

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИЛ-бис-(β-ХЛОРЕТИЛ)АМИНОВ

Б. Т. ГАРИБДЖАНЫН, Г. М. СТЕПАНЯН, М. А. ИРАДЯН и А. А. АРОЯН

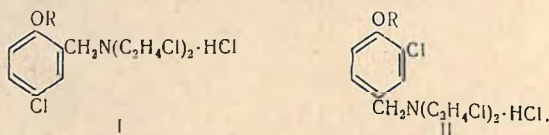
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 28 III 1969

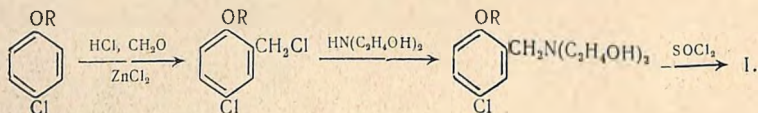
Синтезированы 2-алкокси-5-хлорбензил-бис-(β-хлорэтил)амины. Биологическое исследование этих и синтезированных ранее 3-хлор-4-алкоксибензил-бис-(β-хлорэтил)-аминов показало, что полученные соединения более токсичны по сравнению с 2-алкокси-5-бромбензил-бис-(β-хлорэтил)аминами, описанными в предыдущем сообщении, по некоторые из них обнаруживают и большую противоопухолевую активность.

Табл. 4, библи. ссылок 3.

В предыдущем сообщении [1] было показано, что 2-алкокси-5-бромбензил-бис-(β-хлорэтил)амины обладают противоопухолевыми свойствами, однако по активности они уступают применяемым в клиниках препаратам близкой структуры. Продолжением этих исследований является синтез некоторых 2-алкокси-5-хлорбензил- (I) и 4-алкокси-3-хлорбензил-бис-(β-хлорэтил)аминов (II).



Синтез соединений I проведен по следующей схеме:



Соединения II описаны ранее [2].

Биологическое изучение указанных рядов осуществляли по ранее описанным методам [1]. Полученные результаты представлены в таблицах 3 и 4. Действие испытанных препаратов в переносимых, токсических и летальных дозах на организм здоровых мышей во многом напоминает влияние 2-алкокси-5-бромбензил-бис-(β-хлорэтил)аминов. Однако по токсичности хлорсодержащие производные превосходят свои бромсодержащие аналоги. Так, например, если летальная доза 2-алкокси-5-бромбензил-бис-(β-хлорэтил)аминов в среднем составляет

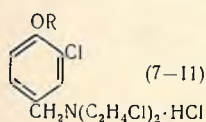
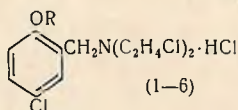
194 мг/кг, то для 2-алкокси-5-хлорбензил- и 4-алкокси-3-хлорбензил-бис-(β-хлорэтил)аминов она равняется 82 мг/кг и 50,6 мг/кг, соответственно. Удлинение углеродной цепи алкокси группы в ряду 2-алкокси-5-хлорбензил-бис-(β-хлорэтил)аминов приводит к закономерному снижению токсичности препаратов и увеличению их куммулятивных свойств (сравнить препараты 2—6 с 1). В этом отношении они также сходны с 2-алкокси-5-бромбензил-бис-(β-хлорэтил)аминами. Указанные закономерности не повторяются в ряду 4-алкокси-3-хлорбензил-бис-(β-хлорэтил)аминов. Препараты же, содержащие длинную углеродную цепь в алкокси группе, по токсичности превосходят свои аналоги, содержащие короткую углеродную цепь (сравнить соединения 9, 10, 11 с 7 и 8). В данной группе соединений 7—11, в отличие от предыдущих 1—6, также не наблюдается какой-либо связи между химической структурой препаратов и их куммулятивными свойствами (табл. 1). При сравнении этих двух рядов не трудно заметить, что 4-алкокси-3-хлорбензил-бис-(β-хлорэтил)амины более токсичны, чем 2-алкокси-5-хлорбензил-бис-(β-хлорэтил)амины.

Таким образом, токсичность алкоксибензил-производных бис-(β-хлорэтил)аминов значительно изменяется не только в зависимости от характера галогена, но и при изменении положения алкокси и бис-(β-хлорэтил)аминовой групп в бензольном кольце.

