

Химия

УДК 547.435; 615.40:54

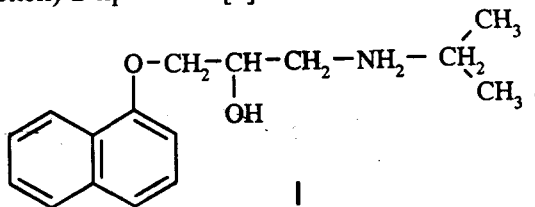
Э. А. АДАМЯН

II. СИНТЕЗ НОВЫХ 1-НАФТОКСИ-3-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОПРОПАНОЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФРАГМЕНТ *

Взаимодействием 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана с рядом α - и β -аминокислот синтезированы соответствующие 1-нафтокси-3-замещенные аминoproпанолаы. С этой целью аминокислоты были переведены в их натриевые соли.

β -Адреноблокаторы являются одними из основных средств фармако-терапии наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы: ишемической болезни сердца, различных видов артериальной гипертензии, аритмий [1, 2]. Этот класс соединений находит широкое применение в качестве лекарственных средств, которые в настоящее время занимают прочное место в современной медицине.

Самым старым и наиболее используемым β -адреноблокатором, широко вошедшим в медицинскую практику, стал пропранолол (I) – 1-(изопропил-амино)-3-(1-нафтокси)-2-пропанол [3]:



На основе принципа модификации химической структуры молекулы основного агониста β -адренорецепторов – изопропилнорадреналина – ранее нами был синтезирован ряд β -адреноблокаторов путем введения в структуру пропранолола фармакофорных аминных фрагментов [4, 5].

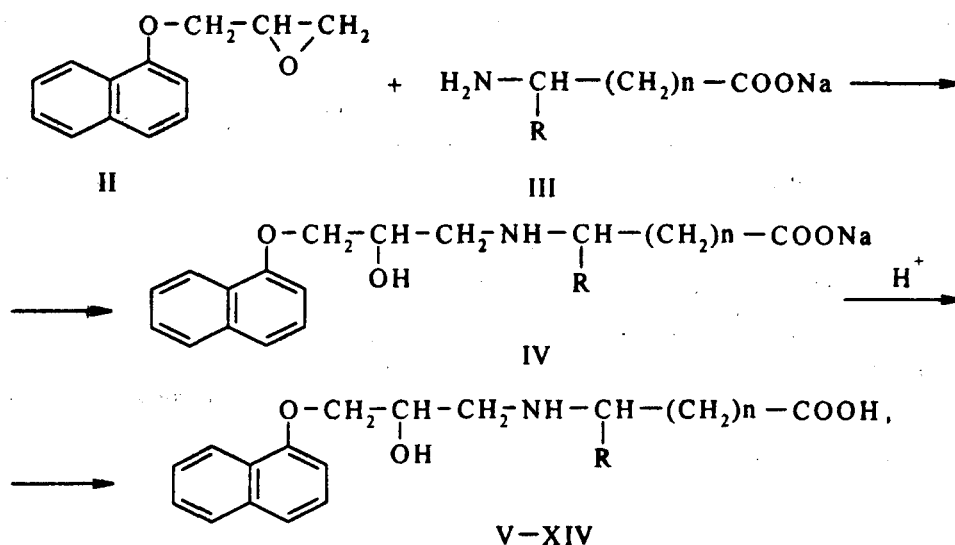
Данная работа преследует цель – введение в структуру пропранолола фрагментов α - и β -аминокислот. Введение родственного организму аминокислотного фрагмента в структуру традиционно известных адреноблокаторов могло бы привести к соединениям с большей активностью и продолжительностью действия.

Аминокислоты, в частности, не реагируют с эпоксидами, т.к. являются внутренними солями. С целью осуществления взаимодействия 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана (II) [6] с рядом α - и β -аминокислот, последние были пере-

* Сообщение I см. в [5].

ведены в их натриевые соли (III), которые легко присоединяются по эпоксидному кольцу, согласно правилу Красуского. Подкисление полученных натриевых солей (IV) приводит к целевым N-(3-нафтокси-2-гидроксипропил) аминокислотам (V-XIV). Независимо от того, взята ли исходная аминокислота или 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:



V. R—H, n=0
 VI. R—H, n=1
 VII. R—iC₃H₇, n=0

VIII. R—CH₃, n=0
 IX, X. R—iC₂H₅, n=0
 XI. R—C₃H₇S, n=0

XII. R—COOH, n=1
 XIII. R—CH₂—C₆H₅, n=0
 XIV. R—C₄H₉, n=0

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Mercury-300 Varian NMR с рабочей частотой 300 МГц (ДМСО). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254. Проявитель — пары йода.

N-(3-Нафтокси-2-гидроксипропил)аминоуксусная кислота (V). К 0,38г (0,005 моль) глицина добавляют раствор 0,2г (0,005 моль) NaOH в 5мл H₂O. К полученному раствору добавляют 1г (0,005 моль) 1,2-эпокси-3-нафтоксипропана в 10мл этанола. Смесь кипятят 5 часов, а после отгонки этанола остаток растворяют в 10мл воды и нейтрализуют разбавленной уксусной кислотой. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,2г (87,3%) соединения V с T_{пл}=177–179⁰C.

Соединения VI–XIV получены аналогично V.

