

***N,N*-бис(β-ХЛОРЕТИЛ)- и *N*-β-ХЛОРЕТИЛАМИДЫ  
 2-АЛКОКСИ-, 2-АЛКОКСИ-4-БРОМБЕНЗОЙНЫХ и  
 4-АЛКОКСИФЕНИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ**

М. А. КАЛДРИКЯН и А. А. АРОЯН

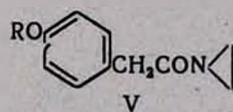
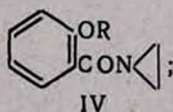
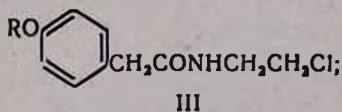
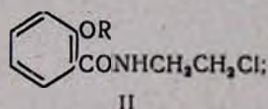
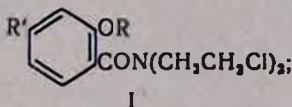
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 27. XI 1969

Для сравнительной оценки противоопухолевых свойств синтезированы ацильные производные *моно*- и *бис*-β-хлорэтиламинов и этиленимина. Взаимодействием хлорангидридов 2-алкокси-, 2-алкокси-4-бромбензойных кислот и 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты с *бис*-(β-хлорэтил)амином получены *N,N*-*бис*-(β-хлорэтил)амиды. Реакцией хлорангидридов 2-алкоксibenзойных и 4-алкоксифенилуксусных кислот с этиленимином синтезированы этиленимиды. Последние действием хлористого водорода превращены в соответствующие β-хлорэтиламиды

Табл. 5, библиографические ссылки 9.

Ранее нами был синтезирован ряд *бис*-(β-хлорэтил)аминов, содержащих ароматические системы [1]. Продолжением этих исследований является настоящая работа, посвященная синтезу ацильных производных алкилирующих соединений со следующими общими формулами:



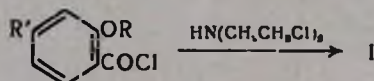
Синтез подобных соединений даст возможность провести сравнительную оценку токсичности и противоопухолевых свойств при переходе от так называемых «двуруких» к «одноруким» азотсодержащим азотсодержащим и этиленимидам.

Ацилированные производные *бис*-(β-хлорэтил)амина и, особенно, β-хлорэтиламина до сих пор мало изучены с точки зрения их биологических свойств. В опубликованных работах сообщается о синтезе и свойствах *бис*-(β-хлорэтил)- и β-хлорэтиламидов только некоторых алифатических и ароматических кислот [2].

Соединения типа I, II обычно получают действием хлористого тионила на оксиэтильные производные [3] или гидрохлорида *бис*-(β-хлорэтил)амина на хлорангидриды карбоновых кислот [4].

Попытка подойти к синтезу амидов I, исходя из *бис*-( $\beta$ -оксиэтил)-амидов соответствующих кислот, с последующим действием хлористого тионила не увенчалась успехом; при синтезе оксиэтиламидов получались вещества неопределенной структуры (возможно, смесь оксиэтиламида и эфира).

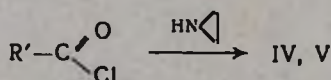
Поэтому синтез амидов I осуществлен непосредственным введением в реакцию хлорангидридов 2-алкокси- и 2-алкокси-4-бромбензойных кислот с двумя эквивалентами *бис*-( $\beta$ -хлорэтил) амина, полученного из его гидрохлорида действием небольшого избытка 50%-ного водного раствора едкого кали.



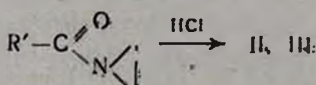
Часть амидов I получается в виде масел, хорошо перегоняющихся в вакууме, а остальная — в кристаллическом виде. Однако некоторые амиды I ( $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9; \text{R}' = \text{H}$ ), а также *бис*-( $\beta$ -хлорэтил) амиды *n*-алкоксифенилуксусных и бензофуран-2-карбоновой кислот не удалось выделить в кристаллическом виде или перегнать в вакууме.

Согласно некоторым литературным данным [5], амиды аналогичной структуры при кипячении в спиртовой или водноспиртовой среде иногда полностью изомеризуются в соответствующие гидрохлориды  $\beta$ -(хлорэтил) аминоэтиловых эфиров. Поэтому перекристаллизацию амидов I мы проводили из инертного растворителя, в частности из абсолютного бензола.

