способностью, которая проявляется в том, что после вступления в реакцию первого алкилирующего остатка, реакционная способность второго возрастает.

При взаимодействии ди-(2-хлорэтил)-аминов с третичными аминами образуются четвертичные аммониевые соли $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{NRCH}_2\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''\text{R}'''$, в которых центральный атом азота практически не изменяет своей основности и поэтому при таких реакциях не должно наблюдаться возрастаания реакционной способности второго электрофильного центра.

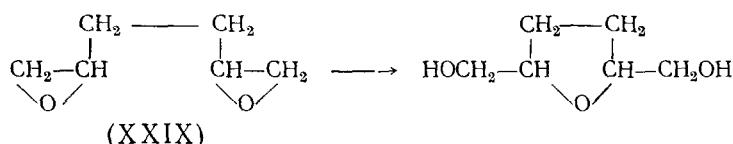
Взаимное влияние остатков этиленимина в различных ди- и триэтилениминах специально не изучалось. Интересно, впрочем, отметить работу Бардоса¹³⁰, в которой показано, что триамид (XXVII) гидролизуется по схеме (A), тогда как амид (XXVIII) гидролизуется по схеме (B).



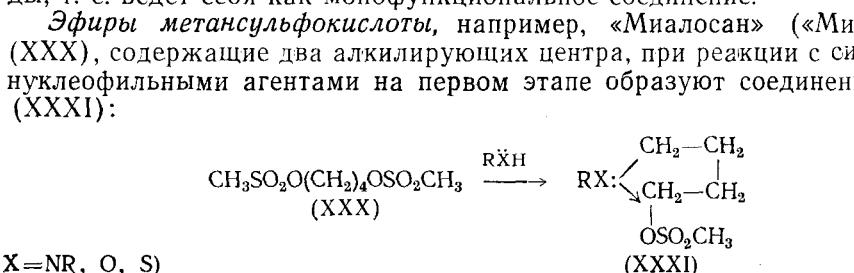
Кривые накопления хлор-иона при гидролизе ароматических ди-(2-хлорэтил)-аминов: 1 — n-ди-(2-хлорэтил)-аминофенилаланина; 2 — ди-(2-хлорэтил)-амилина



Взаимное влияние двух окисных циклов в бифункциональных соединениях также изучено мало. Большое значение имеет их взаимное расположение в молекуле. Росс отмечает падение константы скорости гидролиза диэпоксибутана во времени⁷⁶. Это может быть связано с образованием менее активного промежуточного продукта:



Если окисные циклы разделены двумя метиленовыми группами (XXIX), происходит быстрое образование устойчивого тетрагидрофуранового цикла^{131, 132}:

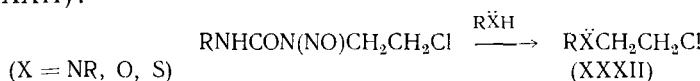


в которых характер реакционной способности алкилирующего остатка существенно изменен взаимодействием электрофильного центра со свободной парой электронов атома X.

Имеются косвенные данные, показывающие², что β -хлорэтиловый эфир метансульфокислоты реагирует *in vivo* с цистеином с образованием β -хлорэтилцистеина, обладающего высокой алкилирующей способностью:



Среди производных нитрозоалкилмочевины наиболее активны производные 2-хлорэтилмочевины¹⁰⁶. При реакциях таких соединений *in vivo* также могут образовываться биологически активные вещества типа (XXXII):



Противоопухолевые соединения с несимметричными бифункциональными группировками, в частности галоидалкиламины^{8, 133}, обладают той интересной особенностью, что один из их алкилирующих центров весьма мало реакционноспособен. Из табл. 5 видно, что замена алкилирующего

ТАБЛИЦА 5

Несимметричные дигалоидалкиламины

Препараты, обладающие противоопухолевой активностью	Препараты, не обладающие противоопухолевой активностью
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$

остатка со слабой реакционной способностью на остаток, совсем не обладающий алкилирующими свойствами, приводит к исчезновению активности. Соединения, у которых оба электрофильных центра мало реакционноспособны, также не активны в противоопухолевом отношении.

