

2-(2'-АЛКОКСИ-5'-ХЛОРБЕНЗИЛ)-Δ¹-ИМИДАЗОЛИНЫ

А. А. АРОЯН и М. А. ИРАДЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 9 VI 1969

Взаимодействием гидрохлоридов этиловых иминоэфиров и амидинов 2-алкокси-5-хлорфенилуксусных кислот с этилендиамином синтезирован ряд 2-(2'-алкокси-5'-хлорбензил)имидазолинов. Исследована реакция метилового эфира 2-метокси-5-хлорфенилуксусной кислоты с этилендиамином. Синтезированные соединения представляют интерес для испытания симпатомиметических и антигистаминных свойств.

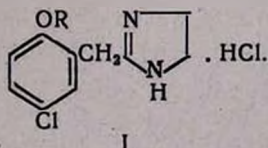
Табл. 4, библиограф. ссылок 7.

Имидазолины в качестве лекарственных средств нашли применение благодаря своему влиянию на систему кровообращения.

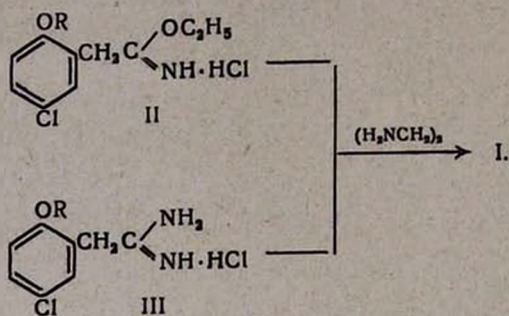
Они оказывают как сосудорасширяющее, так и сосудосуживающее действие. Однако, для них не найдена определенная зависимость между химической структурой и физиологической активностью. Сильным симпатомиметическим действием обладают 2-арилметилимидазолины. Среди них заслуживает внимания 2-бензилимидазолин (прикол), который вследствие своего сосудорасширяющего действия нашел применение для понижения кровяного давления [1]. Замена фенильной группы α-нафтильной приводит к препарату нафтизину (привин, санорин), который обладает сравнительно слабым, но более длительным, чем адреналин, сосудосуживающим действием [2].

Среди имидазолинов встречаются соединения, являющиеся антагонистами гистамина [3]. Наиболее известен антигистаминный препарат антистин—2-(фенилбензиламинометил)имидазолин, по активности близкий к антергану и почти нетоксичный [4].

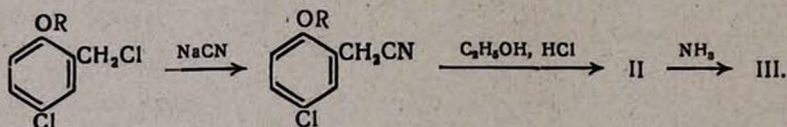
Синтезированные нами соединения, являющиеся структурными аналогами названных выше препаратов, содержат в ароматической части молекулы алкокси группу и хлор и могут представлять интерес для испытания их симпатомиметических и антигистаминных свойств:



Соединения I синтезировали кипячением этанольных растворов гидрохлоридов иминоэфиров и амидинов 2-алкокси-5-хлорфенилуксусных кислот и этилендиамина:

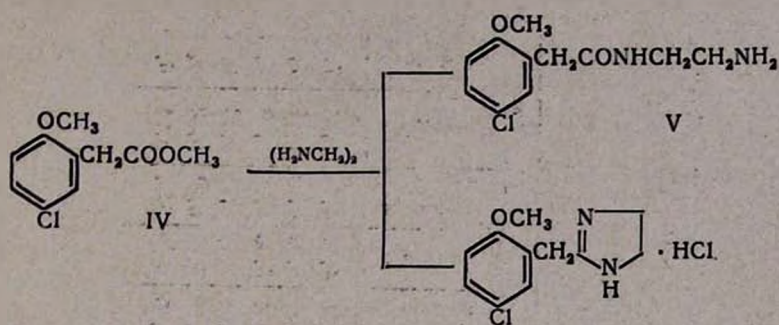


Реакция лучше всего протекает при соотношении исходных продуктов 1:1 или при небольшом избытке этилендиамина. Соединения I — белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде, этаноле, ацетоне, плохо — в метилэтилкетоне. Их очищают кипячением с метилэтилкетонном или перекристаллизацией из смеси абсолютного этанола и метилэтилкетона. Исходные гидрохлориды иминоэфиров получены по схеме:

