

Химия

УДК 547.435; 615.40:54

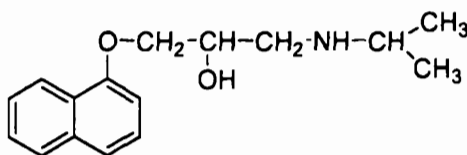
Յ.Ա. ԱԴԱՄՅԱՆ, Մ.Ա. ՇԵՅՐԱՆՅԱՆ, Բ.Տ. ՎԱՐՏԱՆՅԱՆ

II. СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ, СОДЕРЖАЩИХ АМИНОСПИРТОВЫЙ ФРАГМЕНТ*

Разработан эффективный метод синтеза 1-нафтокси-3-замещенных аминoproпанолов взаимодействием 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана с β - и γ -аминоспиртами в условиях кислотного катализа. Определены оптимальные условия для получения искомым модельных соединений.

Создание β -адреноблокаторов явилось примером важной роли фундаментальных исследований в решении прикладных задач фармакологии. Этот класс соединений находит широкое применение в качестве лекарственных средств, которые в настоящее время занимают прочное место в современной медицине.

Первым и наиболее широко используемым β -адреноблокатором, вошедшим в медицинскую практику и сохранившим до сих пор свое значение, стал пропранолол – 1-(изопропиламино)-3-(1-нафтокси)-2-пропанол [1, 2]:

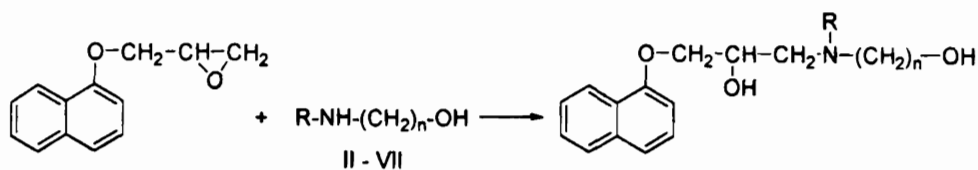


На основе принципа модификации химической структуры молекулы основного агониста β -адренорецепторов – изопропилнорадреналина – нами синтезирован ряд β -адреноблокаторов, различающихся по некоторым свойствам и химическому строению [3].

Ранее нами был разработан путь синтеза соединений, в которых в роли аминной компоненты выступает 4-аминопиперидиновый фармакофор.

В настоящей работе исследовался известный класс β -адреноблокаторов – 1-арилокси-3-амино-2-пропанолов – введением в β - или γ -положение относительно атома азота нового потенциально рецептивного фрагмента (гидроксильной группы):

* Сообщение I см. в [3].



I R-H, n=2, III R-H, n=3, IV R-CH₃, n=2, V R-CH₂Ph, n=2, VI R-CH₂Ph, n=3, VII R-(CH₂)₂OH, n=2.

Целью работы являлось получение модельных соединений взаимодействием 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана с рядом β- и γ-аминоспиртов. Известным путем [4] был получен 1,2-эпокси-3-нафтоксипропан. Реакция проводилась как в условиях, описанных в литературе, а именно, взаимодействием реагентов в спирте в присутствии таких основных катализаторов, как амины [5–9], так и в условиях, предложенных нами, а именно, взаимодействием реагентов либо в спирте, либо в толуоле в условиях кислотного катализа. В качестве катализаторов использовались уксусная кислота и п-толуолсульфокислота.

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР сняты на приборе “Mercury–300 Varian NMR” с рабочей частотой 300МГц в DMSO. ТСХ проводили на пластинках “Silufol UV–254”. Проявитель – пары йода.

1-Нафтокси-3-(2-оксиэтил)аминопропанол-2 (II).

а) Смесь 0,31г (0,005моль) 2-аминоэтанола, 1г (0,005моль) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана и 8мл этанола кипятят в присутствии 3 капель уксусной кислоты в течение 1,5 часа. После отгонки растворителя получают 1,1г (84,3%) соединения II с т. пл. 91–93°C (этилацетат); R_f 0,42 (ацетон–гептан, 1:1). Найдено, %: С 68,82; Н 7,45; N 5,41. С₁₅Н₁₉NO₃. Вычислено, %: С 68,93; Н 7,34; N 5,36. ИК- спектр, ν, см⁻¹: 3380 (ОН, NH); 1580 (Ar). Спектр ЯМР, δ, м. д.: 6,8–8,4 м (7H, Ar); 3,2–4,2 м (8H, –OCH, 2–OCH₂, 2OH, NH); 2,6–3,0 м (4H, 2N–CH₂).

