

О РЕАКЦИИ АМИНОВ С ОКСИРАНАМИ В ПРИСУТСТВИИ  
СОЛЕЙ ОРГАНИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ  
И ПОД ДЕЙСТВИЕМ УЛЬТРАЗВУКА

Р. Э. МАРКАРЯН, Г. К. АЙРАПЕТЯН,  
Э. А. МАРКАРЯН и Ж. С. АРУСТАМЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна  
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 10 IX 1993

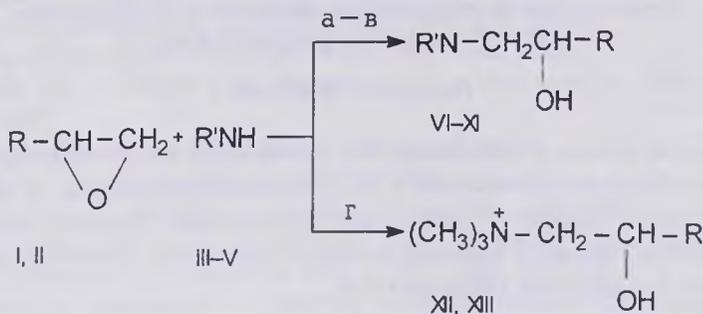
Изучено влияние солей органических оснований на раскрытие оксиранового кольца производными пиперидина и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, а также их нециклическим аналогом — замещенным бензиламином. Показано также, что вышеуказанная реакция с хорошими выходами приводит к соответствующим аминоспиртам под действием ультразвука (УЗ).

Библ. ссылок 6.

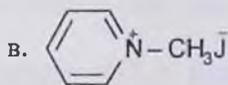
В синтезе важного класса  $\beta$ -адреноблокаторов — производных аминоканолов, одной из самых распространенных реакций является раскрытие оксиранового кольца соответствующими аминами. Обычно эта реакция проводится в полярном растворителе (чаще в изопропиловом спирте) в присутствии каталитических количеств воды [1]. Однако в указанных условиях имеет место еще и раскрытие оксиранового цикла против правила Красусского [2], что приводит к наличию в продуктах реакции также производного первичного аминоспирта с общей формулой  $R-NH(X)CH_2OH$ .

Ранее нами было показано, что реакции присоединения циклических аминов и арилалкиламинов по  $C=C$  связи, сопря-

женной с карбэтоксильной группой, успешно протекают в присутствии гидрохлоридов аминов, усиливающих поляризацию  $C=C$  связи [3]. Мы попытались применить указанный тип катализа для раскрытия эпоксидного кольца аминами с целью как расширения области его применения, так и исключения параллельного направления раскрытия эпоксидного кольца, приводящего к получению побочного первичного аминспирта. С этой целью нами были применены гидрохлориды как реагирующего, так и третичного амина, а также четвертичные соли. Было установлено, что наличие в реакционной среде солей органических оснований способствует образованию продуктов с высоким выходом в соответствии с основным направлением реакции [2], что подтверждается наличием в масс спектре VI, VII фрагмента, соответствующего  $\beta$ -расщеплению [4] с  $m/z$  208, и отсутствием осколка с  $m/z$  238, соответствующего продукту раскрытия против вышеуказанного правила.



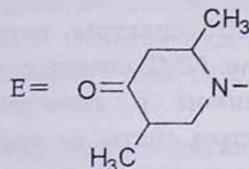
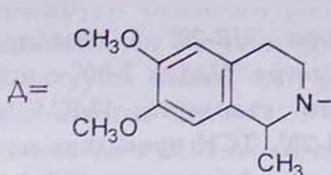
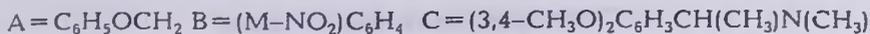
а. действие УЗ



