

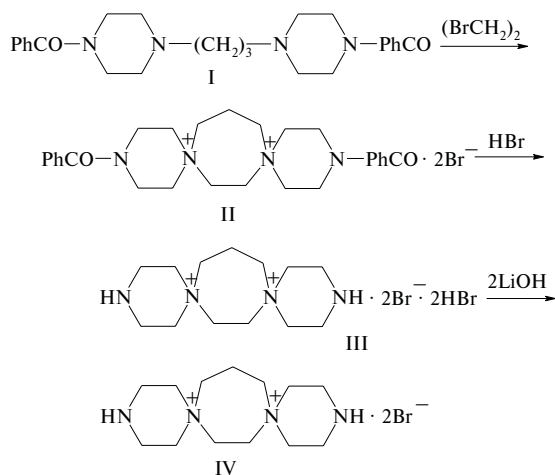
СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ, СПЕКТРАЛЬНЫЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 3,12-ДИАЗА-6,9-ДИАЗОНИАДИСПИРО[5,2,5,3]ГЕПТАДЕКАНА*

ЦХЛС – ВНИХФИ, Москва

Систематические исследования, проведенные в ряду производных бисчетвертичных солей 3,12-диаза-6,9-дiazониадиспиро[5,2,5,2]гексадекана, привели к созданию оригинальных противоопухолевых препаратов — проспидина [1] и спиробромина [2]. Эти препараты отличаются от большинства известных противоопухолевых агентов низкой токсичностью и практически отсутствием угнетающего влияния на кроветворение.

В развитие исследований по поиску новых противоопухолевых средств среди структурных аналогов выше названных препаратов нами предпринят синтез производных бисчетвертичных солей 3,12-диаза-6,9-дiazониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана. Для построения этой системы использована реакция циклокватернизации 1,3-ди(4-бензоилпиперазинил)пропана (I) 1,2-дibромэтаном, в результате которой получен дибромид II с выходом 70 %. Кипячение этого соединения в 10 % HBr приводит к гидролизу N-бензоильных групп с образованием дигидробромида бисчетвертичной соли III с выходом 98 %.

Реакцией соли III с рассчитанным количеством LiOH в водном растворе получено бисчетвертичное соединение IV с выходом 75 – 78 %. При увеличении количества LiOH происходят деструктивные изменения диспиротрициклической системы и образование дибромида IV не наблюдается.



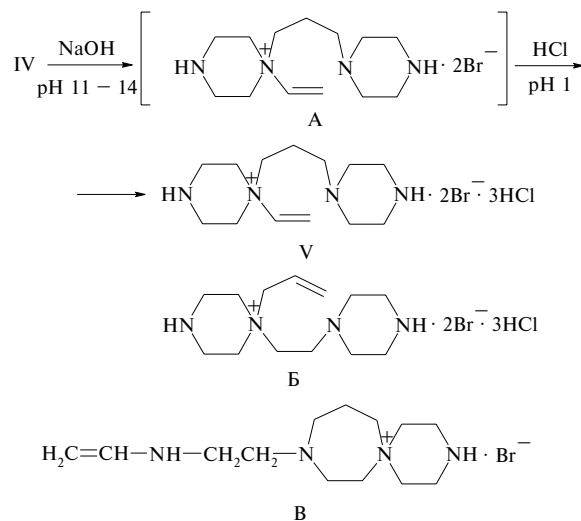
Применение LiOH для связывания HBr, а не гидроксидом других щелочных металлов, обусловлено, как и в случае аналогичных производных диспиротрипиперазиния [2], лучшей растворимостью образующегося в процессе реакции бромида лития в метаноле или

* Сообщение 55 из серии “Исследование азот- и серосодержащих гетероциклов”.

ацетоне по сравнению с бромидами натрия и калия. Это обстоятельство имеет немаловажное значение для очистки дибромида IV. Последний практически нерастворим в органических растворителях, но хорошо растворим в воде. Поэтому для получения соединения IV в индивидуальном состоянии оказалось приемлемым лишь многократное его переосаждение из водных концентрированных растворов метанолом, этанолом или ацетоном.

С целью выяснения характера превращений дибромида IV под действием избытка щелочей нами было изучено поведение этого соединения в водно-щелочной среде с использованием ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии. При этом обнаружено, что при pH 11 – 14 диспиротрициклическая система IV претерпевает Гофмановское расщепление с образованием бромида 4-винил-4-[(пиперазинил-4)пропил]пиперазиния (A).

При подкислении реакционной массы конц. HCl до pH 1 с последующим осаждением ацетоном был выделен тригидрохлорид этого бромида (V). Последний был также получен препаративно с выходом 80 % путем обработки дибромида IV 3н. раствором NaOH в течение 48 ч при 20 – 22 °С с последующим подкислением конц. HCl и осаждением ацетоном.