Алкилирующие соединения, содержащие один алкилирующий центр и остаток метаболита, например азасерин или диазооксонорлейцин



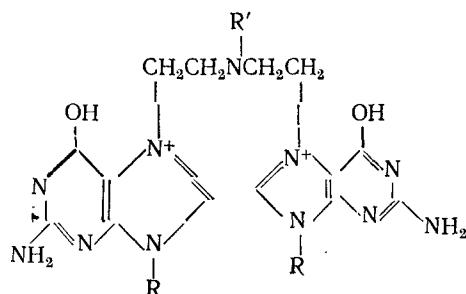
также могут рассматриваться как несимметричные бифункциональные соединения.

По мнению Бейкера^{134–137}, природная часть таких молекул способна адсорбироваться на активном центре фермента, причем алкилирующий остаток, реагируя с соседней нуклеофильной группой, может закреплять всю молекулу в этом положении.

2. Особенность структуры бифункциональных алкилирующих веществ

Подавляющее большинство бифункциональных алкилирующих веществ, обладающих выраженным противоопухолевым действием, характеризуется важной структурной особенностью, которая заключается в том, что электрофильные центры бифункциональных соединений связаны между собой цепочкой атомов, сохраняющейся в процессе реакции алкилирования. Благодаря этому свойству такие вещества способны «сшивать» молекулы ДНК или нуклеопротеиды клетки, образуя так называемые поперечные связи (cross linking effect), что, по мнению некоторых исследователей, должно приводить к резкому нарушению процесса митоза^{138–140}.

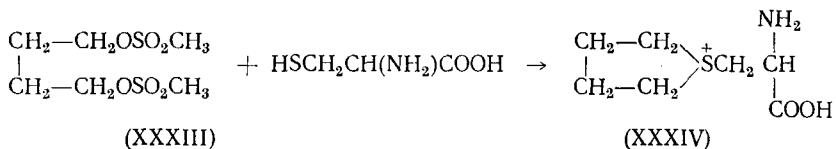
Получен ряд экспериментальных данных, подтверждающих это положение. Так, при обработке ДНК производным ди-(2-хлорэтил)-амина Прайс и соавторы¹⁴¹ косвенным путем доказали возникновение попечных связей между цепями ДНК, вследствие образования N₇-производных гуанина:



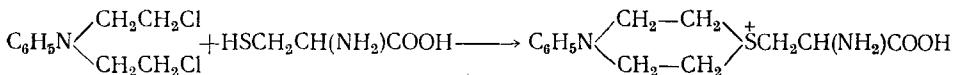
Лоули и Брукс при гидролизе ДНК, обработанной ипритом или эмбихином, выделили и идентифицировали сшитые пары оснований гуанин — гуанин и гуанин — цитозин¹⁴². Аналогичные продукты образуются при действии иприта на нуклеиновые кислоты *in vivo*¹⁴³.

Более ранние работы Александера¹⁴⁴ указывают на возможность сшивания цепей ДНК при реакции бифункциональных соединений с фосфатными остатками.

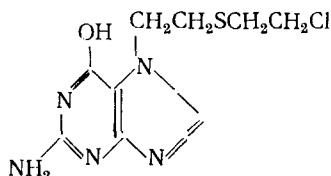
Свойство неразрывности электрофильных центров в бифункциональных соединениях также благоприятствует реакции обоих центров с одним и тем же атомом с образованием специфических циклических продуктов. В настоящее время можно считать доказанным, что милеран (XXXIII), введенный в кровь животного, реагирует с цистеином с образованием циклического соединения (XXXIV)^{4, 151–153}:



Имеются указания на то, что хлорэтиламины в условиях жизнедеятельности организма также способны образовывать неустойчивые циклические продукты типа тиазана¹²⁸:

