УДК 547.298.1 ÷ 547.554

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АРИЛГЕТЕРОАЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОАМИДОВ

А.Х. Мохаммед, аспирант, Н.Ю. Борисова, ассистент, Е.Я. Борисова, профессор

кафедра Органической химии им. И.М. Назарова МИТХТ им. М.В. Ломоносова

e-mail: Samko1972@Yahoo.com

Разработан препаративный метод синтеза биологически активных арилгетероалифатических N-замещенных аминоамидов, основанный на раскрытии окиси стирола диаминами с последующим ацилированием диаминоспиртов хлорангидридами карбоновых кислот.

The preparative synthesis of bioactive arylheteroaliphatic N-substitued aminoamides based on the opening of epoxide ring of styrene oxide followed by acylation of diaminoalcohols with acyl chlorides, was developed.

Ключевые слова: *синтез, окись стирола, диаминоспирты, хлорангидриды, аминоамиды.*

Key words: *synthesis, styrene oxide, diaminoalcohols, acyl chlorides, aminoamides.*

Введение

Функционально замещенные амины, содержащие аминную и амидную группы, обладают широким спектром биологического действия. Многие из них проявляют спазмолитические, седативные, антиоксидантные, местноанестезирующие, анальгетические, антиаритмические свойства и применяются в качестве лекарственных средств [1].

К настоящему времени подробно изучена биологическая активность амидов аминокислот, тогда как аминоамиды типа моноацилированных диаминов исследованы гораздо меньше. Особенно это относится к N-замещенным аминоамидам с гетероатомом и объемным заместителем в спейсере, соединяющем функциональные группы.

В связи с этим представлялось важным разработать доступные препаративные методы синтеза арилгетероалифатических N-замещенных аминоамидов.

Результаты и их обсуждение

Для синтеза биологически активных аминоамидов арилгетероалифатического ряда была разработана схема синтеза, основанная на раскрытии окиси стирола диаминами с последующим ацилированием диаминоспиртов хлорангидридами карбоновых кислот (схема 1).

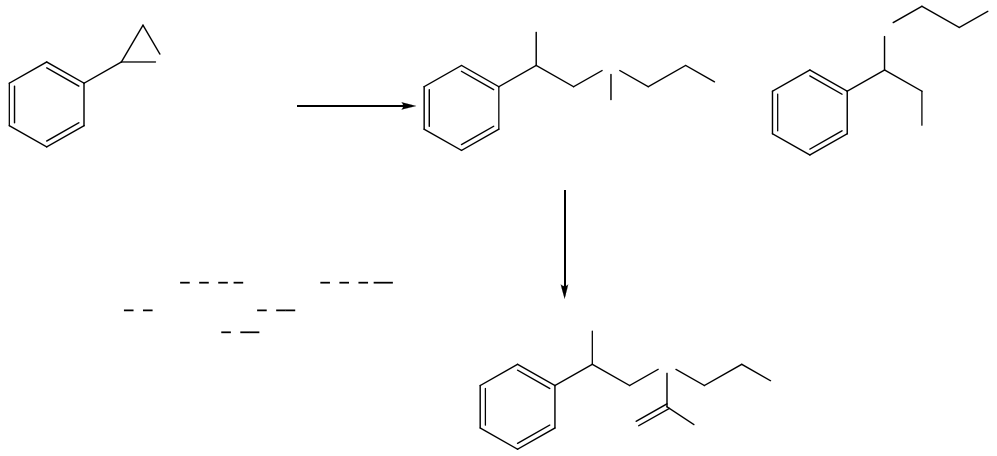

Схема 1.

В литературе широко известна реакция раскрытия окиси стирола аминами, которая дает возможность получать вицинальные арилалифатические аминоспирты [2]. Для введения второго гетероатома (азота) в молекулу аминоспирта необходимо использовать диамины. Известные в литературе к началу наших исследований данные по раскрытию окиси стирола диаминами не соответствовали требованиям разрабатываемой схемы синтеза. В реакциях применялись первичные или вторичные диамины [3]. При использовании диаминов с третичной аминогруппой выход основного продукта был неудовлетворительным.

Нами было широко исследовано взаимодействие окиси стирола с замещенными этилендиаминами. Изучалось влияние природы растворителя, соотношения реагентов, температурный и временной режимы. Установлено, что взаимодействие окиси стирола с диаминами в изопропиловом спирте при комнатной температуре в течение 8 ч, в основном, подчиняется правилу Красуского с образованием преимущественно до ~80–82% α-фенил-замещенных диаминоспиртов независимо от природы выбранного диамина [4].

