Compuºi cu potenþialã activitate antidiabeticã / antiobezitate din clasa receptorilor agoniºti beta-3-adrenergici

RODICA GUÞÃ[1]*, CORINA ILIE[1], GABRIELA PUTINĂ[1], DOINA NĂNĂU-ANDREESCU[1], SIMONA NEGRE[a 2], MIRON TEODOR CĂPROIU[3]

[1] Institutul Naþional de Cercetare-Dezvoltare Chimico-Farmaceuticã- ICCF, Calea Vitan, Nr. 112, 031229, Bucureºti, România

[2] Universitatea de Medicinã ºi Farmacie "Carol Davila", Str. Dionisie Lupu , Nr. 37, 020956, Bucureºti, România

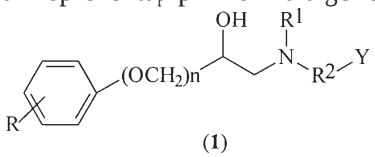
[3] Academia Românã, Centrul de Chimie Organicã "C. D. Neniþescu", Splaiul Independenþei, Nr. 202B, 060023, Bucureºti, România

This paper presents experimental data regarding the synthesis of seven new aryl-ethanolamines (5a-g) by direct reductive amination of ketones (4a-d) with amines (3a-d) in the presence of sodium triacetoxyborohydride. The new compounds were characterized by IR and NMR (^{1}H and ^{13}C) spectral data and elemental analysis. The new compounds will be tested as antidiabetes / antiobesity agents.

Keywords: phenylethanol-amine compounds, ^{1}H and ^{13}C NMR spectra

Obezitatea ºi diabetul (intim asociate) sunt considerate maladii ale secolului XXI. În ciuda descoperirii unor medicamente eficace, tratamentul acestor maladii nu este satisfãcãtor datoritã complicaþiilor cardiovasculare ºi neurologice majore, a mortalitãþii ridicate ºi a costurilor sociale semnificative. Datele de literaturã au arãtat cã în ultimul deceniu al secolului trecut a fost identificatã o nouã clasã de receptori beta-adrenergici numiþi beta-3; studiile efectuate au evidenþiat faptul cã agoniºtii acestui tip de receptori manifestã proprietãþi antidiabetice/antiobezitate remarcabile [1-17].

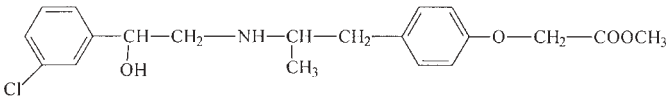
Cercetãrile intreprinse de diferite companii farmaceutice [5-11] au avut ca rezultat sinteza ºi testarea biologicã a unui numãr apreciabil de molecule noi din clasa agoniºtilor beta-3-adrenergici ºi au demonstrat cã toþi aceºti compuºi pot fi reprezentaþi prin formula generalã (**1**).



(**1**)

în care: R = H, 3-Cl
n = 0, 1
R^1 = H
R^2 = -CH(CH_3)-CH_2- ; -CH_2-CH_2-O-, etc.
Y = (p)-C_6H_4-O-CH_2-$COOCH_3$; (p)-C_6H_4-$COOCH_3$; (p)-C_6H_4-O-CH_2-CH_2- O-CH_2-CH_3, etc.

Datoritã noutãþii domeniului nici unul dintre aceºti compuºi nu au ajuns la etapa de medicament utilizat clinic; din structurile chimice menþionate în literaturã se remarcã prin frecvenþa apariþiei molecula (**2**), sub denumirea de BRL-35135 [2, 9, 12].

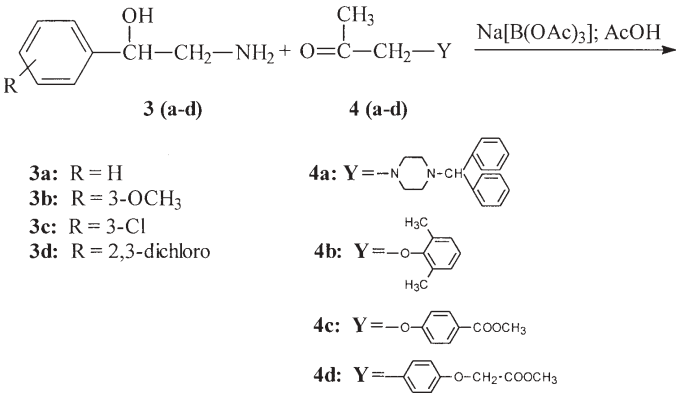


(**2**)

Agoniºtii receptorilor beta-3-adrenergici se caracterizeazã printr-o serie de particularitãþi structurale comune [6]:

- prezenþa unui fragment etanolaminã;
- existenþa unui (cel mai frecvent) sau doi substituenþi voluminoºi (în general aralchil) la atomul de azot aminic;
- existenþa unui radical arilic (substituit sau nu) legat direct sau printr-o grupã oximetilenicã de atomul de carbon purtãtor de grupã hidroxil.

