

ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫЕ ЭТИЛЕНДИАМИНЫ
 С 2-АЛКОКСИ-5-ХЛОРБЕНЗИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ

М. А. ИРАДЯН и А. А. АРОЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 27 XII 1968

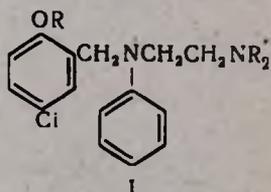
С целью испытания антигистаминных свойств взаимодействием N-(2-алкокси-5-хлорбензил)анилинов с диалкиламиноэтилхлоридами синтезирован ряд тетразамещенных производных этилендиамина. Для изучения влияния удлинения метиленовой цепи на антигистаминную активность синтезирован N-(2-метокси-5-хлорбензил)-N-фенил-N', N'-диметилпропилендиамин.

Табл. 2, библиограф. ссылки 6.

В настоящей работе описан синтез тетразамещенных производных этилендиамина, содержащих в фенильном радикале наряду с алкоксильной группой и хлор. Введение хлора в структуры, обладающие антигистаминной активностью, как правило, приводит к увеличению активности препаратов при незначительном повышении их токсичности.

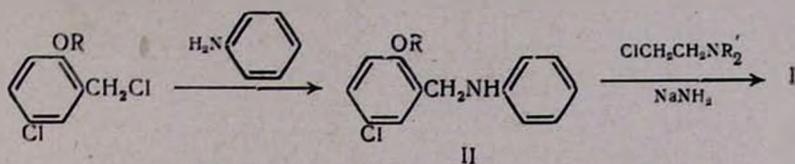
Так, например, введение хлора в тиафеновое кольцо диатрина повышает активность на 125%, по сравнению с антерганом [1]. Введение галоида в пиридиновый или фурановый цикл производных тетразамещенных этилендиаминов также приводит к значительному увеличению активности. То же самое наблюдается и при введении хлора в бензольное кольцо прибензамина [2].

Нами синтезированы соединения с общей формулой (I).

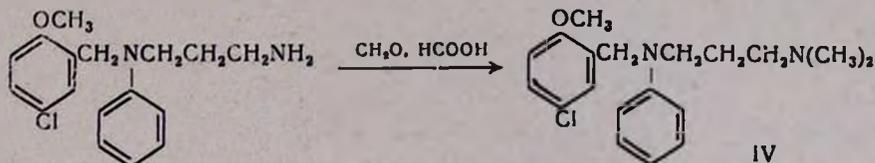
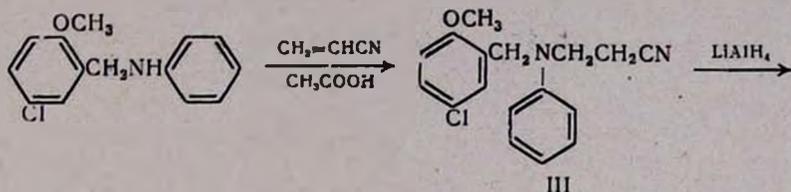


R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, *изо*-C₃H₇, C₄H₉, *изо*-C₄H₉; R'=CH₃, C₂H₅.

Синтез этих соединений осуществлен взаимодействием 2-алкокси-5-хлорбензилфениламинов со свежеперегнанными диалкиламиноэтилхлоридами в присутствии амида натрия в среде абсолютного бензола. Исходные амины синтезированы взаимодействием 2-алкокси-5-хлорбензилхлоридов [3] с анилином, причем, как это описано в предыдущей работе [4], в этом ряду также с максимальными выходами реакция протекает при применении хлорметилпроизводного и анилина в соотношении 1:4.



Известно, что производные аминпропана обладают антигистаминным действием [5]. Было интересно синтезировать и испытать на антигистаминную активность производное пропилендиамины. Цианэтилированием *N*-(2-метокси-5-хлорбензил)анилина получен *N*-β-цианэтил-*N*-2-метокси-5-хлорбензиламин (III).

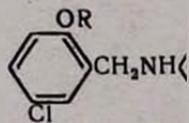


Восстановлением нитрила III алюмогидридом лития и дальнейшим замещением водородов аминогруппы на метильные радикалы [6] синтезировано (IV).

