

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 57, №3, 2004 Химический журнал Армении

УДК 547.435;615.40:54

СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ
АМИНОПРОПАНОЛОВОГО РЯДА, СОДЕРЖАЩИХ
АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФРАГМЕНТ

Э. А. АДАМЯН, М. А. ШЕЙРАНЯН, А. Л. ГЮЛЬБУДАГЯН,
А. С. САГИЯН и А. А. АВЕТИСЯН

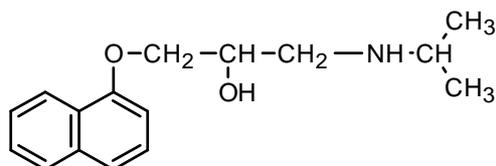
Ереванский государственный университет

Поступило 23 VII 2003

В продолжение наших исследований в области β -адреноблокаторов с целью изыскания новых биологически активных соединений осуществлено взаимодействие 3-фенокси-1,2-эпоксипропана с рядом α - и β -аминокислот.

Табл. 1, библиограф. ссылок 4.

Как известно, одним из путей целенаправленного поиска новых биологически активных соединений является модификация структуры уже известных, хорошо зарекомендовавших себя препаратов. Ранее нами сообщалось [1] о синтезе потенциальных β -адреноблокаторов путем введения в структуру одного из наиболее известных β -адреноблокаторов – пропранолола I, фармакофорных аминных фрагментов.

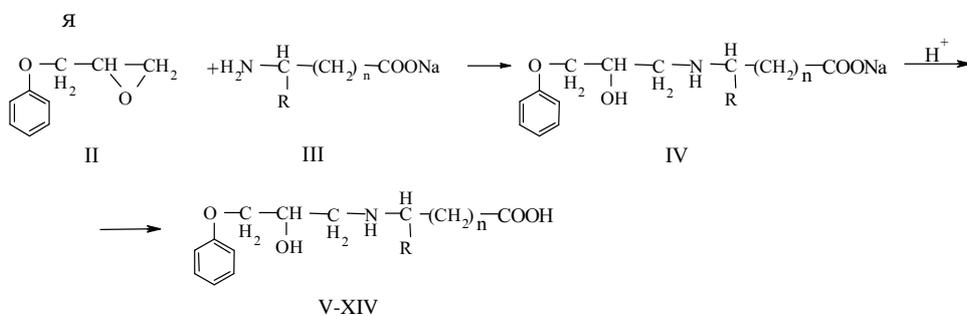


В продолжение этих исследований нами была поставлена задача введения в структуру пропранолола фрагментов α - и β -аминокислот. Последние, являясь родственными организму соединениями, могли бы привести к новым интересным свойствам, в частности, к соединениям с большей активностью и продолжительностью действия.

Аминокислоты не реагируют с эпоксидами, т.к. находятся в виде внутренних солей. С целью осуществления взаимодействия 1,2-эпокси-3-

феноксипропана II [2–4] рядом α – и β – аминокислот последние были переведены в их натриевые соли III, которые гладко присоединяются по эпоксидному кольцу согласно правилу Красуского. Кислотным гидролизом натриевых солей IV были получены целевые N-(3-фенокси-2-гидроксипропил)аминокислоты V–XIV. Независимо от того, взята ли исходная аминокислота в виде рацемата или одного из оптически активных изомеров, продукт реакции получается в виде смеси D, L-изомеров.

Синтез искомым соединений осуществлен по следующей схеме:



я

V. R-H, n=0

VI. R-H, n=1

VII. R-iC₃H₇, n=0

VIII. R-CH₃, n=0

IX, X. R-iC₄H₉, n=0

XI. R-C₃H₇S, n=0

XII. R-COOH, n=1

XIII. R-CH₂-C₆H₅, n=0

XIV. R-C₄H₉, n=0

я

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР¹H сняты на приборе “Mercury-300 Varian NMR” с рабочей частотой 300 МГц, растворитель – DMSO. ТСХ проводили на пластинках “Silufol-254”. Проявитель – пары йода.

N-(3-Фенокси-2-гидроксипропил)аминоуксусная кислота V. К 0,75 г (0,01 моля) глицина добавляют раствор 0,4 г (0,01 моля) NaOH в 5 мл H₂O. К полученному раствору добавляют 1,5 г (0,01 моля) 1,2-эпокси-3-феноксипропана в 10 мл этанола. Смесь кипятят 8 ч. После отгонки этанола остаток растворяют в 10 мл воды и нейтрализуют разбавленной уксусной кислотой. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,7 г (75,5%) соединения V с т.пл. 138–140°C; R_f 0,64 (ацетон-гептан, 1:1). Спектр ЯМР¹H (DMSO), δ , м. д.: 2,8–3,1 м (2H, N-CH₂-CH); 3,35 с (2H, NCH₂COOH); 3,8–4,0 м (2H, O-CH₂); 4,0–4,2 м (1H, CH), 4,8–6,0 уш.с (3H, 2OH, NH); 6,8 м (3H, 3PhH); 7,2 м (2H, 2PhH).

