

СИНТЕЗ, ПРЕПАРАТИВНОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ИЗОМЕРОВ И СВОЙСТВА 2-(2-(ДИАЛКИЛАМИНО)ЭТИЛАМИНО)ЭТАНОЛОВ АРИЛАЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

Д.К. Хоанг[@], аспирант, Е.Я. Борисова, профессор, Н.Ю. Борисова, ассистент, А.В. Крылов*, доцент, Н.А. Данилкин, студент, А.Г. Самохин, студент

Кафедра органической химии им. И.Н. Назарова,

**Кафедра физической химии им. Я.К. Сыркина,*

*Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий),
Москва, 119571 Россия*

@Автор для переписки, e-mail: quanghoang1510@gmail.com

Разработан препаративный метод синтеза 2-(2-(диалкиламино)этиламино)этанолов, основанный на раскрытии окиси стирола избытком N,N-дизамещенных этилендиаминов, где алкил – производные алканового, пиперидинового и морфолинового ряда. Показано, что раскрытие оксиранового цикла окиси стирола под действием диаминов в изопропиловом спирте при комнатной температуре осуществляется преимущественно по правилу Красуского по связи между атомом кислорода и менее замещенным атомом углерода, с преобладанием до 82% вторичного диаминоспирта. Установлено, что разделение продуктов ректификацией или перекристаллизацией не позволяет получить чистые изомеры. Для получения чистых продуктов смесь изомеров переводили сухим HCl в дигидрохлориды в среде диоксана и диэтилового эфира. Полученная смесь дигидрохлоридов диаминоспиртов была разделена на чистые продукты методом дробной перекристаллизации из смешанных растворителей. Чистые 2-(2-(диалкиламино)этиламино)-1-фенилэтанолы и 2-(2-(диалкиламино)этиламино)-2-фенилэтанолы получены последующим подщелачиванием растворов дигидрохлоридов диаминоспиртов водным раствором NaOH. Строение диаминоспиртов подтверждено данными ИК-, ¹H- и ¹³C-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: синтез, окись стирола, раскрытие цикла, этилендиамин, диаминоспирт.

SYNTHESIS, PREPARATIVE SEPARATION OF STRUCTURE ISOMERS AND PROPERTIES OF 2-(2-(DIALKYLAMINO)ETHYLAMINO)ETHANOLS OF ARYLALIPHATIC SERIES

D.Q. Hoang[@], E.Ya. Borisova, N.Yu. Borisova, A.V. Krylov, N.A. Danilkin, A.G. Samokhin

*Moscow Technological University (Institute of Fine Chemical Technologies),
Moscow, 119571 Russia*

@Corresponding author e-mail: quanghoang1510@gmail.com

A method for the synthesis of 2-(2-(dialkylamino)ethylamino)ethanols based on the epoxide ring opening in styrene oxide by N,N-disubstituted ethylenediamines was developed. It is shown that the opening of the oxirane ring by diamines in 2-propanol at room temperature occurs mainly according to the Krasusky rule at the bond between the oxygen atom and the less substituted carbon atom. A mixture of two products with the predominance of the secondary diamino alcohol up to 82% was obtained. It was found that the separation of the products by distillation or recrystallization does not allow obtaining pure isomers. The mixture of isomers was converted into

dihydrochlorides by dry HCl in dioxane and diethyl ether. Pure 2-(2-(dialkylamino)ethylamino)-1-phenylethanols and 2-(2-(dialkylamino)ethylamino)-2-phenylethanols were separated by the first fractional recrystallization of a mixture of diaminoalcohol dihydrochlorides from a mixed solvent followed by alkalization of the products with an aqueous sodium hydroxide solution. The diamino alcohols were characterized by FT-IR, ¹H- and ¹³C-NMR and HRMS-ESI.

Keywords: synthesis, styrene oxide, ring opening, ethylenediamine, diamino alcohols.

Введение

Аминоспирты и их синтетические аналоги занимают важное место в арсенале современных лекарственных средств благодаря своим двум функциональным группам. Известны многочисленные примеры выделения природных и синтеза фармакологически активных соединений со структурными фрагментами аминоспиртов [1–5]. Проявляющие различную активность аминоспирты и их производные по гидроксильной группе и атому азота включены в число действующих лекарственных средств [6].

Антиаритмическая активность – одно из наиболее важных свойств этих соединений, поскольку аритмия может приводить к опасным осложнениям при патологии сердца и сосудов, а также может стать причиной внезапной смерти [7–15]. Предыдущими исследованиями [16] показано, что антиаритмическое действие бифункциональных аминокамидов определяется расстоянием между функциональными группами. В случаях, когда расстояние между концевыми группами соответствует расстоянию между полярными областями рецептора, соединения проявляют наибольшую активность. В связи с этим актуальной задачей является разработка методов синтеза новых арилалифатических аминоспиртов, а также новых эффективных и малотоксичных лекарственных средств для лечения нарушений сердечного ритма на их основе.

Известным способом синтеза аминоспиртов является нуклеофильное раскрытие эпоксидов аминами [17–27].

Данная работа предпринята в продолжение и развитие исследований по синтезу высокоэффективных биологически активных диаминоспиртов арилалифатического ряда [28, 29].

Был разработан способ получения чистых изомеров 2-(2-(диалкиламино)этиламино)этанолов арилалифатического ряда, содержащих вторичную аминогруппу.

Результаты и их обсуждение

Арилалифатические 2-(2-(диалкиламино)этиламино)этанола 5–7 представляются перспективными для синтеза соединений, содержащих фармакофорные амидную и сложноэфирную группы, поскольку их производные по амино- и гидроксильной группе являются потенциальными антиаритмиками.