În concordanþã cu aceste date, în vederea lãrgirii gamei de produºi cu potenþialã activitate biologicã, aceastã lucrare îºi propune sã prezinte 7 compuºi noi (**5a-g**) sintetizaþi dupã o metodã ce presupune urmãtoarea succesiune de reacþii din schema 1.



Schema 1

Partea experimentalã

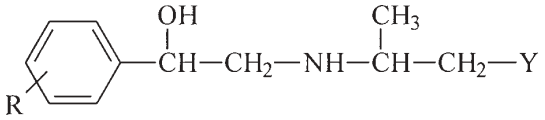
Punctele de topire au fost determinate în capilare deschise pe aparat electronic OPTIMELT.

Spectrele IR au fost înregistrate cu un spectrometru Specord IR75 (Carl-Zeiss) în solid prin ATR pe un aparat FF-IR BrukerVertex 70 cu opticã de diamant.

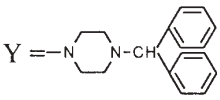
Spectrele RMN au fost înregistrate la temperatura de 20^{0}C, pe douã spectrografe Varian, unul de tip Gemini 300BB(300 MHz pentru protoni ºi 75 MHz pentru carbon) ºi altul tip Unity 400 PLUS (400 MHz pentru proton ºi 100 MHz pentru carbon), iar ca solvent s-a folosit cloroformul deuterat sau dimetilsulfoxidul cu grad de deuterare de minim 98%. Ca referinþã s-a folosit semnalul TMS pentru spectrele de proton (δ = 0 ppm), iar în spectrele de carbon semnalul solventului (77,00 ppm pentru linia centralã de dimetilsulfoxid).

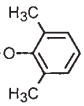
* *Tel: (+40)0213212117; 322910/203*

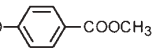
Pentru atribuirea deplasãrilor chimice ale protonilor, s-au utilizat notaþiile prezentate în schema 2.

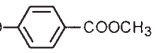


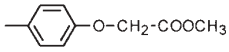
5 (a-g)

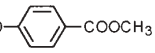
5a: R = H Y = 

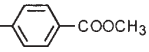
5b: R = H Y = 

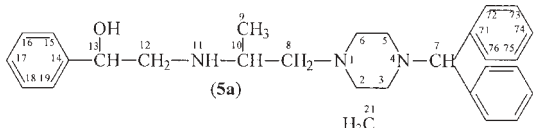
5c: R = H Y = 

5d: R = 3-OCH_3 Y = 

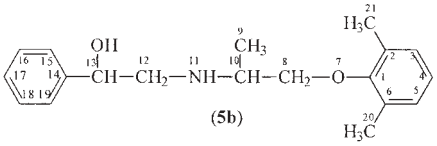
5e: R = 3-OCH_3 Y = 

5f: R = 3-Cl Y = 

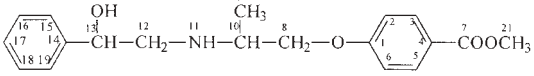
5g: R = 2,3-dichloro Y = 



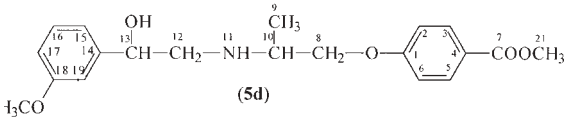
(5a)



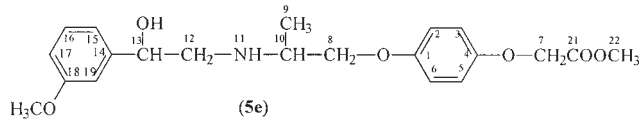
(5b)



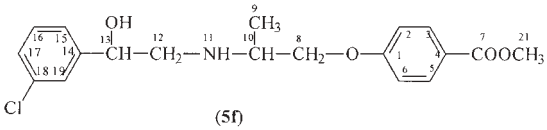
(5c)



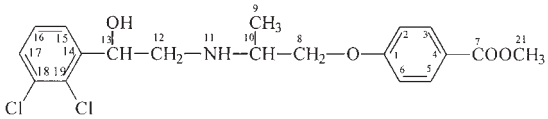
(5d)



(5e)



(5f)



(5g)

Schema 2

Analiza prin cromatografie în strat subþire (CSS) s-a efectuat pe plãcuþe de silicagel $60F_{254}$ Merck; tehnica de lucru a fost unidimensionalã (eluent cloroform : metanol 3 : 1 v/v). Detectarea s-a efectuat prin iradiere cu luminã UV (λ = 254 nm) ºi vapori de iod.

