

УДК 547.298.1 ÷ 547.554

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ (±)-транс-2-ДИАЛКИЛАМИНОЦИКЛОГЕКСАНОЛОВ И ИХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

Ву Хон Шон, Д.М. Зверев, Н.Ю. Борисова, *Е.Ю. Афанасьева,
Т.П. Колобова, Е. Я. Борисова

*Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ,

Синтезирована серия транс-2-диалкиламиноциклогексанолов и их сложных эфиров с целью выяснения их биологической активности. Показано, что полученные соединения обладают антиаритмической активностью и низкой токсичностью.

Известно, что аминоспирты и их сложные эфиры обладают разнообразным биологическим действием. Среди них соединения, проявляющие психотропные свойства (амизил, гидроксицин), анальгетические средства (трамадол), вещества, оказывающие стимулирующее действие на ЦНС (ацефен), препараты со спазмолитическими свойствами (апрофен, спазмолитин). Особое место занимают соединения, проявляющие антиаритмическую активность, так как аритмия все чаще является причиной внезапной смерти и опасных осложнений при патологии сердца и сосудов. В этой связи поиск новых лекарственных препаратов с высокой антиаритмической активностью и лишенных нежелательных побочных эффектов является одной из самых актуальных проблем.

Основные, проведенные до сих пор исследования относятся к аминоспиртам и эфирам аминокислот алифатического ряда. Достаточно мало изученными остаются замещенные амины циклогексанового ряда [1, 2]. Развитие химии этих соединений и исследование их биологического действия сдерживалось, прежде всего, отсутствием препаративных методов синтеза. Было интересно выявить влияние положения и стереохимических особенностей циклогексанового кольца на биологическое действие соединений. С этой целью было предпринято данное исследование. Работа

посвящена разработке методов синтеза замещенных аминов циклогексанового ряда и изучению их биологических свойств.

Синтез аминоспиртов циклогексанового ряда

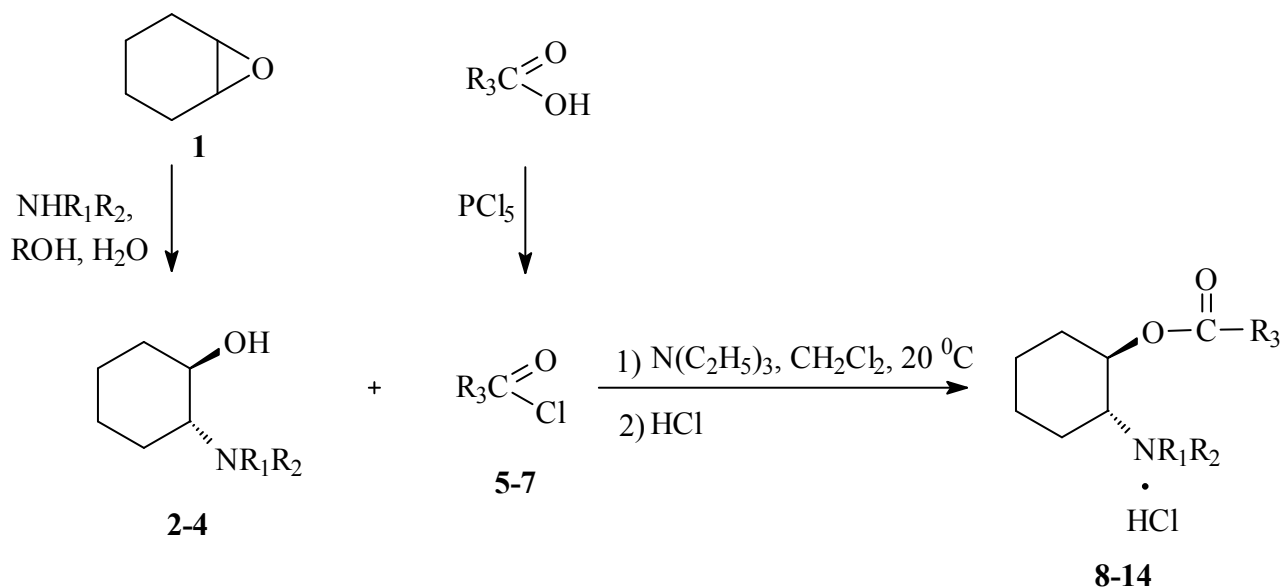
Для получения (±)-транс-2-диалкиламиноциклогексанолов нами была разработана схема синтеза, основанная на раскрытии окиси циклогексена аминами (Схема 1).

Реакцию стереонаправленного раскрытия эпоксициклогексана диметиламином проводили в среде водного этанола при комнатной температуре в течение 48 ч.

