

Ա- և պ-ֆենիլենդիամինի և բենզիդինի հետ սինթեզվել են նշված թթուների ամինոամիդները և նրանց հիդրոքլորիդները:

AMINOAMIDES OF 2- AND 4-VINYLBENZOIC ACIDS AND THEIR HYDROCHLORIDES

D. N. OVANNISSIAN, A. Zh. TER-OVANNISSIAN, T. G. KARAPETIAN
and G. M. POGOSSIAN

The corresponding acid amides and their hydrochlorides have been synthesized by the interaction of 2- and 4-vinylbenzoic acid chlorides with ethylene, tetramethylene, hexamethylene and meta and para-phenylenediamines.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Г. А. Мелентьева, Фармацевтическая химия, Изд. «Медицина», М., 1968, стр. 312, 322.
2. Г. М. Погосян, Т. Г. Карпетян, С. Г. Мацюян, ЖОрХ, 6, 139 (1970).
3. Н. А. Адрова, К. К. Хоменкова, ЖОХ, 32, 2267 (1962).
4. У. Серансон, Т. Кемпбел, Препаративные методы химии полимеров, ИЛ, М., 1963, стр. 81, 101, 107.
5. Синтезы орг. препаратов, сб. 2, ИЛ, М., 1949, стр. 509.
6. Препаратив. орг. химия, Изд. «Химия», М., 1964, стр. 748.

Армянский химический журнал, т. 36, № 3, стр. 177—181 (1983 г.)

УДК 547.269.352.2+574.24

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛСУЛЬФОНОВЫХ КИСЛОТ

ХИИ. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ моно- И бис-β-ХЛОРЕТИЛСУЛЬФОАМИДОВ

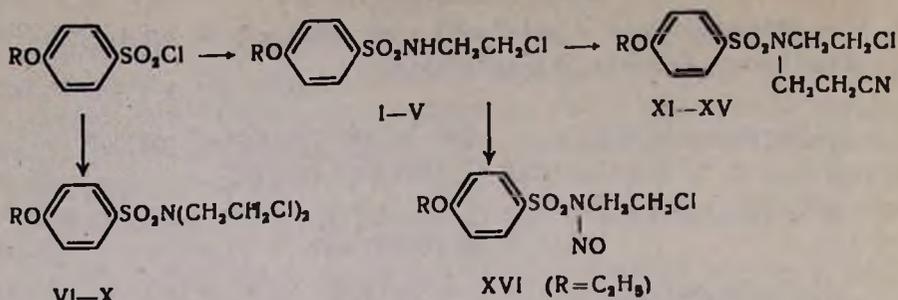
Л. А. ГРИГОРЯН, М. А. КАЛДРИКЯН, Г. М. ПАРОНИКЯН и Л. Г. АКОПЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минцояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 16 IV 1982

Синтезированы моно- и бис-β-хлорэтиламиды *p*-алкоксибензолсульфоновых кислот. Изучено их противоопухолевое, гипогликемическое и мутагенное действие. Табл. 3, библиограф. ссылок 10.

Со времени открытия в 1946 г. Джилльэном и Филиппсом [1] противоопухолевого действия азотистых аналогов иприта внимание исследователей было направлено к поискам так называемых «транспортных форм» хлорэтиламинов [2], в результате чего синтезировано большое количество его различных производных [3, 4]. С целью поиска новых соединений со сниженной токсичностью [5, 6], а также обладающих повышенной скоростью ферментативного расщепления [7, 8], нами принят синтез сульфонамидов I—V, VI—X и изучены их некоторые биологические свойства.