Для получения арилалифатических 2-(2-(диалкиламино)этиламино)этанола 5–7 нами предложена реакция раскрытия окиси стирола *N,N*-дизамещенными этилендиаминами 2–4. С целью получения вторичных диаминоспиртов, для проведения последующих реакций, раскрытие окиси стирола было проведено в определенных условиях (температура, растворитель, соотношение реагентов), влияющих на региоселективность реакции, которые были подобраны ранее [30, 31].

Известно, что раскрытие оксиранового цикла окиси стирола под действием аминов осуществляется преимущественно по правилу Красуского по связи между атомом кислорода и менее замещенным углеродным атомом с образованием, как правило, смеси первичного и вторичного аминоспиртов. Аналогичный результат был получен нами при использовании *N,N*-дизамещенных этилендиаминов 2–4 (схема 1).

Установлено, что раскрытие окиси стирола *N,N*-дизамещенными этилендиаминами 2–4 в соотношении 1 : 1.5 в изопропиловом спирте при комнатной температуре в течение 8 ч, в основном, подчиняется правилу Красуского с образованием преимущественно до ~77–82% 2-(2-(диалкиламино)этиламино)-1-фенилэтанола 5А–7А. Изменение природы алкильных групп у замещенного атома азота в *N,N*-дизамещенных этилендиамин в ряду: NR₂ = N(C₂H₅)₂, NC₅H₁₀ (пиперидино), NC₄H₈O (морфолино) практически не влияло на соотношение изомерных продуктов.

Ранее было установлено, что разделение продуктов ректификацией или перекристаллизацией не позволяет получить чистые изомеры.

После окончания синтеза из реакционной смеси на роторном испарителе удалили растворитель и непрореагировавшие исходные вещества, получив 91–95% смеси продуктов (А + В) 2-(2-(диалкиламино)этиламино)-1-фенилэтанола 5А–7А и 2-(2-(диалкиламино)этиламино)-2-фенил-1-этанола 5В–7В. Соотношение А/В определяли методом ¹H-ЯМР-спектроскопии для сигналов СНОН продукта А и сигналов СН₂ОН продукта В в CDCl₃ с учетом количества резонирующих протонов области 3.5–4.7 м.д.

При перекристаллизации продуктов (6А + 6В) и (7А + 7В) из петroleйного эфира были получены смеси исходных изомеров без изменения соотношения А/В.

В данной работе был разработан способ разделения изомеров через перекристаллизацию ди-

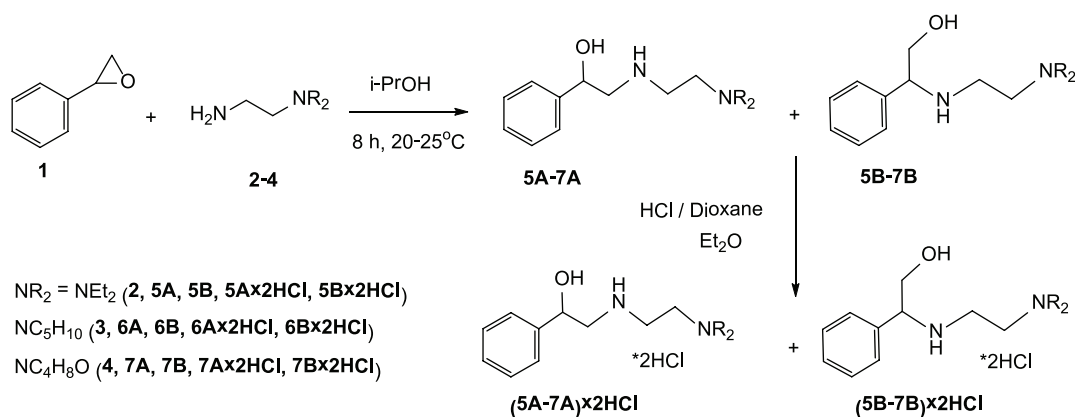


Схема 1

гидрохлоридов диаминоспиртов из смеси этанола и ацетона. Перекристаллизацией смесей дигидрохлоридов $(5A-7A) \cdot 2HCl + (5B-7B) \cdot 2HCl$ получали 2-(2-(диалкиламино)этиламино)-1-фенил-1-этанола $(5A-7A) \cdot 2HCl$ с выходами 39–45% (в расчете на соединение 1).

Из фильтратов $(6A-7A) \cdot 2HCl + (6B-7B) \cdot 2HCl$ отгоняли растворитель, остаток растворяли в воде, при подщелачивании раствора NaOH были получены исходные смеси изомеров. Из полученной смеси изомеров после перекристаллизации из смеси растворителей петролейный эфир – этилацетат (5 : 2) получили чистые кристаллы 2-(2-пиперидиноэтиламино)-2-фенилэтанола **6B** (выход 6%, в расчете на соединение 1) и 2-(2-морфолиноэтиламино)-2-фенилэтанола **7B** (выход 11%, в расчете на соединение 1).

Подщелачиванием водных растворов дигидрохлоридов $(5A-7A) \cdot 2HCl$ водным раствором NaOH были получены основания **5A-7A** с выходами 96–98%.

Строение диаминоспиртов подтверждено данными ИК-, 1H - и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Выводы

На основании проведенного исследования выбраны оптимальные условия проведения синтеза смеси изомеров 2-(2-(диалкиламино)этиламино)-этанола, основанного на раскрытии окиси стирола избытком *N,N*-дизамещенных этилендиаминов, где алкил – производные алканового, пиперидинового и морфолинового ряда.