(±)-Транс-2-диметиламиноциклогексанол (**2**) выделяли, используя перегонку при пониженном давлении. Раскрытие эпоксида морфолином и пиперидином проходило в среде водного изопропанола при комнатной температуре в течение 24 ч. Аминоспирты (**3**) и (**4**) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (L 100/160), элюент – этилацетат.

Чистота полученных аминоспиртов и их гидрохлоридов подтверждалась тонкослойной хроматографией на силифоле (система – метанол), а их строение – совокупностью данных ¹H-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Выходы, физико-химические свойства и данные масс-спектров соединений (**2–4**) представлены в табл. 1 (для оснований), а данные их ¹H-ЯМР-спектров – в табл. 2.



- | | |
|---|---|
| 2 $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$ | 5 $\text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_5$ |
| 3 $\text{R}_1 + \text{R}_2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ | 6 $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$ |
| 4 $\text{R}_1 + \text{R}_2 = (\text{CH}_2)_5$ | 7 $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{-2,4}$ |
| 8 $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$; $\text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_5$ | |
| 9 $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$ | |
| 10 $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{-2,4}$ | |
| 11 $\text{R}_1 + \text{R}_2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$ | |
| 12 $\text{R}_1 + \text{R}_2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{-2,4}$ | |
| 13 $\text{R}_1 + \text{R}_2 = (\text{CH}_2)_5$; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$ | |
| 14 $\text{R}_1 + \text{R}_2 = (\text{CH}_2)_5$; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{-2,4}$ | |

Схема 1.

Синтез аминоэфиров циклогексанового ряда

Аминоэфиры циклогексанового ряда получали ацилированием полученных аминоспиртов (2–4) хлорангидридами ароматических (бензойной, феноксиуксусной, 2,4-дихлорфеноксиуксусной) кислот (Схема 1).

Аминоэфир (8) получали реакцией ($\pm$)-*транс*-2-диметиламиноциклогексанола (2) с бензоилхлоридом (5) в безводном толуоле при 0°C . Выход составил 63%.

Сложные эфиры (9–14) синтезировали действием хлорангидридов феноксиуксусной (6) и 2,4-дихлорфеноксиуксусной (7) кислот на ($\pm$)-*транс*-2-диаминоциклогексанола (3–4) в безводном хлористом метиле при комнатной температуре (10–14) или при

охлаждении (9). Аминоэфиры (9, 10, 13, 14) без предварительной очистки, а аминоэфиры (11, 12) после колоночной хроматографии на окиси алюминия (L 5/40, нейтральная, элюент – этилацетат) выделяли в виде хлоргидратов. Хлоргидраты (11–14) перекристаллизовывали из безводного ацетона и этанола. Выходы составили 40–60%. Чистота полученных аминоэфиров (10–14) подтверждалась тонкослойной хроматографией на силуфоле, а их строение – совокупностью данных ^{13}C -ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Выходы, свойства и данные масс-спектров соединений (8–14) представлены в табл. 3. Данные ^{13}C -ЯМР-спектров соединений (8–13) приведены в табл. 4.

Таблица 1. Выходы, свойства и данные масс-спектров аминоспиртов 2–4.

№ соединения	Выход, %	Т. пл., °С	R_f (MeOH)	Масс-спектры m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
2	55	—*	0.26	143 (43.5); 84 (100); 71 (93.6); 57 (47.1); 56 (42.0)
3	60	35.5-38.0	0.70	185(59.1); 168 (5.0); 126 (100.0); 100 (70.1); 57 (50.1); 56 (60.1)
4	63	36.0-37.0	0.45	183 (67.2); 125(49.4); 124 (100.0); 98 (81.9); 84 (68.8); 57 (65.1); 56 (36.4)

* Т. кип. 80 °С/ 10 мм рт. ст.; n_D^{20} 1.4654Таблица 2. Данные ^1H -ЯМР-спектров аминокэфиров 2–4.

№ соединения	^1H -ЯМР, CDCl_3 , δ , м.д.
2	1-1.3 (м, 4H, CH_2), 1.6-1.8 (м, 3H, CH_2), 2.08 (м, 1H, CHO), 2.13 (м, 1H, CHN), 2.37 (м, 2H, CH_2N), 2.68 (м, 2H, CH_2N), 3.33 (м, H, CHO), 3.6-3.7 (м, 4H, CH_2O), 3.9 (с, 1H OH).
3	1-1.3 (м, 4H, CH_2), 1.6-1.8 (м, 3H, CH_2), 2.08 (м, 1H, CHO), 2.13 (м, 1H, CHN), 2.37 (м, 2H, CH_2N), 2.68 (м, 2H, CH_2N), 3.33 (м, H, CHO), 3.6-3.7 (м, 4H, CH_2O), 3.9 (с, 1H OH).
4	1-1.3 (м, 4H, CH_2), 1.56 (м, 2H, NC_5H_{10}), 1.6-1.8 (м, 3H, CH_2), 1.97 (м, 4H, NC_5H_{10}), 2.01 (м, 1H, CHO), 2.18 (м, 1H, CHN), 2.94 (м, 4H, NC_5H_{10}), 3.31 (м, H, CHO), 3.89 (с, 1H OH).