Для продукта Гофмановского расщепления IV возможными структурами, кроме A, могли быть структуры B и B'. Выбор между этими структурами в пользу A сделан на основании ЯМР ^1H и ^{13}C -спектров. Так, в спектре ЯМР ^1H соединения V, помимо сигналов протонов группы C–CH₂–C (при δ 2,32 м.д.) и группы N–CH₂–C (в области δ 3,3 – 4,35 м.д.), наблюдаются сигналы протонов группы N⁺–CH=CH₂ — три квартета: δ 6,02; 6,34 и 6,14 м.д., причем последний сигнал

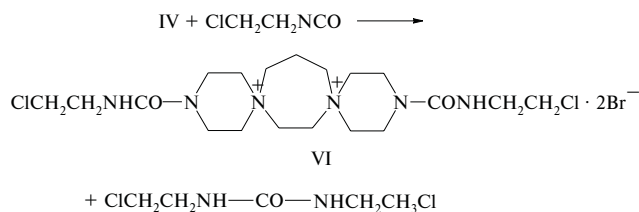
сильно уширен вследствие магнитных характеристик четвертичного атома азота. В спектре ЯМР ^{13}C соединения V атомам углерода группы $\text{N}^+-\text{CH}=\text{CH}_2$ отвечают сигналы: δ 135,0 (CH) и 121,1 м.д. (CH_2). В спектре наблюдаются также сигнал углерода $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$ при δ 180 м.д и 6 сигналов углеродов групп $\text{N}-\text{CH}_2$, причем 4 из них значительно интенсивнее двух других.

Как уже указывалось, в спектре ЯМР ^1H соединения V сигнал каждого из трех протонов группы $\text{CH}=\text{CH}_2$ представляет собой кваттет, что хорошо согласуется со структурой А. Для структуры Б следовало бы ожидать более высокой мультиплетности сигнала протона группы $-\text{HC}=\text{}$, находящейся во фрагменте $-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$, поэтому структура Б может быть отвергнута. Наличие в спектре ЯМР ^{13}C соединения V всего лишь 6 сигналов, отвечающих атомам углерода группы $\text{N}-\text{CH}_2$, указывает на сохранение в продукте гофмановского расщепления 4-х пар химически эквивалентных углеродных атомов. С этим выводом согласуется и сопоставление относительных интенсивностей сигналов в спектре ЯМР ^{13}C . Следовательно, структура В, в которой имеются лишь две пары химически эквивалентных атомов углерода, также может быть исключена.

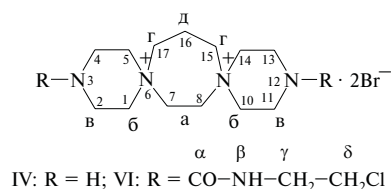
Впервые процесс расщепления центрального цикла диспиросистемы по Гофману был обнаружен на примере диспиротрипиперазиния [3]. Особенностью этого процесса является его обратимость: при переходе к кислым средам продукт гофмановского расщепления рециклизуется в диспиросистему. Соединение V подобными свойствами не обладает и довольно устойчиво при всех значениях рН. Очевидно, возможность или невозможность рециклизации зависит как от электронных, так и от стерических факторов.

Выяснив условия синтеза и очистки дибромида IV, мы далее исследовали его взаимодействие с 2-хлорэтилизоцианатом с целью получения соединения VI, представляющего интерес для изучения на противоопухолевую активность. В связи с тем, что 2-хлорэтилизоцианат использовался в виде 20 % толуольного или ксилольного раствора, в котором дибромид IV практически нерастворим, реакцию проводили в смеси толуол – вода или ксилол — вода при 18 – 20 °С. В этих условиях соединение VI по мере его образования выпадало в осадок и образование побочных продуктов вследствие гидролиза лабильных 2-хлорэтильных групп в 2-гидроксиэтильные, а также 2-хлоризоцианата в 1,3-(2-хлорэтил)мочевину) сводилось к минимуму. Очистка технического продукта VI достигается его пересаживанием из водного раствора охлажденными метанолом или ацетоном. Соединение VI выпадало в осадок, а 1,3-(2-хлорэтил)мочевина переходила в метанол или ацетон.

Строение соединения VI подтверждено данными элементного анализа и наличием в его ИК-спектре полос поглощения групп CO и NH амида при 1630 см^{-1} и 3360 см^{-1} , соответственно.



