

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ (±)-ТРАНС-2-[2-(ДИАЛКИЛАМИНО)ЭТОКСИ]ЦИКЛОГЕКСАНОЛОВ И ИХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

Д. М. Зверев, аспирант, Е. Я. Борисова, профессор, Т. П. Колобова, доцент,
*Г. А. Фомичева, аспирант,

*Е. Ю. Афанасьева, старший научный сотрудник, *Е. В. Арзамасцев, профессор
кафедра Органической химии МИТХТ им. М.В. Ломоносова

*Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий
e-mail: zverevden@rambler.ru

Синтезирована серия аминокциклогексанолюв и их слоных эфиров с целью выяснения их биологической активности. Показано, что полученные соединения обладают антиаритмической активностью и низкой токсичностью.

This article is devoted to a method of synthesis and study of the properties of (±) - trans-2-[2-dialkylamino)ethoxy]cyclohexanols and aminoesters. It was found that the studied compounds are not toxic and have expressed antiarrhythmic properties

Ключевые слова: аминокспирты, аминокцифры, аминокциклогексанолы, аритмия.

Key words: amino esters, aminocyclohexanols, antiarrhythmic properties.

Аминосспирты и их производные имеют большое практическое значение и представляют значительный интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений, что определяется уже имеющимися на сегодняшний день данными об их ценных фармакологических свойствах [1]. Особого внимания заслуживают вещества, проявляющие антиаритмическое действие, так как нарушения сердечного ритма чаще всего являются причиной внезапной смерти и опасных осложнений при патологии сердца и сосудов [2]. Несмотря на большое число исследований, посвященных поиску перспективных лекарственных средств, и на значительное количество препаратов, применяемых в терапевтической практике, поиск новых активных соединений по-прежнему актуален. Работа посвящена разработке доступных препаративных методов синтеза аминокциклогексанолов [3] и их сложных эфиров, а также исследованию их биологической активности.

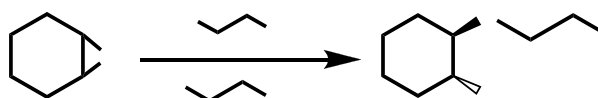
Синтез (±)-транс-2-[2-(диалкиламино)-этокси]циклогексанолов

Нами была изучена реакция стереонаправленного раскрытия окиси циклогексена аминокспиртами **2а-г** (схема 1). С целью повышения нуклеофильности аминокспиртов получали их алколюаты натрия. Изучено влияние природы растворителя, соотношения реагентов, а также температуры на ход реакции.

Среди реакций эпоксидных соединений с нуклеофильными реагентами хорошо известно и постоянно изучается их взаимодействие со спиртами [4]. Однако реакции раскрытия окиси циклогексена аминокспиртами достаточно мало изучены. Нами установлено, что при действии

на окись циклогексена **1** раствора 3-х-кратного избытка аминокэтанолов **2а-г**, содержащих их алколюат, при 70°C в течение 35-40 ч стереоселективно образуются продукты раскрытия **3а-г** с выходом до 70%.

Схема 1.



$\text{NR}_2 = \text{a: NEt}_2; \text{б: NC}_5\text{H}_{10}; \text{в: NC}_4\text{H}_8\text{O}; \text{г: NMe}_2.$

Гидрохлориды аминокспиртов **3а-г** получали путем пропускания сухого хлористого водорода через эфирный раствор этих соединений. Чистота полученных аминокспиртов подтверждалась тонкослойной хроматографией на силуфол. Структура полученных соединений **3а-г** подтверждена методами ИК-, ^1H -, ^{13}C -ЯМР-спектроскопии (табл. 1, 2), а состав – данными элементного анализа.

Наличие гидроксильной группы во всех полученных соединениях подтверждается их ИК-спектрами, в которых присутствуют широкие интенсивные полосы поглощения валентных колебаний при 3365-3370 cm^{-1} . Транс-конфигурация аминокспиртов **3а-г** подтверждена ^1H -ЯМР-спектроскопией. В спектре соединения **3г** при 3.1 м.д. имеется сигнал аксиального протона H_a^2 в виде секстета, возникающего в результате взаимодействия с вицинальными протонами H_a^1 , H_a^3 и H_e^3 с КССВ $J_{2a1a} = 11.71$, $J_{2a3a} = 10.32$ и $J_{2a3e} = 4.38$ Гц. Величины КССВ свидетельствуют об аксиальной ориентации протонов H^1 и H^2 и об экваториальной

ориентации гидроксильной и аминоалкильной групп. Анализ данных ^1H -ЯМР-спектров в различных растворителях (хлороформ- d , ацетон- d_6 , ДМСО- d_6) позволяет сделать вывод, что конформационное равновесие не менее чем на

95% сдвинуто в сторону диэкваториального конформера. Следует отметить, что дополнительная стабилизация диэкваториального конформера может быть связана с образованием внутримолекулярной водородной связи.

