

ВУ ХОНГ ШОН

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-ДИАМИНОЦИКЛОГЕКСАНОЛОВ
И ИХ АЦИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ**

02.00.03. – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Москва 2008 г.

Работа выполнена на кафедре органической химии Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
Борисова Елена Яковлевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Володькин Александр Александрович
(ИХФ им. Н. Н. Семенова РАН)
кандидат химических наук,
доцент
Брагина Наталья Александровна
(МИТХТ им. М. В. Ломоносова)

Ведущая организация: Институт элементоорганических соединений им.
А. Н. Несмеянова РАН

Защита диссертации состоится мая 2008 г. в 15 часов на заседании диссертационного совета Д 212.120.01 при Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова по адресу: 119571, г. Москва, пр. Вернадского д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова (119571, г. Москва, пр. Вернадского д. 86.).

С авторефератом можно ознакомиться на сайте www.mitht.ru.

Автореферат разослан

2008 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник

Лютик А. И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ*

Актуальность работы основывается на практическом значении аминоксидов, аминосспиртов и их сложных эфиров. Среди алкалоидов-нейромедиаторов много аминосспиртов и аминоксифиров. Фрагменты аминосспиртов и аминоксифиров входят в состав молекул липидов. Синтетические лекарственные средства (амизил, гидроксизин, циклодол, трамадол, спазмолитин, мексилетин, соталол и др.) относятся к классам аминоксидов, аминосспиртов или аминоксифиров.

Наибольший интерес представляет антиаритмическая активность этих соединений, так как аритмия все чаще является причиной внезапной смерти и опасных осложнений при патологии сердца и сосудов. Возможности существующих в настоящий момент антиаритмических средств ограничиваются рядом нежелательных побочных эффектов и низкой эффективностью у ряда больных. Исходя из этого, разработка новых эффективных и малотоксичных лекарственных препаратов для лечения нарушений сердечного ритма является актуальной задачей.

Основные, проведенные до сих пор исследования, относятся к аминосспиртам, эфирам и амидам аминоксидов алифатического ряда. Достаточно мало изученными остаются диаминосспирты, сложные эфиры и аминоксиды циклогексанового ряда. Развитие химии этих соединений и исследование их биологического действия сдерживалось отсутствием препаративных методов получения.

В связи с этим представлялось важным разработка доступных препаративных методов синтеза диаминосспиртов циклогексанового ряда и их ацилированных производных и выявление взаимосвязи между структурой и биологической активностью этих соединений с целью получения новых лекарственных средств с высоким антиаритмическим действием.

*В научном руководстве принимал непосредственное участие доктор медицинских наук, проф. **Арзамасцев Евгений Вениаминович**

Настоящая работа является частью плановых исследований кафедры органической химии МИТХТ им. М.В. Ломоносова, проводящихся в рамках темы 1Б-9-329 «Создание нового поколения полифункциональных азотсодержащих ациклических и гетероциклических соединений для решения проблем экологии, медицины и промышленности» и межинститутской учебно-научно-исследовательской лаборатории по направлению «Химия и технология новых веществ и материалов для техники и медицины» (Приказ ректора МИТХТ №65 от 07. 04. 00.)

Цель работы состояла в разработке направленных препаративных методов синтеза, изучении строения, реакционной способности и биологического действия новых (\pm) *транс*-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанола и их ацилированных производных, а также в выявлении зависимости между структурой и активностью синтезированных соединений для создания новых лекарственных средств с высоким антиаритмическим действием.

Научная новизна состоит в том, что разработаны новые схемы получения ранее неизвестных диаминоспиртов циклогексанового ряда, N-ацилированных, N,O-диацилированных производных путем раскрытия эпоксицикла окиси циклогексена диалкиламиноэтиламинами с последующим ацилированием хлорангидами ароматических кислот.

Детально отработаны условия ацилирования (\pm) *транс*-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанола хлорангидами ароматических кислот и показано, что в зависимости от условий реакции (температурный режим, соотношение реагентов, время проведения реакции) возможно получение аминоконидов и диацилированных продуктов.

Изучены разные методы получения диацилированных производных (\pm) *транс*-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанола и показано, что оптимальным является двух-стадийный метод последовательного N-ацилирования и O-ацилирования диаминоспиртов.

Исследована биологическая активность новых аминоспиртов и их ацилированных, диацилированных производных, выявлены закономерности зависимости биологической активности от их структуры.

Практическая ценность. Разработаны новые доступные методы синтеза (\pm) *транс*-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолов и их N-ацилированных и N,O-диацилированных производных.

Получены и исследованы диаминоспирты нового типа, являющиеся стартовыми исходными соединениями для синтеза труднодоступных аминоксидов, аминоэфиров циклогексанового ряда.

Синтезированы неизвестные ранее аминоксиды, аминоэфиры циклогексанового рядов.

Предложенные схемы синтеза дают возможность получать с хорошими выходами разнообразные моно- и диацилированные аминоспирты, которые могут быть использованы в качестве промежуточных и конечных продуктов при получении лекарственных средств.

Среди новых синтезированных аминоксидов и аминоэфиров обнаружены малотоксичные вещества с высокой антиаритмической активностью.

Защищаемые положения:

1. Способ синтеза (\pm)-*транс*-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолов, реакцией стереонаправленного раскрытия эпоксицикла окиси циклогексана диалкиламиноэтиламинами.
2. Метод ацилирования (\pm)-*транс*- 2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолов хлорангидридами ароматических кислот с получением N-(2-диалкил-аминоэтил)-N-(2-гидроксициклогексил)амидов и N,O-диацилированных продуктов.
3. Новые аминоспирты, аминоэфиры и N-замещенные аминоксиды циклогексанового ряда.
4. Биологическая активность полученных аминоспиртов, аминоэфиров и аминоксидов. Зависимость антиаритмического действия от структуры синтезированных соединений.