Подобраны условия и разработан способ разделения смеси изомеров на чистые изомерные продукты путем перевода их в дигидрохлориды обработкой сухим HCl в среде диоксана и диэтилового эфира с последующей дробной перекристаллизацией в смешанных растворителях различной полярности.

Экспериментальная часть

Растворители были очищены и высушены согласно стандартным методикам. Для ТСХ использовали Silufol UV-254 «Kavalier» (Чехия). Система элюентов для ТСХ: ацетон (А), этанол (Б). Детекцию пятен осуществляли в парах иода. Температуры плавления были определены при помощи прибора «Buchie MP-250» (Швейцария). ИК-спектры регистрировали на приборе «BrukerVector 22» (США); образцы готовили в вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометрах «BrukerDPX-300» (США), при соответствующих рабочих частотах 300.13 МГц (1H); 75 МГц (^{13}C). Спектры регистрировали в импульсном режиме с накоплением и Фурье-преобразованием спектра в дейтерохлороформе $CDCl_3$, дейтеродиметилсульфоксиде $DMSO-d_6$. Внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры регистрировали методом HRMS-ESI, растворитель MeOH, температура системы напуска 20°C на масс-спектрометре «LTQ OrbitrapXLTM» (США). Элементный анализ проводили на приборе «FLASH EA 1112» (Италия).

Дигидрохлорид 2-(2-(диэтиламино)этиламино)-1-фенилэтанола $(5A \cdot 2HCl)$. К раствору 4 г (0.0333 моль) окиси стирола (1) в 30 мл изопропилового спирта добавляли 5.8 г (0.05 моль) *N,N*-диэтилэтилендиамина (2). Реакционную смесь перемешивали 8 ч при комнатной температуре. Протекание химической реакции контролировали ТСХ (система А). После этого из реакционной смеси на роторном испарителе удаляли растворитель и непрореагировавшие исходные вещества. Получено 7.43 г (94.5%) смеси продуктов 2-(2-(диэтиламино)этиламино)-1-фенилэтанола (5A) и 2-(2-(диэтиламино)этиламино)-2-фенилэтанола (5B) в соотношении 5A : 5B = 80 : 20. Смесь продуктов 5A и 5B растворили в 100 мл диэтилового эфира и обработали насыщенным раствором HCl/диоксан до значения pH 2. Выпавший осадок отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром (3×30 мл), затем перекристаллизовали из смеси этанола и ацетона (3 : 5). Получили 4.42 г (43%, в расчете на соединение 1) дигидрохлорида 2-(2-(ди-

этиламино)этиламино)-1-фенилэтанола (**5A**×2HCl). Т.пл. 181–183°C. R_f 0.22 (Б). Найдено, %: С 54.27; Н 8.50; N 9.05. $C_{14}H_{26}N_2OCl_2$. Вычислено, %: С 54.37; Н 8.47; N 9.06. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3387 (ν_{OH}), 2695–2416 (ν_{NH^+}). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., DMSO- d_6): 11.23 (с, 1H, HN⁺), 10.08 (с, 1H, HN⁺), 9.34 (с, 1H, HN⁺), 7.40–7.28 (м, 5H, Ph), 6.26 (с, 1H, OH), 5.06 (дд, ³J = 2.2, ³J = 10.0 Гц, 1H, CH), 3.49 (м, 4H, 2CH₂N), 3.17–3.02 (м, 6H, 3CH₂N), 1.26 (т, ³J = 6.6 Гц, 6H, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д., DMSO- d_6): 141.61 (С, Ph), 128.38 (2C_m, Ph), 127.79 (C_p, Ph), 125.87 (2C_o, Ph), 68.12 (CH), 53.60 (CH₂N), 46.80 (2CH₂N, N(C₂H₅)₂), 45.65 (CH₂N), 40.76 (CH₂N), 8.48 (2CH₃). Масс-спектр, m/z : вычислено для [C₁₄H₂₄N₂O + H]⁺ 237.1967, найдено 237.1958.

2-(2-(Диэтиламино)этиламино)-1-фенилэтанол (5A). Для получения основания **5A** к раствору 4.0 г (0.013 моль) дигидрохлорида 2-(2-диэтиламино)этиламино)-1-фенилэтанола (**5A**×2HCl) в 15 мл H₂O приливали 20% раствор NaOH до значения pH 12. Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл), затем органической слой промыли насыщенным водным раствором NaCl (3×15 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя получили 2.96 г 2-(2-(диэтиламино)этиламино)-1-фенилэтанола (**5A**) в виде желто-белого масла, которое впоследствии закристаллизовалось. Выход 97%. Т.пл. 54–56°C. R_f 0.27 (Б). Найдено, %: С 70.94; Н 10.42; N 11.80. $C_{14}H_{24}N_2O$. Вычислено, %: С 71.14; Н 10.23; N 11.85. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3294–3062 (ν_{OH} и ν_{NH}). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., CDCl₃): 7.40–7.31 (м, 4H, Ph), 7.29–7.23 (м, 1H, Ph), 4.72 (дд, ³J = 3.5, ³J = 9.2 Гц, 1H, CH), 3.12 (с, широкий, 2H, NH + OH), 2.88 (дд, ³J = 3.5, ²J = 12.3 Гц, 1H, H_A в CHCH₂), 2.80–2.65 (м, 3H, CH₂N + H_B в CHCH₂), 2.55 (м, 6H, 3CH₂N), 1.02 (т, ³J = 7.2 Гц, 6H, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д., CDCl₃): 142.59 (С, Ph), 127.80 (2C_m, Ph), 126.81 (C_p, Ph), 125.37 (2C_o, Ph), 71.27 (CH), 56.92 (CH₂N), 52.24 (CH₂N), 46.47 (2CH₂N, N(C₂H₅)₂), 46.11 (CH₂N), 11.11 (2CH₃).

