

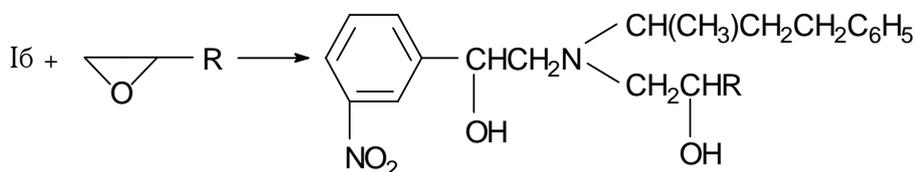
При выделении основания 1-(3-нитрофенил)-N-(1-метил-3-фенилпропил)аминоэтанола (I) удалось разделить его на диастереоизомеры по их растворимости в эфире. Из маточного раствора получен гидрохлорид Ia (этафолол), плавящийся при 179-181°.

Из основания второго диастереоизомера, не растворившегося в эфире (т.пл. 116-118°), получен гидрохлорид с т.пл. 140-142°. Следует указать, что Ib по биологической активности сильно уступает Ia и не может быть предложен для предклинических исследований.

Осуществлена эимеризация Ib кипячением с уксусной и серной кислотами. Однако при этом активный изомер выделяется в мизерных количествах и этот способ не может иметь препаративного значения.

С целью утилизации Ib и получения новых производных Ia,б осуществлено метилирование каждого изомера в отдельности по реакции Эйшвелера-Кларка (IIa,б). При взаимодействии Ib с хлорокисью фосфора имело место замещение гидроксильной группы на атом хлора (III). Из Ib получено также N-аллильное производное IV.

Конденсацией Ib с различными эпоксидами получены замещенные аминоэтанольные производные V-VII.



V, R=CH₂OC₆H₄-(NO₂)-(м)б VI, R=CH₂OC₆H₄-NHCOCH₃-(п),
VII, R=CH₂OC₆H₅

Чистота соединений I-VII проверена с помощью ТСХ, а строение подтверждено данными ИК, ПМР и масс-спектров.

Изучено влияние II-VII на кровоснабжение миокарда на наркотизированных уретаном с хлоралозой кошках. Регистрация объемной скорости коронарного кровотока проводилась по [2]. Соединения вводили в бедренную вену в дозах 0,1; 1 и 5 мг/кг. Соединения в указанных дозах существенного влияния на кровоснабжение миокарда не оказывали.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре "UR-20" в вазелиновом масле, ПМР спектры – на "Varian-60" с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС, масс-спектры – на масс-спектрометре "MX-1320" с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе растворителей: А(бутанол-уксусная кислота-вода, 7:1:1).

Диастереомеры 1-(3-нитрофенил)-N-(1-метил-3-фенилпропил)аминоэтанола (Ia,б). Раствор 9 г (0,05 моля) 3-фенилвт.бутиламина, 4 г (0,025 моля) окиси 3-нитростирола, 4-5 капель воды и 50 мл изопропилового спирта кипятят 17-18 ч при 80°, после чего отгоняют растворитель и непрореагированный амин. Остаток растирают с 250 мл абс. эфира, оставляют на 2 дня, отфильтровывают образовавшийся осадок диастереомера Ib. Выход 3 г (7,5%), т.пл. 116-118° (из эфира), т.пл. гидрохлорида 140-142°, Rf 0,6 (сист. А). Найдено, %: N 7,3. C₁₈H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: N 7,98. ПМР спектр, (СД₃ОД), (, м.д.: 1,2 д (3Н, СН-СН₃), 1,4 с (Н, NH), 1,6 т (2Н, СН₂), 2,4-3,0 м (4Н, 2СН₂), 3,5 м (Н, НС-ОН), 4,6 т (Н, СН-ОН), 7-8,0 м (9Н, Ar).

Гидрохлорид диастереомера Ia. Из маточного раствора при охлаждении ледяной водой взаимодействием с эфирным раствором хлористого водорода осаждают маслообразный гидрохлорид Ia, кристаллизирующийся из ацетона. Выход 13-14 г (30-33%), т.пл. 179-181° (из смеси спирт-вода, 2:1). Rf 0,74 (сист. А). Найдено, %: N 7,70, Cl 10,7. C₁₈H₂₃N₂O₃Cl. Вычислено, %: N 7,98; Cl 10,10. ПМР спектр, (СД₃ОД), (, м.д.: 1,25 д (3Н, СН-СН₃), 1,4 с (Н, NH). 1,6 т (2Н, СН₂), 2,4-3,0 м (4Н, 2СН₂), 3,5 м (Н, СН-ОН), 4,6 т (Н, СН-ОН), 7-8,0 м (9Н, Ar).

