

НЕКОТОРЫЕ СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ 4-АЛКОКСИБЕНЗИЛ- И 4-АЛКОКСИФЕНИЛАМИНОВ

М. А. ИРАДЯН, Л. В. МИНАСЯН и А. А. АРОЯН

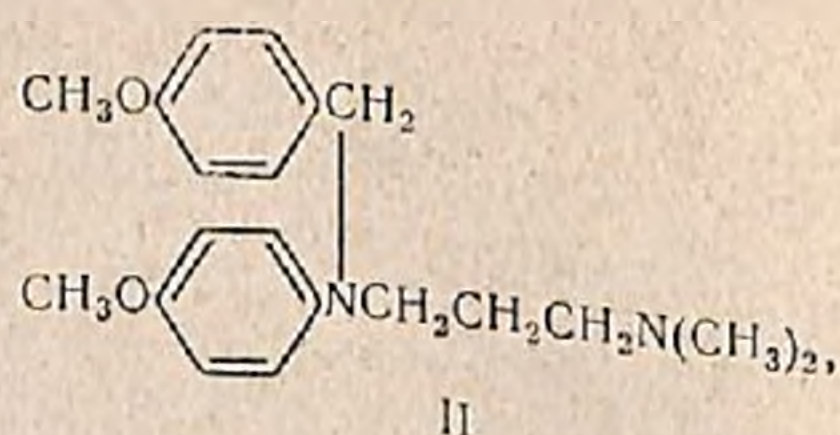
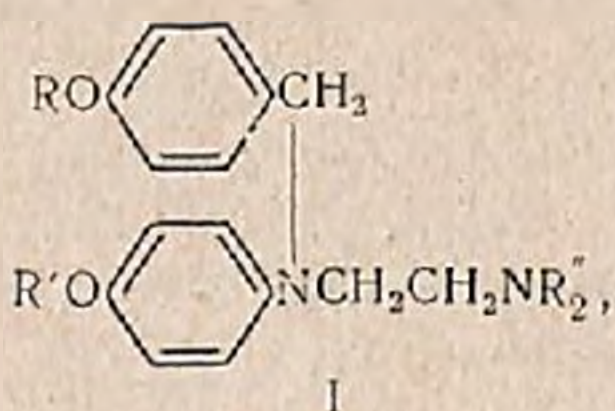
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 1 VIII 1969

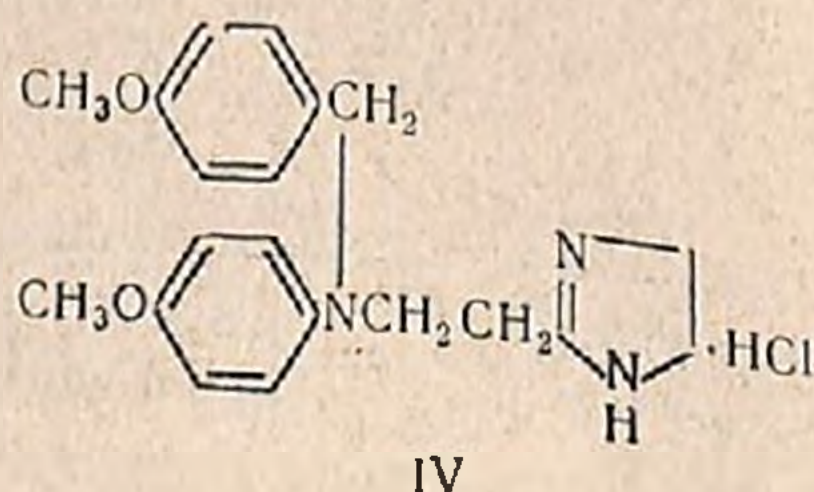
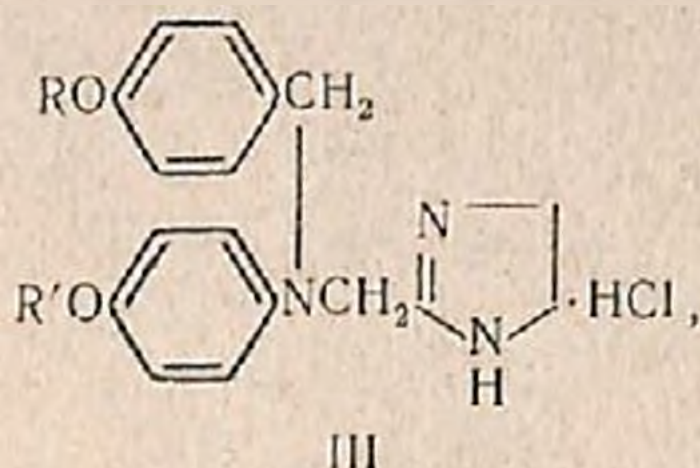
С целью испытания антигистаминных свойств синтезированы тетразамещенные этилен- и пропилендиамины, содержащие 4-алкоксифенильные и 4-алкоксибензилные радикалы и производные имидазолина.