В раствор соединения IIa в этилацетате пропускают сухой газообразный хлористый водород. Выпавшие розовые кристаллы фильтруют, сушат в эксикаторе. Т. пл. 105–108°C. Найдено, %: С 60,41; Н 6,85; N 4,77; Cl 11,99. С₁₅Н₂₀NO₃Cl. Вычислено, %: С 60,49; Н 6,78; N 4,70; Cl 11,90.

б) Смесь 4г (0,002моль) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана, 20мл толуола, 3 капли уксусной кислоты и 1,83г (0,03моль) 2-аминоэтанола кипятят с водоотделителем. Смесь промывают водным раствором Na₂CO₃, затем водой. Органический слой сушат над MgSO₄. После отгонки растворителя получают 1,8г (34,5%) соединения II с т. пл. 91–93°C (этилацетат); R_f 0,42 (ацетон–гептан, 1:1).

1-Нафтокси-3-(3-оксипропил)аминопропанол-2 (III).

а) Аналогично вышеописанному методу IIa из 0,38г (0,005моль) 3-аминопропанола, 1г (0,005моль) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана, 8мл этанола и 3 капли уксусной кислоты получают 1,1г (80,0%) соединения III с т. пл. 126–128°C (толуол); R_f 0,53 (ацетон–гептан, 1:1). Найдено, %: С 69,89; Н 7,79; N 4,95. С₁₆Н₂₁NO₃. Вычислено, %: С 69,78; Н 7,70; N 5,09.

б) Смесь 0,79г (0,0105моль) 3-аминопропанола, 2,1г (0,0105моль) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана, 8мл этанола и 1–2 капли пиридина кипятят в течение 22 часов. После отгонки растворителя получают 0,65г (22,5%)

соединения III в виде белых кристаллов с т. пл. 126–128°C (толуол); R_f 0,53 (ацетон–гептан, 1:1).

1-Нафтокси-3-(2-оксиэтил)метиламинопропанол-2 (IV).

а) Смесь 0,38г (0,005моль) 2-(метиламино)этанол, 1г (0,005моль) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана, 8мл этанола кипятят в присутствии 3 капель уксусной кислоты в течение 2 часов. После отгонки растворителя получают продукт IV [R_f 0,52 (хлороформ–метанол, 8:2)], который растворением в этилацетате и пропусканием в раствор сухого газообразного хлористого водорода переведен в соответствующий гидрохлорид. Полученное белое кристаллическое вещество фильтруют, сушат в эксикаторе. Выход 0,85г (54,6%). Т. пл. 101–103°C. Найдено, %: С 61,75; Н 7,21; N 4,41; Cl 11,45. $C_{16}H_{22}NO_3Cl$. Вычислено, %: С 61,62; Н 7,13; N 4,49; Cl 11,37.

б) Смесь 1г (0,005моль) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана, 20мл толуола, 3 капли уксусной кислоты и 0,56г (0,0075моль) 2-(метиламино)этанол кипятят с водоотделителем. Смесь промывают водным раствором Na_2CO_3 , затем водой. Органический слой сушат над $MgSO_4$. После отгонки растворителя полученное соединение переводят в соответствующий гидрохлорид.

в) Смесь 0,38г (0,005моль) 2-(метиламино)этанол, 1г (0,005моль) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана, 8мл этанола и 1–2 кристалла п-толуолсульфонокислоты кипятят в течение 2,5 часов. После отгонки растворителя полученное соединение переводят в соответствующий гидрохлорид.

1-Нафтокси-3-(2-оксиэтил)бензиламинопропанол-2 (V).

а) Аналогично IIa из 0,38г (0,0025моль) 2-(бензиламино)этанол, 0,5г (0,0025моль) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана, 8мл этанола и 3 капли уксусной кислоты кипячением в течение 2,5 часов получают 0,75г (85,5%) соединения V [R_f 0,7 (хлороформ–метанол, 8:2)], которое растворением в этилацетате и пропусканием в раствор сухого газообразного хлористого водорода переведено в соответствующий гидрохлорид. Полученные желтые кристаллы фильтруют, сушат в эксикаторе. Т. пл. 106–109°C. Найдено, %: С 68,19; Н 6,85; N 3,51; Cl 9,21. $C_{22}H_{26}NO_3Cl$. Вычислено, %: С 68,11; Н 6,77; N 3,61; Cl 9,14.