Дигидрохлорид 2-(2-пиперидиноэтиламино)-1-фенилэтанола (6A×2HCl) получили аналогично соединению **5A**×2HCl из 3.6 г (0.03 моль) окиси стирола (**1**) и 5.8 г (0.045 моль) 2-пиперидиноэтиламина (**3**). Получено 6.9 г (93%) смеси продуктов 2-(2-пиперидиноэтиламино)-1-фенилэтанола (**6A**) и 2-(2-пиперидиноэтиламино)-2-фенилэтанола (**6B**) в соотношении **6A** : **6B** = 77 : 23. Смесь продуктов **6A** и **6B** растворили в 100 мл диэтилового эфира и обработали насыщенным раствором HCl/диоксан до значения pH 2. Выпавший осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром (3×30 мл) и перекристаллизовали из смеси этанола и ацетона (3 : 5). Получили 3.8 г (39%, в расчете на соединение **1**) дигидрохлорида 2-(2-пиперидиноэтиламино)-1-фе-

нилэтанола (**6A**×2HCl). Т.пл. 171–173°C. R_f 0.45 (Б). Найдено, %: С 55.92; Н 7.90; N 8.91. $C_{15}H_{26}N_2OCl_2$. Вычислено, %: С 56.07; Н 8.16; N 8.72. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3391 (ν_{OH}), 2658–2414 (ν_{NH^+}). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., DMSO- d_6): 10.90 (с, 1H, HN⁺), 9.91 (с, 1H, HN⁺), 9.31 (с, 1H, HN⁺), 7.42–7.30 (м, 5H, Ph), 6.26 (с, 1H, OH), 5.05 (дд, ³J = 2.2, ³J = 10.5 Гц, 1H, CH), 3.48 (м, 6H, 2CH₂N + 2H_a в NC₅H₁₀), 3.22–2.96 (м, 4H, CH₂N + 2H_a в NC₅H₁₀), 1.81–1.42 (м, 6H, 4H_b + 2H_γ, NC₅H₁₀). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д., DMSO- d_6): 141.64 (С, Ph), 128.36 (2C_m, Ph), 127.79 (C_p, Ph), 125.89 (2C_o, Ph), 68.14 (CH), 53.50 (CH₂N), 52.44 (2C_α, NC₅H₁₀), 51.55 (CH₂N), 40.95 (CH₂N), 22.28 (2C_β, NC₅H₁₀), 21.11 (C_γ, NC₅H₁₀). Масс-спектр, m/z : вычислено для [C₁₅H₂₄N₂O + H]⁺ 237.1967, найдено 237.1958.

2-(2-Пиперидиноэтиламино)-1-фенилэтанол (6A) получен аналогично соединению **5A** из 3.0 г (0.0093 моль) дигидрохлорида 2-(2-пиперидиноэтиламино)-1-фенилэтанола (**6A**×2HCl). Выход 2.27 г (98%). Т.пл. 59–60°C. R_f 0.33 (Б). Найдено, %: С 72.43; Н 9.88; N 11.45. $C_{15}H_{24}N_2O$. Вычислено, %: С 72.54; Н 9.74; N 11.28. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3308–3060 (ν_{OH} и ν_{NH}). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., CDCl₃): 7.40–7.32 (м, 4H, Ph), 7.29–7.23 (м, 1H, Ph), 4.70 (дд, ³J = 3.5, ³J = 9.2 Гц, 1H, CH), 3.11 (с, широкий, 2H, NH + OH), 2.91 (дд, ³J = 3.5, ²J = 12.5 Гц, 1H, H_A в CHCH₂), 2.78 (м, 3H, CH₂N + H_B в CHCH₂), 2.51–2.38 (м, 6H, 3CH₂N), 1.59 (м, 4H, H_β, NC₅H₁₀), 1.44 (м, 2H, H_γ, NC₅H₁₀). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д., CDCl₃): 141.98 (С, Ph), 127.19 (2C_m, Ph), 126.18 (C_p, Ph), 124.77 (2C_o, Ph), 70.75 (CH), 57.61 (CH₂N), 56.20 (CH₂N), 53.58 (2C_α, NC₅H₁₀), 44.75 (CH₂N), 24.73 (2C_β, NC₅H₁₀), 23.27 (C_γ, NC₅H₁₀).

2-(2-Пиперидиноэтиламино)-2-фенилэтанол (6B). Из маточного раствора, полученного после выделения продукта **6A**×2HCl, удалили растворитель, остаток растворили в воде (50 мл) и к раствору приливали 20% раствор NaOH до значения pH 12. Экстрагировали органическую часть из водного раствора дихлорметаном (3×30 мл), затем органический слой промыли насыщенным водным раствором NaCl (3×15 мл) и высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель упарили, остаток перекристаллизовали из смеси этилацетата и петролейного эфира (2 : 5), получили 0.45 г 2-(2-пиперидиноэтиламино)-2-фенилэтанола (**6B**) (6%, в расчете на соединение **1**). Т.пл. 117–118°C. R_f 0.22 (Б). Найдено, %: С 72.62; Н 9.65; N 11.48. $C_{15}H_{24}N_2O$. Вычислено, %: С 72.54; Н 9.74; N 11.28. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3267–3064 (ν_{OH} и ν_{NH}). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., CDCl₃): 7.37–7.24 (м, 5H, Ph), 3.76 (дд, ³J = 4.2, ³J = 8.7 Гц, 1H, CH), 3.69 (дд, ³J = 4.2, ²J = 10.5 Гц, 1H, H_A в CHCH₂), 3.55 (дд, ³J = 8.7, ²J = 10.5 Гц, 1H, H_B в CHCH₂), 2.75–2.45 (м, широкий, 10H, NH + OH + 4CH₂N), 1.57 (м, 4H, H_β, NC₅H₁₀), 1.43 (м, 2H, H_γ, NC₅H₁₀). Спектр ЯМР

