

УДК 547.298.1 ÷ 547.554

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА (±)-ТРАНС-2- ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛАМИНОЦИКЛОГЕКСАНОЛОВ

Бу Хон Шон, Н.Ю. Борисова, *Е.Ю. Афанасьева, *Г.А. Фомичева,
Т.П. Колобова, Е.Я. Борисова

*Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ

Данная статья посвящена разработке метода синтеза и изучению свойств (±)-транс-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолюв. Выявлено, что изученные соединения – малотоксичные вещества и обладают выраженными антиаритмическими свойствами.

Аминоспирты и их синтетические аналоги занимают большое место в арсенале современных лекарственных средств благодаря двум функциональным группам, которые присутствуют почти во всех лекарственных препаратах. В недавнем обзоре [1] приведены многочисленные примеры выделения природных и синтеза фармакологически активных соединений со структурными фрагментами аминоспиртов. В число действующих лекарств включены различные аминоспирты, их производные по гидроксильной группе и атому азота, проявляющие разнообразную активность [2].

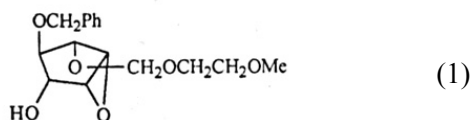
Среди биологически активных циклических аминоспиртов известны циклопентаноидные аналоги нуклеозидов (непланоцин А, аристеромицин, дезоксигуанозин), применяющиеся в химиотерапии антивирусных средств, влияющих на репликацию вирусов, но не вторгающихся в важные клеточные процессы [3]. Позднее с помощью молекулярных моделей было показано, что циклобутановый фрагмент может быть использован для замены фуранового, включенного в природные дезоксинуклеозиды. Новый нуклеозидный антивирусный агент получен из производного циклобутена, содержащего бензилоксиметильную группу, управляющую стереохимией последующих процессов [4].

В 90-х годах аналогичным путем получен как рацемический, так и оптически активный агент «Cyclobut-A» и его аналоги [5–7].

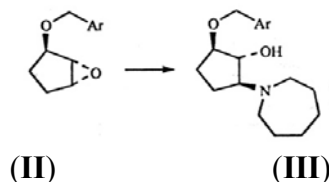
Среди аминоциклитолов алициклического ряда и аналогов встречаются антибиотики или синтоны для их получения [8]. Осуществлен полный синтез антрациклинового антибиотика (±)-*con-o*-метилногарола [8], в основе которого лежит аминолиз эпоксида.

На основе замещенного эпоксициклопентана получено соединение, являющееся промежуточным продуктом в синтезе антибиотика аристеромицина.

Базовый моноэфир (I) выделен в результате энзиматического гидролиза, далее он обеспечивает оптическую активность продуктов трансформации. Недавно среди аминоциклитолов найдены сердечно-сосудистые средства, полученные на основе 3,4-эпокси-3,4-дигидро-2,2-диметил-2H-1-бензопирана.



Весьма интересны синтез на основе эпоксида (II) и фармакологическая оценка действия новых аминопростаноидов [9]. Один из них (соединение III) относится к числу наиболее эффективных и длительно действующих антагонистов тромбксана, используемых при лечении тромбозов.



Раскрытие эпоксидного цикла пропил-амином осуществлено в ряду новых сложных оксиранов, родственных динемину А. Изучение их химических превращений, в частности, эпоксида при действии аминов, способствовало установлению механизма активности названной группы важных биологически активных соединений [10].

Аминоспирты также входят в состав некоторых растительных алкалоидов. Типичным представителем является аймалин (раувольфин, неоаймалин, раувонин, тахмалин), содержащийся в некоторых видах растений рода раувольфия (*Rauwolfia*) семейства кутровых (*Apocynaceae*). Аймалин снижает артериальное давление, замедляет частоту сердечных сокращений, обладает антихолинэстеразным действием и применя-

ется как антиаритмическое лекарственное средство (ЛД₅₀ 130 мг/кг).

В литературе [1] перечислено множество методов получения циклических аминоспиртов. Наиболее распространенным до сих пор методом, который находит применение в промышленном производстве, является раскрытие эпоксидных соединений аминами.

Данная статья посвящена разработке метода синтеза и изучению свойств ($\pm$)-*транс*-

2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолю с целью получения нового типа аминоспиртов, которые являются исходными соединениями для синтеза разнообразных аминоксидов и аминоксидов циклогексанового ряда.

Для получения ($\pm$)-*транс*-2-(N,N-диалкиламиноэтиламино)циклогексанолю нами была разработана схема синтеза, основанная на раскрытии окиси циклогексена (**2**) этилен-диаминами (**7–10**) (схема 1).