Табл. 3, библиограф. ссылок 9.

На примере неоантергана [1] и неогетерамина [2] показано, что введение метоксильного остатка в ароматические радикалы тетразамещенных этилендиаминов повышает антигистаминную активность. В литературе нет данных о синтезе соединений, содержащих алкоксильные группы в обоих ароматических кольцах. Исходя из этого было интересно испытать на антигистаминную активность тетразамещенные этилендиамины I, содержащие небольшие алкоксильные радикалы в обоих бензольных ядрах. Чтобы проследить за изменением активности с увеличением числа метиленовых групп боковой цепи, получено также производное пропилендиамина II.

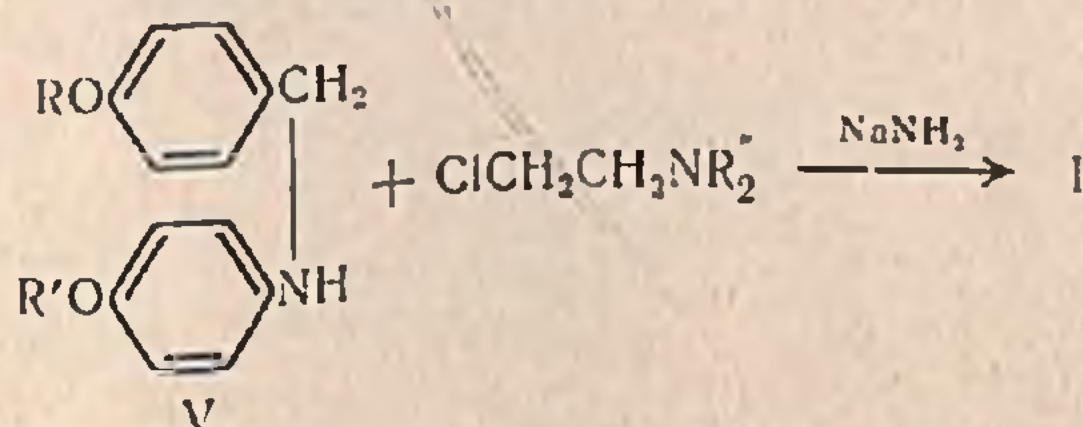


Помимо этого, синтезированы соединения III и IV, относящиеся к той группе антигистаминных веществ, у которых боковая этильная цепь заменена 2-имидазолином.



