

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ РАСКРЫТИЯ ЭПОКСИДНОГО ЦИКЛА ОКСИСТИРОЛА ЭТИЛЕНДИАМИНАМИ В РАЗЛИЧНЫХ СРЕДАХ

А.Х. Мохаммед, аспирант, Е.Я. Борисова, профессор, *В.В. Егорова, аспирант, *А.В. Крылов, доцент, Н.Ю. Борисова, ассистент

кафедры Органической химии им. И.М. Назарова,

*кафедры Физической химии им. Я.К. Сыркина

МИТХТ им. М.В. Ломоносова

e-mail: Samko1972@Yahoo.com

Обобщены результаты раскрытия эпоксидного цикла окиси стирола диаминами. Для *N,N*-диэтилэтилендиамин исследовано влияние растворителя на региоселективность реакции. Установлено, что соотношение продуктов реакции хорошо коррелирует с параметрами полярности E_T и AN для чистых растворителей. Наибольшие отклонения наблюдаются для воды.

The results of styrene oxide epoxide cycle cleavage by diamines were summarized. The effect of solvent on regioselectivity in the reaction of *N,N*-diethylene diamine was studied. It was established that the ratio of products correlates well with polarity parameters E_T and AN of pure solvents.

Ключевые слова: синтез, диаминоспирты, окись стирола, растворители, региоселективность

Key words: synthesis, diamine alcohols, styrene oxide, solvents, regioselectivity

Введение

Известно, что аминоспирты и их производные обладают разнообразным биологическим действием. Лекарственные средства (гидроксазин, циклодол, спазмолитин, мексилетин, соталол и др.) относятся к классам аминоспиртов или аминоэфиров.

Наибольший интерес представляет антиаритмическая активность этих соединений, так как аритмия все чаще является причиной внезапной смерти, представляет опасные осложнения при патологии сердца и сосудов. Разработка новых эффективных и малотоксичных лекарственных препаратов для лечения нарушений сердечного ритма является актуальной задачей.

Предыдущими исследованиями [1] показано, что антиаритмическое действие бифункциональных аминов определяется расстоянием между функциональными группами. Наибольшая активность обнаружена у соединений, расстояние между концевыми группами которых соответствовало расстоянию между полярными областями рецептора (4–5 Å). Было показано, что такими соединениями должны быть арилалифатические аминоспирты и их производные с длиной цепи между

функциональными группами более четырех атомов углерода. Что касается аминоэфиров и аминоспиртов арилгетероалифатического типа, то они до настоящего времени не были известны. Развитие химии и исследование биологического действия этих соединений сдерживалось отсутствием препаративных методов их синтеза.

Настоящая работа является продолжением и развитием исследований по синтезу биологически активных арилалифатических аминоспиртов и посвящена изучению реакции раскрытия эпоксидного цикла окиси стирола диаминами.

Реакции раскрытия эпоксидного цикла органических окисей под действием *O*- и *N*-нуклеофилов достаточно хорошо изучены. Показано, что они протекают в нейтральной, кислой, а также в основной среде [2]. Установлено, что в зависимости от условий реакции и растворителя, один и тот же эпоксид может реагировать с одним и тем же нуклеофилом как по механизму S_N1 , так и S_N2 .

В общем случае, при рассмотрении реакции раскрытия монозамещенных оксиранов нуклеофилами возможно образование двух изомеров (схема 1):



Схема 1.

Является общепризнанным фактом, что образование аномального продукта В (схема 1) протекает по механизму S_N1 через стадию образования карбокатиона. Очевидно, что для реакций S_N1 чем выше полярность растворителя, тем выше скорость реакции замещения для нейтральных субстратов.

Реакции, протекающие по механизму S_N2 , в меньшей степени зависят от растворителя и наиболее характерны для субстратов с первичным атомом углерода.

В нейтральных или малоосновных средах скорость реакции будет определяться нуклеофильностью реагентов, содержащих активный атом водорода (H_2O , ROH , HNR_2), при этом скорость таких реакций прямо пропорциональна концентрации нуклеофила.

Результаты и их обсуждение

В настоящей работе изучено влияние полярности способности растворителей на региоселективность раскрытия эпоксидного цикла окиси стирола *N,N*-диэтилэтилендиамином в нейтральной

ных средах. В этом случае продуктами реакции являются первичные и вторичные аминоспирты, соотношение которых определяется правилом Красуского (схема 2).

