

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ О-(3-ХЛОР-4-МЕТОКСИБЕН-
 ЗИЛ)- и О-(3-ХЛОРКРОТИЛ)ГИДРОКСИЛАМИНОВ

А. А. АРОЯН и Т. А. ХАЧАТУРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 25 VIII 1971

С целью испытания мутагенных и бактерицидных свойств взаимодействием 3-хлор-4-метоксибензилхлорида и 1,3-дихлорбутена-2 с N-оксифталимидом получены N-(3-хлор-4-метоксибензилокси)- и N-(3-хлоркротилокси)фталимиды, гидразиолизом которых синтезированы O-(3-хлор-4-метоксибензил)- и O-(3-хлоркротил)гидроксиламины. Последние применены в синтезах уретанов, амидов и производных гуанидина.

Библ. ссылок 8.

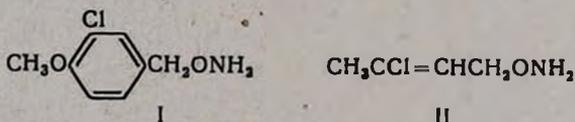
Среди производных гидроксиламина имеются соединения, обладающие различными фармакологическими свойствами.

Аналоги ацетил- и сукцинилхолина с триметиламиноксигруппами обладают ацетилхолинподобным и курареподобным действиями [1]. Ряд природных соединений, содержащих оксиаминную группу, например, канаванин (α -амино- γ -гуанидиноксимасляная кислота), антибиотик циклосерин (лактам α -амино- β -аминоксипропионовой кислоты) обладают антимикробными свойствами [2,3]. В литературе имеются сообщения о гербицидной, противопухолевого, противосудорожной, диуретической, гипогликемической активности производных гидроксиламина [4].

В последние годы увеличился интерес к аминоксисоединениям в связи с сообщениями о способности последних снижать количество холестерина в крови [5].

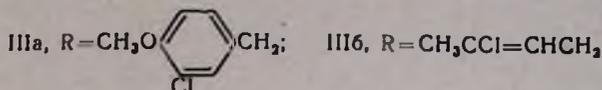
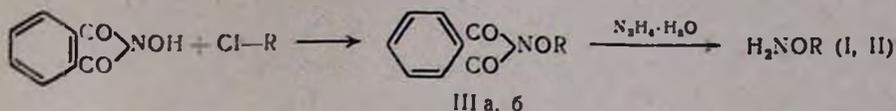
Биологические испытания синтезированных ранее [6] O-замещенных гидроксиламинов с 4-алкоксибензиловыми и 2-алкокси-5-бромбензиловыми радикалами на дрожжах, актиномицетах, кишечной палочке показали высокую мутагенную активность этих соединений.

Исходя из этих данных, было интересно синтезировать новые O-замещенные гидроксиламины I, II и исследовать их некоторые реакции



Ранее было показано [6,7], что «уретановый» метод не дает удовлетворительных результатов при получении O-алкоксибензил- и других аналогичных производных гидроксиламина. Поэтому был разработан способ синтеза O-(4-алкоксибензил)гидроксиламинов, обеспечивающий высокие выходы и исключающий образование O,N-замещенных производных, часто побочно получающихся при «уретановом» методе [7].

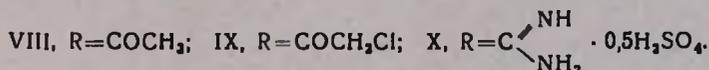
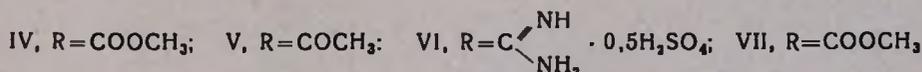
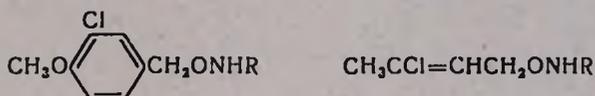
Оксиамины I и II получены фталимидным методом по следующей схеме



O-замещенные N-оксифталиимиды получены взаимодействием N-оксифталиимида с галогидпроизводными в среде диметилформамида. Попытка заменить диметилформаимид этанолом или абсолютным ацетоном не увенчалась успехом.

