

УДК 547.304.2 + 54.057

## СИНТЕЗ СМЕШАННЫХ ВТОРИЧНЫХ И ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ

© 2020 г. Э. О. Чухаджян, Л. В. Айрапетян\*, А. С. Мкртчян, Г. А. Паносян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,  
Институт органической химии, 0014, Республика Армения, г. Ереван, пр. Азатутяна 26  
\*e-mail: shhl@mail.ru

Поступила в редакцию 01 августа 2019 г.  
После доработки 16 декабря 2019 г.  
Принята к публикации 16 декабря 2019 г.

Разработан одностадийный и очень простой способ получения дорогостоящих метил-, этилаллил-, метил-, этилпропаргиламинов, а также метилаллил-, этилаллил(3-фенилпроп-2-инил)аминов. Проведенные исследования, помимо теоретического, имеют также практическое значение. Известно, что композиция аминов, содержащих пропаргильную группу, применяется для лечения рака.

**Ключевые слова:** галогениды, смешанные вторичные амины, метилаллил-, этилаллил(3-фенилпроп-2-инил)амины.

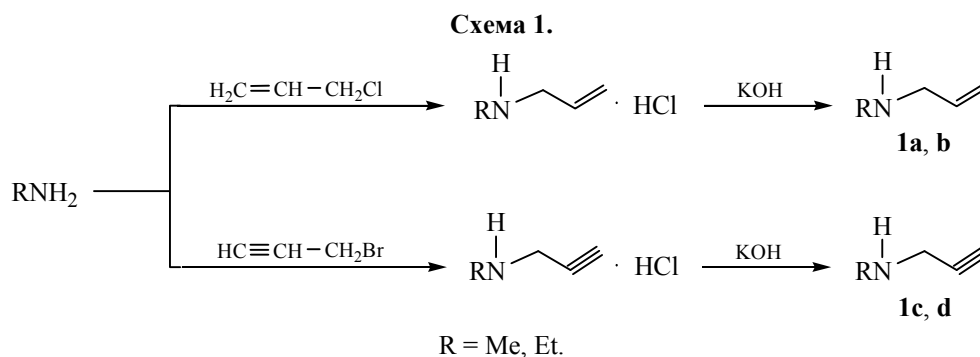
**DOI:** 10.31857/S0514749220020251

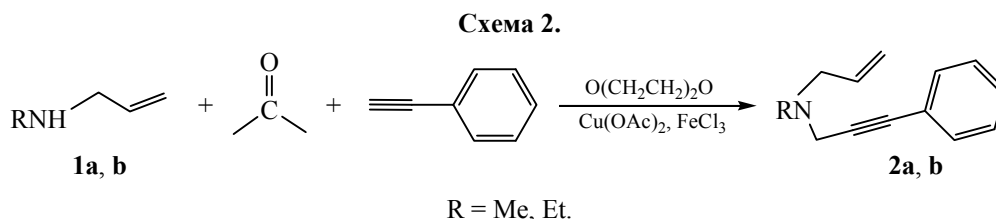
Методы синтеза метилаллил- и метилпропаргиламинов являются многостадийными, при осуществлении процесса требуется длительное время, затрата большого количества электроэнергии и для получения целевых продуктов используются мало доступные исходные соединения [1–4].

При взаимодействии 40%-ного водного раствора метил- или этиламина в молярном соотношении амин–хлорид, 4:1 нами получены вышеуказанные амины с выходом 57 и 49% соответственно. В аналогичных условиях получены также метил- и этилпропаргиламины лишь с той

разницей, что в качестве алкилирующего агента был использован бромистый пропаргил.

Необходимо отметить, что при синтезе метил- (1a), этилаллил- (1b), метил- (1c), этилпропаргиламинов (1d) получены также этилдиаллил-, этилдипропаргиламины в смеси с соответствующими вторичными аминами. Согласно ЯМР <sup>1</sup>H, в смеси содержание соответствующих третичных аминов составляет 30, 40% соответственно. А в случае амина 1c получается смесь метилпропаргиламина с амином с винильной группой. Содержание метилпропаргиламина в смеси, по данным ЯМР <sup>1</sup>H, составляет 70% (схема 1).





Все попытки из смеси выделить соответствующие третичные амины не увенчались успехом.

Структура полученных аминов установлена ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектральными методами.