^{13}C (δ , м.д., CDCl_3): 140.19 (C, Ph), 127.38 (2C_m , Ph), 126.28 (C_p , Ph), 126.06 (2C_o , Ph), 65.65 (CH_2OH), 63.51 (CH), 57.42 (CH_2N), 53.40 (2C_a , NC_5H_{10}), 42.74 (CH_2N), 24.73 (2C_b , NC_5H_{10}), 23.30 (C_r , NC_5H_{10}). Масс-спектр, m/z : вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ 249.1967, найдено 249.1951.

Дигидрохлорид 2-(2-морфолиноэтиламино)-1-фенилэтанола (7A×2HCl). Получен аналогично соединению **5A**×**2HCl** из 4.8 г (0.04 моль) окиси стирола (**1**) и 7.8 г (0.06 моль) 2-морфолиноэтиламина (**4**). Получено 9.1 г (91%) смеси продуктов 2-(2-морфолиноэтиламино)-1-фенилэтанола (**7A**) и 2-(2-морфолиноэтиламино)-2-фенилэтанола (**7B**) в соотношении **7A** : **7B** = 82 : 18. Смесь продуктов **7A** и **7B** растворили в 130 мл диэтилового эфира и обработали насыщенным раствором HCl/диоксан до значения pH 2. Выпавший осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром (3×30 мл) и перекристаллизовали из смеси этанола и ацетона (2 : 5). Получили 5.8 г (45%, в расчете на соединение **1**) дигидрохлорида 2-(2-морфолиноэтиламино)-1-фенилэтанола (**7A**×**2HCl**). Т.пл. 200–202°C. R_f 0.5 (Б). Найдено, %: C 51.90; H 7.51; N 8.64. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$. Вычислено, %: C 52.02; H 7.48; N 8.67. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3242 (ν_{OH}), 2728–2405 (ν_{NH^+}). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., ДМСО- d_6): 11.67 (с, 1H, HN^+), 9.53 (с, 1H, HN^+), 9.35 (с, 1H, HN^+), 7.42–7.27 (м, 5H, Ph), 6.23 (с, 1H, OH), 5.06 (дд, $^3J = 2.1$, $^3J = 10.2$ Гц, 1H, CH), 3.94 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$), 3.56 (м, 6H, $3\text{CH}_2\text{N}$), 3.23–3.02 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., ДМСО- d_6): 141.62 (C, Ph), 128.36 (2C_m , Ph), 127.78 (C_p , Ph), 125.88 (2C_o , Ph), 68.11 (CH), 63.15 ($2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$), 53.46 (CH_2N), 51.42 (CH_2N), 51.37 ($2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$), 40.53 (CH_2N). Масс-спектр, m/z : вычислено

для $[\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 251.1760, найдено 251.1751.

2-(2-Морфолиноэтиламино)-1-фенилэтанола (7A). Получен аналогично соединению **5A** из 3.23 г (0.01 моль) дигидрохлорида 2-(2-морфолиноэтиламино)-1-фенилэтанола (**7A**×**2HCl**). Выход 2.4 г (96%). Т.пл. 58.5–59.5°C. R_f 0.25 (Б). Найдено, %: C 67.32; H 8.50; N 11.21. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.17; H 8.86; N 11.19. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3306–3077 (ν_{OH} и ν_{NH}). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3): 7.40–7.31 (м, 4H, Ph), 7.29–7.24 (м, 1H, Ph), 4.72 (дд, $^3J = 3.6$, $^3J = 9.0$ Гц, 1H, CH), 3.66 (т, $^3J = 4.7$ Гц, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$), 3.09 (с, широкий, 2H, NH + OH), 2.86 (дд, $^3J = 3.6$, $^2J = 12.3$ Гц, 1H, H_A в CHCH_2), 2.82–2.68 (м, 3H, $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_B$ в CHCH_2), 2.53–2.36 (м, 6H, $3\text{CH}_2\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3): 142.46 (C, Ph), 127.84 (2C_m , Ph), 126.91 (C_p , Ph), 125.35 (2C_o , Ph), 71.48 (CH), 66.41 ($2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$), 57.70 (CH_2N), 56.72 (CH_2N), 53.14 ($2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$), 45.05 (CH_2N).

2-(2-Морфолиноэтиламино)-2-фенилэтанола (7B) получен аналогично соединению **6B**. Выход 1.1 г (11%, в расчете на соединение **1**). Т.пл. 107–108°C. R_f 0.49 (Б). Найдено, %: C 67.20; H 8.72; N 11.15. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.17; H 8.86; N 11.19. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3264–3075 (ν_{OH} и ν_{NH}). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3): 7.38–7.25 (м, 5H, Ph), 3.77–3.67 (м, 6H, $2\text{CH}_2\text{O}$ в $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O} + \text{CH} + \text{H}_A$ в CHCH_2), 3.61 (дд, $^3J = 8.6$, $^2J = 10.2$ Гц, 1H, H_B в CHCH_2), 2.72–2.415 (м, широкий, 6H, NH + OH + $2\text{CH}_2\text{N}$), 2.37 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3): 140.55 (C, Ph), 128.08 (2C_m , Ph), 127.08 (C_p , Ph), 126.62 (2C_o , Ph), 66.45 ($2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$), 66.20 (CH_2OH), 64.14 (CH), 57.67 (CH_2N), 53.03 ($2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$), 42.88 (CH_2N). Масс-спектр, m/z : вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 251.1760, найдено 251.1777.