Апробация работы. Отдельные разделы диссертационной работы доложены на: Всероссийской научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых» (Астрахань, 2006), Юбилейных научных чтениях, посвященных 110-летию со дня рождения проф. Н. А. Преображенского «Направленный синтез новых антиаритмиков класса N-замещенных аминокетимидов», (Москва, 2006), XI Международной научно-технической конференции «Научно-технические химические технологии» «Разработка технологии получения новых антиаритмиков класса функционально замещенных аминов» (Самара, 2006), II Молодежной научно-технической конференции «Научно-технические химические технологии» «Разработка методов синтеза и изучение биологической активности аминокетимидов циклогексанового ряда» (Москва, 2007), XIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» «Новые гетераолифатические функционально замещенные амины для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2008), II Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии» «Разработка методов синтеза аминокетимидов гетераолифатического ряда» (Астрахань, 2008).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 2 статьи в изданиях рекомендованных ВАК РФ, 6 тезисов международных и всероссийских конференций.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на страницах машинописного текста, содержит рисунков, таблицы, схемы и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего ссылок.

Обсуждение результатов

Настоящая работа является продолжением и развитием исследований по синтезу малотоксичных биологически активных аминокетимидов, аминокетимидов, аминокетимидов циклогексанового ряда и посвящена разработке доступных препаративных методов синтеза этих соединений, выявлению

взаимосвязи между структурой и биологической активностью с целью получения новых лекарственных средств, обладающих антиаритмическим действием.

Биологические исследования показывают, что антиаритмическая активность таких соединений зависит от характера функциональных групп и спейсера, их соединяющего.

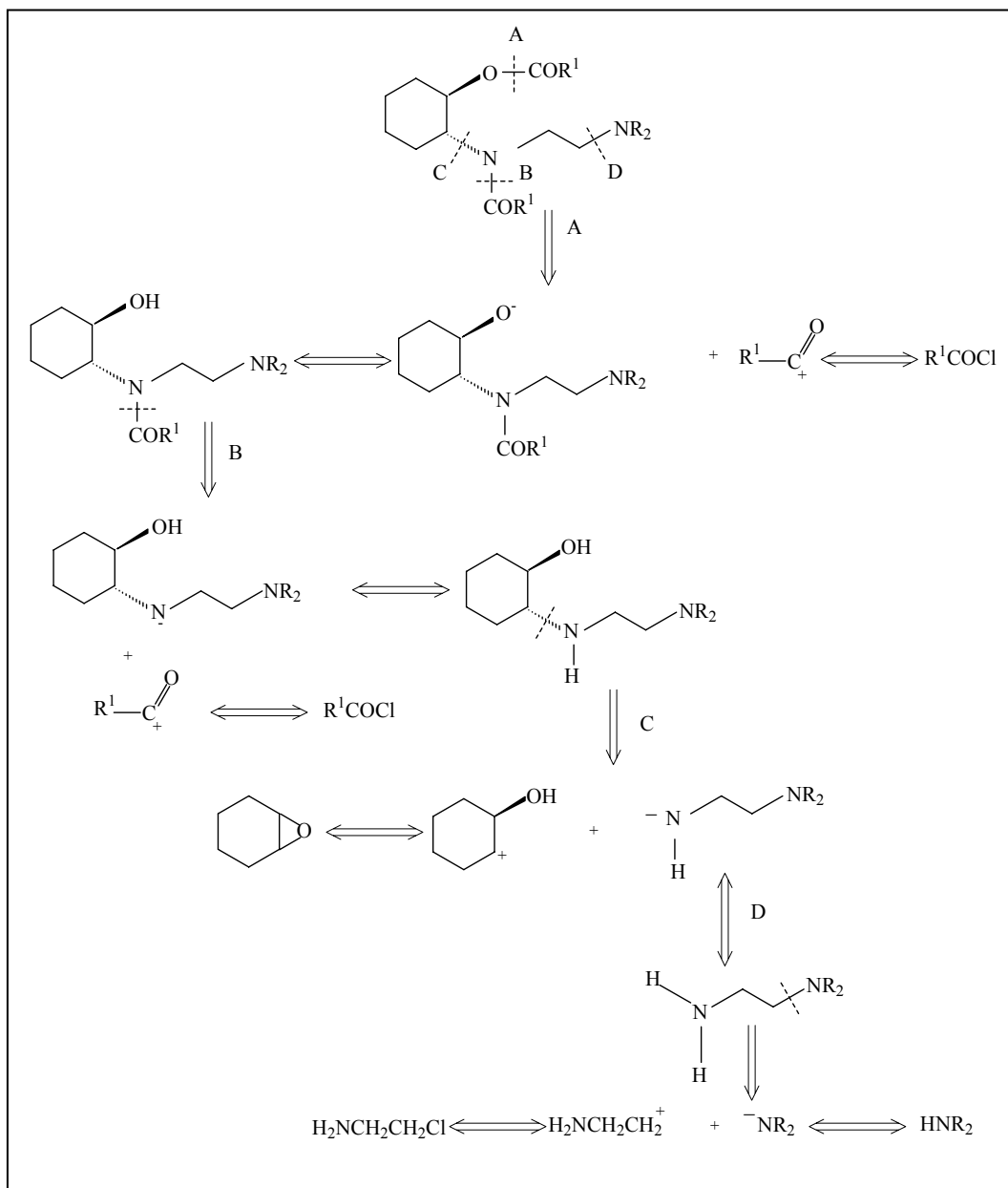
В настоящее время отсутствуют данные об аминоспиртах и их ацилированных производных, содержащих два атома азота и циклогексановый цикл в углеродной цепи. По-видимому, это связано с отсутствием доступных методов синтеза, в связи с чем разработка общих принципов синтеза таких классов веществ является весьма актуальной задачей.

Известно, что для получения аминоспиртов различной структуры существует несколько методов синтеза: Во-первых, реакции с изменением углеродного скелета: присоединение нуклеофильных реагентов к иминам, аминоальдегидам, гидроксиальдегидам. Главным недостатком является неустойчивость исходных соединений; реакции протекают в основном в присутствии гетерогенных катализаторов. Во-вторых, реакции без изменения углеродного скелета: нуклеофильное раскрытие эпоксидов, гидрирование аминокарбонильных соединений. Нетрудно заметить, что из выше перечисленных методов наиболее доступными и применимыми в лабораторной практике и промышленном производстве являются последние.