Соединения I—V получены взаимодействием *n*-алкоксибензолсульфонилхлоридов с этиленимином в метаноле и последующим разложением азиридинового кольца пропусканием сухого хлористого водорода. Наличие подвижного атома водорода в I—V позволило при его нагревании с акрилонитрилом в присутствии триэтиламина синтезировать сульфонамиды XI, представляющие собой густые неперегоняющиеся масла. Попытки получить *N*-метилпроизводные I—V не увенчались успехом. Проведение реакции в мягких условиях с применением в качестве метилирующего агента как диметилсульфат, так и йодистый метил не всегда приводило к метилированному производному. Действием нитрита натрия на II в кислой среде получено нитрозосоединение XVI—неустойчивое соединение, через день разлагающееся с выделением исходного продукта.

Сульфонамиды VI—X синтезированы 1-часовым нагреванием соответствующих сульфонилхлоридов с гидрохлоридом бис(β-хлорэтил)амина и представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в этаноле, ацетоне.

Индивидуальность и строение полученных соединений подтверждены данными элементного, хроматографического и спектрального анализов.

Противоопухолевая активность синтезированных соединений I—X изучена на саркоме-45 и карциноме Уокера. Химиотерапевтические эксперименты проведены по известной методике [9]. Достоверного ингибирования роста указанных опухолей не установлено. Действие сульфонамидов I—X на содержание глюкозы в крови у крыс определялось посредством *o*-толуидинового реактива «Глюкоза». Соединения I—X не обладают статистически достоверным гипогликемическим действием. Мутагенное действие I—X изучено на биохимических штаммах *Escherichia coli* P-678 и *Actinomyces ramsus* 222 с, соответственно ауксотрофных по треонину и лизину. Изучение проводилось общепринятым методом—«доза-эффектом» [10].

Исследования показали, что соединения I—V при одинаковой выживаемости клеток оказывают заметное мутагенное действие в отношении тест-культур. Они индуцируют обратные мутации в пределах 56—97 раз больше контроля (спонтанной мутации) и по активности на актиноциетном штамме превосходят известный мутаген азотистый иприт. Сравнительно менее активными оказались соединения VI—X.

Таким образом, исследуемые соединения, содержащие в молекуле хлорэтиламинную группу, как мутагены в целом активнее соответствующих бис-(β-хлорэтил)аналогов.

Экспериментальная часть

ТСХ осуществляли на пластинках «Silufol-254» в системе бензол—ацетон (15 : 2 для I—V; 15 : 1 для VI—X), проявление в УФ свете. ПМР спектры сняты на спектрометре «Варнан Т-60» (растворитель дейтеро-хлороформ, внутренний стандарт тетраметилсилан), ИК спектры—на приборе UR-20 в вазелиновом масле, масс-спектры—на приборе МХ-1303. Ионизирующее напряжение 30 эВ. Температура нагревания 40°.

β-Хлорэтиламиды *n*-алкоксибензолсульфоновой кислоты (I—V). К раствору 0,03 моля *n*-алкоксибензолсульфонилхлорида в 30 мл метанола при перемешивании и 10° добавляют каплями 1,2 г (0,035 моля) этиленмина в 15 мл метанола. Перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем при охлаждении пропускают ток сухого хлористого водорода в течение 3 мин. Отгоняют большую часть метанола, выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из 60% этанола (табл. 1).

Таблица 1

β-Хлорэтиламиды *n*-алкоксибензолсульфоновых кислот

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	R _f	Найдено, %			Вычислено, %		
					Cl	N	S	Cl	N	S
I	CH ₃	65	61—62	0,44	14,23	6,05	12,81	14,20	5,61	12,84
II	C ₂ H ₅	70	81—82	0,45	13,14	5,61	11,75	13,44	5,31	12,15
III	C ₃ H ₇	76	77—78	0,51	12,90	5,11	11,23	12,76	5,04	11,54
IV	C ₄ H ₉	71	63—64	0,55	12,33	4,78	11,05	12,15	4,80	10,98
V	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	69	87—88	0,60	12,48	4,63	10,68	12,15	4,80	10,98

ИК спектр, см⁻¹: $\nu_{SO_2}^s$ 1170—1180; $\nu_{SO_2}^{as}$ 1355—1370. ПМР спектр II, δ , м. д.: (1,42, 4,10) (CH₃CH₂O); (7,03, 7,81) (C₆H₄); (3,39) (CH₂CH₂Cl); (5,3) (NH).

