

А. А. Ароян, С. А. Саркисян и Р. Ш. Аршакян

### Синтез некоторых 4-алкокси- и 3-метил-4-алкоксибензил-бис-(β-хлорэтил)-аминов

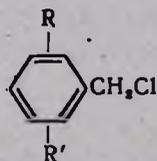
В течение последних 10—15 лет установлено, что ряд соединений, содержащих β-хлорэтильные радикалы, обладает некоторой противоопухолевой активностью. Простейшим из этих соединений является метил-бис-(β-хлорэтил)-амин (эмбихин, дуамин) [1,2], полученный еще в 1935 году Прелогом и Степаном [3].

В дальнейшем были синтезированы многочисленные соединения аналогичной структуры (азотистые иприты), в том числе содержащие ароматические радикалы.

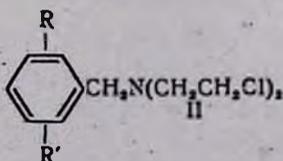
Некоторые из этих соединений обладают ясно выраженной способностью задерживать рост опухолей и лейкозов у экспериментальных животных [4—6].

Несмотря на высокую токсичность бис-(β-хлорэтил)-аминопроизводных, в настоящее время проводятся интенсивные работы по синтезу и испытанию аналогичных соединений, содержащих ароматические и различные гетероциклические системы.

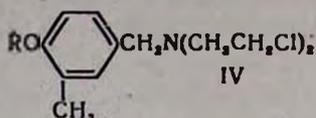
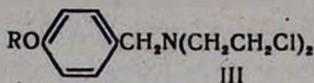
Исследования по хлорметилированию различных ароматических соединений позволили разработать методы синтеза веществ с общей формулой (I):



Последние, помимо применения в ряде других синтезов, могут быть использованы также как исходные продукты для получения соединений с общей формулой (II), представляющих интерес для испытания противоопухолевой активности:

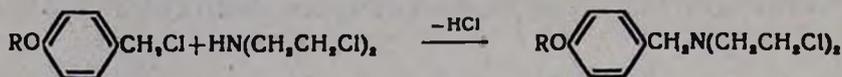


В данной работе сообщается о синтезе некоторых 4-алкоксибензил-(III) и 3-метил-4-алкоксибензил-бис-(β-хлорэтил)-аминов (IV):



R=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, изо-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, изо-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>,

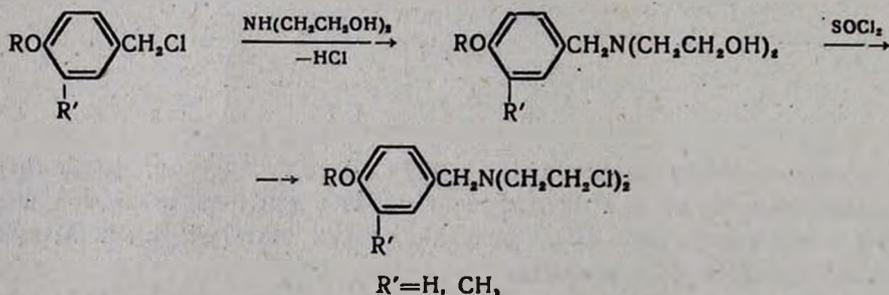
Одним из путей синтеза этих соединений могла служить ниже-приведенная реакция:



Необходимый для этой цели бис-(β-хлорэтил)-амин получен по описанному в литературе способу—взаимодействием диэтанолamina с хлористым тионилom [7]. Полученный при этом хлоргидрат бис-(β-хлорэтил)-амина обработан 15%-ным раствором едкого натра, экстрагирован эфиром, после отгонки эфира остаток введен в реакцию с алкоксибензилхлоридом. Однако наши опыты, проведенные с эквимолекулярными количествами 4-метоксибензилхлорида и бис-(β-хлорэтил)-амина в среде эфира и бензола в присутствии бикарбоната натрия, не дали положительных результатов. Соль, полученная из реакционной среды (после удаления кристаллического неорганического осадка) эфирным раствором хлористого водорода, имела т. пл. 209—211°. Это близко к температуре плавления хлоргидрата бис-(β-хлорэтил)-амина (216—217°) и резко отличается от таковой для хлоргидрата 4-метоксибензил-бис-(β-хлорэтил)-амина.

