

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

УДК 547. 833. 7.

СИНТЕЗ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА N-(1-МЕТИЛ-3-ФЕНИЛПРОПИЛ)- β -АЛАНИНА И ЕГО НЕКОТОРЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

А. П. МИКАЕЛЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им.А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
Факс: (28-83-37) E-mail: anush27@ mail.ru

Поступило 31 III 2010

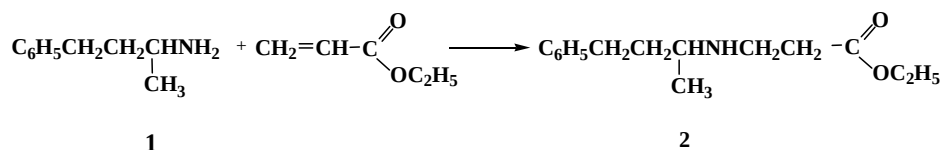
С целью получения N-замещенных производных этилового эфира N-(1-метил-3-фенилпропил)- β -аланина конденсацией этилового эфира N-(1-метил-3-фенилпропил)- β -аланина с ароматическими оксиранами в изопропиловом спирте в присутствии каталитических количеств воды, а также с ацетилхлоридом и акрилонитрилом в бензоле получены соответствующие соединения.

Библ. ссылок 9.

В литературе имеются данные о том, что производные N-(1-метил-3-фенилпропил)- β -аланина обладают широким спектром биологической активности, а именно, сложные эфиры N-замещенного β -аланина оказывают выраженное действие на центральную нервную систему. Помимо этого, они обладают также антигипертензивной и противоопухолевой активностью [1-5]. Известно также, что в качестве ингибитора ангиотензин-превращающего фермента очень часто используют производные аминокислот с разными фармакофорными группами, в частности, нитрильной и арилалкильной. Данное сообщение является продолжением наших исследований по поиску активных соединений среди N-замещенных производных (1-метил-3-фенилпропил)амина [6].

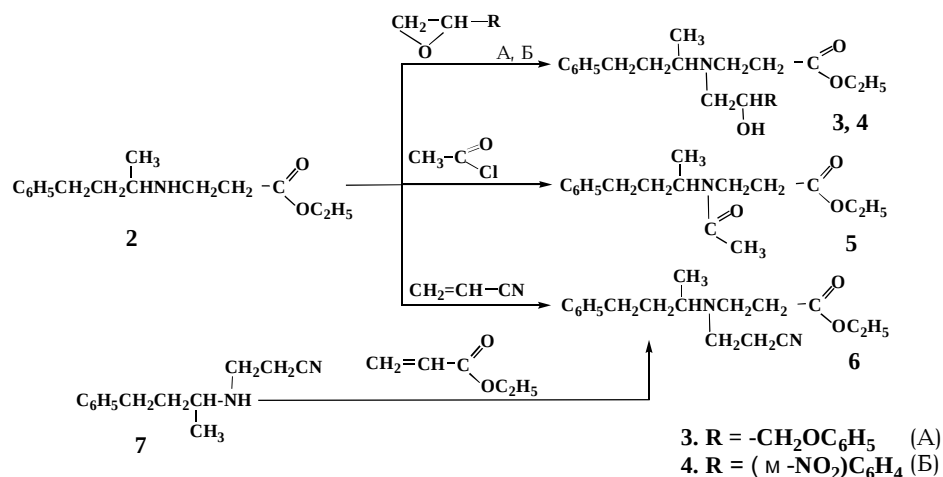
Целью работы является синтез N-замещенных производных этилового эфира N-(1-метил-3-фенилпропил)- β -аланина.

В качестве исходного вещества выбран этиловый эфир N-(1-метил-3-фенилпропил)-β-аланина (**2**), полученный взаимодействием эквимольным количеством (1-метил-3-фенилпропил)амин (**1**) и этилакрилата в бензоле по следующей схеме:



Полученный аминокэфир **2** введен во взаимодействие с 3-фенокси-1,2-эпоксипропаном (**A**) и окисью *m*-нитростирола (**B**) в кипящем изопропиловом спирте, в присутствии каталитических количеств воды [7-9]. Для обеспечения полного раскрытия эпоксидного кольца оксираны взяты в двухкратном избытке. Выходы соединений **3** и **4** составляют 65 и 88%, соответственно.

Конденсацией аминокефира **2** с ацетилхлоридом получено N-ацильное производное **5**, а с акрилонитрилом – соединение **6**, идентичное с соединением, полученным взаимодействием этилакрилата с 3-[(1-метил-3-фенилпропил)амино]пропионитрилом **7**, описанным ранее [6].



Исследование ЯМР¹H спектров полученных соединений показало, что наряду с сигналом сложноэфирной группы обнаруживается сигнал протона карбоксильной группы, т. е. имеет место частичное омыление сложноэфирной группы. Чтобы избавиться от следов кислоты, конечные соединения были обработаны слабым раствором бикарбоната натрия.

