

УДК 542.91+547.415.1

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОВ

XVII. НЕКОТОРЫЕ N-ФЕНИЛ-N-п-АЛКОКСИФЕНИЛ-N',N'-ДИАЛКИЛ-ЭТИЛЕНДИАМИНЫ

О. Л. МНДЖОЯН, А. С. КАЗАРЯН, С. Н. АСРАТЯН и
 Е. Г. ДЖАМПОЛАДЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 18 I 1968

Осуществлен синтез N-п-алкоксифенил-N-фенил-N',N'-диметил- и диэтилэтилендиаминов взаимодействием п-алкоксидифениламинов с соответствующими β-диалкиламиноэтилхлоридами.

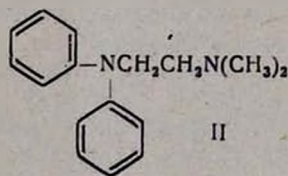
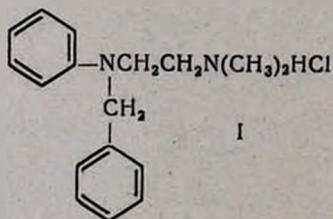
Фармакологические исследования показали, что эти соединения имеют антигистаминную активность и вместе с тем обладают местноанестезирующими свойствами, причем эта активность максимальна в случае N-фенил-N-п-изопропоксифенил-N',N'-диметилэтилендиамина.

Табл. 4, библиограф. ссылки 5.

Известные антигистаминные соединения, применяемые в медицинской практике, принадлежат к различным классам органических соединений, в том числе и к производным этаноламина и этилендиамина.

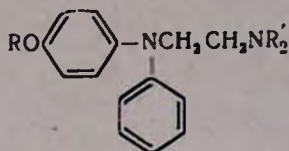
В зависимости от природы заместителей у азотов или кислорода в некоторых случаях соединения приобретают совершенно новые биологические свойства—холинолитические, спазмолитические, противосудорожные, анестетические и другие.

Это обстоятельство явилось причиной поисков новых производных этаноламина и этилендиамина. Была проверена необходимость наличия бензильной группы в молекуле антергана I; для этого бензильная группа была заменена фенильной II.



Как показали фармакологические испытания, N,N-дифенил N',N'-диметилэтилендиамина практически лишен антигистаминной активности.

Для изучения влияния алкоксильной группы осуществлен синтез N-фенил-N-п-алкоксифенил-N',N'-диалкилэтилендиаминов следующего строения:



где $\text{R}=\text{CH}_3-\text{C}_5\text{H}_{11}$, включая *изо*-радикалы; $\text{R}'=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$.

Синтез этих соединений осуществлен взаимодействием *п*-алкоксидифениламинов с β -диалкиламиноэтилхлоридами в присутствии амида натрия или едкого натра (см. табл. 2 и 3); выходы конечных продуктов в обоих случаях отличаются друг от друга незначительно.

п-Алкоксидифениламины были получены алкилированием *п*-оксидифениламина алкилгалогенидами в присутствии едкого кали.

Определялась основность *п*-алкоксифенилфениламинов и тетразамещенных этилендиаминов в 50%-ных водноспиртовых растворах этих соединений (см. табл. 4). Как и следовало ожидать, дифениламин является более слабым основанием, чем *п*-алкоксидифениламин. С увеличением алкильного радикала алкоксильной группы основность увеличивается. Эти амины при комнатной температуре в абсолютном эфире с хлористым йодородом образуют гидрохлориды, однако в таких же условиях четвертичные аммониевые соли с йодистым метилом не образуются.

При измерении pH 5%-ного водноспиртового раствора *N*-фенил-*N,N'*-диалкилэтилендиаминов было установлено, что основность у них больше, чем у соответствующих *п*-алкоксидифениламинов. Однако в данном случае отмечается некоторое снижение основности при удлинении алкильного радикала алкоксильной группы.

Установлено, что *N*-фенил-*N,N'*-алкоксифенил-*N,N'*-диалкилэтилендиамины в различных растворителях (эфир, этанол, ацетон) и при повышенных температурах образуют только моногидрохлориды и монойодметилаты. Таким образом, при переходе от *п*-алкоксидифениламинов к соответствующим диалкилэтилендиаминам основность снижается.

