ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XX, № 11, 1967

УДК 542.91+547.415.1+547.821

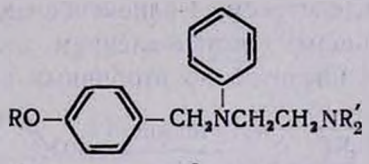
СИНТЕЗ N-ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ЭТИЛЕНДИАМИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ 2-ПИРИДИЛЬНЫЙ РАДИКАЛ

А. А. АРОЯН и М. А. ИРАДЯН

Взаимодействием 2-(4-алкоксибензиламино)пиридинов с диалкиламиноалкилхлоридами в присутствии амида натрия синтезирован ряд N-4-алкоксибензил-N-2-пиридил-N′,N′-диалкилэтилендиаминов, полученных для испытания их антигистаминных и гипотензивных свойств.

2-(4-Алкоксибензиламино)пиридины получены восстановительным алкилированием 2-аминопиридина 4-алкоксибензальдегидом и муравьиной кислотой. Исходные 4-алкоксибензальдегиды синтезированы из соответствующих хлоридов реакцией Соммле, а также окислением нитроциклогексаном.

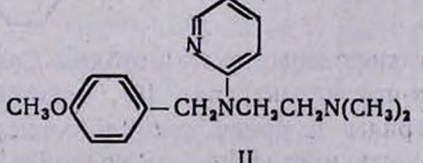
В предыдущем сообщении [1] описан синтез ряда тетразамещенных этилендиаминов с общей формулой (I), являющихся аналогами антергана и представляющих интерес в качестве антигистаминных и гипотензивных веществ.



I

В поисках новых, более активных антигистаминных препаратов некоторыми исследователями проведены разнообразные замещения как за счет этилендиаминной цепи, так и радикалов у азота. В основном изменению подвергнуты бензильные и фенильные радикалы путем введения различных групп или замены их гетероциклическими остатками. При этом было установлено, что введение пиридинового, пиримидинового и фурфурильного радикалов вместо фенильного в отдельных случаях приводит к соединениям со значительной антигистаминной активностью [2, 3].

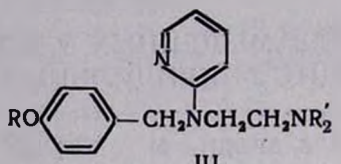
Буво и сотрудники описали свойства производных 2-аминопиридина [4]. Ими синтезирован N-4-метоксибензил-N-2-пиридил-N′,N′-диметилэтилендиамин (неоантерган, II), который до настоящего времени остается одним из наиболее активных антигистаминных средств.



II

Такое повышение активности и уменьшение токсичности препарата, связанное с введением метоксильной группы в бензильный радикал наблюдается и в ряду производных 2-аминопиримидина (N-4-метоксибензил-N-2-пиримидил-N′,N′-диметилэтилендиамин—неогетерамин) [5].

Исходя из этих данных, мы предприняли синтез тетразамещенных этилендиаминов с формулой

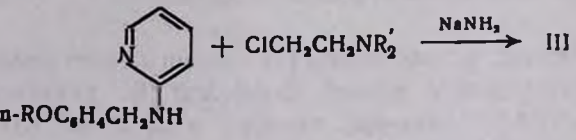


III

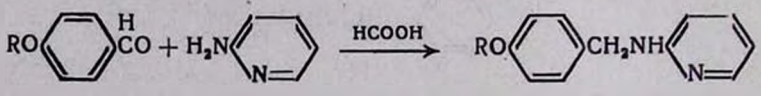
R=CH_3, C_2H_5, C_3H_7, *изо*-C_3H_7, C_4H_9, *изо*-C_4H_9, C_5H_{11}, *изо*-C_5H_{11},

R′=CH_3, C_2H_5.

Синтез этих соединений осуществлен взаимодействием 2-(4-алкоксибензиламино)-пиридинов со свежеперегнанными диалкиламиноэтилхлоридами в присутствии амида натрия в среде абсолютного бензола.