1-Фенил-2-(2-N,N-диэтиламиноэтил)амино)-1-этанол (**4A**) и 1-фенил-2-(2-N,N-диметиламиноэтил)амино)-1-этанол (**5A**) получали с

выходом 48–52%. Чистоту соединений оценивали с помощью тонкослойной хроматографии, состав – элементным анализом, структуру – данными ИК- и ^{1}Н-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ацилирование диаминоспиртов, содержащих вторичную аминогруппу, дает возможность получать соединения с тремя фармакофорными группами (гидроксильной или сложноэфирной, амидной и аминной). Такие соединения представляют значительный научный интерес в плане синтеза биологически активных веществ для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма. Диаминоспирты (4А, 5А) имеют два разных по силе нуклеофильных центра, что позволяет получать N-ацилированные и N,O-диацилированные продукты, используя различные условия проведения реакций.

Реакция прямого N-ацилирования с использованием модифицированного метода Шоттен-Баумана, который сводится к взаимодействию диаминоспирта с ацилирующим агентом в присутствии водного раствора едкого натра, приводит к образованию аминоамидов.

Были отработаны условия N-ацилирования диаминоспиртов гетероалифатического ряда (**4А**, **5А**) хлорангидридами ароматических карбоновых кислот. Исследовали влияние характера аминоспирта, природы растворителя и соотношения реагентов.

Реакцию проводили в водном растворе с добавлением бензола в присутствии едкого натра, используя соотношение реагентов аминоспирт – хлорангидрид ароматической (бензойной, феноксиуксусной, 2,4-дихлорфеноксиуксусной) кислоты – NaOH 1 : 1.6 : 2 при комнатной температуре. Аминоамиды выделяли из бензольного слоя. Выход продуктов **6–11** составил 63–89%. Строение N-ацильных производных **6–11** подтверждено данными ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, состав – элементным анализом. Анализ полученных данных позволяет утверждать, что в найденных условиях образуются продукты моноацилирования по вторичной аминогруппе. В ИК-спектрах всех полученных аминоамидов обнаружены широкие интенсивные полосы поглощения при 3374–3406 см$^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям гидроксильной группы, и в области 1635–1663 см$^{-1}$, характерные для деформационных колебаний амидного карбонила (амид I). Полосы, соответствующие валентным колебаниям карбонильной группы сложного эфира и деформационным колебаниям связи N–H (амид II), отсутствуют. Выходы и свойства аминоамидов гетероалифатического ряда **6–11** приведены в табл. 1 и 2.

Экспериментальная часть

ИК-спектры регистрировали на приборе «Specord M82», твердые вещества в виде тонкого порошка (0.5–1,0 мг) тщательно перемешивали с порошком KBr (~200 мг) и спрессовывали в специальном приборе под давлением ~4.5×10^8 Па в тонкую пластину, на приборе «Bruker Vector 22» в тонком слое и вазелиновым масле. Спектры ^{1}Н-ЯМР записаны на спектрометре «Bruker AM-300» (рабочая частота 300 МГц), растворитель $CDCl_3$. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре «Kratos MS-30» с прямым вводом образца в источник ионов, энергия ионизирующих электронов 70 эВ и температура ионного источника 180°С. В качестве стандарта был использован перфторкеросин. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» в системе этанола; проявление парами йода. Прибор для элементного анализа Flash EA1112.

1-Фенил-2-(2-N,N-диэтиламиноэтил)амино)-1-этанол (**4А**) (общая методика) К раствору 1.4 мл (0.0125 моль) окиси стирола в 10 мл изопропилового спирта добавляли 2.6 мл (0.0185 моль) N,N-диэтилэтилендиамина. Реакционную смесь перемешивали 8 ч при комнатной температуре. После этого из реакционной смеси на роторном испарителе удаляли растворитель и непрореагировавшие исходные вещества. Получили 2.67 г (90.5%) смеси продуктов **4А** и **4В**. ^{1}Н-ЯМР-спектр (δ, м.д.): 2.349-2.668 (m, 10H, 5N-CH_2); 3.561 (s, 2H, NH, OH); 7.08-7.38 (m, 5H, C_6H_5); сигналы $N(CH_2CH_3)_2$: продукт **4А** – 0.868 (t, 6H, $2CH_3$, J=6. 9Гц); продукт **4В** – 0.989 (t, 6H, $2CH_3$, J=6.9 Гц); сигналы CHOH: продукт **4А** – 4.663 (m, 1H); **4В** – 4.354 (m, 1H).

