

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 56, №3, 2003 Химический журнал Армении

УДК 547.435; 615.40:54

СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ
АМИНОПРОПАНОЛОВОГО РЯДА

Р. С. ВАРТАНЯН, Э. А. АДАМЯН и М. А. ШЕЙРАНЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 18 I 2002

Предложены два способа осуществления реакций эпоксидов с аминами. Первый заключается во взаимодействии 1,2-эпокси-3-феноксипропана с аминоспиртами в условиях кислотного катализа, второй – в их взаимодействии в ДМСО без применения катализаторов.

Библ. ссылок 12.

В продолжение исследований по синтезу потенциальных β -адреноблокаторов в настоящей работе предлагаются способы синтеза новых соединений этого класса, которые позволили бы выявить на β -адренорецепторе возможные дополнительные рецептивные участки и предложить соединения, могущие обладать более пролонгированным действием и лишённые побочных свойств, характерных для этого класса соединений. Исследовался известный класс β -адреноблокаторов – 1-арилокси-3-аминопропанола-2, и введением в β - или γ -положения относительно атома азота нового потенциального рецептивного фрагмента – гидроксильной группы.

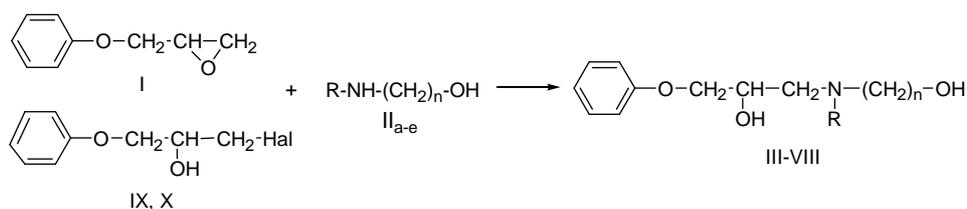
С целью получения искомых модельных соединений было изучено взаимодействие 1,2-эпокси-3-феноксипропана I с рядом β - и γ -аминоспиртов II а-е.

Первоначально реакции с аминоспиртами проводились в описанных в литературе условиях – нагреванием исходной смеси реагентов в этаноле в отсутствие катализатора [1] или в присутствии каталитических количеств пиридина [2,3], взаимодействием исходных веществ в различных описанных ранее условиях [4-10].

В случае применения в качестве аминной компоненты вторичных аминоспиртов во всех описанных условиях основной продукт получался с хорошим выходом, однако параллельно образовывалось значительное

количество продуктов осмоления, что затрудняло очистку и выделение целевого продукта.

Для препаративного получения целевых продуктов нами разработаны условия синтеза и предложены два способа взаимодействия эпоксидов с аминами. Первый заключается во взаимодействии 1,2-эпокси-3-феноксипропана I с β - и γ -аминоспиртами II а-е в спирте с использованием в качестве катализатора уксусной кислоты. Предложенный способ оказался общим для осуществления взаимодействия первичных и вторичных аминов с эпоксидом. Более того, в условиях проведения реакции в избытке первичного амина удалось достичь преимущественного получения целевых продуктов – вторичных аминов. В предлагаемых условиях реакция проходит в течение нескольких минут практически без образования сопутствующих основному катализу смолистых веществ.



IX. Hal - Cl
X. Hal - Br

II_a. R=H, n=2
II_б. R=H, n=3
II_в. R=CH₃, n=2
II_г. R=CH₂Ph, n=2
II_д. R=CH₂Ph, n=3
II_е. R=(CH₂)_nOH, n=2

III. R=H, n=2
IV. R=H, n=3
V. R=CH₃, n=2
VI. R=CH₂Ph, n=2
VII. R=CH₂Ph, n=3
VIII. R=(CH₂)_nOH, n=2

Второй из способов заключался во взаимодействии аминоспиртов II а-е и 1,2-эпокси-3-феноксипропана I в ДМСО, что резко сократило время реакции и соответственно количество продуктов осмоления.

Кроме того, с целью разработки еще одного альтернативного способа получения искомых 1-арилокси-3-аминопропанолов-2 III-VIII исходные аминоспирты были алкилированы 1-фенокси-3-хлор(бром)пропан-2-олами IX и X. При этом с умеренными выходами были получены ожидаемые продукты. Исходные галогениды получены взаимодействием 1,2-эпокси-3-феноксипропана с концентрированной соляной и бромистоводородной кислотами в хлороформе [11,12].

