

## СИНТЕЗ АНАЛОГОВ СУПРАСТИНА

М. А. ИРАДЯН и А. А. АРОЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 28 III 1969

С целью изучения антигистаминных свойств синтезировано двенадцать N-2-алкокси-5-хлорбензил-N',N'-диалкилэтилендиаминов. Исходные 2-(2'-алкокси-5'-хлорбензиламино)пиридины синтезированы восстановительным алкилированием 2-аминопиридина 2-алкокси-5-хлорбензальдегидом и муравьиной кислотой.

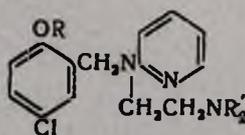
Табл. 3, библиограф. ссылок 9.

На основе многочисленных исследований в области антигистаминов можно с уверенностью утверждать, что наличие бензильного и пиридинного радикалов в производных этилендиамина приводит к повышению активности.

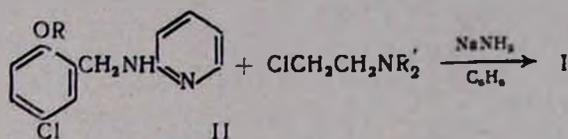
Так, введение бензильного радикала в молекулу этилендиамина вместе с фенильным радикалом приводит к препарату антергану, а сочетание бензильного и  $\alpha$ -пиридинного радикалов — к пирибензамину. Оба соединения находят успешное клиническое применение [1, 2]. Наличие алкоксильной группы в бензольном радикале также способствует повышению активности соединения. Примером может служить неоантерган, в котором имеется сочетание 4-метоксibenзильного и пиридинного радикалов [3].

Особое место в исследованиях занимает вопрос о влиянии галогена на антигистаминную активность. Работы Вогана с сотрудниками показывают, что наличие галогена повышает активность соединений, в частности, когда галоидный атом находится в 4-ом положении бензильного радикала. Также показано, что активность препарата возрастает с увеличением электроотрицательности галоидного атома и уменьшением атомного веса при переходе от йода к фтору [4]. N-4-Хлорбензил-N-2-пиридил-N',N'-диметилендиамин имеет более высокую активность, чем пирибензамин, отличаясь при этом небольшой токсичностью. Под названием „супрастин“ (синопен) этот препарат находит клиническое применение при лечении разных заболеваний аллергической природы.

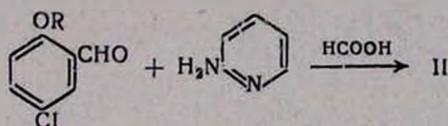
Исходя из вышеуказанных данных, мы нашли целесообразным синтезировать соединения, имеющие в своей структуре атомные группы, содействующие повышению антигистаминной активности. В частности, нами синтезированы производные этилендиамина со следующей общей формулой:



Соединения I синтезированы конденсацией 2-(2'-алкокси-5'-хлорбензиламино)пиридинов с диалкиламиноэтилхлоридами в присутствии амида натрия в среде абсолютного бензола:



Замещенные этилендиамины получают с 60—64% выходами. 2-(2'-Алкокси-5'-хлорбензиламино)пиридины (II) синтезированы восстановительным алкилированием 2-алкокси-5-хлорбензальдегидов 2-аминопиридином и муравьиной кислотой:



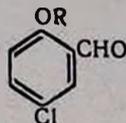
2-Алкокси-5-хлорбензальдегиды синтезированы методом Соммле [5] и действием уротропина на 2-алкокси-5-хлорбензилхлориды [6] в среде уксусной кислоты с дальнейшим гидролизом уротропиновых солей соляной кислотой [7].

### Экспериментальная часть

**2-Алкокси-5-хлорбензальдегиды.** Смесь 0,2 моля 2-алкокси-5-хлорбензилхлорида [6], 56 г (0,4 моля) гексаметилентетрамина, 55 мл уксусной кислоты и 55 мл воды кипятят 3 часа. Затем из капельной воронки приливают 65 мл концентрированной соляной кислоты и кипячение продолжают еще 20 минут. После охлаждения раствор экстрагируют эфиром. Соединенные эфирные экстракты промывают водой и несколько раз взбалтывают с раствором соды. Эфирный экстракт сушат над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

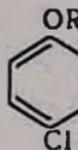
**2-(2'-Алкокси-5'-хлорбензиламино)пиридины.** В колбу, снабженную обратным холодильником и водоотделителем, помещают 0,1 моля 4-алкокси-5-хлорбензальдегида, 9,4 г (0,1 моля) 2-аминопиридина и 40 мл бензола. Раствор нагревают до тех пор, пока уровень выделенной воды в водоотделителе не станет постоянным (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, остаток перегоняют в вакууме (табл. 3).

Таблица 1



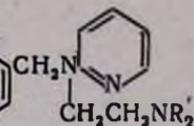
R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Т. пл., °C	Молекулярная формула	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	MR <sub>D</sub>		А н а л и з, %			
							найдено	вычислено	С		Н	
									найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub> *	65,0	122—124/1	82—83	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> Cl	—	—	—	—	56,01	56,32	4,33	4,13
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62,3	133—135/1	66—67	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> Cl	—	—	—	—	58,22	58,58	4,87	4,91
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60,0	140—143/1	—	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> Cl	1,5485	1,1830	53,37	51,30	60,70	60,46	5,67	5,57
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	67,3	128—130/1	—	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> Cl	1,5370	1,1689	53,08	51,30	60,62	60,46	5,71	5,57
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	55,1	144—146/1	—	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> Cl	1,5289	1,1360	57,72	55,92	62,33	62,15	6,28	6,16
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	51,1	139—141/1	—	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> Cl	1,5461	1,1618	57,97	55,92	62,31	62,15	6,38	6,16

\* По литературным данным [8], т. пл. 79—80°, [9] — т. пл. 79—81°.

