

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

ISSN 2224-5286

Volume 2, Number 416 (2016), 64 – 68

UDC 547.312

SYNTHESIS OF AMINO ALCOHOL ALIPHATIC AND HETEROCYCLIC SERIES AND THEIR DERIVATIVES

M.A. Dyusebaeva

Al-Farabi Kazakh National University, Almaty

moldvr.dyusebaeva@kaznu.kz

Key words: diethylamine, morpholine, piperidine, alkylation reaction, amino alcohols, chlorohydrin, biological activity

Abstract. The amino alcohols have great practical value, and they are much interesting as potential biologically active compounds, as determined by existing data about their valuable pharmacological properties. This is a continuation and development of research on the development of available preparative methods for the synthesis of amino alcohols and their derivatives. As a result of the alkylation reaction of aliphatic and heterocyclic amines (piperidine and methylamine) with ethylene chlorohydrin were synthesized aminoalcohols (I, II) with high yields (83-89%). Interaction of synthesized alcohols (I, II) with epichlorohydrin in the presence of boron trifluoride etherate led to chlorohydrins (III, IV). As a result of cyclization of chlorohydrins (III, IV) in an alkaline environment were obtained NN-diethyl-2- (oxirane-2-ylmethoxy) ethanamine (V) and 1- (2-oxiran-2-ylmethoxy) ethyl) piperidine (VI). They contain the oxirane ring in the structure and this is interesting in the study of biological activity of the compounds. Disclosure of the oxirane ring and the introduction to molecule of the compounds (V, VI) an additional amine moiety led to 1-(2-(diethylamino)ethoxy)-3-(piperidine-1-yl)propane-2-ol (VII), 1-(diethylamino)-3-(2-(piperidine-1-yl) ethoxy)propane-2-ol (VIII) and 1- (2-morpholinoethoxy)-3-(piperidine-1-yl) propane-2-ol (IX). The structure of the synthesized compounds was confirmed by IR and NMR spectra and elemental analysis. The synthesized compounds are interesting for further study of the biological activity.

УДК 547.312

СИНТЕЗ АМИНОСПИРТОВ АЛИФАТИЧЕСКОГО И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

М.А. Дюсебаева

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы

Ключевые слова: диэтиламин, морфолин, пиперидин, реакция алкилирования, аминоспирты, хлоргидрины, биологическая активность.

Аннотация. Аминоспирты 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. Настоящая работа является продолжением и развитием исследований по разработке доступных препаративных методов синтеза аминоспиртов и их производных. В результате реакции алкилирования этиленхлоргидрином аминов алифатического и гетероциклического ряда (диэтиламин и пиперидин) осуществлен синтез аминоспиртов (I, II) с высокими выходами (83-89%). Взаимодействие синтезированных спиртов (I, II) с эпихлоргидрином в присутствии эфирата трехфтористого бора привело к хлоргидринам (III, IV). В результате циклизации хлоргидринов (III, IV) в щелочной среде синтезированы NN-диэтил-2-(оксиран-2-илметокси)этанамин (V) и 1-(2-оксиран-2-илметокси)этил)пиперидин (VI), содержащие в своей структуре оксирановый цикл, что

представляет интерес при изучении биологической активности соединений. Раскрытие оксиранового цикла, а также введение в молекулы соединений (V, VI) дополнительного фрагмента амина привело к 1-(2-(диэтиламино)этокси)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-2-олу (VII), 1-(диэтиламино)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)пропан-2-олу (VIII) и 1-(2-морфолиноэтокси)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-2-олу (IX). Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-, ПМР спектров и данных элементного анализа. Синтезированные соединения представляют интерес для дальнейшего исследования биологической активности.

Введение. Активное изучение химии аминоспиртов определяется особым вниманием к этой группе соединений, которые широко используют для конструирования сложных природных и ценных синтетически активных соединений [1].