(±)-*транс*-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанола представляют самостоятельный интерес в качестве биологически активных веществ. С другой стороны они являются очень удобными промежуточными продуктами для синтеза соединений, содержащих сложноэфирную и амидную группы в одной молекуле, интересных в качестве антиаритмиков. В данной работе был разработан способ получения диаминоспиртов циклогексанового ряда, содержащих вторичную аминогруппу.

Используя ретросинтетический анализ, можно предложить доступный метод получения аминоспиртов, аминокамидов, аминоэфиров циклогексанового ряда (схема 1).

**Ретросинтетический анализ путей синтеза производных
(±)-транс-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолов.**



Путь С предполагает расчленение целевой структуры аминспирта по связи углерод - (циклогексановый) азот, приводящее к синтонам, необходимым для построения нужной структуры, которые содержат циклогексановый и аминный фрагменты. Их синтетическими эквивалентами являются промышленно доступные окись циклогексена и диалкиламиноэтиламинами.

Путь В предполагает расчленение молекулы по связи углерод - (ацильный) азот. В этом случае аминоамиды являются продуктами реакции N-ацилирования хлорангидами соответствующих ароматических кислот.

Путь А предусматривает О-ацилирование соответствующих, полученных по пути В, аминоамидов для синтеза целевых аминоэфиров.

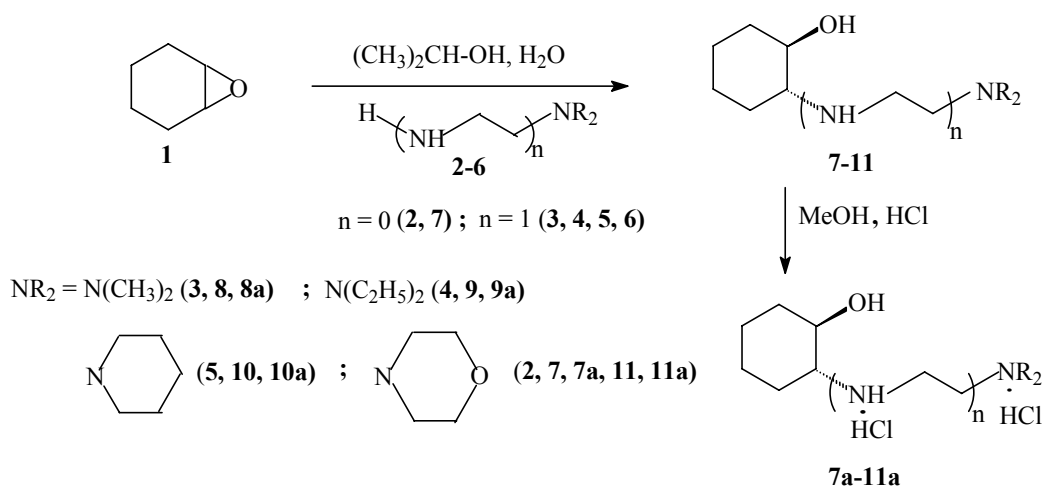
Дальнейшее расчленение молекул диаминов по связям углерод-азот приводит нас к исходным соединениям (хлорэтиламин, диалкиламины), необходимым для построения желаемой структуры.

Синтез диаминоспиртов циклогексанового ряда

Согласно пути С ретросинтетического анализа (схема 1) такие аминоспирты могут быть получены реакцией раскрытия окиси циклогексена аминами (схема 2).

Схема 2

Синтез аминоспиртов циклогексанового ряда



Для раскрытия эпиксидного цикла может применяться кислотный катализатор. Кислоты ускоряют реакции присоединения к α -окисям увеличением концентрации водородных ионов, что облегчает образование первоначального оксониевого комплекса.

В кислой среде из-за образования оксониевой формы эпоксида повышается нуклеофильность кислорода, что способствует разрыву связи с более замещённой стороны, поскольку при этом образуется более стабильный карбокатион.

Тем не менее, реакция не смещается полностью в сторону $\text{S}_{\text{N}}1$ -механизма, поскольку для раскрытия оксирана остаётся нужным содействие нуклеофила. Таким образом, реакция приобретает характер бимолекулярной реакции протонированного промежуточного продукта.

Нами была изучена реакция стереонаправленного раскрытия эпоксициклогексана аминами. В качестве модельного соединения был выбран 2-морфолиноциклогексанол. Было исследовано влияние температурного режима, времени реакции, природы растворителя и соотношения реагентов (таблица 1).

Таблица 1

Влияние условий реакции раскрытия окиси циклогексена (1) морфолином (2) на выход аминспирта (7)

Время реакции, ч	Растворитель	Соотношение амин: окись циклогексена	Выход %
24	Без растворителя	1.5:1	0
24	H ₂ O	1.5:1	12
24	2-Пропанол	1.5:1	20
24	2-Пропанол / H ₂ O	1.5:1	40
24	2-Пропанол / H ₂ O	2:1	48
48	2-Пропанол / H ₂ O	2:1	60
48	2-Пропанол / H ₂ O	2.5:1	60

Нами установлено, что полярность реакционной среды сильно влияет не только на выход реакции, но и на саму возможность её протекания. Так безводные реагенты вообще не вступают в реакцию, а наличие воды или слабокислых соединений (этанол, 2-пропанол) сильно её ускоряет. На выход реакции также влияет соотношение исходных реагентов. Наибольший выход реакций наблюдается, когда количество диамина в 2 раза больше чем окиси циклогексена, что полностью исключает возможность протекания реакции раскрытия окиси полученными аминспиртами.

На основе проведенных исследований была выбрана следующая методика стереонаправленного раскрытия эпоксициклогексана диалкиламиноэтиламинами (3-6): реакцию проводили в среде водного 2-пропанола при комнатной температуре в течение 48 часов при соотношении реагентов - окись циклогексена : диалкиламиноэтиламин = 1 : 2. После отгонки воды, 2-

пропанола, диалкиламиноэтиламина, оставшееся масло перекристаллизовывали из безводного петролейного эфира. Получили (\pm)-*транс*-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанола (**8-11**) с выходами 60-78%.