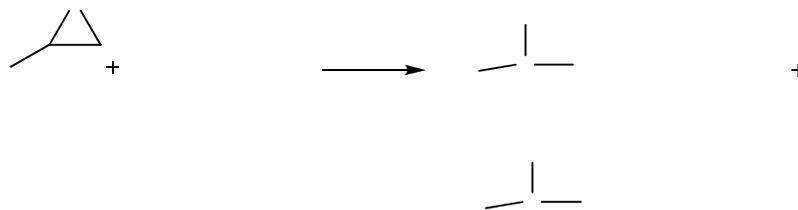


Схема 2.

Исходные реагенты в соотношении 1 : 1.5 в среде растворителей выдерживали при перемешивании при температуре от 20 до 50°C в течение 8 ч. После этого из реакционной смеси на ротационном испарителе удаляли растворитель и непрореагировавшие исходные вещества. Общий выход продуктов 2-(2-*N,N*-диэтиламиноэтил)амино)-1-фенил-1-этанола (А) и 2-(2-*N,N*-диэтиламиноэтил)амино)-2-фенил-1-этанола (В) составлял от 35 до 97.6% в зависимости от природы растворителя. Соотношение А/В определяли по данным ¹H-ЯМР- спектров для сигналов СНОН продукта А и сигналов СН₂ОН продукта В в области 3.5–4.66 м.д. спектра реакционной смеси.

В качестве растворителей нами были использованы H₂O, алифатические спирты, диоксан (DO), *N,N*-диметилформамид (DMFA) и CCl₄.

Полученные результаты приведены в таблице. Как видно из приведенных данных, соотношение продуктов А/В зависит от величины диэлектрической постоянной (ε), и наибольшее отклонение от прямой наблюдается для диоксида углерода DO, что подтверждает разнонаправленность влияния растворителя на механизмы реакций S_N1 и S_N2.

Для чистых растворителей можно воспользоваться корреляцией соотношения продуктов А/В с параметром полярности E_T (рис. 1). В зависимости не включена точка для чистой воды, для которой значение параметра полярности максимально в ряду, но отношение продуктов А/В минимально.

Соотношение продуктов А/В реакции окиси стирола с диамином в различных растворителях.

Растворитель	Суммарный выход продуктов	А/В	ε*	E _T **, кДж/моль	AN**
CCl ₄	62.7	1.72	2.24	136.2	8,6
DO	62.7	2.21	2.20	150.8	10.8
iPrOH	90.5	4.00	18.3	203.6	33.5
EtOH	97.6	3.70	24.5	217.5	37.1
DMFA	35.0	2.80	36.7	184.0	16.0
H ₂ O	81.0	1.71	78.3	264.4	54.8

* Экспериментальные значения [3, 4]; ** данные из работы [5].

По-видимому, полученный результат связан со слабой способностью H₂O к стабилизации карбокатиона по сравнению с изученными растворителями.

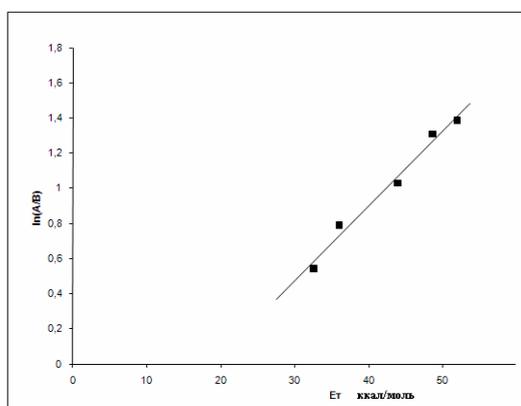


Рис. 1. Зависимость ln(A/B) от E_T.

Как видно из рис. 1, наблюдается линейная зависимость ln(A/B) от E_T:

$$\ln(A/B) = 0.0392E_T - 0.6398$$

Линейная корреляция между ln(A/B) и E_T выполняется для всех исследованных растворителей, включая апротонный растворитель DO. Поскольку понятие полярности растворителя неоднозначно, то различный результат для двух параметров – диэлектрической постоянной ε и сольватохромного параметра полярности E_T – можно объяснить тем, что эмпирический параметр полярности растворителей E_T в большей степени отражает значение совокупных межмолекулярных сил, действующих в растворе и, следовательно, является более универсальной характеристикой сольватирующей способности растворителей, чем индивидуальные физические константы [5]. Для определения основного вклада растворителя в энергетику реакции раскрытия эпиксидного цикла окиси стирола воспользуемся линейной связью величины E_T с акцепторностью растворителя AN, установленной Райхардтом [6].

