

## СИНТЕЗ 1-(N-2',2'-ДИМЕТИЛТЕТРАГИДРО-4'-ПИРАНИЛ)-АМИНО-2-(4''-ОКСИ-3''-ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛ)ЭТАНОЛОВ-2

К. М. ГАРИБЯН, Н. С. АРУТЮНЯН, А. С. ЦАТИНЯН,  
А. О. ТОСУНЯН и С. А. ВАРТАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 4 III 1985

Взаимодействием 4-ацилокси-3-ацилоксиметил-, 4-ацилоксибромацетофенонов и 4-ацилокси- $\alpha$ -бромпропиофенона с 4-(N-бензиламино)-2,2-диметилтетрагидропираном и третбутилбензиламином получены соответствующие замещенные арляминокетоны, содержащие тетрагидропирановое кольцо в аминном фрагменте. Дезацилированием, восстановлением и дебензилированием последние переведены в аминофенолы.

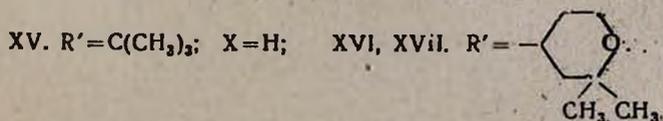
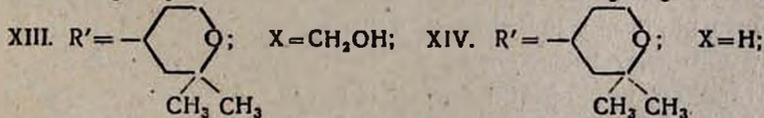
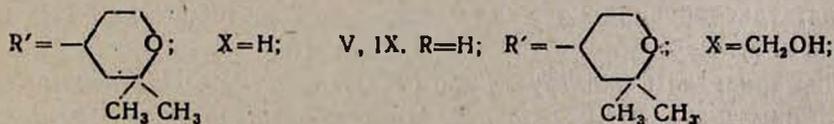
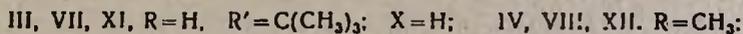
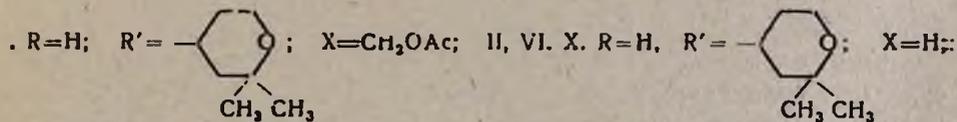
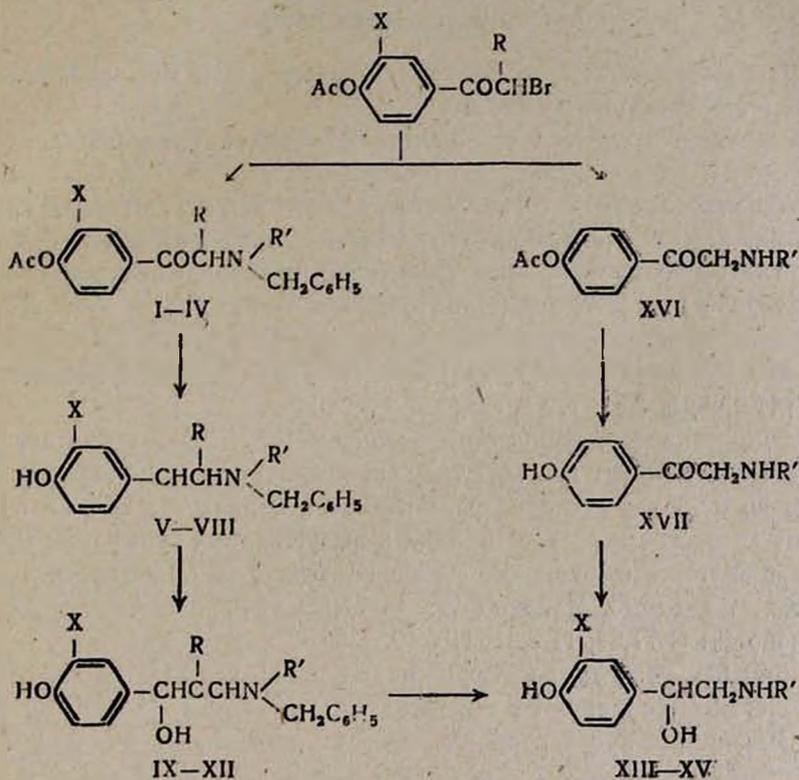
Табл. 3, библиограф. ссылок 3.

