

Новые подходы к синтезу аминоамидов этиленгликолевого ряда

Иванова А.И., Борисова Н.Ю., Борисова Е.Я.

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,
пр. Вернадского 86, Москва. Факс: (495) 936 8909; тел: (495) 936 8910; E-mail: seacastle@mail.ru

Целью настоящей работы являлась разработка доступных препаративных методов синтеза аминоамидов этиленгликолевого ряда для получения соединений, потенциально обладающих антиаритмическим действием. Практикуемый нами метод синтеза предполагает получение таких соединений путем амидоэтоксипроизводства аминов и диаминов различными О-тозилными производными амидоспиртов.

Введение

Органические соединения, в состав которых входят как аминная, так и амидная группы, обладают разнообразным биологическим действием, например, спазмолитическим, седативным, антиоксидантным, анальгетическим, антиаритмическим. К таким веществам относятся и моноацилированные ди- и триамины, на основе которых создан ряд эффективных лекарственных средств: новокаиамид, этацизин, этмозин, тримекаин, фентанил и др.

Соединения, проявляющие антиаритмическую активность, занимают особое место в исследованиях химиков и фармацевтов. Аритмия часто является причиной внезапной смерти и опасных осложнений при патологии сердца и сосудов. Основным методом предупреждения и лечения нарушений ритма сердца является фармакотерапия. Однако ее возможности ограничиваются рядом нежелательных побочных эффектов, характерных для большинства антиаритмиков. Таким образом, до сих пор ощущается недостаток новых высокоэффективных антиаритмических средств, которые удовлетворяли бы современным требованиям, таким как эффективность, быстрота действия, пролонгированность и малая токсичность. Разработки методов синтеза новых аминоамидов различной структуры становятся особенно актуальными и ведутся в определенном направлении.

Биологические исследования аминоамидов различных классов показывают, что антиаритмическая активность этих соединений зависит от природы функциональных групп, количества и расположения гидрофобных участков в молекуле аминоамида и характера углеводородной цепи, соединяющей функциональные группы. Разработка методов синтеза аминоамидов, содержащих несколько атомов кислорода и азота в цепи, соединяющей амидную и аминную группы, весьма актуальна.

В связи с этим целью работы являлась разработка доступных методов синтеза аминоамидов этиленгликолевого ряда и выявление взаимосвязи между структурой и биологической активностью этих соединений для получения соединений, потенциально обладающих антиаритмическим действием.

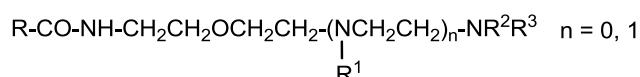


Рис. 1

Настоящая работа посвящена синтезу и изучению свойств аминоамидов общей формулы:

Результаты и обсуждение

Получение аминоамидов проводили по следующей схеме:

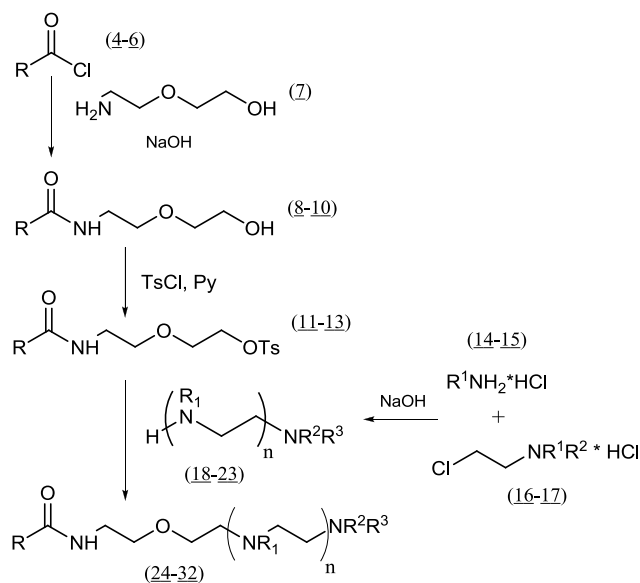


Схема 1

Исходным соединением служил 2-(2-аминоэтокси)-этанол (7), который ацилировали хлорангидридами карбоновых кислот (2,4-дихлорфеноксиуксусной (4), феноксиуксусной (5) и бензойной (6), полученных из соответствующих карбоновых кислот (1-3)) в щелочной среде в хлористом метиле при охлаждении, получая соответствующие гидроксиамиды (8 - 10) с выходами 68 - 82 %.