Проведенные химиотерапевтические опыты показали, что все соединения в МПД обладают противоопухолевой активностью в отношении использованных штаммов. В опытах с саркомой-45 часть этих препаратов (2, 4, 5, 7, 11) в дозе 8 мг/кг вызывали торможение роста опухоли на 30—59%, три препарата 6, 8, 9—на 60—79% и лишь три препарата 1, 3, 10 оказались неэффективными (табл. 2). При изменении схемы опыта, в частности, применение четырех ударных предварительных доз, повышает общетоксическое действие препаратов без особого улучшения результатов терапии. Исходя из этого, животных с саркомой М-1 лечили только оптимальной дозой—8 мг/кг. Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют, что испытанные производные бис-(β-хлорэтил)аминов оказывают ингибирующее влияние на рост саркомы М-1. Так, препараты 1 и 3, а также 5—9, угнетали рост опухоли на 30—59%, а соединения 2 и 4—на 60—70%. Достоверное торможение роста этой опухоли не вызывали препараты 10 и 11. Относительно устойчивой к терапевтическому воздействию этих соединений оказалась саркома 180 мышей. 6 препаратов (4, 5, 6, 8, 9 и 11) на эту опухоль ингибирующего влияния не оказывали и лишь 5 (1, 2, 3, 7 и 10) проявляли умеренную противоопухолевую активность (торможение роста на 30—59%). Однако, интересно указать, что ни один препарат из ранее описанной группы 2-алкокси-5-бромбензил-бис-(β-хлорэтил)аминов на этот штамм опухоли противоопухолевого действия не проявлял.

Наибольшая чувствительность к препаратам, как и следовало ожидать, выявлена при лечении асцитной карциномы Эрлиха. За

Таблица 1

Токсичность 2-алкокси-5-хлорбензил- и 4-алкокси-3-хлорбензил-
-бис-(β-хлорэтил)аминов

№ препарата	R	Число введений	ДЛ ₁₀₀ , мг/кг	ССД, мг/кг	МПД, мг/кг	I _{ктя}
1	CH ₃	1 6	66 40	55 30	44 20	24
2	C ₃ H ₅	1 6	77 30	66 25	55 20	35
3	C ₃ H ₇	1 6	77 30	66 25	55 20	35
4	изо-C ₃ H ₇	1 6	88 40	77 25	66 10	112
5	C ₄ H ₉	1 6	100 40	77 25	66 10	112
6	изо-C ₄ H ₉	1 6	88 40	66 25	55 10	90
7	CH ₃	1 6	77 40	66 30	55 20	35
8	C ₂ H ₅	1 6	77 25	66 20	55 15	40
9	C ₃ H ₇	1 6	33 10	22 5	11 3	53
10	C ₄ H ₉	1 6	33 15	22 10	11 5	24
11	C ₅ H ₁₁	1 6	33 20	22 10	11 5	24

Условные обозначения: ДЛ₁₀₀ — абсолютно смертельная доза; ССД — средняя смертельная доза; МПД — максимально переносимая доза; I_{ктя} — индекс куммуляции токсичного действия.

исключением препаратов 10 и 11 все остальные соединения в 2 раза продлили жизнь подопытных мышей, по сравнению с контрольными (см. табл. 2). При сравнении противоопухолевых свойств 2-алкокси-5-хлорбензил- и 4-алкокси-3-хлорбензил-бис-(β-хлорэтил)аминов с 2-алкокси-5-бромбензил-бис-(β-хлорэтил)аминами не трудно заметить, что некоторые хлорсодержащие соединения по активности несколько превосходят свои бромсодержащие аналоги.

Таким образом, замена атома брома атомом хлора в ряду алкокси-бромбензил-бис-(β-хлорэтил)аминов приводит к усилению токсичности препаратов, которая в отдельных случаях сопровождается повышением противоопухолевой активности.

