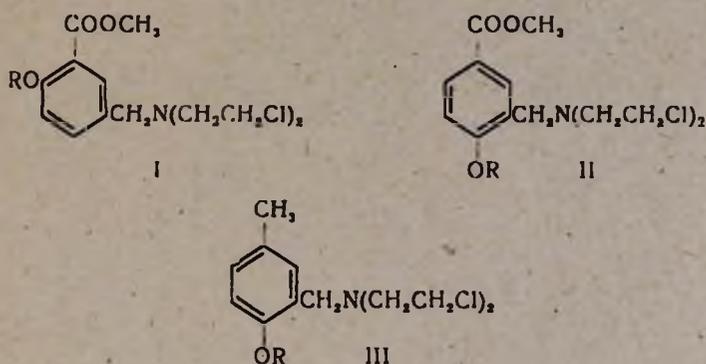


УДК 541.697 -- 547.416

А. А. Ароян, С. А. Саркисян и Н. Х. Хачатрян

Синтез некоторых замещенных бензил-бис-(β-хлорэтил)-аминов

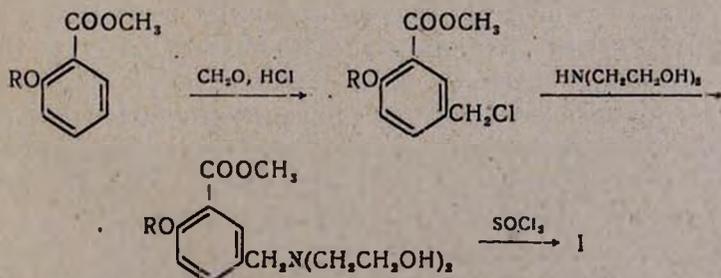
Ранее нами был синтезирован ряд 4-алкокси- и 3-метил-4-алкоксибензил-бис-(β-хлорэтил)-аминов [1]. Продолжая исследования в этом направлении, мы синтезировали соединения с общими формулами I, II и III:



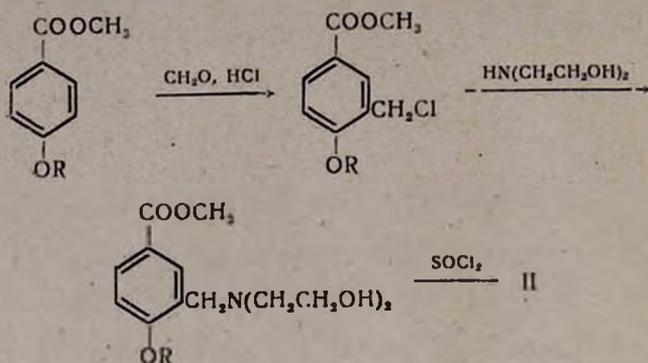
R = CH₃; C₂H₅; C₃H₇; изо-C₃H₇; C₄H₉; изо-C₄H₉; C₅H₁₁; изо-C₅H₁₁

Эти соединения являются структурными аналогами синтезированных в последние годы веществ, отдельные представители которых, благодаря высокой активности против некоторых видов опухолей у экспериментальных животных, предложены для клинического применения: эмбитол — смесь *п*- и *о*-ксилил-бис-(β-хлорэтил)-аминов [2], хлорамбуцил — *п*-бис-(β-хлорэтил)-аминофенилмасляная кислота [3] и т. д. [4].