Таблица 1. Выходы и свойства ($\pm$)-*транс*-2-[2-(диалкиламино)этокси]циклогексанолов **3а-г**.

№ соед	Выход, %	Основания			Гидрохлориды			
		Т. кип., °C (мм рт. ст.)	n_D^{20}	R_f^*	$\nu_{\text{O-H}}$ (связ.)	ИК-спектр, cm^{-1} $\nu_{\text{N-H}^+}$ (связ.)	$\nu_{\text{N-C}}$	ν_{NH^+}
3а	70	124-127 (2)	1.4785	0.40	3400 (шир.)	2360	1092	1108
3б	65	136-140 (2)	1.4908	0.28	3400 (шир.)	2360	1076	1088
3в	55	170-172 (2)	1.4805	0.26	3404 (шир.)	2360	1084	1100
3г	60	135-137 (5)	1.4688	0.38	3335(шир.)	2360	1076	1090

* ТСХ: метанол-хлороформ, 1:3 (силуфол)

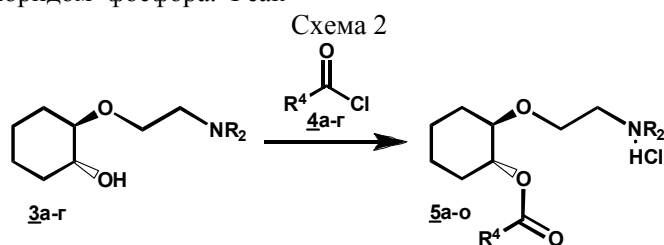
Таблица 2. Данные ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектров ($\pm$)-*транс*-2-[2-(диалкиламино)этокси]-циклогексанолов **3а-г**.

№ соед.	^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м. д.)	^{13}C -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м. д.)
3а	1.0 (t, 6H, CH_3), 1.5 1.6 1.7 (m, 8H, CH_2), 2.5 (q, 4H, NCH_2), 2.6 (m, 2H, CH_2N), 3.1 (m, 1H, CHOH), 3.2 (m, 1H, CHOC), 3.4 (m, 1H, OCH_2), 6.0 (br s, 1H, OH).	85.0 (CHO), 73.8 (COH), 67.3 (OCH_2), 57.6 (CH_2N), 47.5 (CH_3), 27.9 24.3 22.1 (CH_2), 7.3 (CH_3).
3б	1.4 1.5 1.6 (m, 8H, CH_2), 1.3 1.4 (m, 6H, CH_2), 2.3 (m, 4H, NCH_2), 2.6 (m, 2H, CH_2N), 3.2 (m, 1H, CHOC), 3.2 (m, 1H, CHOH), 3.0 (br s, 1H, OH).	81.4 (CHO), 67.5 (COH), 58.2 (OCH_2), 54.9 (CH_2N), 32.5 27.9 25.5 (CH_2).
3в	1.3 1.6 1.8 (m, 8H, CH_2), 2.4 (m, 4H, NCH_2), 2.6 (m, 2H, CH_2N), 3.1 (m, 1H, CHOC), 3.2 (m, 1H, CHOH), 3.4 (m, 2H, OCH_2), 4.0 (br s, 1H, OH).	81.4 (CHO), 73.8 (COH), 67.3 (OCH_2), 68.3 (CH_2O), 57.6 (CH_2N), 32.5 28.0 24.3 22.1 (CH_2).
3г	1.1 1.7 2.1 (m, 8H, CH_2), 2.3 (s, 6H, CH_3), 2.6 (m, 2H, CH_2N), 3.1 (m, 1H, CHOC), 3.4 (m, 1H, CHOH), 3.4 (br s, 1H, OH).	81.5 (CHO), 73.8 (COH), 65.6 (OCH_2), 60.4 (CH_2N), 45.6 (CH_3), 32.5 24.4 (CH_2).

Синтез гидрохлоридов сложных эфиров ($\pm$)-*транс*-2-[2-(диалкиламино)этокси]-циклогексанолов

Необходимые хлорангидриды **4а-г** получали из соответствующих карбоновых кислот взаимодействием с пентахлоридом фосфора. Реак-

цию ацилирования проводили при 10°C при перемешивании и постепенном введении растворов аминоспиртов **3а-г** в бензоле или толуоле к растворам избытка хлорангидридов **4а-г** (схема 2).



$\text{NR}_2 = \mathbf{5a-g}: \text{NEt}_2$; $\mathbf{5d-z}: \text{NC}_5\text{H}_{10}$; $\mathbf{5и-л}: \text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$; $\mathbf{5м-н}: \text{NMe}_2$.