Фармакологические исследования показали, что монохлористоводородные соли всех перечисленных диаминов в той или иной степени обладают антигистаминной активностью.

Среди этих препаратов гидрохлорид *N,N'*-пропоксифенил-*N*-фенил-*N,N'*-диэтилэтилендиамина является наиболее активным; на изолированном отрезке тонкой кишки морской свинки препарат в разведении 1×10^{-6} полностью предотвращает спазм, вызванный гистамином и имеет приблизительно такую же активность, что и антегран.

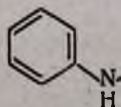
Исследование терминальной анестезии препаратов проводилось на роговице глаза кролика по методике Ренье, а проводниковой—на седалищном нерве лягушки.

Выяснилось, что все соединения обладают как терминальной, так и проводниковой анестетической активностью в различной степени. Наибольшую терминально-анестетическую активность проявляют хлористоводородные соли *N,N'*-этоксифенил-*N*-фенил-*N,N'*-диметилэтилендиамина и *N,N'*-изопропоксифенил-*N*-фенил-*N,N'*-диметилэтилендиамина.

Анестезирующий эффект от 0,5%-ного раствора препаратов выражается в 680—800 ед. Ренье, а от 1%-ного раствора—1100—1150 ед. Ренье, что несколько превосходит эффект, получаемый от диканна.

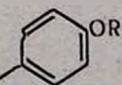
Однако при больших концентрациях (1%-ный раствор) в начале инстиляции наблюдается гиперемия, слезоточивость.

В отношении проводниковой анестезии хлористоводородные соли *N,N'*-изобутоксифенил-*N*-фенил-*N,N'*-диэтилэтилендиамина и *N,N'*-изопропоксифенил-*N*-фенил-*N,N'*-диэтилэтилендиамина в концентрации 0,1%-ного раствора действуют более продолжительно (50—60 минут), чем остальные соединения.



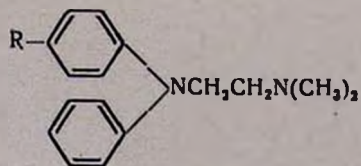
R	Выход, %	Т. пл., °C т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	Т. пл. гидрохлоридов, °C
H	—	80—82	$C_{12}H_{11}NO$	158—159
CH_3	62,0	98—100	$C_{13}H_{13}NO$	117—118
C_2H_5	66,4	72—73	$C_{14}H_{15}NO$	148—149
C_3H_7	62,0	60—62	$C_{15}H_{17}NO$	120—121
<i>нзо</i> - C_3H_7	87,7	85—87	$C_{15}H_{17}NO$	235—237
C_4H_9	71,5	45—46	$C_{16}H_{19}NO$	111—112
<i>нзо</i> - C_4H_9	70,9	60—61	$C_{16}H_{19}NO$	105—107
C_5H_{11}	71,8	187—192/3	$C_{17}H_{21}NO$	281—283
<i>нзо</i> - C_5H_{11}	76,8	215—220/3	$C_{17}H_{21}NO$	85—87

Таблица 1



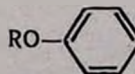
А н а л и з, %							
С		Н		N		Cl (в гидрохлоридах)	
вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но
77,84	78,03	5,94	6,60	7,50	7,90	16,01	16,25
78,40	78,02	6,53	6,21	7,03	6,87	15,56	15,70
78,88	79,15	7,03	6,95	6,56	6,74	14,20	14,70
79,26	79,40	7,54	7,55	6,16	6,06	13,51	13,95
79,26	79,30	7,54	7,56	6,16	6,12	13,51	13,86
79,63	79,72	7,94	8,10	5,80	5,67	12,83	13,08
79,63	78,09	7,94	7,90	5,80	5,48	12,83	13,24
79,96	80,33	8,29	7,94	5,49	5,82	11,80	11,50
79,96	79,72	8,29	8,05	5,49	5,81	11,80	12,10

