

Синтезы некоторых тетразамещенных этилендиаминов

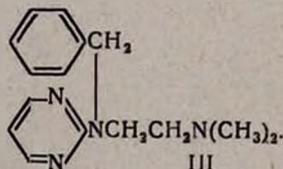
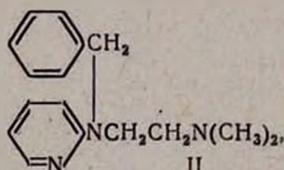
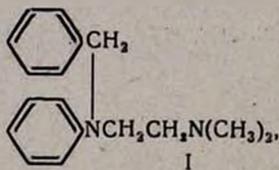
А. А. Ароян и М. А. Ирадян

Взаимодействием анилина с алкоксибензилхлоридами получено 8 4-алкоксибензилфениламинов. С целью испытания антигистаминных свойств взаимодействием алкоксибензилфениламинов с диалкиламиноалкилхлоридами в присутствии амида натрия синтезировано 16 тетразамещенных этилендиаминов. Цианэтилированием 4-алкоксибензилфениламинов акрилонитрилом в среде уксусной кислоты синтезировано 4 N-β-цианэтил-N-4-алкоксибензиланилина.

В течение последних десятилетий значительно возрос интерес к гистамину. Были проведены многочисленные исследования с целью выяснения его роли в организме. Участие гистамина в патогенезе многих болезней послужило причиной поисков средств, предотвращающих действие гистамина на организм [1].

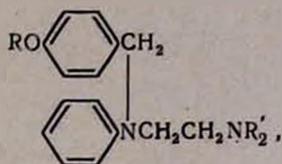
Впервые антигистаминные свойства были обнаружены у некоторых аминокислот (аргинин, гистидин, цистеин), у провитамина А (каротин), β-иона, цитраля [2]. Начиная с 1937 года был синтезирован ряд веществ, обладающих антигистаминной активностью, в большинстве являющихся производными этилендиамина.

При изучении литературы по вопросу связи химической структуры с антигистаминной активностью этих соединений выясняется, что все сравнительно активные антигистаминные соединения содержат бензильную группу; так например: антерган (I) (N-бензил-N-фенил-N',N'-диметилэтилендиамин), пирибензамин (II) (N-бензил-N-2-пиридил-N',N'-диметилэтилендиамин); гетерамин (III) (N-бензил-N-2-пиримидил-N',N'-диметилэтилендиамин) [3].



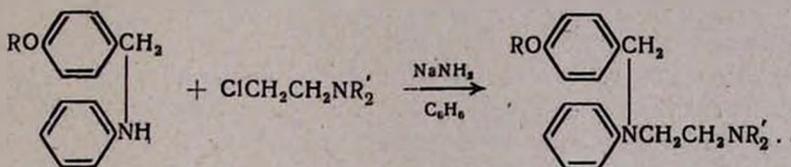
Введение в *п*-положение бензильного радикала метоксильной группы значительно увеличивает антигистаминную активность препаратов. Так, *п*-метоксибензильные аналоги пирибензамина (неоантерган) и гетерамина (неогетерамин) значительно превосходят по своей активности соответствующие бензильные производные [4].

Исходя из этих данных, мы предприняли синтез ряда замещенных этилендиаминов, содержащих алкоксибензильные радикалы с общей формулой:



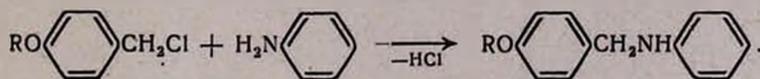
$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{изо-C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{изо-C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{изо-C}_5\text{H}_{11}$; $R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$.

Синтез этих соединений проведен взаимодействием соответствующих 4-алкоксибензилфениламинов со свежеприготовленными диалкиламиноэтилхлоридами в присутствии амида натрия в среде абсолютного бензола:



Выходы составляют 50—55 %, причем, очень важно качество амида натрия. В отдельных синтезах амид натрия мы готовили непосредственно перед опытом действием натрия на жидкий аммиак в присутствии нескольких кристаллов нитрата трехвалентного железа; при этом выходы конечных диаминов увеличиваются на 5—6 %.