Экспериментальная часть

2-Алкокси-5-хлорбензилфениламина. Смесь 37,2 г (0,4 моля) анилина и 0,1 моля 2-алкокси-5-хлорбензилхлорида нагревают на водяной бане 6—8 часов, затем приливают 50 мл 10%-ного раствора едкого натра. Выделившийся маслянистый слой отделяют, а водный экстрагируют эфиром, эфирный экстракт присоединяют к основному продукту и высушивают над прокаленным сернокислым натрием. Отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

***N*-(2-Алкокси-5-хлорбензил) - *N*-фенил-*N*',*N*'-диалкилэтилендиамины.** К смеси 60 мл абсолютного бензола, 6,2 г (0,16 моля) измельченного амида натрия, 0,06 моля 2-алкокси-5-хлорбензилфениламина при перемешивании приливают 0,1 моля свежеперегнанного диалкиламиноэтилхлорида. Смесь перемешивают и нагревают на водяной бане 10—12 часов. По охлаждению 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, остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).



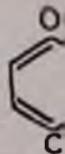
R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Т. пл., °С	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}
CH ₃	65,0	178—180/1		C ₁₄ H ₁₄ ClNO	1,6145	1,2354
C ₂ H ₅	70,2	179—181/1	74—75*	C ₁₅ H ₁₆ ClNO		
C ₃ H ₇	62,4	186—188/1	59—60*	C ₁₆ H ₁₈ ClNO		
изо-C ₃ H ₇	62,7	184—186/1	73—74*	C ₁₆ H ₁₈ ClNO		
C ₄ H ₉	63,5	192—194/1		C ₁₇ H ₂₀ ClNO	1,5850	1,1518
изо-C ₄ H ₉	61,0	187—189/1	63—64*	C ₁₇ H ₂₀ ClNO		

* Из метанола.

Таблица 1

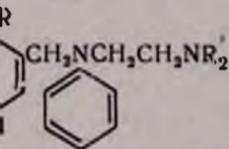


MR _D		А н а л и з. ‰						Т. пл. гидро- хлорида, °C
найдено	вычислено	С		Н		N		
		найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	
70,50	70,85	67,67	67,87	6,02	5,69	6,08	5,65	199—200
		68,56	68,82	6,23	6,16	4,95	5,35	171—172
		69,30	69,68	6,61	6,56	5,45	5,07	121—122
		69,92	69,68	6,87	6,56	5,50	5,07	172—173
84,32	84,70	70,62	70,45	6,72	6,95	4,65	4,83	133 134
		70,65	70,45	6,71	6,95	5,13	4,83	138—139



R	R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}
CH ₃	CH ₃	75,1	199—201/1	C ₁₈ H ₂₃ ClN ₂ O	1,1306
C ₂ H ₅	CH ₃	74,0	201—203/1	C ₁₉ H ₂₅ ClN ₂ O	1,1033
C ₃ H ₇	CH ₃	63,2	204—206/1	C ₂₀ H ₂₇ ClN ₂ O	1,1326
<i>нзо</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	79,2	203—205/1	C ₂₀ H ₂₇ ClN ₂ O	1,1266
C ₄ H ₉	CH ₃	62,5	209—211/1	C ₂₁ H ₂₉ ClN ₂ O	1,1097
<i>нзо</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	67,0	206—208/1	C ₂₁ H ₂₉ ClN ₂ O	1,0799
CH ₃	C ₂ H ₅	75,1	200—202/1	C ₂₀ H ₂₇ ClN ₂ O	1,0997
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	67,2	202—204/1	C ₂₁ H ₂₉ ClN ₂ O	1,0894
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	70,0	206—207/1	C ₂₂ H ₃₁ ClN ₂ O	1,0649
<i>нзо</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	56,3	204—206/1	C ₂₂ H ₃₁ ClN ₂ O	1,0706
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	73,1	210—212/1	C ₂₃ H ₃₃ ClN ₂ O	1,0589
<i>нзо</i> -C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	79,4	207—209/1	C ₂₃ H ₃₃ ClN ₂ O	1,0678

Таблица 2



n_D^{20}	M_{RD}		А н а л и з, %						Т. п.л. гидрохлорида, °С
	найдено	вычислено	С		Н		N		
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
1,5782	93,62	94,02	67,49	67,80	7,30	7,27	9,19	8,78	—
1,5688	98,83	98,65	68,32	68,55	7,43	7,57	8,15	8,41	—
1,5845	102,58	103,26	69,41	69,21	7,62	7,84	8,33	8,07	—
1,5790	102,33	103,26	69,57	69,21	7,51	7,84	8,38	8,07	—
1,5731	107,19	107,88	69,52	69,88	8,15	8,09	7,93	7,78	—
1,5670	109,18	107,88	70,11	69,88	7,92	8,09	8,11	7,78	—
1,5732	103,97	103,26	69,52	69,21	7,96	7,84	8,21	8,07	148—149
1,5684	108,45	107,88	69,80	69,88	8,28	8,09	8,12	7,78	159—160
1,5578	113,45	112,51	70,71	70,47	8,61	8,33	7,81	7,47	109—110
1,5572	112,79	112,51	70,11	70,47	8,48	8,33	7,85	7,47	110—111
1,5548	117,88	117,12	71,19	71,02	8,23	8,55	7,40	7,20	142—143
1,5561	117,11	117,12	71,28	71,02	8,81	8,55	7,35	7,20	143—144