бис-(*β*-Хлорэтил)амиды *n*-алкоксибензолсульфоновой кислоты (VI—X). К раствору 1,78 г (0,01 моля) гидрохлорида *бис*-*β*-хлорэтиламина в 7 мл сухого пиридина прибавляют порциями 0,005 моля *n*-алкоксибензолсульфонилхлорида и содержание колбы нагревают на кипящей водяной бане 1 ч. Охлаждают, разбавляют 20 мл воды, осевшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из 80% этанола (табл. 2). ПМР спектр VII, δ , м. д.: (1,47, 4,13) (CH₃CH₂O); (7,01, 7,76) (C₆H₄); (3,56) [—(CH₂CH₂Cl)₂].

N-*β*-Хлорэтил*N*-нитрозамид *n*-этоксibenзолсульфоновой кислоты (XVI). Сульфонамид II растворяют в теплой разбавленной уксусной кислоте (1 : 10). Смесь охлаждают до 5° и добавляют при перемешивании в течение 7—10 мин порциями 0,82 г (0,012 моля) нитрита натрия. Перемешивание продолжают в течение 40 мин. Разбавляют 5 мл ледяной воды, экстрагируют хлороформом. Хлороформный слой обрабатывают 0,5 М раствором едкого кали, высушивают. Отгоняют растворитель, осевшие кристаллы отделяют и перекристаллизовывают из 50% этанола. Выход 0,5 г (62,5%), т. пл. 53—54°. Найдено %: N 9,60; S 11,74; Cl 12,90. C₁₀H₁₃ClN₂O₄S. Вычислено %: N 10,10; S 11,62; Cl 12,84.

Бис-(β-Хлорэтил)амиды *n*-алкоксибензолсульфоновых кислот

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	Найдено, %			Вычислено, %		
					Cl	N	S	Cl	N	S
VI	CH ₃ *	75	74—75	0,50	22,40	4,10	9,88	22,71	4,48	10,27
VII	C ₂ H ₅	71	82—83	0,56	22,00	4,01	9,68	21,73	4,29	9,82
VIII	C ₃ H ₇	67	69—70	0,66	20,40	4,07	9,03	20,83	4,11	9,42
IX	C ₄ H ₉	70	75—76	0,73	20,30	4,12	9,04	20,01	3,95	9,05
X	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	72	62—63	0,77	20,16	3,78	8,79	20,01	3,95	9,05

* По литературным данным [3], т. пл. 76°.

N-β-Хлорэтил-*N*-цианэтиламиды *n*-алкоксибензолсульфоновой кислоты (XI—XV). Смесь 0,005 моля I—V, 0,78 г (0,15 моля) акрилонитрила, 5 мл триэтиламина и 5 мл воды нагревают на водяной бане 10—12 ч до исчезновения [по данным ТСХ, на силуфоле в системе бензол—ацетон (15 : 2)] пятна исходного. После отгонки растворителя образуется масло, которое несколько раз промывают эфиром (табл. 3).

Таблица 3

N-(β-Хлорэтил)амиды *n*-алкоксибензолсульфоновых кислот

Соединение	R	Выход, %	Найдено, %			Вычислено, %		
			Cl	N	S	Cl	N	S
XI	CH ₃	66	12,01	9,51	10,36	11,71	9,25	10,59
XII	C ₂ H ₅	72*	10,98	9,29	9,85	11,19	8,84	10,12
XIII	C ₃ H ₇	70	10,40	8,23	9,34	10,71	8,46	9,69
XIV	C ₄ H ₉	65	10,46	8,45	8,90	10,28	8,12	9,29
XV	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	67	10,32	8,48	9,50	10,28	8,12	9,29

* Т. пл. 91—92°.