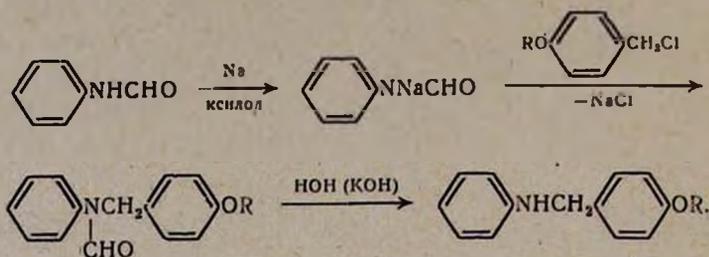
Исходные продукты для синтеза замещенных этилендиаминов 4-алкоксибензилфениламины синтезированы взаимодействием анилина с 4-алкоксибензилхлоридами:



Если при этом использовать эквивалентные количества исходных продуктов, то выходы алкоксибензилфениламинов составляют всего 20—25 %. Это объясняется большой реакционной способностью алкоксибензилхлоридов, в результате чего получается также и значительное количество *N*-бис-*n*-алкоксибензилзамещенных анилинов. Лучшие результаты получаются, когда анилин и 4-алкоксибензилхлорид применяются в соотношении 4:1; при этом выходы вторичных аминов составляют 60—70 %. Получение непрореагировавшего анилина обратно и возможность использовать его вторично делают этот метод более выгодным.

Синтез 4-алкоксибензилфениламинов был проведен нами также по схеме, исключающей возможность получения третичного амина. В среде абсолютного ксилола действием на форманилид натрием получается его натриевое производное. Последнее действием 4-алкоксибензилхлоридов

переводят в N-4-алкоксибензилформанилиды. В этой стадии выход составляет 30%. Гидролиз дизамещенного формамида 30%-ным раствором едкого кали приводит к вторичному амину с выходом 80—82%:

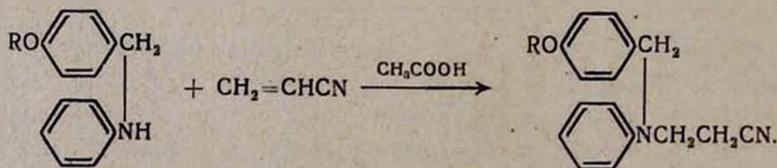


Сравнение физико-химических свойств и ИК-спектров полученных соединений и аминов, синтезированных непосредственным воздействием анилина на 4-алкоксибензилхлориды, показывает идентичность этих соединений.

Интересно отметить, что если первую стадию этой реакции проводить в среде абсолютного спирта или в смеси ксилола с небольшим количеством спирта, то вместо дизамещенного формамида получают 4-алкоксибензилэтиловые эфиры. Такое поведение 4-алкоксибензилхлоридов в среде этанола в присутствии веществ, создающих даже весьма слабую щелочную реакцию, наблюдается в некоторых других реакциях; в частности при получении нитрилов действием цианистого натрия или калия, в малоновом и ацетоуксусном синтезах и т. д. [5].

Синтезированные этилендиамины представляют собой густые, желтые жидкости. Для проведения фармакологических испытаний действием эфирного раствора хлористого водорода получены их хлоргидраты; элементарный анализ этих солей показывает, что они являются монохлоргидратами.

4-Алкоксибензилфениламины использованы нами также в реакции цианэтилирования. Для этой цели они введены во взаимодействие с акрилонитрилом в среде уксусной кислоты:



Выходы аминонитрилов составляют 55—60%.

Экспериментальная часть

4-Алкоксибензилфениламины. Смесь 74,4 г (0,8 моля) анилина и 0,2 моля 4-алкоксибензилхлорида [6] нагревают на водяной бане в течение 6—8 часов, затем приливают 100 мл 10%-ного раствора едкого натра. Выделившийся маслянистый слой отделяют, а водный экстрагируют

эфиром. Последний присоединяют к основному продукту и высушивают над прокаленным сернокислым натрием. Отгоняют растворитель, и остаток перегоняют в вакууме. Формулы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы полученных 4-алкоксибензилфениламинов приведены в таблице 1.

N-4-Метоксибензилформанилид. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 100 мл абсолютного ксилола, 16,5 г (0,135 моля) форманилида и нагревают до его растворения. Затем маленькими кусочками прибавляют 3,7 г (0,16 г-ат) натрия, при перемешивании нагревают на водяной бане до растворения последнего и из капельной воронки приливают 25,7 г (0,16 моля) 4-метоксибензилхлорида. Нагревание на водяной бане и перемешивание продолжают еще 5—6 часов, после чего приливают 50 мл воды, маслянистый слой экстрагируют эфиром, высушивают над прокаленным сульфатом натрия, и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. N-4-Метоксибензилформанилид перегоняется при 193—195°/1 мм. Выход 30,7%; d_4^{20} 1,1580; n_D^{20} 1,5939. M_{RD} найдено 70,52; вычислено 69,23. Найдено %: С 74,42; Н 6,10; N 5,62. $C_{13}H_{15}NO_2$. Вычислено %: С 74,66; Н 6,26; N 5,80.

