

УДК 547.725+542.95+547.23

**N, N-бис-(2-ХЛОРЕТИЛ)АМИДЫ
И N, N-бис-(2-ХЛОРЕТИЛ)ГИДРАЗИДЫ
КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ФУРАНОВОГО РЯДА**

Б. В. Курган, С. А. Гиллер, А. А. Грузе

Институт органического синтеза Академии наук Латвийской ССР, Рига

Получено 18 IX 1964

Реакцией хлористоводородной соли N, N-бис-(2-хлорэтил)амин с хлорангидридами карбоновых кислот фуранового ряда в среде хлороформа в присутствии пиридина получены N, N-бис-(2-хлорэтил)амиды фуранкарбонной, фурилакриловой, 5-нитрофуранкарбонной, 5-нитрофурилакриловой кислот.

N, N-бис-(2-Хлорэтил)гидразиды фуранкарбонной, фурилакриловой, 5-нитрофуранкарбонной и 5-нитрофурилакриловой кислот с выходом 78—88% получены реакцией хлористоводородной соли N, N-бис-(2-хлорэтил)гидразина с хлорангидридами соответствующих кислот в среде хлороформа в присутствии пиридина. Последние два гидразида приготовлены с выходом 31 и 56% соответственно при замене пиридина безводным уксуснокислым натрием.

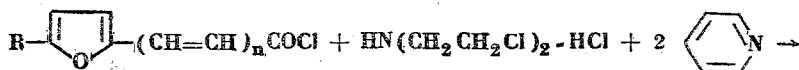
За последнее время внимание исследователей обращено к поискам всевозможных «транспортных форм» N, N-бис-(2-хлорэтил)амин, т. е. соединений, которые под влиянием ферментов организма освобождают активное начало, обладающее противоопухолевым действием. Такими транспортными формами служат и ацильные производные N, N-бис-(2-хлорэтил)амин¹⁻⁵ и N, N-бис-(2-хлорэтил)гидразина^{6, 7}. Важную роль в избирательности действия подобных соединений играет характер ацильного радикала^{8, 9}, от которого зависит скорость ферментативного расщепления и, следовательно, конечный противоопухолевый эффект.

В этой связи определенный интерес представляет описываемый в настоящей работе синтез N, N-бис-(2-хлорэтил)амидов и N, N-бис-(2-хлорэтил)гидразидов карбоновых кислот фуранового ряда. Подобные соединения обычно получают действием тионилхлорида на соответствующие 2-оксипроизводные^{1, 7}. Однако в случае производных карбоновых кислот фуранового ряда таким образом не удалось получить идентифицируемые продукты.

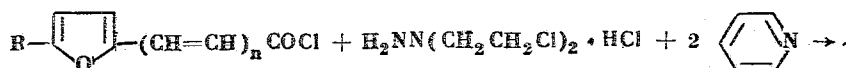
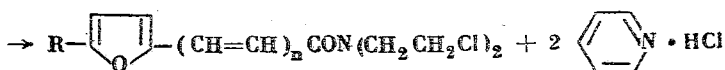
N, N-бис-(2-Хлорэтил)амиды и N, N-бис-(2-хлорэтил)гидразида кислот могут быть также получены действием хлорангидридов кислот на N, N-бис-(2-хлорэтил)амин и N, N-бис-(2-хлорэтил)гидразин или на их соли в среде бензола в присутствии акцептора хлористого водорода (сам N, N-бис-(2-хлорэтил)амин¹⁰, гидроокиси^{8, 11} и карбонаты калия или натрия⁹, пиридин и триэтиламин^{3, 4, 9, 12, 13}), а также без акцептора⁷. Для получения производных 5-нитрофуранового ряда пользоваться щелочами в виде конденсирующих агентов нельзя из-за известной чувствительности к ним 5-нитрофуранового цикла. Нами установлено, что использование углекислых солей калия и натрия также ведет к осмолению продукта реакции. Конденсацию хлорангидридов 5-нитрофуранкарбонной и 5-нитрофуранакриловой кислот с N, N-бис-(2-хлорэтил)гидразином нам удалось осуществить в присутствии безводного ацетата натрия в хлороформе. Однако этот метод не давал удовлетворительных резуль-

татов в случае хлорангидридов фуранкарбоновой и фурилакриловой кислот.

