

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 542.91+549.74

бис-(β-ХЛОРЕТИЛ)АМИНЫ С ЗАМЕЩЕННЫМ ПИРРОЛЬНЫМ
 НОСИТЕЛЕМ

Т. Р. ОВСЕПЯН, Н. А. ГРИГОРЯН и А. А. АРОЯН

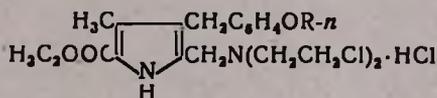
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 26 III 1970

С целью испытания противоопухолевых свойств синтезированы некоторые производные *бис*-(β-хлорэтил)амин, содержащие пиррольное и ароматическое кольца. Получен ряд новых замещенных пентадиенов и пирролов.

Табл. 4, библиографических ссылок 4.

Ранее сообщалось о синтезе замещенных *бис*-(β-хлорэтил)аминов, содержащих в ароматическом ядре алкокоильный радикал и хлор [1]. Целью настоящей работы является синтез и биологическое испытание ряда новых замещенных *бис*-(β-хлорэтил)аминов, в структуру которых входит пиррол. Такой выбор связан с предположением, что пиррольное кольцо, которое является составной частью многих сложных веществ, играющих важную роль в животном и растительном организме (гемоглобин, цитохромы, хлорофилл и др.), может стать удачным «носителем» для алкилирующей *бис*-(β-хлорэтил)аминовой группы. Синтезированные соединения имеют общую формулу I:



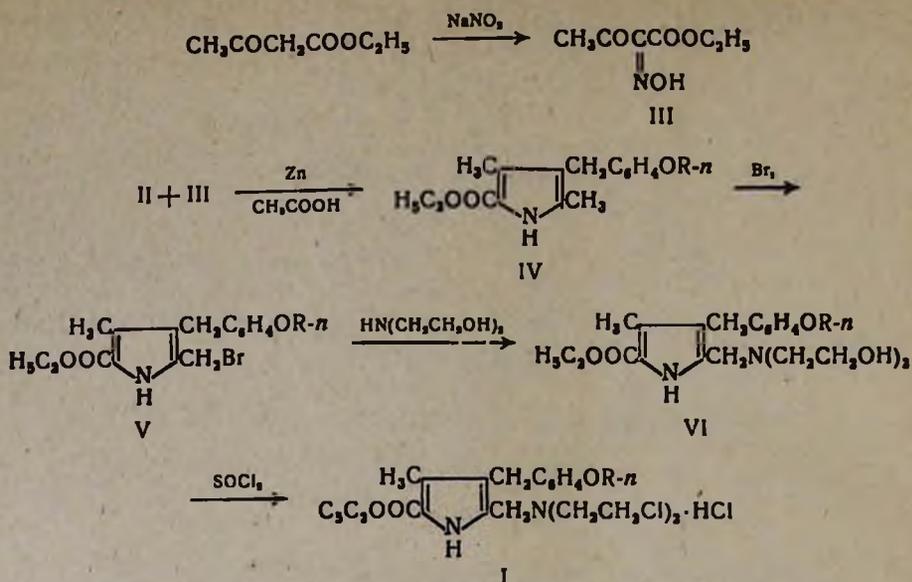
I

Сочетание пиррольного и ароматического колец основывается на ранее полученных данных относительно канцеролитической активности производных *бис*-(β-хлорэтил)аминов, содержащих ароматические радикалы: некоторые представители последних задерживают рост саркомы-45 на 60—80%, а аюцита Эрлиха—более чем на 95% [2].

Синтез производных *бис*-(β-хлорэтил)аминов осуществлялся по приведенной схеме:



II



Основным структурным компонентом в этих синтезах является 2,4-диметил-3-(4-алкоксибензил)-5-карбэпоксипиррол. Присутствие карбэтоксильной группы в положении 5 заметно стабилизирует пиррольное кольцо. Для создания 4-алкоксибензильной группы в положении 3 исходили из 3-(4-алкоксибензил)пентадиона-2,4. Последние были получены взаимодействием 4-алкоксибензилхлоридов с ацетилацетоном в присутствии поташа. Другим компонентом пиррольной конденсации выбран изонитрозоацетоуксусный эфир. Пиррольная конденсация проводилась по Кнорру в уксусной кислоте, в присутствии порошкового цинка [3]. Все пирролы после перекристаллизации из метанола получены в виде бесцветных кристаллов. Их индивидуальность подтверждена хроматографированием в тонком слое окиси алюминия.