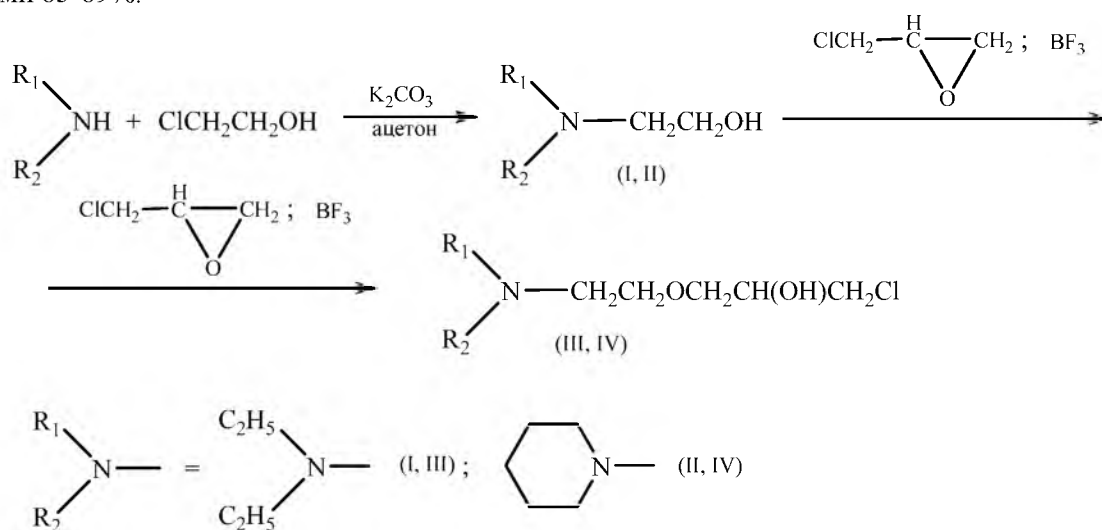
Большое количество синтетических молекул, используемых в качестве лекарств или фармакологических агентов, содержит аминоспиртовый фрагмент. Наличие такого фрагмента и его абсолютная конфигурация играют существенную роль в проявлении биологической активности молекулы. Известно, что число действующих лекарств включены как сами аминоспирты, так и их производные по амино- и гидроксильным группам, проявляющие разнообразную биологическую активность – димедрол, адrenalин, новокаин, левомецитин и другие [2].

Также известен дополнительный важный аспект биологического действия аминоспиртов и оксиранов, базовых реагентов для их получения – их бесспорное участие в метаболизме канцерогенов; полициклические олефины в живых организмах под действием ферментов трансформируются в оксираны, последние далее подвергаются раскрытию эпоксидного цикла при взаимодействии с азотсодержащими фрагментами белковых молекул [3].

Несмотря на большое число исследований, посвященных поиску перспективных лекарственных средств, и на значительное количество препаратов, применяемых в медицинской практике, поиск новых потенциально активных соединений по-прежнему актуален. Одним из наиболее рациональных подходов к поиску новых перспективных соединений является исследование зависимости фармакологической активности от строения и пространственной конфигурации молекулы.

Результаты и их обсуждение

В продолжении и развитии целенаправленных исследований по синтезу потенциально биологически активных соединений [4], нами при алкилировании алифатических и гетероциклических аминов этиленхлоргидрином синтезированы первичные аминоспирты (I, II) с выходами 83-89%.



Наличие подвижного атома водорода гидроксильной группы в молекулах синтезированных аминоспиртов (I, II) позволило провести синтез хлоргидринов (III-IV) при взаимодействии с эпихлоргидрином в присутствии эфира трехфтористого бора.

Индивидуальность, состав и строение полученных соединений (I-IV) установлены элементарным анализом, тонкослойной хроматографией, ИК и ПМР спектрами.

В ИК спектрах аминоспиртов (I-II) обнаружены полосы поглощения в области 3400-3450 см⁻¹ характерные для связи OH.