Таблица 3. Выходы, свойства и данные масс-спектров хлоргидратов аминокэфиров 8–14.

№ соединения	Выход, %	Т. пл., °С	R_f (MeOH)	Масс-спектры m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
8	63	201.5-203.0	0.29	247 (36.7); 142 (65.1); 125 (77.1); 105 (79.4); 84 (100.0); 77 (66.6); 71 (79.1); 57 (36.5); 56 (60.1)
9	41	174.0-175.0	0.48	277 (49.5); 142 (61.6); 126 (55.1); 108 (49.1); 84 (100.0); 77 (53.1); 71 (56.1); 57 (34.0); 56 (40.0)
10	53	239.5-241.0	0.31	346 (37.54); 175 (18.0); 162 (41.7); 145 (37.5); 142 (67.36); 126 (64.6); 84 (100.0); 71 (74.3); 57 (27.5); 56 (43.5)
11	60	187.5-188.5	0.84	319 (37.0); 184 (59.3); 168 (72.1); 126 (64.6); 108 (18.5); 94 (25.0); 77 (58.1); 57 (31.0); 56 (24.0)
12	51	208.5-210.0	0.76	388 (36.8); 184 (71.2); 175 (49.6); 168 (66.2); 162 (53.1); 145 (35.5); 127 (100.0); 57 (49.4); 56 (51.3)
13	43	219.0-222.0	0.18	317 (30.1); 182 (60.4); 166 (59.2); 124 (100.0); 108 (41.3); 98 (72.9); 84 (53.1); 77 (22.5); 57 (79.9); 56 (58.1)
14	40	181.5-183.0	0.48	386 (8.01); 182 (74.3); 166 (66.7); 162 (64.1); 145 (16.1); 124 (100.0); 98 (53.6); 84 (70.8); 57 (47.6); 56 (52.6)

Исследование биологической активности аминоэфиров циклогексанового ряда

Ряд новых синтезированных в данной работе замещенных аминов циклогексанового ряда в виде гидрохлоридов были переданы на биологические испытания в Кардиологический научный центр Минздрава РФ.

Биологическая активность изучалась по модели аконитиновой аритмии на лабораторных животных (крысы Wistar, вес 250-300 г). В качестве препаратов сравнения были использованы новокаиномид, хинидин, лидокаин, этализин и

амиодарон. В результате исследования было выявлено, что:

- исследованные соединения – замещенные амины циклогексанового ряда – малотоксичные вещества (LD_{50} ~ 300-900 мг/кг);
- производные аминоциклогексанолов обладают выраженными антиаритмическими свойствами;
- установлено, что антиаритмические свойства зависят от строения аминогруппы и изменяются в ряду: NC_5H_{10} (пиперидино) > $N(CH_3)_2$ (диметиламино) > NC_4H_8O (морфолино);
- наиболее активными оказались аминоэфиры феноксиуксусной кислоты.

Таблица 4. Данные ^{13}C -ЯМР-спектров аминоэфиров 8–13..

№ соединения	^{13}C -ЯМР, $CDCl_3$, δ , м.д.
8	166.09 (CO); 134 (C_i); 130.78 (C_m); 129.79 (C_p); 129.74 (C_o); 72.01 (OCH); 68.05 (NCH); 32.59 (CH_2); 28.05 (CH_2); 24.86 (CH_2); 24.35 (CH_2).
9	169.01 (CO); 157.23 (C_i); 129.66 (C_m); 121.71 (C_p); 114.73 (C_o); 70.88 (CH_2CO); 65.82 (NCH); 41.36 (NCH CH_2); 38.44 (OCH CH_2); 31.28 (NCH $_3$); 23.97 (CH_2); 23.88 (CH_2); 23.24 (CH_2).
10	130.05 (C_m); 127.92 (C_p Cl); 115.34 (C_o Cl); 105.94 (C_o); 70.64 (CH_2CO); 66.73 (OCH); 42.33 (NCH); 37.29 (OCH); 31.36 (NCH $_3$); 23.91 (CH_2); 23.91 (CH_2).
11	168.71 (CO); 157.55 (C_i); 129.83 (C_m); 122.04 (C_p); 114.55 (C_o); 71.24 (CH_2CO); 67.43 (OCH $_2$); 65.78 (OCH); 63.69 (OCH); 63.35 (NCH); 50.32 и 48.59 (NCH $_2$, NC_4H_8O); 31.65 (CH_2CH_2); 25.15 (CH_2CH_2); 23.33 (CH_2).
12	167.65 (CO); 152.69 (OC $_6H_5$); 130.36 (C_m); 127.48 (C_p); 127.01 (C_i); 124.32 (CCl); 114.98 (C_o); 72.64 (OCH); 67.73 (OCH $_2$); 67.64 (CH_2CO); 66.67 (NCH); 49.26 (NCH $_2$, NC_4H_8O); 31.71 (CH_2); 24.82 (CH_2); 23.34 (CH_2); 23.81 (CH_2).
13	168.32 (CO); 157.81 (C_i); 129.71 (C_m); 122.41 (C_p); 144.63 (C_o); 71.43 (CH_2CO); 68.94 (OCH $_2$); 52.66 (NCH $_2$); 46.16 (NC_5H_{10}); 34.97 (NC_5H_{10}); 24.67 (NC_5H_{10}).