Соединения IV, V получены взаимодействием хлорангидридов 2-алкоксибензойных и 4-алкоксифенилуксусных кислот с этиленимином в присутствии 10%-ного водного раствора едкого кали в среде бензола [6].



Этиленимиды — слегка желтоватые или бесцветные жидкости, хорошо перегоняющиеся в вакууме. Они представляют самостоятельный биологический интерес, но могут служить и подходящими промежуточными продуктами для синтеза ацильных производных «одноруких» азотсодержащих соединений. Известно, что азиридиновое кольцо очень чувствительно к кислотным реагентам и под действием последних быстро расщепляется. Неустойчивость азиридинового цикла сохраняется и в амиде IV, V. При пропускании сухого хлористого водорода в бензольный раствор IV, V в течение 3 минут происходит экзотермическая реакция с получением  $\beta$ -хлорэтиламидов.



Некоторые  $\beta$ -хлорэтиламыды—кристаллические, остальные—маслообразные продукты, перегоняющиеся в вакууме без разложения.

В отличие от бис-( $\beta$ -хлорэтил)амидов,  $\beta$ -хлорэтиламыды не чувствительны к амидоэфирной перегруппировке, хотя есть указание о ее возможности при продолжительном нагревании  $\beta$ -хлорэтиламыдов в воде [7].

### Экспериментальная часть

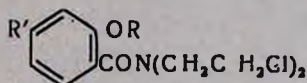
**2-Алкокси- и 2-алкокси-4-бромбензойные кислоты.** Получены по описанному в литературе способу [3].

**4-Алкоксифенилуксусные кислоты.** Синтезированы омылением соответствующих 4-алкоксибензилцианидов [9].

**Хлорангидриды 2-алкокси-, 2-алкокси-4-бромбензойных кислот и 4-алкоксифенилуксусных кислот.** Получены нагреванием соответствующих кислот с хлористым тионилом в абсолютном бензоле [9].

***N,N*-бис-( $\beta$ -Хлорэтил)амиды 2-алкокси-, 2-алкокси-4-бромбензойных и 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислот.** К смеси 2,8 г (0,02 моля) *N,N*-бис-( $\beta$ -хлорэтил) амина в 30 мл абсолютного хлороформа при охлаждении прикапывают 0,01 моля хлорангидрида кислоты в 20 мл абсолютного хлороформа. Смесь нагревают в течение 3—4 часов. Отфильтровывают осадок, промывают абсолютным хлороформом. После отгонки хлороформа остаток в некоторых случаях перегоняют в вакууме, в остальных—при прибавлении абсолютного эфира—кристаллизуется (табл. 1). Выход *N,N*-бис-( $\beta$ -хлорэтил) амида 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты 89,2%; т. пл. 77—78°. Найдено %: N 4,87; Cl 24,45.  $C_{13}H_{15}Cl_2NO_2$ . Вычислено %: N 4,86; Cl 24,60.

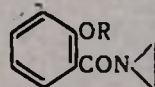
Таблица 1



R	R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм.к	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %					
						N		Cl		Br	
						найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	H	50,0	195—199/2	—	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	4,65	5,07	25,37	25,67	—	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	80,0	—	54—55	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	4,77	4,60	25,43	25,30	—	—
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	64,5	212—214/2	—	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	4,10	4,42	22,05	22,27	—	—
CH <sub>3</sub>	Br	70,0	—	54—55	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> BrNO <sub>2</sub>	3,90	3,96	19,56	20,00	22,94	22,80
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	72,2	—	81—82	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> BrNO <sub>2</sub>	3,81	3,79	19,53	19,21	21,45	21,67
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Br	80,0	235—238/1	—	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> BrNO <sub>2</sub>	3,45	3,67	18,65	18,54	20,63	20,88

**Этиленимиды 2-алкоксибензойных и 4-алкоксифенилуксусных кислот (IV, V).** К смеси 6 мл 10%-ного водного раствора едкого кали.