Гидрохлорид 1-(3-нитрофенил)-N-(1-метил-3-фенилпропил)-N-метиламиноэтанола (IIa). К 12,5 г (0,04 моля) Ia прибавляют 18 мл формалина, 20 мл муравьиной кислоты и нагревают 9-10 ч при 140°. Затем смесь обрабатывают 10% раствором гидроокиси натрия до щелочной реакции, экстрагируют бензолом, отгоняют растворитель, остаток растворяют в 100 мл абс. эфира и эфирным раствором хлористого водорода осаждают гидрохлорид IIa с т.пл. 169-170° (из этанола). Выход IIa 9,3 г (64%), Rf 0,4 (сист. А). Найдено, %: N 7,29; Cl 9,46. C₁₇H₂₅N₂O₃Cl. Вычислено, %: N 7,67; Cl 9,72. ИКС, ν , см⁻¹: 3200-3600 (ОН). ПМР спектр, (СД₃ОД), δ , м.д.: 1,45 д (3Н, СН-СН₃), 1,8-2,8 м (6Н, 2СН₂), 3,0 с (3Н, N-СН₃), 4,4 м (Н, СН-ОН), 5,2 м (Н, СН-ОН), 7-8,2 м (9Н, Ar).

Гидрохлорид IIб получают аналогично IIa. Выход 11,3 г (78%), т.пл. гидрохлорида 158-160° (из этанола), Rf 0,48 (сист. А). Найдено, %: N 7,30, Cl 9,50. C₁₉H₂₅N₂O₃Cl. Вычислено, %: N 7,67; Cl 9,72. ПМР спектр (СД₃ОД), δ , м.д.: 1,4 д (3Н, СН-СН₃), 1,8-2,8 м (6Н, 3СН₂), 3,0 с (3Н, N-СН₃), 4,4 м (Н, СН-ОН), 5,2 м (Н, СН-ОН), 7-8,2 м (9Н, Ar).

Гидрохлорид-1-(3-нитрофенил)-2-хлорэтил-N-(1-метил-3-фенил)пропиламина (III). К раствору 20 г (0,06 моля) Ib в 150 мл хлороформа при охлаждении водой прикапывают 15 мл хлорокиси фосфора при 30°. Смесь кипятят 1 ч, при охлаждении ледяной водой добавляют 50 мл воды, 30 мл 10% раствора гидроокиси натрия, экстрагируют бензолом, промывают водой, отгоняют растворитель, остаток растворяют в эфире, отфильтровывают осевшие кристаллы непрореагировавшего Ib (2,5 г) и из фильтрата получают гидрохлорид III с т.пл. 80-82° (из бензола). Выход 15 г

(64%). Rf 0,5 (сист. А). Найдено, %: N 8,06; Cl 19,26. C₁₉H₂₂N₂O₂Cl₂. Вычислено, %: N 7,59; Cl 19,24. M⁺ 332 (масс-спектрометрически). ПМР спектр, (СД₃ОД), δ, м.д.: 1,25 д (3Н, СН-СН₃), 1,4 с (Н, N-H), 1,6 т (2Н, СН₂), 2,4-3,0 м (4Н, 2СН₂), 5,5-5,8 м (Н, СН-Cl), 7-8,0 м (9Н, Ar).

Эпимеризация диастереомера 1-(3-нитрофенил)-N-(1-метил-3-фенилпропил)аминоэтанола Ib. Раствор 20 г (0,06 моля) Ib, 120 мл уксусной и 40 мл конц. соляной кислот кипятят 30 мин. Удаляют кислоты под вакуумом, обрабатывают смесь раствором водного аммиака до щелочной реакции, промывают водой, экстрагируют хлороформом, отгоняют растворитель, остаток растворяют в 200 мл абс. эфира, отфильтровывают осевший осадок (14 г Ib с т.пл. 116-118°), а из раствора получают 4,5 г (20%) гидрохлорида Ia с т.пл. 176-181°, ПМР спектр, (СД₃ОД), δ, м.д.: 1,25 д (3Н, СН-СН₃), 1,4 с (Н, NH), 1,6 т (2Н, СН₂), 2,4-3,0 м (4Н, 2СН₂), 3,5 м (Н, НС-ОН), 4,6 т (Н, СН-ОН), 7-8,0 м (9Н, Ar). M⁺ 314 (масс-спектрометрически).

Гидрохлорид 1-(3-нитрофенил)-N-(1-метил-3-фенилпропил)-N-аллиламиноэтанола (IV). К раствору 9,4 г (0,03 моля) Ib, 3,2 г (0,03 моля) карбоната натрия в 100 мл бензола прибавляют 3,6 г (0,03 моля) бромистого аллила, нагревают 6 ч, отфильтровывают осадок, отгоняют растворитель, остаток растворяют в абс. эфире и получают гидрохлорид IV с т.пл. 124-126° (из изопропилового спирта). Выход 7 г (60%). Найдено, %: N 7,30; Cl 9,35. C₂₁H₂₇N₂O₃Cl. Вычислено, %: N 7,17; Cl 9,09, Rf 0,64 (сист. А). ИКС, ν, см⁻¹: 1600 (C=C аром.), 1615 (C=C). ПМР спектр, (СД₃ОД), δ, м.д.: 1,4 д (3Н, СН-СН₃), 1,8-2,8 м (6Н, 3СН₂), 3,4 м (4, СН-ОН), 3,8-4,0 д (2Н, СН₂), 5,2 м (Н, СН-ОН), 5,4-6,2 м (3Н, СН=СН₂), 7-8,2 м (9Н, Ar).