В медицинской практике широко применяются бронходилаторы — салбутамол и его различные аналоги [1—3].

В настоящей работе синтезированы новые аналоги салбутамола с 2,2-диметилтетрагидропирановым кольцом в аминном фрагменте для изучения связи между химическим строением синтезированных веществ и их биологической активностью.

Взаимодействием 4-ацилокси-3-ацилоксиметил-, 4-ацилоксибромацетофенонов и 4-ацилокси- $\alpha$ -бромпропиофенона с 4-(N-бензиламино)-2,2-диметилтетрагидропираном и бензилтретбутиламином в сухом бензоле были получены соответствующие ацилоксиариламинокетоны I—IV. Последние в сыром виде подвергнуты гидролизу 5 M соляной кислотой при комнатной температуре. В результате получены соответствующие кетоаминофенолы: 4-окси-3-оксиметил-N-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)бензиламино- (V), 4-окси-N-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)бензиламино- (VI), 4-окси-N-(третбутилбензиламино)ацетофеноны (VII) и 4-окси-N-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)бензиламинопропиофенон (VIII). Соединения V—VIII восстановлены боргидридом натрия (БГН) до соответствующих аминспиртов: 1-(N-2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)бензиламино-2-(4''-окси-3''-оксиметилфенил)- (IX), 1-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)бензиламино-2-(4''-оксифенил)- (X), 1-(N-третбутил)-бензиламино-2-(4'-оксифенил)этанолов-2 (XI) и 1-(N-2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)бензиламино-2-(4''-оксифенил)пропанола-2 (XII). Соединения IX—XI легко дебензилируются водородом в растворе этанола при комнатной температуре в присутствии катализатора (10% Pd/C). В результате получены ожидаемые продукты: 1-(N-2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)-амино-2-(4''-окси-3''-оксиметилфенил)- (XIII), 1-(N-2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)-амино-2-(4''-оксифенил)- (XIV) и 1-(N-третбутил)амино-2-(4'-оксифенил)-этанолов-2 (XV).

Для выявления оптимального варианта синтеза аминофенолов был проведен синтез соединения XIV другим способом. Взаимодействием 4-ацетоксибромацетофенона с 2,2-диметилтетрагидропиранил-4-амином получен N-(2',2'-диметилтетрагидропиранил-4')амино-4-ацетоксиацетофенол (XVI). Дезацилированием последнего в 5 н соляной кислоте получен N-(2',2'-диметилтетрагидропиранил-4')амино-4-оксиацетофенол (XVII), восстановлением БГН переведенный в аминофенол XIV. Необходимо отметить, что первый путь синтеза через бензиламинопроводное обеспечивает более высокие выходы.



Все наши попытки очистить ацилоксипроизводные I—IV и XVI оказались безрезультатными, поэтому их подвергали гидролизу в сыром виде [2]. Строение и чистота остальных продуктов подтверждены данными элементного анализа, ЯМР, масс-спектрографии и ГЖХ.

Фармакологические исследования гидрохлоридов 4-(N-бензиламино)-2,2-диметилтетрагидропиранина и полученных аминофенолов показали, что исходный амин увеличивает коронарный кровоток на 50—60%. Соединения V—XV обладают  $\beta_2$ -адреномиметической активностью.

### Экспериментальная часть

ЯМР спектры сняты на приборе «Varian T-60», масс-спектры—на MX-1303 и ИК спектры—на UR-20.

4-Ацилокси- и 4-ацилокси-3-ацилоксиметилацетофеноны синтезированы по [2].