Чистота и строение синтезированных соединений контролировались хроматографически и спектроскопически. Исследование ИК-спектров показало, что в спектре соединения **2** присутствуют полосы поглощения сложноэфирной и аминной групп в об-

ластях 1720 и 3220 см^{-1} , соответственно, и в соединениях **3** и **4** они отсутствуют, и обнаруживается полоса поглощения О-Н-группы в области 3110 см^{-1} , соответственно.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "UR-20" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на "Вариан Т-60" с рабочей частотой 60 МГц, внутренний стандарт – тетраметилсилан. ТСХ проведена на силуфоле марки "UV-254" в системе бензол–ацетон, 4:1. Проявитель – пары йода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике марки "Boetius".

Синтез этилового эфира N-(1-метил-3-фенилпропил)-β-аланина (2). Смесь 44.7 г (0.3 моля) (1-метил-3-фенилпропил)амин (1) и 30.0 г (0.3 моля) этилакрилата в 300 мл бензола держат 48 ч при комнатной температуре. После этого делается хроматографический контроль реакционной смеси на силуфол. Смесь промывают водой, бензол отгоняют и перегоняют в вакууме. Выход соединения **2** 35.1 г (46.9 %), т.кип. 155–158 °C/2 мм, R_f 0.72. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (C=C, аром.); 1725 (сложн. эфир); 3200 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.02 (д, 3H, CH_3CH , $J = 6.50$); 1.23 (т, 3H, COCH_2CH_3 , $J = 7.0$); 1.53–1.78 (м, 4H, PhCH_2CH_2); 2.43 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, $J = 6.50$); 2.68–2.91 (м, 4H, CH_3CH , NH, NHCH_2CH_2); 4.11 (к, 2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.0$); 7.1–7.2 (м, 5H, Ar).

Синтез гидрохлорида этилового эфира N-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-N-(1-метил-3-фенилпропил)-β-аланина (3). Смесь 2.49 г (0.01 моля) соединения **2**, 3.0 г (0.02 моля) оксирана **A** в 50 мл изопропилового спирта и 1 мл воды кипятят с обратным холодильником 12 ч. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют бензол и снова отгоняют для избавления от следов воды. Остаток растворяют в абс. эфире и под действием эфирного раствора HCl переводят в гидрохлорид, который перекристаллизовывают из ацетона. Выход соединения **3** 2.6 г (65.1 %), т.пл. 127–128 °C (из ацетона), R_f 0.75. Найдено, %: N 3.60; Cl 8.41. $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: N 3.21; Cl 8.13. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1595–1605 (C=C, аром.); 1720 (сложн. эфир); 3300 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.97 (д, 3H, CH_3CHN , $J = 6.8$); 1.22 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.0$); 2.23–2.38 (м, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COO}$); 2.39–2.64 (м, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COO}$); 2.40–2.80 (м, 4H, PhCH_2CH_2); 2.60–2.70 (м, 2H, NCH_2CHON); 3.15–3.55 (м, 1H, CHON); 3.62–3.70 (м, 1H, CH_3CH); 3.65 (уш. с, 1H, OH); 3.86 (д, OCH_2CHON , $J = 7.0$); 4.06 (к, 2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.0$); 6.59–7.46 (м, 10H, Ar).

Гидрохлорид этилового эфира N-[2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]-N-(1-метил-3-фенилпропил)-β-аланина (4) получен аналогично **3** из 0.011 моля соединения **2** и 0.022 моля оксирана **B**. Выход соединения **4** 3.9 г (85.7%), т.пл. 165–166 °C (из ацетона), R_f 0.50. Найдено, %: N 5.98; Cl 7.53. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: N 6.21; Cl 7.86. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.96 (д, 3H, CH_3CH , $J = 7.0$); 1.22 (т, 2H, COOCH_2 , $J = 7.0$); 2.25–2.79 (м, 10H, PhCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$); 3.05 (уш. с, 1H, CHCH_3); 3.95 (уш. с, 1H, CHON); 4.05–4.09 (к, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$); 4.62–4.65 (м, 1H, CHON); 7.14–7.96 (м, 10H, Ar).

Синтез этилового эфира N-ацетил-N-(1-метил-3-фенилпропил)-β-аланина (5). К смеси 4.98 г (0.02 моля) соединения **2** в 100 мл бензола и 2.85 мл (0.04 моля) пиридина при перемешивании по каплям добавляют ацетилхлорид. Смесь продолжают перемешивать 12 ч без нагревания. После окончания реакции смесь отфильтровывают, фильтрат промывают водой, отгоняют досуха. Выход соединения **5** 4.7 г (81.0%), т.пл. 131-133 °С (из ацетона), R_f 0.70. Найдено, %: С 69.80; Н 8.32; N 5.41. C₁₇H₂₅NO₃. Вычислено, %: С 70.07; Н 8.64; N 4.80. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1590-1605 (C=C, аром.); 1640 (C=O, амидн.); 1720 (сложн. эфир). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.22 (т, 3H, OCH₂CH₃, J = 7.0); 1.37 (д, 3H, CHCH₃, J = 6.5); 1.70-2.20 (м, 4H, PhCH₂CH₂); 2.58 (т, 2H, CH₂CH₂COO, J = 6.8); 3.41 (т, 2H, NCH₂CH₂, J = 6.8); 3.68 (с, 3H, COCH₃); 3.74-4.15 (м, 1H, CHCH₃); 4.11 (к, 2H, OCH₂CH₃, J = 7.0); 7.03-7.42 (м, 5H, Ar).