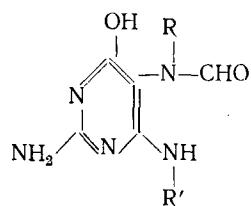


При реакции с молекулой метаболита только одного из двух алкилирующих центров образуются вещества, названные алкилирующими метаболитами. Тиммис^{154–155} показал, что в ткани, обработанной ипритом, образуется алкилирующее производное гуанина:



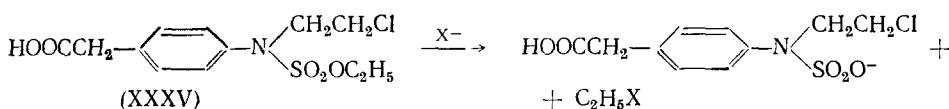
Выше упоминалось также об образовании в условиях жизнедеятельности организма β -хлорэтилцистеина², обладающего алкилирующими свойствами.

Впрочем, некоторые авторы^{145, 146} ставят под сомнение биологическую значимость эффекта сшивания цепей ДНК. Алкилирование ДНК сопровождается процессами деструкции молекулы. Так, алкилирование гуанина по N₇ может приводить к депуринизации ДНК^{141, 147} или сопровождаться окислительным расщеплением имидазольного цикла с образованием формильного производного аминопirimидина¹⁴⁸:



При вышеуказанных реакциях происходит нарушение системы водородных связей в двухнитчатой молекуле ДНК, в результате чего облегчается ее разрыв; при этом вязкость ДНК постепенно падает¹⁴⁹. Брукс и Лоули считают, что более высокая биологическая активность бифункциональных алкилирующих агентов обусловлена их способностью одновременно нарушать строение обеих нитей ДНК¹⁵⁰.

В последнее время в опытах на животных обнаружена противоопухолевая активность вещества, содержащего новую несимметричную бифункциональную алкилирующую группировку, а именно, эфира N-(2-хлорэтил)-арилсульфаминовой кислоты (XXXV)^{20, 21}:



Соединение (XXXV) имеет ту особенность, что его электрофильные центры разъединяются в процессе реакции алкилирования. Результаты этой работы служат прямым указанием на то, что неразрывность электрофильных центров бифункциональных алкилирующих агентов не является необходимым условием их противоопухолевой активности.

* * *

Свойство алкилирующих соединений избирательно поражать опухолевые ткани не удается связать с каким-либо определенным механизмом алкилирования. Различные типы алкилирующих соединений, обладающих противоопухолевой активностью, существенно различаются по характеру реакционной способности. Среди них существуют соединения, способные реагировать с нуклеофильными агентами как по типу S_N1, так и по типу S^N2, а также вещества, реагирующие по смешанному механизму. Диазосоединения и производные нитрозоалкилмочевины взаимодействуют с нуклеофильными центрами через стадию образования свободных радикалов.

Интересно отметить, что реакция продуктов ацилирования не приводит к избирательному поражению опухолевых клеток (нет ни одного противоопухолевого «ацилирующего» агента), хотя ацилирующие соединения (например, ангидриды, хлорангидриды и т. п.), так же как и

алкилирующие, содержат сильные электрофильные центры и способны реагировать с нуклеофильными центрами живой клетки.

Рассмотрение строения и химических свойств некоторых промежуточных продуктов превращения алкилирующих агентов в условиях жизнедеятельности организма показывает, что многие из них могут обладать биологической активностью. Это показывает, что противоопухолевая активность алкилирующих агентов не обязательно должна являться результатом их непосредственного воздействия на клетку, а может быть связана (по крайней мере в некоторых случаях¹⁵⁶) с последующими реакциями первичных продуктов взаимодействия этих веществ с метаболитами живого организма.

