

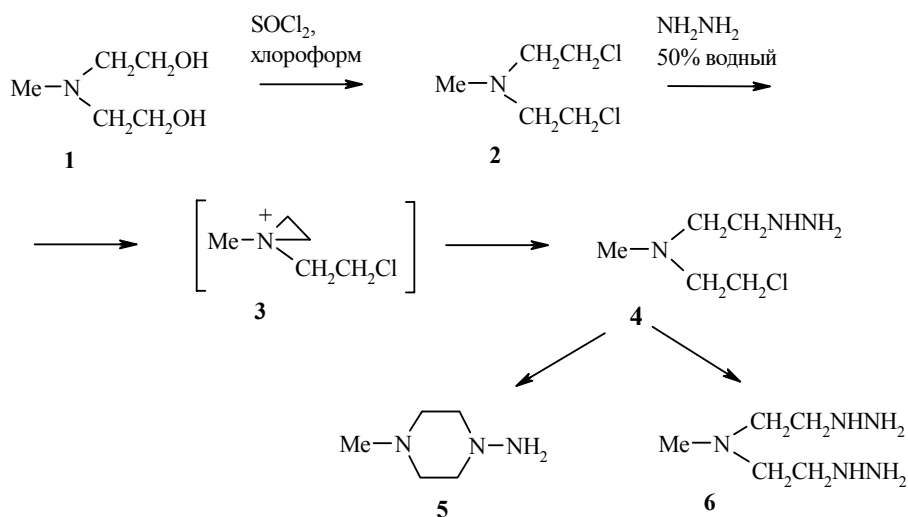
П. М. Кушакова, А. Н. Чернобровый^а, В. А. Кузнецов,
А. В. Гарабаджиу

ПОЛУЧЕНИЕ 1-АМИНО-4-МЕТИЛПИПЕРАЗИНА

Исследована селективность образования N-ди(2-хлорэтил)метиламина в реакциях с различными хлорирующими агентами, найден оптимальный хлорирующий агент. 1-Амино-4-метилпиперазин впервые получен циклизацией N-ди(2-хлорэтил)метиламина с водным гидразином. Предложен возможный механизм реакции циклизации.

Ключевые слова: 1-амино-4-метилпиперазин, галогеналкиламины, N-ди(2-хлорэтил)-метиламин, хлорид N-метил-N-(2-хлорэтил)азиридиния, N-(2-хлорэтил)-N-(2-гидразиноэтил)метиламин.

1-Амино-4-метилпиперазин (**5**) широко используется как промежуточный продукт в синтезе лекарственных препаратов [1]. Известно несколько способов его получения. Промышленное применение нашел двухстадийный метод синтеза, исходя из пиперазина с последующим нитрозированием и восстановлением [2, 3]. Однако этот метод имеет ряд недостатков, основные из которых низкая селективность, высокая токсичность промежуточных продуктов и трудность выделения целевого продукта [3].



Разработанный нами метод синтеза также включает две стадии – хлорирование метилдиэтанолamina (**1**) и последующую циклизацию N-ди(2-хлорэтил)метиламина (**2**) в водном гидразине. С целью его реализации мы исследовали селективность образования соединения **2** в реакциях с различными хлорирующими агентами и зависимость полноты протекания реакции циклизации от соотношения соединения **2** и 50% водного гидразина.

Реакция хлорирования диэтанолamina **1** изучена достаточно подробно [4–6]. При взаимодействии соединения **1** с газообразным хлороводородом при 120 °С, фосгеном и треххлористым фосфором целевой продукт **2** образуется только в следовых количествах [4]. Использование в качестве хлорирующего агента хлористого тионила приводит к образованию хлорпроизводных с почти количественными выходами (95%) [5, 6]. К сожалению, в литературе отсутствуют систематические исследования влияния различных факторов на выход целевого продукта, что не позволяет сделать вывод об оптимальных условиях проведения синтеза.

