

СИНТЕЗ N-(2-ГАЛОГЕНЭТИЛ)ЭТИЛЕНИМИНОВ

М. Г. АВЕТЯН, М. Г. САРКИСЯН и С. Г. МАЦОЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 26 III 1973

Разработан простой и удобный способ получения N-(2-галогенэтил)этилениминов внутримолекулярной конденсацией гидрогалогенидов ди-(2-галогенэтил)аминов, отщеплением элементов галогеноводорода с помощью этиленгликолята натрия с одновременной быстрой отгонкой образующегося продукта.

Библ. ссылок 11.

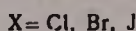
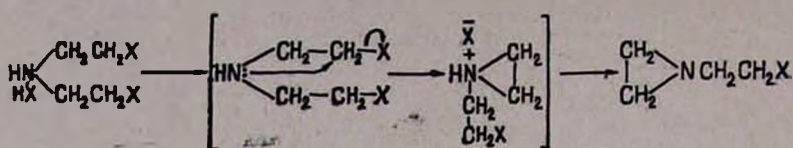
В последние годы внимание многих исследователей было приковано к синтезу N-(2-галогенэтил)этилениминов. Большой интерес к последним объясняется тем, что они представляют собой простейшую комбинацию двух группировок—2-галогенэтиламинной и этилениминной, с сильной цитостатической активностью.

В 1961 г. Попп и Каллен [1] сообщили, что ди-(2-хлорэтил)амин при стоянии в растворе хлористого метилена образует гидрохлорид исходного основания и N-(2-хлорэтил)этиленимин. Затем была показана [2] ошибочность этих данных: вместо ожидаемого N-(2-хлорэтил)этиленимина в действительности получается димерный продукт N,N'-бис-(2-хлорэтил)пиперазин. После еще одного аналогичного опровержения [3] Попп с сотр. [4] в кратком сообщении признали допущенную ими ошибку.

При изучении поведения галогеноводородных солей ди-(2-галогенэтил)аминов в водном растворе методом ЯМР [5] наблюдалось кратковременное образование N-(2-хлорэтил)этиленимина. Путем подбора соответствующих условий из ди-(2-хлорэтил)-амина в среде фосфатного буфера удалось получить N-(2-хлорэтил)этиленимин в виде только водного нестабильного раствора [6].

Учитывая важность вопроса, ранее нами специально был разработан способ получения N-(2-хлорэтил)- и N-(2-бромэтил)этилениминов [7,8].

В настоящей работе подробно описываются синтез и свойства N-(2-галогенэтил)этилениминов. Получение последних нами было осуществлено нагреванием соответствующих гидрогалогенидов ди-(2-галогенэтил)аминов с безводным щелочным агентом (акцептором кислоты) и быстрой отгонкой образующегося N-(2-галогенэтил)имины в вакууме. При этом имела место внутримолекулярная конденсация по Габриэлю с отщеплением элементов галогеноводорода. Замыкание этилениминного цикла протекает через промежуточное образование этилениммониевых ионов путем внутримолекулярного нуклеофильного замещения:



В качестве щелочных агентов для связывания галогеноводорода использованы алкоголяты натрия, окись кальция, порошкообразные едкие щелочи (KOH, NaOH) и др. Свободные основания N-(2-галогенэтил)этилениминов оказались сравнительно малоустойчивыми соединениями, обладающими повышенной реакционной способностью, особенно к полимеризации в присутствии воды. Поэтому процесс отщепления галогеноводорода лучше проводить с помощью этиленгликолята или диэтиленгликолята натрия, при котором исключается образование воды, что, в свою очередь, приводит к повышению выхода и чистоты продукта. Так, при применении в качестве акцептора кислоты порошкообразного едкого натра выход сырого N-(2-хлорэтил)этиленимины составляет 40—50%, тогда как в случае этиленгликолята натрия выход хроматографически чистого продукта достигает 98%*.

Синтезированные нами N-(2-хлорэтил)-, N-(2-бромэтил)- и N-(2-йодэтил)этиленимины представляют собой растворимые в воде и органических растворителях, бесцветные, нестабильные жидкости с выраженным токсическим действием. В бензольном растворе и в других неполярных растворителях их можно хранить без заметного изменения. При действии на N-(2-галогенэтил)этиленимины эфирных растворов безводной щавелевой кислоты образуются кристаллические оксалаты, которые в отличие от свободных оснований являются устойчивыми соединениями.

Экспериментальная часть

Исходные гидрогалогениды ди-(2-галогенэтил)аминов получены по известной методике [10, 11].

N-(2-хлорэтил)этиленимин. В 250 мл круглодонную колбу, снабженную капилляром, помещали 17,85 г (0,1 моля) гидрохлорида ди-(2-хлорэтил)амин и этиленгликолята натрия, приготовленного растворением 7 г (0,3 г-ат) металлического натрия в 100 г этиленгликоля. Реакционную смесь встряхивали и быстро присоединяли к системе, состоящей из елочного дефлегматора с термометром и прямого холодильника, присоединенного посредством вакуумного алонжа с приемником и змеевиковой ловушкой, охлаждаемых смесью льда и соли. Процесс отщепления элементов хлористого водорода проводили при 90—100° в атмосфере азота в вакууме. Продукт реакции отгоняли так, чтобы при остаточном давлении 35—40 мм в парах поддерживалась температура 30—40°. Выход

* Недавно появилось патентное сообщение о другом способе получения N-(2-хлорэтил)этиленимины путем нагревания смеси этиленимины, дихлорэтана и окиси кальция во вращающемся автоклаве при 93° под высоким давлением в атмосфере азота [9].