N-(β -Цианэтил)-*N*-(2-метокси-5-хлорбензил)анилин. Смесь 24,7 г (0,1 моля) 2-метокси-5-хлорбензилфениламина, 10,6 г (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. *N*-(β -Цианэтил)-*N*-(2-метокси-5-хлорбензил)анилин перегоняется при 225—227°/1 мм. Белые кристаллы (из эфира) с т. пл. 117—118°. Выход 50%; d_4^{20} 1,2300; n_D^{20} 1,6049. M_{RD} найдено 84,21, вычислено 85,22. Найдено %: С 68,10; Н 5,31; N 9,56. $C_{17}H_{17}ClN_2O$. Вычислено %: С 67,88; N 5,66; Н 9,31.

N-(2-Метокси-5-хлорбензил)-*N*-фенилпропилендиамин. К раствору 4,5 г (0,12 моля) алюмогидрида лития в 150 мл абсолютного эфира при перемешивании прибавляют 18 г (0,06 моля) *N*-(β -цианэтил)-*N*-(2-метокси-5-хлорбензил)анилина, растворенного в 100 мл абсолютного бензола. Смесь нагревают в течение 18—20 часов, затем при охлаждении водой приливают 20 мл воды, фильтруют и фильтр промывают эфиром. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Полученное вещество перегоняется при 215—217°/1 мм; выход 60,2%; т. пл. гидрохлорида 166—167°; d_4^{20} 1,1921; n_D^{20} 1,6098. M_{RD} найдено 88,64, вычислено 88,89. Найдено %: С 67,22; Н 7,12; N 9,33. $C_{17}H_{21}ClN_2O$. Вычислено %: С 66,97; Н 6,94; N 9,19.

N-(2-Метокси-5-хлорбензил)-*N*-фенил-*N'*, *N'*-диметилпропилендиамин. К 11,5 г 85%-ной муравьиной кислоты при охлаждении медленно прибавляют 15,2 г (0,05 моля) *N*-(2-метокси-5-хлорбензил)-*N*-фенилпропилендиамина. К раствору прибавляют 22,4 мл формалина и нагревают на водяной бане 8 часов. Затем при охлаждении к реакционной смеси приливают 50 мл 4 н соляной кислоты и в вакууме водоструйного насоса отгоняют часть растворителя. Продукт осаждается из раствора при приливании 30%-ного раствора едкого натра до щелочной реакции. Осадок фильтруют и сушат. Выход 58,5%; т. пл. 67—68°; т. пл. гидрохлорида 135° (с разложением). Найдено %: С 68,31; Н 7,68; N 8,52. $C_{19}H_{25}ClN_2O$. Вычислено %: С 68,55; Н 7,57; N 8,41.

2-ԱԼԿՈՔՍԻ-5-ՔԼՈՐԲԵՆԶԻԼ ԽՄՔԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ
ՔԱՌԱՏՅՂԱԿԱԿԱՄ ԷԹԻԼԵՆԴԻԱՄԻՆՆԵՐ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ի մ

Հակահիստամինային հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով *N*-(2-ալկոքսի-5-քլոր)անիլինների և դիալկիլամինաէթիլքլորիդների փոխադրամաբ սինթեզված են էթիլենդիամինի մի շարք քառատեղակաված

ածանցյալները Հակահիստամինարին ակտիվութեան վրա մեթիլենալին շղթայի
երկարացման ազդեցութիւնն ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված է նաև
N-(2-մեթիլօքսի-5-քլոր)-N-ֆենիլ-N',N'-դիմեթիլպրոպիլենդիամինը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. L. P. Kyrdes, F. C. Meyer, F. B. Zienty, J. Am. Chem. Soc., 69, 2239 (1947);
L. P. Kyrdes, F. C. Meyer, F. B. Zienty, J. Harvey, L. W. Bannister, J. Am.
Chem. Soc., 72, 745 (1950).
2. J. H. Clark, R. C. Clapp, J. R. Vaughan, Jr. Sutherland, L. H. Winterbottom,
J. Org. Chem., 14, 216 (1949).
3. А. А. Ароян, М. А. Ирдян, Арм. хим. ж., 22, 140 (1969).
4. А. А. Ароян, М. А. Ирдян, Арм. хим. ж., 21, 784 (1966).
5. B. Idson, Chemical reviews, 47, 357 (1950).
6. А. А. Ароян, С. П. Кочарян, Изв. АН АрмССР, 17, 543 (1964).