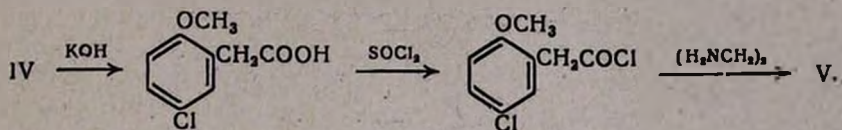


2-Алкокси-5-хлорбензилхлориды синтезированы хлорметилированием 4-алкоксихлорбензолов [5]. Хлорметилпроизводные нагреванием с цианистым натрием в среде абсолютного ацетона переведены в нитрилы с 60—70% выходами. Гидрохлориды этиловых иминоэфиров 2-алкокси-5-хлорфенилуксусных кислот получены пропусканием сухого хлористого водорода через смесь нитрила и эквивалентного количества абсолютного этанола в абсолютном эфире и бензоле. Гидрохлориды II получают с 75—80% выходами и представляют белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде, плохо — в органических растворителях. Соединения III синтезированы взаимодействием гидрохлоридов иминоэфиров с аммиаком в абсолютном этаноле; они хорошо растворимы в воде, этаноле, ацетоне не растворимы в эфире.

Мы попытались получить также 2-(2'-метокси-5'-хлорбензил)имидазолин из метилового эфира 2-метокси-5-хлорфенилуксусной кислоты по методу Моррилла [6]. В результате реакции с 55% выходом получено кристаллическое вещество с т. пл. 229—230°, не растворимое в метаноле, эфире, ацетоне. По данным элементарного анализа, оно соответствует β-аминоэтиламиду 2-метокси-5-хлорфенилуксусной кислоты (V). Выделены еще два продукта в виде гидрохлоридов. Первый из них получается с 14% выходом и близок по температуре плавления к гидрохлориду имидазолина, полученного из соответствующего гидрохлорида иминоэфира II. Второй продукт представляет собой гидрохлорид не вошедшего в реакцию этилендиамина:



Для идентификации соединение V синтезировано по следующей схеме:



Аминоамид V, синтезированный этим путем, имеет т. пл. 233--234°; по другим своим свойствам и ИК спектру идентичен с продуктом V, полученным из IV по предыдущей схеме.

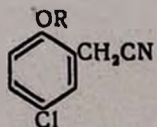
Можно предположить, что образование имидазолина взаимодействием метилового эфира 2-метокси-5-хлорфенилуксусной кислоты с этилендиамином проходит через амид V и в условиях, описанных Моррилом [6], не идет до конца, а останавливается на стадии образования этого соединения.

Экспериментальная часть

2-Алкокси-5-хлорбензилцианиды. Смесь 0,1 моля 2-алкокси-5-хлорбензилхлорида, 6,8 г (0,14 моля) измельченного цианистого натрия, 1 г йодистого натрия и 60 мл абсолютного ацетона при перемешивании кипятят на водяной бане в течение 16—20 часов. Затем отфильтровывают осадок, отгоняют ацетон, к остатку приливают 50 мл воды и маслянистый слой экстрагируют бензолом. Бензольный экстракт высушивают над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

Гидрохлориды этиловых иминоэфиров 2-алкокси-5-хлорфенилуксусных кислот (II). К раствору 0,1 моля 2-алкокси-5-хлорбензилцианида в 10 мл абсолютного бензола и 20 мл абсолютного эфира добавляют 4,6 г (0,1 моля) абсолютного этанола. При охлаждении водой, через смесь пропускают ток сухого хлористого водорода до насыщения. Раствор оставляют на день при комнатной температуре. Затем удаляют в вакууме растворитель, выпавший остаток промывают абсолютным эфиром и отфильтровывают. Перекристаллизацию проводят из абсолютного ацетона (табл. 2).