Реакцию тозилрования гидроксиамидов (8 - 10) проводили в избытке сухого пиридина в течение 3 суток при -16°C - -18°C. Чистый продукт (11) с

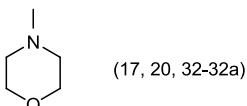
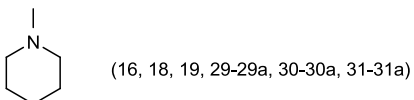
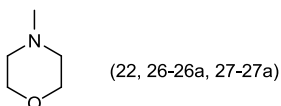
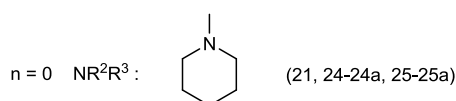
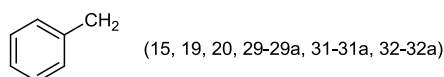
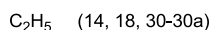
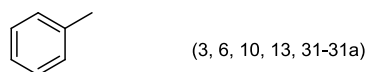
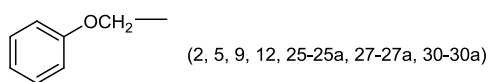
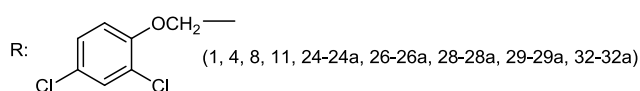


Схема 1 (продолжение)

выходом 92% выпадает при обработке реакционной массы водой. Продукты (12) и (13) являются маслами и извлекаются экстракцией из водного слоя этилацетатом, который далее промывают разбавленной соляной кислотой (1:1), затем растворитель отгоняют. Выходы составляют 72 и 74% соответственно.

Синтез диаминов (18 – 20) проводили в воде с двойным избытком первичного амина при нагревании до 70°C в течение 16,5 – 20,5 часов. Продукты извлекали из водного слоя экстракцией этилацетатом, затем растворитель отгоняли, а остаток перегоняли под вакуумом, получая продукты (18 – 20) с выходами 37 – 56%.

Амидоэтоксиэтирование аминов (21 – 22) и диаминов (18 – 20, 23) тозилными производными (11 – 13) проводили в избытке амина (от 1,4 до 5-кратного) в толуоле без нагрева (23) и при кипении растворителя (все остальные) в течение 20 – 40 часов. Контроль реакций осуществлялся с помощью ТСХ по исчезновению исходного тозилата. Затем под вакуумом отгоняли исходный амин и растворитель, получая продукты (24 – 32) с выходами 44 – 88%.

Барботируя хлороводород в этанольные растворы (24 – 32), получали гидрохлориды (24a – 32a).

Чистота полученных соединений подтверждалась тонкослойной хроматографией, состав – элементным анализом, а структура – данными ИК-, ЯМР ¹H-, ¹³C-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Анализ разработанного метода синтеза аминоксидов олигоэтиленгликолевого ряда показал, что амидоэтоксиэтирование аминов и диаминов (Схема 1) даёт возможность получать аминоксиды с атомами азота и кислорода в углеводородной цепи, соединяющей функциональные группы. Ограничения связаны только с доступностью исходных диаминов. Использование данных методов позволяет синтезировать разнообразные аминоксиды оксиэтиленового ряда с различными заместителями при аминной группе.