Были получены дигидрохлориды диалкиламиноспиртов (**8a-11a**) пропусканьем хлористого водорода в эфирные растворы оснований (**8-11**). После промывания эфиром и перекристаллизации из ацетона получали дигидрохлориды (\pm)-*транс*-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолов (**8a-11a**) с выходами (75-85%).

Таблица 2

Выходы и физико-химические константы аминоспиртов (7-11)

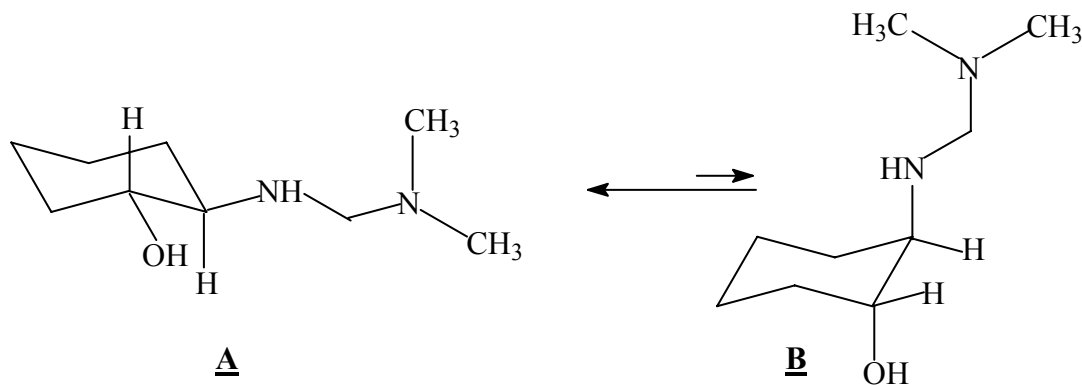
Соединение	Выход, %	R _f (метанол)	Т.пл., °С	ИК-спектр, см ⁻¹			
				ν_{OH} (связ.)	ν_{NH} (связ.)	ν_{NH^+}	δ_{NH^+}
7	60	0.7	35.5-38	3278	----	2730	1615
8	60	0.47	52-53	3430	3328	2752	1600
9	84	0.2	63-64	3365	3324	2612	1576
10	78	0.37	69-70	3276	3120	2686	1623
11	69	0.3	58-59	3450	3284	2680	1596

Таким образом, разработанные схемы синтеза дают возможность получать с хорошим выходом разнообразные аминоспирты циклогексанового ряда и использовать их в качестве промежуточных при получении лекарственных средств. Структура диаминоспиртов была подтверждена данными ИК-, ¹H-ЯМР спектроскопии и элементным анализом. Выходы и свойства аминоспиртов циклогексанового ряда (**7-11**) приведены в таблице 2.

Конфигурация и конформационные свойства аминоспиртов

Относительная ориентация заместителей в полученных соединениях установлена по данным ¹H-ЯМР спектроскопии (400 МГц) на основании характерного вида сигналов протонов Н^{1,2} при заместителях в циклогексановом кольце. Сигнал аксиального протона представляет собой широкий мультиплет (обычно выглядит как дублет триплетов) благодаря имеющимся двум большим *транс*-диаксиальным константам спин-спинового

взаимодействия (КССВ). Показано нами что, при анализе данных полученных из спектров ^1H -ЯМР для (\pm)-*транс*-2-диметиламиноэтиламиноциклогексанола (**12**) в различных растворителях: CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ и CD_3OD , конформационное равновесие во всех случаях полностью, по крайней мере не менее, чем на 95%, сдвинуто в сторону диэкваториального конформера А.



Синтез аминоамидов циклогексанового ряда

Путь В ретросинтетического анализа (схема 1) предусматривает ацилирование полученных аминспиртов.

Ацилирование диаминоспиртов, содержащих вторичную аминогруппу, дает возможность получать соединения с тремя фармакофорными группами (гидроксильной или сложноэфирной, амидной и аминной). Такие соединения представляет значительный научный интерес в плане синтеза биологически активных веществ для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма. Диаминоспирты (**8-11**) имеют два разных по силе нуклеофильных центра, что позволяет получать N-ацилированные и N,O-диацилированные продукты, используя различные условия проведения реакций.

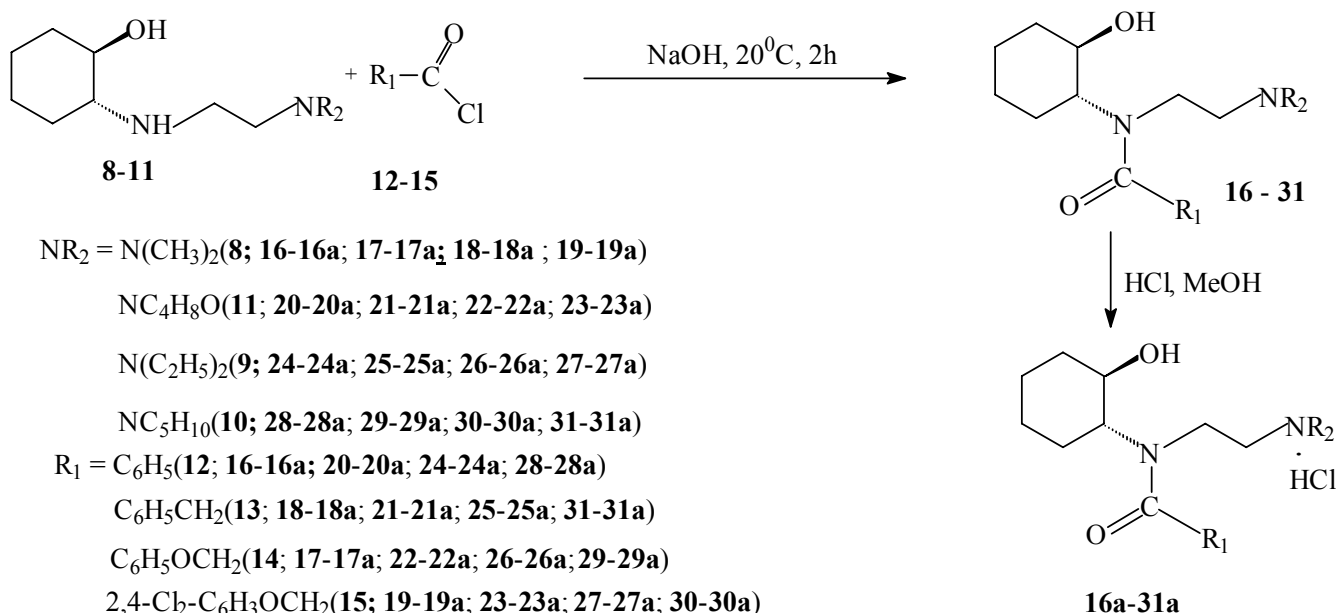
Реакции прямого N-ацилирования - взаимодействия аминспиртов с ацилирующими агентами, приводят к образованию аминоамидов. Образовавшийся протон H^+ связывает эквивалентное количество непрореагировавшего аминспирта. Данный метод становится неэкономичным, так как выход реакции снижается. По этой причине в данном случае аминспирты ацилируют с использованием модификации реакции Шоттена-Баумана, которая сводится к взаимодействию аминспирта с ацилирующим агентом в присутствии водного раствора едкого натра. Реакция включает две стадии, в

