

Химия

УДК 547.435; 615.40:54

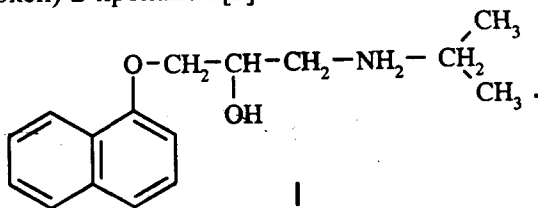
Э. А. АДАМЯН

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 аминопропанолаы. 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].

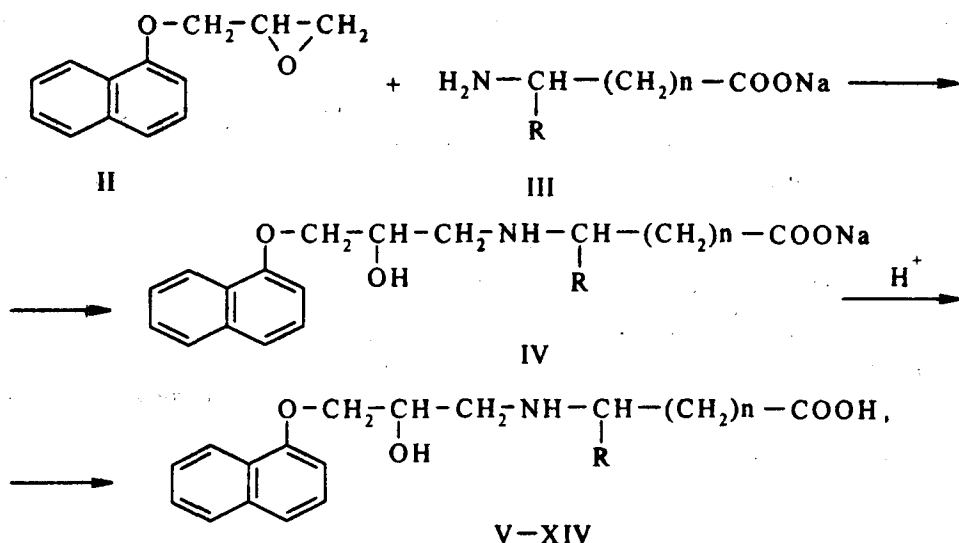
Данная работа преследует цель – введение в структуру пропранолола фрагментов α - и β -аминокислот. Введение родственного организму аминокислотного фрагмента в структуру традиционно известных адреноблокаторов могло бы привести к соединениям с большей активностью и продолжительностью действия.

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 искомых 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—iC₄H₉, 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 (0,005моль) глицина добавляют раствор 0,2г (0,005моль) NaOH в 5мл H₂O. К полученному раствору добавляют 1г (0,005моль) 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}=177–179°C.

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).

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. Варгания 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., Сагнян 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. ԱՄԻՆԱԹԹՎԱՅԻՆ ՖՐԱԳՄԵՆՏ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆՈՐ 1-ՆԱՎԹ-ՕԵՍԻ-3-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՄԻՆԱՊՐՈՊԱՆՈԼՆԵՐԻ 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 AMINAPROPANOLES, WHICH CONTAIN FRAGMENT OF AMINOACIDS

Summary

As a continuation of our investigations in the field of creation of potential β -adrenoblokera, 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-hydroxypropyl) aminoacids were obtained.