Эффективным методом исследования строения дибромида IV и его производного VI является спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C . Так, в молекулах соединений IV, VI и близких к ним по структуре веществ можно выделить для диспиросистемы пять групп магнитно-неэквивалентных ядер, обозначенных а, б, в, г, д:



Сигналы протонов центрального гексагидродиазепинового цикла практически близки для соединений IV и VI: δ Ha — 4,15 м.д. и 4,21 м.д., соответственно, т.е. наличие или отсутствие при концевых атомах азота боковых заместителей не сказывается на величине химических сдвигов протонов Ha. Малое различие в химических сдвигах характерно также и для сигналов Hг (3,90 и 3,93 м.д.), Hd (2,49 и 2,50 м.д.), а также для сигналов Hб пиперазинового цикла (3,69 и 3,79 м.д.). В то же время сигнал Hв при переходе от соединения IV к соединению VI смещается на 0,5 м.д. в слабополярную область: δ 3,23 м.д. в соединении IV и 3,73 м.д. в соединении VI, — что связано с электроноакцепторными свойствами карбоамидной группы.

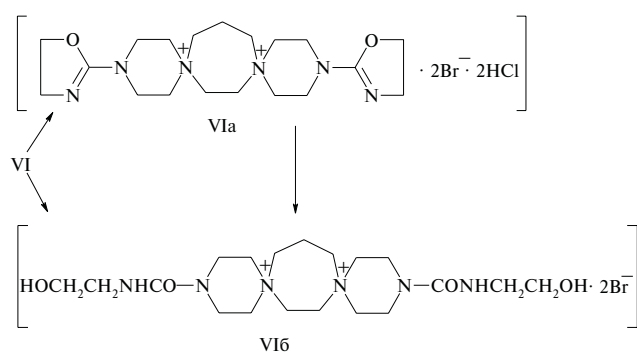
Следует отметить, что протоны трициклической системы соединений IV и VI наблюдаются в виде уширенных сигналов. Это связано с конформационной мобильностью гетероциклических остатков: при повышении температуры сигналы сужаются. В то же время сигналы боковых заместителей в соединении VI наблюдаются в виде узких линий (H_δ 3,65 м.д. и H_γ 3,52 м.д.). Значения химических сдвигов в спектре ЯМР ^{13}C для углеродных атомов а – д в дибромиде IV следующие δ , м.д.: Ca 61,2; Cб 61,1; Cв 38,4; Cг 54,4; Cд 50,3.

При исследовании свойств соединения VI было установлено, что его 2 – 3 % растворы не изменяются при выдержке в течение 3 – 4 ч при 18 – 20 °С. В спектре ЯМР ^1H таких растворов обнаруживаются лишь сигналы исходного соединения VI. При нагревании водного раствора соединения VI в течение 10 – 15 мин при 80 – 100 °С в спектре ЯМР ^1H , наряду с сигналами неизмененного вещества VI, появляются сигналы продуктов превращения его боковых цепочек. Так, обнаруживаются сигналы при 4,0 и 4,9 м.д. с КССВ 8 Гц, которые, в соответствии с данными [4], отнесены к протонам метиленовых групп дигидрооксазольного цикла. Кроме того, при длительном нагревании водно-

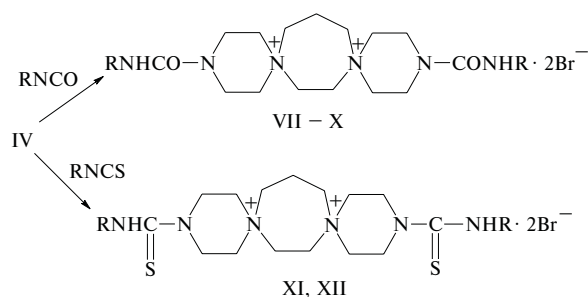
го раствора соединения VI появляются триплеты 3,64 м.д. и 3,32 м.д. с КССВ 5,7 Гц, которые были отнесены соответственно к метиленовым протонам H_γ и H_δ 2-гидроксиэтилкарбамоильных остатков.

Таким образом, на основании данных ЯМР ¹H спектроскопии продуктам превращения VI в водных растворах можно приписать строение VIa и VIб.

Полученные результаты позволяют полагать, что соединение VI в водных растворах претерпевает внутримолекулярную циклизацию в производное VIa, которое далее гидролизует в соединении VIб. Этот процесс может идти параллельно с превращением соединения VI в VIб. Выделить соединения VIa и VIб в индивидуальном виде нам не удалось. Несмотря на варьирование условий проведения этой реакции во всех случаях образовывалась смесь веществ VI, VIa и VIб.



Условия, найденные для получения соединения VI, оказались приемлемыми для реакций дибромид IV с алкил- и арилизоцианатами. При этом были получены дикарбамоильные производные VII – X. Их строение подтверждено наличием в ИК-спектрах полос поглощения групп CO и NH амида при 1630 – 1640 см⁻¹ и 3280 – 3360 см⁻¹, соответственно.



