

Bazı Aromatik Aminoalkollerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması*

Arzu UYANIK¹, Nejdet ŞEN¹, Sultan KURBANLI¹, Yakup KAR²

¹Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Konya

² Mustafa Kemal Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Petrol ve Doğalgaz Mühendislik Bölümü, Hatay

Özet: Bu çalışmada, 1-fenoksi-2,3-epoksipropanın (1) amonyak, izopropilamin, piperidin ve morfolin ile nükleofilik halka açılma reaksiyonundan ilaç sanayinde özel bir ilgiye sahip olan ve asimetrik sentezlerde yaygın olarak kullanılan 2, 3, 4, 5 numaralı β -aminoalkoller sentezlenmiştir. Fenol ile epiklorhidrinin reaksiyonundan ise çıkış maddesi olarak kullanılan 1 numaralı bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz, ¹H NMR ve IR gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Epoksit, aminoliz, β -aminoalkoller, β -blokerler

The Synthesis of Some Aromatics Aminoalcohols and Characterization of Their Structures

Abstract: In this study, the aromatic aminoalcohols 2, 3, 4 and 5, which are of special interest in the field of drugs; and also widely used in asymmetric synthesis, were synthesized from the nucleophilic ring opening reactions of 1-phenoxy-2,3-epoxypropane (1) with ammonia, isopropylamine, piperidine and morpholine. The compound 1 used as starting material, was synthesized from the reaction of epichlorohydrine with phenol. The synthesized compounds were characterized by the spectroscopic methods such as elemental analyses, ¹H NMR and IR.

Key Words: Epoxide, aminolysis, β -aminoalcohols, β -blockers

Giriş

Etilenoksit en basit epoksittir ve 1859'da Wurtz tarafından keşfedilmiştir. Dört yıl sonra aynı kişi ilk olarak epoksitlerle amonyağın reaksiyonundan aminoalkol oluştuğunu belirtmiştir. Daha sonra 1897'de Knorr en basit β -aminoalkol olan 2-aminoetanol'ün ana yapısını göstermiştir. β -Aminoalkoller ayrıca 1,2-aminoalkoller olarak bilinir ve Yunan alfabesinde β , alkol ve amin grupları arasında iki C atomu olduğuna işaret eder. Epoksitlerin halka açılması β -aminoalkollerini sentezlemek için kolay bir yoldur. β -aminoalkoller ilaç sanayinde özel bir ilgiye sahiptir ve ayrıca asimetrik sentezlerde yaygın olarak kullanılırlar. Epoksitlerin halka açılması için genellikle nükleofil olarak aminler kullanılır ve bu reaksiyonlarda aminler aşırı miktarda alınır. [1-9]

2-Aminoetanolün keşfinden bu yana, bu aminoliz reaksiyonu oldukça detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Aminoalkollerin farmakolojik etkileri, test hayvanlarındaki kan basıncı artışına sebep olan “*suprarenal glandlar*”ın keşfinden (1894) bu yana araştırma konusu olmuştur. Bu etkiye sahip olan *l-Epinefrin*'in (ayrıca *adrenalin* olarak da bilinir) yapısı belirlendikten sonra,

*Bu makale “Bazı Aromatik Aminoalkollerin Sentezi ve İzomerlerinin İncelenmesi” başlıklı yüksek lisans tezinin bir parçasıdır. Bu çalışma S.Ü. FBE 2004/066 nolu BAP projesi olarak desteklenmiştir.
a.uyanik80@gmail.com

biyoaktifliğini iyileştirmek ve geliştirmek amacıyla analogları hazırlanmış ve sonuçta *bevantalol*, *denopamin* ve *propranolol* gibi pek çok sayıda faydalı ilaç sentezlenmiştir.[10] Bu β -aminoalkoller kalp hastalığının yanı sıra pek çok hastalığın tedavide kullanılır.[11]