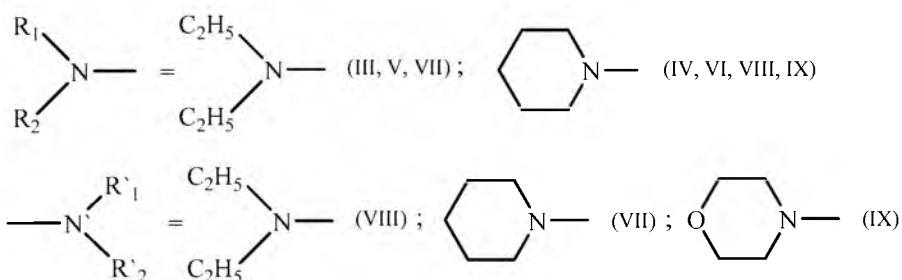
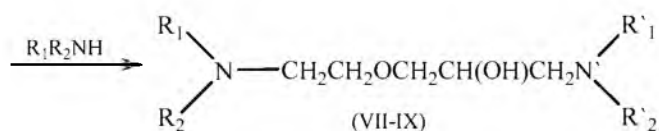
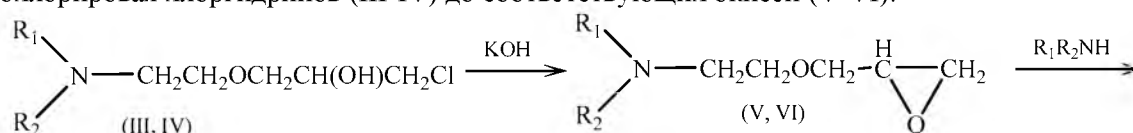
В случае хлоргидринов (III-IV) в ИК спектрах сохраняются полосы поглощения в области 3400-3450 см⁻¹ характерные для связи OH, проявляются полосы поглощения при 1720 см⁻¹ характерные для простой эфирной связи.

В спектре ЯМР ¹H 1-хлоро-3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)пропан-2-ола (IV) протоны пиперидинового кольца резонируют в виде мультиплетов при 1.55, 1.70 и 2.55 м.д. Протоны при атомах углерода C^{2,6} за счет влияния атома азота смещены в область более слабых полей и проявляются при 2.55 м.д, сигналы в более сильном поле при 1.55 м.д. и 1.70 м.д. принадлежат протонам C⁴ и C^{3,5} атомов углерода пиперидинового фрагмента молекулы. Далее на спектре при значении 2.75 м.д., 3.40-3.50 м.д. в виде триплетов и 3.60 м.д. в виде дублета резонируют метиленовые протоны >N-CH₂-, -CH₂-O- (-O-CH₂-) и CH₂Cl-фрагмента соответственно. Протоны первичной OH-группы резонируют при значении 3.58 м.д.

Таблица 1 – Выходы, физико-химические характеристики и данные элементного анализа синтезированных соединений (I-VI)

№ соединения	Выход, %	Т. кип., °C (р, мм.рт. ст.)	n _D ²⁰	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
I	83	99 (2)	1.4540	61.49	12.90	11.95	C ₆ H ₁₅ NO	61.55	13.10	11.45
II	89	113 (2)	1.4760	65.07	11.70	10.84	C ₇ H ₁₅ NO	65.30	11.41	10.92
III	74	124 (4)	1.3825	51.50	9.72	6.98	C ₉ H ₂₀ ClNO ₂	51.54	9.61	6.68
IV	78	135 (5)	1.4130	54.26	9.29	6.21	C ₁₀ H ₂₀ ClNO ₂	54.17	9.09	6.32
V	72	162 (5)	1.4265	63.61	11.21	8.97	C ₉ H ₁₉ NO ₂	63.39	11.05	8.08
VI	76	151 (2)	1.4130	63.69	10.64	7.20	C ₁₀ H ₁₉ NO ₂	63.83	10.34	7.56
VII	75	T _{пл} 120-122	-	65.29	11.90	10.64	C ₁₄ H ₃₀ N ₂ O ₂	65.07	11.70	10.84
VIII	80	T _{пл} 125-127	-	65.61	11.48	10.24	C ₁₄ H ₃₀ N ₂ O ₂	65.07	11.70	10.84
IX	73	T _{пл} 135-137	-	61.07	10.64	10.91	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O ₃	61.73	10.38	10.28

Оксирановый цикл является структурным элементом многих биологически активных соединений природного и синтетического происхождения [5]. С целью синтеза потенциально биологически и химически активных соединений, нами в щелочной среде проведена реакция дегидрохлорирования хлоргидринов (III-IV) до соответствующих окисей (V-VI).