Таблица 2



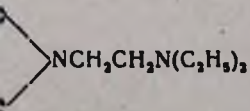
R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	n_D^{20}	d_4^{20}	$M_R D$		А н а л и з, %										Т. пл. солей, °С	
						вычислено	найдено	С		Н		N		Cl (в гидрохл.)		вычислено	найдено	гидрохлоридов	бидметиллатов
								вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено				
H	46,0	145—150/4	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2$	1,6203	1,2660	76,766	75,283	79,68	79,60	8,32	8,88	11,65	11,7	12,83	12,45	163—165	165—167		
CH_3O	28,0	190—191/4	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	1,5868	1,0595	83,027	85,613	75,55	75,32	8,15	8,60	10,37	11,48	11,57	11,13	188—190	135—137		
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	46,0	189—191/4	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	1,5818	1,0455	87,645	87,131	76,05	76,06	8,48	8,26	9,85	9,70	11,07	11,20	196—197	96—97		
$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$	38,2	185—188/4	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$	1,5873	1,0558	92,263	93,444	76,52	77,82	8,71	8,32	9,38	9,75	10,60	10,53	136—138	135—137		
изо- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$	42,9	185—187/4	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$	1,5865	1,0549	92,263	93,431	76,52	76,69	8,71	8,46	9,38	8,87	10,60	10,33	169—171	141—142		
$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$	64,67	195—198/4	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$	1,5832	1,1710	96,884	94,566	77,29	77,05	9,29	9,20	9,29	9,4	10,18	9,33	249—250	152—154		
изо- $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$	43,8	197—200/4	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$	1,5804	1,0423	96,884	95,541	77,29	77,71	9,29	9,33	9,29	9,33	10,18	9,55	162—163	153—154		
$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$	44,4	205—207/4	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$	1,5841	1,0291	101,499	105,143	77,31	77,08	9,19	8,82	8,58	9,19	9,79	9,42	*	188—189		
изо- $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$	43,2	215—217/4	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$	1,5832	1,0301	101,499	105,730	77,31	77,14	9,19	9,44	8,58	8,95	9,79	9,56	174—176	181—183		

* В кристаллическом состоянии выделить не удалось.



R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	n_D^{20}	d_4^{20}	MR
						вычислено
CH_3	22,4	182—184/3	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ON}_2$	1,5722	1,0248	92,263
C_2H_5	53,5	190—195/3	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ON}_2$	1,5569	1,0104	96,884
C_3H_7	19,5	202—204/3	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ON}_2$	1,5634	1,0144	101,459
<i>н</i> - C_3H_7	40,0	192—194/1	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ON}_2$	1,5601	1,0015	101,499
C_4H_9	50,0	213—217/3	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ON}_2$	1,5589	1,0037	106,117
<i>н</i> - C_4H_9	63,8	210—215/3	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ON}_2$	1,5568	1,0056	106,117
C_5H_{11}	45,5	219—221/3	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{ON}_2$	1,5572	1,0058	110,735
<i>н</i> - C_5H_{11}	28,4	223—225/3	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{ON}_2$	1,5570	1,0057	110,735

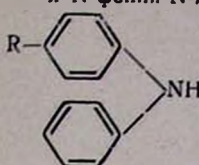
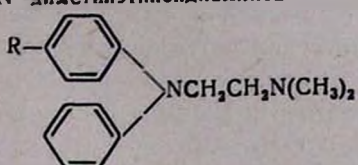
Таблица 3



D	А н а л и з, %								Т. пл. солей, °С	
	С		Н		N		Cl (в гидрохл.)		гидро-хлоридов	подмети-латов
	най-дено	най-дено	най-дено	най-дено	най-дено	най-дено	най-дено	най-дено		
94,903	76,50	76,22	8,72	8,63	9,39	9,06	10,61	10,70	66—68	105—107
98,463	76,92	77,23	8,97	9,03	8,97	9,15	10,10	10,34	139—141	115—117
100,684	77,30	77,59	9,20	9,13	8,59	8,35	9,78	10,07	139—140	85—87
104,057	77,30	77,96	9,20	9,37	8,59	8,37	9,78	10,19	122—124	113—115
109,964	77,65	77,76	9,44	9,39	8,23	8,85	9,13	12,21	95—97	82—84
109,695	77,65	78,15	9,44	9,87	8,23	8,62	9,13	10,53	152—53	68—70
113,506	77,91	77,42	9,35	9,01	7,90	8,10	8,86	9,58	88—91	79—80
113,241	77,91	77,56	9,35	9,60	7,90	7,64	8,86	9,68	127—128	91—92