Смесь продуктов **4А** и **4В** перегоняли в вакууме. Получили 1.55 г (52.5%) 1-фенил-2-(2-(диэтиламиноэтил)амино)-1-этанола (**4А**) в виде желтого масла. R_f 0.37; n_D^{20} 1.5159; т. кип. 199–205°С (25 мм рт. ст). $C_{14}H_{24}N_2O$, M = 236.19, вычислено/найдено (%): C 71.14/71.20; H 10.23/10.36; N 11.85/11.06. ИК-спектр (см$^{-1}$): $\nu_{(O-H)}$ 3400, $\nu_{(C-O)}$1140, $\delta_{(O-H)}$ 1280. ^{1}Н-ЯМР-спектр (δ, м.д.): 2.349-2.668 (m, 10H, 5N-CH_2); 3.561 (s, 2H, NH, OH); 7.08-7.38 (m, 5H, C_6H_5); 0.868 (t, 6H, $2CH_3$, $N(CH_2CH_3)_2$, J=6.9 Гц); 4.663 (m, 1H, CHOH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %) 218 $[M - \underline{H_2}O]^+$ (50.0); 219 $[M - H_2O + 1]^+$ (7.0); 132 (42.5); 117 (20.5); 107 (7.0); 105 (49.0); 100 (32,5); 86 (39.0); 85 (100); 77 (22.0); 76 (47.0); 72 (36.0); 59 (23.0); 56 (41.0); 43 (32.0).

Гидрохлорид получали, обрабатывая раствор основания (**4А**) эфирным раствором хлороводорода, перекристаллизовывали из смеси этанола и ацетона, 1:7. R_f 0.59; т. пл. 174–176°С. $C_{14}H_{26}Cl_2N_2O$, M = 309.86, вычислено/найдено (%): C 54.31/54.35; H 8.40/8.86; N 9.05/9.38. ИК-спектр (см$^{-1}$): $\nu_{(O-H)}$ 3392, ν_{NH^+} 2428.

1-Фенил-2-(2-N,N-диметиламиноэтил)амино)-1-этанол (**5А**). Получали аналогично (**4А**). Выход 1.2 г (48.25%) в виде желтого масла. R_f 0.30; n_D^{20} 1.5285; т. кип. 190–194°С (25 мм рт. ст.). $C_{12}H_{20}N_2O$, M = 208.3, вычислено/найдено (%): C 69.19/69.87; H 9.68/9.10; N 13.45/13.57. ИК-спектр (см$^{-1}$): $\nu_{(O-H)}$ 3381, $\nu_{(C-O)}$ 1127, $\delta_{(O-H)}$ 1277. ^{1}Н-ЯМР-спектр (δ, м.д.): 2.05-2.8 (m, 6H, 3N-CH_2); 3.95 (s, 2H, NH,OH); 7.28-7.56 (m, 5H, C_6H_5); 2.09 (s, 6H,

$N(CH_3)_2$); 4.7 (m, 1H, CHOH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 190 $[M - H_2O]^+$ (80.7); 191 $[M - H_2O + 1]^+$ (10.6); 132 (17.2); 121 (74.9); 117 (12.9); 107 (64.9); 105 (99.9); 91 (63.0); 77 (58.1); 76 (76,1); 72 (80.1); 58 (76.8); 43 (76.0).

Гидрохлорид получают аналогично (**4А**), R_f 0.54; т. пл. 137–141°С. $C_{12}H_{22}Cl_2N_2O$, M = 281.3, вычислено/найдено (%): С 51.25/51.10; Н 7.83/7.92; N 9.96/9.85.

1-Фенил-2-(2-N,N-диэтиламиноэтил)-N-бензоиламино)-1-этанол (**6**). К раствору 1 г (0.0042 моль) 1-фенил-2-(2-N,N-диэтиламиноэтил)амино)-1-этанола (**4А**) в 9.6 мл воды прибавляют 2.81 мл бензола и раствор 0.34 г (0.0084 моль) едкого натра в 0.317 мл воды, после чего при интенсивном перемешивании прибавляют 1.36 мл (0.0063 моль) хлористого бензоила. Реакционную смесь перемешивают 10 ч. Бензольный слой отделяют и упаривают. Получают 1.09 г (76.22%) в виде желтого масла. R_f 0.20; n_D^{20} 1.5580.

Данные ИК-спектров и элементного анализа соединений **6**–**11** приведены в табл.1, масс-спектры – в табл. 2.

1-Фенил-2-(2-N,N-диэтиламиноэтил)-N-феноксиацетиламино)-1-этанол (**7**) получают аналогично соединению 6. Выход: 0.94 г (63%). R_f 0.27; n_D^{20} 1. 5562.

1-Фенил-2-(2-N,N-диэтиламиноэтил)-N-2,4-дихлорфеноксиацетиламино)-1-этанол (**8**) получают аналогично соединению **6**. Выход: 1.61 г (87.8%). R_f 0.29; n_D^{20} 1.5560.

1-Фенил-2-(2-N,N-диметиламиноэтил)-N-бензоиламино)-1-этанол (**9**) получают аналогично соединению **6**. Выход: 1.20 г (80.2%). R_f 0.24; n_D^{20} 1.5440.