Известно, что многие производные аминов как алифатического так и гетероциклического рядов являются не только важными фармакологически активными

лекарственными препаратами и проявляют широкий спектр высокой физиологической активности, но и служат исходными синтонами для дальнейших модификаций [6]. Обзор литературных данных показывает, что, несмотря на огромный экспериментальный материал и имеющиеся практические и теоретические аспекты по изучению представленных классов соединений, область их дальнейшего изучения весьма безгранична, и далека до полного завершения. В связи с этим, нами проведено введение в молекулы окисей (V-VI) дополнительно еще второго фрагмента амина (диэтиламина, пиперидина и морфолина).

В ИК спектрах соединений (V-IX) сохраняются полосы поглощения в области 1710-1720 см^{-1} характерные для простой эфирной связи, а также в соединения (V-VI) имеются полосы поглощения при 950, 1180 и 3060 см^{-1} , относящиеся к эпоксидной группе. А в случае соединений (VII-IX) в ИК спектрах также появляются полосы поглощения в области 3400-3440 см^{-1} характерные для связи ОН.

В спектре ЯМР ^1H 1-(2-оксиран-2-илметокси)этилпиперидина (VI) протоны пиперидинового кольца резонируют в виде мультиплетов при 1.45, 1.70 и 2.05 м.д. Протоны при атомах углерода $\text{C}^{2,6}$ проявляются при 2.05 м.д, сигналы в более сильном поле при 1.45 м.д. и 1.70 м.д. принадлежат протонам C^4 и $\text{C}^{3,5}$ атомов углерода пиперидинового фрагмента молекулы. Протоны N-CH_2 – фрагмента резонируют в виде триплета при 3,10-3,15 м.д. В области 3.45 м.д. в виде триплета и в 3.60 м.д. в виде дублета резонируют метиленовые протоны $-\text{CH}_2\text{-O-}$ и $-\text{O-CH}_2-$, соответственно. Протоны оксиранового цикла проявляются при значениях 2.40-3.10 м.д.

Экспериментальная часть

Контроль реакций и чистоты синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (проявляли парами йода). ИК-спектры синтезированных соединений записаны на спектрометре Specord 75 IR в виде тонкого слоя, в таблетках KBr , в вазелиновом масле, в растворах хлороформа и четыреххлористого углерода. Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker WM 250 и спектрометре Bruker DRX 500 с рабочей частотой 250, 500 МГц при температуре 25°C. Внутренний стандарт ГМДС, растворители CD_3OD , DMCO-d_6 , химические сдвиги протонов выражены в шкале δ , м.д.

Синтез 2-(диэтиламино)этанола (I)

Смесь 7.3 г (0,1 моль) диэтиламина, 8.86 г (0,11 моль) этиленхлоргидрина, 21 г (0,15 моль) карбоната калия при перемешивании нагревают в ацетоне (абс.) в течении 6-8 часов при температуре 55-60°C. Раствор охлаждают, отделяют калия бромид, который промывают безв. ацетоном. Ацетон отгоняют, остаток перегоняют, получают 9.70 г (83%) 2-(диэтиламино)этанола (I) с т. кип. 99°C / 2 мм.рт.ст., $n_{\text{д}}^{20}=1.4540$.

Аналогичным способом из пиперидина синтезировано 11.48 г. (89%) 2-(пиперидин-1-ил)этанола (II) с т. кип. 113°C / 2 мм.рт.ст., $n_{\text{д}}^{20}=1.4760$.