Важно отметить, что противоопухолевое действие алкилирующих веществ связано с их способностью избирательно воздействовать именно на те клеточные процессы, которые определяют различие между раковой и здоровой клеткой, и это их свойство должно быть непосредственно связано со спецификой химического поведения алкилирующих агентов. Выяснение этой специфики откроет путь для дальнейшего прогресса в области создания противоопухолевых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Химиотерапия рака. Первый докл. Комитета экспертов ВОЗ, Женева, 1962.
2. W. Ross, Biological alkylating agents, London, 1962.
3. Л. Ф. Ларionов, Химиотерапия злокачественных опухолей, М., ИЛ, 1962.
4. A. Warwick, Cancer Res., **23**, 1307 (1963).
5. B. Ross, Успехи в изучении рака, **1**, 511, М., ИЛ, 1955.
6. А. Я. Берлин, Тр. Ин-та эксперим. и клинич. онкол. АМН СССР, **2**, 16 (1960).
7. В. А. Чернов, Цитотоксические вещества в химиотерапии злокачественных новообразований, М., Медицина, 1964.
8. G. Sakurai, K. Sawatari, Canc. Chemoth. Rep., **13**, 205 (1961).
9. Химиотерапия злокачественных опухолей, Киев, Гос. мед. издат. УССР, 1961.
10. Elderfield, R. Prasad, T. Liao, J. Org. Chem., **27**, 573 (1962).
11. A. Haddow, G. Timmis и другие, Ann. Rep. Brit. Emp. Cancer campaign Annual Rep., **31**, 9 (1953).
12. G. Timmis, Emp. Cancer Comp., **27**, 43, 1949.
13. L. Varga, T. Horvath, VII Межд. противораковый конгресс, **6**, 55 (1962), М., ИЛ, 1963.
14. J. Kimmig, Krebsforsch u. Krebsbekämpfung, **2**, München — Berlin, 1957.
15. G. Sieber, Mitt. Deut. Pharm. Ges., **31**, № 5, 92 (1961).
16. G. Sieber, T. Ulbricht, J. Prakt. Chem. (4), **20**, 14 (1963).
17. S. Kramer, L. Goodman и другие, J. Nat. Cancer Inst., **31**, 297 (1963).
18. K. Gerson, T. Cochran, A. White, R. Monahan, E. Krumkalus, R. Scroggs, T. Mills, J. Med. Pharm. Chem., **1**, 223 (1959).
19. D. Miller, H. Diamond, L. Graver, Clin. Pharmacol. Ther., **1**, 31 (1960).
20. Л. С. Ягужинский, В. Г. Прошенко, Е. М. Шамаева, А. Я. Берлин, Противоопухолевые препараты в клинике и эксперименте. Тезисы докл. конференции Ин-та эксперим. и клинич. онкол. АМН СССР, Москва, 1964, стр. 83.
21. Л. С. Ягужинский, А. Я. Берлин, ЖОХ, **33**, 3078 (1963).
22. Canc. Chemoth. Rep., **7**, 65 (1960).
23. F. Schabel, J. Johnston, G. McCaleb, J. Montgomery, W. Lester, H. Skipper, Cancer Res., **23**, 725 (1963).
24. S. Winstein, D. Seymour, J. Am. Chem. Soc., **68**, 118 (1946).
25. S. Winstein, H. Lucas, Там же, **71**, 1576, 2845 (1949).
26. G. Columbic, J. Fruton, M. Bergmann, J. Org. Chem., **12**, 606 (1947).
27. W. Hanby, G. Hartley, E. Powell, H. Rydon, J. Chem. Soc., **1947**, 519.
28. J. Fruton, M. Bergmann, J. Org. Chem., **11**, 559 (1946).
29. L. Ruzicka, L. Castro, Helv. Chim. Acta, **28**, 590 (1945).
30. W. Croxall, J. Van Hook, J. Am. Chem. Soc., **72**, 803 (1950).
31. M. Berlak, W. Gerrard, J. Chem. Soc., **1949**, 2309.
32. T. Cohen, E. Van Artsdalen, J. Harris, J. Am. Chem. Soc., **70**, 281 (1948).
33. A. Streitwieser, Chem. Rev., **56**, 571 (1956).
34. T. Horvath, L. Varga, VII Межд. противораковый конгресс, **6**, 59 (1962), М., ИЛ, 1963.