Sinteza ariletanolaminelor (5a-g)

Mod de lucru

O soluþie preparatã din 40 mmoli 1-aril-2-amino-etanol (**3a-d)** în 10 mL 1,2-dicloroetan, se adaugã treptat sub agitare, peste complexul obþinut din 49 mmoli triascetoxi borohidrurã de sodiu, 61 mmoli acid acetic glacial ºi 40 mL 1,2-dicloroetan; amestecul de reacþie se agitã cca 15-20 min la 25ºC. Se adaugã apoi în masa de reacþie, prin picurare, în timp de 5 min, o soluþie de 32 mmoli cetona (**4a-d**) în 10 mL 1,2-dicloroetan; amestecul se agitã timp de 20-22 h la 25-28ºC. Se neutralizează masa de reacþie cu cca 70 mL soluþie Na OH 3N ºi se separã straturile formate. Stratul organic se spalã cu apã la neutru, se anhidrizeazã ºi se concentrează la sec prin evaporare peliculară; din reziduul rezultat precipitã produsul dorit prin triturare cu un solvent potrivit ºi anume: eter etilic (compuºii **5a, 5c**), *n*-hexan : eter etilic 3 : 1 v/v (compuºii **5b, 5g**), *n*-hexan (compuºii **5d, 5e**), ºi acetonã (compus **5f**).

Purificarea se face prin recristalizare din solvenþii menþionaþi mai jos.

*2-[2-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-1-metiletilamino]-1-fenil-etanol (**5a**)*

Cristale albe, cu p.t. = 172 – 174ºC (acetonã). Randament: 60%. R_f = 0,80.

$C_{28}H_{35}N_3O$: %N calculat/experimental: 9,77/9,87.

IR (solid ATR, ν cm^{-1}): 3293; 3081; 3024; 2986; 2933; 2912; 2875; 2813; 1953; 1599; 1490; 1477; 1379; 1360; 1340; 1303; 1265; 1218; 1189; 1152; 1080; 1063; 1027; 1005; 954; 915; 849; 802; 760; 746; 700; 641; 567; 532; 494; 470.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δpm, *J* Hz): 7,41 ÷ 7,14 (m, 15H, H-arom); 4,70 (dd, 0,6, H-13, 3,4, 8,4); 4,62 (dd, 0,6H, H-13, 3,6, 9,5); 4,21 (s, 0,4H, H-7); 4,19 (s 0,6H, H-7); 2,95 (dd, 1H, sist AB, H-8A, 3,5, 12,5); 2,82 (m, 1H, H-9); 2,78 (dd, sist. AB, 1H, H-12A, 5,1, 11,0); 2,64 (m, H-9 ºi H-12B); 2,50 ÷ 2,30 (m, 6H, 2H-2, 2H-6, 1H-3, 1H-5); 2,29 (dd, sist. AB, 1H, 1H-8B, 10,2, 12,5); 2,17 (M, 2h, h-3E-5E); 0,99 (d, 0,6*3H, H-10, 6,5); 0,98 (D, 0,4*3H, H-10, 6,5).

Compusul (**5a**) datoritã prezenþei C-9 ºi C-13 asimetrici, este un amestec de diastereoizomeri în raport aproximativ 60 : 40. În spectrul de proton anumite semnale apar dedublate ºi au putut fi recunoscute independent, fãrã a se putea preciza cãrui diastereoizomer aparþin. Prezenþa diastereoizomerilor a fost exprimatã prin numãrul fracþionar atribuit semnalelor respective, în funcþie de valoarea integralei respective. Datoritã anizotropiei diamagnetice induse de prezenþa celor douã grupe fenil legate de C-7, protonii H-3 ºi H-5 din poziþie ecuatorialã sunt mai ecranaþi decât cei din poziþie axialã.