Мы экспериментально исследовали влияние растворителя на селективность реакции хлорирования, а также методом математического планирования эксперимента изучили зависимость выхода соединения **2** от температуры реакции, концентрации **1** в растворе и молярного соотношения SOCl_2 и соединения **1**. В ходе исследования нами было установлено, что из используемых растворителей (хлороформ, хлорбензол, трихлорэтилен, бензол, толуол) наилучшим является хлороформ (выход продукта **2** 95%). В связи с этим исследование влияния остальных факторов на выход хлорпроизводного **2** осуществлялось в среде хлороформа. Анализ результатов математической обработки эксперимента показал, что выход соединения **2** существенно зависит только от молярного соотношения SOCl_2 и соединения **1**. Максимальный выход продукта (95.6%) наблюдается при SOCl_2 : **1** равном 3:1.

Таким образом, было установлено, что хлорирование соединения **1** тионилхлоридом с наибольшим выходом протекает в хлороформе, при молярном соотношении реагентов 3:1.

Многочисленные исследования превращений галогеналкиламинов при взаимодействии с N-нуклеофилами в водно-щелочной среде или в среде нуклеофила показали, что они протекают по общей схеме через образование азиридинового иона [7]. Однако при переходе к ди(2-галогеналкил)аминам возможна конкуренция при замыкании цикла с образованием трех- или шестичленных циклов [3].

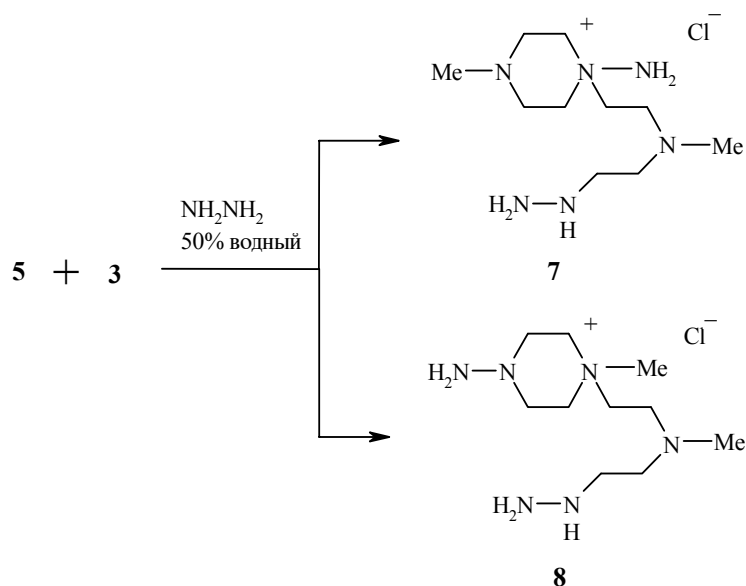
Хотя реакция получения азотсодержащих гетероциклов взаимодействием галогеналкиламинов общей формулы $\text{RR}^1\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ с N-нуклеофилами не нова [8], 1-амино-4-метилпиперазин **5** при воздействии на дигалогенамин **2** водным раствором гидразина был получен нами впервые.

Мы провели серию исследований взаимодействия дихлорпроизводного **2** с водным раствором гидразина при соотношении субстрат **2** – 50% N_2H_4 1:50, 1:10, 1:5 при температуре 20–30 °С. Следует отметить, что система дигалогенамин **2** – водный гидразин при использовании молярных соотношений реагентов ниже, чем 40:1 – двухфазна. Визуально реакционная масса гомогенизируется только после 90% конверсии соединения **2**. При наличии двух сред взаимодействие дигалогенамина **2** с

гидразином возможно как в водной, так и в органической средах. Нами была исследована динамика изменения концентрации иона хлора в органическом слое после смешения реагентов. Полученные данные с определенной долей вероятности позволяют утверждать, что реакция протекает лишь в водно-гидразиновой среде. Таким образом, наши исследования позволили установить, что максимальный выход продукта циклизации **5** (87%) достигается при соотношении субстрат **2** – 50% N₂H₄, 1:10.

Анализ реакционной массы с использованием данных ГЖХ, хромато-масс-спектрометрии и спектров ЯМР ¹³C показал, что наряду с целевым продуктом **5** образуется ряд примесей, идентифицированных нами.