б.  $\text{R}'\text{NH}_2\text{HCl}$

г.  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{HCl}^-$

№	R	R'	№	R	R'
I	A	-	VIII	A	Δ
II	B	-	IX	B	Δ
III	-	C	X	A	E
IV	-	Δ	XI	B	E
V	-	E	XII	A	-
VI	A	C	XIII	B	-
VII	B	C			



Однако в случае применения гидрохлорида триметиламина имела место также конкурирующая реакция его присоединения к эпоксидам I, II с образованием соответствующих четвертичных солей XII, XIII. В спектрах ПМР последних четко проявляются синглет трех  $CH_3$ -групп у четвертичного азота при 3,4 м.д., триплет водородов метиленовой группы у того же азота при 3,7 м.д. и ароматические водороды при 7,0-8,4 м.д., что однозначно доказывает их структуру. Эта реакция может иметь практическое значение, т.к. получение четвертичных аммониевых солей из аминспиртов связано с определенными трудностями. Так, по литературным данным, аналогичные соединения получают кватернизацией аминогруппы исходных аминспиртов (полученных в свою очередь раскрытием оксиранового кольца) алкилгалогенидами [5]. При этом, если учесть сравнительно невысокие выходы каждой из стадий, становится очевидным преимущество найденного нами метода получения четвертичных аминспиртов прямым взаимодействием эпоксидов с солями соответствующих третичных аминов. Поскольку применение солей третичных аминов приводит также к образованию четвертичных производных XII, XIII, нами был использован йодметилат пиридина, что дает возможность получать конечные продукты с 64-70% выходом и позволяет применение четвертичных солей органических оснований как более общих катализаторов реакции раскрытия эпоксидного кольца.

Рассматривая дальнейшие возможности раскрытия эпоксидного кольца аминами и учитывая, что энергия, сообщаемая молекулам УЗ, приводит к электронному возбуждению, а также то, что в жидкости под действием ультразвука все частицы непрерывно испытывают соударения [6], мы изучили возможность присоединения аминов III-V к эпоксидам I, II под действием УЗ в изопропиловом спирте при температуре 35-40°. Установлено, что этим способом также можно получать  $\beta$ -аминопропанола с достаточно высокими выходами (60-72%).

## Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе "UR-20" в вазелиновом масле, ПМР спектры — на спектрометре "Varian T-60" с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС. Масс-спектры сняты на приборе "МХ-13-20". ТСХ проведена на окиси алюминия II ст. активности (а) и силуфоле марки "Silufol UV-254" (б); проявитель — пары йода. Температура плавления определена на микронагревательном столике марки "Бозциус". В качестве источника УЗ был использован аппарат "УЗТ-101Ф", режим работы нормальный, частота колебаний 0,88 МГц, интенсивность 1 Вт/см<sup>2</sup>.

**N-[1-(3,4-Диметоксифенил)-1-этил]-N-метил-3-феноксиамино-2-пропанол (VI).** а. Смесь 7,8 г (0,04 моля) 1-(3,4-диметоксифенил)-N-метилэтиламина (III), 9 г (0,06 моля) 3-фенокси-1,2-эпоксипропана (I) и 9,2 г (0,04 моля) гидрохлорида III в 200 мл изопропилового спирта кипятят при перемешивании 20 ч. После отгона растворителя к остатку добавляют 100 мл воды и экстрагируют бензолом (2×150 мл). Водный слой подщелачивают 10% раствором гидроокиси натрия до pH 10-11 и экстрагируют бензолом (3×150 мл). Высушивают над безводным сернокислым натрием и бензол отгоняют. Остаток перегоняют в вакууме. Получают 9,0 г (65,2%) соединения VI. Т.кип. 242-243°/1мм. Rf 0,68 (а. бензол-ацетон, 4:1). Найдено, %: С 69,21; Н 7,67; N 4,20. C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69,53; Н 7,88; N 4,06.

ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1610 (C=C аром); 3200-3600 (-ОН ассоц). ПМР спектр, CCl<sub>4</sub>,  $\delta$ , м.д.: 7,3-6,7 м (8Н.Н аром); 4,0-3,2 м (11Н, 2 CH<sub>3</sub>O; CH<sub>2</sub>OAr, CH<sub>3</sub>CHAr, CH<sub>2</sub>, CH-OH); 2,5-2,3 д (2Н N-CH<sub>2</sub>); 2,1 с (3Н, N-CH<sub>3</sub>); 1,3-1,2 д (3Н, CH-CH<sub>3</sub>). Масс-спектр: M<sup>+</sup> 345, m/z 330(M-15), 208(M-137), 165(M-180). Пикрат, т.пл. 148-149° (абс. этанол). Цитрат, т.пл. 76-79° (ацетон).