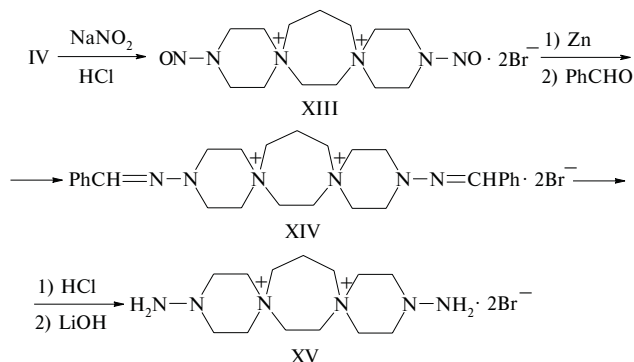
VII, R = Me; VIII, R = C₆H₁₁; IX, R = 3-Cl-4-OCH₃-C₆H₃; X, R = 3,4-Cl₂C₆H₃; XI, R = 4-ClC₆H₄; XII, R = 4-BrC₆H₄.

Реакцией дибромид IV с арилизоцианатами в водно-толуольной среде при 60 – 70 °С были получены соединения XI и XII. В ИК-спектрах этих веществ обнаруживаются полосы поглощения тиоамидного фрагмента при 1530 и 3370 – 3380 см⁻¹, что согласуется с их структурой.

Далее было установлено, что взаимодействие дибромид IV с нитратом натрия в среде HCl дает 3,12-динитропроизводное XIII. Его восстановление цинком в уксусной кислоте с последующей обработкой продукта реакции бензальдегидом приводит к получе-

нию 3,12-ди(бензальмино)-замещенного XIV. Нагревание соединения XIV с HCl дает дигидрохлорид 3,12-диаминопроизводного бисчетвертичной соли, который, без выделения в чистом виде, обработкой гидроксидом лития был переведен в бисчетвертичную соль XV.

Строение веществ XIII – XV контролировалось наличием в их ИК-спектрах полос поглощения функциональных групп: для соединения XIII — группы NO при 1460 см⁻¹, для XIV — группы C=N при 1660 см⁻¹, для XV — группы NH₂ при 3360, 3450 см⁻¹.



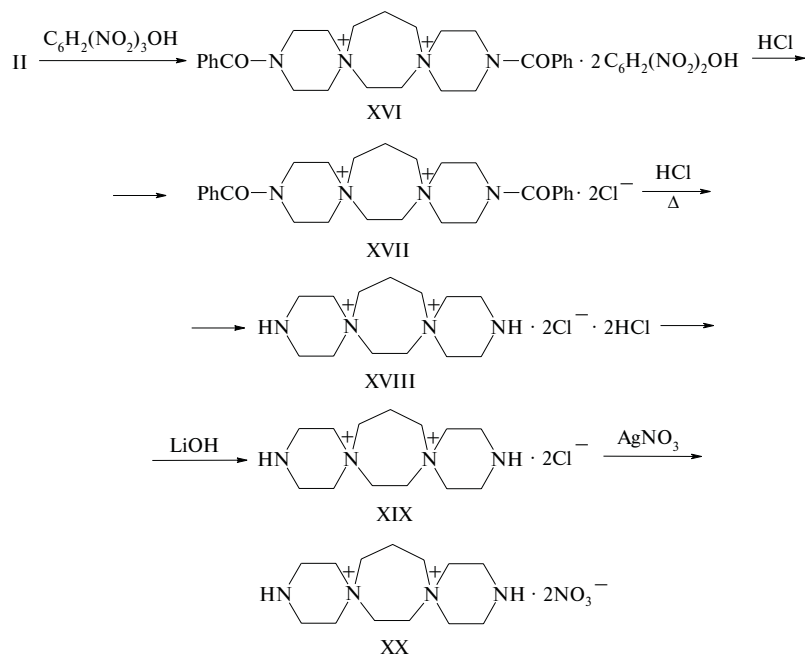
Для биологических исследований представляло интерес получить четвертичные соли диспиросистемы IV, содержащие в качестве аниона Cl⁻ и NO₃⁻ вместо Br⁻.

Было установлено, что замену броманиона в соединении IV на другие анионы удобнее проводить с предварительной защитой атомов азота в положениях 3,12 от протонирования. В качестве защитной группы была выбрана бензоильная группа, поскольку на примере дибромид II нами уже были отработаны условия удаления этой группы.

При обработке дибромид дибензоильного соединения II пикриновой кислотой в водном растворе в присутствии NaHCO₃ был выделен трудно растворимый в холодной воде дипикрат XVI. Разложение последнего под действием 18 % HCl приводит к образованию дихлорида XVII. Кипячение этого соединения с концентрированной HCl дает дигидрохлорид дихлорида XVIII, при обработке которого LiOH (в условиях синтеза соединения IV) был получен дихлорид XIX. Из этого соединения обменной реакцией с нитратом серебра получен динитрат XX.