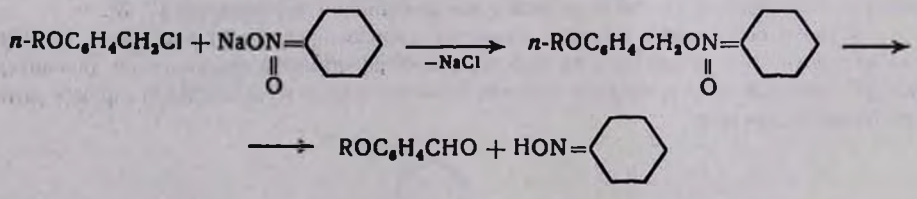


Выходы составляют 60—65%. 2-(4-Алкоксибензиламино)пиридины синтезированы взаимодействием 4-алкоксибензальдегидов с 2-аминопиридином и дальнейшим восстановлением полученных шиффовых оснований муравьиной кислотой до вторичных аминов [6].



2-(4-Алкоксибензиламино)пиридины—кристаллические вещества, плохо растворимые в этаноле, эфире. Получаются они с 65—70% выходами.

Для синтеза 4-алкоксибензальдегидов нами был разработан метод окисления 4-алкоксибензилхлоридов нитроциклогексаном в присутствии алкоголята натрия по следующей схеме.



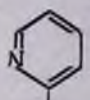
Эти альдегиды синтезированы также методом Соммле [7], аналогично описанному для α-нафтилальдегида [8], действием уротропина на 4-алкоксибензилхлориды в среде уксусной кислоты с дальнейшим гидролизом полученных уротропиновых солей соляной кислотой. Выходы составляют 60—70%.

Экспериментальная часть

4-Алкоксибензальдегиды. А. Смесь 0,2 моля 4-алкоксибензилхлорида [9], 56 *г* (0,4 моля) гексаметилентетрамина, 55 *мл* ледяной уксусной кислоты и 55 *мл* воды кипятят 3 часа. Затем из капельной воронки добавляют 65 *мл* концентрированной соляной кислоты и кипячение продолжают еще 20 минут. После охлаждения раствор экстрагируют эфиром. Соединенные эфирные вытяжки промывают водой и несколько раз взбалтывают раствором соды. Эфирный экстракт сушат над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме.

Б. В колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 500 *мл* абсолютного этанола и при перемешивании растворяют в нем 11,5 *г* (0,5 *г*-атома) натрия. К полученному раствору алкоголята приливают 67,2 *г* (0,52 моля) нитроциклогексана, а затем 0,5 моля 4-алкоксибензилхлорида. Содержимое колбы перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем отфильтровывают осадок (оксим циклогексанона и хлористый натрий), а от фильтрата отгоняют этанол. Остаток экстрагируют эфиром, последний два раза промывают 10%-ным раствором едкого натра и водой, высушивают над прокаленным сульфатом натрия и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

Таблица 1



n-ROC$_6$H$_4$CH$_2$—NH

R	Молекулярная формула	Выход в %	Т. кип. в °С/*мм*	Т. пл. в °С	Анализ в %					
					C		H		N	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH_3*	$C_{13}H_{14}N_2O$	70,0	181—184/1	120—121	72,89	72,87	6,74	6,57	13,37	13,07
C_2H_5	$C_{14}H_{16}N_2O$	66,8	184—187/1	90—91	73,90	73,65	7,41	7,06	12,41	12,27
C_3H_7	$C_{15}H_{18}N_2O$	62,0	190—193/1	87—88	73,95	71,38	7,65	7,48	11,45	11,54
изо-C_3H_7**	$C_{15}H_{18}N_2O$	69,3	186—189/1	105—106	74,49	74,38	7,74	7,48	11,12	11,54
C_4H_9	$C_{16}H_{20}N_2O$	60,3	202—205/1	86—87	75,26	75,11	7,75	7,93	10,45	10,81
изо-C_4H_9	$C_{16}H_{20}N_2O$	63,8	188—191/1	109—110	75,41	75,11	7,71	7,93	11,19	10,81
C_5H_{11}	$C_{17}H_{22}N_2O$	61,5	206—209/1	80—81	75,70	75,84	8,10	8,38	10,51	10,08
изо-C_5H_{11}	$C_{17}H_{22}N_2O$	62,7	207—210/1	87—88	75,85	75,84	8,56	8,38	10,41	10,08

* По литературным данным [6] т. пл. 120—121°.