Взаимодействием первичных аминов с соответствующими галогенидами в результате дальнейшей разработки синтеза хлоргидратов аминов нами получены соответствующие вторичные амины. На основе разработанного способа можно получить также другие вторичные амины, а алкилирование вторичных аминов с различными галогенидами приводит к смешанным третичным аминам. На основе реакции Манниха нами синтезированы метилаллил- (**2a**), этилаллил(3-фенилпроп-2-инил)амины (**2b**) с выходом 71 и 65% (схема 2). По данным токсикологических исследований, проведенных на крысах, метилаллиламин вызывает слабость мышц, атаксию и изменения в структуре и функциях слюнных желез [5]. Также метилаллиламин используется в производстве *N*-аллил-альфа-, альфа-дихлор-*N*-метилацетамида и как функциональный мономер для координации с ионами Cd(II)/Zn(II) для получения пленок полиметилметакрилат-бутилметакрилат-*N*-аллилметиламин (PMBA), который используют в качестве строительных блоков для изготовления фотокаталитической ячейки [6].

**Метилаллиламин, метилпропаргиламин (общая методика).** К 40%-ному водному раствору метиламина при комнатной температуре в условиях постоянного перемешивания через капельную воронку ступенчато прибавляли аллилхлорид или пропаргил бромид в молярном соотношении 4:1 соответственно. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3–4 ч, затем осторожно подкисляли соляной кислотой до кислой реакции. Затем смесь экстрагировали эфиром для выделения непрореагировавших соответствующих галогенидов. Солянокислый раствор амина концентрировали под низким давлением до получения концентрированного раствора хлоргидрата амина. Хлоргидрат соответствующих аминов помещали в колбу Фаворского и

при наличии горизонтального холодильника и приемника, который охлаждается ледяной смесью, медленно, через капельную воронку, добавляли очень концентрированный раствор едкого калия с одновременным нагреванием реакционной смеси.

В случае получения метилаллиламина в приемнике собирается фракция в интервале от 40 до 70°C, а в случае метилпропаргиламина – фракция в интервале от 45 до 92°C. В обоих случаях собранные фракции сушили  $\text{MgSO}_4$  и содержимое колбы помещали в холодильник. На следующий день аминный слой декантировали, снова прибавляли  $\text{MgSO}_4$  для глубокого высушивания. Аминный слой декантировали, помещали в колбу Фаворского и перегоняли.

**Метилаллиламин (1a).** Выход 6 г (65%), т.кип. 64–66°C (760 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4110, т.пл. (пикрат) 106–108°C, физические константы соответствуют литературным данным [1, 4]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.077 МГц,  $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.28 ш.с (1H, NH), 2.32 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.11 д.т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  5.8, 1.5 Гц), 5.01 д.д.т (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  10.2, 2.0, 1.5 Гц), 5.11 д.д.т (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  17.2, 2.0, 1.5 Гц), 5.81 д.д.т (1H,  $=\text{CH}$ ,  $J$  17.2, 10.2, 5.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.465 МГц,  $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 35.2 ( $\text{CH}_3$ ), 53.7 ( $\text{CH}_2$ ), 114.6 ( $=\text{CH}_2$ ), 136.8 ( $=\text{CH}$ ). Найдено, %: C 67.34; H 12.61; N 19.52.  $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}$ . Вычислено, %: C 67.55; H 12.75; N 19.69.

**Метилпропаргиламин (1c).** Выход 11.16 г (55%), т.кип. 82–85°C,  $n_D^{20}$  1.4303, оксалат плавится при температуре 141°C, физические константы соответствуют литературным данным [3]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.077 МГц,  $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.36 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 т (1H,  $\equiv\text{CH}$ ,  $J$  2.4 Гц), 2.47 ш.с (1H, NH), 3.26 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  2.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.465 МГц,  $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 40.4 ( $\text{CH}_3$ ), 43.7 ( $\text{CH}_2$ ), 73.6 ( $\equiv\text{CH}$ ), 78.2 ( $\equiv\text{C}$ ). Найдено, %: C 69.37; H 10.05; N 20.13.  $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}$ . Вычислено, %: C 69.52; H 10.21; N 20.27.

Было получено также 3.7 г смеси, состоящей из метилпропаргиламина и амина с винильной группой с т.кип. 30°C (17–18 мм рт.ст.) и  $n_D^{20}$

1.4620. По данным ЯМР  $^1\text{H}$ , содержание метилпропаргиламина в смеси составляет 70%.