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, δppm): 143,30 (0,4*C-14); 142,81 (0,6*C-71); 142,77 (0,4*C-71); 128,45 (CH); 128,42 (CH); 128,29 (CH); 128,24 (CH); 128,01 (CH); 127,90 (CH); 127,75 (CH); 127,32 (CH); 127,18 (CH); 126,85 (CH); 125,88 (CH); 125,77 (CH); 72,89 (0,6*C-13); 71,94 (0,4*C-13); 64,69 (0,6*C-12); 64,61(0,4*C-12); 54,86 (0,6*C-8); 54,39 (0,6*C-8); 53,58 (C-2-3-5-6); 51,90 (C-2-3-5-6); 49,95 (0,6*C-9); 48,50 (0,4*C-9); 19,33 (0,6*C-10); 19,26 (0,4*C-10).

*2-[2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-1-metiletilamino]-1-fenil-etanol (**5b**)*

Cristale albe, cu p.t. = 87 – 91ºC (*n*-hexan). Randament: 50%. R_f = 0,70.

$C_{19}H_{25}NO_2$: %N calculat/experimental: 4,67/4,69.

IR (solid ATR, ν cm^{-1}): 3313; 3298; 3030; 2974; 2946; 2902; 2853; 2164; 1818; 1596; 1474; 1453; 1430; 1382; 1356; 1263; 1229; 1203; 1169; 1151; 1122; 1093; 1064; 1026; 984;

939; 919; 870; 843; 799; 762; 702; 631; 599; 562; 522; 492; 456.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δppm, *J* Hz): 7,41 ÷ 7,25 (m, 5H, H-15-19); 7,00 (dd, sist. A_2B, 2H, H-3-5, 2,9, 7,3); 6,91 (m, sist. A_2B, H-4, 2,9, 7,3); 4,75 (dd, 0,5*H, H-13, 3,7, 8,4); 4,72 (dd, 0,5*H, H-13, 3.7, 9.0); 3,73 ÷3,63 (m, 2H, sist. AB, H-8); 3,17 ÷ 3,02 (m, 2H, H-9, H-12A); 2,81 (d, sist. AB, 0,5*H-12B, 11,9); 2,78 (DD, sist. AB, 0,5*H-12B, 1,3, 11,9); 2,27 (s, 3H, H-20 or H-21); 2,25 (s, 3H, H-20 or H-21); 1,21 (d, 0,5*H-10, 6,6); 1,20 (D, 0,5*h-10, 6,6).

În spectrul de proton al compusului (**5b**) se recunosc semnalele a doi compuºi diastereoizomeri cu structura identicã, datorabi celor doi atomi de carbon asimetrici C9 ºi C13. Raportul molar dintre cei doi diastereoizomeri este aproximativ 50 : 50. Datele de proton prezentate se referã la amestecul celor doi diastereoizomeri, când semnalele nu pot fi diferenbiate prin deplasare chimicã ºi sunt individualizate în situabiile în care semnalele sunt distincte. Din acest motiv pentru protonii care au douã semnale de rezonanbã, se indicã ºi fracbia molarã corespunzãtoare ariei integrale.

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, δppm): 155,32 (0,5*C-1); 155,27 (0,5*C-1); 142,69 (0,5*C-14); 142,45 (0,5*C14); 130,74 (C-2-6); 128,91 (0,5*C-15-19); 128,89 (0,5*C-15-19); 128,38 (C-3-5); 125,81 (0,5*C-16-18); 125,74 (0,5*C-16-18); 127,50 (0,5*C-17); 127,47 (0,5*C-17); 123,91 (0,5*C-4); 123,88 (0,5*C-4); 75,73 (0,5*C-8); 75,48 (0,5*C-8); 72,23 (0,5*C-13); 72,11 (0,5*C-13); 54,62(0,5*C-12); 54,58 (0,5*C-12); 53,33 (0,5*C-9); 53,00 (0,5*C-9); 17,72 (0,5*C-10); 17,39 (0,5*C-10); 16,29 (0,5*C-2-6); 16,28 (0,5*C-2-6).

Prezenba diastereoizomerilor este observabilã ºi în spectrele de carbon. Au fost notate valorile deplasãrilor chimice ale carbonilor din cei doi diastereoizomeri, menbionându-se fracbia molarã corespunzãtoare fiecãrui semnal.

*Esterul metilic al acidului 4-[2-(2-Hidroxi-2-feniletilamino)-propoxi]-benzoic (**5c**)*

Cristale albe, cu p.t. = 112 – 114^{0}C (izopropanol). Randament: 45%. R_f = 0,85.