Список литературы:

1. Bergmeier S.C. The synthesis of vicinal amino alcohols // Tetrahedron. 2000. V. 56. № 17. P. 2561–2576.
2. Ram C.V.S. Beta-blockers in hypertension // Am. J. Cardiol. 2010. V. 106. № 12. P. 1819–1825.
3. DiNicolantonio J.J., Fares H., Niazi A.K., Chatterjee S., D'Ascenzo F., Cerrato E., Biondi-Zoccai G., Lavie C.J., Bell D.S., O'Keefe J.H. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature // Open Heart. 2015. V. 2. № 1. P. e000230.
4. Johannes C.W., Visser M.S., Weatherhead G.S., Hoveyda. A.H. Zr-Catalyzed kinetic resolution of allylic ethers and Mo-catalyzed chromene formation in synthesis. Enantioselective total synthesis of the antihypertensive agent (S,R,R,R)-neбиволол // J. Am. Chem. Soc. 1998. V. 120. № 33. P. 8340–8347.
5. Wright J.L., Gregory T.F., Heffner T.G., Mackenzie R.G., Pugsley T.A., Meulen S.V., Wise L.D. Discovery of selective dopamine D4 receptor antagonists: 1-aryloxy-3-(4-aryloxypiperidinyl)-2-propanols // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997. V. 7. № 11. P. 1377–1380.

References:

1. Bergmeier S.C. The synthesis of vicinal amino alcohols // Tetrahedron. 2000. V. 56. № 17. P. 2561–2576.
2. Ram C.V.S. Beta-blockers in hypertension // Am. J. Cardiol. 2010. V. 106. № 12. P. 1819–1825.
3. DiNicolantonio J.J., Fares H., Niazi A.K., Chatterjee S., D'Ascenzo F., Cerrato E., Biondi-Zoccai G., Lavie C.J., Bell D.S., O'Keefe J.H. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature // Open Heart. 2015. V. 2. № 1. P. e000230.
4. Johannes C.W., Visser M.S., Weatherhead G.S., Hoveyda. A.H. Zr-Catalyzed kinetic resolution of allylic ethers and Mo-catalyzed chromene formation in synthesis. Enantioselective total synthesis of the antihypertensive agent (S,R,R,R)-neбиволол // J. Am. Chem. Soc. 1998. V. 120. № 33. P. 8340–8347.
5. Wright J.L., Gregory T.F., Heffner T.G., Mackenzie R.G., Pugsley T.A., Meulen S.V., Wise L.D. Discovery of selective dopamine D4 receptor antagonists: 1-aryloxy-3-(4-aryloxypiperidinyl)-2-propanols // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997. V. 7. № 11. P. 1377–1380.