N-4-Этоксibenзилформанилид получен аналогичным образом из форманилида, натрия и 4-этоксibenзилхлорида. Т. кип. 206—208/1 мм. Выход 38,2%; d_4^{20} 1,1296; n_D^{20} 1,5882. M_{RD} найдено 76,09, вычислено 73,85. Найдено %: С 75,09; Н 6,56; N 5,25. $C_{16}H_{17}NO_2$. Вычислено %: С 75,26; Н 6,71; N 5,48.

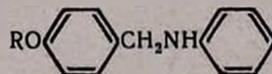
Гидролиз N-4-алкоксибензилформанилидов. Смесь 70 мл 30%-ного раствора едкого кали и 0,12 моля N-4-алкоксибензилформанилида кипятят в течение 15—20 часов. Затем экстрагируют маслянистый слой эфиром, эфирный раствор высушивают над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

4-Метоксибензилфениламин перегоняется при 172—175°/1 мм. Выход 80,1%; т. пл. 56—57°.

4-Этоксibenзилфениламин перегоняется при 187—189°/4 мм. Выход 81,3%; т. пл. 63—64°.

N-4-Алкоксибензил-N-фенил-N',N'-диалкилетиленидиамины. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 60 мл абсолютного бензола, 6,2 г (0,16 моля) измельченного амида натрия, 0,06 моля 4-алкоксибензилфениламина и при перемешивании из капельной воронки приливают 0,1 моля свежеперегнанного диалкиламиноэтилхлорида. Смесь перемешивают и нагревают на водяной бане в течение 10—12 часов. По охлаждении из капельной воронки осторожно приливают 30 мл воды, отделяют бензольный слой, а водный несколько раз экстрагируют бензолом. Бензольные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель в вакууме водоструйного насоса, а остаток перегоняют в вакууме.

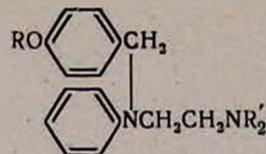
Таблица 1



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		А н а л и з в %						Т. пл. хлор- гидрата в °С
							найдено	вычислено	С		Н		N		
									найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH ₃ *	77,4	175—178/2	59	C ₁₄ H ₁₅ ON	—	—	—	—	79,19	78,83	7,40	7,08	6,87	6,58	155—156
C ₂ H ₅ **	67,3	180—183/3	65	C ₁₅ H ₁₇ ON	—	—	—	—	79,30	79,29	7,42	7,54	6,79	6,21	142—143
C ₃ H ₇	76,4	189—192/3	69	C ₁₆ H ₁₉ ON	—	—	—	—	79,34	79,64	8,18	7,93	5,98	5,80	148—149
изо-C ₃ H ₇	63,6	181—182/2	43	C ₁₆ H ₁₉ ON	1,0652	1,5853	75,96	75,22	80,13	79,64	8,37	7,93	5,97	5,80	179—180
C ₄ H ₉	68,3	195—198/3	—	C ₁₇ H ₂₁ ON	1,0630	1,5787	79,58	78,75	79,66	79,96	8,00	8,29	5,23	5,48	150—151
изо-C ₄ H ₉	67,0	190—193/3	47	C ₁₇ H ₂₁ ON	—	—	—	—	80,42	79,96	8,55	8,29	5,81	5,48	146—147
C ₅ H ₁₁	56,4	201—204/3	—	C ₁₈ H ₂₃ ON	1,0597	1,5720	83,645	83,37	80,57	80,25	8,94	8,60	4,95	5,20	147—148
изо-C ₅ H ₁₁	70,4	197—199/2	—	C ₁₈ H ₂₃ ON	1,0609	1,5730	83,665	83,37	80,50	80,25	8,37	8,60	5,08	5,20	145—146

* По литературным данным [7] т. пл. 64°.

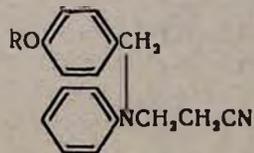
** По литературным данным [8] т. пл. 65°.