Таблица 4

Значение pH 5%-ного водноспиртового раствора *п*-алкоксифениламиннов и *N*-фенил-*N*-*п*-алкоксифенил-*N'*,*N'*-диметилэтилендиаминнов

			
R	pH	R	pH
H	7,77	H	9,37
OH	7,87	CH ₃ O	9,40
CH ₃ O	7,77	C ₂ H ₅ O	9,32
C ₂ H ₅ O	7,88	C ₃ H ₇ O	9,29
C ₃ H ₇ O	7,97	<i>изо</i> -C ₃ H ₇ O	9,28
<i>изо</i> -C ₃ H ₇ O	7,99	C ₄ H ₉ O	9,26
C ₄ H ₉ O	8,01	<i>изо</i> -C ₄ H ₉ O	9,27
<i>изо</i> -C ₄ H ₉ O	8,12	C ₅ H ₁₁ O	9,11
C ₅ H ₁₁ O	8,17	<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁ O	9,28
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁ O	8,27		

Обезболивающее действие этих препаратов примерно равно действию новокаина.

В серии опытов с хлористым барием было установлено, что эти соединения в разведении 1×10^{-7} и 1×10^{-6} не обладают спазмолитическим действием. В тех же концентрациях не влияют на периферические М-холинореактивные структуры, хотя и в отдельных случаях выявляется их слабый Н-холинолитический эффект. Аналогичные результаты наблюдаются при изучении влияния препаратов на центральные Мп и Н-холинореактивные системы. Эти соединения в дозе 50 мг/кг (мышам подкожно) не предупреждают гиперкинез, вызванный ареколином, но несколько уменьшают никотиновые судороги.

Моноидометилаты вышеуказанных диаминов лишены как антигистаминной, так и анестетической активности.

По данным фармакологических испытаний, с заменой бензильного радикала в антергане фенильным снижается антигистаминная активность. Введение метоксильной группы в пара-положение фенильного радикала еще больше снижает эту активность, однако с увеличением алкильного радикала алкоксильной группы активность снова возрастает и доходит до своего максимума в случае *N*-*п*-пропоксифенил-*N*-фенил-*N'*,*N'*-диэтилэтилендиамина.

Аналогичная картина наблюдается и при рассмотрении анестетической активности этих препаратов. При замене в антергане бензильного остатка фенильным терминальная анестезия увеличивается, введение алкоксильной группы в виде метоксильной вызывает снижение, однако в случае этоксильной наблюдается повышение.

Новые производные этилендиамина можно отнести к анестетикам, т. е. подобная структура специфична больше для анестезии, чем для антигистаминного действия. Наиболее активным соединением является *N*-*п*-изопропокси-*N*-фенил-*N'*,*N'*-диметилэтилендиамин.

Экспериментальная часть

n-Пропоксиdifениламин. 74 г (0,39 моля) *n*-оксидифениламина смешивают с раствором 36 г (0,64 моля) едкого кали в 324 мл абсолютного этилового спирта. Перемешивают в течение 45 минут при комнатной температуре и затем прикапывают 48 г (0,39 моля) бромистого пропила. Смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 3—4 часов, охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 1,5 л ледяной воды и подкисляют 30%-ной соляной кислотой до $\text{pH}=4$. При охлаждении ледяной водой вещество выпадает в осадок; его отфильтровывают и перекристаллизовывают из 250 мл этилового спирта, применив активированный уголь. После высушивания выход продукта коричневого цвета составляет 55,6 г (96,2%); т. пл. 40—42°. Остальные *n*-алкоксидифениламины были получены аналогично (табл. 1).