1-Нафтокси-3-(3-оксипропил)бензиламинопропанол-2 (VI). Аналогично IIa из 0,41г (0,0025моль) 3-(бензиламино)пропанола, 0,5г (0,0025моль) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана, 8мл этанола и 3 капли уксусной кислоты кипячением в течение 2,5 часов получают 0,5г (54,8%) соединения VI [R_f 0,71 (хлороформ–метанол, 8:2)], которое растворением в этилацетате и пропусканием в раствор сухого газообразного хлористого водорода переведено в соответствующий гидрохлорид. Полученные белые кристаллы фильтруют, сушат в эксикаторе. Т. пл. 114–116°C. Найдено, %: С 68,84; Н 6,83; N 3,60; Cl 8,96. $C_{23}H_{28}NO_3Cl$. Вычислено, %: С 68,72; Н 7,03; N 3,49; Cl 8,82.

1-Нафтокси-3-ди(2-оксиэтил)аминопропанол-2 (VII).

а) Аналогично IIa из 0,53г (0,005моль) диэтанолamina, 1г (0,005моль) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана, 8мл этанола и 3 капли уксусной кислоты кипячением в течение 1 часа получают соединение VII [R_f 0,38 (ацетон–гептан, 1:1)], которое растворением в этилацетате и пропусканием в раствор сухого газообразного хлористого водорода переведено в соответствующий гидрохлорид. Полученные белые кристаллы фильтруют, сушат в эксикаторе. Выход 0,98г (57,4%). Т. пл. 81–83°C. Найдено, %: С 59,79; Н 7,17;

N 4,01; Cl 10,45. $C_{17}H_{24}NO_4Cl$. Вычислено, %: C 59,72; H 7,09; N 4,10; Cl 10,37.

б) Смесь 1г (0,005моль) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана, 20мл толуола, 3 капля уксусной кислоты и 0,79г (0,0075моль) диэтанолamina кипятят с водоотделителем. Смесь промывают водным раствором Na_2CO_3 , затем водой. Органический слой сушат над $MgSO_4$. После отгонки растворителя полученное соединение VII переводят в соответствующий гидрохлорид.

Кафедра фармацевтической химии

Поступила 30.11.2002

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. 3337628 (1967). США // С.А. 1965, v. 63, № 6933.
2. Пат. 994918; 995800 (1963). Великобрит. // С.А. 1965, v. 63, № 8130.
3. Вартанян Р.С., Адамян Э.А. и Шейранян М.А. – Хим. ж. Армении, 2003, т. 56, № 1–2, с. 82.
4. McKillop A., Fiaud J.C., Hug R.P. – Tetrahedron, 1974, v. 30, p. 1379.
5. Rao A.S., Pakniker S.K., Kirtane J.G. – Tetrahedron, 1983, v. 39, p. 2323.
6. Huges R., Prager R.H. – Aust.J.Chem., 1997, v. 50, № 1, p. 19.
7. Karpof M., Trussard R. – J. Org. Chem., 2001, v. 66, № 6, p. 2044.
8. Hu B., Ellingboe J., Han S., Largis E., Mulvey R., Fuk-Wahsum A., Tillett J. – J. Med. Chem., 2001, v. 44, № 9, p. 1456.
9. 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.

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

ԱՄԻՆԱ ՍՊԻՐՏԱՅԻՆ ՖՐԱԳՄԵՆՏ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆՈՐ ՊՈՏԵՆՑԻԱԼ
β-ԱԴՐԵՆԱՊԱՇԱՐԻՉՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ամփոփում

Մշակվել է 1-նաֆտոքսի-3-ամինապրոպանոլ-2-ի սինթեզի էֆեկտիվ մեթոդ: Այս նպատակով ուսումնասիրվել է 1,2-էպօքսի-3-նաֆտոքսիպրոպանի փոխազդեցության ռեակցիան մի շարք β- և γ-ամինաալիբոլների հետ թթվային կատալիզի պայմաններում: Որոշված են մոդելային մոլուցների ստացման արդյունավետ պայմանները:

E.A. ADAMYAN, M.A. SHEYRANYAN, R.S. VARDANYAN

SYNTHESIS OF NEW POTENTIAL β-ADRENOBLOCKERS, WHICH
CONTAIN AMINOALCOHOLIC FRAGMENT

Summary

In continuation of our investigations in the field of synthesis of 1-naphthoxy-3-saturated aminopropanoles an effective method for realization of interaction of 1,2-epoxy-3-naphthoxy propane with some β- and γ-aminoalcohols had been developed and proposed. Optimal conditions for obtaining wanted model compounds have been defined.