Ariloksiaminopropanoller bir sınıf olarak, kısmi β_1 - β_2 *agonist* ve *antagonistlerdir*. [12-13] Ariloksiaminopropanollerin aktivitesi aromatik halkadaki veya azot üzerindeki farklı sübstitüentlere bağlıdır. Ariloksiaminopropanol türevlerinin pek çoğu β -bloker olarak hareket ederler ve kalp üzerindeki veya düz kaslardaki β -adrenerjik reseptör bölgelerine bağlanırlar. β -blokerler *adrenalin*, *noradrenalin* gibi *adrenerjik* araçların davranışlarını gösterirler ve bu yüzden kalp kasının büzülme gücünü azaltırlar ve pek çok durumda kalp hızını azaltabilirler.[14] Ayrıca β -blokerler çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde de kullanılırlar. Bu hastalıklar arasında hipertansiyon, kalp atışı düzensizliği ve anjinal ağrıları sayabiliriz.[15-16]

Genellikle ariloksiaminopropanol türevleri klasik sentezlerde rasematlar olarak elde edilirler. Kiral ariloksiaminopropanollerin her bir enantiyomeri farklı farmakolojik özelliklere sahip olduğu için enantiyomerik olarak saf bileşiklerin elde edilmesi, bu tip ilaçların geliştirilmesi için bir ihtiyaçtır. [17]

β -aminoalkoller kalp hastalığının ve HIV virüsü hastalığının tedavisinde kullanılan bileşiklerde de bulunurlar. Hidroksiamino asitler β -aminoalkollerini içeren güzel bir örnektir. Doğal olarak meydana gelen aminoasitlerden serin ve treonin sentetik olarak önemli olduğu kadar biyolojik olarak da önemlidir. Bu grupta iyi bilinen bir örnek dipeptit, kanseri tedavi etmek için klinik olarak kullanılan bir "*aminopeptidase*" inhibitörü olan "*bestatin*"dir. β -Aminoalkollerini içeren biyolojik olarak aktif başka pek çok molekül vardır. β -Aminoalkollerini içeren doğal ürünlerin diğer önemli bir sınıfı yağlar ya da yağ benzeri bileşikler, siklikaminoalkoller ve şeker molekülleridir.[18]

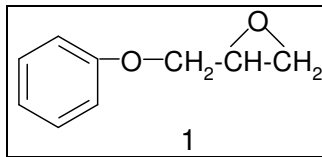
Literatür bilgilerinden de anlaşıldığı gibi β -aminoalkollerini pek çok bileşiğin yapısında görmekteyiz. Özellikle de onların organik kimya ve ilaç sahasındaki önemleri yapılan pek çok çalışma ile vurgulanmıştır. Biz de bu çalışmamızda ilaç sahasında oldukça büyük öneme sahip olan β -aminoalkollere benzer yapıda bileşikler sentezlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

Sentezlerde kullanılan tüm kimyasallar Merck, Sigma ve Fluka şirketlerinden alındı. Erime noktası tayini için Gallenkamp cihazı kullanıldı. Bileşiklerin ¹H NMR spektrumları Bruker Avance DPX-400 spektrofotometresinde tayin edildi. Elementel analizleri LECO CHNS 932 ile ölçüldü. IR spektrumları Perkin Elmer Mode FT-IR spektrofotometresinde tayin edildi.

1-Fenoksi-2,3-Epoksiopropan' ın (1) Sentezi:

0,5 mol fenol ile 0,7 mol epiklorhidrin karışımına 0,6 mol %40'lık NaOH'ın sulu çözeltisi ilave edilerek 45-50 °C sıcaklıkta yaklaşık 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra iki tabakaya ayrıldı. Üst tabaka (organik faz) ayrıldıktan sonra iki-üç kez su ile yıkandı, Na₂SO₄ ile kurutuldu ve vakum destilasyonu ile ürün (1) saflaştırıldı.



Verim %75; K.n.: 80-82 °C;

Elementel: Teorik, %: C 72; H 6,6 (C₉H₁₀O₂)

Bulunan, %: C 70,20; H 5,95

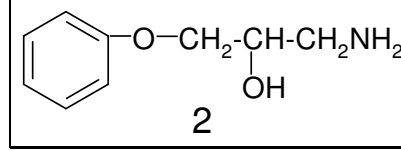
IR (KBr cm⁻¹): 3062 (Epoksit CH₂); 3004 (Epoksit CH); 2927 (Alifatik CH); 2876 (OCH₂); 1594, 1580, 1495, 1455 (Ar C=C); 1243, 1175, 1080 (ArOR); 916-757 (Epoksit).