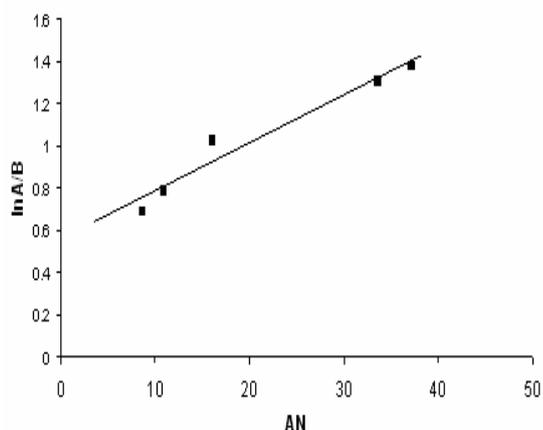


Рис. 2. Зависимость $\ln(A/B)$ от AN чистых растворителей.

В экспериментальную зависимость также не включена точка для чистой воды, т.к. этот растворитель обладает как высокими донорными, так и акцепторными способностями и значительно выпадает из полученной зависимости.

Хорошо видно (рис. 2), что соотношение продуктов реакции A/B в этом случае определяется акцепторной способностью AN среды, что согласуется с предположением об участии растворителя в переходном состоянии в качестве акцептора по механизму S_N2 , как было показано квантово-химическими расчетами [7].

Экспериментальная часть

ИК-спектры регистрировали на приборе «Spectord 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 $\sim 4.5 \times 10^8$ Па в тонкую пластину. Спектры 1H -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, температура ионного источника $180^\circ C$; в качестве стандарта был использован перфторкеросин. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» в системе этанола, проявление парамаиода.

2-(2-N,N-Диэтиламиноэтил)амино)-1(2)-фенил-1-этанола (А и В) (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 А и В с соотношением A/B , равным 4:1 (80:20), по данным 1H -ЯМР-спектра.

Смесь продуктов А и В перегоняли под вакуумом. Получили 1.55 г (52.5%) 2-(2-N,N-диэтиламиноэтил)амино)-1-фенил-1-этанола (А) в виде желтого масла. R_f 0.37; n_D^{20} 1.5159; т. кип. 199 – $205^\circ C$. Вычислено, %: С 71.14; Н 10.23; N 11.85. $C_{14}H_{24}N_2O$. Найдено, %: С 71.20; Н 10.36; N 11.06. ИК-спектр, cm^{-1} : $\nu_{(O-H)}$ 3400, $\nu_{(C-O)}$ 1140, $\delta_{(O-H)}$ 1280. 1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.87 (т, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$, $J = 6.9$ Гц); 2.35–2.67 (м, 10H, $5(N-CH_2)$); 3.56 (с, 2H, NH, OH); 4.66 (м, 1H, $CHOH$); 7.08–7.38 (м, 5H C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 218 [$M - H_2O$]⁺ (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).

Заключение

Таким образом, полученные результаты по раскрытию эпиксидного кольца окиси стирола N,N -диэтилэтилендиамином в различных растворителях показывают, что реакция протекает по смешанному S_N1-S_N2 -типу, и растворитель заметно влияет на оба параллельных процесса.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Борисова Е.Я., Черкашин М.И., Комаров В.М., Копытин В.С., Лукашова Л.А., Ван Сицунь. Взаимосвязь между биологической активностью и конформационными характеристиками жирно-ароматических аминокетидов // Доклады АН СССР. 1990. Т. 314. № 2. С. 576–579.
2. Терней А. Современная органическая химия. – М.: Мир, 1981. Т. 1. С. 439–445.
3. Ахадов Я.Ю. Диэлектрические свойства бинарных растворов. – М.: Наука, 1977. 400 с.
4. Ахадов Я.Ю. Диэлектрические свойства чистых растворителей. – М.: Наука, 1972. 354 с.
5. Фиалков Ю.Я. Растворитель как средство управления химическим процессом. – Л.: Химия, 1990. 162 с.
6. Райхардт К. Растворители и эффекты среды в органической химии. – М.: Наука, 1991. 580 с.
7. Егорова В.В., Крылов А.В., Борисова Е.Я., Зверев Д.М. Квантово-химическое исследование раскрытия окиси циклогексена О-нуклеофилами // Известия вузов. Химия и хим. технология. 2011. № 6. С. 31–35.