Аналогичные результаты получаются также при взаимодействии одного моля алкоксибензилхлорида с двумя молями бис-(β-хлорэтил)-амина.

Лучшие результаты получаются при синтезировании соединений (III) и (IV) по следующей схеме:



Преимущество этого пути еще и в том, что полученные при этом 4-алкоксибензил- и 3-метил-4-алкоксибензил-бис-(β-оксиэтил)-амины представляют интерес для биологических испытаний и как исходные продукты для синтеза различных соединений.

Взаимодействие алкоксибензилхлоридов с диэтанолamiном проводили в диоксане, хорошо растворяющем оба компонента реакции, причем для связывания выделяющегося при этом хлористого водорода

и полного использования алкоксибензилхлорида применялось двойное количество диэтанолamina.

Все 4-алкоксибензил- и 3-метил-4-алкоксибензил-бис-( $\beta$ -оксиэтил)-амины представляют собой светло-желтые густые жидкости, которые перегоняются в вакууме без разложения (таблица 1). Для испытания биологических свойств некоторые из них переведены в воднорастворимые хлоргидраты.

Синтез бис-( $\beta$ -хлорэтил)-аминов проводился действием хлористого тионила на соответствующие бис-( $\beta$ -оксиэтил)-аминопроизводные при охлаждении в среде бензола и дальнейшим 15—16-часовым умеренным нагреванием на водяной бане. При сильном нагревании продукт реакции окрашивается в серый цвет, что затрудняет его дальнейшую очистку.

Некоторые продукты реакции удалось перегнать. Они представляют собой густые быстро мутнеющие жидкости. Однако при перегонке, вследствие осмоления, выход продукта значительно снижается.

Лучшие результаты достигаются при выделении полученных продуктов в виде хлоргидратов. С этой целью после удаления растворителя оставшийся хлоргидрат растворяют в воде, разлагают бикарбонатом натрия, экстрагируют эфиром и осаждают эфирным раствором хлористого водорода.

Обычно после первого осаждения хлоргидраты получают в виде белых кристаллических аналитически чистых продуктов с резкой температурой плавления, не меняющейся при перекристаллизации (из очень большого количества абсолютного бензола). При необходимости процесс осаждения хлоргидратов повторяют.

Некоторые из 4-алкоксибензил-бис-( $\beta$ -хлорэтил)-аминов (табл. 2, 1—5) описаны в литературе [8]. Однако применяемый нами путь получения этих соединений отличается от описанного тем, что при этом промежуточные продукты—бис-( $\beta$ -оксиэтил)-амины выделяются в чистом виде.

### Экспериментальная часть

#### *4-Алкокси- и 3-метил-4-алкоксибензил-бис-( $\beta$ -оксиэтил)-амины.*

В 250 мл колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 0,1 моля соответствующего бензилхлорида [9, 10], 0,2 моля диэтанолamina и 40—50 мл диоксана. Реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 10—12 часов. Затем в вакууме водяного насоса отгоняют диоксан, к содержимому колбы приливают 25 мл воды, насыщают поташом, приливают 15 мл 50%-ного раствора едкого натра. После многократной экстракции соединенные эфирные экстракты высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. После небольшой промежуточной фракции отгоняется соответствующий бензил-бис-( $\beta$ -оксиэтил)-амин (табл. 1).