Экспериментальная часть

В работе использовали гидрид натрия, пятиокись фосфора, гидроксид натрия, органические растворители отечественного производства; окись циклогексена (Aldrich), фенилукусную, феноксиуксусную, 2,4-дихлорфенокси-уксусную, бензойную кислоту (Merck). Бензол перегоняли над гидридом натрия, хлористый метилен, этилацетат, ацетон – над пятиокисью фосфора, метанол – над свежим магнием.

Контроль за ходом реакций проводили с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol» (Kavalier, Чехия), элюент для ТСХ – метанол. Детекцию пятен осуществляли в парах йода.

Спектры ЯМР записаны на спектрометрах «Bruker WM-250» и «Bruker DRX-500» при рабочих частотах 250.13 и 500.13 МГц (1H), 62.86 и 125.72 МГц (^{13}C) соответственно. Спектры регистрировали в импульсном режиме с накоплением и Фурье-преобразованием спектра в $CDCl_3$. Внутренний стандарт – TMS.

Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре "Kratos MS-30" с прямым вводом образца в источник ионов при ускоряющем напряжении 5.0 кВ, токе эмиссии катода 100 мкА, энергии ионизирующих электронов 200 эВ и температуре ионного источника 150 °С. В качестве стандарта использован

перфторкеросин. Температура системы напуска 20 °С.

Окись циклогексена (1) получали из циклогексена согласно известной методике [3]. Т. кип. 28–30 °С/12 мм рт.ст.; n_D^{20} 1.4532; R_f 0.46.

(±)-транс-2-Диметиламиноцикло-гексанол (2). К 8 г (0.1 моль) окиси циклогексена (1) добавляют 8 мл этанола и 18.2 мл (0.2 моль) 33% водного раствора диметиламина. Выдерживают смесь 24 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь упаривают на роторном испарителе с бензолом и полученное масло перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 103–104 °С/10 мм рт. ст. Выход (2): 6.38 г (55%). Константы приведены в табл. 1, 2.

Общая методика получения аминоспиртов (3, 4). К 0.03 моль окиси циклогексена (1) в 15 мл воды и 3 мл изопропилового спирта добавляют 0.06 моля амина и выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. Продукт очищают

колоночной хроматографией на силикагеле (L 100/160), элюент – этилацетат. Выходы и константы приведены в табл. 1, 2.

Хлорангидриды ароматических кислот (6, 7) получали согласно известной методике [4] из соответствующих кислот.

Общая методика получения хлоргидратов аминэфиров (8–14).

К смеси 0.008 моль аминспирта и 0.0012 моль триэтиламина в 9.4 мл хлористого метилена при перемешивании прибавляют по каплям 0.008 моль хлорангидрида в 13.8 мл хлористого метилена. Смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч и выдерживают 2 суток. Хлоргидрат триэтиламина отфильтровывают, остаток упаривают досуха, растворяют в безводном диэтиловом эфире.

Получают хлоргидраты при пропускании хлористого водорода через раствор при охлаждении в виде порошка белого цвета и перекристаллизовывают из ацетона. Выходы и константы приведены в табл. 3, 4.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Aminocyclohexyl esters / S. L. Shapiko [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1959. – Vol. 81. – P. 3993–3999.
2. Пат. 6174879 США. Aminocyclohexylesters and uses thereof. / B. A. MacLeod, M. J. A. Walker, R. A. Wall // РЖХим. – 2001. – 01.22-19О.55П.
3. Hawkins, L. R. Ammonolysis of 1,2-epoxycyclohexane and *trans*-2-bromocyclohexanol / L. R. Hawkins, R. A. Bannard R. A. // Can. J. Chem. – 1958. – Vol. 36. – P. 220.
4. Freed, V. H. Preparation and reactions of 2,4-dichlorophenoxy-acethyl chloride / V. H. Freed // J. Am. Chem. Soc. – 1946. – Vol. 68. – P. 2112.