Для испытаний полученных соединений на биологическую активность конечные продукты были превращены в соответствующие гидрохлориды.

Таким образом, для осуществления поставленной цели – синтеза новых потенциальных β -адреноблокаторов, в работе предлагаются два препаративных способа получения 1-арилокси-3-аминопропанолов-2 III-VIII.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе “Tesla-497” с рабочей частотой 100 МГц относительно внутреннего стандарта ГМДС. ТСХ проводили на пластинках “Silufol UV-254”. Проявитель – пары йода.

1-Фенокси-3-(2-оксиэтил)аминопропанол-2 (III). а) Смесь 2,4 г (0,04 моля) 2-аминоэтанола, 1,5 г (0,01 моля) 1,2-эпокси-3-феноксипропана [11] и 10 мл этанола кипятят в присутствии 1-2 капель уксусной кислоты 1 ч. Растворитель отгоняют, остаток перегоняют, т.кип. 186-188°C/1,5 мм. Продукт при стоянии кристаллизуется, т.пл. 72-73°C (толуол). Получают 1,2 г (56,9%) соединения III, R_f 0,53 (гептан-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 62,57; Н 8,10; N 6,67. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 62,52; Н 8,13; N 6,63. ЯМР ^1H спектр (CDCl_3), δ , м. д.: 7,15-7,3 м (5H, C_6H_5); 4,4 уш.с.(2H, 2OH); 4,1-3,8 м (4H, OCH_2 , 5-CH, NH); 3,7-3,4 м (2H, CH_2OH); 2,95-2,5 м [(4H, N(CH_2) $_2$)].

В раствор соединения III в этилацетате пропускают сухой газообразный хлористый водород. Полученные белые кристаллы отфильтровывают и сушат в эксикаторе, т.пл. 105-108°C. Найдено, %: С 53,39; Н 7,25; N 5,73; Cl 14,37. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 53,32; Н 7,34; N 5,65; Cl 14,31.

б) Смесь 2,4 г (0,04 моля) 2-аминоэтанола, 1,5 г (0,01 моля) 1,2-эпокси-3-феноксипропана кипятят в 10 мл ДМСО 1 ч. После отгонки ДМСО в вакууме в реакционную смесь добавляют 5 мл воды, экстрагируют толуолом, сушат над MgSO_4 и перегоняют. Получают 0,83 г (39,3%) соединения III.

в) Аналогично из 2,4 г (0,04 моля) 2-аминоэтанола, 1,5 г (0,01 моля) 1,2-эпокси-3-феноксипропана, 10 мл этанола и 1-2 капель пиридина кипячением в течение 12 ч получают 0,6 г (28,4%) соединения III.

г) Смесь 2,4 г (0,04 моля) 2-аминоэтанола, 10 мл толуола и 2,3 г (0,01 моля) 1-фенокси-3-хлорпропанола-2 IX кипятят 2 ч. После охлаждения полученный гидрохлорид отфильтровывают, а остаток перегоняют в вакууме. Получают 0,74 г (35,1%) соединения III.

д) Аналогично IIIг из 2,4 г (0,04 моля) 2-аминоэтанола, 10 мл толуола и 2,3 г (0,01 моля) 1-фенокси-3-бромпропанола-2 X получают 0,64 г (30,3%) соединения III.

1-Фенокси-3-(3-оксипропил)аминопропанол-2 (IV). а) Аналогично вышеописанному методу получения IIIа из 0,75 г (0,01 моля) 3-аминопропанола, 1,5 г (0,01 моля) 1,2-эпокси-3-феноксипропана, 10 мл этанола и 1-2 капель уксусной кислоты получают 1,24 г (55,1%) соединения IV, т.кип. 191-193°C/1 мм, R_f 0,39 (гептан-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 64,02; Н 8,47; N 6,25. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 63,96; Н 8,52; N 6,22. ЯМР ^1H спектр (CDCl_3), δ , м. д.: 7,5 с (5H, C_6H_5); 4,5 уш.с.(2H, 2OH); 4,3-3,7 м (5H, OCH_2 , CH_2 , NH); 3,5-3,4 м [4H, (CH_2) $_2$, OH]; 3,1-2,75 м [(3H, NH, N- CH_2)]. Гидрохлорид, т.пл. 138-140°C. Найдено, %: С 55,12; Н 7,79; N 5,41; Cl 13,46. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 55,05; Н 7,72; N 5,35; Cl 13,54.