Гидразинолиз проведен в среде безводного метанола с дальнейшим разложением полученных замещенных фталилгидразидов соляной кислотой. Чистота I и II проверена хроматографированием на тонком слое окиси алюминия: подвижная фаза эфир—петролейный эфир, 1:1, R_f 0,29 и 0,45 соответственно. Они образуют устойчивые на воздухе гидрохлориды.

Оксиамины I и II использованы в синтезе уретанов, ацилпроизводных и замещенных гуанидинов IV—X, представляющих интерес для биологических испытаний.



Экспериментальная часть

N-(3-Хлор-4-метоксибензилокси)фталиимид (IIIa). К раствору 16,3 г (0,1 моля) N-оксифталиимида в 80 мл диметилформамида при перемешивании добавляют небольшими порциями 10,1 г (0,1 моля) триэтиламина и затем 22,9 г (0,12 моля) 3-хлор-4-метоксибензилхлорида [8]. Продолжая перемешивание, реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 3—4 час. Затем содержимое колбы вливают в стакан с 300—400 мл воды. После завершения кристаллизации отсасывают образовавшиеся кристаллы и перекристаллизовывают из этанола. Выход 25,5 г (80%), т. пл. 190—192°. Найдено %: С 60,60; Н 3,39; Cl 10,93; N 4,54. С₁₆H₁₂ClNO₄. Вычислено %: С 60,48; Н 3,80; Cl 11,16; N 4,41.

N-(3-Хлоркритилокси)фталиимид (IIIб). Получен аналогичным образом из 16,3 г (0,1 моля) N-оксифталиимида, 15 г (0,12 моля) 1,3-дихлор-

бутена-2, 10, 1 г (0,1 моля) триэтиламина в среде 50 мл диметилформамида. Выход 21 г (84%), т. пл. 74—75°. Найдено %: С 57,42; Н 4,29; Cl 13,75; N 5,15. $C_{12}H_{10}ClNO_3$. Вычислено %: С 57,27; Н 4,00; Cl 14,09; N 5,56.

O-(3-Хлор-4-метоксибензил)гидроксиламин (I). При нагревании суспендируют 15,8 г (0,05 моля) IIIa в 100 мл абс. метанола. Затем осторожно приливают 6,2 г (0,1 моля) 80%-ого гидрата гидразина и нагревают на водяной бане в течение 10 мин. Выпавший осадок оставляют на ночь, приливают 10 мл конц. HCl и при перемешивании кипятят в течение 1 часа. Кипящую реакцию смесь фильтруют и из фильтрата отгоняют метанол в вакууме водоструйного насоса. При охлаждении выпадают белые кристаллы, к ним добавляют 20—30 мл воды и прибавляют соду для разложения гидрохлорида *O*-замещенного гидроксиламина. Затем, при охлаждении, приливают 20%-ный раствор едкого кали до щелочной реакции и экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки высушивают серноокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 142—143°/1 мм; выход 6,5 г (69%); d_4^{20} 1,2479; n_D^{20} 1,5611; MR_D найдено 48,71, вычислено 47,12. Найдено %: С 51,28; Н 5,61; Cl 18,84; N 7,39. $C_8H_{10}ClNO_2$. Вычислено %: С 51,21; Н 5,37; Cl 18,89; N 7,46.

Гидрохлорид — белые устойчивые на воздухе кристаллы, т. пл. 200—201°.

O-(3-Хлоркротил)гидроксиламин (II). Получен аналогичным образом гидразиолизом 25,1 г (0,1 моля) IIIб, 12,4 г (0,2 моля) 80%-ным гидратом гидразина в среде 200 мл абс. метанола. Выход 8,3 г (68%), т. кип. 99—101°/55 мм; d_4^{20} 1,1109; n_D^{20} 1,4752; MR_D найдено 30,82, вычислено 30,13. Найдено %: С 39,30; Н 6,38; Cl 28,71; N 11,09. C_4H_8ClNO . Вычислено %: С 39,52; Н 6,62; Cl 29,12; N 11,52.