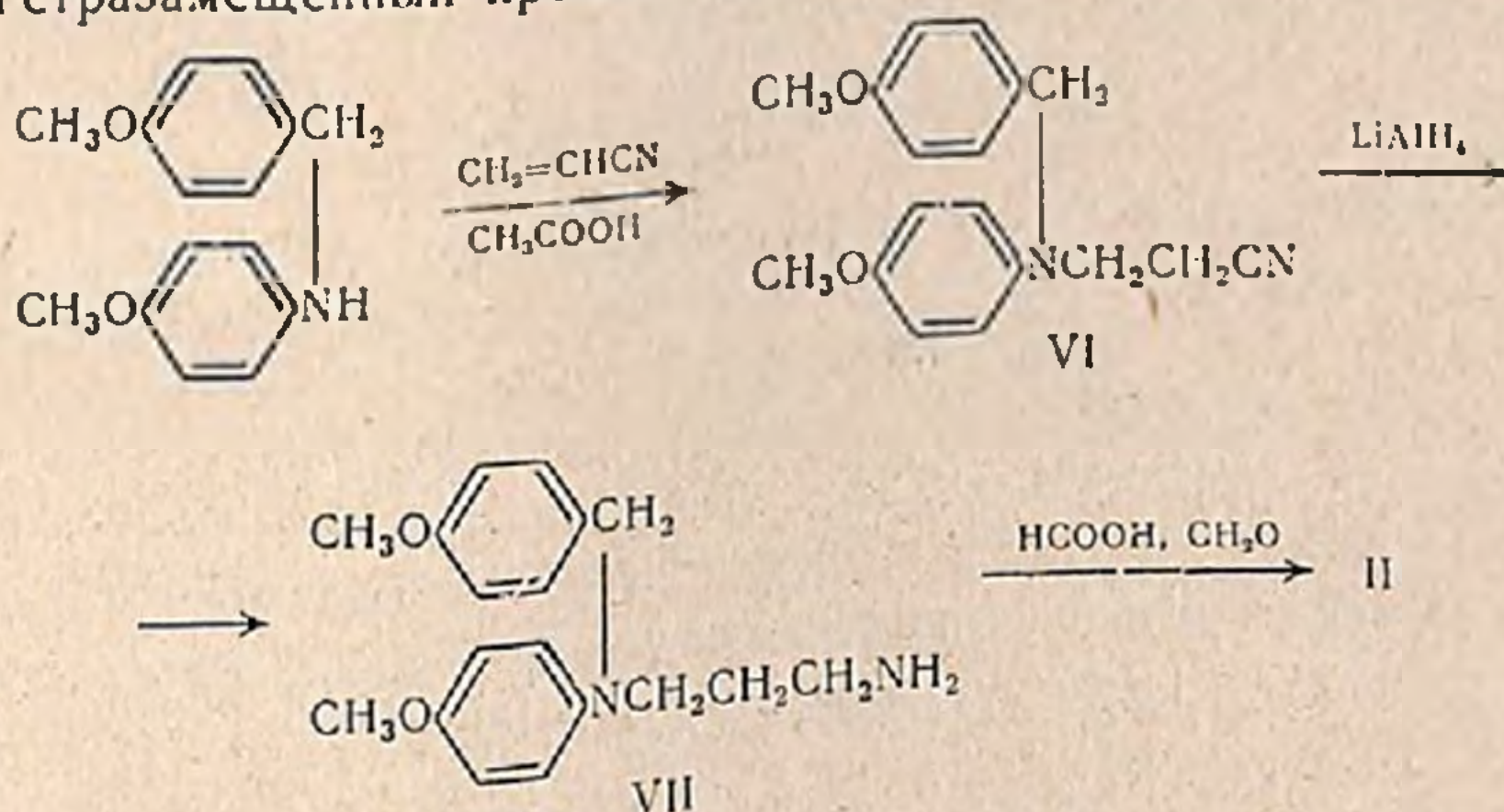
Соединения III являются алкоксильными производными антигистаминного препарата антистина — 2-(N-фенил-N-бензиламино)метилимидазолина [3].

Соединения I синтезированы конденсацией N-4-алкоксибензил-4'-алкоксифениламинов V с диалкиламиноэтилхлоридами в присутствии амида натрия в среде абсолютного бензола.



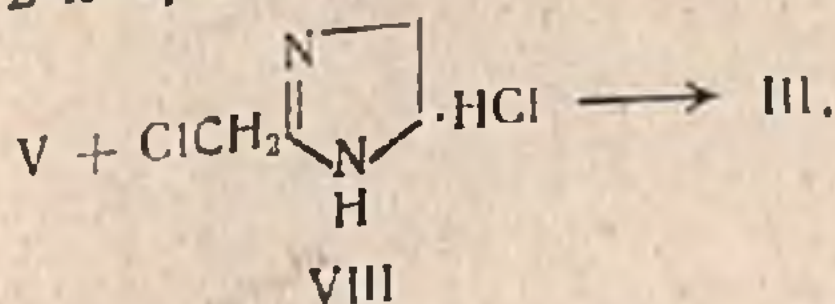
Исходные вторичные амины V получены взаимодействием 4-алкоксибензилхлоридов [4] с 4-алкоксанилинами. При хроматографировании в тонком слое окиси алюминия тетразамещенные этилендиамины I и вторичные амины V дают одно пятно. Система растворителей: абсолютный эфир—петролейный эфир, 2:1 и 1:1.

