

УДК 541.1+547.415.3+547.717

СИНТЕЗ АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ N-(β-ХЛОРЕТИЛ)- И N-(β-ХЛОРПРОПИЛ)ЭТИЛЕНИМИНОВ

М. Г. АВЕТЯН, О. С. ЦАТИНЯН и С. Г. МАЦОЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 2 IV 1973

Показано, что при внутримолекулярной конденсации N-β-хлорэтил-β'-хлоралкиламинов с помощью гликолятов натрия образуются алкилзамещенные в цикле N-(β-хлорэтил)этиленимины. Синтезирован и охарактеризован ряд алкилзамещенных N-(β-хлорэтил)- и N-(β-хлорпропил)этилениминов.

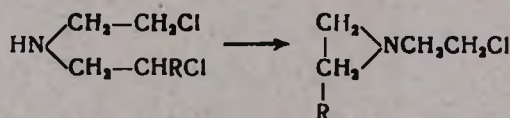
Табл. 1, библиограф. ссылок 3.

Одним из возможных направлений синтеза потенциальных противоопухолевых веществ является получение соединений, содержащих одновременно две различные цитотоксические группировки—β-хлорэтиламинную и этилениминовую.

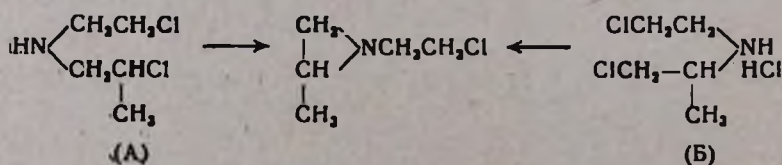
Ранее нами был описан способ получения N-(β-хлорэтил)этиленимины, представляющего собой простейшую комбинацию этих двух группировок [1]. В настоящей работе аналогично синтезированы алкилзамещенные N-(β-хлорэтил)- и N-(β-хлорпропил)этиленимины.

Известно, что замыкание этилениминового цикла по реакции Габриэля протекает через промежуточное образование этилениммониевых ионов путем внутримолекулярного нуклеофильного замещения.

Наши исследования показали, что в случае несимметричных ди-(β-хлоралкил)аминов, например, N-(β-хлорэтил-β'-хлоралкил)аминов, циклизация происходит только за счет β'-хлоралкильной группы с образованием C-алкилзамещенных этилениминов.



Строение полученных продуктов было установлено получением N-β-хлорэтилметилэтиленимины из двух изомерных соединений А и Б.



При внутримолекулярной конденсации β -хлорпропил- β' -хлоралкиламинов из двух возможных этилениминов всегда образуется один, наиболее С-алкилированный в цикле этиленимин. Как и следовало ожидать, внесение фенольного радикала не влияет на направление реакции: из N- β -хлорэтил- β' -хлорфенилэтиламина получается N-(β -хлорэтил)фенилэтиленимин.

Наблюдаемое направление циклизации объясняется, по-видимому, большой термодинамической стабильностью замещенного этиленимина или его соли по сравнению с незамещенным изомером.

Альтернативное объяснение заключается в увеличении подвижности атомов хлора под влиянием алкильных групп, способствующем внутримолекулярному замещению, протекающему, по всей вероятности, по карбкатионному механизму.

Небезынтересно заметить, что такое направление реакции циклизации совпадает с известным правилом Зайцева, поскольку трехчленные циклы формально имеют свойства двойной связи.

Все полученные алкилзамещенные N-(β -хлорэтил)- и N-(β -хлорпропил)этиленимины представляют собой прозрачные, бесцветные, устойчивые жидкости со специфическим запахом. В противоположность незамещенным N-(β -палогенэтил)этилениминам С-алкилзамещенные N-(β -хлорэтил)этиленимины не способны к самопроизвольной полимеризации и не растворимы в воде.