ходе которых аминоспирт успешно конкурирует с гидроксид-ионом и ацилируется, а гидроксид-ион связывает образующий протон H^+ (Схема 3).

Схема 3

Синтез N-ацилированных производных

(±) *транс*-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолов



Были отработаны условия N-ацилирования (±)-*транс*-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолов (**8-11**) хлорангидридами кислот. Исследовали влияние характера аминоспирта, природы растворителя и соотношения реагентов (Таблица 4).

Молекула исходного аминоспирта более полярна, чем полученный аминокламид, поэтому аминоспирты и хлорангидриды кислот находятся в основном в водной среде. Для более полного отделения полученных аминокламов мы добавляли бензол.

Реакцию проводили в водном растворе с добавлением бензола в присутствии едкого натра, используя соотношение реагентов – аминоспирт: хлорангидрид ароматической (бензойной, фенилуксусной, феноксиуксусной, 2,4-дихлорфеноксиуксусной) кислоты : NaOH = 1 : 1,5 : 2 при комнатной температуре. Выход продуктов (**16-31**) составил 59-89%. Строение N-ацильных производных (**16-31**) подтверждено данными ИК- и 1H -ЯМР

Таблица 3

Выходы и свойства аминоксидов циклогексанового ряда

№ Соед.	Выход, %	R _f (метанол)	Тпл., °С (основания)	Тпл., °С (гидрохлориды)	ИК-спектр, см ⁻¹	
					ν _{О-Н} (связ.)	ν _{С=О} (амид.)
16	81	0,35	147-148	183-184	3415	1624
17	89	0,33	Масло	гигр.	3445	1648
18	72	0,39	89-90	205-206	3476	1644
19	90	0,30	102-103	163-164	3452	1652
20	64	0,55	125-126	202-203	3194	1618
21	68	0,48	99-100	190-191	3150	1636
22	58	0,52	110-111	185-186	3190	1656
23	61	0,56	93-94	207-208	3148	1660
24	59	0,33	81-82	182-183	3380	1632
25	60	0,32	90-91	199-200	3410	1615
26	81	0,38	102-103	206-207	3356	1620
27	64	0,28	113-114	215-216	3328	1616
28	86	0,26	114-115	238-239	3145	1620
29	53	0,29	77-78	190-191	3141	1663
30	72	0,25	118-120	206-207	3174	1653
31	76	0,22	74-75	216-217	3163	1619

спектроскопии, состав–элементным анализом. Гидрохлориды (**16а-31а**) получали, обрабатывая раствор основания метанольным раствором хлороводорода. Выход составил 78-80 %. Выходы и свойства аминоксидов циклогексанового ряда (**16-31**) приведены в таблице 3.

Таким образом, максимальный выход был при отношении аминокспирта к хлорангидриду ароматической кислоты 1: 1,5 и отношение аминокспирта к гидроксиду натрия 1 : 2. Аминоксиды выделяли из бензольного слоя и перекристаллизовывали из сухого низкокипящего петролейного эфира, а гидрохлориды аминоксидов из безводного ацетона. Подобранные нами

условия протекания реакции при комнатной температуре увеличивают выход продукта ацилирования исключительно по аминогруппе за счет снижения количества побочных О-ацилированных продуктов, более полного отделения целевых продуктов от реакционной смеси, увеличения устойчивости аминоспиртов, аминоамидов (основание) в щелочной среде. В ряду хлорангидридов ароматических кислот, с увеличением молекулярной массы наблюдается повышение выхода аминоамида.