** По литературным данным [10] т. пл. 101—102°.

Таблица 2

n-$ROC_6H_4CH_2$—N—$CH_2CH_2NR'_2$

R	R′	Молекулярная формула	Выход в %	Т. кип. в °С/*мм*	d_4^{20}	n_D^{20}	MR_D		Анализ в %					
									C		H		N	
							найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
*CH_3	CH_3	$C_{17}H_{23}N_3O$	67,2	198—210/1	1,0768	1,5758	87,88	88,09	71,44	71,54	8,50	8,12	14,67	14,76
C_2H_5	CH_3	$C_{18}H_{25}N_3O$	62,6	202—205/1	1,0580	1,5693	92,73	92,71	72,48	72,22	8,65	8,41	14,33	14,07
C_3H_7	CH_3	$C_{19}H_{27}N_3O$	60,3	208—211/1	1,0535	1,5647	96,81	97,32	73,30	72,80	8,35	8,68	13,71	13,41
изо-C_3H_7	CH_3	$C_{20}H_{27}N_3O$	67,4	204—207/1	1,0145	1,5632	97,74	97,32	72,61	72,80	8,57	8,68	13,88	13,41
C_4H_9	CH_3	$C_{20}H_{29}N_3O$	56,4	221—224/1	1,0372	1,5601	102,11	102,34	73,72	73,36	8,61	8,92	13,15	12,83
изо-C_4H_9	CH_3	$C_{20}H_{29}N_3O$	57,7	218—221/1	1,0414	1,5578	101,76	102,34	73,36	73,36	9,40	8,92	12,67	12,83
C_5H_{11}	CH_3	$C_{21}H_{31}N_3O$	57,3	226—229/1	1,0387	1,5591	106,17	106,71	74,46	73,85	8,90	9,15	12,55	12,30
изо-C_5H_{11}	CH_3	$C_{21}H_{31}N_3O$	59,4	223—226/1	1,0260	1,5540	106,67	106,71	73,67	73,85	9,30	9,15	12,66	12,30
CH_3	C_2H_5	$C_{19}H_{27}N_3O$	60,9	195—198/1	1,0360	1,5580	97,65	97,74	72,70	72,80	8,38	8,68	13,15	13,40
C_2H_5	C_2H_5	$C_{20}H_{29}N_3O$	58,0	200—203/1	1,0352	1,5552	101,56	102,08	73,22	73,35	9,35	8,95	12,92	12,83
C_3H_7	C_2H_5	$C_{21}H_{31}N_3O$	64,5	208—211/1	1,0211	1,5511	106,72	106,71	73,63	73,85	8,96	9,15	12,53	12,30
изо-C_3H_7	C_2H_5	$C_{21}H_{31}N_3O$	66,8	202—205/1	1,0241	1,5503	106,29	106,71	73,89	73,85	9,34	9,15	12,60	12,30
C_4H_9	C_2H_5	$C_{22}H_{33}N_3O$	61,9	217—220/1	1,0108	1,5482	111,74	111,32	74,11	74,37	9,15	9,38	12,12	11,87
изо-C_4H_9	C_2H_5	$C_{22}H_{33}N_3O$	59,4	214—217/1	1,0050	1,5444	111,74	111,32	74,67	74,37	9,34	9,38	12,13	11,87
C_5H_{11}	C_2H_5	$C_{23}H_{35}N_3O$	61,1	221—224/1	1,0131	1,5478	115,14	115,94	74,75	74,90	9,52	9,63	11,66	11,36
изо-C_5H_{11}	C_2H_5	$C_{23}H_{35}N_3O$	66,9	217—220/1	1,0083	1,5444	115,775	115,94	74,59	74,90	9,62	9,63	11,01	11,36

* По литературным данным [5] т. кип. 168—172/0,06 *мм*.

Синтезированы следующие 4-алкоксибензальдегиды (приведены алкильный радикал, выход в %, т. кип. в °С/*мм*, d_4^{20}, n_D^{20}, CH_3, 70,5, 102—104/1, 1,0757, 1,5362; C_2H_5, 71,2, 106—108/1, 1,0509, 1,5301; C_3H_7, 68,7, 111—113/1, 1,0007, 1,5281, изо-C_3H_7 67,2, 108—110/1, 1,0196, 1,5219; C_4H_9, 65,6, 115—117/1, 1,0285, 1,5265; изо-C_4H_9, 65,7, 113—115/1, 1,0240, 1,5143; C_5H_{11}, 65,3, 121—123/1, 0,9985, 1,5198; изо-C_5H_{11}, 65,6, 120—122/1, 0,9940, 1,5155.