Таблица 2

Противоопухолевая активность 2-алкокси-5-хлорбензил- и 4-алкокси-3-хлорбензил-бис-(β -хлорэтил)аминов

№ препарата	К р ы с ы						М ы ш и		
	доза, мг/кг	саркома 45		саркома М-1		доза, мг/кг	саркома-180		асцит Эрлиха
		K_a	K_n	K_a	K_n		K_a	K_n	
1	8 10/8	$\pm$ +	-3 -18	+	-11	20	+	-17	++++
2	8 10/8	+	-6 -17	++	-9	20	+	+3	++++
3	8 10/8	$\pm$ +	+3 0	+	-8	20	+	+6	++
4	8 10/8	+	-2 -12	++	-2	20	0	+4	+++
5	8 10/8	+	-2 -11	+	-3	20	0	-2	+++
6	8 10/8	++ +	+1 -18	+	+8	20	$\pm$	-2	++
7	8 10/8	+	+3 -17	+	-11	20	+	-9	++
8	8 10/8	++ +	+2 -15	+	-10	20	$\pm$	-5	++
9	8 10/8	++ ++	0 -13	+	-5	20	$\pm$	-5	++
10	8 10/8	$\pm$ +	-3 -20	$\pm$	-8	20	+	+2	0
11	8 10/8	+	-1 -15	$\pm$	+6	20	0	+5	0

Условные обозначения: K_a — коэффициент активности; 0 — отсутствие эффекта; $\pm$ — торможение роста опухоли до 30%; + — то же на 30—59%; ++ — то же на 60—79%; +++ — то же на 80—95%; ++++ — более чем на 95%; K_n — коэффициент прироста: со знаком + указывает на большую прибавку в весе или меньшее похудание, со знаком — на меньшую прибавку в весе животных подопытной группы или на большее их похудание за время опыта по сравнению с контролем.

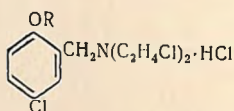
Экспериментальная часть

2-Алкокси-5-хлорбензилхлориды. Синтезированы хлорметилированием *n*-алкоксихлорбензолов параформальдегидом и хлористым водородом в присутствии безводного хлористого цинка [3].

2-Алкокси-5-хлорбензил-бис-(β -оксиэтил)амины. Смесь 0,1 моля 2-алкокси-5-хлорбензилхлорида, 0,2 моля диэтиламина и 40—50 мл диоксана нагревают на водяной бане в течение 8—10 часов. Затем в вакууме водоструйного насоса отгоняют диоксан, к содержащему

колбы приливают 25—30 мл раствора поташа, 5 мл 50%-ного раствора едкого натра и 2—3 раза экстрагируют эфиром. Соединенные эфирные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 3).

Таблица 3



R	Выход, %	Т. пл. гидрохлорида, °C	Молекулярная формула	Анализ, %					
				C		H		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	68,0	135—136	C ₁₂ H ₁₇ Cl ₄ NO	43,45	43,26	5,23	5,14	4,41	4,20
C ₂ H ₅	75,6	106—107	C ₁₃ H ₁₉ Cl ₄ NO	45,06	44,98	5,02	5,51	4,30	4,03
C ₃ H ₇	70,0	132—133	C ₁₄ H ₂₁ Cl ₄ NO	46,74	46,56	5,62	5,86	4,11	3,87
изо-C ₃ H ₇	67,7	120—121	C ₁₄ H ₂₁ Cl ₄ NO	46,83	46,56	5,83	5,86	4,17	3,87
C ₄ H ₉	63,0	109—110	C ₁₅ H ₂₃ Cl ₄ NO	47,79	48,02	6,31	6,18	4,10	3,73
изо-C ₄ H ₉	60,8	135—136	C ₁₅ H ₂₃ Cl ₄ NO	48,19	48,02	5,92	6,18	4,03	3,73
C ₅ H ₁₁	61,2	76—77	C ₁₆ H ₂₅ Cl ₄ NO	49,31	49,37	6,61	6,47	3,77	3,59
изо-C ₅ H ₁₁	60,0	масло	C ₁₆ H ₂₅ Cl ₄ NO	49,58	49,37	6,71	6,47	3,80	3,59

Гидрохлориды 2-алкокси-5-хлорбензил-бис-(β-хлорэтил)аминов. К смеси 0,1 моля 2-алкокси-5-хлорбензил-бис-(β-оксиэтил)амин и 50 мл абсолютного бензола при охлаждении льдом прикапывают 0,4 моля хлористого тионила, растворенного в 20 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь нагревают умеренно на водяной бане в течение 8—10 часов. Отгоняют бензол и осаждают продукт добавлением абсолютного эфира. В таком виде продукт нуждается в дальнейшей очистке. Для этого добавляют 30—40 мл раствора поташа, несколько капель раствора едкого натра и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты высушивают над прокаленным сульфатом натрия, фильтруют и к фильтрату добавляют эфирный раствор хлористого водорода. Гидрохлорид отфильтровывают и промывают абсолютным эфиром (табл. 4).