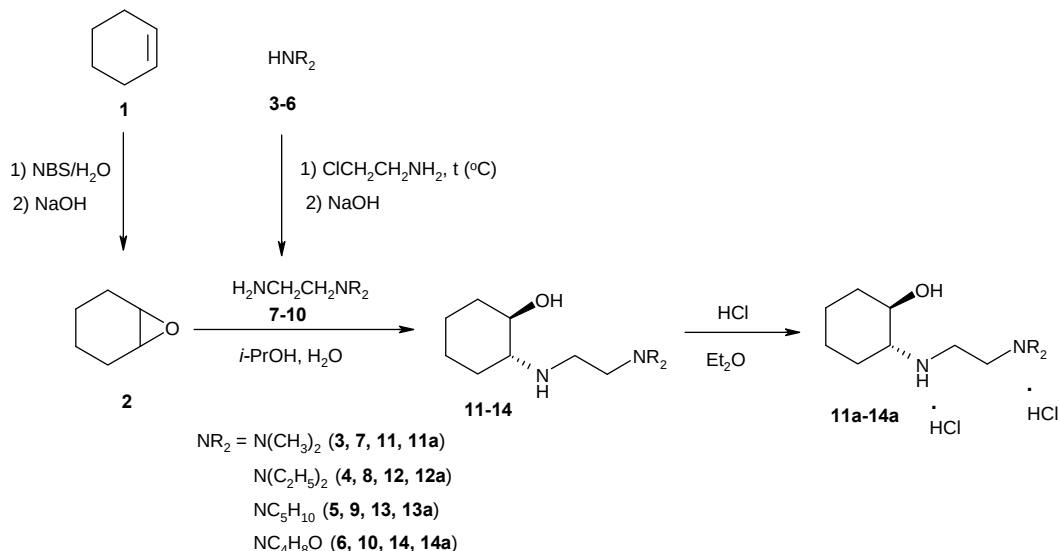


Схема 1. Синтез диаминоспиртов циклогексанового ряда

Реакцию стереонаправленного раскрытия эпоксициклогексана диалкиламиноэтиламинном проводили в среде водного изопропанола при комнатной температуре в течение 48 ч. После отгонки воды, изопропанола, диалкиламиноэтиламина, оставшееся масло кристаллизовали из сухого петролейного эфира; получали ($\pm$)-*транс*-2-[(N,N-диалкиламино)этиламино]-циклогексанолю (**11–14**) с выходами 60–78%. Дихлоргидраты (**11a–14a**) получали путем пропускания хлористого водорода через охлажденные растворы соединений **11–14** в безводном диэтиловом эфире и перекристаллизовывали из ацетона, выходы составили 75–85%.

Гомогенность полученных аминоспиртов и

их дигидрохлоридов подтверждалась тонкослойной хроматографией на силуфол (система – метанол), а их строение – совокупностью данных ИК- и ¹H-ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

Выходы, температуры плавления, данные масс- и ¹H-ЯМР-спектров соединений **11–14** представлены в табл. 1 и 3; выходы, температуры плавления, данные элементного анализа и ИК-спектров дихлоргидратов аминоспиртов **11a–14a** – в табл. 2.

По данным ¹H-ЯМР-спектров нами доказано, что аминная и гидроксильная группы синтезированных продуктов находятся в *транс*-положении.

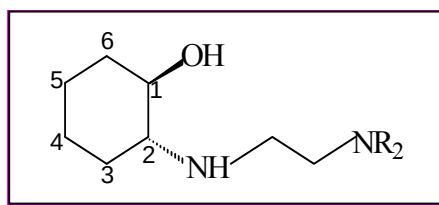
Таблица 1. Выходы, температуры плавления и данные масс-спектров аминоспиртов **11–14**.*

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Масс-спектры, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
11	60	52-53	186 (1.4); 168 (12.0); 128 (62.5); 111 (58.3); 81 (62.9); 71 (61.8); 58 (100.0); 57 (50.6); 56 (53.8)
12	69	63-64	228 (2.43); 128 (81.2); 113 (57.6); 111 (66.0); 100 (100.0); 81 (62.9); 71 (52.0); 57 (70.1); 56 (62.57)
14	76	58-59	214 (2.5); 197 (14.1); 142 (9.0); 128 (49.1); 86 (100.0); 81 (55.6); 72 (75.1); 57 (56.1); 56 (50.1)

* Для соединения **13**: выход 78%; т. пл. 69-70 °С.

Таблица 2. Выходы, температура плавления, данные элементного анализа и ИК-спектров дихлоргидратов аминоспиртов **11a–14a**.