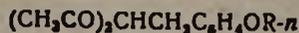
Бромирование пирролов проводилось в безводном эфире при комнатной температуре [4]. Бромметильные производные получались в кристаллическом виде с хорошими выходами (60—95%). Исключение составило только изопропоксibenзильное производное, которое в указанных условиях не удалось bromировать. Бромметилпирролы были введены в реакцию с диэтаноломином в среде безводного диоксана при нагревании до 100°. Получаются густые стекловидные вещества, которые не удается перегнать. Некоторые из них при стоянии закристаллизовывались и были перекристаллизованы. Остальные введены в реакцию в сыром виде. Хлорирование бис-(β-оксиэтил)аминопроизводных проводилось хлористым тионилем в среде безводного бензола.

Экспериментальная часть

3-(4-Алкоксибензил)пентадионы-2,4 (II). Смесь 0,6 моля 4-алкоксибензилхлорида, 75 г (0,75 моля) ацетилацетона, 80 г (0,6 моля) поташа

и 500 мл безводного ацетона при перемешивании нагревают при 60—65° в течение 30 часов. Осадок отделяют и после отгонки ацетона остаток перегоняют в вакууме. Некоторые из них при стоянии кристаллизуются (табл. 1).

Таблица I



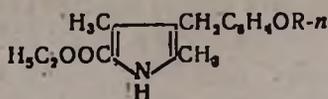
R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Т. пл., °С	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		Анализ, %			
							найдено	вычислено	С		Н	
									найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	46,8	174—176/1	—	C ₁₃ H ₁₆ O ₃	1,1341	1,5450	61,41	60,30	71,10	70,86	7,11	7,32
C ₂ H ₅	56,8	180—182/1	—	C ₁₄ H ₁₈ O ₃	1,0576	1,5258	67,97	64,93	71,47	71,78	7,96	7,74
C ₃ H ₇	46,9	190—191/1	—	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	1,0675	1,5242	71,19	69,53	72,90	72,57	8,32	8,12
изо-C ₃ H ₇	48,4	192—194/1	84—85	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	—	—	—	—	72,35	72,57	8,41	8,12
C ₄ H ₉	43,2	205—207/1	60—62	C ₁₆ H ₂₂ O ₃	—	—	—	—	73,30	73,19	8,48	8,45
изо-C ₄ H ₉	34,9	207—209/1	47—48	C ₁₆ H ₂₂ O ₃	—	—	—	—	73,28	73,19	8,50	8,45

2,4-Диметил-3-(4-алкоксибензил)-5-карбэтоксипирролы (IV). К раствору 26 г (0,2 моля) ацетоуксусного эфира в 80 мл уксусной кислоты при перемешивании и охлаждении приливают раствор 14,4 г (0,21 моля) нитрита натрия в 50 мл воды с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 10°. Перемешивают еще 3 часа и оставляют на 12 часов. Затем добавляют 0,2 моля II и при перемешивании вносят 26 г (0,4 моля) порошкового цинка, поддерживая температуру при 70—80°. После добавления цинка нагревание и перемешивание продолжают еще час при 100° и смесь выливают в 1 л ледяной воды. Выпавший осадок отделяют, перекристаллизовывают из метанола (табл. 2).

2-Бромметил-3-(4-алкоксибензил)-4-метил-5-карбэтоксипирролы (V). К перемешиваемому раствору 0,02 моля IV в 400 мл безводного эфира при комнатной температуре медленно приливают 3,2 г (0,02 моля) брома в 50 мл эфира. Смесь оставляют стоять на час и после отгонки 2/3 объема растворителя выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из *n*-гептана (табл. 3).

2-бис-(β-Оксиэтил)аминометил-3-(4-алкоксибензил)-4-метил-5-карбэтоксипирролы (VI). Смесь 0,006 моля V в 40 мл безводного диоксана и 1,26 г (0,012 моля) диэтаноламина нагревают до 100° в течение 6—8 часов. Слой диоксана отделяют и после отгонки получают пустое вещество. Соединения VI с R=C₂H₅ и C₃H₇ закристаллизовались и были перекристаллизованы из смеси этанола с петролейным эфиром (2:1). Для VI с R=C₂H₅ выход 65,7%; т. пл. 116—118°. Найдено %: С 65,40; Н 7,85; N 7,00. C₂₂H₃₂N₂O₅. Вычислено %: С 65,32; Н 7,97; N 6,92.