2-(4-Алкоксибензиламино)пиридины. В колбу, снабженную обратным холодильником и водоотделителем, помещают 0,1 моля 4-алкоксибензальдегида, 9,4 *г* (0,1 моля) 2-аминопиридина и 20 *мл* бензола. Раствор нагревают до тех пор, пока уровень выделенной воды в водоотделителе не станет постоянным (2—3 часа). Затем к горячему раствору осторожно добавляют 10,8 *г* (85—90%) муравьиной кислоты. При этом наблюдается сильное выделение углекислого газа. Раствор нагревают в течение 20 часов. В вакууме водоструйного насоса отгоняют бензол и избыток муравьиной кислоты, а остаток перегоняют в вакууме (таблица 1).

N-4-Алкоксибензил-N-2-пиридил-N′,N′-диалкилэтилендиамины. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 60 *мл* абсолютного бензола, 6,2 *г* (0,16 моля) измельченного амида натрия, 0,06 моля 2-(4-алкоксибензиламино)пиридина и при перемешивании приливают 0,1 моля свежеперегнанного диалкиламиноэтилхлорида. Смесь перемешивают и нагревают на водяной бане 8—10 часов. По охлаждении осторожно добавляют 30 *мл* воды, отделяют бензольный слой, водный—экстрагируют бензолом. Соединенные бензольные экстракты высушивают над сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы синтезированных диаминов приведены в таблице 2.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 13 V 1966

2-ՊԻՐԻԴԻԼԱՅԻՆ ՌԱԴԻԿԱԼ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ N-ՔԱՌԱՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԷԹԻԼԵՆԴԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՒՅԱՆ և Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Սինթեզված են մի շարք N-4-ալկօքսիբենզիլ-N-2-պիրիդիլ-N′,N′-դիալկիլէթիլենդիամիններ՝ նրանց հակահիստամինային և հիպոթենզիվ հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով։ Այդ նյութերի սինթեզն իրագործված է 2-(4-ալկօքսիբենզիլամինա)պիրիդինները նատրիումի ամիդի ներկայությամբ անջուր բենզոլի միջավայրում դիալկիլամինաալկիլքլորիդների հետ փոխներգործության մեջ մտցնելով։ 2-(4-Ալկօքսիբենզիլամինա)պիրիդիններն

իրենց հերթին ստացված են 4-ալկօքսիբենզալդեհիդների և մրջնաթթվի ազդեցությամբ 2-ամինոպիրիդինի ռեդուկտիվ ալկիլման միջոցով։ 4-Ալկօքսիբենզալդեհիդները սինթեզված են համապատասխան բենզիլքլորիդներից՝ Սոմմլեի ռեակցիայով, ինչպես նաև նրանց նիտրոցիկլոհեքսանով օքսիդացնելով։

ЛИТЕРАТУРА

1. *А. А. Ароян, М. А. Ирадян*, Арм. хим. ж., 19, 784 (1966).
2. *P. Viaud*, Produits pharm., 2, 53 (1947); [C. A. 41, 2858g (1947)].
3. *D. Bovet, R. Horclois, J. Foornel*, C. r., Soc. biol., 138, 185 (1944); [C. A. 39, 3588⁵ (1945)].
4. *D. Bovet, R. Horclois, F. Walthert*, C. r. Soc. biol., 138, 99 (1944); [C. A. 39, 3070³ (1945)].
5. *J. Decourt, A. Rinieri, P. Sonnet*, C. r. Soc. biol. 139, 470 (1945); [C. A. 40, 4797³ (1946)].
6. *А. Е. Чичибабин, И. Л. Кнунянц*, Ber. 64B, 2839 (1931).
7. *M. Sommelet, I. Marszak*, C. r. 198, 2256 (1934); *Н. А. Бабиян, В. А. Мнацаканян, Н. Е. Акопян, О. Л. Мнджоян*, Изв. АН АрмССР, 17, 549 (1964).
8. *С. Анжел, Дж. Тетаз, Дж. Вильсон*, Синт. орг. препаратов, т. 4, ИЛ, Москва, 1953, стр. 346.
9. *А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян*, Научные труды ЕГУ, 36, 21 (1952); *А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян*, Изв. АН АрмССР, ХН, 13, 275 (1960).
10. *J. H. Biel*, J. Am. Chem. Soc., 71, 1306 (1949).