

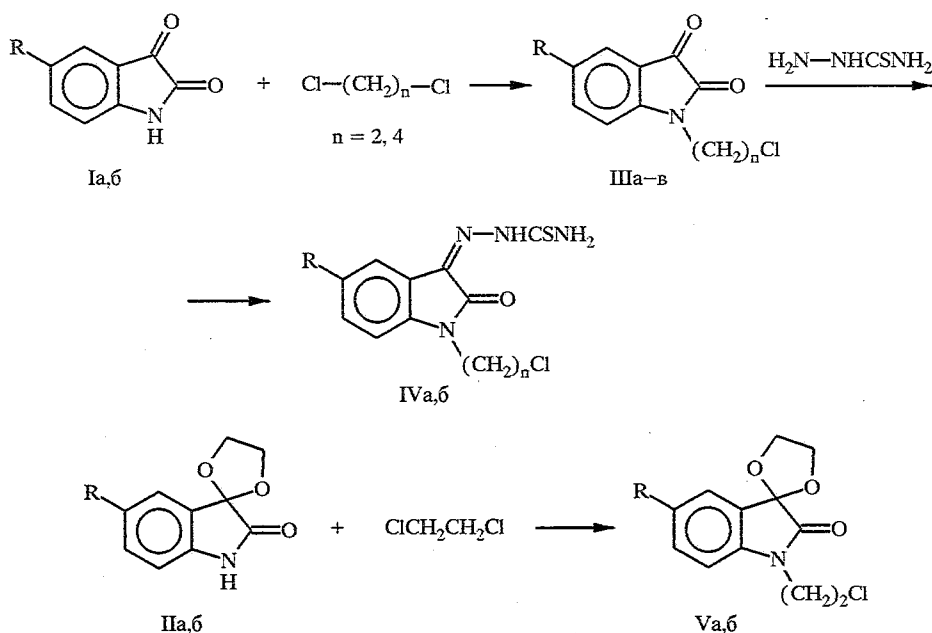
М. А. Рехтер, О. М. Радул, С. М. Буханюк

**СИНТЕЗ  
N-(2-ХЛОРЭТИЛ)ИЗАТИНОВ,  
ИХ  $\beta$ -ЭТИЛЕНАЦЕТАЛЕЙ И  $\beta$ -ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**

Осуществлено алкилирование по атому азота изатина, его 5-бромзамещенного, а также их  $\beta$ -этиленацеталей 1,2-дихлорэтаном в средах  $K_2CO_3$ —ДМФА и  $LiH(NaH)$ —ДМФА.

Некоторые бис( $\beta$ -хлорэтил)амины нашли применение при лечении злокачественных новообразований [1]. Для поиска новых соединений, обладающих подобным действием, представлялось интересным синтезировать изатины, их  $\beta$ -этиленацетали и  $\beta$ -тиосемикарбазоны с 2-хлорэтильной группой у атома азота. Они практически неизвестны, за исключением N-(хлорэтил)изатина, полученного заменой оксигруппы на хлор в труднодоступном N-(2-оксиэтил)изатине действием хлористого тионила [2].

Нами разработан простой синтез указанных веществ прямым N-алкилированием изатина Ia и его 5-бромзамещенного Ib, а также их  $\beta$ -этиленацеталей IIa,б избытком 1,2-дихлорэтана (см. схему). В качестве конденсирующих реагентов служили  $K_2CO_3$  или  $LiH(NaH)$  в ДМФА [3, 4]. Последний можно заменить на ДМСО или диоксан.



Ia—Va R = H, n = 2; Ib—IIIb, Vb R = Br, n = 2;  
IIIb, IVb R = H, n = 4

Данные биологических испытаний синтезированных соединений IIIa—b, IV—Va,б будут приведены отдельно. Сообщаем лишь предварительный результат о ярко выраженной противовирусной активности  $\beta$ -тиосемикарбазона N-(2-хлорэтил)изатина (IVa) в сочетании с его высокой токсичностью,

обусловленной подвижностью атома хлора, благодаря которой соединение IVa *in vivo* ведет себя как алкилирующее средство, подобно упомянутому бис( $\beta$ -хлорэтил)аминам. Для проверки этого предположения описанным способом синтезированы N-(4-хлорбутил)изатин (IIIв) и его  $\beta$ -тиосемикарбазон IVб. В последнем резкое снижение токсичности наблюдается на фоне высокой противовирусной активности.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты в вазелиновом масле на приборе IR-71, масс-спектры — на приборе МХ-1320 с системой прямого ввода вещества в ионный источник при  $I = 100$  мА и ионизирующем напряжении 70 эВ. Индивидуальность полученных веществ контролировали методом ТСХ в системах бензол и бензол—ацетон, 4 : 1. Соединения Va,б проявляют в парах иода, зоны соединений IIIа,в определяют визуально. Используются свежеперегнанные ДМФА, 1,2-дихлорэтан и 1,4-дихлорбутан.