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %				Вычислено, %				ИК-спектр, см ⁻¹			
			C	H	Cl	N	C	H	Cl	N	$\nu_{\text{O-H}}$ (связ.)	$\nu_{\text{N-H}}$ (связ.)	ν_{NH^+}	ν_{NH^+}
11a	75	216–217	46.54	9.69	27.33	11.00	46.51	9.30	27.13	10.85	3430	3328	2752	1600
12a	84	190–191	49.60	8.93	23.57	9.56	48.00	8.66	23.33	9.33	3450	3284	2680	1596
13a	85	232–233	52.89	9.12	23.56	9.12	52.17	9.36	23.74	9.36	3365	3224	2612	1576
14a	78	208–209	49.19	9.78	24.52	9.71	50.35	9.79	24.47	9.79	3365	3324	2612	1576

Таблица 3. Данные ¹H-ЯМР-спектров (±)-транс-2-диалкиламиноэтиламино-циклогексанолов **11–14**.

Соединение	NR ₂	¹ H-ЯМР-спектр (CDCl ₃ , δ, м.д.)		
		C ¹ HC ² HC ³ H ₂ C ⁴ H ₂ C ⁵ H ₂ C ⁶ H ₂	CH ₂ CH ₂	NR ₂
11	N(CH ₃) ₂	2.80, 3.20 (m, 1H); 1.10, 1.35, 1.70, 2.0 (m, 2H)	2.50, 2.60 (m, 2H)	2.25 (m, 3H)
12	N(C ₂ H ₅) ₂	2.75, 3.15 (m, 1H); 1.0, 1.20, 1.70, 2.0 (m, 2H)	2.50, 2.60 (m, 2H)	2.60 (m, 4H); 1.05 (m, 6H)
13	NC ₅ H ₁₀	2.85, 3.0 (m, 1H); 1.15, 1.35, 1.60, 2.10 (m, 2H)	2.55, 2.70 (m, 2H)	1.55, 2.50 (m, 4H); 1.45 (m, 2H)
14	N(C ₂ H ₄) ₂ O	2.95, 3.20 (m, 1H); 1.15, 1.25, 1.65, 1.95 (m, 2H)	2.50, 2.70 (m, 2H)	2.35, 3.71 (m, 4H)

Исследование биологической активности аминоспиртов циклогексанового ряда

Новые синтезированные в данной работе аминоспирты циклогексанового ряда в виде дигидрохлоридов 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 кордарон, обзидан, лидокаин. В результате исследования было выявлено, что:

- исследованные соединения – аминоспирты циклогексанового ряда малотоксичные вещества (ЛД₅₀ ~507–740 мг/кг);

- аминоциклогексанолы обладают выраженными антиаритмическими свойствами, зависящими от строения аминогруппы, и изменяются в ряду:

NC₂H₅ (диэтиламино) > N(CH₃)₂ (диметиламино) > NC₄H₈O (морфолино).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали пятиокись фосфора, гидроксид натрия, органические растворители (петролейный эфир, ацетон, метанол) отечественного производства; диалкиламины (**3–6**), окись циклогексена (Aldrich), N-бромсукцинимид, хлорэтиламин (Merck). Петролейный эфир, ацетон перегоняли над пятиокисью фосфора, метанол – над свежим магнием.

Контроль за ходом реакций проводили с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol" (Kavalier, Чехия). Система элюентов для ТСХ: метанол. Детекцию пятен осуществляли в парах йода.

Температуры плавления были определены при помощи прибора «Buchie MP-250».

Элементный анализ был выполнен на приборе CMNS Analyzez Eager300Strip-Chart.

ИК-спектры регистрировали на приборе «Specord M80». Образцы прессовали в таблетки с KBr (прессовка 1 мг/200 мг KBr).

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

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°C. В качестве стандарта использован перфторкеросин. Температура системы напуска 20°C.

Окись циклогексена (2) получали из циклогексена (1) согласно известной методике [11]. Т. кип. 28-30 °C/12 мм рт.ст.; n_D^{20} 1.4532; R_f 0.46.

N,N-Диалкиламиноэтиламинны (7–10) получали из хлорэтиламина и соответствующих диалкиламинов (3–6) согласно известной методике [15].

(±)-транс-2-[(N,N-Диметиламино)этиламино]циклогексанола (11)

К 3 мл (0.03 моль) окиси циклогексена (2) в 15 мл воды и 3 мл изопропилового спирта добавляли 3.6 мл (0.06 моль) N,N-диметилэтилендиамина (7) и выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь упаривали

на ротаторном испарителе, избыток N,N-диметилэтилендиамина отгоняли под вакуумом, а кристаллический остаток перекристаллизовывали из безводного петролейного эфира. Выход (11): 3.35 г (60%). R_f 0.47.