**Этилаллиламин (1b), этилпропаргиламин (1d) (общая методика).** Синтез этилаллил-, этилпропаргиламинов аналогичен синтезу метилаллил-, метилпропаргиламинов лишь с той разницей, что для поглощения непрореагировавшего этиламина в системе используется змеевик, который охлаждается ледяной смесью. При получении этилаллил-амина фракция собирается от 64 до 78°C, в случае этилпропаргиламина – от 45 до 92°C. В обоих случаях собранные фракции сушили  $\text{MgSO}_4$ . На следующий день аминный слой декантировали, снова прибавляли  $\text{MgSO}_4$  для глубокого высушивания. Аминный слой декантировали, помещали в колбу Фаворского и перегоняли.

**Этилаллиламин (1b).** Выход 20.6 г (62%), т.кип. 74–75°C,  $n_D^{20}$  1.4196, пикрата не образует, хлоргидрат плавится при температуре 145–147°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.077 МГц,  $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.05 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.17 ш.с (1H, NH), 2.56 к (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 3.15 д.т (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $J$  5.8, 1.5 Гц), 4.99 д.д.т (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  10.2, 2.0, 1.5 Гц), 5.09 д.д.т (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  17.2, 2.0, 1.5 Гц), 5.81 д.д.т (1H,  $=\text{CH}$ ,  $J$  17.2, 10.2, 5.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.465 МГц,  $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.8 ( $\text{CH}_3$ ), 42.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 51.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 114.5 ( $=\text{CH}_2$ ), 137.1 ( $=\text{CH}$ ). Найдено, %: С 70.41; Н 12.88; N 16.31.  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$ . Вычислено, %: С 70.53; Н 13.02; N 16.45. Было получено также 2 г смеси, состоящей из этилаллиламинов и этилдиаллиламинов с т.кип. 75–78°C и  $n_D^{20}$  1.4334. Согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$ , в смеси содержание этилаллиламина и этилдиаллиламина составляет 70 и 30% соответственно.

**Этилпропаргиламин (1d).** Выход 6.8 г (48%), т.кип. 80–83°C,  $n_D^{20}$  1.4300, пикрат не образует, хлоргидрат плавится при температуре 165–168°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.077 МГц,  $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.04 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.36 т (1H,  $\equiv\text{CH}$ ,  $J$  2.4 Гц), 2.63 к (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.50 ш (1H, NH), 3.29 д (2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $J$  2.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.465 МГц,  $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 37.2 ( $\text{CH}_2$ ), 42.0 ( $\text{CH}_2$ ), 71.5 ( $\equiv\text{CH}$ ), 82.3 ( $\equiv\text{C}$ ). Найдено, %: С 72.11; Н 10.77; N 16.73.  $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}$ . Вычислено, %: С 72.24; Н 10.91; N 16.85.

В этом случае также было получено 1.5 г смеси, состоящей из этилпропаргиламинов и этилдипропаргиламинов с т.кип. 70–73°C (60 мм рт.ст.) и  $n_D^{20}$  1.4836. По данным ЯМР  $^1\text{H}$ , в смеси содержание

этилпропаргиламина и этилдипропаргиламина составляет 60 и 40% соответственно.

Необходимо отметить, что все попытки в чистом виде из смеси выделить этилдиаллил-, метил-, этилдипропаргиламины не увенчались успехом.

**Метилаллил- (2a), этилаллил(3-фенилпроп-2-инил)амины (2b) (общая методика).** В металлический баллон помещали 8 г (80 ммоль) фенилацетилена, 2.4 г (80 ммоль) параформа, 50 мл диоксана, 5.8 г (80 ммоль) метилаллиламина, 0.2 г хлорного железа, 0.2 г диацетата меди. Реакционную смесь нагревали в течение 60–65 ч при 90–95°C, затем подкисляли 25% раствором  $\text{HCl}$  до кислой реакции. Под низким давлением отгоняли растворитель. Реакционную смесь и дистиллят экстрагировали эфиром для выделения непрореагировавшего фенилацетилена. Во всех случаях при обычной обработке был выделен также фенилацетилен с выходом 5–10%. Подщелачиванием хлоргидрата и последующим экстрагированием (3×100 мл) эфиром выделяли метилаллил(3-фенилпроп-2-инил)амин. Эфирный экстракт промывали водой и сушили  $\text{MgSO}_4$ . После отгонки эфира вакуумной перегонкой выделяли метилаллил(3-фенилпроп-2-инил)амин. Выход 10.8 г (71%), т.кип. 112–115°C (1.5–2.0 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.5450. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.077 МГц,  $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.30 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.07 д.т (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $J$  6.4, 1.3 Гц), 3.48 с (2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CPh}$ ), 5.13 д.д.т (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  10.1, 2.0, 1.3 Гц), 5.22 д.д.т (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  17.2, 2.0, 1.3 Гц), 5.81 д.д.т (1H,  $=\text{CH}$ ,  $J$  17.2, 10.1, 6.4 Гц), 7.26–7.31 м (3H), 7.34–7.40 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.465 МГц,  $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 40.9 ( $\text{CH}_3$ ), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 58.3 ( $\text{CH}_2$ ), 84.1 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 84.8 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 116.9 ( $=\text{CH}_2$ ), 122.7, 127.3 ( $\text{CH}$ ), 127.7 (2CH), 131.0 (2CH), 135.2 ( $=\text{CH}$ ). Найдено, %: С 84.15; Н 8.03; N 7.42.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$ . Вычислено, %: С 84.28; Н 8.16; N 7.56.