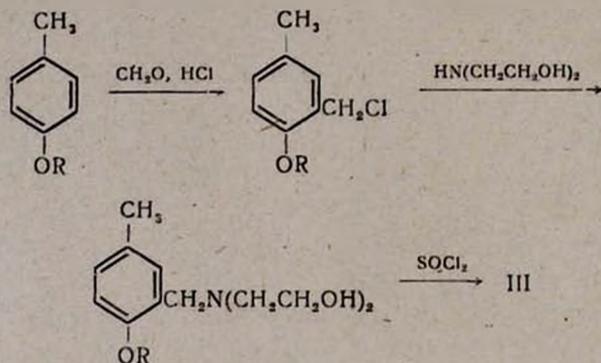
Синтез 4-алкокси-3-карбметоксибензил-бис-(β-хлорэтил)-аминов (I) проведен по схеме:



2-Алкокси-5-карбметоксибензил-бис-(β-хлорэтил)-амины (II) синтезируются следующим образом:



Синтез 2-алкокси-5-метилбензил-бис-(β -хлорэтил)-аминов (III) проведен исходя из алкиловых эфиров *п*-крезола по существующей схеме:



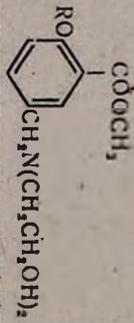
Экспериментальная часть

3-Карбметокси-4-алкоксибензил-бис-(β -оксиэтил)-амины. Смесь 0,1 моля метилового эфира 2-алкокси-5-хлорметилбензойной кислоты [5], 0,2 моля диэаноламина и 40—50 мл абсолютного диоксана нагревают на водяной бане в течение 10—12 часов. Затем в вакууме водоструйного насоса отгоняют диоксан, к содержимому колбы приливают 25 мл воды, насыщают поташом, приливают 5 мл 50%-ного раствора едкого натра и многократно экстрагируют эфиром. Соединенные эфирные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме. После небольшой промежуточной фракции перегоняются соответствующие 3-карбметокси-4-алкоксибензил-бис-(β -оксиэтил)-амины (табл. 1).

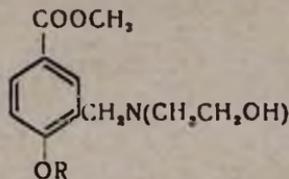
2-Алкокси-5-карбметоксибензил-бис-(β -оксиэтил)-амины синтезированы аналогично из 0,1 моля метилового эфира 3-хлорметил-4-алкоксибензойной кислоты [6] и 0,2 моля диэаноламина в среде 50 мл абсолютного диоксана (табл. 2).

2-Алкокси-5-метилбензил-бис-(β -оксиэтил)-амины получены аналогично из 0,1 моля 2-алкокси-5-метилбензилхлорида [7] и 0,2 моля диэаноламина в среде 50 мл абсолютного диоксана (табл. 3).

Таблица 1



R	Молекулярные формулы	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MRD		Анализ		в %			
						найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено		
CH_3	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5$	50,0	230—232/4	1,1225	1,5350	73,97	73,54	59,08	59,34	7,74	7,47	4,74	4,94
C_2H_5	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5$	51,0	235—237/4		т. пл. 84°			60,24	60,58	7,78	7,79	4,84	4,71
C_3H_7	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5$	50,2	243—245/4		т. пл. 54°			61,70	61,71	8,37	8,09	4,92	4,49
C_4H_9	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_5$	50,4	245—247/3	1,1420	1,5290	87,82	87,39	63,09	62,74	8,50	8,36	4,16	4,30
изо- C_4H_9	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_5$	55,1	242—244/3	1,1608	1,5310	86,72	87,39	62,59	62,74	8,60	8,36	4,52	4,30
C_5H_{11}	$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_5$	45,2	250—252/4	1,1233	1,5231	92,29	92,01	64,31	63,69	8,24	8,61	4,32	4,12
изо- C_5H_{11}	$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_5$	46,4	240—242/4	1,1316	1,5250	91,92	92,01	62,97	63,69	8,27	8,61	4,43	4,12