Экспериментальная часть

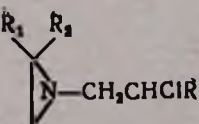
N-(β -Хлорэтил)метилэтиленимин. Смесь 19,2 г (0,1 моля) гидрохлорида N- β -хлорэтил- β' -хлорпропиламина [2] и этиленгликолята натрия, приготовленного из 6,9 г (0,3 г-ат) металлического натрия и 100 г этиленгликоля, нагревалась при 90—110°/10—20 мм и перегон собирался в приемник, охлаждаемый до —15°. Получено 8,9 г (74,3%) N-(β -хлорэтил)-метилэтиленимина с т. кип. 35°/10 мм; n_D^{20} 1,4420; d_4^{20} 0,9947; оксалат, т. пл. 123°. Аналогично получены N-(β -хлорэтил)этилэтиленимин, N-(β -хлорэтил)-2,2-диметилэтиленимин и N-(β -хлорпропил)метилэтиленимин; остальные хлоралкилзамещенные этиленимины—N-(β -хлорэтил)пропилэтиленимин, -бутилэтиленимин, -изобутилэтиленимин, -2,2-диэтилэтиленимин, N-(β -хлорпропил)этилэтиленимин, -пропилэтиленимин, -бутилэтиленимин, -изобутилэтиленимин и -2,2-диэтилэтиленимин, были получены из соответствующих ди(β -хлоралкил)аминов [2] с применением в качестве щелочного агента диэтиленгликолята натрия.

Данные элементного анализа и некоторые физико-химические константы синтезированных этилениминов приведены в таблице.

N-(β -Хлорэтил)фенилэтиленимин. К 12,7 г (0,05 моля) гидрохлорида N- β -хлорэтил- β' -хлорфенилэтиламина в 50 мл метилового спирта при комнатной температуре и перемешивании прикалан раствор 5,6 г (0,1 моля) едкого кали в 25 мл метилового спирта. Реакционная смесь нагревалась при 60—65° 4 часа и отфильтровывалась. Перегонкой

R	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. кип., °C/мм	n _D ²⁰
H	H	CH ₃	74,3	35/10	1,4420
H	H	C ₂ H ₅	84,9	48/15	1,4459
H	H	C ₃ H ₇	84,4	67/15	1,4490
H	H	C ₄ H ₉	68,8	84/11	1,4500
H	H	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	73,6	75/13	1,4480
H	H	C ₆ H ₅	73,4	115/4	1,5390
H	CH ₃	CH ₃	77,8	46/20	1,4552
H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	77,5	61/13	1,4561
CH ₃	H	CH ₃	86,0	55/28	1,4385
CH ₃	H	C ₂ H ₅	84,9	58/17	1,4410
CH ₃	H	C ₃ H ₇	81,7	67/11	1,4430
CH ₃	H	C ₄ H ₉	71,2	80/10	1,4430
CH ₃	H	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	65,4	65—67/11	1,4439
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	62,6	62/12	1,4440

Таблица



d_4^{20}	Молекулярная формула	А н а л и з, %				Т. пл. оксалата, °C
		найдено		вычислено		
		N	Cl	N	Cl	
0,9947	$C_8H_{10}NCl$	11,86	29,70	11,70	29,64	123
0,9924	$C_8H_{12}NCl$	10,57	26,64	10,49	26,54	133—134
0,9854	$C_7H_{14}NCl$	10,02	24,03	9,49	24,02	101—103
0,9616	$C_8H_{16}NCl$	8,75	21,43	8,66	21,93	130
0,9348	$C_8H_{16}NCl$	8,68	21,38	8,66	21,93	142
1,1021	$C_{10}H_{12}NCl$	7,67	19,60	7,71	19,52	140
1,0018	$C_8H_{12}NCl$	10,51	26,48	10,49	26,54	138—140
0,9510	$C_8H_{16}NCl$	8,65	21,31	8,66	21,93	150
0,9575	$C_8H_{12}NCl$	10,19	26,80	10,49	26,54	98
0,9517	$C_7H_{14}NCl$	9,62	25,11	9,49	24,02	128
0,9299	$C_8H_{16}NCl$	8,74	21,58	8,66	21,93	105
0,9325	$C_8H_{16}NCl$	8,01	20,32	7,97	20,18	110
0,9270	$C_8H_{16}NCl$	8,09	20,51	7,97	20,18	133
0,9284	$C_8H_{16}NCl$	7,84	20,18	7,97	20,18	128

фильтрата получено 13,3 г (73,4%) N-(β-хлорэтил)фенилэтиленимины с т. кип. 115°/4 мм; n_D^{20} 1,5390; d_4^{20} 1,1021; оксалат, т. пл. 140°.