В масс-спектре XI (R=C₂H₅) наблюдаются ионы с *m/e* 316 (12) (M⁺), 276 (14) (M-CH₂CN), 267 (37) (M-CH₂Cl), 185 (100) (M-C₂H₅OC₆H₄SO₂)⁺, 121 (62) (C₂H₅OC₆H₄)⁺.

ԱՐԻՆՍՏՈՒՆԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XIII. ՄՈՆՈ- ԵՎ ԲԻՍ-β-ՔԼՈՐԷՒԼՍՈՒՆԱՄԻՆԵՐԻ ՄԻՔՆՁԸ
ԵՎ ԿՆՆԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Լ. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Մ. Հ. ԿԱԴՐԻԿՅԱՆ, Գ. Մ. ԳԱՐՈՒԿՅԱՆ Ե Լ. Գ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ

Սինթեզված են պ-ալկոքսիբենզոլսուլֆոնաթթուների մանո- և բիս-β-քլոր-էթիլամիդները: Ուսումնասիրված է նրանց հակառուցքային, հիպոզիկեմիկ և մուտագեն ազդեցությունը:

ARYLSULPHONIC ACID DERIVATIVES

XIII. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF MONO AND *bis*- β -CHLOROETHYLSULPHONAMIDES

L. A. GRIGORIAN, M. A. KALDRIKIAN, G. M. PARONIKIAN and L. G. AKOPIAN

Mono and *bis*- β -chloroethylamides of *p*-alkoxybenzenesulphonic acids have been synthesised and their antitumour, hypoglycemic and mutagenic properties have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. Giltman, F. S. Phillips, Science, 103, 409 (1946).
2. З. П. Сулкина. Противоопухолевые препараты. «Наукова думка», Изд. Киев, 1978, стр. 9.
3. W. C. J. Ross, J. G. Wilson, J. Chem. Soc., 1959, 3616; E. F. Pratt, J. Lascky, J. Am. Chem. Soc., 78, 4310 (1956); H. Brintzinge, K. Pfannstiel, H. Koddenbuch, Ber., 82, 389 (1949).
4. Л. Н. Воловельский, О. П. Васильевская, ЖОХ, 38, 42 (1968); С. В. Курган, С. А. Гиллер, А. А. Грузе, ХГС, 1965, 11; М. А. Калдрикян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 23, 911 (1970).
5. O. M. Friedman, A. M. Sellman. J. Am. Chem. Soc., 70, 3082 (1948).
6. Т. С. Сафонова, ЖВХО, 18, 657 (1973).
7. В. Peezenik, J. Cancer, 6, 262 (1952).
8. E. A. Jones, W. H. Wilson, J. Chem. Soc., 1949, 547.
9. В. А. Чернов, Методы экспериментальной химиотерапии, Изд. «Медицина», М., 1971, стр. 357.
10. Г. М. Пароникян, Л. Г. Акоюн, Г. А. Дарбинян, Э. А. Тумасян, Генетика, 13, 1621 (1977).

Армянский химический журнал, т. 36, № 3, стр. 181—184 (1983 г.)

УДК 547.12

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

VI. О ПРОДУКТАХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ХЛОРАНГИДРИДОВ КИСЛОТ С УРОТРОПИНОМ

Ц. Е. АГАДЖАНЯН, Г. Г. МИНАСЯН и Р. Ж. ШАХНАЗАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 24 II 1982

Установлено, что в зависимости от характера хлорангидрида уротропин образует либо 1,3,5-триацилгексагидро-симм-триазин, либо 3,7-диацил-1,3,5,7-тетраазабицикло-(3,3,1)нонан или их смесь.

Табл. 1, библиографические ссылки 13.

Известно, что уротропин (I) реагирует с хлорангидридами бензойной [1, 2] и арилсульфо-кислот [3, 4], однако полученные при этом результаты противоречивы. В продолжение исследований в этой области [5, 6] нами установлено, что хлорангидриды уксусной, пропионовой,