Синтез аминоэфиров циклогексанового ряда

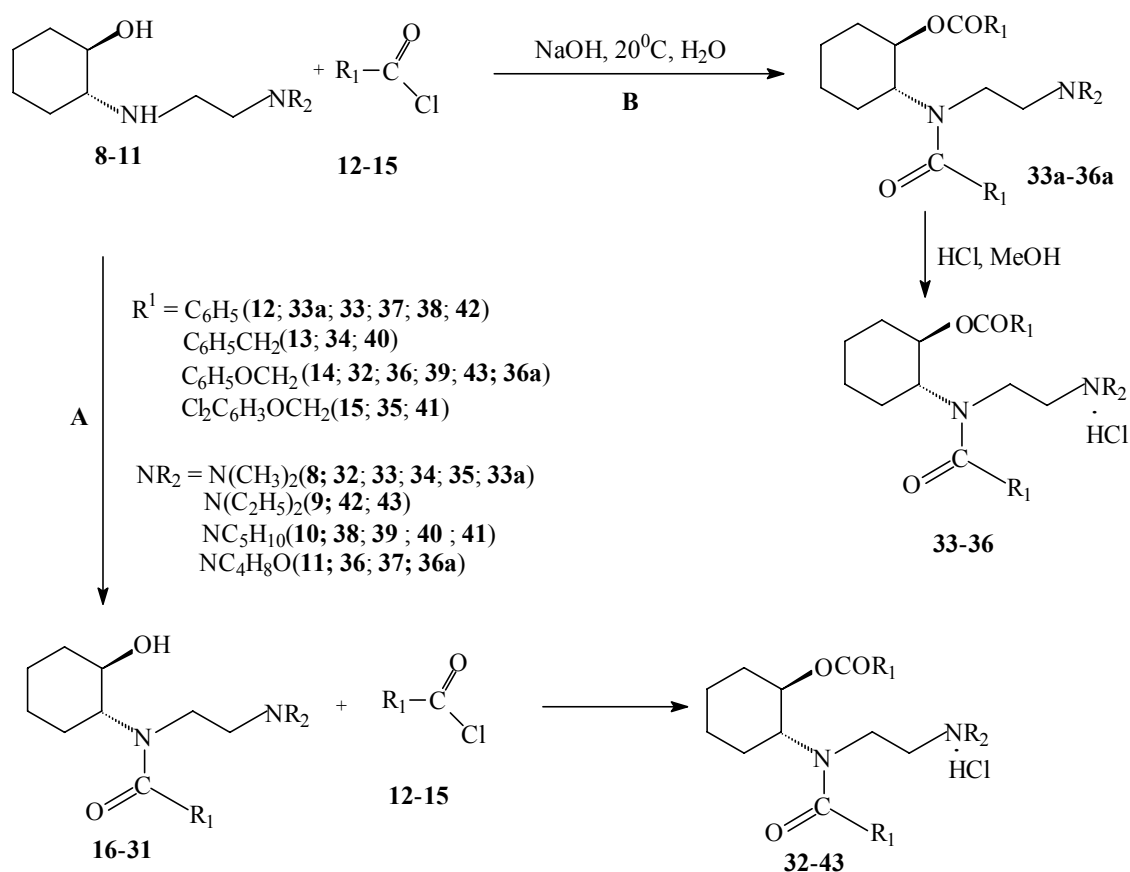
Путь А ретросинтетического анализа (схема 1) предусматривает получение N,O-диацилированных аминоспиртов.

Существует несколько методов получения сложных эфиров. Среди них наиболее распространенными являются ацилирование спиртов карбоновыми кислотами в присутствии катализатора, ацилирование ангидридами и хлорангидридами кислот, иногда используется реакция галогенпроизводных с солями кислот, в некоторых случаях можно использовать реакцию переэтерификации и т. д.

Схема 4

Синтез N,O-диацилированных производных

(±) *транс*-2 –диалкиламиноэтиламиноциклогексанолов



Но для получения эфиров аминоспиртов, содержащих третичную аминогруппу, лучше всего подходит реакция ацилирования аминоспиртов хлорангидридами кислот, поскольку такая реакция не требует жестких условий и протекает с почти количественным выходом (Схема 4).

Ацилирование хлорангидридами можно проводить в различных условиях с применением различных растворителей или даже без растворителей. Однако в случае получения аминоэфиров циклогексанового ряда многие методики неприменимы, поскольку приводят к осмолению продукта или к трудноразделяемым смесям.

В связи с вышеизложенным в данной работе отработывались методы ацилирования полученных аминоспиртов хлорангидридами кислот в различных условиях. Исследовали влияние характера аминоспирта, температурного режима, природы растворителя, соотношения и порядка добавления реагентов (Таблица 4).

Таблица 4

Влияние условий реакции ацилирования аминоспиртов, аминоамида хлорангидридами кислот на выходы продуктов.

Продукты	Исх. Соед. (А)	Хлорангидрид кислоты (В)	Растворитель	T °С	Время реакции, ч	Соотношение А:В:NaOH	Выход (Аминоамид) %	Выход (Аминоэфир) %
16;33а	9	13	H ₂ O	20	42	1:10:56	40	38
16;33а	9	13	H ₂ O	20	24	1:10:14	52	41
16	9	13	Бензол / H ₂ O	20	2	1:1.5:2	81	---
22;36а	12	15	Бензол / H ₂ O	20	10	1:2.5:1	12	42
34	17	13	Бензол	5-10	10	1:2	---	48
34	17	13	Ацетон	0-5	10	1:2	---	72

Прямое N,O-диацилирование диаминоспиртов проводили двумя способами. По первому способу : ацилирование диаминоспирта (8) хлористым бензоилом в водной среде в присутствии 25%-ного раствора гидроксида натрия при соотношении реагентов аминоспирт (8) : бензоилхлорид (12) : 25% NaOH = 1:10:56 в течение 42 часов при комнатной температуре

привело к образованию (\pm)-*транс*-2-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-бензоил]-аминоциклогексилбензоата (**33a**) с выходом 38% и N-((\pm)-*транс*-2-гидроксициклогексил)-N-диметиламиноэтилбензамида (**16**) с выходом 40%.

Контроль реакции осуществляли хроматографически (ТСХ, система - метанол) по исчезновению исходного диаминоспирта.

При соотношении реагентов - аминоспирт : бензоилхлорид: 25% NaOH = 1:10:14 за 12 часов при комнатной температуре получали (\pm)-*транс*-2-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-бензоил]аминоциклогексанол (**16**) и (\pm)-*транс*-2-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-бензоил]аминоциклогексилбензоата (**33a**). Выход составил 52% и 41% соответственно.

Диацилированный (**33a**) и моноацилированный (**16**) продукты разделяли дробной кристаллизацией из эфира. Строение *транс*-2-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-бензоил]аминоциклогексилбензоата (**33a**) подтверждено совокупностью данных ИК– и ^1H -ЯМР спектроскопии, а состав - элементным анализом.

По второму способу : реакцию диацилирования (\pm)-*транс*-2-[(N-морфолино)этиламино]циклогексанола (**11**) проводили в водном растворе с добавлением бензола в присутствии едкого натра, используя соотношение реагентов – диаминоспирт (**11**): хлорангидрид феноксиуксусной кислоты (**14**): NaOH = 1 : 2,5 : 1 при комнатной температуре в течение 10 часов. (\pm)-*транс*-N-(2-Феноксиацетилоксициклогексил)-N-морфолиноэтилфеноксиацетамид (**36a**) выделяли из бензольного слоя с выходом 42%, а N-((\pm)-*транс*-2-гидроксициклогексил)-N-морфолиноэтилфеноксиацетамид (**22**) из водного слоя с выходом 12%. Строение (\pm)-*транс*-N-(2-феноксиацетилоксициклогексил)-N-морфолиноэтилфеноксиацетамида (**36a**) подтверждено совокупностью данных ИК– и ^1H -ЯМР спектроскопии, а состав - элементным анализом.