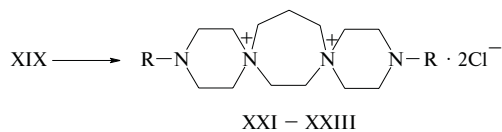
Далее для сравнительного биологического изучения нами были получены производные дихлорида XIX — соединения XXI – XXIII, содержащие при концевых атомах азота те же канцеролитические группы, что и в молекулах проспидина и спиробромина [1, 2].

С этой целью реакцией дихлорида XIX с хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты было получено 3,12-ди(β-бромпропионил)-производное XXI; а реакцией с эпихлоргидрином — 3,12-ди(3-хлор-2-гидроксипропил)-производное XXII. Если последнюю реакцию проводить в присутствии LiOH (pH 9 – 10), то образуется 3,12-ди-(2,3-эпоксипропил)-производ-

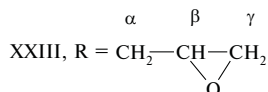


ное XXIII. Соединение XXIII было получено также при обработке 3,12-ди(3-хлор-2-гидроксипропил)-производного XXII водным раствором LiOH при pH 10.

Получение соединений XXI – XXIII в аналитически чистом состоянии достигается многократным пересаживанием их из водных растворов метанолом или ацетоном.



XXI, R = COCH₂CH₂Br; XXII, R = CH₂CH(OH)CH₂Cl;



Строение соединений XXI – XXIII подтверждено данными ИК-спектров. Так, в спектре соединения XXI обнаруживается полоса поглощения группы N-CO при 1630 см⁻¹; в спектре XXII — группы OH при 3490 см⁻¹; в спектре XXIII — эпоксидной группы при 1660 см⁻¹.

В ЯМР ¹H спектре соединения XXIII имеются сигналы протонов диспиросистемы и сигналы протонов боковых цепочек при 2,40 и 3,09 (H_α); 3,28 (H_β); 2,70 и 2,55 м.д. (H_γ), что находится в соответствии со структурой этого вещества.

При биологическом изучении производных 3,12-диаза-6,9-диазониадиспиро[5.2.5]гептадекана обнаружено, что 3,12-ди(2-хлорэтилкарбамоил)-замещенное VI и 3,12-ди(2-бромпропионил)-производное XXI при внутривенном введении в переносимых дозах обладают высокой противоопухолевой активностью. Так, соединение VI тормозило рост саркомы Иенсена на 90 %, саркомы М-1 на 63 %, меланомы В-16 на 95 %, карциномы 755 — на 70 % и проявило умерен-

ное противолейкемическое действие в отношении лейкемии Р-388 и L1210.

Соединение XXI тормозит рост саркомы Иенсена на 97 %, саркомы М-1 на 70 %, меланомы В-16 на 50 %. Однако соединения VI и XXI по своей активности не превосходят препараты спирибромин и проспидин и вследствие этого более подробно не исследовались.

Соединения VII – X, содержащие в положениях 3 и 12 алкил- и арилкарбамоильные группы, оказывают слабое противоопухолевое действие, соединения XI и XII, имеющие в положениях 3 и 12 арилтиокарбамоильные группы, а также 3,12-динитрозо- и 3,12-диамино-производные XIII и XV, не проявляют активности.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений получены на спектрометре Perkin – Elmer в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в D₂O на приборе Varian XL-200, внутренний стандарт – диоксан (δ_{1H} 3,70, δ_{13C} 67,4).

Физико-химические характеристики полученных соединений приведены в таблице.

Данные элементного анализа соединений IV, VII, XII и XIV — на С, Н, Br, N; VI и XXI — на С, Н, Br, Cl, N; V, VIII, XI, XIII, XV и XX — на С, Н, N; IX, X и XXIII — на С, Н; XVI — на N; XVII — XIX и XXII — на H₂O соответствуют расчетным значениям.

1,3-Ди(4-бензоилпиперазинил)пропан (I). Получают взаимодействием N-бензоилпиперазина с 1,3-дибромпропаном по методу [5].

Дибромид 3,12-дибензоил-3,12-диаза-6,9-диазониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (II). Раствор 5,4 г (12,8 ммоль) соединения I в 15 мл 1,2-дибромэтана нагревают 6 ч при 115 – 120 °С, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Получают 5,4 г соединения II.

Дигидробромид дибромид 3,12-диаза-6,9-диазониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (III). Смесь 5,4 г соединения II и 34 мл 10 % HBr кипятят 2 ч, кислоту отгоняют в вакууме досуха, остаток растирают с ацетоном, отфильтровывают, сушат. Получают 5 г соединения III.