$C_{19}H_{23}NO_4$: %N calculat/experimental: 4,25/4,30.

IR (solid ATR, νcm^{-1}): 3306; 3083; 2989; 2932; 2823; 2360; 1780; 1710; 1602; 1508; 1452; 1437; 1395; 1361; 1314; 1279; 1243; 1198; 1170; 1114; 1063; 1030; 991; 952; 924; 893; 844; 768; 699; 649; 631; 564; 515.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δppm, *J* Hz): 7,98 (d, 0,5*2H, H-3-5, 9,0); 7,97 (d, 0,5*2H, H-3-5, 9,0); 7,35 ÷ 7,25 (m, 5H, H-15-19); 6,89 (D, 0,5*2H, H-2-6, 9,0); 6,87 (d, 0,5*2H, H-3-5, 9,0); 4,71 (dd, 0,5*H, H-13, 3,7, 8,7); 4,68 (dd, 0,5*H, H-13, 3,6, 8,7); 3,88 (S, 3H, H-21); 3,96 ÷3,81 (m, sist. AB, 2H, H-8); 3,13 (m, 1H, H-9); 3,00 (dd, sist. AB, 0,5*H, H-12A, 3,6, 11,8); 2,97 (dd, sist. AB, 0,5*H, H-12A, 3,6, 11,8); 2,76 (dd, sist. AB, 0,5*H, H-12B, 9,2, 11,8); 2,72 (dd, sist. AB 0,5*H, H-12B, 9,2, 11,8); 1,19 (d, 0,5*3H, H-10, 6,6); 1,18 (d, 0,5*3H, H-10, 6,6).

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 166,77 (C-7); 162,47 (C-1); 142,57 (0,5*C-1); 142,37 (0,5*C-1); 131,56 (C-3-5); 128,37 (C-15-19); 127,52 (C-17); 125,78 (C-16-18); 122,77 (C-4); 114,08 (C-2-6); 76,58 (C-8); 72,34 (0,5*C-13); 72,04 (0,5*C-13); 71,93 (C); 54,52 (0,5*C-12); 54,48 (0,5*C-12); 52,24 (0,5*C-9); 52,01 (0,5*C-9); 51,87 (0,5*C-21); 51,80 (0,5*C-21); 17,59 (0,5*C-10); 17,50 (0,5*C-10).

*Esterul metilic al acidului 4-{2-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-etilamino]-propoxi}-benzoic (**5d**)*

Cristale albe, cu p.t. = 110 – 112^{0}C (izopropanol). Randament: 60%. R_f = 0,82.

$C_{20}H_{25}NO_5$: %N calculat/experimental: 3,90/3,95.

IR (solid ATR, ν cm^{-1}): 3303; 3275; 2973; 2949; 2838; 1707; 1601; 1509; 1490; 1463; 1434; 1383; 1334; 1313; 1279; 1249; 1191; 1159; 1107; 1076; 1040; 1021; 947; 902; 844; 796; 781; 768; 694; 649; 563; 510; 457.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δ ppm, *J* Hz): 7,98 (d, 2H, H-3-5, 8,9); 6,90 (d, 2H, H-2-6, 8,9); 6,82 (ddd, 1-H, H-17, 1,2, 2,4, 8,3); 6,87-6,96 (m, 3H, H-15, H-18-19); 4,67 (dd, 1-H, H-13, 3,6, 9,0); 3,95 (dd, 1-H, H-8A, 4,5, 9,1); 3,88 (dd, 1H, H-8B, 6,4, 9,1); 3,88 (s, 3H, H-21); 3,81 (s, 3H, H-20); 3,15 (qvd 1H, H-9, 6,6, 4,5); 2,99 (dd, 1H, H-12A, 3,6, 12,1); 2,77 (dd, 1H, H-12B, 9,0, 12,1); 1,20 (d, 3H, H-10, 6,6).

In spectrul de protoni se recunosc semnalele a doi compuºi cu diastereoizomeri cu strcturã identicã, datorabi celor doi atomi de carbon asimetrici C9 ºi C13. Raportul molar dintre cei doi diastereoizomeri este aproximativ 2 : 1. Datele de protoni prezentate se referã la izomerul majoritar.