б. Смесь 3,9 г (0,02 моля) амина III, 4,5 г (0,03 моля) эпоксида I и 4,42 г (0,02 моля) йодметилата пиридина в 100 мл изопропилового спирта кипятят при перемешивании 20 ч. Охлаждают, отфильтровывают йодметилат пиридина и растворитель удаляют, растворяют в абс. эфире и снова отфильтровывают выпавшие кристаллы йодметилата пиридина. Из фильтрата удаляют эфир, подкисляют 10% растворы соляной кислоты до pH 2-3, экстрагируют бензолом (2×100 мл), кислый водный слой

подщелачивают 10% раствором гидроокиси натрия до рН 10-11 и экстрагируют бензолом (3×100 мл). Высушивают над безводным сернокислым натрием и бензол отгоняют. Остаток перегоняют в вакууме. Выход 4,8 г (70%). Т.кип. 242-243°/1мм. Rf 0,68 (а. бензол-ацетон, 4:1).

в. Смесь 7,8 г (0,04 моля) амина III, 9 г (0,06 моля) эпоксида I и 3,8 г (0,04 моля) гидрохлорида триметиламина в 150 мл изопропилового спирта кипятят при перемешивании 20 ч. Обрабатывают аналогично методу а. Получают соединение VI с выходом 32,1%. Т.кип. 242-243°/1мм, Rf 0,68 (а, бензол-ацетон, 4:1).

г. Смесь 3,9 г (0,02 моля) амина III и 4,5 г (0,03 моля) эпоксида I в 30 мл изопропилового спирта подвергают действию УЗ при температуре 35-40° в течение 4 ч. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в бензоле, подкисляют 10% раствором соляной кислоты до рН 2-3, водный слой отделяют, подщелачивают 10% раствором гидроокиси натрия до рН 10-11 и экстрагируют бензолом (3×50 мл). Растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Выход 4,5 г (65,1%). Т.кип. 242-243°/1мм, Rf 0,68 (а, бензол-ацетон, 4:1).

N-[1-(3,4-Диметоксифенил)-1-этил]-N-метил-[1-(м-нитрофенил)-2-аминоэтанол] (VII). Получают аналогично VI по методу в (выход 34,7%) и исходный I (выход 62%). Rf 0,52 (а. бензол-ацетон, 6:1). Найдено, %: N 7,60. C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: N 7,77. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1610 (C=C аром), 3000-3600 (-OH ассоц.). ПМР спектр, CCl<sub>4</sub>,  $\delta$ , м.д., 8,2-7,3 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> м-NO<sub>2</sub>); 6,7 с (3H, H аром). 4,7-4,5 м (1H,  $\int$  CHCH<sub>3</sub>); 3,8 с (6H, 2CH<sub>3</sub>O); 3,6 т (1H, CH<sub>2</sub>CHONH); 2,6-2,4 д (2H, NCH<sub>2</sub>); 2,3 с (3H, NCH<sub>3</sub>); 1,4-1,3 д (3H, CHCH<sub>3</sub>). Масс-спектр, m/z 208 (M-152), 195 (M-165), 180 (M-180), 165 (M-195), 152 (M-208). Гидрохлорид, т.пл. 89-90° (ацетон).

Гидрохлорид-6,7-диметокси-1-метил-2-[2-гидрокси-3-феноксипропил] 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (VIII). Смесь 4,0 г (0,02 моля) 6,7-диметокси-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (IV) и 6,0 г (0,04 моля) эпоксида I в 20 мл изопропилового спирта подвергают действию УЗ при 35-40° в течение 4 ч. Изопропиловый спирт отгоняют, остаток — стеклообразное вещество — растворяют в смеси метанол-эфир и действием эфирного раствора хлористого водорода переводят в гидрохлорид. Получают 4,7 г (60%) гидрохлорида VIII. Т.пл. 174-175° (аце-

тон). Rf 0,63 (а. бензол-ацетон, 4:1). Найдено, %: N 3,75; СГ 9,37.  $C_{12}H_{28}ClNO_4$ . Вычислено, %: N 3,56; СГ 9,00. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1590 (C=C аром); 3000-3600 (-ОН ассоц.).

