

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 542.91+661.717.3

СИНТЕЗ ДИ-(2-ХЛОРАЛКИЛ)АМИНОВ

М. Г. АВЕТЯН, О. С. ЦАТИНЯН и С. Г. МАЦОЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

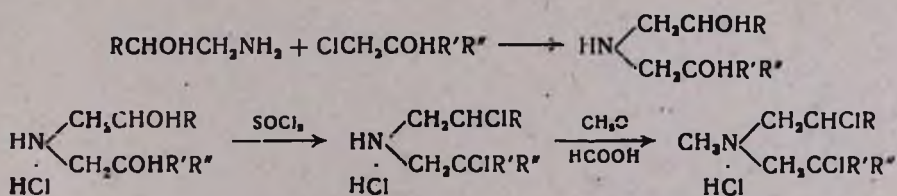
Поступило 26 III 1973

Взаимодействием гидрохлоридов ди(2-оксиалкил)аминов с хлористым тиониллом в среде петролейного эфира синтезированы гидрохлориды ди(2-хлоралкил)аминов. Исходные ди(2-оксиалкил)амины получены алкилированием моноэтаноламина и пропаноламина с соответствующими α -хлороспиртами. Некоторые полученные ди(2-хлоралкил)-амины превращены в N-метилпроизводные по реакции Лейкарта.

Табл. 3, библи. ссылок 5.

Наряду с большим числом известных в настоящее время веществ с цитотоксической ди(2-хлорэтил)аминовой группой соединения, содержащие ди(2-хлоралкил)аминогруппу, оставались до сих пор малоизученными.

С целью расширения круга потенциальных противоопухолевых соединений типа «азотистых ипритов» в настоящей работе предпринят синтез ряда ди(2-хлоралкил)аминов, осуществленный по схеме:



$R = H, CH_3$, $R' = H, CH_3, C_2H_5$; $R'' = H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9$, *трет*- C_4H_9 .

Исходные α -хлороспирты получены взаимодействием алкилмагнийгалогенида с эпихлоргидрином или с хлоруксусным эфиром по описанной методике [1—3].

Алкилирование моноэтаноламина или 2-оксипропиламина с помощью указанных α -хлороспиртов проводили при комнатной температуре при соотношении компонентов 5:1.

Синтез гидрохлоридов ди(2-хлоралкил)аминов осуществлен взаимодействием соответствующих гидрохлоридов ди(2-оксиалкил)аминов с хлористым тиониллом в среде петролейного эфира. При проведении реак-

ции замещения гидроксила аминокспирта на хлор с помощью хлористого тионила в хлороформе или бензоле [4] значительная часть продукта осмоляется.

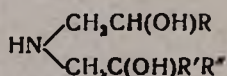
При алкилировании гидрохлоридов некоторых ди(2-хлоралкил)аминов по реакции Лейкарта [5] с применением формальдегида и муравьиной кислоты получены их N-метильные производные.

Выходы и некоторые физико-химические свойства, а также данные анализа синтезированных ди(2-оксисалкил)аминов, гидрохлоридов ди(2-хлоралкил)аминов и оксалатов N-метил-ди(2-хлоралкил)аминов приведены в табл. 1, 2 и 3, соответственно. О результатах фармакологического изучения будет сообщено отдельно.

Экспериментальная часть

Ди(2-оксисалкил)амины. К 0,5 моля этаноламина или 2-оксипропил-амина прибавляют 0,1 моля соответствующего α-хлороспирта и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час., затем нейтрализуют раствором 4 г едкого натра в 50 мл метилового спирта. Осадок фильтруют и после отгонки из фильтрата метилового спирта и избытка аминокспирта продукт перегоняют в вакууме (табл. 1).