4-(N-Бензиламино)-2,2-диметилтетрагидропиранин. Синтезирован двумя путями. а) Смесь эквимолекулярных количеств хлористого бензила, 2,2-диметилтетрагидропиранил-4-амин и триэтиламина кипятят в сухом бензоле 5 ч. После обычной обработки получают 4-(N-бензиламино)-2,2-диметилтетрагидропиранин. Выход 40%, т. кип. 151—2°/5 мм,  $n_D^{20}$  1,5270. Найдено %: С 77,00; Н 9,40; N 6,72.  $C_{14}H_{21}ON$ . Вычислено %: С 76,67; Н 9,65; N 6,39. Т. пл. гидрохлорида 256°.

б) Эквимольные количества бензиламина и 2,2-диметилтетрагидропиранин-4-она кипятят в сухом толуоле в присутствии *п*-толуолсульфокислоты до полного удаления рассчитанного количества воды в приборе Дина-Старка. После промывания и высушивания сульфатом магния получают соответствующее основание Шиффа с 86% выходом. Т. кип. 150°/5 мм,  $n_D^{20}$  1,5290. Найдено %: С 77,22; Н 8,62; N 6,44.  $C_{14}H_{19}ON$ . Вычислено %: С 77,38; Н 8,81; N 6,45.

Основание Шиффа восстанавливают по [2] БГН. Выход амина 77%, константы совпадают с константами амина, полученного по методу а). Смешанная проба гидрохлоридов не дает депрессии т. пл. ПМР спектр (в  $CCl_4$ ),  $\delta$ , м. д.: 7,2 т (5H,  $C_6H_5$ ), 3,60 с (2H,  $C_6H_5CH_2$  и 2H, 6- $CH_2$ ), 1,2 с [6H, 2-( $CH_3$ )<sub>2</sub>].

Синтез кетоаминофенолов V—VIII и XVII. В 5-кратном количестве сухого бензола растворяют 4-ацилокси-, 4-ацилокси-3-ацилоксиметилбромацетофеноны или 4-ацилокси- $\alpha$ -бромпропиофенон и 4-(N-бензиламино)-2,2-диметилтетрагидропиранин, третбутилбензиламин или 2,2-диметилтетрагидропиранил-4-амин (молярное соотношение бромидов и амина 1 : 2). Раствор кипятят в течение 8—10 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы фильтруют, промывают бензолом. Полученные ацилоксиамины I—IV и XVI без предварительной очистки гидролизуют. Бензольные растворы промывают 5 н соляной кислотой (для 0,1 моля амина 60 мл кислоты), затем кислый раствор обрабатывают 50 мл эфира и оставляют при комнатной температуре 72 ч. Воду удаляют под уменьшенным давлением, остаток растворяют в 100—150 мл горячей воды и фильтруют. После удаления воды остаток нейтрализуют 10% содой до pH 8, продукт экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают

вают водой, сушат сульфатом магния. Этилацетатный раствор концентрируют до объема 10—15 мл и к нему добавляют петролейный эфир (т. кип. 65°). Выпадает белый осадок аминифенолов V—VIII и XVII. Выходы и константы приведены в табл. 1.

Соед. VI, ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1720 (C=O). ПМР спектр (в ДМСО),  $\delta$ , м. д.: 7,2 м (8H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,3 с (2H, CH<sub>2</sub>OH), 3,60 м (4H, 6-CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 1,2 с (6H, 2-CH<sub>3</sub>).

Таблица 1

Кетоаминофенолы V—VIII и XVII

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрoхлоридов, °С
				С	Н	N	С	Н	N	
V	26	70	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N	71,43	8,50	3,80	72,04	7,62	3,65	139
VI	26	68	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N	74,61	8,01	3,60	74,76	7,70	3,96	231
VII	40	58	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N	76,61	7,90	4,41	76,73	7,73	4,71	221 [1]
VIII*	17	225	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N	75,40	7,82	4,01	75,15	7,95	3,81	135
XVII	14	123	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N	68,51	7,97	5,08	68,40	8,04	5,32	156

\* Масс-спектр 368.

Восстановление кетоаминофенолов в фенолоаминоспирты. 0,02 моля гидрoхлорида кетоаминофенола растворяют в 50 мл этанола и при перемешивании добавляют 1,51 г (0,04 моля) БГН, растворенного в 10 мл 1 н раствора едкого натра, поддерживая температуру 15—17°. Смесь перемешивают 40 ч при 20°. Подкисляют реакционную массу 5 н серной кислотой и удаляют этанол под уменьшенным давлением. Остаток нейтрализуют 10% содой (рН 8) и продукт экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают водой, сушат сульфатом магния. Раствор концентрируют до 10—12 мл и к нему добавляют петролейный эфир (или гексан). Выходы и константы полученных фенолоаминоспиртов IX—XII приведены в табл. 2.