1-Фенил-2-(2-N,N-диметиламиноэтил)-N-феноксиацетиламино)-1-этанол (**10**) получают аналогично соединению **6**. Выход: 1.26 г (76.9%). R_f 0.27; n_D^{20} 1.5490.

1**-Фенил-2-(2-N,N-диметиламиноэтил)-N-2,4-дихлорфеноксиацетиламино)-1-этанол** (**11**) получают соединению **6**. Выход: 1.76 г (89.7%). R_f 0.26; n_D^{20} 1.5450.

Таблица 1. Выходы и свойства аминоамидов **6**–**11**.

№	Выход, %	Брутто-формула	Вычислено, %			Найдено, %			ИК-спектр, ν, $см^{-1}$	
			C	H	N	C	H	N	ν_{OH}	ν_{CO}
6	76.22	$C_{21}H_{28}N_2O_2$	74.1	8.29	8.23	73.84	7.97	7.69	3374	1635
7	63.1	$C_{22}H_{30}N_2O_3$	71.3	8.16	7.56	70.81	8.21	7.34	3396	1651
8	87.84	$C_{22}H_{28}Cl_2N_2O_3$	60.1	6.42	6.38	60.08	6.07	6.07	3406	1663
9	80.2	$C_{19}H_{24}N_2O_2$	73.05	7.74	8.97	73.10	7.47	8.20	3392	1635
10	76.9	$C_{20}H_{26}N_2O_3$	70.15	7.65	8.18	70.01	7.28	8.12	3396	1659
11	89.7	$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3$	58.40	5.88	6.89	58.91	5.58	6.81	3387	1651

Таблица 2. Масс-спектры аминоамидов **6**–**11**.

№	Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %)
6	340 $[M]^+$ (88.0); 341 $[M + 1]^+$ ((10.0); 178 (17.0); 233 (17.6); 162 (15.7); 132 (12.5); 107 (88.0); 105 (50.7); 91 (18.7); 86 (99.9); 77 (26.8); 72 (16.9); 56 (29.0); 57 (48.5); 43(27.5)
7	370 $[M]^+$ (3.0); 371 $[M + 1]^+$ ((1.0); 270 (15.5); 178 (17.0); 152 (17.0); 132 (33.5); 107 (42.0); 99 (43.5); 86 (100.0); 77 (34.5); 72 (28.5); 59 (33.0); 57 (48.5); 43 (49.5)
8	438 $[M]^+$ (10.5); 439 $[M + 1]^+$ ((3.0); 270 (34.8); 249 (18.7); 171 (18.1); 132 (16.0); 178 (17.0); 162 (16.0); 107 (16.1); 105 (28.1); 100 (33.3); 86 (99.9); 77 (17.8); 72 (21.1); 57 (32.2); 43 (27.5)
9	312 $[M]^+$ (15.8); 313 $[M + 1]^+$ ((3.7); 268 (34.1); 242 (49.4); 225 (52.8); 162 (40.8); 132 (47.6); 107 (40.8); 105 (92.9); 91 (47.2); 77 (48.9); 71 (99.9); 58 (88.3); 43 (16.8)
10	342 $[M]^+$ (28.8); 343 $[M + 1]^+$ ((4.7); 225 (27.0); 132 (78.6); 107 (70.3); 105 (98.3); 91 (60.8); 77 (62.5); 71 (99.9); 58 (78.6); 43 (59.7)
11	411 $[M]^+$ (1.2); 412 $[M + 1]^+$ ((7.1); 225 (34.3); 164 (39.8); 132 (37.6); 107 (11.3); 105 (71.5); 91 (53.4); 77 (71.2); 71 (99.9); 58 (80.0); 43 (56.7)

Заключение

Таким образом, предложенная схема синтеза на основе реакции раскрытия окиси стирола диаминами с последующим ацилированием диаминоспиртов хлорангидридами карбоновых кислот дает возможность получать с хорошими выходами биологически активные арилгетеролифатические N-замещенные аминоамиды.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2002. Т. 1, 608 с. Т. 2, 539 с.

2. Meguro M., Asao N., Yamamoto Y. Ytterbium triflate and high pressure-mediated ring opening of epoxides with amines // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1994. V. 1. № 18. P. 2597–2601.

3. Kitchen L.J., Polard C.B. Monoalkylalklation of ethylenediamine with alkene oxide // J. Org. Chem. 1943. V. 8 (4). P. 342–343.

4. Мохаммед А.Х., Борисова Е.Я., Егорова В.В., Крылов А.В., Борисова Н.Ю. Региоселективность раскрытия эпоксидного цикла окиси стирола этилендиаминами в различных средах // Вестник МИТХТ. 2011. Т. 6. № 5. С. 140–142.