$\text{R}^4 = \mathbf{a}: \text{Ph}$; $\mathbf{б}: \text{PhCH}_2$; $\mathbf{в}: \text{PhOCH}_2$; $\mathbf{г}: 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2$; $\mathbf{д}: \text{Ph}$; $\mathbf{е}: \text{PhCH}_2$; $\mathbf{ж}: \text{PhOCH}_2$; $\mathbf{з}: 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2$; $\mathbf{и}: \text{Ph}$; $\mathbf{к}: \text{PhOCH}_2$; $\mathbf{л}: 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2$; $\mathbf{м}: \text{PhCH}_2$; $\mathbf{н}: \text{PhOCH}_2$.

При этом аминоэфиры **5а-н** образуются в виде гидрохлоридов с выходом 54-89% (табл. 3). При использовании в качестве растворителей ацетона или хлороформа аминоэфиры также образуются, но с меньшим выходом.

Показано, что при обратном порядке добавления реагентов образуется трудноразделимая смесь солей, что существенно снижает выход целевого продукта.

Таблица 3. Выходы и свойства гидрохлоридов сложных эфиров ($\pm$)-транс-2-[2-(диалкиламино)этокси]циклогексанолюв **5а-н**.

№ соед.	Выход, %	Т. пл., °C	Элементный анализ			Брутто- формула	ИК-спектр, см ⁻¹	
			Найдено, %				ν _{C=O}	ν _{C-O-C}
			Вычислено, %					
			C	H	N			
5а	89	100-103	<u>63.29</u>	<u>8.14</u>	<u>3.94</u>	C ₁₉ H ₃₀ ClNO ₃	1735	1100
			64.14	8.44	3.94			
5б	64	160-162	<u>64.94</u>	<u>8.87</u>	<u>3.95</u>	C ₂₀ H ₃₂ ClNO ₃	1740	1090
			64.95	8.66	3.79			
5в	72	131-133	<u>62.41</u>	<u>8.65</u>	<u>3.67</u>	C ₂₀ H ₃₂ ClNO ₄	1735	1100
			62.26	8.30	3.63			
5г	81	138-140	<u>52.82</u>	<u>6.90</u>	<u>3.09</u>	C ₂₀ H ₃₀ Cl ₃ NO ₄	1735	1100
			52.80	6.60	3.08			
5д	61	163-164	<u>64.92</u>	<u>8.21</u>	<u>3.67</u>	C ₂₀ H ₃₀ ClNO ₃	1735	1100
			65.29	8.22	3.81			
5е	58	гигр.	<u>66.25</u>	<u>8.90</u>	<u>3.65</u>	C ₂₁ H ₃₂ ClNO ₃	1730	1110
			66.04	8.44	3.67			
5ж	59	206 разл.	<u>63.35</u>	<u>8.11</u>	<u>3.52</u>	C ₂₁ H ₃₂ ClNO ₄	1740	1115
			63.38	8.11	3.70			
5з	54	215-218	<u>54.25</u>	<u>6.48</u>	<u>3.00</u>	C ₂₁ H ₃₂ Cl ₃ NO ₄	1735	1100
			54.03	6.50	3.10			
5и	64	113-114	-	-	-	C ₁₉ H ₂₈ ClNO ₄	1735	1110
5к	59	87-105	<u>60.20</u>	<u>7.56</u>	<u>3.50</u>	C ₂₀ H ₃₀ ClNO ₅	1735	1100
			60.07	7.56	3.35			
5л	64	118-120	<u>51.30</u>	<u>6.15</u>	<u>2.99</u>	C ₂₀ H ₃₀ Cl ₃ NO ₅	1720	1100
			51.24	6.02	2.90			
5м	72	93-95	<u>62.20</u>	<u>7.90</u>	<u>4.30</u>	C ₁₈ H ₂₈ ClNO ₃	1735	1100
			62.28	7.99	4.27			
5н	68	81-84 гигр.	<u>59.37</u>	<u>8.05</u>	<u>4.38</u>	C ₁₈ H ₂₈ ClNO ₄	1735	1100
			60.42	7.83	3.92			

Исследование биологической активности

Биологическая активность новых синтезированных в данной работе сложных эфиров аминокислот, которые в виде гидрохлоридов были переданы на биологические испытания в Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, изучалась на модели аконитиновой аритмии на лабораторных животных.

Аконитин в испытанной дозе 40 мкг/кг при внутривенном введении моделирует наиболее тяжелые, порой не совместимые с жизнью, нарушения сердечного ритма у животных. Это позволяет оценить антиаритмическую активность изучаемых веществ в жестких условиях и отобрать для дальнейшего изучения наиболее перспективные препараты.