Дибромид 3,12-диаза-6,9-диазониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (IV). К раствору 5,62 г (10 ммоль) соединения III в 10 мл воды, охлажденному до –3 °С, прибавляют 0,24 г (10 ммоль) LiOH. Смесь перемешивают 30 мин при 0 °С, добавляют 20 мл охлажденного метанола, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают метанолом, сушат. Получают 2,7 г соединения IV. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м.д.: 4,14 (7,8 — H); 3,69 (5,10 — H); 3,23 (4,11 — H); 3,90 (15,17 — H); 2,49 (16 — H). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ, м.д.: 61,2 — Сд; 61,1 — Сб; 38,5 — Св; 54,4 — Сг; 50,3 — Сд.

Тригидрохлорид бромид 4-винил-4-(пиперазин-4-пропилпиперазиния (V). Смесь 4,5 г (11 ммоль) соединения IV и 1,1 г (28 ммоль) NaOH в 100 мл воды выдерживают 48 ч при 20 °С, подкисляют конц. HCl до pH 1, добавляют 60 – 70 мл охлажденного ацетона. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 3,6 г соединения V. Бесцветные кристаллы, растворимые в воде, малорастворимые в органических растворителях. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м.д.: 2,32 (C–CH₂–C); 3,30 – 4,35 (N–CH₂–C); 6,02, 6,03, 6,14 (–CH₂–CH₂–).

Дибромид 3,12-ди(2-хлорэтилкарбамоил)-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (VI). К раствору 4,0 г (10 ммоль) соединения IV в 8 мл воды прибавляют при энергичном перемешивании раствор 4,2 г (40 ммоль) 2-хлорэтилизотиоцианата в 22 мл толуола. Смесь перемешивают 3 ч при 18 – 20 °С, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 5,2 г соединения VI. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м.д.: 4,21 (7,8-H); 3,79 (5,10-H); 3,73 (4,11-H); 3,93 (15,17-H); 2,50 (16-H); 3,65 (H_α); 3,52 (H_β).

Дибромид 3,12-ди(метилкарбамоил)-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (VII). К раствору 2 г (5 ммоль) соединения IV в 4 мл воды прибавляют при перемешивании 1,1 г (20 ммоль) метилизотиоцианата в 10 мл толуола. Смесь перемешивают 4 ч при 18 – 20 °С, прибавляют 20 мл ацетона, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 2,3 г соединения VII.

Дибромид 3,12-ди(циклогексилкарбамоил)-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (VIII). К раствору 4 г (10 ммоль) соединения IV в 8 мл воды прибавляют при перемешивании 4,8 г (4 ммоль) циклогексизотиоцианата в 40 мл толуола. Смесь перемешивают 3 ч при 25 – 30 °С, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают метанолом, сушат. Получают 5,4 г соединения VIII.

Дибромид 3,12-ди[(4-метокси-3-хлорфенил)карбамоил]-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (IX). К раствору 2 г (5 ммоль) дибромиды IV в 4 мл воды прибавляют раствор 1,8 г (10 ммоль) (4-метокси-3-хлорфенил)изотиоцианата в смеси 20 мл толуола и 10 мл этанола. Смесь перемешивают 4 ч при 20 °С, прибавляют 60 мл ацетона, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 2,2 г соединения IX.

Дибромид 3,12-ди[(3,4-дихлорфенил)карбамоил]-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (X). К раствору 2 г (5 ммоль) дибромиды IV в 5 мл воды прибавляют раствор 1,9 г (ммоль) 3,4-дихлорфенилизотиоцианата в 20 мл смеси вода – этанол – толуол, 1:1:2; реакцию массу перемешивают 5 ч при 20 °С, прибавляют 70 мл ацетона, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 1 г соединения X.

Дибромид 3,12-ди(4-хлорфенил)гиокарбамоил-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (XI). К раствору 2 г (5 ммоль) дибромиды IV в 5 мл воды прибавляют раствор 3,4 г (20 ммоль) 4-хлорфе-