Гидрохлорид — белые, устойчивые на воздухе кристаллы, т. пл. 164—166°.

O-(3-Хлор-4-метоксибензил)-*N*-карбметоксигидроксиламин (IV). К раствору 3,75 г (0,02 моля) I в 75 мл абс. эфира при охлаждении водой и перемешивании приливают по каплям 2,1 г (0,025 моля) метилового эфира хлоругольной кислоты и одновременно 15 мл 30%-ного раствора едкого кали. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 1,5—2 часа. Затем отделяют эфирный слой, высушивают сульфатом натрия и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 180—181°/1 мм. При стоянии вещество кристаллизуется, т. пл. 37—39°. Выход 4,5 г (91%). Найдено %: С 48,50; Н 4,36; Cl 14,76; N 5,77. $C_{10}H_{12}ClNO_4$. Вычислено %: С 48,89; Н 4,92; Cl 14,43; N 5,70.

O-(3-Хлоркротил)-*N*-карбметоксигидроксиламин (VII). Получен аналогичным образом из 4,9 г (0,04 моля) II, и 4,2 г (0,05 моля) метилового эфира хлоругольной кислоты в среде 150 мл абс. эфира в присутствии 30 мл 30%-ного раствора едкого кали. Выход 3,9 г (54,5%), т. кип. 102—103°/1 мм; d_4^{20} 1,2031; n_D^{20} 1,4746; MR_D найдено 42,00, вычислено

41,20. Найдено %: С 40,47; Н 5,52; Cl 19,68; N 7,40. $C_8H_{10}ClNO_3$. Вычислено %: С 40,12; Н 5,61; Cl 19,74; N 7,80.

O-(3-Хлор-4-метоксибензил)-N-ацетилгидросиламин (V). Смесь 3,75 г (0,02 моля) I и 10 мл уксусного ангидрида нагревают на водяной бане в течение 3 час. Затем содержимое колбы вливают в стакан, содержащий 40—50 мл воды, полученные кристаллы отсасывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 4,1 г (90%), т. пл. 115—116°. Найдено %: С 52,73; Н 5,45; Cl 14,81; N 5,70. $C_{10}H_{12}ClNO_3$. Вычислено %: С 52,30; Н 5,27; Cl 15,44; N 6,10.

O-(3-Хлоркротил)-N-ацетилгидросиламин (VIII). Получен аналогичным образом из 4,9 г (0,04 моля) II и 20 мл уксусного ангидрида. Продукт реакции экстрагируют эфиром, эфирный экстракт высушивают сульфатом натрия и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 100—101°/1 мм. При стоянии VIII кристаллизуется, т. пл. 44—46°, выход 4,95 г (75,7%). Найдено %: С 44,30; Н 6,09; Cl 21,68; N 8,21. $C_8H_{10}ClNO_2$. Вычислено %: С 44,05; Н 6,16; Cl 21,67; N 8,56.

O-(3-Хлоркротил)-N-хлорацетилгидросиламин (IX). К раствору 2,45 г (0,02 моля) II в 50 мл бензола при перемешивании и охлаждении приливают 2,02 г (0,02 моля) триэтиламина, а затем 2,26 г (0,02 моля) хлорангидрида хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 1 час при комнатной температуре, а затем в течение 1 часа нагревают на водяной бане. Кипящую реакционную смесь фильтруют и из фильтрата отгоняют бензол. Остаток при стоянии кристаллизуется. Его перекристаллизовывают из этанола. Выход 2,2 г (55,5%), т. пл. 83—84°. Найдено %: С 36,30; Н 4,50; Cl 36,04; N 6,37. $C_8H_9Cl_2NO_2$. Вычислено %: С 36,38; Н 4,58; Cl 35,80; N 7,07.