35. A. Freundlich, V. Kroepelin, Ztschr. phyzik. Chem., **12**, A, 39 (1926).
36. J. Fruton, W. Stein, M. Bergmann, J. Org. Chem., **11**, 543 (1946).
37. J. Bieseley, F. Philips, J. Thieresch, J. Burchenal, S. Buckley, C. Stock, Nature, **166**, 1112 (1950).
38. W. Davis, J. Everett, W. Ross, J. Chem. Soc., **1950**, 1331.
39. J. Everett, W. Ross, Там же, **1949**, 1972.
40. W. Ross, Там же, **1949**, 183.
41. А. Д. Чинаева, А. Я. Берлин, ЖОХ, **33**, 3082 (1963).
42. L. Ruzicka, L. Engel, W. Fischer, Helv. Chim. Acta, **21**, 364 (1938).
43. P. B. Bartlett, C. Swain, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2806 (1949).
44. A. Ogston, E. Holiday, J. Philpot, L. Stocken, Trans. Faraday Soc., **61**, 1946 (1939).
45. D. Elmore, J. Gulland, D. Jordan, H. Taylor, Biochem. J., **42**, 408 (1948).
46. W. Ross, J. Chem. Soc., **1949**, 2589.
47. A. Ogston, Trans. Faraday Soc., **44**, 45 (1948).
48. G. Baddely, G. Bennet, J. Chem. Soc., **1933**, 265.
49. A. Frost, R. Pearson, Kinetics and Mechanism, New York, 1953.
50. H. Brown, M. Borkowski, J. Am. Chem. Soc., **75**, 10 (1953).
51. E. Moelwin-Huges, J. Chem. Soc., **1933**, 1157.
52. S. Winstein, E. Grunwald, J. Am. Chem. Soc., **70**, 828 (1948).
53. H. Brown, R. Fletcher, R. Johannessen, Там же, **73**, 212 (1951).
54. E. Hughes, J. Chem. Soc., **1935**, 255.
55. E. Hughes, C. Ingold, V. Shiner, Там же, **1953**, 3827.
56. H. Kwart, W. Wilson, J. Am. Chem. Soc., **75**, 6147 (1953).
57. H. Nilson, L. Smith, Ztschr. Physik. Chem., A., **166**, 136 (1933).
58. C. Swain, S. Ross, J. Am. Chem. Soc., **68**, 658 (1946).
59. M. Kharasch, J. Kritchevsky, F. Mayo, J. Org. Chem., **2**, 489 (1937).
60. W. Young, H. Pokras, Там же, **7**, 233 (1942).
61. W. Young, J. Lane, J. Am. Chem. Soc., **59**, 2051 (1937).
62. C. Grant, C. Hinshelwood, J. Chem. Soc., **1950**, 1389.
63. J. Stevens, C. McCabe, J. Warner, J. Am. Chem. Soc., **77**, 6713 (1955).
64. F. Tutwiler, R. McKee, Там же, **76**, 6342 (1954).
65. R. Pearson, S. Langez, F. Williams, W. McGuire, Там же, **74**, 5130 (1952).
66. A. Slatoz, D. Twiss, J. Chem. Soc., **95**, 93 (1909).
67. T. Baker, Там же, **1933**, 1128; **1938**, 445.
68. H. Walborsky, M. Schwarz, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3241 (1951).
69. H. Gilman, R. Jones, Там же, **65**, 1458 (1943).
70. Пространственные эффекты в органической химии, ИЛ, 1960, стр. 104—111.
71. E. McRoe, D. Campbell, C. Roberts, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4139 (1955).
72. S. Gabriel, Ber., **21**, 1049 (1888).
73. Гетероциклические соединения, т. 1, ИЛ, 1958, стр. 20—57.
74. A. Moss, C. Voomter, J. Am. Chem. Soc., **44**, 1709 (1922).
75. R. Swern и другие, J. Org. Chem., **11**, 157 (1946).
76. W. Ross, J. Chem. Soc., **1950**, 2257.
77. D. Boyd, E. Horle, Там же, **105**, 2117 (1914).
78. В. И. Королева, ЖОХ, **9**, 2200 (1939).
79. И. Л. Куняянц, Г. В. Челинцев, Е. Д. Осетрова, ДАН, **1**, 10 (1932).
80. А. А. Петров, ЖОХ, **14**, 1038 (1944).
81. А. А. Петров, ЖОХ, **10**, 981 (1940).
82. C. Columbic, D. Cottle, J. Am. Chem. Soc., **61**, 996 (1939).
83. S. Winstein, R. Buckles, Там же, **64**, 2780 (1942).
84. A. Renlos, C. r., **218**, 795 (1944).
85. C. Browne, R. Lutz, J. Org. Chem., **16**, 887 (1951).
86. C. Schwain, W. Langsdorf, J. Am. Chem. Soc., **73**, 2813 (1951).
87. A. Feldstein, C. VanderWerf, Там же, **76**, 1626 (1954).
88. E. Tamelen, Там же, **72**, 488 (1950).
89. Angew. Chem., **1**, 11 (1962).
90. F. Bergel, J. Pharmacy a. Pharmacol., **7**, 297 (1955).
91. G. Hendry, F. Rose, A. Walpole, Brit. J. Pharmacol., **6**, 201 (1951).
92. H. Helleman, G. Opitz, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, 9. m. b. H. Weinhein, 1960.
93. Органические реакции, т. 1, М., ИЛ, 1948, стр. 399.
94. R. Dewohfe, W. Young, Chem. Rew., **56**, 802 (1956).
95. H. Oettel, G. Wilhelm, Dtsch. med. wschr., **82**, 1461 (1957).
96. A. Haddow, G. Timmis, Lancet, **1**, 207 (1953).
97. E. Miller, Ann. N. Y. Acad. Sci., **68**, 1205 (1958).
98. G. Timmis, Там же, **68**, 727 (1958).