Гидрохлорид этилового эфира N-(2-цианоэтил)-N-(1-метил-3-фенилпропил)-β-аланина (6). Смесь 4.98 г (0.02 моля) соединения **2** и 1.06 г (0.02 моля) акрилонитрила в 50 мл бензола кипятят с обратным холодильником 12 ч. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в абс. эфире и под действием эфирного раствора HCl переводят в гидрохлорид. Выход соединения **6** 3.0 г (49.6%), т.пл. 128-130 °С (из ацетона), R_f 0.70. Найдено, %: N 7.97; Cl 10.2. C₁₈H₂₇ClN₂O₂. Вычислено, %: N 8.26; Cl 10.46. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.98 (д, 3H, CH₃CH, J = 7.0); 1.22 (т, 3H, CH₃CH₂O, J = 7.0); 2.17-2.25 (м, 6H, PhCH₂CH₂, NCH₂CH₂CO); 2.28-3.07 (м, 6H, NCH₂CH₂CN, NCH₂CH₂CO); 3.28-3.38 (м, 1H, CHCH₃); 4.06 (к, 2H, COCH₂CH₃); 7.14-7.28 (м, 5H, Ar).

N-(1-մեթիլ-3-ֆենիլպրոպիլ)-β-ալանինի էթիլէսթերի եւ նրա սի քսնի N-սեղափախած ածանցանքների սինթեզը

Հ. Պ. ՄԻՔԱՅԵԼՅԱՆ

Արոմատիկ օրգանիկականների հետ իզոպրոպիլ սպիրտի միջավայրում կատալիտիկ քանակությամբ ջրի առկայությամբ N-(1-մեթիլ-3-ֆենիլպրոպիլ)-β-ալանինի, ինչպես նաև ագետիլքլորիդի և ակրիլոնիտրիլի հետ բենզոլի միջավայրում նրա կոնդենսացմամբ ստացվել են համապատասխան N-տեղակալված ածանցյալներ: Ուսումնասիրված է էլանյութերի քանակական հարաբերության ազդեցությունը օրգանային օդակի լրիվ ճեղքման վրա:

SYNTHESIS OF AN ETHYL ETHER N-(1-METHYL-3-PHENYLPROPYL)- β -ALANIN AND ITS SOME N-SUBSTITUTED DERIVATIVES

H. P. MIQAELIAN

The Scientific Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia
Fax: (28-83-37) E-mail: anush 27@ mail.ru

By condensation of N-(1-methyl-3-phenylpropyl)- β -alanine with aromatic oxiranes in isopropyl alcohol in the presence of catalytic amounts of water, as well as with acetyl chloride and acrylonitrile in benzene were obtained corresponding N-substituted derivatives. The effect of the proportion of starting materials on full disclosure of the oxirane ring has been studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Маркарян Э.А., Айрапетян Г.К. / А. С. СССР № 731715 // Б.И. 1980, №48.
- [2] Прошин К.Т., Давидянц С.Б., Буриченко В.К. // ДАН Тадж. ССР, 1964, т. 7, №2, с. 22.
- [3] Сагиян А.С., Петросян С.Г., Дадаян А.С., Джамгарян С.М., Дадаян С.А. // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №3-4, с. 407.
- [4] Сагиян А.С., Дадаян А.С., Дадаян С.А., Саргсян Т.О., Геолчянян А.В., Кочикян В.Т., Паносян Г.А., Хрусталева В.Н., Малеев В.И. // Хим. ж. Армении, 2009, т. 61, №1-2, с. 117.
- [5] Чипенс Г.И., Славинская В.А., Силе Д.Е. // Известия АН ЛССР, 1985, т. 3, с. 259.
- [6] Микаелян А.П. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №2, с. 257.
- [7] Бархударян М.Р., Вартанян А.А., Норавян О.С., Авакян О.М. // Арм. хим. ж., 1984, т. 37, №10, с. 703.
- [8] Айрапетян Г.К., Аветисян А.С., Маркарян Э.А., Алексанян Р.А., Погосян А.В. // Арм. хим. ж., 1984, т. 34, №8, с. 533.
- [9] Айрапетян Г.К., Арустамян Ж.С., Норавян О.С., Маркарян К.Ж., Маркарян Э.А. // Арм. хим. ж., 1987, т. 40, №1, с. 40.