Соединения VI–XIV получены аналогично V.

я

Таблица

Выходы, т.пл. и данные элементного анализа соединений VI-XIV

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %				Вычислено, %			
				C	H	N	S	C	H	N	S
V	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄ Gly	75,5	138-140	58,77	6,88	6,07	–	58,64	6,73	6,22	–
VI	C ₁₂ H ₁₇ NO ₄ β-Ala	62,8	136-138	60,36	7,31	5,68	–	60,23	7,17	5,85	–
VII	C ₁₄ H ₂₁ NO ₄ Val	89,9	225-228	62,71	7,79	5,39	–	62,89	7,93	5,24	–
VIII	C ₁₂ H ₁₇ NO ₄ α-Ala	56,5	210-212	60,37	7,32	5,65	–	60,23	7,17	5,85	–
IX	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄ Aminocapr.acid	85,4	228-230	64,15	8,39	4,86	–	64,02	8,26	4,98	–
X	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄ iLe	85,4	226-227	64,16	8,40	4,84	–	64,02	8,26	4,98	–
XI	C ₁₄ H ₂₁ NSO ₄ Met	70,2	185-188	56,06	6,94	4,79	10,64	56,16	7,08	4,68	10,71
XII	C ₁₃ H ₁₇ NO ₆ Asp	84,8	202-205	55,04	5,97	5,04	–	55,11	6,06	4,95	–
XIII	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ Phe	60,3	208-210	68,41	6,58	4,59	–	68,54	6,72	4,44	–
XIV	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄ Leu	88,9	197-200	64,15	8,38	4,85	–	64,02	8,26	4,98	–

ԱՄԻՆԱԹՔՎԱՅԻՆ ՖՐԱԳՄԵՆՏ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱՄԻՆԱՊՐՈՊԱՆՈԼԱՅԻՆ ՇԱՐՔԻ ՆՈՐ ՊՈՏԵՆՑԻԱԼ (-ԱՐԻԵՆԱՊԱՇԱՐԻՉՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

**Է. Ա. ԱԴԱՄՅԱՆ, Մ. Ա. ՇԵՅՐԱՆՅԱՆ, Ա. Լ. ԳՅՈՒԼԲՈՒԴԱԳԻԱՆ,
Ա. Ս. ՍԱԳԻԱՆ և Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ**

1-Արիլօքսի-3-ամինապրոպանոլ-2 պրեպարատիվ ստացման պայմանների վշակման նպատակով ուսումնասիրվել է 1,2-էպօքսի-3-ֆենօքսիպրոպանի փոխազդեցության ռեակցիան մի շարք α- և β- ամինաթթուների հետ: Այդ նպատակով ամինաթթուները վերածվել են նատրիումական աղերի և ռեակցիան հեշտ ընթանում է համաձայն Կրասուսկու կանոնի:

**SYNTHESIS OF NEW POTENCIAL β-ADRENOBLOCKERS
OF AMINOPROPANOL'S SERIES, WHICH CONTAIN FRAGMENT
OF AMINOACIDS**

**E. A. ADAMYAN, M. A. SHEYRANYAN, A. L. GYULBUDAGHYAN,
A. S. SAGHIYAN and A. A. AVETISSYAN**

In continuation of our investigations in the field of creation of potential β-adrenoblockers the method for realization of interaction of 1,2-epoxy-3-phenoxypropane with some α- and β-aminoacids has been developed and proposed. In particular the aminoacids don't react with epoxides, as they are on internal salts form. For the purpose of realization the interaction with some α- and β- aminoacids, they were transformed on

they sodium salts, which easily interact with an epoxides according the Krasusku's rule. At result was obtained N-(phenoxy-2-hydroxypropyl)aminoacids.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Вартанян Р.С., Адамян Э.А., Шейранян М.А.* // Хим.ж.Армении, 2003, т. 56, №3, с.87.
- [2] *McKillop A., Fiaud J.C., Hug R.P.* // Tetrahedron, 1974, v. 30, p. 1379.
- [3] *Чижевская И.И., Панасевич-Коляда В.И.* // ЖОХ, 1957, вып. 5, т. 27, с. 1495.
- [4] *Пономарев Ф.Г., Харенко О.Г., Шавкова М.Ф.* // ЖОХ, 1957, вып.5, т. 27, с. 1226.