Ряд полученных аминоксидов в виде гидрохлоридов исследовался в кардиологическом центре и проявил антиаритмическую активность, что интересно для дальнейших исследований.

Экспериментальная часть

N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-2,4-дихлорфеноксиацетамид (8)

1,05 г (11,00 ммоль) 2-(2-аминоэтокси)-этанола (7) растворяют в 15 мл хлористого метилена и добавляют 8 мл 10%-го раствора NaOH. К этому интенсивно перемешиваемому раствору при охлаждении в ледяной бане прикапывают раствор 2,4-дихлорфеноксиацетилхлорида (4) (2,64 г, 11,00 ммоль) в 15 мл хлористого метилена. Затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 часов. По окончании перемешивания органический и водный слои разделяют, водный слой промывают хлористым метиленом (3×15 мл); объединенные органические экстракты промывают раствором соляной кислоты (1:1, 12 мл) и сушат над Na₂SO₄. Растворитель отгоняют на роторе, к остатку добавляют диэтиловый эфир. Выпавший осадок перекристаллизовывают из диэтилового эфира. Выход

N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-2,4-дихлорфеноксиацетамида (8) составляет 2,78 г (82%). T_{пл} = 67-68°C

N-{2-[2-(4-метилфенил)сульфонилэтокси]этил}-2,4-дихлорфеноксиацетамид (11)

К раствору 1,63 г (5,3 ммоль) N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-2,4-дихлорфеноксиацетамида (8) в 7 мл пиридина при охлаждении добавляют раствор 2,02 г (10,60 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида в 4 мл пиридина. Реакционную смесь выдерживают в морозильной камере трое суток. По окончании реакции раствор декантируют с выпавших кристаллов в колбу со льдом и перемешивают на магнитной мешалке 2 часа. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой до исчезновения запаха пиридина, затем перекристаллизовывают из диэтилового эфира. Выход N-{2-[2-(4-метилфенил)сульфонилэтокси]этил}-2,4-дихлорфеноксиацетамида (11) составляет 2,26 г (92%). T_{пл} = 74-75°C

Бензил-[2-(N-морфолино)этил]амин (20)

К 17,5 мл 10%-го водного раствора NaOH добавляют 4,52 г (24,30 ммоль) гидрохлорида N-(2-хлорэтил)-морфолина (17) и перемешивают на магнитной мешалке. К этому раствору добавляют 5,30 мл (5,21 г, 48,60 ммоль) бензиламина (15). Смесь перемешивают на магнитной мешалке при температуре 70°C в течение 18,5 часов (контроль по ТСХ, система В). Раствор экстрагируют этилацетатом (4×10 мл), экстракт сушат над Na₂SO₄. Этилацетат отгоняют на роторе, оставшуюся жидкость отгоняют под вакуумом. Собирают фракцию с T_{кип} 193-194°C при 20 мм рт. ст., получая 1,98 г (37%) бензил-[2-(N-морфолино)-этил]-амина (20). n_D²⁰ = 1,5303.

N-2-[2-(N'-бензил-N'-морфолиноэтил)-аминоэтокси]этил-2,4-дихлорфеноксиацетамида дигидрохлорид (32a)

К раствору 0,88 г (1,90 ммоль) N-{2-[2-(4-метилфенил)сульфонилэтокси]этил}-2,4-дихлорфеноксиацетамида (11) в 20 мл толуола добавляют 0,57 г (2,60 моль) бензил-[2-(N-морфолино)этил]амина (20). Смесь перемешивают и нагревают до кипения растворителя в течение 20 часов до исчезновения исходного тозильного производного (11). Растворитель и исходный амин отгоняют под вакуумом. Получают 0,73 г (81%) основания (32) и 0,79 г (94%) дигидрохлорида N-2-[2-(N'-бензил-N'-морфолиноэтил)аминоэтокси]этил-2,4-дихлорфеноксиацетамида (32a).