Синтез 1-хлоро-3-(2-(диэтиламино)этокси)пропан-2-ола (III)

К 23.4 г (0.2 моль) 2-(диэтиламино)этанола (I), содержащего 0.2 мл эфирата трехфтористого бора, при перемешивании и охлаждении (0-5°C) прибавляли 8 г (0.086 моль) эпихлоргидрина. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при 25°C. Перегонкой в вакууме выделили 30.1г (74%) 1-хлоро-3-(2-(диэтиламино)этокси)пропан-2-ола (III) с т. кип. 124°C / 4 мм.рт.ст., $n_{\text{д}}^{20}=1.3825$.

Аналогичным способом из 2-(пиперидин-1-ил)этанола (II) синтезировано 34.47 г. (78%) 1-хлоро-3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)пропан-2-ол (IV) с т. кип. 135°C / 5 мм.рт.ст., $n_{\text{д}}^{20}=1.4130$.

Синтез NN-диэтил-2-(оксиран-2-илметокси)этанамин (V)

К 11.05 г (0.05 моль) раствора 1-хлоро-3-(2-(диэтиламино)этокси)пропан-2-ола (III) в 60 мл эфира при перемешивании и охлаждении (8-10°C) добавляли 8.4 г (0.15 моль) порошкообразного едкого кали. Реакционную массу перемешивали еще 2 ч при 12-14°C. После обычной обработки, отгонки растворителя и вакуумной перегонки выделили 7.45 г (72%) NN-диэтил-2-(оксиран-2-илметокси)этанамин (V) с т. кип. 162°C / 5 мм.рт.ст., $n_{\text{д}}^{20}=1.4265$.

Аналогичным способом из 1-хлоро-3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)пропан-2-ола (IV) синтезировано 8.32 г. (76%) 1-(2-оксиран-2-илметокси)этилпиперидин (VI) с т. кип. 151°C / 5 мм.рт.ст., $n_{\text{д}}^{20}=1.4130$.

Синтез 1-(2-(диэтиламино)этокси)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ола (VII)

К 5.19 г (0.03 моль) раствора NN-диэтил-2-(оксиран-2-илметокси)этанамин (V) в 60 мл абсолютного этилового спирта при перемешивании добавляли 2.55 г (0.03 моль) пиперидина и 4.55 г (0.03 моль) поташа. Реакционную массу перемешивали 6 ч при 70-80⁰С. После перекристаллизации из этилового спирта получили 5.80 г (75%) 1-(2-(диэтиламино)этокси)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ола (VII) с т. пл. 120-122⁰С.

Аналогичным способом из 1-(2-оксиран-2-илметокси)этил)пиперидина (VI) синтезировано 6.19 г. (80%) 1-(диэтиламино)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)пропан-2-ола (VIII) с т. пл. 125-127⁰С.

Также, из 1-(2-оксиран-2-илметокси)этил)пиперидина (VI) синтезировано 5.95 г. (73%) 1-(2-морфолиноэтокси)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ола (IX) с т. пл. 135-137⁰С.

Полученные данные свидетельствуют о том, что аминоспирты алифатического и гетероциклического ряда, а также их производные: хлоргидрины и окиси обладают повышенной реакционной способностью, а также являются потенциально биологически активными веществами, что предполагает их дальнейшее исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Bergmeier S. C. The synthesis of vicinal amino alcohols, *Tetrahedron*, 2000, Vol. 56, №7, P. 2561-2576.
- [2] Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2002, Т.1, С. 608., Т.2, С. 539-540.
- [3] Sayer J.M. Covalent Nucleoside Adducts of Benzo(a)pyrene-7,8-Diol-9,10-Epoxides: Structural Reinvestigation and characterization of a Novel Adenosine Adduct on the Ribose moiety, *J. Org. Chem.*, 1991. Vol. 56, № 1, P. 20-29.
- [4] Dvusebaeva M. A., Kalugin S. N. Thiosemicarbazides of piperidylacetic acid in the synthesis of bisheterocyclic compounds, *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, Vol. 85, № 7, P. 1775-1778.
- [5] Дрюк В.Г., Карнев В.Г., Войцеховская М.А. Оксираны – синтез и биологическая активность. Механизм, ассоциированные и стерические эффекты пероксидного эпосидирования алкенов. М.: Богородский печатник, 1999, 528 с.
- [6] Юнникова Л.П., Горохов В.Ю., Махова Т. В., Александрова Г. А. Синтез и антимикробная активность аминов с азаксантеновым фрагментом, *Хим.-фарм журнал*, 2013, Т. 46, № 6, С. 15-17.