Таблица 2

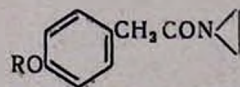


R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MR <sub>D</sub>		А н а л и з, %						R <sub>f</sub>
						найдено	вычислено	С		Н		N		
								найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH <sub>3</sub>	50,0	145—146/1	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	1,1548	1,5661	50,06	48,04	67,50	67,40	6,02	6,75	8,02	7,86	0,48**
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	70,6	151—152/1	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub>	1,1256	1,5570	54,69	52,66	69,36	68,72	7,09	7,39	6,98	7,28	0,37
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	50,0	154—156/1	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	1,1051	1,5468	58,88	57,28	70,52	70,21	7,00	7,36	6,53	6,82	0,40
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	63,4	125—126/1	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	1,0831	1,5480	59,64	57,28	70,24	70,21	7,60	7,36	6,61	6,82	0,41
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	78,1	139—140/1	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	1,0784	1,5380	63,60	61,90	70,90	71,20	8,13	7,81	6,00	6,38	0,49
<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	78,0	140—141/1	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	1,0778	1,5392	63,54	61,90	71,50	71,20	7,79	7,81	6,69	6,38	0,55

\* Система: диэтиловый эфир — петролейный эфир (1:1).

\*\* Та же система (2:1). Носитель — окись алюминия II степени активности.

Таблица 3

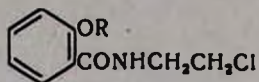


R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MR <sub>D</sub>		А н а л и з, %						R <sub>i</sub> *
						найдено	вычислено	С		Н		N		
								найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH <sub>3</sub>	63,6	163 - 164/3	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	1,0588	1,5328	54,23	52,66	69,40	69,08	7,15	6,65	7,09	7,32	0,47
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	51,2	158 - 160/2	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	1,0895	1,5360	58,75	57,28	70,53	70,21	8,02	7,36	6,55	6,82	0,48
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60,0	165 - 167/1	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	1,0767	1,5302	63,28	61,90	70,57	71,20	8,25	7,81	6,39	6,38	0,50
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	51,2	165 - 167/2	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	1,0611	1,5285	63,66	61,90	71,25	71,20	8,00	7,81	6,07	6,38	0,56
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	50,0	159 - 161/1	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	1,0552	1,5240	67,65	66,52	72,35	72,07	8,41	8,20	5,73	6,00	0,59
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	49,0	160 - 162/1	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	1,0610	1,5260	68,55	66,52	72,28	72,07	8,11	8,20	6,33	6,00	0,52

\* Система: эфир - петролейный эфир (3:1), носитель - окись алюминия II степени активности.

1,4 мл (0,027 моля) этиленimina и 40 мл бензола при охлаждении льдом и перемешивании прикапывают 0,02 моля хлорангидрида в 15 мл абсолютного бензола. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Отделяют водный слой от бензольного, последний промывают 1%-ным раствором едкого натра, затем водой и высушивают над безводным серноокислым натрием. После удаления бензола остаток перегоняют в вакууме (табл. 2 и 3).

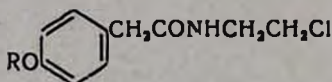
Таблица 4



R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	Анализ, %				R <sub>f</sub> *
				N		Cl		
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH <sub>3</sub>	51,5	168—170/2	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> ClNO <sub>2</sub>	6,48	6,55	16,37	16,59	0,42
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	52,0	170—172/2	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub>	6,12	6,15	15,25	15,57	0,44
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60,0	165—167/1	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>2</sub>	5,50	5,79	14,30	14,66	0,51
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	50,0	165—167/1	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>2</sub>	5,78	5,79	14,86	14,66	0,51
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	60,1	170—172/1	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub>	5,46	5,47	14,14	13,86	0,54
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	71,0	177—178/1	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub>	5,38	5,47	14,00	13,86	0,54

\* Система: эфир—петролейный эфир (2:1), носитель — окись алюминия II степени активности.

Таблица 5



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %				R <sub>f</sub> *
				N		Cl		
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH <sub>3</sub>	53,5	102—103	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub>	6,45	6,15	16,00	15,57	0,62
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	54,1	75—77	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>2</sub>	5,65	5,79	14,68	14,66	0,50
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	56,0	101—102	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub>	5,53	5,47	13,80	13,86	0,49
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	80,0	51—52	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub>	5,27	5,47	13,86	13,86	0,48
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	65,0	100—101	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	5,40	5,19	13,48	13,14	0,51

\* Система: эфир — метанол (20:1), носитель — окись алюминия II степени активности.