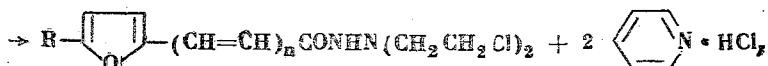
Общим методом для получения *N, N*-бис-(2-хлорэтил) амидов и *N, N*-бис-(2-хлорэтил) гидразидов карбоновых кислот фуранового ряда оказалось взаимодействие хлорангидридов кислот с гидрохлоридом амина (I) или гидразина (II) в среде хлороформа в присутствии небольшого избытка пиридина.



I



II



R=H, NO₂; n=0,1.

Во избежание вредного действия щелочной среды в случае работы с 5-нитрофурановыми производными пиридин добавляется в два приема: в начале реакции — только половина требуемого количества и лишь после прибавления всего хлорангидрида кислоты — вторая половина пиридина. Использование такой методики позволяет получить легко кристаллизующиеся продукты с достаточно высокими выходами.

Для подтверждения амидной структуры полученных соединений нами были сняты ИК спектры, поскольку в литературе⁴ имеются указания об амидно-эфирной перегруппировке в случае бис-(2-хлорэтил) амидов бензойной кислоты.



Однако в снятых нами ИК спектрах отсутствует максимум абсорбции, свойственный сложноефирному карбонилу при 1710—1730 см⁻¹, что в данном случае исключает возможность получения продуктов упомянутой перегруппировки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

N-(5-Нитрофууроил)-*N', N'*-бис(2-хлорэтил)гидразин.

Метод А. 1,75 г (0,01 мол) 5-нитрофууроилхлорида, 1,93 г (0,01 мол) солянокислого *N, N*-бис-(2-хлорэтил)гидразина, 4 г безводного уксуснокислого натрия и 50 мл хлороформа нагревались при слабом кипении 5 часов. Горячая смесь быстро фильтровалась. Осадок на фильтре промывался горячим хлороформом. Хлороформный раствор

промывался 5% раствором бикарбоната натрия и водой. После сушки безводным сульфатом магния хлороформ отгонялся в вакууме. Добавлением эфира вязкая масса переводилась в кристаллическое состояние, отфильтровывался осадок. Фильтрат упаривался еще раз и из него обработкой эфиром получалось дополнительное количество продукта. Выход 1,65 г (56%). После нескольких кристаллизаций из разбавленного спирта т. пл. 140—142°. Найдено: С 36,39; Н 3,82; Cl 23,87; N 14,09%. $C_9H_{11}Cl_2N_3O_4$. Вычислено: С 36,50; Н 3,74; Cl 23,95; N 14,19%. ИК спектры, cm^{-1} : 1522, 1551, 1578, 1667.

Метод Б. 1,93 г (0,01 мол) солянокислого N, N-бис-(2-хлорэтил)гидразина суспендировалось в 15 мл хлороформа, при перемешивании добавлялось 0,99 г (1 мл; 0,0125 мол) пиридина. Потом по каплям прибавлялся раствор 1,75 г (0,01 мол) 5-нитрофурилхлорида в 10 мл хлороформа при температуре не выше 30° и еще 0,99 г пиридина. Перемешивание продолжалось еще в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционная смесь промывалась 2 N соляной кислотой, насыщенным раствором бикарбоната натрия до щелочной реакции водного слоя и водой. Хлороформный раствор высушивался безводным сульфатом натрия. После отгонки хлороформа в вакууме остаток закристаллизовывался при добавлении небольшого количества гексана. Получено 2,46 г (83%); т. пл. 138—140° (из смеси спирта с гексаном). Смесь с продуктом, полученным по методике А, депрессии температуры плавления не дает.