ПМР спектр. в  $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д., 7,4-6,8 м (7Н, Н аром); 4,2-4,0 м (3Н,  $CHCH_3$ ,  $CH_2O$ ); 3,8 с (6Н,  $2CH_3O$ ); 3,6-3,0 м (6Н,  $2 \times NCH_2$ ,  $ArCH_2$ ); 1,8-1,7 д (3Н,  $\left. \begin{array}{l} \phantom{CH-} \\ \phantom{CH-} \end{array} \right\} CH-CH_3$ ).

Гидрохлорид 6,7-диметокси-1-метил-2-(2-гидрокси-2-м-нитрофенил) этил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (IX). Получают аналогично VIII. Выход 72%. Rf 0,59 (а. бензол-ацетон, 4:1). Найдено, %: N 7,43; СГ 9,24.  $C_{20}H_{22}ClN_2O_4$ . Вычислено, %: N 7,13; СГ 9,02, ПМР спектр, в  $CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.: 8,4-7,6 м (4Н,  $C_6H_4$ - (м- $NO_2$ ); 6,9-6,8 д (2Н, Н аром); 4,2-4,0 кв. (1Н,  $\left. \begin{array}{l} \phantom{CH-} \\ \phantom{CH-} \end{array} \right\} CHCH_3$ ); 3,8 с (6Н,  $2 \times CH_3O$ ); 3,7-3,0 м (4Н,  $2 \times NCH_2$ ); 1,9-1,8 д (2Н,  $ArCH_2$ ); 1,5-1,4 д (3Н,  $\left. \begin{array}{l} \phantom{CH-} \\ \phantom{CH-} \end{array} \right\} CH-CH_3$ ).

Гидрохлорид N-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-2,5-диметил-4-пиперидона (X). Получают аналогично VIII. Выход 67%. Т.пл. 55-56° (петролейный эфир) Rf 0,46 (а. бензол-ацетон, 4:1). Найдено, %: N 4,19; СГ 10,89.  $C_{16}H_{24}ClNO_3$ . Вычислено, %: N 4,46; СГ 11,29. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1620 (C=C аром); 1750 (C=O); 3100-3600 (-ОН ассоц.) ПМР спектр, в  $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д. 7,2-6,8 м (5Н, Н аром.) 3,8-1,7 м (12Н,  $CH_2O$ ,  $2 \times NCH_2$ ,  $CH_2-C=O$ ,  $2 \times CHCH_3$ ); 1,2-0,8 м (6Н,  $2 \times CHCH_3$ ).

Гидрохлорид N-(2-гидроксиэтил-2-м-нитрофенил)-2,5-диметил-4-пиперидона (XI). Получают аналогично VIII. Выход 71% т.пл. 59-60° (петролейный эфир) Rf 0,50 (а. бензол-ацетон, 4:1). Найдено, %: N 8,57; СГ 11,70.  $C_{15}H_{21}ClN_2O_3$ . Вычислено, %: N 8,95; СГ 11,34. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1610-1630 (C=C аром); 1760 (C=O); 3150-3600 (-ОН ассоц.). ПМР спектр, в  $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.: 8,2-7,2 м (4Н, Н аром.); 4,0-2,0 м (10Н,  $CHON$ ,  $2 \times NCH_2$ ,  $CH_2-C=O$ ,  $2 \times CHCH_3$ ); 1,6-1,0 м (6Н,  $2 \times \left. \begin{array}{l} \phantom{CH-} \\ \phantom{CH-} \end{array} \right\} CHCH_3$ ).