Характеристики синтезированных соединений*

Соединение	Брутто – формула	Т.пл., °С	ИК-спектр, ν, см ⁻¹	Выход, %
II	C ₂₇ H ₃₆ Br ₂ N ₄ O ₂	290 – 292**	1640	70
III	C ₁₃ H ₂₈ Br ₂ N ₄ · 2HBr	262 – 264***	3350	98
IV	C ₁₃ H ₂₈ Br ₂ N ₄	264 – 266	1630, 3360	65
V	C ₁₃ H ₂₇ BrN ₄ O ₂ · 3HCl	70	2400 – 2500, 3360	80
VI	C ₁₉ H ₃₆ Br ₂ Cl ₂ N ₆ O ₂	248 – 250	1630, 3360	85
VII	C ₁₇ H ₃₄ Br ₂ N ₆ O ₂	260 – 262	1630, 3360	89
VIII	C ₂₇ H ₅₀ Br ₂ N ₆ O ₅ · H ₂ O	290 – 292	1625, 3320	83
IX	C ₂₉ H ₄₀ Br ₂ Cl ₂ N ₆ O ₄	240 – 243	1630, 3360	58
X	C ₂₇ H ₃₄ Br ₂ Cl ₄ N ₆ O ₂	245 – 246	1640, 3280	26
XI	C ₂₇ H ₃₀ Br ₂ Cl ₂ N ₆ S ₂	250 – 252	1530, 3380	49
XII	C ₂₇ H ₃₆ Br ₄ N ₆ S ₂	242 – 245	1530, 3370	39
XIII	C ₁₃ H ₂₆ Br ₂ N ₆ O ₂	240 – 243	1460	83
XIV	C ₂₇ H ₃₈ Br ₂ N ₆	250 – 252	1680	51
XV	C ₁₃ H ₃₀ Br ₂ N ₆	259 – 260	3320, 3450	52
XVI	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₂ · 2C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	260 – 264	1630	60
XVII	C ₂₇ H ₃₆ Cl ₂ N ₄ O ₂	230	1630	92
XVIII	C ₁₃ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ · 2HCl · H ₂ O	252 – 254	3340	50
XIX	C ₁₃ H ₂₈ Cl ₂ N ₄	240 – 242	3360	67
XX	C ₁₃ H ₂₈ N ₆ O ₆	217 – 219	3360	77
XXI	C ₁₉ H ₃₄ Br ₂ Cl ₂ N ₄ O ₂	235 – 237	1630	70
XXII	C ₁₉ H ₃₈ Cl ₄ N ₄ O ₂	237 – 239	3460	67
XXIII	C ₁₉ H ₃₆ Cl ₂ N ₄ O ₂	239 – 240	1660	55, 60

* Для анализа соединения очищены: II — перекристаллизацией из водного этанола; III, VI – X, XVIII – XXII — пересаживанием из воды метанолом или ацетоном; XI, XII — пересаживанием из воды смесью ДМФА – ацетон 1:1; XIII – XV — перекристаллизацией из воды.

** По данным [5] Т.пл. 293 – 295 °С.

*** По данным [5] Т.пл. 262 – 264 °С.

нилизотиоцианата в 20 мл толуола. Смесь перемешивают 4 ч при 50 °С, охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 1,8 г соединения XI. Аналогично получено соединение XII.

Дибромид 3,12-динитрозо-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (XIII). К раствору 2 г (5 ммоль) дибромиды IV в 4 мл воды прибавляют при 0 – 5 °С 1 мл 36 % HCl и раствор 0,7 г (10 ммоль) нитрита натрия в 3 мл воды. Смесь перемешивают 4 ч при 20 °С, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1,9 г соединения XIII.

Дибромид 3,12-ди(бензальмино)-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (XIV). К раствору 4,2 г (9,2 ммоль) соединения XIII в смеси 8 мл ледяной уксусной кислоты и 11 мл воды прибавляют при 35 – 40 °С небольшими порциями 3,3 г цинковой пыли. Смесь перемешивают 1 ч при 40 °С, охлаждают, фильтруют. К фильтрату прибавляют 2 г (18,8 ммоль) бензальдегида, смесь перемешивают 1 ч, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 2,8 г соединения XIV.

Дибромид 3,12-диамино-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (XV). Смесь 2 г (3 ммоль) соединения XIV и 17 мл 18 % HCl кипятят с одновременной отгонкой бензальдегида. Реакционную массу охлаждают до 10 °С, прибавляют 30 мл метанола. Осадок отфильтровывают, промывают метанолом, сушат. Получают 1,6 г дигидрохлорида соединения XV, который обрабатывают водным раствором 0,26 г (6,2 ммоль) LiOH. Раствор охлаждают до 0 °С, прибавляют 50 мл метанола, осадок отфильтровывают, сушат. Получают 7 г соединения XV.

Дипикрат 3,12-добензоил-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (XVI). К раствору 17,9 г (29,4 ммоль) дибромиды в 720 мл кипящей воды прибавляют горячий раствор 14,7 г (64,4 ммоль) пикриновой кислоты и 5,3 г (63,4 ммоль) NaHCO₃ в 30 мл воды. Смесь перемешивают 30 мин при 95 – 100 °С, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе. Получают 21 г соединения XVI.