R	Молекулярные формулы	Выход в %	Т. пл. в °С/мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR
						найденно
CH_3	$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_5$	58,2	233—235/2	1,8250	1,5350	73,97
C_2H_5	$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5$	64,0	237—240/3	1,1926	1,5430	78,50
C_3H_7	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5$	45,1	240—243/3	1,1567	1,5260	82,61
н-зо- C_3H_7	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5$	69,0	241—243/3	1,1644	1,5367	83,43
C_4H_9	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_5$	53,0	245—248/3	1,1587	1,5340	87,30
н-зо- C_4H_9	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_5$	61,0	246—248/3	1,1540	1,5290	86,85
C_5H_{11}	$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_5$	56,6	248—250/3	1,1536	1,5300	90,87
н-зо- C_5H_{11}	$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_5$	51,6	248—250/3	1,1291	1,5310	93,00

Таблица 2

D	А п а л л и з в %					
	C		H		N	
	найдею	вычис- дею	найдею	вычис- дею	найдею	вычис- дею
73,54	60,11	59,34	7,22	7,47	5,30	4,94
78,20	60,48	60,58	7,95	7,79	4,82	4,71
82,77	61,47	61,71	8,08	8,09	4,81	4,49
82,77	62,13	61,71	8,03	8,09	4,77	4,49
87,39	62,90	62,74	8,43	8,36	4,55	4,30
87,39	62,90	62,74	8,46	8,36	4,81	4,30
92,01	63,92	63,69	8,35	8,61	4,47	4,12
92,01	63,31	63,69	8,97	8,61	4,32	4,12

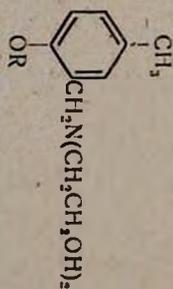
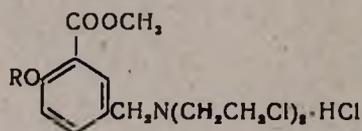


Таблица 3

R	Молекулярные формулы	Выход в %	Т. кип. в С.М.Д.	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		А н а л и з в %					
						найдено	вычислено	С		Н		N	
CH_3	$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$	71,8	182—184/3	1,1278	1,5359	66,16	67,26	65,57	65,24	8,48	8,84	5,99	5,85
C_2H_5	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$	70,1	186—188/3	1,0839	1,5290	72,08	71,88	66,12	66,37	9,32	9,15	5,86	5,52
C_3H_7	$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2$	80,9	196—198/4	1,0716	1,5262	76,61	76,50	67,52	67,38	9,17	9,42	5,50	5,23
изо- C_3H_7	$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2$	73,3	180—182/2	1,0676	1,5261	76,88	76,50	67,69	67,38	9,42	9,42	5,58	5,23
C_4H_9	$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_2$	76,3	198—200/3	1,0863	1,5230	79,13	81,12	68,13	68,29	9,37	9,67	4,74	4,97
изо- C_4H_9	$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_2$	81,5	196—198/3	1,0681	1,5221	81,09	81,12	68,26	68,29	9,80	9,67	5,07	4,97
C_5H_{11}	$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2$	65,1	204—206/3	1,0554	1,5190	84,96	85,74	68,88	69,11	9,71	9,89	4,87	4,74
изо- C_5H_{11}	$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2$	70,4	208—210/3	1,0512	1,5290	86,67	85,74	69,34	69,11	9,69	9,89	5,03	4,74

Хлоргидраты 3-карбметокси-4-алкоксибензил-бис-(β-хлорэтил)-аминов. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 0,1 моля соответствующего 3-карбметокси-4-алкоксибензил-бис-(β-оксиэтил)-амина и 40—50 мл абсолютного бензола. При перемешивании и охлаждении льдом из капельной воронки медленно приливают 0,4 моля хлористого тионила. Реакционную смесь умеренно нагревают на водяной бане в течение 16—18 часов. Затем отгоняют бензол, выпавший осадок тщательно промывают абсолютным эфиром. Обычно при этом получают чистые белые кристаллы с четкой температурой плавления. При необходимости дальнейшего очищения кристаллов их растворяют в 25—30 мл воды, насыщают поташом (охлаждение), приливают несколько капель 50%-ного раствора едкого натра и 3—4 раза экстрагируют эфиром. После высушивания эфирного экстракта над безводным сульфатом натрия фильтруют и к фильтрату добавляют эфирный раствор хлористого водорода. Полученный хлоргидрат фильтруют и промывают абсолютным эфиром (табл. 4).