(2-Гидрокси-3-феноксипропил)триметиламмоний хлорид (XII). Смесь 7,5 г (0,05 моля) эпоксида I и 4,7 г (0,05 моля) гидрохлорида триэтиламина в 100 мл изопропилового спирта кипятят при перемешивании 6 ч. Изопропиловый спирт отгоняют, остаток кристаллизуется при добавлении абс. этанола. Отфильтровыв-

вают, остаток перекристаллизывают из смеси изопропиловый спирт-ацетон (3:1). Выход 7,4 г (60%), т.пл. 158-159°. Rf 0,54 (б. Бутанол-этанол-уксусная кислота, вода, 8:2:1:3). Найдено, %: С 59,07; Н 8,46; N 6,80; Cl<sup>-</sup> 14,75. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 58,65; Н 8,20; N 5,70; Cl<sup>-</sup> 14,43. ПМР спектр, D<sub>2</sub>O, δ, м.д.: 7,7-7,0 м (5H, H аром.); 4,2 τ (3H, CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>CHOH); 3,7 τ (2H, N-CH<sub>2</sub>); 3,3 с (9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N).

(2-Гидрокси-2-м-нитрофенилэтил)триметил-аммоний хлорид (XIII). Получают аналогично XII. Выход 62,5%. Т.пл. 248-249° (изопропиловый спирт-ацетон), Rf 0,50 (б. бутанол-этанол-уксусная кислота-вода, 8:2:1:3). Найдено, %: С 50,51; Н 6,85; N 11,00; Cl<sup>-</sup> 13,30. C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 50,67; Н 6,57; N 10,75; Cl<sup>-</sup> 13,60. ПМР спектр, D<sub>2</sub>O, δ, м.д.: 8,4-7,6 м (4H, H аром.); 5,6 кв (1H, CH<sub>2</sub>CHOH); 3,7 τ (2H, NCH<sub>2</sub>); 3,4 с (9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N).

**ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՀԻՄԲԵՐԻ ԱՂԵՐԻ ՆԵՐԿԱՅՈՒԹՅԱՄԵ ԵՎ ՈՒՆՏՐԱՉԱՅՆԻ ԱՉՂԵՑՈՒԹՅԱՄԵ ՕՔՍԻՐԱՆՆԵՐԻ ՀԵՏ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ՄԱՍԻՆ**

**Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ Գ. Կ. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ.**

**Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ և Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍԱՅԱՅԱՆ**

*Ուսումնասիրված է օրգանական հիմքերի աղերի՝ պիրոպերիդինի և 1,2,3,4-տետրահիդրոիզոկինոլինի ածանցյալների, ինչպես նաև նրանց չցիկլված նմանակ տեղակալված բենզիլ ամինի ազդեցությունը օքսիրանային սղակի բացման ռեակցիայի վրա:*

*Ցույց է տրված նաև, որ ուլտրաձայնի ազդեցությամբ ընթացող վերոհիշյալ փոխապրեցությունը լարձր ելքերով բերում է համապատասխան ամինապիրոպերիդինի և ամինապիրոպերիդինի:*

**THE REACTION OF AMINES WITH EPOXIDES IN THE PRESENCE OF SALTS OF THE ORGANIC BASES UNDER INFLUENCE OF ULTRA-SOUND**

**R. E. MARKARIAN, G. K. HAYRAPETIAN,  
E. A. MARKARIAN and Zh. S. ARUSTAMIAN**

The influence of salts of the organic bases on the opening reaction of oxirane ring by means of the derivatives of piperidine, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and substituted benzylamine has been investigated.

It has been shown that under the influence of ultra-sound this reaction results in the formation of the corresponding aminoalcohols in high yields.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хаунина Р.А. — Фармакол. и токсикол., 1970, т.33, №1, с.113.
2. Беккер Г. — Введение в электронную теорию органических реакций. М., Мир, 1974, с.191.
3. Айрапетян Г.К., Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Арзанунц Э.М., Саркисян А.М., Погосян А.В., Маркарян Э.А. — Хим.-фарм. ж., 1990, №5, с.33.
4. Поляков А.А., Хмельницкий Р.А. — Масс-спектрометрия в органической химии. Л., Химия, 1972, с.264.
5. Станкявичене Л.М., Куткявичус С.И., Райтенс Д.И.Л. — Хим.-фарм. ж., 1986, №6, с.686.
6. Марголис М.А. — ЖФХ, 1969, т.43, №8, с.1935.