В результате сравнения антиаритмических свойств изученных новых соединений с широко используемыми в медицинской практике антиаритмиками, такими как амиодарон, пропранолол, лидокаин и новокаиномид, были выявлены заметные преимущества изучаемых веществ. Они обладают меньшей токсичностью (ЛД₅₀ 520-549 мг/кг) и большим терапевтическим индексом (ЛД₅₀/ЕД₅₀ 87-130) – важнейшими показателями, отличающими их от

препаратов сравнения и свидетельствующими о перспективности их дальнейшей разработки.

Экспериментальная часть

В работе использовали растворители отечественного производства, которые очищали согласно стандартным методикам. Контроль за ходом реакций проводили с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol (Kavalier, Чехия). ИК-спектры регистрировали на приборе Spescord M80. Образцы прессовали в таблетки с КВг (прессовка 1 мг/200 мг КВг). Спектры ЯМР записаны на спектрометрах Bruker WM-250 и Bruker DRX-500 при рабочих частотах 250.13 МГц и 500.13 МГц (¹H), 62.86 МГц и 125.72 МГц (¹³C) соответственно. Спектры регистрировали в импульсном режиме с накоплением и Фурье-преобразованием спектра.

Общая методика получения ($\pm$)-транс-2-[2-(диалкиламино)этокси]циклогексанолюв

3а-г. К 0.0672 моль аминокислоты **2а-г** при нагревании прибавляют порциями 0.0224 моль металлического натрия. К образовавшейся суспензии добавляют 0.0224 моль окиси циклогексена **1** и выдерживают реакционную смесь при температуре 70°C в течение 35-40 ч. Избыток аминокислоты отгоняют, остаток

экстрагируют петролейным эфиром, объединенные экстракты сушат безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют, маслообразный остаток перегоняют в вакууме.

Общая методика получения гидрохлоридов сложных эфиров ($\pm$)-транс-2-[2-(диалкиламино)этокси]циклогексанолюв 5а-н. К раствору 0.0027 моль хлорангидрида карбоновой кислоты 4а-г в 5 мл абсолютного бензола прибавляют при 10°C и интенсивном перемешивании раствор 0.0027 моль аминспирта 3а-г в 15 мл бензола. Реакционную массу перемешивают в течение 10 ч при комнатной температуре. Реакцию контролируют методом ТСХ (система метанол–хлороформ, 1:3). После завершения реакции растворители удаляют в вакууме. Продукт перекристаллизовывают из ацетона или этанола.

Методика определения биологического действия. Исследование острой токсичности впервые синтезированных сложных эфиров аминокислот гексанолюв проводилось с использованием двухэтапного метода на мышах (самцы и самки, масса тела 18-20 г) при

внутрибрюшинном введении [5].

Опыты по первичной оценке антиаритмической активности изучаемых соединений выполнены на наркотизированных уретаном (850 мг/кг) крысах Wistar (самцы и самки, масса тела 180-240 г). Регистрацию нарушений сердечной деятельности и оценку антиаритмической активности изучаемых веществ проводили на электрокардиографе «ЭК1Т-03М2». Запись ЭКГ осуществляли во II стандартном отведении на 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30 и далее каждые 15 мин до 120 минуты после введения аконитина. Нарушения ритма на аконитиновой модели аритмии вызывали по стандартной методике [6]. Аконитина гидробромид вводили внутривенно в дозе 40 мкг/кг в течение 20 с. Исследуемые соединения в дозах 1/10 от ЛД₅₀ (для мышей при в/б введении) и препараты сравнения в эффективных антиаритмических дозах вводили в/в за 5-6 мин до аконитина. Антиаритмическую активность соединений оценивали по количеству выживших животных, длительности аритмии или по ее предотвращению.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М. : Новая волна, 2002. – Т. 1. – 608 с., Т. 2. – 539 с.
2. Пат. 6174879 США. 514/212.01. - 09/271,087. - 1999. Aminocyclohexylesters and uses thereof / В. А. MacLeod, М. J. A. Walker, R. A. Wall // РЖХим. – 2001. – 01.22-19О.55П.
3. Bergmeier, S. C. The synthesis of vicinal amino alcohols / S. C. Bergmeier // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56, № 7. – P. 2561–2576.
4. Касьян, Л. И. Взаимодействие алициклических эпосидных соединений с кислородсодержащими нуклеофильными реагентами / Л. И. Касьян [и др.] // Журн. орг. химии. – 2006. – Т. 42. – Вып. 3. – С. 333–341.
5. Беленький, М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – Л. : Медицина, 1963.
6. Szekeres, L. Experimental models for the study of antiarrhythmic agents / L. Szekeres // Progr. Pharmacol. – 1979. – Vol. 2, № 4. – P. 25–31.