Таблица 4

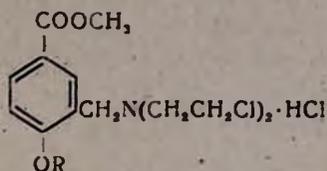


R	Молекулярные формулы	Выход в %	Анализ Cl в %		Т. пл. в °С
			найдено	вычислено	
CH ₃	C ₁₄ H ₂₀ Cl ₂ NO ₂	94,1	29,62	29,82	178--179
C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₂ Cl ₂ NO ₂	96,2	28,89	28,69	155—156
C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₂₄ Cl ₂ NO ₂	97,4	27,44	27,64	115—117
C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₂₆ Cl ₂ NO ₂	95,6	27,24	26,67	85—87
изо-C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₂₆ Cl ₂ NO ₂	97,2	26,12	26,67	115—117
изо-C ₆ H ₁₁	C ₁₉ H ₂₈ Cl ₂ NO ₂	95,8	26,11	25,76	100—102

Хлоргидраты 2-алкокси-5-карбметоксибензил-бис-(β-хлорэтил)-аминов синтезированы аналогичным образом из 0,1 моля 2-алкокси-5-карбметоксибензил-бис-(β-оксиэтил)-амина и 0,4 моля хлористого тионила в среде 40—50 мл абсолютного бензола (табл. 5).

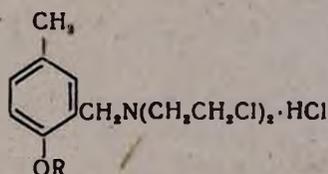
Хлоргидраты 2-алкокси-5-метилбензил-бис-(β-хлорэтил)-аминов получены аналогично из 0,1 моля 2-алкокси-5-метилбензил-бис-(β-оксиэтил)-амина и 0,4 моля хлористого тионила в среде 40—50 мл абсолютного бензола (табл. 6).

Таблица 5



R	Молекулярные формулы	Выход в %	Анализ Cl в %		Т. пл. в °С
			найдено	вычислено	
CH ₃	C ₁₄ H ₂₀ Cl ₂ NO ₃	95,5	29,53	29,82	158—160
C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₂ Cl ₂ NO ₃	95,2	28,70	28,69	162—164
C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₂₄ Cl ₂ NO ₃	97,3	28,09	27,64	124—126
изо-C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₂₄ Cl ₂ NO ₃	96,5	27,49	27,64	120—122
C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₂₆ Cl ₂ NO ₃	98,0	26,67	26,67	142—143
изо-C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₂₆ Cl ₂ NO ₃	98,3	26,44	26,67	152—153
C ₅ H ₁₁	C ₁₈ H ₂₈ Cl ₂ NO ₃	90,0	25,35	25,76	121—123
изо-C ₅ H ₁₁	C ₁₈ H ₂₈ Cl ₂ NO ₃	91,0	26,09	25,76	138—140

Таблица 6



R	Молекулярные формулы	Выход в %	Анализ Cl в %		Т. пл. в °С
			найдено	вычислено	
CH ₃	C ₁₃ H ₂₀ Cl ₂ NO	95,2	34,13	34,01	91—92
C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₂ Cl ₂ NO	97,0	32,87	32,55	118—119
C ₃ H ₇	C ₁₅ H ₂₄ Cl ₂ NO	96,1	31,01	31,21	145—146
изо-C ₃ H ₇	C ₁₅ H ₂₄ Cl ₂ NO	95,3	31,67	31,21	107—108
C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₂₆ Cl ₂ NO	90,4	30,21	29,98	112—114
изо-C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₂₆ Cl ₂ NO	97,7	30,07	29,98	109—110
C ₅ H ₁₁	C ₁₇ H ₂₈ Cl ₂ NO	97,5	28,68	28,84	101—102
изо-C ₅ H ₁₁	C ₁₇ H ₂₈ Cl ₂ NO	92,5	28,90	28,84	102—104

Выводы

Взаимодействием метиловых эфиров 2-алкокси-5-хлорметил- и 4-алкокси-3-хлорметилбензойных кислот, а также 2-алкокси-5-метилбензилхлоридов с диэтаноломином синтезировано 23 замещенных бензил-бис-(β -оксипропил)-амина.