99. Ч. Сьютер, Химия органических соединений серы, ИЛ, 1950, ч. I, стр. 63.
100. И. А. Дьяконов, М. И. Комендантова, ЖОХ, 31, 3878 (1961).
101. A. Haddow, G. Timmis и другие, Emp. Cancer Comp. Annual Report, 35, 41 (1957).
102. А. С. Ягужинский, А. Д. Чинаева, А. Я. Берлин, ЖОРХ, 1, 85 (1965).
103. О. А. Рейтова, Теоретические проблемы органической химии. Изд. МГУ, 1956.
104. N. Leonard, H. Japp, J. Am. Chem. Soc., 84, 4306 (1962).
105. E. Arndt, P. Amend, Angew. Chem., 43, 444 (1930).
106. G. Timmis, S. Brown, C. Leese, Brit. Emp. Cancer Comp., 38th Ann. Rep. (Pt 2), 33 (1962).
107. K. Lee, W. Linjinsky, R. Magee, J. Canc. Nat. Inst. 32, № 1, 65 (1964).
108. Л. Рапп, К. Корнеев, Укр. хим. ж., 28, 222 (1962).
109. В. М. Ракова, А. Д. Чинаева, А. Я. Берлин, ЖОХ, 29, 3962 (1959).
110. E. Boyland, N. Negy, Brit. Emp. Cancer Comp. 38th Ann. Rep. (Pt 2), 44 (1960).
111. A. Anhalt, H. Berg, J. Electroanalyt. Chem., 4, 218 (1962).
112. S. Gabriel, R. Stebzner, Ber., 28, 2929 (1845).
113. А. Я. Берлин, А. Д. Чинаева, ЖОХ, 33, 610 (1963).
114. N. Brock, Arzneimittel-Forschung, 8, 1 (1958).
115. H. Druckrey, Dtsch. med. Wschr., 77, 1534 (1952).
116. F. Bergel, S. Stock, J. Chem. Soc., 1959, 941.
117. F. Roe, Nature, 175, 636 (1955).
118. R. Bernard, J. Danielli, Biochem. J., 71, 20 (1959).
119. E. Skipper, L. Bennet, C. Bryan, L. Wite, M. Newton, L. Simpson, Cancer Res., 11, 46 (1951).
120. V. Hebborn, J. Danielli, Biochem. Pharmacol., 1, 19 (1958).
121. M. Ishidate, H. Kobayashi, Y. Sakurai, H. Sato, T. Yoshida, Proc. Japan Acad., 27, 493 (1951).
122. A. Haddow, G. Kon, W. Ross, Nature, 162, 824 (1948).
123. G. Sakurai, K. Sawatari, Canc. Chemoth. Rep., 13, 205 (1961).
124. П. Александер, Успехи в изучении рака, т. 2, М., ИЛ, 1956.
125. J. Everett, G. Kon, J. Chem. Soc., 1950, 3131.
126. P. Alexander, K. Stacey, Ann. N. Y. Acad. Sci., 68, 1225 (1958).
127. E. Trams, M. Nadkarni, Cancer. Res., 16, 1069 (1956).