Дихлоргидрат (±)-транс-2-[(N,N-диметиламино)этиламино]циклогексанола (11a)

Осадок (11) растворяли в безводном диэтиловом эфире. Охлаждая полученный раствор, пропускали через него хлористый водород до прекращения образования «белых хлопьев». Продукт отфильтровывали, промывая диэтиловым эфиром, и перекристаллизовывали из ацетона. Выход дихлоргидрата (11a): 3.50 г (75%). R_f 0.13.

(±)-транс-2-[(N,N-Диэтиламино)этиламино]циклогексанола (12) получали аналогично (11) из 3 мл (0.03 моль) окиси циклогексена (2) и 5.8 мл (0.06 моль) N,N-диэтилэтилендиамина (8) с выходом 4.87 г (76%). R_f 0.20.

Дихлоргидрат (±)-транс-2-[(N,N-диэтиламино)этиламино]циклогексанола (12a) получали аналогично (11a) с выходом 5.26 г (84%). R_f 0.18.

(±)-транс-2-[Пиперидиноэтиламино]циклогексанола (13) получали аналогично (11) из 3 мл (0.03 моль) окиси циклогексена (2) и 6.9 мл (0.06 моль) пиперидиноэтиламина (9) с выходом 5.28 г (78%). R_f 0.37.

Дихлоргидрат (±)-транс-2-[пиперидиноэтиламино]циклогексанола (13a) получали аналогично (11a) с выходом 5.87 г (85%). R_f 0.29.

(±)-транс-2-[(N-Морфолино)этиламино]циклогексанола (14) получали аналогично (11) из 3 мл (0.03 моль) окиси циклогексена (2) и 6.9 мл (0.06 моль) N-(2-аминоэтил)морфолина (10) с выходом 4.7 г (69%). R_f 0.30.

Дихлоргидрат (±)-транс-2-[(N-морфолино)этиламино]циклогексанола (14a) получали аналогично (11a) с выходом 4.8 г (78%). R_f 0.27.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bergmeier, S. C. The synthesis of vicinal amino alcohols / S. C. Bergmeier // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56. – P. 2561–2576.
2. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М. : Новая волна, 2002. – Т. 1 – 608 с.; Т. 2 – 539 с.
3. Joshi, N. N. Enantioselective ring cleavage of *meso*-epoxides with B-halodiisopinocampheyl-boranes / N. N. Joshi, M. Srebnik, H. C. Brown // J. Am. Chem. Soc. – 1988. – Vol. 110. – P. 6246–6248.
4. Jacobs, G. A. Synthesis of SQ-32,829, a new nucleoside antiviral agent / G. A. Jacobs, J. A. Tino, R. Zahler // Tetrahedron Lett. – 1989. – Vol. 30. – P. 6955–6958.
5. Jung, M. E. Efficient total synthesis of racemic and optically active cyclobut-A and simple analogues / M. E. Jung, A. W. Sledeski // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1993. – P. 589.

6. Gauvry, N. Selective synthesis of a novel methylenecyclobutane nucleoside analogue / N. Gauvry, L. Bhat, L. Mevellec, M. Zucco, F. Huet // Eur. J. Org. Chem. – 2000. – P. 2717–2722.
7. Zhou, J. A convenient synthesis of racemic 2'-deoxy carbocyclic thymidines lacking the 5'-methylene group / J. Zhou, P.B. Shevlin // Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol. 39. – P. 8373–8376.
8. Hauser, F. M. Total synthesis of (–)-(9R)-7,11-dideoxy-13-deoxodaunomycinone / F. M. Hauser, R. A. Tommasi // J. Org. Chem. – 1991. – Vol. 56. – P. 5758–5759.
9. Synthesis and pharmacological evaluation of novel amino-prostanoids: potent and orally effective thromboxane A₂ receptor antagonists / I. B. Campbell, E. W. Collington, H. Finch, P. Hallett, R. Hayes, P. Lumles, C. S. Mills, B. P. White // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1991. – P. 689–694.
10. Total synthesis of hemibrevetoxin B / K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, Xiao Yi Xiao // J. Am. Chem. Soc. – 1992. – Vol. 114. – P. 7935–7936.
11. Hawkins, L. R. Ammonolysis of 1,2-epoxycyclohexane and *trans*-2-bromocyclohexanol / L. R. Hawkins, R. A. Bannard // Can. J. Chem. – 1958. – Vol. 36. – P. 220.
12. Беркенгейм, А. М. Практикум по синтетическим лекарственным и душистым веществам и фотореактивам / А. М. Беркенгейм. – М. : Гос. научно-техн. изд-во хим. литературы, 1942. – 34 с.