N-(5-Нитрофурилакрилоил)-N', N'-бис-(2-хлорэтил)гидразин получался по методу А из 2,01 г (0,01 мол) хлорангидрида 5-нитрофурилакриловой кислоты. Выход 1 г (31%), т. пл. 159—160° (из изопропилового спирта). Найдено: С 41,03; Н 4,26; Cl 22,18; N 13,20%. $C_{11}H_{13}Cl_2N_3O_4$. Вычислено: С 41,01; Н 4,07; Cl 22,01; N 13,04%. ИК спектры, cm^{-1} : 1523, 1568, 1628, 1665.

Методом Б из 2,01 г (0,01 мол) хлорангидрида 5-нитрофурилакриловой кислоты получено 2,52 г (78%) продукта реакции с т. пл. 150—155°. После кристаллизации из изопропилового спирта т. пл. 159—160°.

N-(Фурил)-N', N'-бис-(2-хлорэтил)гидразин. Метод В. 1,93 г (0,01 мол) солянокислого N, N-бис-(2-хлорэтил)гидразина суспендировались в 15 мл хлороформа и прибавлялось 1,98 г (2 мл; 0,025 мол) пиридина. Потом прибавлялся по каплям раствор 1,3 г (0,01 мол) фурилхлорида в 10 мл хлороформа при температуре не выше 25°. Смесь перемешивалась еще в течение 1 часа. Дальше обработка велась по методике Б. Получено 2,4 г (88%) продукта реакции с т. пл. 55—67°. После вымораживания из абсолютного эфира т. пл. 75—77°. Найдено: С 42,89; Н 4,78; Cl 28,09; N 11,09%. $C_9H_{12}Cl_2N_2O_2$. Вычислено: С 43,04; Н 4,82; Cl 28,24; N 11,16%. ИК спектры, cm^{-1} : 1527, 1590, 1665.

N-(Фурилакрилоил)-N', N'-бис-(2-хлорэтил)гидразин. По методу В из 1,57 г (0,01 мол) хлорангидрида фурилакриловой кислоты получено 2 г (71,5%) продукта с т. пл. 104—105° (после вымораживания из смеси абсолютного эфира и гексана). Найдено: С 47,67; Н 5,16; Cl 25,21; N 10,05%. $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O_2$. Вычислено: С 47,67; Н 5,09; Cl 25,59; N 10,11%. ИК спектры, cm^{-1} : 1538, 1558, 1627, 1662.

N-(Фурил)-N, N-бис-(2-хлорэтил)амин. По методу В из 4,46 г (0,025 мол) солянокислого N, N-бис-(2-хлорэтил)амин в растворе 15 мл хлороформа и 2,61 г (0,02 мол) фурилхлорида в присутствии 3,95 г (4,1 мл; 0,05 мол) пиридина получено 3,8 г (80%) продукта реакции. После двукратной кристаллизации из гексана т. пл. 92—94°. Найдено: С 45,57; Н 4,59; Cl 30,10; N 5,96%. $C_9H_{11}Cl_2NO_2$. Вычислено: С 45,78; Н 4,69; Cl 30,40; N 5,93%. ИК спектры, cm^{-1} : 1563, 1603; в $CHCl_3$: 1600, 1630.

N-(Фурилакритоил)-N, N-бис-(2-хлорэтил)амин. По методу В из 4,46 г (0,025 мол) солянокислого N, N-бис-(2-хлорэтил)амина и 3,13 г (0,02 мол) хлорангидрида фурилакритоилового кислоты в присутствии 3,95 г (4,1 мл; 0,05 мол) пиридина получалось 2,7 г (52%) продукта. После вымораживания из абсолютного эфира т. пл. 70—71°. Найдено: С 50,53; Н 5,07; Cl 27,06; N 5,41%. $C_{11}H_{13}Cl_2NO_2$. Вычислено: С 50,40; Н 5,00; Cl 27,05; N 5,37%. ИК спектры, cm^{-1} : 1550, 1595, 1640.