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 166,74 (C-7); 162,48 (C-1); 159,76 (C-16); 144,08 (C-14); 122,83 (C-4); 131,59 (C-3-5); 129,41 (CH); 118,08 (CH); 118,04 (CH); 114,10 (C-2-6); 113, 07 (CH); 111,25 (CH); 72,04 (C-13); 71,96 (C-8); 55,20 (C-20); 54,38 (C-12); 52,28 (C-21); 51,84 (C-9); 17,52 (C-10).

*Esterul metilic al acidului 4-{2-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-etilamino]-propil}-fenoxiacetic (**5e**)*

Cristale albe, cu p.t. = 112–115^{0}C (*n*-hexan:eter etilic = 3:1). Randament: 40%. R_f = 0,66.

$C_{21}H_{27}NO_5$: %N calculat/experimental: 3,59/3,61.

IR (solid ATR, νcm^{-1}): 3284; 3103; 2999; 2951; 2834; 1766; 1610; 1584; 1511; 1484; 1437; 1396; 1337; 1299; 1258; 1210; 1178; 1168; 1114; 1091; 1045; 983; 944; 915; 863; 835; 809; 782; 741; 702; 604; 523; 493.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δppm, *J* Hz): 7,24 (d, 1H, H-18, 8,3); 7,08 (d, 1H, H-19, 8,3); 7,06 (d, 1-H, H-17, 8,3); 6,91 (sl, 1H, H-15); 6,81 (m, 4H, H-2-3-5-6); 4,61 (s, 2H, H-7); 4,57 (dd, 1H, H-13, 3,6, 8,9); 3,80 (s, 3H, H-22); 3,80 (s, 3H, H-20); 3,00-2,88 (m, 3H, H-12A-12B, H-9); 2,73-2,51 (m, 2H, H-8A-8B); 1,06 (d, 3H, H-10, 6,2).

Semnalele sunt dublate, fapt ce confirmã prezenba celor doi diastereoizomeri. Din mãrimea semnalelor ºi a integralelor rezultã cã raportul între ei este 1 : 1.

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, δppm): 169,51 (C-21); 159,74 (C-16); 156,35 (C-4); 144,46 (C-14); 144,37 (C-14); 132,49 (C-1); 132,35 (C-1); 130,32 (C-2-6); 129,37 (C-18); 118,05 (C-19); 114,63 (C-3-5); 113,03 (C-19); 113,00 (C-19); 111,19 (C-15); 72,09 (C-13); 71,72 (C-13); 55,22 (C-22); 54,71 (C-22); 54,56 (C-7); 54,37 (C-7); 54,31 (C-20); 52,22 (C-20); 42,84 (C-12); 42,60 (C-12); 20,51 (C-10); 20,32 (C-10).

In spectrul de carbon al compusului (**5e**) tobi atomii de carbon sunt dedublabi, cu excepbia unor cuaternari, C-21, C-16, C-4 ºi a grupelor CH aromatice.

*Esterul metilic al acidului 4-{2-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etilamino]-propoxi}-benzoic (**5f**)*

Cristale albe, cu p.t. = 88–91^{0}C (*n*-hexan:eter etilic = 3:1). Randament: 50%. R_f = 0,75.

$C_{19}H_{22}ClNO_4$: %N calculat/experimental: 3,847/3,88.

%Cl calculat/experimental: 9,737/9,64.

IR (solid ATR, νcm^{-1}): 3305; 3083; 2976; 2951; 2844; 1703; 1658; 1509; 1456; 1435; 1384; 1313; 1279; 1245; 1198; 1160; 1112; 1072; 1025; 1009; 966; 935; 914; 888; 843; 790; 762; 722; 693; 650.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δppm, *J* Hz): 7,97 (d, 0,5*2H, H-3-5, 9,0); 7,96 (d, 0,5*2H, H-3-5, 9,0); 7,40÷7,16 (m, 4-H, H-15-17-18-19); 6,87 (d, 0,5*2H, H-2-6, 9,0); 6,84 (d, 0,5*2H, H-2-6, 9,0); 4,70 (dd, 0,5*H, H-13, 3,4, 9,5); 4,67 (dd, 0,5*H, H-13, 3,4, 9,5); 3,87 (s, 3H, H-21); 3,94÷3,76 (m, sist. AB, 2H, H-8); 3,12 (m, 1H, H-9); 2,95 (m, sist. AB, 1H, H-12A); 2,70 (m,

sist. AB, 1H, H-12B); 1,18 (d, 0,5*3H, H-10, 6,5); 1,17 (d, 0,5*3H, H-10, 6,5).