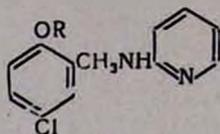


R	R'	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	61,2	200—202/1	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O	1,1092
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	58,0	202—204/1	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O	1,1965
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	59,4	206—208/1	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O	1,1103
μ30-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	60,5	204—206/1	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O	1,0011
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	58,3	210—212/1	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O	1,0857
μ30-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	57,5	207—209/1	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O	1,0831
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	66,0	201—203/1	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O	1,1073
C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	64,5	204—206/1	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O	1,0984
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	63,2	208—210/1	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O	1,0803
μ30-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	61,3	205—207/1	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O	1,0766
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	63,0	211—213/1	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> ClN <sub>3</sub> O	1,0601
μ30-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62,5	209—211/1	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> ClN <sub>3</sub> O	1,0656

Таблица 2



$n_D^{20}$	$M_{RD}$		А н а л и з, %						Т. пл. °С гидро- хлорида
	найде- но	вычис- лено	С		Н		N		
			найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	
1,5686	94,42	94,87	63,84	63,83	6,57	6,93	12,75	13,14	—
1,5734	98,40	99,49	64,52	64,75	7,45	7,24	12,21	12,58	133—134
1,5771	103,70	104,11	65,31	65,59	7,72	7,53	12,16	12,08	—
1,5180	105,31	104,11	65,92	65,59	7,81	7,53	12,37	12,08	—
1,5598	107,76	108,73	66,52	66,37	7,56	7,79	11,42	11,61	179—180
1,5600	108,08	108,73	66,82	66,37	7,47	7,79	11,23	11,61	—
1,5752	103,85	104,11	65,50	65,59	7,21	7,53	11,42	12,08	137—138
1,5692	107,98	108,73	66,52	66,37	7,92	7,79	11,42	11,61	135—136
1,5608	112,66	113,35	67,27	67,09	8,21	8,04	11,26	11,17	—
1,5549	112,07	113,35	67,35	67,09	8,28	8,04	11,45	11,17	—
1,5506	117,25	117,96	68,05	67,75	8,50	8,27	10,42	10,77	184—185
1,5518	116,91	117,96	67,50	67,75	7,97	8,27	10,52	10,77	—



R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
					С		Н		N	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	72,5	180—182/1	99—100	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O	62,59	62,80	5,53	5,27	10,94	11,26
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	87,5	183—185/1	89—90	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O	64,30	63,99	6,12	5,75	10,55	10,66
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	68,0	188—190/1	101—102	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O	64,82	65,09	6,37	6,19	10,32	10,12
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	65,3	186—188/1	112—113	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O	64,91	65,03	6,33	6,19	10,43	10,12
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	62,6	194—196/1	97—98	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O	66,35	66,10	6,32	6,58	9,60	9,63
<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	60,0	190—192/1	104—105	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O	66,28	66,10	6,73	6,58	9,25	9,63

*N*-2-Алкокси-5-хлорбензил-*N*-2'-пиридил-*N*',*N*'-диалкилэтилен-диамины. К смеси 60 мл абсолютного бензола, 6,2 г (0,16 моля) измельченного амида натрия, 0,06 моля 2-(2'-алкокси-5'-хлорбензиламино)пиридина при перемешивании приливают 0,1 моля свежеперегнанного диалкиламиноэтилхлорида. 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 прокаленным сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

### ՍՈՒՊՐԱՍՏԻՆԻ ԱՆԱԼՈՒՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ Ե Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հակահիստամինային հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված են մի շարք 2'-ալկոլսի-5'-քլորբենզիլ-*N*-2'-պիրիդիլ-*N*',*N*'-դիալկիլ-էթիլեն-դիլիմինդիամիններ, Նլանլուիթ՝ աւղիսացող 2-(2'-ալկոքսի-5'-քլորբենզիլ-ամինա)պիրիդինները սինթեզված են 2-ամինապիրիդիններից՝ 2-ալկոքսի-5-քլորբենզալդեհիդի և մրջնաթթվի ազդամբ:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *B. N. Halpern*, Arch. Int. pharmacodyn., 68, 339 (1942); [C. A., 38, 5957 (1944)].
2. *R. L. Mayer, H. W. Hays, D. Brousseau, D. Mathieson, B. Rennick, F. F. Yonkman*, J. Lab. Clin. Med., 31, 749 (1946); [C. A., 40, 6167 (1946)]; *R. L. Mayer, C. P. Huttner, C. R. Scholz*, Science, 102, 93 (1945).
3. *C. P. Huttner, C. Djerassi, W. L. Beears, R. L. Mayer, C. R. Scholz*, J. Am. Chem. Soc., 68, 1999 (1946).
4. *J. R. Vahghan, G. W. Anderson, R. C. Clapp, J. H. Clapp, J. J. Denton*, J. Org. Chem., 14, 228 (1949).
5. *M. Sommelet, I. Marszak*, C. r., 198, 2256 (1934).
6. *A. A. Ароян, М. А. Ирадян*, Арм. хим. ж., 22, 140 (1969).
7. *A. A. Ароян, М. А. Ирадян*, Арм. хим. ж., 20, 915 (1967).
8. *C. V. Deltwala, S. Rajagopalan*, Proc. Indian Acad. Sci., 31A, 107 (1955); [C. A., 45, 61771 (1951)].
9. *R. Pfleger, K. Waldmann*, Chem. Ber., 90, 2395 (1957).