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D		Анализ в %						Т. пл. хлор- гидрата в °С
							найдено	вычислено	С		Н		N		
									найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH ₃ ^a	CH ₃	54,8	198—201/3	C ₁₈ H ₂₄ ON ₂	1,0657	1,5808	88,88	89,16	75,58	76,01	8,59	8,50	9,60	9,85	161—162
C ₂ H ₅	CH ₃	53,4	194—197/2	C ₁₉ H ₂₆ ON ₂	1,0456	1,5740	94,18	93,78	76,61	76,47	9,04	8,78	9,40	9,38	177—178
C ₃ H ₇	CH ₃	64,5	205—208/2	C ₂₀ H ₂₈ ON ₂	1,0374	1,5670	98,39	98,40	76,83	76,88	8,66	9,03	9,01	8,96	169—170
изо-C ₃ H ₇	CH ₃	51,6	196—198/1	C ₂₀ H ₂₈ ON ₂	1,0376	1,5632	97,85	98,40	76,56	76,88	9,14	9,03	9,17	8,96	160—161
C ₄ H ₉	CH ₃	54,2	219—222/3	C ₂₁ H ₃₀ ON ₂	1,0089	1,5600	103,02	103,02	77,09	77,25	9,52	9,26	9,12	8,58	164—165
изо-C ₄ H ₉	CH ₃	56,2	202—204/1	C ₂₁ H ₃₀ ON ₂	1,0017	1,5532	103,33	103,02	77,41	77,25	9,05	9,26	8,75	8,58	168—169
C ₅ H ₁₁	CH ₃	53,4	218—220/1	C ₂₂ H ₃₂ ON ₂	1,0051	1,5572	108,96	107,64	77,88	77,60	9,85	9,47	8,05	8,22	—
изо-C ₅ H ₁₁	CH ₃	52,3	217—220/3	C ₂₂ H ₃₂ ON ₂	0,9899	1,5506	110,08	107,64	77,45	77,60	9,22	9,47	8,50	8,22	—
CH ₃	C ₂ H ₅	55,1	202—204/3	C ₂₀ H ₂₈ ON ₂	1,0334	1,5640	98,33	98,40	76,85	76,88	8,67	9,03	9,16	8,96	136—137
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	50,6	209—211/2	C ₂₁ H ₃₀ ON ₂	1,0239	1,5590	102,95	103,02	76,79	77,25	9,10	9,26	8,35	8,58	170—172
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	55,5	205—207/1	C ₂₂ H ₃₂ ON ₂	1,0122	1,5555	107,90	107,64	77,80	77,60	10,17	9,47	8,56	8,22	141—142
изо-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	53,1	208—209/2	C ₂₂ H ₃₂ ON ₂	1,0207	1,5580	107,55	107,64	77,37	77,60	9,35	9,47	8,49	8,22	131—132
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	53,0	223—226/3	C ₂₃ H ₃₄ ON ₂	1,0046	1,5588	113,91	112,26	77,33	77,91	9,60	9,66	8,35	7,90	138—139
изо-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	55,3	202—204/1	C ₂₃ H ₃₄ ON ₂	0,9989	1,5589	113,58	112,26	77,91	77,91	9,29	9,66	8,15	7,90	169—170
C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	61,8	230—233/1	C ₂₄ H ₃₆ ON ₂	0,9977	1,5510	117,86	116,88	77,95	78,24	10,30	9,84	8,07	7,61	—
изо-C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	58,2	227—230/3	C ₂₄ H ₃₆ ON ₂	0,9941	1,5500	118,11	116,88	78,69	78,24	9,91	9,84	7,67	7,61	153—154

^a По литературным данным [9] т. кип. 219—221°/12 мм.

Таблица 3



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		А н а л и з в %						Т. пл. хлор- гидрата в °С
						найдено	вычислено	С		Н		N		
								найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH ₃	64,6	219—222/1	C ₁₇ H ₁₈ ON ₂	1,1290	1,5991	79,73	78,76	76,85	76,66	7,19	6,81	10,35	10,51	124—125
C ₂ H ₅	56,1	226—229/1	C ₁₈ H ₂₀ ON ₂	1,1005	1,5856	82,41	83,41	77,25	77,11	7,19	7,19	10,30	9,99	126—127
C ₃ H ₇	57,4	228—231/1	C ₁₉ H ₂₂ ON ₂	1,0939	1,5772	89,21	88,06	77,90	77,51	7,88	7,53	9,71	9,51	127—129
н-изо-C ₃ H ₇	45,2	227—230/1	C ₁₈ H ₂₂ ON ₂	1,0865	1,5772	89,79	88,06	77,20	77,51	7,60	7,53	9,61	9,51	122—123

При работе со свежеприготовленным амидом натрия поступают следующим образом. Получают амид натрия по известной прописи из 20—25 мл жидкого аммиака и 3,7 г (0,16 г-ат) натрия в присутствии нескольких кристаллов нитрата трехвалентного железа. По испарении при комнатной температуре аммиака приливают 60 мл абсолютного бензола и продолжают опыт по вышеприведенной прописи. Выходы, физико-химические константы и данные элементарного анализа приведены в таблице 2.