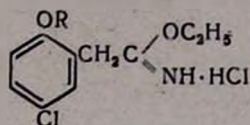
Таблица 1



R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR_D		А н а л и з, %					
							найденно	вычислено	С		Н		N	
									найденно	вычислено	найденно	вычислено	найденно	вычислено
CH_3^*	72,9	138—140/1	66—67	C_9H_9ClNO	—	—	—	—	59,37	59,51	4,69	4,44	7,46	7,71
C_2H_5	70,8	141—143/1	73—74	$C_{10}H_{10}ClNO$	—	—	—	—	61,56	61,38	5,32	5,15	7,41	7,16
C_3H_7	60,1	148—150/1	55—56	$C_{11}H_{12}ClNO$	—	—	—	—	62,81	63,01	5,96	5,76	6,93	6,67
изо- C_3H_7	71,2	143—145/1	—	$C_{11}H_{12}ClNO$	1,1430	1,5202	55,79	55,66	63,31	63,01	5,56	5,76	6,33	6,67
C_4H_9	60,0	154—156/1	56—57	$C_{12}H_{14}ClNO$	—	—	—	—	64,72	64,45	6,48	6,31	5,93	6,26
изо- C_4H_9	63,5	151—153/1	—	$C_{12}H_{14}ClNO$	1,1112	1,5199	61,20	60,27	64,78	64,45	6,52	6,31	5,91	6,26

* По литературным данным [9], т. пл. 63°.

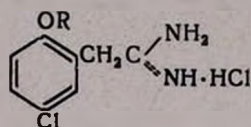
Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				C		H		N	
				най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено
CH ₃	82,0	137—138	C ₁₁ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂	49,71	50,01	5,48	5,72	4,95	5,30
C ₂ H ₅	77,3	135—136	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	51,57	51,81	6,33	6,16	5,15	5,03
C ₃ H ₇	77,5	132—133	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂	53,15	53,43	6,82	6,55	5,11	4,79
изо-C ₃ H ₇	88,4	127—128	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂	53,68	53,43	6,80	6,55	4,95	4,79
C ₄ H ₉	73,2	118—119	C ₁₄ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	55,15	54,90	7,23	6,91	4,83	4,57
изо-C ₄ H ₉	71,5	125—126	C ₁₄ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	54,56	54,90	6,72	6,91	4,52	4,57

Гидрохлориды 2-алкокси-5-хлорфенилацетамидинов (III). Смесь 0,1 моля гидрохлорида этилового иминоэфира 2-алкокси-5-хлорфенилуксусной кислоты и 100 мл абсолютного этанола насыщают аммиаком до полного растворения осадка (около 20 минут). Отгоняют этиловый спирт досуха, добавляют абсолютный эфир и отфильтровывают выпавшие кристаллы (табл. 3).

Таблица 3

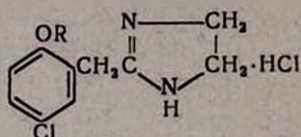


R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				C		H		N	
				най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено
CH ₃	95,7	176—177	C ₉ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O	45,78	45,97	5,28	5,14	12,36	11,91
C ₂ H ₅	94,0	147—148	C ₁₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O	48,32	48,20	5,38	5,66	10,98	11,24
C ₃ H ₇	93,3	137—138	C ₁₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	49,92	50,20	6,42	6,12	10,42	10,64
изо-C ₃ H ₇	84,0	138—139	C ₁₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	50,45	50,20	6,34	6,12	10,40	10,64
C ₄ H ₉	94,4	95—96	C ₁₂ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	52,22	51,99	6,37	6,50	10,38	10,10
изо-C ₄ H ₉	90,0	128—129	C ₁₂ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	52,15	51,99	6,82	6,50	10,31	10,10