N-(5-Нитрофурилоил)-N, N-бис-(2-хлорэтил)амин. По методу Б из 4,46 г (0,025 мол) солянокислого N, N-бис-(2-хлорэтил)амина и 3,51 г (0,02 мол) 5-нитрофурилоилхлорида в присутствии 3,95 г (4,1 мл; 0,05 мол) пиридина получено 3,4 г (61%) продукта реакции. Т. пл. 56—58° (из абсолютного эфира). Найдено: С 38,30; Н 3,60; Cl 25,13; N 10,16%. $C_9H_{10}Cl_2N_2O_4$. Вычислено: С 38,45; Н 3,59; Cl 25,23; N 9,97%. ИК спектры, cm^{-1} : 1502, 1532, 1572, 1623.

N-(5-Нитрофурилакритоил)-N, N-бис-(2-хлорэтил)амин. По методу Б из 4,46 г (0,025 мол) солянокислого N, N-бис-(2-хлорэтил)амина и 4,03 г (0,02 мол) хлорангидрида 5-нитрофурилакритоилового кислоты в присутствии 3,95 г (4,1 мл; 0,05 мол) пиридина получено 4,03 г (66%) продукта реакции. Т. пл. 81—84° (после вымораживания из абсолютного эфира). Найдено: С 43,28; Н 4,11; Cl 22,28; N 9,06%. $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_4$. Вычислено: С 43,10; Н 3,94; Cl 23,09; N 9,12%. ИК спектры, cm^{-1} : 1518, 1563, 1610, 1646.

ЛИТЕРАТУРА

1. O. M. Friedman, A. M. Seligman, J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 3082.
2. O. M. Friedman, A. M. Seligman, J. Am. Chem. Soc., 1955, 76, 655, 658.
3. R. Preussmann, Arzneimitt. — Forsch., 1958, 8, 9.
4. W. C. Ross, J. G. Wilson, J. Chem. Soc., 1959, 3616.
5. O. M. Friedman, R. Chatterji, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 3750.
6. R. Preussmann, D. Schmahl, C. Satzinger, Angew. Chem., 1958, 70, 743.
7. M. Ishidate, Y. Sakurai, Y. Kuwada, Chem. Pharm. Bull., 1960, 8, 543.
8. E. R. Jones, W. H. Wilson, J. Chem. Soc., 1949, 547.
9. H. Brintzinger, K. Pfannstiel, H. Koddebusch, Ber., 1949, 82, 389.
10. Т. С. Сафонова, С. И. Сергиевская, ЖОХ, 1961, 31, 1193.
11. A. F. Childs, L. J. Goldsworthy, G. F. Harding, F. E. King, A. W. Bineham, W. L. Norris, S. G. Plant, B. Selton, A. L. Tompsett, J. Chem. Soc., 1948, 2174.
12. Y. Sakurai, M. Aoshima, Chem. Pharm. Bull., 1962, 10, 979.
13. W. Schulze, G. Letsch, J. pr. Chem., 1962, 16, 182.

N, N-bis-(2-CHLOROETHYL)AMIDES AND N, N-bis-(2-CHLOROETHYL)HYDRAZIDES OF CARBOXYLIC ACIDS OF THE FURAN SERIES

B. V. Kurgane, S. A. Hiller, A. A. Gruze
Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences,
Latvian SSR, Riga

Received September 18, 1964

By reacting N, N-bis-(2-chloroethyl)amine hydrochloride with chloroanhydrides of carboxylic acids of the furan series in chloroform in the presence of pyridine N, N-bis-(2-chloroethyl)amides of furancarboxylic acid, furylacrylic acid, 5-nitrofurancarboxylic acid and 5-nitrofurylacrylic acid were synthesized.

N, N-bis-(2-chloroethyl)hydrazides of furancarboxylic acid, furylacrylic acid, 5-nitro-furancarboxylic acid and 5-nitro-furylacrylic acid were obtained by reacting N, N-bis-(2-chloroethyl)hydrazine hydrochloride with the corresponding acid chlorides in chloroform solution in the presence of pyridine.