Тетразамещенный пропилендиамин II синтезирован по схеме:



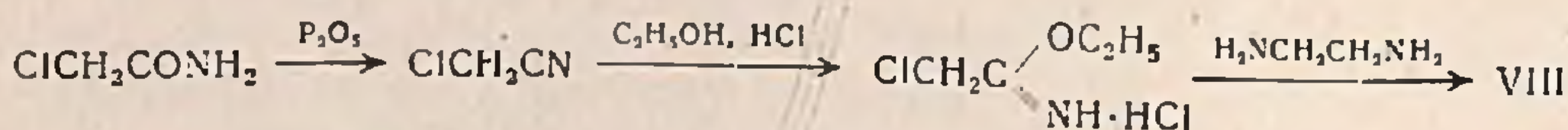
4-Метоксибензил-4'-метоксифениламин конденсируется с акрилонитрилом в среде уксусной кислоты и дает VI с 70% выходом. Восстановлением β -цианэтильного производного VI алюмогидридом лития в среде абсолютного эфира получен замещенный пропилендиамин VII. По реакции Эшфайлера [3], действием на VII муравьиной кислоты и формалина синтезировано II с 40,4% выходом.

2-Имидазолины III получены взаимодействием вторичных аминов V с гидрохлоридом 2-хлорметилимидазолина в абсолютном этаноле

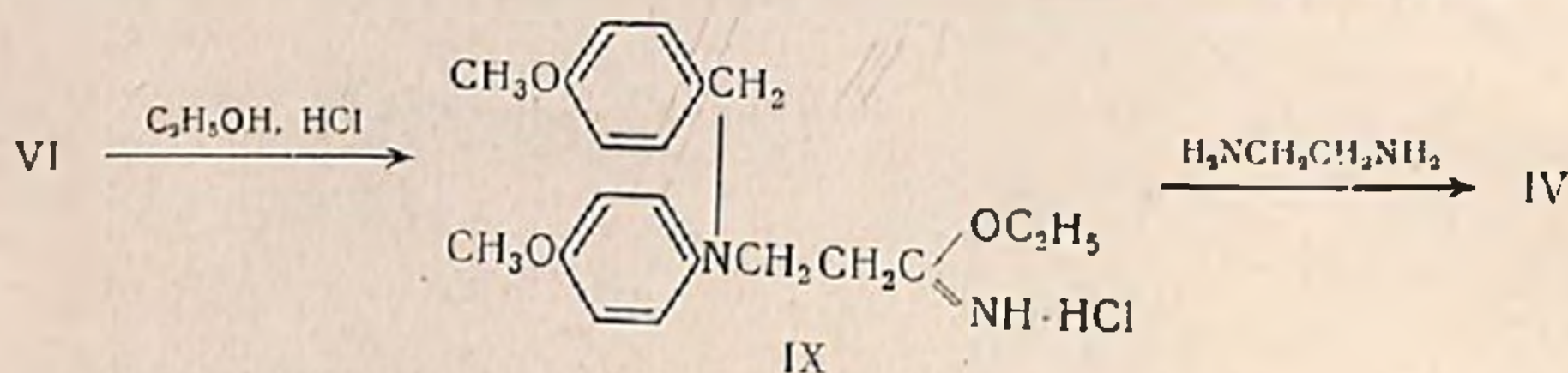


Они представляют собой белые кристаллические вещества, плохо растворимые в метаноле, не растворимые в воде и эфире.

Гидрохлорид 2-хлорметилимидазолина получен по прописи Клара и Уреха [6] с выходом в 32%.



Соединение IV получено взаимодействием гидрохлорида IX и безводного этилендиамина в среде абсолютного этанола; выход 24,5%.



Гидрохлорид этилового иминоэфира N-4-метоксибензил-N-4'-метоксифенил-β-аминопропионовой кислоты IX получен действием на эквимолекулярную смесь нитрила VI и абсолютного этанола сухим хлористым водородом до насыщения в среде абсолютного эфира с выходом 45,4%.