128. G. Roberts, G. Warwick, Biochem. Pharmacol., 12, 1315 (1963).
129. G. Roberts, G. Warwick, Biochem. Pharmacol., 12, 1319 (1963).
130. T. Rardos, Biochem. Pharmacol., 11, 256 (1962).
131. L. Wiggins, D. Wood, J. Chem. Soc., 1950, 1566.
132. D. Wood, L. Wiggins, Nature, 164, 402 (1949).
133. K. Sawatari, Chem. Pharmacol. Bull., 10, 390 (1962).
134. B. Baker, Cancer. Chemoth. Rep., 4, 1 (1959).
135. B. Baker, W. Lee, E. Tong, L. Ross, J. Am. Chem. Soc., 83, 3713 (1961).
136. B. Baker, Biochem. Pharmacol., 11, 115 (1962).
137. B. Baker, Там же, 12, 293 (1963).
138. R. Goldacre, A. Loveless, W. Ross, Nature, 163, 667 (1949).
139. R. Rutman, W. Steele, C. Price, Cancer Res., 21, 1134 (1961).
140. W. Steele, C. Price, V. Int. Biochem. Congr., 1961, стр. 398, Oxford, 1961.
141. C. Price, R. Rutman, W. Steele, Science, 132, 1498 (1960).
142. P. Lowley, P. Brookes, Ann. Rep. Brit. Emp. Cancer Comp., 37, 68 (1959).
143. P. Brookes, P. Lowley, Biochem. J., 78, 2 (1961).
144. P. Alexander, S. Casens, R. Stacey, Ciba Foundation Symposium on Drug Resistance in Micro-Organisms, Lond., 1957, стр. 294.
145. H. Brewer, L. Agnow, Cancer Res., 23, 285 (1963).
146. E. Trams, M. Nadkarni, P. Smith, Cancer Res., 21, 560 (1961).
147. С. Бензэр, Химические основы наследственности, М., ИЛ, 1960.
148. G. Timmis, P. Lawley, C. Leese, G. Lister, G. Hems, Proc. 4th Int. Congr. Biochem., Vienna, 15, 30 (1958).
149. D. Laurence, Brit. Emp. Cancer Comp. 38th Ann. Rep. (Pt 2), 61 (1960).
150. P. Brookes, P. Lawley, Biochem. J., 80, 496 (1961).
151. J. Roberts, G. Warwick, Nature, 183, 1509 (1959).
152. J. Roberts, G. Warwick, Nature, 184, 1288 (1960).
153. W. Parham, T. Willburg, J. Org. Chem., 26, 1569 (1961).
154. G. Timmis, Proc. 7th Int. Cong. Soc. Haematol., Rome, 3, 657 (1958).
155. G. Timmis, Biochem. Pharmacol., 4, 49 (1954).
156. Z. Lorkiewicz, W. Szymbalsky, J. of Bacteriol., 82, 195 (1961).