Сульфат 3-хлор-4-метоксибензилоксигуанидина (VI). К раствору 2,76 г (0,01 моля) сульфата S-метилизотиомочевины в 25 мл 50%-ного этанола добавляют 1,9 г (0,01 моля) I и нагревают на водяной бане в течение 8—9 час. Затем отгоняют этанол, азеотропной перегонкой с бензолом удаляют остаток воды и осаждают продукт реакции абс. ацетоном. Полученные кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из спирта. Т. пл. 202—203°, выход 1,8 г (56%). Найдено %: С 38,69; Н 4,50; Cl 12,68; N 15,17. $C_9H_{12}ClN_3O_2 \cdot 0,5H_2SO_4$. Вычислено %: С 38,78; Н 4,34; Cl 12,72; N 15,08.

Сульфат 3-хлоркротилоксигуанидина (X). Получают аналогичным образом из 5,52 г (0,02 моля) сульфата S-метилизотиомочевины, 2,45 г (0,02 моля) II в 50 мл 50%-ного спирта. Оставшееся после отгонки растворителей масло несколько раз обрабатывают абс. ацетоном. 3-Хлоркротилгуанидин представляет собой белые гигроскопичные кристаллы. Выход 3,0 г (70,5%). Найдено %: С 28,09; Н 4,36; Cl 16,86; N 19,39. $C_8H_{10}ClN_3O \cdot 0,5H_2SO_4$. Вычислено %: С 28,24; Н 4,74; Cl 16,67; N 19,76.

0-(3-ՔԼՈՐ-4-ՄԵԹՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)- ԵՎ 0-(3-ՔԼՈՐԿՐՈՏԻԼ)-
ՀԻԴՐՕՔՍԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՄԻ ՔԱՆԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԸ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ և Թ. Ա. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ

Մուտագենային և բակտերիցիդային հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված են 0-(3-քլոր-4-մեթօքսիբենզիլ)- և 0-(3-քլորկրոտիլ)հիդրօքսիլամինները:

Վերջիններս օգտագործված են նաև ուրեթաններ, ամիդներ և գուանիդինի ածանցյալներ ստանալու համար:

SYNTHESIS AND SOME REACTIONS OF O-(3-CHLOR-4-METHOXYBENZYL)- AND O-(3-CHLORCROTYL)HYDROXYLAMINES

H. A. HAROYAN and T. A. KHACHATURIAN

In order to test mutagenic and bacteriocidic properties by the action of 3-chlor-4-methoxybenzylchloride and 1,3-dichlorbutene-2 with N-oxyphthalimide N-(3-chlor-4-methoxybenzyloxy)- and N-(3-chlorocrotyloxy)-phthalimides have been prepared. These compounds hydrazinolised to O-(3-chlor-4-methoxybenzyl)- and O-(3-chlorocrotyl)hydroxyl amines and subsequently used in the synthesis of urethans, amides and derivatives of guanidine.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. B. J. R. Nicolaus, G. Pagani, E. Testa, *Helv. Chim. Acta*, 45, 358 (1962).
2. R. P. Buhs, I. Putter, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2344 (1955).
3. D. D. Nyberg, B. E. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 1222 (1957).
4. A. F. Mckey, D. L. Garmaise, G. Y. Paris, S. Gelblum, *Can. J. Chem.*, 38, 343 (1960); E. Testa, B. J. R. Nicolaus, L. Mariani, G. Pagani, *Helv. Chim. Acta*, 46, 766 (1963); 45, 1381 (1962); G. Piffert, E. Yesta, *Tetrahedron*, 22, 2107 (1966); Пат. США, 3,262,978; [С. А., 66, 2325d (1967)]; D. H. Moore, *J. G. Cannon, J. Med. Chem.*, 12, 45 (1969).
5. F. M. Berger, J. F. Douglas, B. J. Ludwig, S. Margoltn, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 170, (2), 371 (1969).
6. А. А. Ароян, Авт. свид. 1131845/33—4, 14. 11. 1967 г.; *Арм. хим. ж.*, 22, 616 (1969).
7. Ю. В. Маркова, Н. Г. Остроумова, Л. Н. Зенкова, М. Н. Щукина, *ЖОрХ* 2, 239 (1966).
8. А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Р. Г. Мелик-Оганджянян, В. Леднев, *Арм. хим. ж.*, 22, 406 (1969); O. Hromatka, *Ver.*, 75, 123 (1942).