Clc1ccccc1CN(CCO)CO

R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	Молекулярная формула	n_D^{20}	d_4^{20}	МКД		Анал. з.					
							найденно	вычислено	C		H		найденно	%
									найденно	вычислено	найденно	вычислено		
CH ₃	52,0	199–201/1	73–74	C ₁₂ H ₁₈ ClNO ₃	—	—	—	53,13	55,49	6,72	6,95	5,55	5,39	
C ₂ H ₅	51,5	203–205/1	52–54	C ₁₃ H ₂₀ ClNO ₃	—	—	—	57,25	57,03	7,72	7,36	5,33	5,11	
C ₃ H ₇	43,5	209–211/1	—	C ₁₄ H ₂₂ ClNO ₃	1,5392	1,1709	77,02	76,75	58,61	58,42	7,35	7,65	5,26	4,86
u:O-C ₃ H ₇	44,0	206–208/1	—	C ₁₄ H ₂₂ ClNO ₃	1,5370	1,1541	77,88	76,75	58,65	58,42	7,92	7,65	4,62	4,86
C ₄ H ₉	47,6	217–219/1	—	C ₁₅ H ₂₄ ClNO ₃	1,5395	1,1599	81,58	81,37	59,88	59,69	8,17	8,01	4,35	4,62
u:O-C ₄ H ₉	46,4	212–214/1	—	C ₁₅ H ₂₄ ClNO ₃	1,5370	1,1696	80,59	81,37	59,41	59,69	8,23	8,01	4,91	4,62
C ₅ H ₁₁	48,2	223–225/1	—	C ₁₆ H ₂₆ ClNO ₃	1,5331	1,1407	85,95	85,99	60,91	60,84	7,99	8,29	4,65	4,43
u:O-C ₅ H ₁₁	46,4	220–221/1	—	C ₁₆ H ₂₆ ClNO ₃	1,5302	1,1175	87,33	85,99	60,62	60,84	8,43	8,29	4,71	4,43

ՄԻ ՔԱՆԻ ՆՈՐ, ՏԵՂԱԿԱԼՎԱՄ ԲԵՆԶԻԼ-ԲԻՍ-(Բ-ՔԼՈՐԷԹԻԼ)ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ԿԵՆՍԱՔԱՆԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ

Բ. Տ. ՂԱՐԻԲԶԱՆՅԱՆ, Զ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Զ. Ա. ՀԱՐՈՑՅԱՆ

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

2-Ալկիլօքսի-5-քլորբենզիլքլորիդների և զիէթանոլամինի փոխազդմամբ սինթեզված են 2-ալկիլօքսի-5-քլորբենզիլ-բիս-(β-օքսիէթիլ)ամիններ, որոնք թիրոնի քլորիդի հետ տաքացնելիս առաջացնում են 2-ալկիլօքսի-5-քլորբենզիլ-բիս-(β-քլորէթիլ)ամինների քլորջրածնական աղեր: Սրանց, ինչպես նաև նախկինում սինթեզված 3-քլոր-4-ալկիլօքսիբենզիլ-բիս-(β-քլորէթիլ)ամինների կենսաբանական փորձարկումները ցույց տվեցին, որ սրանք ավելի թունավոր են, քան նախկինում նկարագրված 2-ալկիլօքսի-5-քլորբենզիլ-բիս-(β-քլորէթիլ)ամինները, սակայն նրանցից մի քանիսն ի հայտ են բերում ավելի մեծ հակառուցքային ակտիվություն:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ա. Ա. Արոյան, Բ. Լ. Գարիբջանյան, Տ. Ա. Տարկիսյան, Գ. Մ. Տեփանյան, *Արմ. քիմ. թ.*, 20, 908 (1967).
2. Ա. Ա. Արոյան, Դ. Ք. Օսեփյան, Բ. Գ. Մելիկ-Օգանձյանյան, Յ. Յ. Լեդյան, *Արմ. քիմ. թ.*, 22, 406 (1969).
3. Ա. Ա. Արոյան, Մ. Ա. Իրադյան, *Արմ. քիմ. թ.*, 22, 140 (1969).