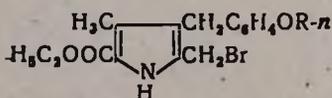
Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %						R _f *
				С		Н		N		
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH ₃	41,4	118—120	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃	71,50	71,04	7,60	7,37	4,32	4,87	0,49
C ₂ H ₅	44,6	114—116	C ₁₈ H ₂₃ NO ₃	71,42	71,73	8,00	7,68	4,13	4,66	0,53
C ₃ H ₇	30,4	131—133	C ₁₉ H ₂₅ NO ₃	72,78	72,35	8,42	7,99	4,15	4,44	0,55
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	43,8	84—86	C ₁₉ H ₂₅ NO ₃	72,12	72,35	7,90	7,99	4,09	4,44	0,56
C ₄ H ₉	22,7	113—115	C ₂₀ H ₂₇ NO ₃	72,45	72,93	8,03	8,26	4,28	4,25	0,58
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	19,4	118—119	C ₂₀ H ₂₇ NO ₃	72,81	72,93	8,12	8,26	4,01	4,25	0,59

* Адсорбент—окись алюминия II степени активности, эфир—петролейный эфир (3:1), проявление парами йода.

Таблица 3



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %								R _f *
				С		Н		Br		N		
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH ₃	69,7	146—147	C ₁₇ H ₂₀ BrNO ₃	55,44	55,74	5,62	5,50	21,71	21,81	3,91	3,82	0,24
C ₂ H ₅	78,9	144—145	C ₁₈ H ₂₂ BrNO ₃	57,00	56,84	5,32	5,83	21,32	21,01	3,83	3,68	0,28
C ₃ H ₇	59,4	128—129	C ₁₉ H ₂₄ BrNO ₃	57,52	57,88	6,50	6,14	20,12	20,27	3,30	3,55	0,31
C ₄ H ₉	97,9	154—155	C ₂₀ H ₂₆ BrNO ₃	58,53	58,82	6,66	6,41	20,08	19,57	4,08	3,43	0,34
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	79,4	116—117	C ₂₀ H ₂₆ BrNO ₃	58,70	58,82	6,57	6,41	19,35	19,57	3,93	3,43	0,35

* Адсорбент—окись алюминия, эфир—метанол (80:1), проявление парами йода.

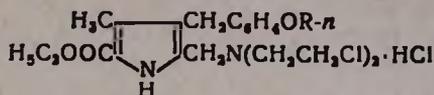
Для соединения VI с R=C₃H₇ выход 62,3%; т. пл. 128—129°. Найдено %: С 66,31; Н 8,20; N 6,47. C₂₃H₃₄N₂O₅. Вычислено %: С 66,03; Н 8,18; N 6,69.

Остальные представители этого ряда были применены в сыром виде.

Гидрохлориды 2-бис-(β-хлорэтил)аминометил-3-(4-алкоксибензил)-4-метил-5-карбэтоксипирролов (I). К раствору 0,007 моля соединения VI в 40 мл безводного бензола при перемешивании и охлаждении

прикапывают 2,49 г (0,021 моля) хлористого тионила. Перемешивание продолжают в течение 16 часов при кипении. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанола с петролевым эфиром (табл. 4).

Таблица 4



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %			
				Cl		H	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	47,9	213—214	C ₂₁ H ₂₉ Cl ₃ N ₂ O ₃	23,11	22,99	6,53	6,03
C ₂ H ₅	33,7	145—146	C ₂₃ H ₃₁ Cl ₃ N ₂ O ₃	22,40	22,31	5,41	5,86
C ₃ H ₇	35,3	130—131	C ₂₃ H ₃₃ Cl ₃ N ₂ O ₃	21,37	21,68	5,37	5,69
C ₄ H ₉	32,7	207—208	C ₂₄ H ₃₅ Cl ₃ N ₂ O ₃	21,22	21,08	5,73	5,53
изо-C ₄ H ₉	30,4	213—214	C ₂₄ H ₃₅ Cl ₃ N ₂ O ₃	21,51	21,08	5,75	5,53

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՊԻՐՈԼԱՑԻՆ ԿՐՈՂՈՎ ԲԻս-(β-ՔԼՈՐԷթԻԼ)ԱՄԻՆՆԵՐ

Բ. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ, Ն. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ Ե Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հակառուցքային հատկությունները փորձարկելու նպատակով սինթեզված են բիս-(β-քլորէթիլ)ամինի պիրոլային և արոմատիկ օղակներ պարունակող մի քանի ածանցյալները: Ստացված են նաև տեղակալված մի շարք նոր պենտադիմեններ և պիրոլներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Р. Г. Мелик-Оганджян, В. В. Ледяев, Арм. хим. ж., 22, 406 (1969).
2. А. А. Ароян, Б. Т. Гарибджанян, С. А. Саркисян, Г. М. Степанян, Арм. хим. ж., 20, 908 (1967).
3. А. Hayes, G. W. Kenner, N. R. Williams, J. Chem. Soc., 1958, 3779.
4. Т. Р. Овсепян, Канд. дисс., Москва, 1965.