**N-(2-Хлорэтил)изатин (IIIа).** К раствору 7,35 г (50 ммоль) изатина в 50 мл ДМФА добавляют при перемешивании 17,25 г (125 ммоль) тонкоизмельченного  $K_2CO_3$  и 98,9 г (1 ммоль) 1,2-дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивают 5 ч при 80 °С, охлаждают, выливают в 500 мл воды, подкисленной 13 мл конц. HCl. Органический слой отделяют, водный экстрагируют 1,2-дихлорэтаном (100 мл  $\times$  3). Объединенные экстракты и органический слой промывают водой до нейтральной реакции, сушат  $Na_2SO_4$  и упаривают досуха. Остаток кристаллизуют из спирта. Выход 8,46 г (80%).  $T_{пл}$  111...112 °С, что согласуется с данными работы [2]. ИК спектр: 1728 ( $\alpha$ -CO и  $\beta$ -CO); 1610, 1340  $cm^{-1}$  (C=C бензольного ядра). УФ спектр,  $\lambda_{max}(\epsilon)$ : 213 (15000), 244 (22000), 251 (18800), 301 (2800), 420 нм (500). Масс-спектр ( $m/z$ ): 209, 211 ( $M^+$ ), 181, 183 (M-CO), 153, 155 (M-2CO), 180, 182 (M-CO, —H), 146 (M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl, M-CO, —Cl), 145 (146-H), 132 (M-CO, —CH<sub>2</sub>Cl), 105 (132-HCN), 104 (132-CO), 77 (104-HCN).

**$\beta$ -Тиосемикарбазон N-(2-хлорэтил)изатина (IVа).** Смешивают кипящие растворы 2,09 г (10 ммоль) N-(2-хлорэтил)изатина в 20 мл этанола и 1,09 г (12 ммоль) тиосемикарбазида в 110 мл этанола, добавляют одну каплю конц. HCl. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем перемешивают еще 14 ч. Осадок продукта IVа отделяют, промывают последовательно 20 мл этанола, 70 мл кипящей воды, 30 мл кипящего этанола и сушат 24 ч над КОН. Выход 2,66 г (94%).  $T_{пл}$  232 °С согласуется с данными работы [2].

**5-Бром-N-(2-хлорэтил)изатин (IIIб).** Раствор 11,3 г (50 ммоль) 5-бромизатина в 70 мл ДМФА охлаждают до -5 °С и при перемешивании порциями добавляют к нему 0,79 г (100 ммоль) порошкообразного гидрида лития. Через 20 мин приливают 49,5 г (0,5 ммоль) 1,2-дихлорэтана. Далее реакционную смесь выдерживают 5 ч при 50 °С, после охлаждения до 0 °С выливают в 700 мл воды, подкисленной 1 мл конц.  $H_2SO_4$  и экстрагируют эфиром. Суммарный эфирный экстракт (800 мл) промывают водой и сушат  $Na_2SO_4$ . Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на силикагеле,  $\lambda$  100/160 мк (400 г), элюент бензол, содержащий 5% хлороформа. Выход 6,06 г (42%). Найдено, %: C 41,8; H 2,4; N 4,90; (Cl + Br) 40,7.  $C_{10}H_7BrClNO_2$ . Вычислено, %: C 41,6; H 2,4; N 4,8; (Cl + Br) 40,0.