Гидрохлориды 2-(2-алкокси-5-хлорбензил)имидазолинов (I). А. Смесь 0,05 моля гидрохлорида этилового иминоэфира 2-алкокси-5-хлорфенилуксусной кислоты, 3,3 г (0,055 моля) безводного этилендиамина и 20 мл абсолютного этанола кипятят на водяной бане 6 ча-

сов. Затем в раствор пропускают сухой хлористый водород до кислой реакции на конго. От горячего раствора отфильтровывают гидрохлорид этилендиамина. Фильтрат выпаривают. Продукт кристаллизуется при добавлении абсолютного эфира. Кипячением в метилэтилкетоне или перекристаллизацией из смеси этанол-метилэтилкетон достигают постоянной точки плавления (табл. 4).

Таблица 4



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	76,0	166—167	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O	50,32	50,59	5,45	5,40	11,04	10,72	27,50	27,18
C ₂ H ₅	88,2	160—161	C ₁₃ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	52,10	52,37	5,52	5,86	10,03	10,17	26,0	25,76
C ₃ H ₇	73,8	168—169	C ₁₅ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O	53,78	53,99	6,45	6,27	9,93	9,68	24,31	24,51
изо-C ₃ H ₇	75,3	161—162	C ₁₅ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O	54,26	53,99	5,98	6,27	10,06	9,68	24,82	24,51
C ₄ H ₉	72,5	135—136	C ₁₇ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O	55,23	55,45	6,46	6,64	9,57	9,23	23,28	23,38
изо-C ₄ H ₉	62,3	104—106	C ₁₇ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O	55,73	55,45	6,31	6,64	9,48	9,23	23,54	23,38

Б. Смесь 0,012 моля гидрохлорида 2-алкокси-5-хлорфенилацетамидина, 0,78 г (0,013 моля) безводного этилендиамина и 10 мл абсолютного этанола нагревают 6 часов. Дальнейшая обработка такая же, как и при „А“.

Метиловый эфир 2-метокси-5-хлорфенилуксусной кислоты (IV). В раствор 18 г (0,1 моля) 2-метокси-5-хлорбензилцианида и 80 мл абсолютного метанола пропускают ток сухого хлористого водорода (около 45 минут). Нагревают на водяной бане 8 часов. Затем отгоняют метанол, к остатку добавляют воду и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 14,6 г (68,2%); т. кип. 130—132°/1 мм; d_4^{20} 1,2426; n_D^{20} 1,5350. M_{RD} найдено 53,78, вычислено 52,94. Найдено %: C 55,85; H 5,26. C₁₀H₁₁ClO₂. Вычислено %: C 55,75; H 5,16.

Взаимодействие метилового эфира 2-метокси-5-хлорфенилуксусной кислоты с этилендиамином. В колбу, снабженную термометром, доходящим до дна, и нисходящим холодильником, помещают 21,4 г (0,1 моля) метилового эфира 2-метокси-5-хлорфенилуксусной кислоты и 7,8 г (0,13 моля) этилендиамина. Температуру смеси медленно поднимают до 135° и поддерживают ее в течение 3 часов. При этом перегоняется метанол. Затем температуру повышают до 175°

и поддерживают ее в течение 2 часов. По охлаждении добавляют метанол, кипятят и осадок фильтруют. Выход β -аминоэтиламида 2-метокси-5-хлорфенилуксусной кислоты 13,4 г (55%); т. пл. 229—230°. Найдено %: С 54,68; Н 6,41; N 11,27. $C_{11}H_{13}ClN_2O_2$. Вычислено %: С 54,43; Н 6,23; N 11,54.

В метанольный фильтрат пропускают сухой хлористый водород до кислой реакции. Выпавший осадок гидрохлорида этилендиамина отсасывают и метанол выпаривают. К маслообразному остатку добавляют абсолютный эфир. Выпавшие кристаллы гидрохлорида 2-(2'-метокси-5'-хлорбензил)имидазолина отсасывают. Выход 3,7 г (14%).