VIII. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО), δ, м.д.: 2,8–3,1 м (2H, N—CH₂—CH); 3,35 с (2H, N—CH₂—COOH); 3,7 с (2H, N—CH₂—Ph); 3,8–4,1 м (2H, OCH₂); 4,0–4,3 м (1H, CH); 4,8–5,8 уш.с (2H, 2OH); 6,8–8,25 м (7H, Ar—H).

XIV. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО), δ, м.д.: 0,89–0,94 м (CH₂—CHMe₂); 1,16–1,32 м (CH₂—CH—Me₂); 1,56 м (CH₂—CHMe₂); 1,67–1,78 м (CH₂—CHMe₂); 2,83 д (NCH₂, J=5,7); 3,09 дд (NCH₂, J₁=10,0, J₂=5,7); 3,88 т (NCH, J=5,2); 4,16 м (OCH₂); 5,06 м (OH); 6,88, 7,31–7,50, 7,78, 8,23–8,30 м (7ArH).

Выходы, $T_{пл}$ и данные элементного анализа соединений V–XIV

| Соединение | Брутто-формула | Хим. выход, % | $T_{пл}, ^\circ C$ | Найдено, % | | | | Вычислено, % | | | |
|------------|---------------------|---------------|--------------------|------------|------|------|------|--------------|------|------|------|
| | | | | C | H | N | S | C | H | N | S |
| V | $C_{15}H_{17}NO_4$ | 87,3 | 177–179 | 65,57 | 6,11 | 5,23 | – | 65,43 | 6,24 | 5,09 | – |
| VI | $C_{16}H_{19}NO_4$ | 83,0 | 127–129 | 66,58 | 6,75 | 4,71 | – | 66,41 | 6,63 | 4,84 | – |
| VII | $C_{18}H_{23}NO_4$ | 69,4 | 194–196 | 68,21 | 7,19 | 4,52 | – | 68,10 | 7,32 | 4,41 | – |
| VIII | $C_{16}H_{19}NO_4$ | 86,5 | 115–118 | 66,61 | 6,79 | 4,68 | – | 66,41 | 6,63 | 4,84 | – |
| IX | $C_{19}H_{25}NO_4$ | 93,6 | 124–126 | 68,71 | 7,49 | 4,38 | – | 68,84 | 7,62 | 4,22 | – |
| X | $C_{19}H_{25}NO_4$ | 90,6 | 213–215 | 68,97 | 7,81 | 4,19 | – | 68,84 | 7,62 | 4,23 | – |
| XI | $C_{18}H_{23}NSO_4$ | 74,5 | 179–181 | 61,89 | 6,51 | 3,91 | 9,31 | 62,04 | 6,38 | 4,02 | 9,20 |
| XII | $C_{17}H_{19}NO_6$ | 87,1 | 199–201 | 61,38 | 5,89 | 4,41 | – | 61,24 | 5,76 | 4,20 | – |
| XIII | $C_{22}H_{23}NO_4$ | 71,2 | 205–207 | 72,45 | 6,21 | 3,95 | – | 72,36 | 6,36 | 3,83 | – |
| XIV | $C_{19}H_{25}NO_4$ | 73,7 | 230–232 | 68,95 | 7,79 | 4,11 | – | 68,84 | 7,62 | 4,23 | – |

Кафедра фармацевтической химии

Поступило 28.10.2004

ЛИТЕРАТУРА

1. Brodde O.E. – *Pharmacol. Rev.*, 1991, v. 43, p. 203.
2. Борисова Л.Н., Глазман О.М., Исмаилов Ш.И. – *Хим. фарм. ж.*, 1989, т. 1, с. 41.
3. Пат. 3337628 (1967). США, С.А. 1965, v. 63, № 6933.
4. Вартанян Р.С., Адамян Э.А., Шейранян М.А. – *Хим. ж. Армении*, 2003, т. 56, № 3, с. 87.
5. Адамян Э.А., Шейранян М.А., Гюльбудагян А.Л., Сагян А.С., Аветисян А.А. – *Хим. ж. Армении*, 2004, т. 57, № 3, с.56.
6. McKillop A., Fiaud J. C., Hug R.P. – *Tetrahedron*, 1974, v. 30, p. 1379.

Է. Ա. ԱԴԱՄՅԱՆ

II. ԱՍԻՆԱԹԹՎԱՅԻՆ ՖՐԱԳՄԵՆՏ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆՈՐ 1-ՆԱՎԹՕ-ՕԵՍԻ-3-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՍԻՆԱՊՐՈՊԱՆՈԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ամփոփում

1,2-Էպօքսի-3-նավթօքսիպրոպանի և որոշ α - և β -ամինաթթուների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են համապատասխան 1-նավթօքսի-3-տեղակալված ամինապրոպանոլները: Այդ նպատակով ամինաթթուները վերածվել են նատրիումական աղերի, և ռեակցիան հեշտ ընթանում է համաձայն Կրասուսկու կանոնի:

E. A. ADAMYAN

II. SYNTHESIS OF 1-NAPHTHOXY-3-SUTURATED AMINAPROPANOL, WHICH CONTAIN FRAGMENT OF AMINOACIDS

Summary

As a continuation of our investigations in the field of creation of potential β -adrenoblockers, the method for realization of interaction of 1,2-epoxy-3-naphthoxypropane with some α - and β -aminoacids has been developed and proposed.

In particular the aminoacids don't react with epoxides, as they are in the form of internal salts. For the purpose of realization the interaction with some α - and β -aminoacids, they were transformed into their sodium salt, which easily interact with an epoxides according to Krasusky's rule. As a result N-(naphthoxy-2-hydroxypropil) aminoacids were obtained.