6. Mashkovskij M.D. Lekarstvennyye sredstva. M.: Novaya volna. 2002. T. 1. 608 c. T. 2. 539 c.
7. Frumin H., Kerin N.Z., Rubenfire M. Classification of antiarrhythmic drugs // J. Clin. Pharmacol. 1989. V. 29. № 5. P. 3387–3394.
8. Schenone S., Bruno O., Ranise A., Bondavalli F., Filippelli W., Falcone G., Rinaldi B. O-[2-Hydroxy-3-(dialkylamino)propyl]ethers of (+)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one oxime (camphor oxime) with analgesic and antiarrhythmic activities // Farmaco. 2000. V. 55. № 6-7. P. 495–498.
9. Vos M., Golitsyn S., Stangl K., Ruda M., Van W.L., Harry J., Perry K., Touboul P., Steinbeck G., Wellens H. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation // Heart. 1998. V. 79. № 6. P. 568–575.
10. Lenz T.L., Hilleman D.E. Dofetilide, a new class III antiarrhythmic agent // Pharmacotherapy. 2000. V. 20. № 7. P. 776–786.
11. Singh B.N. β -Adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory compounds: An overview // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2005. V. 10. № 4. P. S3–S14.
12. Woosley L.W. Antiarrhythmic drugs // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1991. V. 31. P. 427–455.
13. Walker M.J.A. Antiarrhythmic drug research // Br. J. Pharmacol. 2006. V. 147. P. S222–S231.
14. Ву Х.Ш., Борисова Н.Ю., Афанасьева Е.Ю., Фомичева Г.А., Колобова Т.П., Борисова Е.Я. Синтез и свойства (\pm)-*транс*-2-диалкиламиноэтиламиноциклогексанов // Вестник МИТХТ. 2008. Т. 3. № 2. С. 89–93.
15. Иванова А.И., Борисова Е.Я., Борисова Н.Ю., Хоанг Д.К., Арзамасцев Е.В. Синтез и биологическая активность арилгетералифатических аминоксидов // Тонкие химические технологии. 2015. Т. 10. № 1. С. 45–49.
16. Борисова Е.Я., Черкашин М.И., Комаров В.М., Копытин В.С., Лукашова Л.А., Ван С. Взаимосвязь между биологической активностью и конформационными характеристиками жирно-ароматических аминоксидов // Доклады академии наук СССР. 1990. Т. 314. № 2. С. 576–579.
17. Saddique F.A., Zahoor A.F., Faiz S., Naqvi S.A.R., Usman M., Ahmad M. Recent trends in ring opening of epoxides by amines as nucleophiles // Synth. Commun. 2016. V. 46. № 10. P. 831–868.
18. Wang C., Luo L., Yamamoto H. Metal-catalyzed directed regio- and enantioselective ring-opening of epoxides // Acc. Chem. Res. 2016. V. 49. № 2. P. 193–204.
19. Chakraborti A.K., Kondaskar A. $ZrCl_4$ as a new and efficient catalyst for the opening of epoxide rings by amines // Tetrahedron Lett. 2003. V. 44. № 45. P. 8315–8319.
20. Azini N., Saidi M.R. Highly chemoselective addition of amines to epoxides in water // Org. Lett. 2005. V. 7. № 17. P. 3649–3651.
21. Wei S.W., Stingl K.A., Weiss K.M., Tsogoeva
6. Mashkovskij M.D. Lekarstvennyye sredstva [Medical compounds]. M.: Novaya volna. 2002. V. 1. 608 p. V. 2. 539 p. (in Russ.).
7. Frumin H., Kerin N.Z., Rubenfire M. Classification of antiarrhythmic drugs // J. Clin. Pharmacol. 1989. V. 29. № 5. P. 3387–3394.
8. Schenone S., Bruno O., Ranise A., Bondavalli F., Filippelli W., Falcone G., Rinaldi B. O-[2-Hydroxy-3-(dialkylamino)propyl]ethers of (+)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one oxime (camphor oxime) with analgesic and antiarrhythmic activities // Farmaco. 2000. V. 55. № 6-7. P. 495–498.
9. Vos M., Golitsyn S., Stangl K., Ruda M., Van W.L., Harry J., Perry K., Touboul P., Steinbeck G., Wellens H. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation // Heart. 1998. V. 79. № 6. P. 568–575.
10. Lenz T.L., Hilleman D.E. Dofetilide, a new class III antiarrhythmic agent // Pharmacotherapy. 2000. V. 20. № 7. P. 776–786.
11. Singh B.N. β -Adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory compounds: An overview // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2005. V. 10. № 4. P. S3–S14.
12. Woosley L.W. Antiarrhythmic drugs // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1991. V. 31. P. 427–455.
13. Walker M.J.A. Antiarrhythmic drug research // Br. J. Pharmacol. 2006. V. 147. P. S222–S231.
14. Vu H.S., Borisova N.Yu., Afanac'eva E.Yu., Fomicheva G.A., Kolobova T.P., Borisova E.Ya. Synthesis and properties of (\pm)-*транс*-2-dialkylaminoethylaminocyclohexanes // Vestnik MITHT (Fine Chemical Technologies). 2008. V. 3. № 2. P. 89–93 (in Russ.).
15. Ivanova A.I., Borisova E.Ya., Borisova N.Yu., Hoang D.Q., Arzamastsev E.V. Synthesis and biological activity of arylheteraaliphatic amino amides // Tonkie khimicheckie tekhnologii (Fine Chemical Technologies). 2015. V. 10. № 1. P. 45–49 (in Russ.).
16. Borisova E.Ya., Cherkasin M.I., Komarov V.M., Kopytin V.S., Lukashova L.A., Van S. The relationship between the biological activity and conformational characteristics of fatty aromatic aminoamides // Doklady akademii nauk SSSR [Proceedings of the Russian Academy of Sciences]. 1990. V. 314. № 2. P. 576–579 (in Russ.).
17. Saddique F.A., Zahoor A.F., Faiz S., Naqvi S.A.R., Usman M., Ahmad M. Recent trends in ring opening of epoxides by amines as nucleophiles // Synth. Commun. 2016. V. 46. № 10. P. 831–868.
18. Wang C., Luo L., Yamamoto H. Metal-catalyzed directed regio- and enantioselective ring-opening of epoxides // Acc. Chem. Res. 2016. V. 49. № 2. P. 193–204.
19. Chakraborti A.K., Kondaskar A. $ZrCl_4$ as a new and efficient catalyst for the opening of epoxide rings by amines // Tetrahedron Lett. 2003. V. 44. № 45. P. 8315–8319.
20. Azini N., Saidi M.R. Highly chemoselective addition of amines to epoxides in water // Org. Lett. 2005. V. 7. № 17. P. 3649–3651.
21. Wei S.W., Stingl K.A., Weiss K.M., Tsogoeva