*N*-(β-Хлорэтил)амиды 2-алкоксибензойных и 4-алкоксифенилуксусных кислот (II, III). В раствор 0,01 моля этиленимида IV, V в 30 мл абсолютного бензола пропускают ток сухого хлористого водорода в течение

ние 3 минут. Происходит экзотермическая реакция, по окончании которой смесь промывают водой, бензольный слой высушивают над безводным серноокислым натрием. После отгонки бензола остаток кристаллизуется или перегоняется в вакууме (табл. 4и 5).

2-ԱԼԿՕՔՍԻ-, 2-ԱԼԿՕՔՍԻ-4-ԻՐՈՄԲԵՆՉՈՅԱԿԱՆ ԵՎ  
4-ԱԼԿՕՔՍԻՅԵՆԻԼՔԱՑԱԽԱԹՔՈՒՆԵՐԻ N,N-բիս-(β-ՔԼՈՐԷԹԻԼ) ԵՎ  
N-β-ՔԼՈՐԷԹԻԼԱՄԻՆՆԵՐ

Մ. Չ. ԿԱԴՐԻԿՅԱՆ և Չ. Ա. ՉԱՐՈՅԱՆ

### Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հակառուտացրային հատկությունները ուսումնասիրելու համար սինթեզված են մոնո- և բիս-β-քլորէթիլամինների և էթիլենիմինի ացիլային ածանցյալները Այդ նպատակով 2-ալկոքսի-, 2-ալկոքսի-4-բրոմբենզոլայական թթուների, 2,3-դիհիդրոբենզոֆուրան-2-կարբոնաթթվի քլորանհիդրիդների և բիս-(β-քլորէթիլ)ամինի փոխադրամար ստացված են համապատասխան բիս-(β-քլորէթիլ)ամինները 2-Ալկոքսիբենզոլայական և 4-ալկոքսիֆենիլթացախաթթուների քլորանհիդրիդները ռեակցիայի մեջ են մտցված էթիլենիմինի հետ, կալիումի հիդրօքսիդի 10%-անոց ջրային լուծույթի ներկայությամբ: Սինթեզված էթիլենիմինները քլորջրածնի ազդամար փոխարկված են համապատասխան β-քլորէթիլամինների:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян, Арм. хим. ж., 20, 908 (1967); А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Р. Г. Мелик-Оганджанян, В. В. Ледяев, там же, 22, 406 (1969).
2. R. Preussmann, Arzneimittelforsch., 8, 9 (1958); W. C. J. Ross, I. G. Wilson, J. Chem. Soc., 1959, 3616; H. Brintzinger, K. Pfannstiel, H. Koddenbuch, Ber., 82, 389 (1949); Т. С. Сафонова, С. И. Сергиевская, ЖОХ, 31, 1193 (1961); Л. Н. Воловельский, О. П. Васильевская, ЖОХ, 38, 42 (1968);
3. O. M. Friedman, A. M. Sellgman, J. Am. Chem. Soc., 70, 3082 (1948). E. R. H. Jones, W. Wilson, I. Chem. Soc., 1949, 547.
4. W. C. I. Ross, J. G. Wilson, J. Chem. Soc., 1959, 3616; Б. В. Курган, С. А. Гуллер, А. А. Грузе, ХГС, 1965, 11.
5. G. R. Pettit, M. R. Chamberland, Can. J. Chem., 44, 813 (1966); Т. С. Сафонова, С. И. Сергиевская, ЖОХ, 32, 1351 (1962).
6. G. R. Pettit, S. K. Gupta, P. A. Whithause, J. Med. Chem., 10, 692 (1967).
7. E. M. Fry, J. Org. chem., 14, 887 (1949).
8. А. А. Ароян, М. А. Ирадян, Н. С. Большакова, А. А. Арутюнян, Арм. хим. ж., 21, 328 (1968).
9. А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, Н. Т. Оганджанян, ДАН Арм. ССР, 20, 5, 181 (1955); А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян, О. Е. Гаспарян, ДАН Арм. 21, 1, 33 (1955); А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 14, 157 (1961).