REFERENCES

- [1] Bergmeier S. C. *Tetrahedron*, **2000**, Vol. 56, №7, P. 2561-2576 (in Eng.).
- [2] Mashkovskiy M. D. M.; *Новая волна*, **2002**. Т.1, P. 608, Т.2, P. 539-540 (in Russ.).
- [3] Sayer J.M. *J. Org. Chem*, **1991**, Vol. 56, № 1, P. 20-29 (in Eng.).
- [4] Dvusebaeva M. A., Kalugin S. N. *Russian Journal of General Chemistry*, **2015**, Vol. 85, № 7, P. 1775-1778 (in Eng.).
- [5] Dryuk V.G., Karcev D.G., Voichevskaya M.A. M.: *Bogorodskiy pechatnic*, **1999**. 528 P. (in Russ.).
- [6] Yunnikova L.P., Gorohov V.Yu., Mahova T.V., Aleksandrova G.A. *Chem. Pharm. J.* **2013**, Т. 46, № 6, P. 15-17 (in Russ.).

АЛИФАТТЫ ЖӘНЕ ГЕТЕРОЦИКЛДІ ҚАТАРДАҒЫ АМИНОСПИРТТЕР МЕН ОЛАРДЫҢ ТУЫНДЫЛАРЫН СИНТЕЗДЕУ

М.А. Дюсебаева

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қаласы

Түйін сөздер: диэтиламин, морфолин, пиперидин, алкилдеу реакциясы, аминоспирттер, хлоргидриндер, биологиялық активтілік.

Аннотация. Аминоспирттердің үлкен тәжірибелік маңызы бар және олар потенциалды биологиялық активті қосылыстар ретінде үлкен қызығушылыққа ие. Мұны қазіргі таңдағы олардың фармакологиялық қасиеттері жайындағы деректерден байқауға болады. Жұмыс аминоспирттер мен олардың туындыларын синтездеудің қолжетімді препаративті тәсілдерін зерттеу жайындағы зерттеу жұмысының жалғасы болып табылады. Алифатты және гетероциклді қатардың аминдерін (диэтиламин және пиперидин) этиленхлоргидринмен алкилдеу арқылы жоғары пығыммен (83-89%) аминоспирттердің (I, II) синтезі жүргізілді. Синтезделген спирттердің (I, II) эпихлоргидринмен үшфторлы бор эфираты қатысында әрекеттесуі хлоргидриндерге (III, IV) алып келді. Хлоргидриндерді (III, IV) сілтілік ортада циклдеу нәтижесінде құрамында оксиранды сақинасы бар NN-диэтил-2-(оксиран-2-илметокси)этанамин (V) және 1-(2-оксиран-2-илметокси)этил)пиперидин (VI) синтезделді. Оксиран сақинасының болуы қосылыстың биологиялық активтілігін зерттеуде маңызды болып келеді. Оксиран сақинасын ашу және келесі қосылыстарға (V, VI) аминнің қосымша фрагментін енгізу 1-(2-(диэтиламино)этокси)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ол (VII), 1-(диэтиламино)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)пропан-2-ол (VIII) және 1-(2-морфолиноэтокси)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-2-олға (IX) алып келді. Синтезделген қосылыстардың құрылыстары ИК-, ПМР спектрлермен және элементтік анализ нәтижелерімен дәлелденді. Синтезделген қосылыстар әрі қарай биологиялық активтіліктерін зерттеуді қажет етеді.

Поступила 23.05.2016 г.