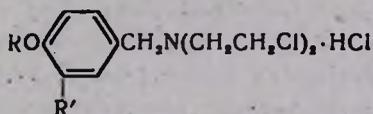
Таблица 1



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MR <sub>D</sub>		А н а л и з в %					
						найдено	вычислено	С		Н		N	
								найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	H	69,9	195—200/2	1,0722	1,5267	72,20	71,88	63,78	63,97	8,82	8,50	6,45	6,21
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	65,6	205—208/2	1,1056	1,5342	67,29	67,27	65,02	65,24	8,86	8,84	6,09	5,85
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	63,7	207—210/3	1,0943	1,5278	71,67	71,88	66,17	66,37	9,14	9,15	5,60	5,52
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	69,1	195—201/1	1,0722	1,5267	72,01	71,88	65,91	66,37	9,28	9,15	5,81	5,52
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	71,2	210—215/2	1,0654	1,5255	76,48	76,50	67,19	67,38	9,43	9,42	5,35	5,24
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	60,4	214—220/2,5	1,0641	1,5230	76,62	76,50	66,88	67,38	9,73	9,42	5,55	5,24
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	66,8	210—212/1	0,0500	1,5211	81,69	81,12	68,32	68,28	9,37	9,67	5,09	4,97
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	63,0	210—215/1	1,0480	1,5205	81,62	81,12	68,43	68,28	10,13	9,67	4,70	4,97
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	64,1	210—212/3	1,1201	1,5415	67,19	67,27	65,54	65,24	8,39	8,84	6,04	5,85
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	66,4	212—215/3	1,0906	1,5335	72,15	71,88	66,07	66,37	9,08	9,15	5,14	5,52
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	72,1	200—203/1,5	1,0674	1,5280	77,13	76,50	67,52	67,38	9,34	9,42	5,46	5,24
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	66,6	205—207/2	п л а в и т с я п р и 66—68°			67,74	67,38	9,64	9,42	5,25	5,24	
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	64,7	221—223/3	1,0482	1,5236	81,60	81,12	68,04	68,28	10,00	9,67	5,31	4,97
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	60,4	220—222/2	1,0466	1,5214	85,97	85,74	69,83	69,11	10,05	9,89	4,61	4,74
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	64,2	227—230/3	1,0482	1,5208	85,79	85,74	70,03	69,11	10,28	9,89	4,51	4,74

*Хлоргидраты 4-алкокси- и 3-метил-4-алкоксибензил-бис-(β-хлорэтил)-аминов.* В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 0,1 моля соответствующего бензил-бис-(β-оксиэтил)-амина и 40—50 мл абсолютного бензола. При перемешивании и охлаждении льдом из капельной воронки медленно приливают 0,4 моля хлористого тионила. Реакционную смесь умеренно нагревают на водяной бане в течение 16—18 часов. Затем отгоняют бензол, выпавший осадок промывают эфиром, растворяют в 25—30 мл воды, насыщают поташом, прибавляют 5—10 мл 50%-ного раствора едкого натра и 3—4 раза экстрагируют эфиром. После высушивания эфирного экстракта над безводным сульфатом натрия фильтруют, к фильтрату добавляют эфирный раствор хлористого водорода. Полученный хлоргидрат фильтруют и промывают абсолютным эфиром. После первого осаждения хлоргидраты обычно получают в виде белых кристаллических продуктов. При необходимости процесс осаждения хлоргидратов повторяют (табл. 2).

Таблица 2



R	R'	Выход в %	Анализ в % Cl		Т. пл. в °С
			найдено	вычислено	
CH <sub>3</sub>	H	98,6	35,79	35,65	100—102
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	81,6	33,78	34,02	119—122
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	85,8	32,08	32,55	115—117
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	98,8	32,72	32,55	141—143
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	94,2	31,14	31,22	125—126
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	75,5	31,12	31,22	146—148
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	82,8	30,07	29,98	—
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	91,0	30,27	29,98	135—137
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	90,7	34,13	34,02	139—140
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	92,0	32,26	32,55	124—125
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	95,3	30,95	31,22	103—105
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	93,7	31,26	31,22	128—130
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	94,6	29,84	29,98	104—106
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	93,6	28,48	28,84	112—116
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	91,6	29,06	28,84	102—104

## Выводы

1. Взаимодействием 4-алкокси- и 3-метил-4-алкоксибензилхлоридов с диэтаноломином синтезировано 15 4-алкокси- и 3-метил-4-алкоксибензил-бис-(β-оксиэтил)-аминов.

2. Действием хлористого тионила на полученные бис-( $\beta$ -окси-этил)-амины синтезировано 15 хлоргидратов 4-алкокси- и 3-метил-4-алкоксибензил-бис-( $\beta$ -хлорэтил)-аминов.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 3 IV 1963

Հ. Ս. Հարոյան, Ս. Ս. Սարգսյան և Հ. Շ. Արշակյան

## ՄԻ ՔԱՆԻ 4-ԱԼԿՕՔՍԻ- ԵՎ 3-ՄԵԹԻԼ-4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ-ԲԻՍ- ( $\beta$ -ՔԼՈՐԷԹԻԼ)-ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶԸ

Ա մ փ ո փ ո Վ մ

Վերջին 10—15 տարիների ընթացքում հայտնաբերվել են  $\beta$ -քլորէթիլալին ռադիկալ պարունակող մի շարք միացութիւններ, որոնք օժտված են հակառուտացքալին որոշ ակտիվութիւններ: Դրանցից ամենապարզագույնը մեթիլ-բիս-( $\beta$ -քլորէթիլ)-ամինն է (էմբիխին, դուամին): Հետագայում սինթեզվել են համանման կառուցվածքով բազմաթիվ միացութիւններ՝ ազատալին իպրիտներ: Չնայած բիս-( $\beta$ -քլորէթիլ)-ամինաածանցյալների բարձր տոքսիկականութիւնը, ներկայումս կատարվում են ինտենսիվ աշխատանքներ տարբեր արոմատիկ և հետերոցիկլիկ սիստեմներ պարունակող համանման միացութիւնների բնագավառում:

Մի շարք տարիների ընթացքում մեր մշակած տարբեր արոմատիկ միացութիւնների քլորմեթիլման մեթոդիկան հնարավորութիւն է առաջ ստացված քլորմեթիլ պրոդուկտներն օգտագործել որպես ելանութ՝ բիս-( $\beta$ -քլորէթիլ)-ամինների սինթեզում:

Ներկա աշխատանքում նկարագրված է 4-ալկօքսիբենզիլ- և 3-մեթիլ-4-ալկօքսիբենզիլ-բիս-( $\beta$ -քլորէթիլ)-ամինների սինթեզը: Փորձ է կատարված ալդ միացութիւնների սինթեզը իրականացնել ալկօքսիբենզիլքլորիդը բիս-( $\beta$ -քլորէթիլ)-ամինի հետ փոխազդեցութիւն մեջ դնելով: Վերջինս ստացված է գրականութիւն մեջ նախագրված եղանակով դիէթանոլամինը թիոնիլի քլորիդի հետ ռեակցիալի մեջ մտցնելով: Սակայն էկվիմոլալին քանակներով 4-մեթօքսիբենզիլքլորիդը և բիս-( $\beta$ -քլորէթիլ)-ամինը փոխազդեցութիւն մեջ մըտցընելիս բավարար արդուէնքներ չեն ստացվում: Այդ պատճառով վերոհիշյալ ալկօքսիբենզիլ-բիս-( $\beta$ -քլորէթիլ)-ամինների սինթեզը իրականացրել ենք ալկօքսիբենզիլքլորիդները դիէթանոլամինի հետ ռեակցիալի մեջ մտցնելով և ստացված ալկօքսի-բիս-( $\beta$ -օքսիէթիլ)-ամինները թիոնիլի քլորիդով համապատասխան քլորիդների փոխարկելով: Թորման ժամանակ նրանց ելքերը նշանակալից չափով նվազում են խեժանալու. պատճառով: Ավելի լավ արդուէնքներ ստացվում են նրանց քլորիդրատների ձևով անջատելիս:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. L. S. Goodman, M. M. Wintrobe, W. Dameshek, M. J. Goodman, A. Gilman, M. T. McLemann, J. Am. Med. Assoc. 132, 126 (1946) [C. A. 40, 7401<sup>o</sup> (1946)].

2. *L. O. Jacobson, Ch. L. Spurr, E. S. Guzman Barron, T. Smith, C. Lushbough, G. F. Dick*, J. Am. Med. Assoc. **134**, 263 (1946) [C. A. **40**, 7401<sup>o</sup> (1946)].
3. *V. Prelog, V. Stepan*, Coll. Czech. Chem. Comm. **7**, 93 (1935) [C. A. **29**, 4013<sup>o</sup> (1935)].
4. *W. C. J. Ross*, J. Chem. Soc. **1949**, 183; *W. C. J. Ross, G. P. Warwick*, J. Chem. Soc. **1955**, 3835; **1956**, 1394, 1724.
5. *Л. Ф. Ларионов, А. С. Хохлов* и др., Бюлл. эксп. биол. и мед. **39**, 1, 48 (1955).
6. *W. A. Skinner, M. G. M. Schelstraeta, B. R. Baker*, J. Org. Chem. **26**, 1554 (1961).
7. *K. Ward*, J. Am. Chem. Soc. **57**, 914 (1935).
8. *К. В. Левшина, С. И. Сергиевская*, ЖОХ **24**, 904 (1954).
9. *А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян*, Научные труды ЕГУ (хим. серия) **36**, 21 (1952).
10. *А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян*, Изв. АН АрмССР, ФМЕТ **8**, 29 (1955).