- S.B. Bifunctional organocatalysis with N-formyl-L-proline: A novel approach to epoxide ring opening and sulfide oxidation // *Synlett*. 2010. V. 5. № 5. P. 707–711.
22. Meng L.-J., Vijaykumar B.V.D., Zuo H., Li Z.B., Dupati G., Jang K., Shin D.S. Stereoselective synthesis of (3S,4R)- and (3R,4S)-4-(N-substituted-amino)-2,2-dimethyl-6-nitrochroman-3-ols via the microwave assisted regioselective ring opening of epoxides in the presence of neutral alumina // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2012. V. 23. № 14. P. 1029–1037.
23. Kumar M., Kureshy R.I., Shah A.K., Das A., Khan N.H., Abdi S.H.R., Bajaj H.C. Asymmetric aminolytic kinetic resolution of racemic epoxides using recyclable chiral polymeric Co(III)-salen complexes: A protocol for total utilization of racemic epoxide in the synthesis of (R)-naftopidil and (S)-propranolol // *J. Org. Chem.* 2013. V. 78. № 18. P. 9076–9084.
24. Thomas C., Brut S., Bibal B. Quaternary ammoniums and a cationic sodium complex as supramolecular catalysts in ring-opening of epoxides by amines // *Tetrahedron*. 2014. V. 70. № 8. P. 1646–1650.
25. Wang C., Yamamoto H.J. Tungsten-catalyzed regioselective and stereospecific ring opening of 2,3-epoxy alcohols and 2,3-epoxy sulfonamides // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. V. 136. № 19. P. 6888–6891.
26. Shah A.K., Prathap K.J., Kumar M., Abdi S.H., Kureshy R.I., Khan N.H., Bajaj H.C. Fe(OH)₃ nano solid material: An efficient catalyst for regioselective ring opening of aryloxy epoxide with amines under solventfree condition // *Appl. Catal. A: Gen.* 2014. V. 469. P. 442–450.
27. Wang C., Yamato H. Nickel-catalyzed regio- and enantioselective aminolysis of 3,4-epoxy alcohols // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. V. 137. № 13. P. 4308–4311.
28. Крылов А.В., Мохаммед А.Х., Егорова В.В., Борисова Е.Я., Борисова Н.Ю., Флид В.Р. Влияние растворителя на региоселективность раскрытия эпоксидного цикла оксида стирола О- и N-нуклеофилами в нейтральных и основных средах // *Известия академии наук. Сер. химическая*. 2012. № 6. С. 1119–1123.
29. Крылов А.В., Борисова Е.Я., Иванова А.И., Хоанг Д.К., Борисова Н.Ю. Разработка метода синтеза арилаллифатических диаминоспиртов. Влияние растворителя на региоселективность процесса // *Бутлеровские сообщения*. 2015. Т. 42. № 4. С. 25–32.
30. Мохаммед А.Х., Борисова Е.Я., Егорова В.В., Крылов А.В., Борисова Н.Ю. Региоселективность раскрытия эпоксидного цикла окиси стирола этилендиаминами в различных средах // *Вестник МИТХТ*. 2011. Т. 6. № 5. С. 140–142.
31. Мохаммед А.Х., Борисова Н.Ю., Борисова Е.Я. Синтез и свойства арилгетероалифатических аминоамидов // *Вестник МИТХТ*. 2011. Т. 6. № 6. С. 69–71.
2005. V. 7. № 17. P. 3649–3651.
21. Wei S.W., Stingl K.A., Weiss K.M., Tsogoeva S.B. Bifunctional organocatalysis with N-formyl-L-proline: A novel approach to epoxide ring opening and sulfide oxidation // *Synlett*. 2010. V. 5. № 5. P. 707–711.
22. Meng L.-J., Vijaykumar B.V.D., Zuo H., Li Z.B., Dupati G., Jang K., Shin D.S. Stereoselective synthesis of (3S,4R)- and (3R,4S)-4-(N-substituted-amino)-2,2-dimethyl-6-nitrochroman-3-ols via the microwave assisted regioselective ring opening of epoxides in the presence of neutral alumina // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2012. V. 23. № 14. P. 1029–1037.
23. Kumar M., Kureshy R.I., Shah A.K., Das A., Khan N.H., Abdi S.H.R., Bajaj H.C. Asymmetric aminolytic kinetic resolution of racemic epoxides using recyclable chiral polymeric Co(III)-salen complexes: A protocol for total utilization of racemic epoxide in the synthesis of (R)-naftopidil and (S)-propranolol // *J. Org. Chem.* 2013. V. 78. № 18. P. 9076–9084.
24. Thomas C., Brut S., Bibal B. Quaternary ammoniums and a cationic sodium complex as supramolecular catalysts in ring-opening of epoxides by amines // *Tetrahedron*. 2014. V. 70. № 8. P. 1646–1650.
25. Wang C., Yamamoto H.J. Tungsten-catalyzed regioselective and stereospecific ring opening of 2,3-epoxy alcohols and 2,3-epoxy sulfonamides // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. V. 136. № 19. P. 6888–6891.
26. Shah A.K., Prathap K.J., Kumar M., Abdi S.H., Kureshy R.I., Khan N.H., Bajaj H.C. Fe(OH)₃ nano solid material: An efficient catalyst for regioselective ring opening of aryloxy epoxide with amines under solventfree condition // *Appl. Catal. A: Gen.* 2014. V. 469. P. 442–450.
27. Wang C., Yamato H. Nickel-catalyzed regio- and enantioselective aminolysis of 3,4-epoxy alcohols // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. V. 137. № 13. P. 4308–4311.
28. Krylov A.V., Mohammed A.H., Egorova V.V., Borisova E.Ya., Borisova N.Yu., Flid V.R. Solvent effect on regioselectivity of epoxide ring opening in styrene oxide by O- and N-nucleophiles in neutral and basic media // *Izvestiya akademii nauk. Seriya himicheskaya [Russian Chemical Bulletin]*. 2012. № 6. P. 1119–1123. (in Russ.).
29. Krylov A.V., Borisova E.Ya., Ivanova A.I., Hoang D.K., Borisova N.Yu. Development of a method for synthesis of arylaliphatic diaminoalcohols. Influence of solvent on the regioselectivity of the process // *Butlerovskie soobshcheniya [Butlerov Communications]*. 2015. V. 42. № 4. P. 25–32. (in Russ.).
30. Mohammed A.H., Borisova E.Ya., Egorova V.V., Krylov A.V., Borisova N.Yu. The regioselectivity of epoxide ring opening of styrene oxide with ethylene diamines in various media // *Vestnik MITHT (Fine Chemical Technologies)*. 2011. V. 6. № 5. P. 140–142 (in Russ.).
31. Mohammed A.H., Borisova N.Yu., Borisova E.Ya. Synthesis and properties of arylheteroaliphatic amino amides // *Vestnik MITHT (Fine Chemical Technologies)*. 2011. V. 6. № 6. P. 69–71 (in Russ.).