Дихлорид 3,12-добензоил-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (XVII). Смесь 21 г (23,2 ммоль) дипикрата XVI и 46 мл 18 % HCl перемешивают 15 мин при 18 – 20 °С, прибавляют 60 мл ацетона, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 11,1 г соединения XVII.

Дигидрохлорид дихлорида 3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (XVIII). Смесь 11,1 г (21,4 ммоль) соединения XVII и 123 мл 36 % HCl кипятят 3 ч, охлаждают до 15 – 20 °С, осадок бензойной кислоты отфильтровывают. К фильтрату прибавляют 100 мл ацетона, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 4,1 г соединения XVIII.

Дихлорид 3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (XIX). К 4,0 г (10 ммоль) соединения XVIII прибавляют раствор 0,45 г (10,7 ммоль) LiOH в

20 мл воды. Смесь перемешивают 20 мин при 0 °С, прибавляют 50 мл метанола, осадок отфильтровывают, промывают метанолом, сушат. Получают 2,2 г соединения XIX.

Динитрат 3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (XX). К раствору 2,12 г (12,5 ммоль) нитрата серебра в 100 мл воды прибавляют 2,0 г (6,4 ммоль) дихлорида XIX. Смесь перемешивают 7 – 10 мин при 18 – 20 °С, осадок хлористого серебра отфильтровывают. К фильтрату прибавляют 100 мл метанола, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают метанолом, сушат. Получают 1,8 г соединения XX.

Дихлорид 3,12-ди(β-бромпропионил)-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (XXI). К раствору 2,1 г (6,4 ммоль) дихлорида XIX в 4 мл воды прибавляют раствор уксуснокислого лития, приготовленного из 0,9 г (15,4 ммоль) уксусной кислоты и раствора 4 г (15,4 ммоль) LiOH в 45 мл воды. Раствор охлаждают до 0 °С, прибавляют 2,5 г (14,6 ммоль) хлорангидрида β-бромпропионовой кислоты, перемешивают 30 мин при 0 °С, прибавляют 50 мл ацетона. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 2,6 г соединения XXI.

Дихлорид 3,12-ди(γ-хлор-β-гидроксипропил)-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (XXII). К раствору 2,0 г (6,4 ммоль) соединения XIX в 4 мл воды прибавляют раствор 1,7 г (19 ммоль) эпихлоргидрина в 4 мл метанола. Смесь перемешивают 3 ч при 20 °С, прибавляют 20 мл ацетона, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 2 г соединения XXII.

Дихлорид 3,12-ди(2,3-эпоксипропил)-3,12-диаза-6,9- diaзониадиспиро[5,2,5,3]гептадекана (XXIII). А. К раствору 2 г (6,4 ммоль) соединения XIX в 4 мл воды прибавляют при 0 °С 5 % раствор LiOH до pH 10 и раствор 1,7 г (19 ммоль) эпихлоргидрина в 4 мл метанола. Смесь перемешивают 10 мин при 0 – 5 °С, прибавляют 20 мл смеси ацетон – метанол, 1:1; выделившийся осадок отфильтровывают, промывают смесью ацетон – метанол сушат. Получают 1,5 г (55 %) соединения XXIII. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м.д.: 4,16 (7,8-H); 3,72 (5,10-H); 3,05 (4,11-H); 3,88 (15,17-H); 2,43 (16-H); 2,49; 3,09 (H_α); 3,28 (H_β); 2,70; 255 (H_γ).

Б. К раствору 3,3 г соединения XXII в 4 мл воды прибавляют LiOH до pH 10. Далее поступают так, как указано в опыте А. Получают 1,7 г (60 %) соединения, XXIII, идентичного с соединением, полученным по методу А.

Экспериментальная биологическая часть

Изучение противоопухолевой активности проведено в опытах на беспородных крысах-самцах с саркомой Иенсена, саркомой М-1, саркомой 45, а также на мышцах-самцах гибридах BDF₁ с меланомой В-16, раком легкого Льюиса, карциномой 755, Р388 и L1210 по методике [6]. Вещества вводились эксперименталь-

ным животным внутривенно в виде водных растворов.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Михалев, В. А. Чернов, М. И. Дорохова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **6**(6), 9 – 14 (1972).
2. Т.С. Сафонова, В. А. Чернов, С. М. Минакова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **17**(5), 626 – 631 (1983).
3. К. Ф. Турчин, Л. Г. Левковская, Н. П. Соловьева и др., *Докл. АН СССР*, **293**(2), 379 – 382 (1987).
4. J. W. Lown and S. M. S. Chauhan, *J. Med. Chem.*, **24**(3), 270 – 279 (1981).
5. М. И. Дорохова, В. А. Чернов, С. М. Минакова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **10**(2), 36 – 43 (1976).
6. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медгиз, Москва, (1959), сс. 315 – 320.

Поступила 01.04.02.