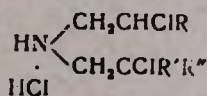
Таблица 1



R	R'	R''	Выход, %	Т. кип., °С/мм	d_4^{20}	n_D^{20}	Молекулярная формула	Анализ, % N	
								найденно	вычислено
H	CH ₃	CH ₃	60,15	95/1	1,4650	1,0198	C ₆ H ₁₃ NO ₂	10,59	10,51
H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	65,34	116/1	—	—	C ₈ H ₁₉ NO ₂	8,80	8,69
CH ₃	H	H	66,00	225—230/680	1,4600	1,0397	C ₅ H ₁₃ NO ₂	12,64	12,60
C ₂ H ₅	H	H	58,15	108/1	1,4691	1,0231	C ₆ H ₁₅ NO ₂	10,60	10,51
C ₃ H ₇	H	H	51,62	125/2	1,4670	1,0115	C ₇ H ₁₇ NO ₂	9,70	9,51
C ₄ H ₉	H	H	59,25	129—130/1	1,4658	0,9980	C ₈ H ₁₉ NO ₂	8,53	8,69
трет-С ₄ H ₉	H	H	60,25	130/2	1,4640	0,9912	C ₉ H ₂₁ NO ₂	8,63	8,69
C ₆ H ₅	H	H	36,80	165—170/1	—	—	C ₁₀ H ₁₅ NO ₂	7,87	7,73
CH ₃	CH ₃	H	64,37	245—250/680	—	—	C ₆ H ₁₃ NO ₂	10,69	10,51
C ₂ H ₅	CH ₃	H	60,25	120/1	1,4532	0,9730	C ₇ H ₁₇ NO ₂	9,65	9,51
C ₃ H ₇	CH ₃	H	52,35	116/1	1,4670	0,9809	C ₈ H ₁₉ NO ₂	8,55	8,69
C ₄ H ₉	CH ₃	H	73,31	137/1	—	—	C ₉ H ₂₁ NO ₂	8,02	7,99
трет-С ₄ H ₉	CH ₃	H	68,58	120/1	1,4630	0,9664	C ₉ H ₂₁ NO ₂	8,10	7,99
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	60,20	145/2	—	—	C ₉ H ₂₁ NO ₂	8,13	7,99

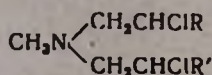
Гидрохлориды ди(2-хлоралкил)аминов. 0,5 моля соответствующего ди(2-оксialкил)амина при охлаждении нейтрализуют разбавленной соляной кислотой (1:1). После отгонки воды в вакууме к сырому гидрохлориду ди(2-оксialкил)амина добавляют 100 мл петролейного эфира. Из капельной воронки при перемешивании в течение 2 час. добавляют 233,8 г (1,4 моля) хлористого тионила, растворенного в 200 мл петролейного эфира. Реакционную смесь нагревают при 45—50° в течение 3—4 час. Избыток хлористого тионила и растворитель отгоняют в вакууме. Кристаллический продукт промывают петролейным эфиром, отфильтровывают (табл. 2) и перекристаллизовывают из ацетона.

Таблица 2



R	R'	R''	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
						найдено		вычислено	
						N	Cl (Cl ⁻)	N	Cl (Cl ⁻)
H	CH ₃	CH ₃	74,2	182	C ₆ H ₁₄ NCl ₂	6,84	(17,30)	6,81	(17,25)
H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	63,0	178	C ₈ H ₁₈ NCl ₂	6,15	(15,48)	6,06	(15,31)
CH ₃	H	H	70,0	204	C ₅ H ₁₃ NCl ₂	7,55	55,50	7,27	55,26
C ₂ H ₅	H	H	80,0	180	C ₆ H ₁₄ NCl ₂	6,84	(17,40)	6,81	(17,25)
C ₃ H ₇	H	H	69,0	168	C ₇ H ₁₆ NCl ₂	6,18	(16,24)	6,41	(16,22)
C ₄ H ₉	H	H	73,5	175	C ₈ H ₁₈ NCl ₂	5,75	(15,41)	6,06	(15,31)
трет-С ₄ H ₉	H	H	63,9	175	C ₈ H ₁₈ NCl ₂	6,64	(15,24)	6,06	(15,31)
C ₆ H ₅	H	H	63,3	147	C ₁₀ H ₁₄ NCl ₂	6,08	41,91	5,40	41,61
CH ₃	CH ₃	H	83,4	196	C ₆ H ₁₄ NCl ₂	6,90	(17,34)	6,81	(17,25)
C ₂ H ₅	CH ₃	H	77,2	178	C ₇ H ₁₆ NCl ₂	6,20	(16,24)	6,41	(16,22)
C ₃ H ₇	CH ₃	H	61,3	145	C ₈ H ₁₈ NCl ₂	6,02	(15,34)	6,06	(15,31)
C ₄ H ₉	CH ₃	H	73,2	137	C ₉ H ₂₀ NCl ₂	5,93	43,01	5,68	43,50
трет-С ₄ H ₉	CH ₃	H	64,3	130	C ₉ H ₂₀ NCl ₂	5,74	43,35	5,68	43,50
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	72,9	185	C ₉ H ₂₀ NCl ₂	5,75	43,90	5,68	43,50