б) Аналогично IIIг из 1,5 г (0,02 моля) 3-аминопропанола, 1,87 г (0,01 моля) 1-фенокси-3-хлорпропанола-2 IX [9] и 10 мл толуола получают 0,8 г (35,5%) соединения IV, т.кип. 191-193°C/1 мм; R_f 0,39 (гептан-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 64,01; Н 8,49; N 6,25. С₁₂Н₁₉NO₃. Вычислено, %: С 63,96; Н 8,52; N 6,22.

1-Фенокси-3-(2-оксиэтил)метиламинопропанол-2 (V). а) Смесь 1,0 г (0,013 моля) 2-(метиламино)этанол, 5 мл этанола и 2,0 г (0,013 моля) 1,2-эпокси-3-феноксипропана кипятят в присутствии 1-2 капель уксусной кислоты 1 ч. После отгонки растворителя остаток перегоняют. Получают 1,9 г (64,9%) соединения V, т.кип. 170-172°C/1 мм; R_f 0,45 (гептан-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 64,01; Н 8,48; N 6,26. С₁₂Н₁₉NO₃. Вычислено, %: С 63,96; Н 8,52; N 6,22. ЯМР ¹H спектр (CDCl₃), δ, м. д.: 7,3-7,1 м (5H, C₆H₅); 4,3 уш.с.(2H, 2OH); 4,0-3,7 м (6H, OCH₂, 5-CH₂N-CH₃); 3,6-3,3 м (2H, CH₂OH); 3,8-2,3 м[(4H, N-(CH₂)₂].

1-Фенокси-3-(2-оксиэтил)бензиламинопропанол-2 (VI). Аналогично IIIа из 1,5 г (0,01 моля) 1,2-эпокси-3-феноксипропана, 1,5 г (0,01 моля) 2-(бензиламино)этанол и 10 мл этанола при кипячении в течение 2 ч в присутствии 1-2 капель уксусной кислоты получают 1,84 г (61,1%) соединения VI, т.кип. 226-227°C/1 мм; R_f 0,46 (гептан-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 71,75; Н 7,67; N 4,70. С₁₈Н₂₃NO₃. Вычислено, %: С 71,72; Н 7,71; N 4,65. ЯМР ¹H спектр (CDCl₃), δ, м. д.: 7,0-6,8 м (5H, C₆H₅); 7,3-7,15 м (5H, C₆H₅); 4,4 уш.с.(2H, 2OH); 4,1-3,8 м (5H, CH-CH₂N-CH₂-Ph); 3,7-3,4 м (2H, CH₂OH); 2,95-2,5 м(4H, CH-CH₂-N,N-CH₂-CH₂).

1-Фенокси-3-(3-оксипропил)бензиламинопропанол-2 (VII). Аналогично IIIа из 1,5 г (0,01 моля) 1,2-эпокси-3-феноксипропана, 1,65 г (0,01 моля) 3-(бензиламино)пропанола, 10 мл этанола и 1-2 капль уксусной кислоты получают 1,58 г (50,1%) соединения VI, т.кип. 234-236°C/1 мм; R_f 0,44 (гептан-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 72,37; Н 7,98; N 4,48. С₁₉Н₂₅NO₃. Вычислено, %: С 72,34; Н 8,00; N 4,44. ЯМР ¹H спектр (CDCl₃), δ, м. д.: 7,0-6,8 м (5H, C₆H₅); 7,3-7,15 м (5H, C₆H₅); 4,4 уш.с.(2H, 2OH); 4,0-3,75 м (5H, OCH₂, 5-CH₂, 7-CH₂); 3,7-3,4 м (2H, CH₂OH); 2,90-2,2 м[(6H, CH-CH₂-N,N(CH₂)₂-CH₂].