Экспериментальная часть

4-Алкоксибензил-4'-алкоксифениламин (V). Смесь 0,8 моля 4-алкоксианилина [9] и 0,2 моля 4-алкоксибензилхлорида нагревают 6—8 часов (в случае 4-анизидина в качестве среды взято 150 мл абсолютного бензола). Затем добавляют 100 мл 10%-ного едкого натра. Выделившийся маслянистый слой отделяют, а водный экстрагируют эфиром. Последний присоединяют к основному продукту и высушивают над прокаленным сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

Таблица 1

Таблица 1

$$\text{RO} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2\text{NH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OR}'$$

R	R'	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %						Т. пл. гидро- хлорида, °C	
						C		H		N			
						найден	вычис- лено	найден	вычис- лено	найден	вычис- лено		
CH ₃ *	CH ₃	58,5	183—185/1	98—99	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	74,18	74,04	6,82	7,04	6,10	5,79	163—164	
C ₂ H ₅	CH ₃	66,6	187—189/1	84—85	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂	75,08	74,67	7,41	7,47	5,40	5,44	148—149	
CH ₃	C ₂ H ₅	70,4	189—191/1	64—65	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂	74,76	74,67	7,63	7,47	5,83	5,44	142—143	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	65,4	190—192/1	97—98	C ₁₇ H ₂₁ NO ₂	74,97	75,24	7,45	7,80	4,87	5,12	143—144	

* По литературным данным [7], т. пл. 97—99°, [8] т. пл. 94—95°.

N-4-Алкоксибензил-*N*-4'-алкоксифенил-*N'*,*N'*-диалкилэтилендиамины (I). К смеси 60 мл абсолютного бензола, 6,2 г (0,16 моля) измельченного амида натрия, 0,06 моля 4-алкоксибензил-4'-алкоксифениламина при перемешивании прикапывают 0,1 моля свежеперегнанного диалкиламиноэтилхлорида. Смесь перемешивают и нагревают на водяной бане 8—10 часов. По охлаждении из капельной воронки осторожно приливают 30 мл воды, отделяют бензольный слой, а водный экстрагируют бензолом. Бензольные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

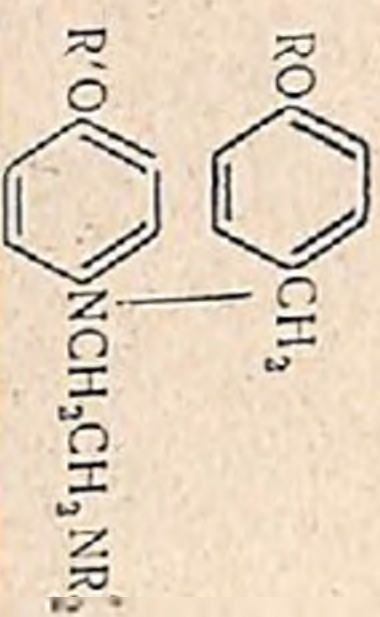
N-β-Цианэтил-*N*-4-метоксибензил-*N*-4'-метоксифениламин (VI). Смесь 12,1 г (0,05 моля) *N*-4-метоксибензил-*N*-4'-метоксифениламина, 5,3 г (0,1 моль) акрилонитрила и 15 мл уксусной кислоты нагревают на сплаве Вуда при 120—125° в течение 6—7 часов. Отгоняют избыток акрилонитрила и уксусной кислоты, остаток перегоняют в вакууме. Выход 10,3 г (70%); т. кип. 224—226°/1 мм; d_4^{20} 1,1453; n_D^{20} 1,5870. M_{R_D} найдено 86,97, вычислено 86,62. Найдено %: С 73,25; Н 7,02; N 9,22. $C_{18}H_{20}N_2O_2$. Вычислено %: С 72,95; Н 6,80; N 9,46.

N-4-Метоксибензил-*N*-4'-метоксифенилпропилендиамин (VII). К 5,2 г (0,13 моля) литийалюмогидрида в 100 мл абсолютного эфира при охлаждении прикапывают 20 г (0,067 моля) *N*-β-цианэтил-*N*-4-метоксибензил-*N*-4'-метоксифениламина в 150 мл абсолютного эфира. Смесь нагревают в течение 24 часов, после чего добавляют 30 мл воды, отделяют эфирный слой и сушат над прокаленным сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 13 г (64,6%); т. кип. 215—216°/1 мм; d_4^{20} 1,1160; n_D^{20} 1,5908. M_{R_D} найдено 91,30, вычислено 90,29. Найдено %: С 71,84; Н 8,17; N 9,03. $C_{18}H_{24}N_2O_2$. Вычислено %: С 71,96; Н 8,05; N 9,32.