**Этилаллил(3-фенилпроп-2-инил)амин (2a).** В реакционную колбу помещали 8.16 г (80 ммоль) фенилацетилена, 2.4 г (80 ммоль) параформа, 50 мл диоксана, 7 г (80 ммоль) этилаллиламина, 0.2 г хлорного железа, 0.3 г диацетата меди. Реакционную смесь нагревали в течение 60–65 ч при 90–95°C, затем обычной обработкой аналогично метилаллильному аналогу выделяли соответствующий амин. Выход 10.4 г (65%), т.кип. 100–101°C (0–1 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.5388. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.077 МГц,  $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д. 1.09 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.57 к (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 3.13 д.т (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $J$

6.4, 1.3 Гц), 3.54 с (2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CPh}$ ), 5.12 д.д.т (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  10.1, 2.1, 1.3 Гц), 5.23 д.д.т (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  17.2, 2.1, 1.3 Гц), 5.81 д.д.т (1H,  $=\text{CH}$ ,  $J$  17.2, 10.1, 6.4 Гц), 7.26–7.39 м (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.465 МГц,  $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.2 ( $\text{CH}_3$ ), 41.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 46.4 ( $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ), 56.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 84.0 и 84.6 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 116.7 ( $=\text{CH}_2$ ), 122.8 ( $\text{C}_{ipso}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{para}$ ), 127.6 и 131.0 ( $\text{C}_{ortho}$  и  $\text{C}_{meta}$ ), 135.4 ( $=\text{CH}$ ). Найдено, %: С 84.22; Н 8.46; N 6.88.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$ . Вычислено, %: С 84.37; Н 8.6; N 7.03.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Varian Mercury (США) 300 VX (300 и 75 МГц соответственно) в смеси  $\text{DMCO-}d_6\text{-CCl}_4$ , 1:3, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ С, Н, N проведён на компактном элементном анализаторе vario MICRO cube. Температуры плавления определены на приборе VEB Wägetechnik Rapido RadebeulBetrieb des VEB Kombinat NAGEMA DDR.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорян Д.В., Казарян А.Ц., Мартиросян Г.Т., Бабаян А.Т. *ЖОрХ*. **1970**, *1*, 1390–1393.
2. Бабаян А.Т., Мартиросян Г.Т., Григорян Д.В., Григорян Э.А. *Изв. АН Арм.ССР, Хим. Н.* **1963**, *16*, 449–551.
3. Paal S., Hermann C. *Ber.* **1889**, *22*, 3076–3085. doi 10.1002/cber.188902202238
4. Morrison A.L., Rinderknecht H. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1478–1480. doi 10.1039/JR9500001478
5. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/sid/0000627372>
6. <https://www.fishersci.com/shop/products/n-allylmethylamine-96/AAH2755103>

# Synthesis of Mixed Secondary and Tertiary Amines

E. O. Chukhajian, L. V. Ayrapetyan\*, H. S. Mkrtchyan, and H. A. Panosyan

*The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry of NAS of Republic of Armenia,  
The Institute of Organic Chemistry, 0014, Republic of Armenia, Yerevan, pr. Azatutyan 26  
\*e-mail: shhl@mail.ru*

Received August 1, 2019; revised December 16, 2019; accepted December 16, 2019

It was elaborated one-stage and very easy method for forming of expensive methyl-, ethylallyl-, methyl-, ethylpropargylamines and also methylallyl-, ethylallyl(3-phenylprop-2-ynyl)amines. The research, besides the theoretical importance is also of practical. It is known that the composition of amines, which contains propargyl group, is used to treat cancer.

**Keywords:** halides, mixed secondary amines, methylallyl-, ethylallyl(3-phenylprop-2-ynyl)amines