Были получены гидрохлориды аминоэфиров (**33;36**) пропусканием хлористого водорода в эфирные растворы оснований (**33a;36a**). После промывания эфиром и перекристаллизации из ацетона получали гидрохлориды аминоэфиров (**33;36**).

Для повышения выхода и чистоты N,O-ацильных производных (\pm)-*транс*-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолов нами была разработана альтернативный метод синтеза из N-ацильных производных по схеме (4).

Часто при использовании чувствительных к кислотам спиртов в реакциях ацилирования используют катализ основаниями (триэтиламин, пиперидин). Реакции подобного рода, как правило, проводят при охлаждении и постепенном добавлении хлорангидрида в раствор аминспирта, однако было замечено, что при обратном порядке добавления реагентов (в раствор хлорангидрида прикапывался раствор аминспирта) выход реакции увеличивается.

Нами была изучена реакция ацилирования 2-морфолиноциклогексанола. Реакция проходила в среде безводного хлористого метилена в присутствии триэтиламина. В результате реакции образовалась трудно разделяемая смесь продуктов. Аминоэфир выделяли в виде гидрохлорида после колоночной хроматографии на окиси алюминия (L 5/40, нейтральная, элюент-этилацетат).

Исходя из того что диаминоспирты (8-11) являются сильными основаниями, нами была исследована реакция ацилирования хлорангидридами без катализаторов в среде безводного ацетона.

Проведенные исследования позволили подобрать оптимальные условия ацилирования N-((\pm)-*транс*-2-гидроксициклогексил)-N-диалкиламиноэтиламидов. Реакцию проводили при охлаждении до 0 °С в безводном ацетоне при соотношении реагентов – N-((\pm)-*транс*-2-гидроксициклогексил)-N-диметиламиноэтилфеноксиацетамид (17): хлорангидрид феноксиуксусной кислоты (14) – 1:2. После выдержки реакционной массы в течение 10 часов при комнатной температуре ее обработали. Выход (\pm)-*транс*-N-(2-феноксиацетилоксициклогексил)-N-диметиламиноэтилфеноксиацетамида (32) составил 81%. Очень важным оказался порядок добавления реагентов: к раствору хлорангидрида кислоты добавляли раствор N-ацильного производного. При обратном порядке добавления реагентов в основном получался гидрохлорид исходного N-ацильного производного.

**Выходы и свойства диацилированных производных
(±)-транс-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолов**

Соед. №	Выход, %	R _f (метано л)	T _{пл} , °C	ИК-спектр, см ⁻¹		
				ν _{C=O} (амид.)	ν _{C=O} (сл.эфир)	ν _{NH⁺} (гидро- хлорид)
32	70.1	0.27	176-177	1648	1764	2705
33	72(путь А) 40(путь В)	0.22	207-208	1624	1706	2754
34	83.5	0.49	200-201	1632	1715	2741
35	76.4	0.19	179-180	1648	1740	2697
36	77.8(путь А) 38(путь В)	0.5	180-181	1622	1719	2731
37	74.6	0.47	164-165	1664	1756	2757
38	89.1	0.46	184-185	1620	1730	2715
39	62.5	0.31	168-169	1658	1729	2720
40	64.5	0.38	171-172	1644	1736	2730
41	50.4	0.49	132-133	1650	1732	2735
42	83.3	0.45	160-161	1632	1726	2745
43	68.8	0.35	170-171	1620	1712	2738

Выход, свойства, данные ИК-спектров соединений (**32-43**) представлены в таблице 5.

По данным ¹H-ЯМР спектроскопии нами показано что, ацилирование гидроксильной и аминной групп не вызывает конформационных изменений, т.е. для аминоэфиров также преобладает диэкваториальный конформер.

Анализ разработанных методов синтеза N,O-диацилированных производных (±)-транс-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолов показал:

1. Синтез N,O-диацилированных производных реакцией O-ацилирования N-ацилированных производных дает возможность получать чистые соединения с хорошим выходом. Основное ограничение связано с необходимостью отдельно получать N-ацилированные производные, что удлиняет синтез на одну стадию.

2. Непосредственное диацилирование диаминоспиртов является удобным одностадийным процессом. Добавление в реакционную массу бензола позволяет в несколько раз уменьшить количество используемых реагентов и время проведения процесса. Выход N,O-диацилированного производного (~40%) является главным ограничением. Образующееся N-ацилированное производное (12%) легко отделяется от основного продукта экстракцией бензолом из водного слоя при pH = 9-10.

Таким образом, разработанные схемы синтеза дают возможность получать с хорошими выходами разнообразные диаминоциклогексанола, их N,O-диацильные производные и использовать их в качестве промежуточных и конечных продуктов при получении лекарственных средств.

Изучение биологического действия диаминоциклогексанола и их ацилированных производных, зависимость между строением и биологической активностью.

Одной из основных задач данной работы являлось изучение взаимосвязи структура – активность впервые синтезированных аминоспиртов, аминоксидов и аминоксифиров циклогексанового ряда с целью получения новых лекарственных средств с выраженными антиаритмическими свойствами. С учетом этого многие впервые синтезированные соединения в виде гидрохлоридов были переданы на биологические испытания в лабораторию лекарственной токсикологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава РФ*.

Определение токсичности изучаемых соединений осуществлено на мышцах линии BALB/c, самцах и самках массой 18-20 г, при однократном внутрибрюшинном введении с использованием метода пробитанализа по Литчфилду и Уилкоксону.

Первичная оценка биологической активности полученных веществ проведена на модели аконитиновой аритмии у крыс Wistar (самцы и самки, масса тела 230–250 г).

* Работы выполнены совместно с Афанасьевой Е.Ю. и Фомичевой Г.А.