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, δppm): 166,78 (C-7); 162,36 (C-1); 144,92 (C-14); 134,29 (C-16); 122,80 (C-4); 131,58 (C-3-5); 129,64 (CH); 128,39 (CH); 127,56 (CH); 125,78 (CH); 114,06 (C-2-6); 71,82 (0,5*C-8); 71,70 (0,5*C-8); 71,46 (0,5*C-13); 71,29 (0,5*C-13); 54,44 (0,5*C-12); 55,32 (0,5*C-12); 52,31 (0,5*C-9); 52,05 (0,5*C-9); 51,88 (C-21); 17,30 (0,5*C-10); 17,23 (0,5*C-10).

*Esterul metilic al acidului 4-{2-[2-(2,3-diclorofenil)-2-hidroxietilamino]-propoxi}-benzoic (**5g**)*

Cristale albe, cu p.t. = 119–122^{0}C (izopropanol). Randament: 52%. R_f = 0,78.

$C_{19}H_{21}Cl_2NO_4$: %N calculat/experimental: 3,515/3,54.

%Cl calculat/experimental: 17,79/17,53.

IR (solid ATR, νcm^{-1}): 3297; 3081; 2987; 2968; 2928; 2844; 2763; 1716; 1602; 1509; 1453; 1436; 1417; 1382; 1339; 1309; 1286; 1249; 1232; 1188; 1158; 1113; 1081; 1036; 1017; 953; 914; 887; 845; 824; 790; 767; 739; 720; 694; 689; 585; 499; 441.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δppm, *J* Hz): 7,97 (d, 2H, H-3-5, 8,8); 6,90 (d, 2H, H-2-6, 8,8); 7,55 (dd, 1-H, H-17, 1,7, 7,8); 7,37 (dd, 1H, H-19, 1,7, 7,8); 7,22 (t, 1H, H-18, 7,8); 5,12 (dd, 1H, H-13, 3,0, 8,7); 3,88 (s, 3H, H-21); 4,02÷3,85 (m, sist. AB, 2H, H-8); 3,21 (m, 1H, H-9); 3,15 (dd, sist. AB, 1H, H-12A, 3,3, 12,5); 2,63 (dd, sist. AB, 1H, H-12B, 9,1, 12,5); 1,22 (d, 3H, H-10, 6,4).

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, δppm): 166,76 (C-7); 162,32 (C-1); 142,22 (C-14); 132,81 (C-16); 129,71 (C-15); 122,91 (C-4); 131,59 (C-3-5); 129,22 (C-17); 127,53 (C-18); 125,37 (C-19); 114,07 (C-2-6); 71,82 (C-13); 68,90 (C-8); 51,98 (C-21); 51,87 (C-9); 51,78 (C-12); 17,19 (C-10).

Rezultate ºi discuþii

Intrucât, pentru muþi diabetici nu există un tratament acceptabil necesitatea unei terapii îmbunătãþite a stimulat interesul pentru agoniºtii receptorilor de tip beta-3-adrenergici, din clasa ariletanolaminelor. In concordanþã cu aceasta s-a propus obþinerea de noi compuºi (**5a-g**) în scopul testãrii activitãþii biologice ºi a investigãrii proprietãþilor fizico-chimice ale acestora.

Compuºii sintetizaþi s-au obþinut prin modificarea substituentului R de pe nucleul aromatic al aril-etanolaminelor ºi a substituentului Y din catena lateralã a aminei.

In structura compuºilor (**5a-g**) sunt doi atomi de carbon asimetrici; produºii noi sintetizaþi au fost izolaþi ºi caracterizaþi sub forma amestecului de diastereoizomeri; proporþia celor doi fiind diferenþiatã la fiecare dintre cele 7 structuri noi ºi determinatã prin spectrele de rezonanþã magneticã nuclearã.

Materiile prime necesare sintezei sunt ariletanolamine (**3a-d**) ºi cetone (**4a-d)** cunoscute sau preparate dupã metode generale descrise în literaturã [13-17].

Dupã cum rezultã din schema 1, principiul propus pentru sinteza compuºilor care fac obiectul lucrãrii constã în aminarea reductivã a cetonelor (**4a-d**) cu etanolamine (**3a-b**).

Conform datelor de literaturã pentru produºi similari, acest lucru se poate realiza (în funcþie de natura agentului de reducere):

a)în douã etape cu formarea ºi eventual izolarea bazei Schiff rezultate intermediar [7, 14, 19-21] sau

b)direct, într-o singurã etapã, cu izolarea aminei corespunzãtoare [22-23].