N-β-Оксиэтил-β'-оксиизопропиламин. К 30,5 г (0,5 моля) этанол-амина прикапано 9,4 г (0,1 моля) α-хлорпропанола [3]. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре 4 часа, нейтрализовалось 4 г (0,1 моля) едкого натра в 50 мл метилового спирта и отфильтровывалась. Перегонкой фильтрата получено 6 г (63,4%) N-β-оксиэтил-β'-оксиизопропиламина, т. кип. 110°/2 мм; n_D^{20} 1,4600; d_4^{20} 1,0397; M_{RD} 31,39, вычислено 31,86. Найдено %: N 11,64. $C_5H_{13}NO_2$. Вычислено %: N 11,74.

Гидрохлорид N-β-хлорэтил-β'-хлоризопропиламина. К смеси 11,9 г (0,1 моля) гидрохлорида N-β-оксиэтил-β'-оксиизопропиламина и 50 мл петролейного эфира при перемешивании в течение 1 часа прикапано 35,7 г (0,3 моля) раствора хлористого тионила в 100 мл петролейного эфира. Реакционная смесь нагревалась при 45—50° 3—4 часа. Избыток хлористого тионила и растворитель отгонялись в вакууме. Оставшиеся кристаллы были отфильтрованы и перекристаллизованы из ацетона. Получено 14,5 г (75,6%) гидрохлорида N-β-хлорэтил-β'-хлоризопропиламина с т. пл. 190°. Найдено %: N 7,38; Cl 18,35. $C_8H_{12}NCl_3$. Вычислено %: N 7,24; Cl 18,42.

Циклизация N-β-хлорэтил-β'-хлоризопропиламина. Аналогично циклизации N-β-хлорэтил-β'-хлорпропиламина из 19,2 г (0,1 моля) гидрохлорида N-β-хлорэтил-β'-хлоризопропиламина и этиленгликолята натрия, приготовленного растворением 6,9 г (0,3 г-ат) металлического натрия в этиленгликоле, получено 8,4 г (70,4%) N-(β-хлорэтил)метилэтиленимины, т. кип. 35°/10 мм; n_D^{20} 1,4421; d_4^{20} 0,9945; оксалат, т. пл. 123°.

Идентичность обоих образцов N-(β-хлорэтил)метилэтиленимины доказана сравнением их физико-химических свойств, оксалатов и методом ТСХ, $R_f=0,6$ (окись алюминия II степени чистоты, растворитель—бензол-эфир, 3:1).

ԱԿԿԻՏԵՂԱԿԱՎԱՍՆ N-(β-ՔԼՈՐԷԹԻԼ)- ԵՎ N-(β-ՔԼՈՐ-
ՊՐՈՊԻԼ)ԷԹԻԼԵՆԻՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Մ. Հ. ԱՎԵՏԱՆ, Օ. Ս. ՄԱՏԻՅԱՆ և Ս. Գ. ՄԱՅՈՅԱՆ

Դի(β-քլորալկիլ)ամիններից նատրիումի էթիլենգլիկոլատով կամ դիէթիլենգլիկոլատով ներմուկեկուլարին կոնդենսմամբ քլորաշրածնի տարրեր պոկելով սինթեզված են N-(β-քլորէթիլ)էթիլենիմինի ալկիլածանցյալները:

Ապացուցված է, որ ներմուկեկուլարին կոնդենսման ժամանակ ռեակցիան ընթանում է օդակում տեղակալված N-(β-քլորէթիլ)էթիլենիմինների առաջացման տեղում, իսկ N-(β-քլորպրոպիլ-β'-քլորալկիլ)ամինների դեպքում ստացվում են օդակում ալկիլ ծանր ռադիկալով տեղակալված N-(β-քլորպրոպիլ)էթիլենիմիններ:

THE SYNTHESIS OF ALKYL SUBSTITUTED N-(β -CHLOROETHYL)-
AND N-(β -CHLOROPROPYL)ETHYLENEIMINES

[M. H. AVETIAN, O. S. TSATINIAN and S. G. MATSOYAN

N-(β -Chloroethyl)- and N-(β -chloropropyl)ethyleneimines have been synthesized (1) by intramolecular condensation of di-(β -chloroalkyl)amines with elimination of hydrogen chloride.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. Г. Аветян, С. Г. Мацюян, Авт. свид. № 201414, Бюлл. изобр. № 18 (1967); М. Г. Аветян, С. Г. Мацюян, Авт. свид. № 237902, Бюлл. изобр., № 9 (1969).
2. М. Г. Аветян, О. С. Цатинян, С. Г. Мацюян, Арм. хим. ж., 27, 31 (1974).
3. Н. И. Шуйкин, И. Ф. Бельский, ЖОХ, 29, 2973 (1959).