N-Фенил-*N*-*n*-бутоксифенил-*N'*,*N'*-диметилэтилендиамин. а) Получение с помощью амида натрия. В 200 мл жидкого аммиака вносят 0,1 г нитрата трехвалентного железа. К образовавшемуся желтому раствору в течение 30 минут прибавляют кусками 2 г (0,087 г-ат) натрия, продолжают перемешивание в течение 30 минут (температура в колбе—15—20°). При этой же температуре прибавляют 15 г (0,062 моля) *n*-бутоксидифениламина с т. пл. 45—46°, через 40 минут, продолжая перемешивание при комнатной температуре (причем температура в колбе повышается до 10—15°), добавляют 6,66 г (0,062 моля) свежеперегнанного β -диметиламиноэтилхлорида в 25 мл абсолютного толуола. Смесь нагревают при 100—150° в течение 6—8 часов, охлаждают, прибавляют 80 мл воды, экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом натрия, отгоняют эфир и остаток перегоняют в вакууме. Выход продукта с т. кип. 184—189°/1,5 мм 12 г (64,64%).

б). Получение с помощью едкого натра. Смесь 15 г (0,62 моля) *n*-бутоксидифениламина, 4 г (0,1 моля) едкого натра, 8,93 г солянокислого β -диметиламиноэтилхлорида и 25 мл безводного толуола помещают в колбу, присоединенную к водоотделителю, и нагревают при 140—150° при перемешивании в течение 6—8 часов. После охлаждения обработку осуществляют, как описано выше. Выход продукта с т. кип. 185—189°/1,5 мм 11 г. (56,6%) (табл. 2 и 3).

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԱՇԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XVII. *N*-Ֆենիլ-*N*-պ-ԱԿՈՔՍԻՖԵՆԻԼ-*N'*,*N'*-ԴԻԱԿԻԼԷԹԻԼԵՆԴԻԱՄԻՆՆԵՐ

2. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Ա. Ա. ԿԱԶԱՐՅԱՆ, Ս. Ն. ՀԱՍՐԱՔՅԱՆ և Ե. Դ. ԶԱՄՊՈԼԱԴՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

պ-ԱԿՈՔՍԻԴԻՖԵՆԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ու β -ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆԱԷԹԻԼԵՆԴԻԱՄԻՆԻ ԿՈ-ԽԱՂՈՎՄԱՐ սինթեզի ենթ համապատասխան *N*-Ֆենիլ-պ-ակոքսիֆենիլ-*N'*,*N'*-դիակիլէթիլենդիամիններ: Իբրև կոնդենսող ագենտ օգտագործել ենք

նատրիումի ամիդը կամ նատրիումի հիդրօքսիդը: Ստացվող դիամինների ելքերը հրկու դեպքում էլ շատ քիչ են տարբերվում իրարից: Այդ պատճառով էլ ատոմիկալես գերադասելի է նատրիումի ամիդի փոխարինումը նատրիումի հիդրօքսիդով:

Դիֆենիլամինի ռեակցիոնունակությունը մեծանում է ակօքսի խմբի ակտիվային ռադիկալի մեծացման հետ զուգընթաց: Ալկիլռադիկալների փոփոխությունից կախված N-ֆենիլ- N-պ-ակօքսիֆենիլ-N,N'- դիալկիլէթիլենդիամինների pH փոփոխությունն աննշան է:

Սինթեզված դիամիններից պատրաստել ենք մոնոհիդրոքլորիդներ և մոնոյոդմեթիլատներ: Նրանց ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների տվյալներով ստացված միացությունները զուրկ չեն անտիհիստամինային ակտիվությունից և օժտված են տեղական թմրեցում առաջացնելու ընդունակությամբ:

Ակտիվությունն ընդունում է տարբեր արժեքներ և հասնում է առավելագույնին N-ֆենիլ -N-պ-իդոպրոպօքսիֆենիլ -N',N'- դիմեթիլէթիլենդիամինի մոտ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. B. N. Halpern, Arch. Intern. Pharmacodyn., 68, 339 (1942).
2. R. Nillstatter, H. Kubli, Ber., 42, 4138 (1909).
3. P. Jacobson, F. Henrich, J. Klein, Ber., 26, 696 (1893).
4. D. F. Houston, J. Am. Chem. Soc., 71, 395 (1949).
5. M. Philip, A. Cahn, Ber., 17, 2435 (1884).