1-Фенокси-3-ди(2-оксиэтил)аминопропанол-2 (VIII). Смесь 1,43 г (0,0095 моля) 1,2-эпокси-3-феноксипропана, 1,0 г (0,0095 моля) диэтанолamina и 10 мл этанола кипятят в присутствии 1-2 капль уксусной кислоты 2 ч. После отгонки растворителя получают 1,75 г (72,2%) маслообразного соединения VIII, т.кип. 202-203°C/1 мм; R_f 0,41 (гептан-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 61,18; Н 8,27; N 5,52. С₁₃Н₂₁NO₄. Вычислено, %: С 61,14; Н 8,31; N 5,49. В раствор соединения VIII в ацетоне пропускают сухой газообразный хлористый водород. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе, т. пл. 105°C. Найдено, %: С 53,57; Н 7,53; N 4,87; Cl 12,22. С₁₃Н₂₂ClNO₄. Вычислено, %: С 53,50; Н 7,61; N 4,80; Cl 12,15.

**ՆՈՐ ՊՈՏԵՆՑԻԱԼ ԱՄԻՆԱՊՐՈՊԱՆՈԼԱՑԻՆ ՇԱՐՔԻ
β-ԱԴՐԵՆՈՊԱՇԱՐԻՉՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ**

Ռ. Ս. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Է. Ա. ԱԴԱՄՅԱՆ և Մ. Ա. ՇԵՅՐԱՆՅԱՆ

1-Արիլօքսի-3-ամինապրոպանոլ-2- ի պրեպարատիվ ստացման պայմանների մշակման նպատակով ուսումնասիրվել է 1,2-էպօքսի-3-ֆենօքսիպրոպանի փոխազդեցության ռեակցիան մի շարք β- և γ-ամինասպիրտերի հետ: Առաջարկվել են ամինների և էպօքսիդների ռեակցիայի իրականացման երկու եղանակ՝ 1,2-էպօքսի-3-ֆենօքսիպրոպանի փոխազդեցությունը ամինների հետ թթվային կատալիզի պայմաններում և 1,2-էպօքսի-3-ֆենօքսիպրոպանի փոխազդեցությունը ամինասպիրտերի հետ ԴՄՍՕ-յում:

**SYNTHESIS OF NEW AMINOPROPANOL DERIVATIVES AS POTENCIAL
β-ADRENOBLOCKERS**

R. S. VARTANYAN, E. A. ADAMYAN and M. A. SHEYRANYAN

In continuation of our investigations in the field of creation of new β-adrenoblockers two methods for realization of interaction of 1,2-epoxy-3-phenoxypropane with some β- and γ-aminoalcohols had been developed and proposed. The known methods for realization of this interaction did not satisfy our requirements due to the large amount of trap compounds accompanying the main product. The proposed first method is based on the employment of acidic catalysis for this interaction. The second one differs from known methods due to the employment of dimethylsulfoxide as a solvent for reagents interaction without any catalysator. This approaches allowed to obtain high yields of products to shorten reaction time, and to avoid formation of trap products.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Чижевская И.И., Пансевич-Коляда В.И. // ЖОХ, 1957, т. 27, вып. 5, с. 1223.
- [2] Чижевская И.И., Пансевич-Коляда В.И. // ЖОХ, 1957, т. 27, вып. 5, с. 1495.
- [3] Пономарев Ф.Г., Харенко О.Г., Шавкова М.Ф. // ЖОХ, 1957, т. 27, вып. 5, с. 1226.
- [4] Малиновский М.С. Окиси олефинов и их производные. М., 1961, с. 282.
- [5] Parker R.E., Isaacs N.S. // Chem.Rev., 1959, v. 59, p. 757.
- [6] Rao A.S., Pakniker S.K., Kirtane J.G. // Tetrahedron, 1983, v. 39, p. 2323.
- [7] Huges R., Prager R.H. // Aust. J. Chem., 1997, v. 50, №1, p. 19.
- [8] Karpof M., Trussard R. // J. Org. Chem., 2001, v. 66, №6, p. 2044.
- [9] Hu B., Ellingboc J., Han S., Largis E., Mulvey R., Fuk-Wahsum A., Tillett J. // J. Med. Chem., 2001, v. 44, №9, p. 1456.
- [10] Tanake N., Tamai T., Mukaiama H., Hirabayashi A., Muranake M., Akahane S., Miyate H., Akahane M. // J. Med. Chem., 2001, v. 44, №9, p. 1436.
- [11] Fairborne A., Gibson G.Ph., Stephens D.W. // J. Chem. Soc., 1965, p. 1932.
- [12] Lemont B. Kier, Raymond B. Penland // J. Org. Chem., 1960, v. 25, p. 1865.