N-4-Метоксибензил-*N*-4'-метоксифенил-*N'*,*N'*-диметилпропилендиамин (II). К 9,2 мл 85%-ной муравьиной кислоты при охлаждении приливают 12 г (0,04 моля) *N*-4-метоксибензил-*N*-4'-метоксифенилпропилендиамина и затем 17,3 мл формалина. Кипятят 8 часов, добавляют 42 мл 4 н соляной кислоты, отгоняют большую часть растворителя и остаток обрабатывают 30%-ным раствором едкого натра до щелочной реакции. Дважды экстрагируют эфиром и эфирные выходы щелочной реакции. Затем экстрагируют сернокислым натрием. После отгонки тяжки сушат над прокаленным сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 5,2 г (40%); т. кип. 219—221°/1 мм; d_4^{20} 1,0772; n_D^{20} 1,5696. M_{R_D} найдено 99,98, вычислено 100,04. Найдено %: С 72,94; Н 8,61; N 8,31. $C_{20}H_{28}N_2O_2$. Вычислено %: С 73,13; Н 8,58; N 8,52.

Гидрохлориды 2-(*N*-4-алкоксибензил-4'-алкоксифениламино)метилмидазолинов (III). Смесь 0,01 моля 4-алкоксибензил-4'-алкоксифениламина, 1,55 г (0,01 моля) гидрохлорида 2-хлорметилмидазолина и 20 мл абсолютного этанола нагревают на водяной бане в течение 7—8 часов. Затем отгоняют часть растворителя и добавляют 50 мл

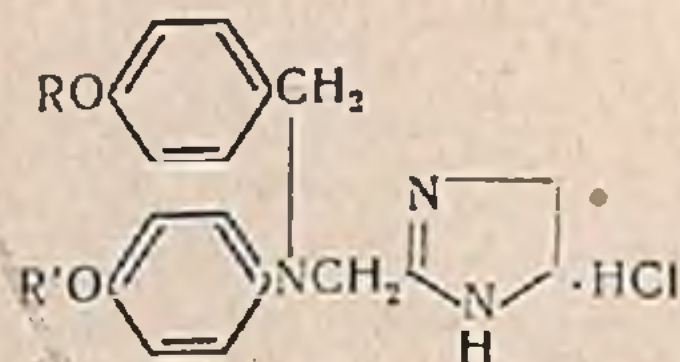
Таблица 2



R	R'	R''	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	МКД		А н а л и з						Т. пл. гидро- хлорида, °C
								найдено	вычислено	C		H		N		
										найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	найдено	вычис- лено	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	67,0	199—201/1	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂	1,0662	1,5748	94,48	95,43	72,27	72,57	8,20	8,33	8,52	8,90	129—130
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	58,4	203—205/1	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂	1,0628	1,5678	101,03	100,04	72,99	73,13	8,64	8,59	8,49	8,53	125—126
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	66,5	206—208/1	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂	1,0540	1,5625	101,14	100,04	73,36	73,13	8,85	8,59	8,25	8,53	128—129
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	65,0	208—210/1	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂	1,0511	1,5618	105,64	104,66	73,52	73,67	9,04	8,83	8,40	8,18	118—119
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	59,5	203—205/1	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂	1,0507	1,5608	105,52	104,66	73,60	73,67	8,96	8,83	8,41	8,18	—
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	60,3	204—206/1	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₂	1,0347	1,5542	110,45	109,28	74,33	74,12	9,33	9,04	8,12	7,85	—
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	61,7	208—210/1	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₂	1,0423	1,5580	110,27	109,28	73,87	74,12	9,26	9,04	8,18	7,85	—
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	62,6	209—211/1	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₂	1,0523	1,5531	112,70	113,89	74,30	74,52	9,06	9,25	7,18	7,55	—

абсолютного эфира. Выпавшие кристаллы фильтруют и для удаления гидрохлорида непрореагировавшего амина промывают теплой (40—45°) водой (табл. 3).