Внутривенное введение крысам аконитина нитрата в дозе 40–50 мг/кг моделировало при этом тяжелые несовместимые с жизнью нарушения сердечного ритма у человека. Оценка антиаритмического действия соединений проводилась по среднеэффективной дозе (ED_{50}) и антиаритмическому индексу (LD_{50}/ED_{50}). В качестве препаратов сравнения были использованы известные лекарственные средства для лечения нарушений сердечного ритма – новокаинамид, хинидин, лидокаин, этацизин и амиодарон. Анализ полученных данных показывает:

- большинство впервые полученных соединений относятся к малотоксичным веществам; показатели средних смертельных доз (LD_{50}) для мышей линии BALB/c при внутрибрюшинном способе введения составляли **280-1170** мг/кг;
- антиаритмическое действие и токсичность зависят от характера аминогруппы и уменьшаются в ряду $NC_5H_{10} > N(CH_3)_2 > N(C_2H_5)_2 > NC_4H_8O$;
- природа функциональной группы - важный фактор биологического действия соединений: аминоамиды активнее аминоамидоэфиров, которые в свою очередь активнее аминоспиртов;
- определяющее влияние на биологическое действие изученных веществ оказывает характер ацильного фрагмента: максимальная активность выявлена у производных феноксиуксусной, 2,4-дихлорфеноксиуксусной, бензойной кислот.

Полученные в экспериментах данные свидетельствуют о выраженных антиаритмических свойствах изученных веществ и о перспективности дальнейшего, более углубленного изучения наиболее активных веществ этого класса.

Выводы

1. Разработаны новые схемы получения ранее неизвестных диаминоспиртов циклогексанового ряда, их N-ацилированных и N,O-диацилированных производных на основе раскрытия эпоксицикла окиси циклогексена диалкиламиноэтиламинами с последующим ацилированием хлорангидридами ароматических кислот.

2. Разработан способ синтеза (\pm)-*транс*-2-(N,N-диалкиламиноэтиламино)-циклогексанолов, реакцией стереонаправленного раскрытия эпоксициклоокиси циклогексена диалкиламиноэтиламинами и показано, что синтезированные соединения имеют *транс*-конфигурацию.
3. Детально отработаны условия ацилирования (\pm)-*транс*-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолов хлорангидридами ароматических кислот и показано, что в зависимости от условий реакции (температурный режим, соотношение реагентов, время проведения реакции) возможно получение аминокамидов и диацилированных продуктов.
4. Разработан новый альтернативный метод синтеза N,O-диацилированных производных циклогексанолов, основанный на реакции ацилирования аминокамидов и показано, что оптимальным является двух стадийный метод последовательного N-ацилирования и O-ацилирования.
5. Впервые синтезировано 34 новых аминокспиртов, аминокамидов и аминокэфиров циклогексанового ряда. В ряду новых синтезированных аминокспиртов, аминокэфиров и аминокамидов выявлены малотоксичные соединения с высокой антиаритмической активностью. Установлена закономерность зависимости биологической активности от их структуры.
6. На основе направленного синтеза и биологических испытаний выявлены два соединения, показавших более высокую активность по сравнению с известными препаратами и перспективных для дальнейших углубленных биологических испытаний.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Ву Хонг Шон, Зверев Д. М., Борисова Н. Ю., Афанасьева Е. Ю., Колобова Т. П., Борисова Е. Я., Синтез, свойства и биологическое действие (\pm)-*транс*-2-диалкиламиноциклогексанолов и их сложных эфиров // Вестник МИТХТ – 2007 - № 6 - С. 83-87.
2. Ву Хонг Шон, Борисова Н. Ю., Афанасьева Е. Ю., Колобова Т. П., Борисова Е. Я. Синтез и свойства (\pm)-*транс*-диалкиламиноэтиламиноциклогексанолов // Вестник МИТХТ – 2008 - № 2 - С. 87-102.

3. Борисова Н. Ю., Афанасьева Е. Ю., Ву Хонг Шон, Борисова Е. Я., Колобова Т. П., Норица В. М. Каншина Ю. Н., Поиск новых лекарственных средств в ряду функционально замещенных аминов // Тезисы докладов Всероссийской научной конференция «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых» - Астрахань, 2006 г.- С. 38.
4. Борисова Н. Ю., Ву Хонг Шон, Норица В. М. Каншина Ю. Н., Афанасьева Е. Ю., Колобова Т. П., Борисова Е. Я. Направленный синтез новых антиаритмиков класса N-замещенных аминокамбифенов // Тезисы докладов Юбилейных научных чтений, посвященных 110-летию со дня рождения проф. Н. А. Преображенского, - Москва, 2006 г - С. 27.
5. Борисова Е. Я., Афанасьева Е. Ю., Борисова Н. Ю., Ву Хонг Шон, Норица В. М., Каншина Ю. Н., Колобова Т. П., Разработка технологии получения новых антиаритмиков класса функционально замещенных аминов // Тезисы докладов XI Международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии» - Самара, 2006 г.- С. 105-106.
6. Ву Хонг Шон, Борисова Н. Ю., Афанасьева Е. Ю., Колобова Т. П., Разработка методов синтеза и изучение биологической активности аминспиртов циклогексанового ряда // Тезисы докладов II Молодежной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии» - Москва, 2007 г - С. 38.
7. Афанасьева Е. Ю., Зверев Д. М., Ву Хонг Шон, Фомичева Г.А., Арзамасцев Е. В., Борисова Н. Ю., Борисова Е. Я., Новые гетераалифатические функционально замещенные амины для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» - Москва, 2008 г.
8. Зверев Д. М., Борисова Н. Ю., Ву Хонг Шон, Борисова Е. Я., Колобова Т. П., Разработка методов синтеза аминоканбифенолов гетераалифатического ряда // II Международная научная конференция «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии» -Астрахань, 2008 г.

ВУ ХОНГ ШОН

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-ДИАЛКИЛАМИНОЦИКЛОГЕКСАНОЛОВ
И ИХ АЦИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ**

02.00.03. – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Ответственный за выпуск

Подписано в печать

Формат 60x84 1/16. Объем 1,5 п.л. Тираж

Типография Издательства МИТХТ
117159, Москва, пр. Вернадского 86.