N-(2-хлорэтил)этиленими́на составляет 10,3 г (98%). Методом ТСХ установлено, что полученный продукт является чистым веществом. Т. кип. $61^{\circ}/70$ мм, $122^{\circ}/680$ мм; n_D^{20} 1,4500; d_4^{20} 1,0461; MR_D найдено 27,12, вычислено 27,28. Найдено %: Cl 33,21; N 13,08. C_4H_6NCl . Вычислено %: Cl 33,53; N 13,27.

Оксалат N-(2-хлорэтил)этиленими́на получен взаимодействием раствора 5,28 г свежеперегнанного основания в 100 мл сухого эфира с раствором 5,42 г безводной щавелевой кислоты в 200 мл сухого эфира. Получено 9,5 г оксалата с т. пл. $139-140^{\circ}$. Найдено %: C 36,44; H 4,94; N 7,05; Cl 17,87. $C_6H_{10}NO_4Cl$. Вычислено %: C 36,84; H 5,15; N 7,16; Cl 18,12.

N-(2-Бромэтил)этиленими́н. Аналогично из 31,1 г (0,1 моля) гидробромида ди-(2-бромэтил)аминa, 7 г (0,3 г-ат) натрия и 100 г этиленгликоля получено 15 г (98%) N-(2-бромэтил)этиленими́на с т. кип. $45-46^{\circ}/20$ мм; n_D^{20} 1,4840; d_4^{20} 1,4402; MR_D найдено 29,80, вычислено 30,17. Найдено %: Br 52,98; N 9,45. $C_4H_{10}NBr$. Вычислено %: Br 53,28; N 9,34.

Оксалат, т. пл. $169-170^{\circ}$. Найдено %: N 5,95; Br 33,42. $C_6H_{10}NO_4Br$. Вычислено %: N 5,83; Br 33,28.

N-(2-Йодэтил)этиленими́н. Из 22,64 г (0,05 моля) гидройодида ди-(2-йодэтил)аминa, 3,5 г (0,15 г-ат) натрия и 50 г диэтиленгликоля получено 6 г (30,0%) N-(2-йодэтил)этиленими́на с т. кип. $40^{\circ}/2$ мм и n_D^{20} 1,5080 в виде весьма нестабильной жидкости.

Оксалат, т. пл. $156-157^{\circ}$ (с разл.). Найдено %: J 44,00; N 5,08; C 25,00; H 3,74, $C_6H_{10}NO_4J$. Вычислено %: J 44,20; N 4,78; T 25,10; H 3,90.

N-(2-ՀԱԼՈԳԵՆԷԹԻԼ)ԷԹԻԼԵՆԻՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Մ. Հ. ԱՎԵՏԻԱՆ, Մ. Գ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ և Ս. Գ. ՄԱՏՈՅԱՆ

Մշակված է N-(2-հալոգենէթիլ)էթիլենիմինների ստացման պարզ և մատչելի եղանակ՝ դի-(2-հալոգենէթիլ)ամինների հալոգենջրածնական աղերը ներմուկեկուլային կոնդենսման ենթարկելով, հալոգենջրածնի տարրերն էթիլենգլիկոլի միջավայրում նատրիումի էթիլենգլիկոլատով պոկելու և ըստացված արգասիքն առաջանալուն զուգընթաց ռեակցիոն միջավայրից արագ հեռացնելու միջոցով:

N-(2-հալոգենէթիլ)էթիլենիմինները բնութագրված են նաև օքսալատների վիճակում:

THE SYNTHESIS OF DI-(2-HALOGENETHYL)ETHYLENEIMINES

M. H. AVETIAN, M. G. SARKISSIAN and S. G. MATSOYAN

A simple and convenient method has been worked out for the preparation of N-(2-halogenethyl)ethyleneimines by the interaction of hydro-

halogens of di-(2-halogenethyl)amines of sodium ethylenglycolate in ethylenglycol at 90—100°, and the simultaneous distillation of the generated product in the atmosphere of nitrogen.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *F. D. Popp, E. Cullen*, Chem. and Ind., 1961, No 47, 1911.
2. *G. R. Pettit, J. A. Settepani*, J. Org. Chem., 27, 2962 (1962).
3. *T. A. Connors, W. Davis, M. Easey, W. S. J. Ross*, Chem. and Ind., 1962, No 23, 1017.
4. *F. D. Popp, E. Cullen, S. Roth*, Chem. and Ind., 1962, No 23, 1017.
5. *G. R. Pettit, J. A. Settepani, R. A. Hill*, Can. J. Chem., 1965, No 6, 1792.
6. *H. M. Rauert, K. Norpoth, H. Schriewer*, Ang. Chem., 80, 621 (1968).
7. *М. Г. Аветян, С. Г. Мацюян*, Авт. свид. № 201414, Бюлл. изобр. № 18 (1967).
8. *М. Г. Аветян, С. Г. Мацюян*, Авт. свид. № 237902, Бюлл. изобр. № 9 (1969).
9. *G. R. Miller*, Англ. пат. 1075524 (С. А., 67, 99984 (1967)).
10. *K. Ward*, J. Am. Chem. Soc., 57, 914 (1935).
11. *G. R. Pettit, M. R. Chamberland, D. S. Bland, M. A. Vickers*, Can. J. Chem., 42, 1699 (1964).