Соли N-метил-ди(2-хлоралкил)аминов. Метилирование гидрохлоридов некоторых ди(2-хлоралкил)аминов по Лейкарту проводили по обычной методике [5]. Ввиду того, что гидрохлориды N-метил-ди(2-хлоралкил)аминов, за исключением N-метил-2-хлорэтил-2'-хлорпропиламина, представляют собой гигроскопические, трудно кристаллизующиеся вещества, через основания они были превращены в соответствующие оксалаты (табл. 3).



R	R'	Соли	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
						найденно		вычислено	
						N	Cl	N	Cl
H	CH ₃	Гидрохлорид	70,4	105—106	C ₈ H ₁₄ NCI ₂	6,34	51,64	6,77	51,49
H	C ₂ H ₅	Оксалат	74,3	100—102	C ₁₀ H ₁₈ NO ₄ Cl ₂	4,38	24,83	4,91	24,68
CH ₃	CH ₃	Оксалат	70,6	93—95	C ₈ H ₁₄ NO ₄ Cl ₂	5,24	26,01	5,10	25,86
CH ₃	C ₂ H ₅	Оксалат	68,5	120—123	C ₁₁ H ₂₁ NO ₄ Cl ₂	4,71	23,64	4,66	23,61

Դի-(2-քլորալկիլ)ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Մ. Հ. ԱՎԵՏՅԱՆ, Օ. Ս. ԾԱՏԻՆՅԱՆ և Ս. Գ. ՄԱՏՈՅԱՆ

Դի-(2-օքսիալկիլ)ամինների հիդրոքլորիդների և թիոնիլի քլորիդի փոխազդմամբ նավթային եթերի միջավայրում ստացվել են դի-(2-քլորալկիլ)ամինների հիդրոքլորիդները, իսկ նյութ դի-(2-օքսիալկիլ)ամինները ստացվել են մոնոէթանոլամինը և պրոպանոլամինը համապատասխան α-քլոր-սպիրտներով ակիլելու միջոցով:

Հեկսամետի ռեակցիայով մի քանի դի-(2-քլորալկիլ)ամինների հիդրոքլորիդների ակիլումով սինթեզվել են նրանց N-մեթիլային ածանցյալները:

THE SYNTHESIS OF DI-(2-CHLOROALKYL)AMINES

M. H. AVETIAN, O. S. TSATINIAN and S. G. MATSOYAN

Di-(2-Chloroalkyl) amines have been synthesised by the interaction of hydrochlorides of di-(2-oxyalkyl) amines with thionyl chloride in petroleum ether. The starting di-(2-oxyalkyl)amines have been obtained by alkylating monoethanolamine and propanolamine with the corresponding α-chloroalcohols. Some of the di-(2-chloroalkyl) amines are converted into N-methyl derivatives.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. К. А. Красуский, ЖОХ, 6, 460 (1936).
2. К. С. Elderfield, J. Am. Chem. Soc., 68, 1516 (1946).
3. M. R. Dallbroux, M. H. Wahts, Bull. Soc. Chem. Belg., 29, 1956 (1906).
4. A. J. Sperlede, P. H. Hamm, J. Am. Chem. Soc., 78, 2556 (1956).
5. Реакции и методы исследования органических соединений, т. 3. Изд. Госхимиздат, М., 1954, стр. 253.