Таблица 3



R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
					C		H		N		Cl	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	CH ₃	40,5	210—211	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₃ O ₂	63,22	63,06	6,47	6,68	11,33	11,61	9,94	9,79
C ₂ H ₅	CH ₃	46,6	215—216	C ₂₀ H ₂₆ ClN ₃ O ₂	63,57	63,90	6,67	6,97	11,56	11,19	9,17	9,43
CH ₃	C ₂ H ₅	40,7	229—230	C ₂₀ H ₂₆ ClN ₃ O ₂	63,91	63,90	6,93	6,97	11,50	11,19	9,57	9,43
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	35,2	202—204	C ₂₁ H ₂₈ ClN ₃ O ₂	64,39	64,68	7,61	7,23	10,51	10,71	8,72	9,09

Гидрохлорид этилового иминоэфира β -(N-4'-метоксибензил-N-4'-метоксифенил)аминопропионовой кислоты (IX). В смесь 7,1 г (0,024 моля) N- β -цианэтил-N-4-метоксибензил-N-4'-метоксифениламина, 1,1 г (0,024 моля) абсолютного этанола и 20 мл абсолютного эфира при охлаждении водой пропускают ток сухого хлористого водорода до насыщения. Раствор оставляют на ночь. Затем отгоняют часть растворителя и к остатку добавляют абсолютный ацетон. Выпавшие кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из абсолютного ацетона. Выход 4,1 г (45,4%); т. пл. 140—141° (с разложением). Найдено %: C 63,83; H 6,97; N 7,65. C₂₀H₂₇N₃O₃Cl. Вычислено %: C 63,40; H 7,19; N 7,40.

Гидрохлорид 2-(N-4-метоксибензил-N-4'-метоксифениламино)-этилимидазолина (IV). Смесь 3,7 г (0,01 моля) гидрохлорида этилового иминоэфира β -(N-4-метоксибензил-N-4'-метоксифенил)аминопропионовой кислоты, 0,6 г (0,01 моля) безводного этилендиамина и 20 мл абсолютного этанола нагревают в течение 6—8 часов. Затем в смесь пропускают ток сухого хлористого водорода до кислой реакции. Гидрохлорид этилендиамина отфильтровывают, выпаривают часть фильтрата, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Выход 0,9 г (24,5%); т. пл. 179—180°. Найдено %: C 63,84; H 6,63; N 11,30; Cl 9,80. C₂₀H₂₆N₃O₂Cl. Вычислено %: C 63,90; H 6,97; N 11,19; Cl 9,43.

ՄԻ ՔԱՆԻ ՍԻՆԹԵԶՆԵՐ 4-ԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆԶԻԼ- ԵՎ 4-ԱԼԿՈՔՍԻՖԵՆԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Լ. Վ. ՄԻՆԱՍՅԱՆ Ե Զ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հսկանքի տամբինալին հատկությունները փորձարկելու նպատակով սինթեզված են 4-ալկոքսիբենզիլ և 4-ալկոքսիֆենիլ խմբեր պարունակող քառատեղակարված էթիլեն- և պրոպիլենդիամիններ և խմբադուրի ածանցյալներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. D. Bovet, R. Horclois, F. Walthert, C. r. soc. biol., 138, 99 (1944); [C. A., 39, 3070^b (1945)].
2. H. L. Friedman, A. V. Tolstouhov, пат. США 2465,865 (1949); [C. A., 43, 6224d (1949)].
3. R. Meter, K. Bucher, Experientia, 2, 140 (1946); [C. A., 40, 5134^b (1946)]; R. Meter, Ann. N. Y. Acad. Sci., 50, 1161 (1950); [C. A., 44, 8541b (1950)].
4. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Научные труды ЕГУ, 36, 21 (1952).
5. W. Eschweiller, Ber., 38, 880 (1905).
6. W. W. Klarer, E. Urech, Helv. Chim. Acta, 27, 1762 (1944).
7. J. Cusic, пат. США 2,772,289 (1956); [C. A., 52, 1288b (1958)].
8. M. Julla, J. Igolen, Bull. soc. chim. France, 1962, 1056.
9. А. А. Ароян, М. А. Ирадян, Арм. хим. ж., 22, 140 (1969).