N- β -Цианэтил-N-4-алкоксибензиланилины. Смесь 0,1 моля 4-алкоксибензилфениламина, 0,2 моля акрилонитрила и 30 мл ледяной уксусной кислоты нагревают на сплаве Вуда, сохраняя температуру бани 125—130° в течение 6—7 часов. Затем отгоняют избыток акрилонитрила и уксусной кислоты и остаток перегоняют в вакууме.

Формулы, некоторые физико-химические константы и данные элементарного анализа полученных N- β -цианэтил-N-4-алкоксибензиланилинов приведены в таблице 3.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 7 XI 1965

ՄԻ ՔԱՆԻ ՔԱՌԱՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԷՔԻԼԵՆԴԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆՅԵԶ

Հ. Ս. Հառոյան և Մ. Ա. Իրազյան

Ա մ փ ո փ ու մ

Մի շարք հիվանդությունների պաթոգեննեզում հիստամինի մասնակցությունը պատճառ դարձավ, որպեսզի սինթեզվեն որոշ հակահիստամինային միացությունների անվան տակ հայտնի դեղամիջոցներ: Նրանք մի մասն իրենցից ներկայացնում է էթիլէնդիամինի քառատեղակաված ածանցյալներ:

Հիմնվելով օգտագործվող հակահիստամինային միացությունների կառուցվածքի և ակտիվության վերաբերյալ գրականության որոշ տվյալների վրա, մենք նպատակահարմար համարեցինք սինթեզել էթիլէնդիամինի այնպիսի քառատեղակաված ածանցյալներ, որոնք պարունակեն 4-ալկոքսիբենզիլ ռադիկալներ:

Իրեն ելանյութ ծառայող 4-ալկոքսիբենզիլֆենիլամիններ ստացել ենք անիլինի և 4-ալկոքսիբենզիլբրոմիդների անմիջական փոխազդեցությամբ: Այդ ամինները սինթեզել ենք նաև ֆորմանիլիդի նատրիումական ածանցյալի և ալկոքսիբենզիլբրոմիդների փոխազդեցությամբ ու ստացված 4-ալկոքսիբենզիլֆենիլֆորմամիդների հիդրոլիզով:

Քառատեղակաված էթիլէնդիամինները 51,2—55% ալքերով սինթեզել ենք 4-ալկոքսիբենզիլանիլինների և դիալիլամինաէթիլբրոմիդների փոխազդեցությամբ, բենզոլի միջավայրում, նատրիումի ամիդի ներկայությամբ: Ուսումնասիրել ենք նաև ակրիլանիտրիլի միջոցով քացախաթթվի միջավայրում 4-ալկոքսիբենզիլանիլինների ցիանէթիլումը:

Այսպիսով սինթեզել ենք δ 4-ալկոքսիրենզիրանիլիններ, 16 բառատեղակալված էթիլենդիամիններ և 4 ցիանէթիլ ալկոքսիրենզիրանիլիններ, որոնց ֆորմուլաները բերված են աղյուսակում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Drogstodt, Am. J. Physiol., 102, 512 (1932); J. Pharmacol., 57, 419 (1936).
2. S. Edlbauer, P. Jucker, Z. physiol. Chem., 247, 63 (1937); С. Д. Балаховский, Клиническая медицина, 13, 392 (1935); 1, 3 (1941); Бюлл. exper. биологии и мед., т. 19 (1945).
3. P. Chauchard, Rev. sci., 1943, 466; S. Fridleander, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 62, 65 (1946); W. H. Felstone, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 63, 159 (1946).
4. D. Bovet, Compt. rend. soc. biol., 138, 99 (1944); D. Reinhard, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 66, 512 (1947).
5. А. Л. Мнджоян, В. В. Довлатян, Изв. АН АрмССР, ХН, 8, 37 (1955). А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН АрмССР, ХН, 14, 157 (1961).
6. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Научные труды ЕГУ, 36, 21 (1952); А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН АрмССР, ХН, 13, 275 (1960).
7. L. Zechmeister, J. Truka, Ber., 63, 2883 (1930).
8. A. Fritsch, Lieb. Ann., 315, 140 (1901).
9. Английский пат., 604.363 (1948), [С. А., 43, 683с (1949)].