В частности, с помощью хромато-масс-спектрометрии обнаружен ди-(2-гидразиноэтил)метиламин (**6**) (до 2%), а при степени конверсии субстрата **2** <80% установлено наличие в реакционной массе N-(2-хлорэтил)-N-(2-гидразиноэтил)метиламина (**4**).



Наши исследования позволили предложить возможный механизм реакции циклизации соединения **2** в водном гидразине через образование реакционноспособного интермедиата **3**. Наряду с идентифицированными соединениями **4–6**, в кубе после отгонки целевого продукта **5** остаются вещества, которые мы отнесли к четвертичным аммониевым основаниям **7**, **8**. Последние, вероятнее всего, образуются в результате протекания вторичных реакций между целевым продуктом **5** и реакционноспособным соединением **3**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{13}C записывали на спектрометре Bruker DPX-200 (50 МГц), внутренний стандарт D_2O .

Элементный состав соединений определяли с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе Varian MAT-311A, газ – ксенон, ускоряющее напряжение 2–6 кВ, ток 0.1–0.5 мА, разрешающая способность 30 000. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент хлороформ–гексан, 2:1; хлороформ–метанол, 9:1.

Гидрохлорид N-ди(2-хлорэтил)метиламина (2). К раствору 11.9 г (10 ммоль) метилдиэтианоламина **1** в 120 мл хлороформа при интенсивном перемешивании прибавляют по каплям раствор 40.5 г (30 ммоль) хлористого тионила в 120 мл хлороформа. Реакционную массу выдерживают при комнатной температуре 2 ч. Хлороформ удаляют при атмосферном давлении. Осадок перекристаллизовывают из 2-пропанола. Выход 14.9 г (96%), т. пл. 108–110 °С (110 °С [6]). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 192 $[\text{M}]^+$ (12.5), 157 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ (10.2), 122 $[\text{M}-2\text{Cl}]^+$ (35.3). Найдено, %: С 31.23; Н 6.17; N 7.32. $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}$. Вычислено, %: С 31.19; Н 6.28; N 7.28.

1-Амино-4-метилпиперазин (5) получают по методике [9]. Выход 26.5 г (87%), т. кип. 128–131 °С (13 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 57.51 (NCH_2), 54.15 (CH_2N) 45.01 (CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 116 $[\text{M}+1]^+$ (5.5), 115 $[\text{M}]^+$ (79.5), 99 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ (73.9), 98 $[\text{M}-\text{NH}_3]^+$ (21.3), 58 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2)_2]^+$ (20.6), 57 $[\text{M}-\text{NH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2]^+$ (24.5). Найдено, %: С 52.58; Н 11.21; N 36.39. $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 52.14; Н 11.38; N 36.48.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. B. T. Golding, M. J. Keibell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1859 (1988).
2. P. D. Barleff, S. D. Ross, C. C. Swain, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2971 (1947).
3. В. С. Борисенко, В. А. Бобылев, Г. Ф. Терешенко, *ЖОХ*, **55**, 1141 (1985).
4. H. W. Vallender, F. M. Woodward, *J. Am. Chem. Ind.*, **68**, 280 (1949).
5. K. A. Jensen, F. Lundquist, *Dansk Tid. Farm.*, **15**, 201 (1941).
6. K. Ward, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 914 (1935).
7. В. А. Суркин, И. Г. Зенкевич, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ЖОрХ*, **19**, 2288 (1983).
8. S. M. Rida, A. S. Issa, Y. A. Beltagy, *Pharmazie*, **33**, 711 (1978).
9. П. М. Кушакова, В. А. Кузнецов, А. Н. Чернобровый, А. В. Гарабаджиу, *ХГС*, 111 (2004).

Санкт-Петербургский государственный
технологический институт
(технический университет),
Санкт-Петербург 190013, Россия
e-mail: gar@sitecs.spb.ru

Поступило в редакцию 02.08.2004

^aЗАО "Олайнфарм",
Рига LV-2114, Латвия
e-mail: alchem@olainfarm.lv