Гидрохлорид 3-(3-нитрофенил)-N/2-гидрокси-2-(3-нитрофеноксид)этил-N-(1-метил-3-фенилпропил)-1-аминопропан-2-ола (V). Смесь 3,14 г (0,01 моля) Ib, 1 г (0,005 моля) 1-(3-нитрофеноксид)-2,3-эпокси-2-пропана в 50 мл смеси толуол-изопропиловый спирт, 5:1, 3-4 капли воды нагревают 8-9 ч при 70°, отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 100 мл абс. эфира, отфильтровывают непрореагировавший Ib и из эфирного раствора получают гидрохлорид V с т.пл. 104-106° (из бензола). Выход 1,3 г (46,4%), Rf 0,68 (сист. А). Найдено, %: N 8,0; Cl 6,48. C₂₇H₃₂N₃O₇Cl. Вычислено, %: N 7,69; Cl 6,60. ИКС, ν, см⁻¹: 1250 (C-OC), 1600 (C=C аром.), 3100-3500 (ОН).

Гидрохлорид 3-(п-ацетидафеноксид)-N/2-гидрокси-2-(3-нитрофенил)этил-N-(1-метил-3-фенилпропил)-1-аминопропан-2-ола (VI) получают аналогично V из Ib и 1-(п-ацетидафеноксид)-2,3-эпоксипропана. Выход гидрохлорида VI 46,5%, т.пл. 124-126° (эфир-ацетон, 3:1). Найдено, %: N 7,20; Cl 6,50. C₂₉H₃₆N₃O₆Cl. Вычислено, %: N 7,52; Cl 6,36. ИКС, ν, см⁻¹: 1240 (C=OC), 1600 (C=C аром.), 1650 (C=O амид.), 3325 (NH-), Rf 0,6 (сист. А).

Гидрохлорид 3-феноксид-N/2-гидрокси-2-(3-нитрофенил) этил-N-(1-метил-3-фенилпропил)-1-аминопропан-2-ола (VII) получают аналогично V из Ib и 1-феноксид-2,3-эпокси-2-пропана. Выход 88%. Т.пл. гидрохлорида VI

62-64° (из бензола). Найдено, %: N 5,82; Cl 7,60. $C_{27}H_{33}N_2O_5Cl$. Вычислено, %: N 5,59; Cl 7,09. ИКС, ν , cm^{-1} : 1240 (C-O-C), 1600 (C=C ар.), 3100-3400 (OH-).

**1-(3-ՆԻՏՐՈՖԵՆԻԼ)-N-(1-ՄԵԹԻԼ-3-ՖԵՆԻԼՊՐՈՊԻԼ)ԱՄԻՆԱԷԹԱՆՈԼԻ
N-ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԿՈՐՈՆԱՐ ԱՆՈԹՆԵՐԻ ՎՐԱ**

Ռ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Ռ. Ա. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

Ֆենիլիզոբրուտիլամինի և մետանիտրոստիբրոլի կոնդենսացման արդյունքում ստացված է 1(3-նիտրոֆենիլ)-N(1-մեթիլ-3-ֆենիլպրոպիլ)ամինաէթանոլ դիաստերեոիզոմերների ձևով: Ստացված են նաև վերջիններիս N-ածանցյալները: Ստուգված է կորոնար ակտիվությունը:

**SYNTHESIS OF SOME 1-(3-NITROPHENYL)-N-(1-METHYL-3-PHENYL-
PROPYL)-AMINOETHANOLE AND N-DERIVATIVES**

R. S. BALAYAN, R. A. ALEXANYAN and E. A. MARKARYAN

Diastereomer of 1-(3-nitrophenyl)-N-(1-methyl-3-phenylpropyl)-aminoethanol (Etafolol) is obtained by condensation of metanitrostyrene with phenylisobutylamine.

There are also synthesized N-methyl-, N-allyl derivatives of etafolol.

By interaction of diastereomer of etafolol and substituted epoxides the corresponding N-substituted aminoethanoles are obtained.

The coronare activity of these compounds is studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Бархударян М.Р., Асоян Э.Л., Вартанян А.А., Норавян О.С., Маркарян Э.А.* // Арм. хим. ж., 1981, т.34, №2, с.156.
[2] *Каверина И.В.* // Фармакология и токсикология, 1958, т.21, №1, с.39.