С целью испытания противоопухолевого действия исходя из полученных бис-(β -оксиэтил)-аминов действием хлористого тионила синтезировано 6 4-алкокси-3-карбметоксибензил-бис-(β -хлорэтил)-аминов, 8 2-алкокси-5-карбметоксибензил-бис-(β -хлорэтил)-аминов и 8 2-алкокси-5-метилбензил-бис-(β -хлорэтил)-аминов.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 28 V 1964

Հ. Ա. Հարոյան, Ս. Ս. Սարգսյան և Կ. Խ. Խաչատրյան

ՄԻ ՔԱՆԻ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԲԵՆԶԻԼ-ԲԻՍ-(β -ՔԼՈՐԷԹԻԼ)-ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Շարունակելով բենզիլ-բիս-(β -քլորէթիլ)-ամինների բնագավառում կատարվող մեր հետազոտությունները, ներկա աշխատանքում սինթեզել ենք այնպիսի բենզիլ-բիս-(β -քլորէթիլ)-ամիններ, որոնք բենզիլային խմբի տարբեր դիրքերում պարունակում են ալիօքսի, կարբալիօքսի և մեթիլ սադիկալներ (I, II, III):

Այս միացություններն էմբիտոլի (պ- և օ-քսիլիլ-բիս-(β -քլորէթիլ)-ամինների խառնուրդը), քլորամբացիլի (պ-բիս-(β -քլորէթիլ)-ամին) կառուցվածքային համանմաններն են և հետաքրքրություն են ներկայացնում հակառուպեային ադոպցիայի ուսումնասիրության տեսակետից:

Այդ նյութերի սինթեզը իրականացված է ինչպիսիք համապատասխան քլորմեթիլածանցյալներից: Նրանց և դիէթանոլամինի փոխներդրո՞ւթյամբ ստացել ենք բիս-(β -օքսիէթիլ)-ամիններ, որոնք թիոնիլի քլորիդի ներգործությամբ վերածվել են համապատասխան բիս-(β -քլորէթիլ)-ամինների:

Ընդամենը սինթեզված է 23 տեղակալված բենզիլ-բիս-(β -օքսիէթիլ)- (ադյուսակներ 1—3) և 22 տեղակալված բենզիլ-բիս-(β -քլորէթիլ)-ամիններ (ադյուսակներ 4—6):

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, С. А. Саркисян, Р. Ш. Аршакян, Изв. АН АрмССР, ХН 16, 491 (1963).
2. Л. Б. Раш, К. А. Корнеев, Укр. хим. журнал 23, 637 (1957).
3. J. L. Everet, I. I. Roberts, W. C. J. Ross, J. Chem. Soc. 1953, 2386; R. W. Rundless, J. Grizzle, Am. J. Med. 27, 424 (1959).
4. W. A. Skinner, A. P. Martinez, B. R. Baker, J. Org. Chem. 26, 152 (1961); W. A. Skinner, M. G. M. Schelstraete, B. R. Baker, J. Org. Chem. 26, 1554 (1961); W. A. Skinner, A. P. Martinez, H. F. Gram, L. Goodman, B. R. Baker, J. Org. Chem. 26, 148 (1961).
5. А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН 16, 373 (1963).
6. А. А. Ароян, Изв. АН АрмССР, ХН 15, 157 (1962).
7. А. А. Ароян, С. Г. Туманян, Г. А. Арзоян, Научные труды ЕГУ (хим. серия) 53, 45 (1956).