S-a folosit a doua variantã, utilizând un agent reducãtor selectiv ºi blând cum este triacetoxiborohidrura de sodiu în dicloroetan ºi acid acetic glacial drept catalizator. Reacþia decurge în condiþii uºor de realizat ºi cu randamente bune.

Prin metoda aplicatã s-au obþinut 7 noi compuºi (**5a-g**) care au fost caracterizaþi prin punct de topire, spectre IR ºi RMN (^{1}H ºi - ^{13}C), iar puritatea a fost determinatã prin CSS ºi analizã elementalã.

Spectrele RMN au fost comentate pentru fiecare structurã de tip (**5a-g**) sintetizatã, precizandu-se proporþia celor doi diastereoizomeri rezultaþi ca urmare a prezenþei celor doi atomi de carbon asimetrici din moleculã.

Concluzii

Au fost sintetizaþi 7 noi compuºi (**5a-g**) din seria aril-etanolaminelor printr-o metodã de aminare reductivã directã a cetonelor (**4a-d**) cu etanolamine (**3a-d**).

Noii compuºi au fost sintetizaþi în scopul cercetãrii activtãþii lor biologice ca antidiabetice / antiobezitate atipice din clasa agoniºtilor de tip beta-3-adrenoreceptorilor ºi au fost caracterizaþi prin: analizã elementalã, puncte de topire, spectre IR, ^{1}H-RMN ºi ^{13}C-RMN.

Spectrele RMN au evidenþiat prezenþa amestecului de diastereoizomeri (datorat prezenþei celor 2 atomi de carbon asimetrici din moleculã) în proporþii diferite caracteristice fiecãrui compus (**5a-g**).

Bibliografie

1.KIRK, R., OTHMER, D., Encyclopedia of Chemical Technology, ed. Interscience, **3**, 1992, p. 412

2.BLOOM, J., CLAUS, T., Drugs of the future 1994, 19, nr. 1, p. 23

3.CAUTELLO, B., HINDLEY, R., - Brevet EP 70134, 1983; cf. CA 99 (1983) 38181s

4.IDA, K., HASHIMOTO, K., KAMIYA, M., MUTO, S., NAKAMURA, Y., MIZOTA, M., Biochem. Pharmacol. 1996, 52, nr. 10, p.1521 – 27

5.*** Smith Kline Beecham Drugs of the future 1991, 16, nr. 3, p. 255-6

6.*** Smith Kline Beecham Drugs of the future 1991, 16, nr. 9, p. 797

7.*** Smith Kline Beecham Drugs of the future 1992, 17, nr. 3, p. 229

8. ***Smith Kline Beecham Drugs of the future 1993, 18, nr.3, p. 259

9. *** American Cynamid Company, Lederele Laboratories, Drugs of the future 1994, 19, nr. 1, p. 23

10. ***American Cynamid Company, Wyeth-Ayerst Drugs of the future 1996, 21(Nr. 1), p. 75

11.WEYER, C., GAUTIER, J. T., DANFORTH, E, Jr. Diabetes Metab. 1999, 25, nr. 1, p. 11

12.CLARK, D., JOHNSON, M. Brevet EP 0294995, 1998

13.ZIEGLER, T., HOERSCH, B., EFFENBERGER, F., Synthesis 1990, nr. 7, p. 575-8

14.AINSWORTH, A., SMITH, D., Brevet EP 0023385, 1981

15.CECCHI, R., BOIGEGRAIN, R., BIANCHETTI, A., POGGESI, E., CROCI, T., Brevet EP 00211721, 1987

16.YAMAKAWA, H., Brevet Japonia 306473 (2003); cf. CA 139 337778e (2003)

17.BAKER, P., KIERNAN, JANE A. Brevet SUA 4404222, 1983

18.HINDLEY, R. M., Brevet EP 0070133, 1982

19.*** S.S. PHARM. CO. Ltd., Brevet Japonia 04719 (1983); cf. CA 99 P28006z, 1983

20.PLUMP, R. E., Brevet SUA 2659753 (1953); cf. CA 49 P1103f, 1955

21.SCHELENBERG, K. A., J. Org. Chem., 1963, 28, p. 3259

22.AHMED, F., ABDEL MAGID., KEETH, CARSON., BRUCE, D. H., CYNTHIA MANGANOFF, J. Org. Chem, 1996, 61, p. 3849

23.DOW, R.E., KRISTIN, LUNDY., Brevet EP 0822185, 1998

Intrat în redacþie: 5.06.2007