2-Метокси-5-хлорфенилуксусная кислота. Смесь 21,4 г (0,1 моля) метилового эфира 2-метокси-5-хлорфенилуксусной кислоты и 32 мл 25%-ного раствора едкого натра нагревают 8 часов. Затем реакцию смесь подкисляют 10%-ной соляной кислотой, отсасывают выпавший осадок и сушат. Выход 16,4 г (82,2%); т. пл. 130—131°. По литературным данным [7], т. пл. 129°.

Хлорангидрид 2-метокси-5-хлорфенилуксусной кислоты. К смеси 20 г (0,1 моля) 2-метокси-5-хлорфенилуксусной кислоты и 40 мл абсолютного бензола при охлаждении по каплям добавляют 14 мл (0,2 моля) хлористого тионила, растворенного в 30 мл абсолютного бензола. Нагревают на водяной бане 6 часов. Затем отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход 14,6 г (66,6%); т. кип. 134—136°/1 мм; d_4^{20} 1,3045; n_D^{20} 1,5498. MR_D найдено 53,48, вычислено 51,55. Найдено %: С 49,53; Н 3,82. $C_9H_6Cl_2O_2$. Вычислено %: С 49,34; Н 3,68.

β -Аминоэтиламид 2-метокси-5-хлорфенилуксусной кислоты (V). К смеси 9 г (0,15 моля) этилендиамина и 40 мл абсолютного бензола при охлаждении льдом и энергичном перемешивании прикапывают 11 г (0,05 моля) хлорангидрида 2-метокси-5-хлорфенилуксусной кислоты, растворенного в 30 мл абсолютного бензола. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем нагревают на водяной бане 3 часа. Выпавший осадок отфильтровывают и тщательно промывают водой. После кипячения в метаноле т. пл. 233—234°; выход 9,7 г, 80% теории.

2-(2'-ԱԼԿՈՔՍԻ-5'-ՔԼՈՐԲԵՆԶԻԼ)-Δ²-ԻՄԻԴԱԶՈԼԻՆՆԵՐ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ և Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ

Ա Վ Փ Ո Փ Ո Ւ Վ

2-ԱԼԿՈՔՍԻ-5-ՔԼՈՐՖԵՆԻԼՔՍՈՒՍԱՆԻԴՆԵՐԻ ԷՔԻԼԱԻՆ ԻՄԻՆԱԷՍԹԵՐԻՆԵՐԻ և ԿԱԻԴԻՆՆԵՐԻ Ու ԷՔԻԼԵՆԴԻԱԻՆԻ ՎՈԼՏԱԳՂՄԱՄԲ ՍԻՆԹԵԶՎԱԾ ԵՆ ՄԻ ԶԱՐԶ 2-(2'-ալկոքսի-5'-քլորբենզիլ)իմիդազոլիններ:

Հետազոտված է 2-մեթօքսի-5-քլորֆենիլքացախաթթվի մեթիլէսթերի ռեակցիան էթիլենդիամինի հետ տարբեր պայմաններում: Սինթեզված միացությունները հետաքրքրություն են ներկայացնում իբրև պոտենցիալ սիմպատոմիմետիկ և անտիհիստամինային նյութեր:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. R. Meier, R. Muller, Schweiz. Med. Wochenschr., 69, 1271 (1939).
2. J. Lussler, Rev. can. biol., 5, 462 (1946) [C. A., 41, 810b (1947)].
3. B. N. Halpern, Arch. Intern. Pharmacodyn. Therap., 68, 339 (1942); [C. A., 38, 5957² (1944)].
4. R. Meier, K. Bucher, Schweiz. Med. Wochenschr., 76, 294 (1946).
5. А. А. Ароян, М. А. Ирадян, Арм. хим. ж., 22, 140 (1969).
6. H. L. Morrill, Пат. США 2,508,415 (1950) [C. A., 45, 668c (1950)].
7. M. Julia, M. Ballfarge, Bull. soc. chim. France, 640 (1953).