**N-(4-Хлорбутил)изатин (IIIв).** В охлажденный раствор 14,7 г (0,1 моль) изатина в 60 мл ДМФА вносят порциями при интенсивном перемешивании 1,2 г (0,15 моль) порошкообразного гидрида лития. Через 20 мин приливают в один прием 62,3 г (0,5 моль) 1,4-дихлорбутана. Реакционную смесь выдерживают 3 ч при 55...60 °С, охлаждают до 0 °С, выливают в 600 мл ледяной воды, подкисленной 2 мл конц.  $H_2SO_4$ , и экстрагируют эфиром. Промытый водой объединенный эфирный экстракт сушат  $Na_2SO_4$ , эфир отгоняют, и остаток хроматографируют на силикагеле,  $\lambda$  100/250 мк (500 г), используя смесь бензол—хлороформ, 9 : 1, в качестве элюента. Получают 13,26 г (55%) продукта IIIв.  $T_{пл}$  38...39 °С. ИК спектр: 1735 (C<sub>2</sub>=O), 1730 (C<sub>3</sub>=O), 1610  $cm^{-1}$  (C=C бензольного ядра). Найдено, %: C 60,9; H 5,0; N 5,8; Cl 14,6.  $C_{12}H_{12}ClNO_2$ . Вычислено, %: C 60,6; H 5,1; N 5,9; Cl 14,9.

**$\beta$ -Тиосемикарбазон N-(4-хлорбутил)изатина (IVб).** Смешивают кипящие растворы 3,55 г (15 ммоль) N-(4-хлорбутил)изатина в 50 мл этилового спирта и 1,36 г (15 ммоль) тиосемикарбазида в 25 мл воды и добавляют одну каплю конц. HCl. Реакционную смесь перемешивают 8 ч при комнатной температуре, осадок соединения IVб отфильтровывают, промывают последовательно 20 мл этилового спирта, 100 мл кипящей воды, 30 мл кипящего этилового спирта и сушат в вакууме над КОН. Выход 90%.  $T_{пл}$  187...188 °С. ИК спектр: 3340, 3240, 3150 (N—H), 1700 (C<sub>2</sub>=O), 1625

(C=N),  $1600\text{ см}^{-1}$  (C=C бензольного ядра). Найдено, %: C 50,1; H 4,8; N 17,8.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 50,2; H 4,9; N 18,0.

$\beta$ -Этиленацеталь N-(2-хлорэтил)изатина (Va). В раствор 5,73 г (3 ммоль)  $\beta$ -этиленацетала изатина в 30 мл ДМФА вносят 6,2 г (4,5 ммоль) тонкоизмельченного поташа и затем 49,5 г (0,5 моль) 1,2-дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивают 20 ч при 80 °С, охлаждают, выливают в 250 мл воды, подкисленной 4 мл конц. HCl. Органический слой отделяют, водный экстрагируют 1,2-дихлорэтаном (70 мл  $\times$  3). Органический слой и объединенные экстракты промывают водой до нейтральной реакции, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После удаления растворителя остаток (9,5 г) растворяют в бензоле и хроматографируют на силикагеле,  $\lambda$  100/160 мк (270 г). Выделенный продукт Va кристаллизуют из спирта. Выход 4 г (61 %).  $T_{\text{пл}}$  71...73 °С. Найдено, %: C 57,6; H 4,7; N 5,4; Cl 14,2.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ . Вычислено, %: C 56,8; H 4,8; N 5,5; Cl 14,0.

$\beta$ -Этиленацеталь 5-бром-N-(2-хлорэтил)изатина (Vb). Растворяют 5,4 г (20 ммоль)  $\beta$ -этиленацетала 5-бромизатина в 25 мл ДМФА охлаждают до 0 °С и вносят в него порциями 0,19 г (24 ммоль) порошкообразного гидрида лития. Охлаждение удаляют и выдерживают реакционную смесь 4,5 ч при 50 °С, далее охлаждают, выливают в ледяную воду, экстрагируют хлороформом, экстракт сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем упаривают досуха. Остаток в виде вязкого масла растворяют в бензоле и хроматографируют на силикагеле,  $\lambda$  100/250 мк (180 г), используя бензол в качестве элюента. Выход 5,14 г (77,3 %).  $T_{\text{пл}}$  96...98 °С. Найдено, %: C 43,5; H 3,0; N 4,3.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrClNO}_3$ . Вычислено, %: C 43,3; H 3,3; N 4,2.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М. Д. // Лекарственные средства. — Кишинев, 1989. — Т. 2. — С. 377.
2. Bauer D. I., Sadler P. W. // Brit. J. Pharmacol. — 1960. — Vol. 15. — P. 101.
3. Радул О. М., Жунгвету Г. И., Рехтер М. А., Буханюк С. М. // ХГС. — 1983. — № 3. — С. 353.
4. Tacconi G., Righetti P. P., Desimoni G. // J. prakt. Chem. — 1973. — Bd 315. — S. 339.

Институт биологической защиты растений и  
Институт химии АН Молдовы,  
Кишинев 2058

Поступило в редакцию 13.05.98