Таблица 2

Фенолоаминоспирты IX—XII

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрoхлоридов, °С
				С	Н	N	С	Н	N	
IX	87	88	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> O <sub>4</sub> N	71,10	8,15	3,96	71,66	8,11	3,63	127
X	56	120	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N	74,65	8,10	3,60	74,33	8,22	3,94	189
XI	48	64	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N	75,80	8,43	4,88	76,22	8,42	4,68	147
XII	67	91	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> O <sub>3</sub> N	75,37	7,90	4,40	74,76	8,46	3,79	149

Для соединения IX ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3260 (ОН). ПМР спектр (в ДМСО),  $\delta$ , м. д.: 7,2 м (8H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,5 м (1H, СНОН), 3,80 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 3,60 м (4H, 6-CH<sub>2</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 1,12 с [6H, 2-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

**Дебензилирование.** 1 г бензиламинопроизводных IX—XI, в 20 мл сухого этанола гидрируют при комнатной температуре (в нормальных условиях) в присутствии 0,25 г 10%, Pd/C. Гидрирование обычно заканчивается в течение 1—1,5 ч. Катализатор фильтруют и этанол удаляют под уменьшенным давлением. Выходы и константы соединений XIII—XV приведены в табл. 3.

Таблица 3

Продукты дебензилирования XIII—XV

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида, °С
				С	Н	N	С	Н	N	
XIII	81	68	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N	65,12	8,21	4,51	65,06	8,56	4,74	147
XIV*	80	118	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N	67,87	3,30	5,20	67,89	8,74	5,28	168
XV	81	92	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	68,90	8,64	6,20	68,87	9,15	6,69	137

\* Смешанная проба гидрохлоридов, полученных обоими путями, не дает депрессии температуры плавления.

1-(N-2',2'-гетилсбիւլսեցրԱշիդրո-4'-դիւրԱնիւլ)Ամինո-2-(4"-օքսի-3"-  
ՏեղԱյԱլվԱԾ հետիւլ)-2-էթԱնոլներ

Կ. Մ. ԳԱՐԻԲՅԱՆ, Ն. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ա. Ս. ՑԱՏԻՆՅԱՆ,  
Հ. Հ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

4-Ացիլօքսի-3-ացիլօքսիմեթիլ- և 4-ացիլօքսիբրոմացետոֆենոնների ու 2,2-դիմեթիլ-4-(բենզիլամինո)տետրահիդրոպիրանի փոխազդմամբ ստացվել են նոր արիլամինոկետոններ, որտեղ ամինային խումբը պարունակում է տետրահիդրոպիրանային օղակ: Վերջինների դեղացիլացմամբ, վերականգնմամբ և դիբենզիլացմամբ պատրաստված են սալբուտամոլի նոր անալոգներ:

## SYNTHESIS OF 1-(2',2'-DIMETHYLTETRAHYDRO-4-PYRANYL)-AMINO-2-(4"-OXY-3"-SUBSTITUTED)-2-ETHANOLS

K. M. GHARIBIAN, N. S. HARUTYUNIAN, A. S. TSATINIAN,  
H. H. TOSSUNIAN and S. H. VARTANIAN

The corresponding arylaminoketones have been obtained by the interaction of 4-acyloxy-3-acyloxymethyl and 4-acyloxybromacetophenones with 2,2-dimethyl-4-(benzylamino)tetrahydropyran. New analogues of Salbutamol have been prepared by the deacylation, reduction and debenzilation of these arylaminoketones.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Sohda S., Fujimoto M., Tamegai T., Hirose N.* — J. of Med. Chem., 1979, vol. 22, № 3, p. 279.
2. *Collin D. T., Hartley D., Jack D., Lunts L. H. C., Press J. C.* — J. Med. Chem., 1970, vol. 13, № 4, p. 671.
3. *Ասախյան Օ. Մ.* — Вещества, действующие на симпатoadреналовую систему, Ереван, Изд. АН АрмССР, 1980.