^1H NMR (δ , ppm): 7.4-7.3 (m, 2H ArH); 7-6.95 (m, 3H ArH); 4.4-4.3 (q, 1H ArOCH₂); 4-3.9 (q, 1H ArOCH₂); 3.4-3.3 (m, 1H CH); 2.95-2.85 (t, 1H CH₂); 2.8-2.75 (q, 1H CH₂)

Aminoalkollerin Sentezi

1-Fenoksi-3-Amino-2-Propanol' ün (2) Sentezi:

0,066 mol epoksit (1) ile 0,66 mol amonyak (%24'lük) 50 mL bütanol içerisinde üzerine 5-6 damla su ilave edilerek 15 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ürün (2) vakum destilasyonu ile saflaştırıldı.



Verim: %64; E.n.: 101-102 °C.

Elementel: Teorik, %: C 64,7; H 7,8; N 8,4 (C₉H₁₃NO₂)

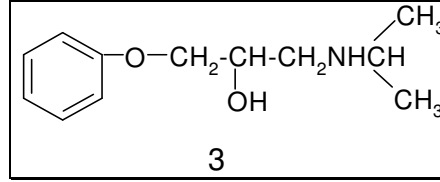
Bulunan, %: C 65,19; H 6,63; N 7,95

IR (KBr cm⁻¹): 3365, 3293 (NH₂); 3063 (OH); 2919 (Alifatik CH); 2861 (OCH₂); 1599, 1585, 1498, 1460 (Ar C=C); 1243, 1172, 1079 (ArOR)

^1H NMR (δ , ppm): 7-6.8 (m, 2H ArH); 6.7-6.5 (m, 3H ArH); 4.5-4.3 (s, 2H NH₂); 3.7-3.5 (m, 3H OCH₂, OH); 3 (m, 1H CH); 2.6-2.5 (q, 1H CH₂); 2.4-2.3 (m, 1H CH₂)

1-Fenoksi-3-İzopropilamino-2-Propanol' ün (3) Sentezi:

0,066 mol epoksit (1) ile 0,266 mol izopropilamin, 60 mL metanol içerisinde üzerine 10 damla su ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 48 saat bekletildikten sonra çöken kristaller eterle yıkanarak ürün (3) elde edildi.



Verim: %69; E.n.: 94-95 °C

Elementel: Teorik, %: C 68,90; H 9,09; N 6,70 (C₁₂H₁₉NO₂)

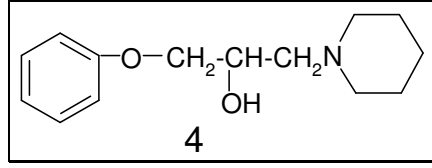
Bulunan, %: C 68,44; H 9,52; N 6,73

IR (KBr cm⁻¹): 3316 (NH); 3051 (OH); 2971, 2927 (Alifatik CH); 2868 (OCH₂); 1598, 1492, 1469, 1448 (Ar C=C); 1382 (C(CH₃)₂); 1242, 1173, 1110, 1085 (ArOR)

^1H NMR (δ , ppm): 7.3-7.2 (m, 2H ArH); 7-6.9 (m, 3H ArH); 4.15-4.05 (m, 1H CH); 4-3.9 (m, 2H OCH₂); 3.1-3 (s, 2H NH, OH); 2.9-2.8 (m, 2H CH₂); 2.75-2.65 (m, 1H CH); 1.15-1 (m, 6H -(CH₃)₂)

1-Fenoksi-3-Piperidino-2-Propanol' ün (4) Sentezi:

0,013 mol epoksit (1) ile 0,04 mol piperidin, 20 mL metanol içerisinde üzerine 6 damla su ilave edilerek 5-6 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 48 saat bekletildikten sonra çöken kristaller eterle yıkanarak ürün (4) elde edildi.



Verim: % 65; E.n.: 48-49 °C

Elementel: Teorik, %: C 71,49; H 8,94; N 5,96 (C₁₄H₂₁NO₂)

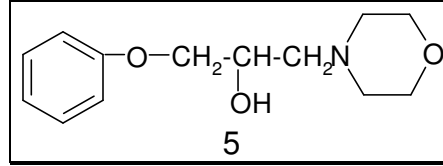
Bulunan, %: C 70,25; H 10,32; N 5,84

IR (KBr cm⁻¹): 3264 (OH); 2936 (Alifatik CH); 2849 (OCH₂); 1598, 1580, 1498, 1469 (Ar C=C); 1244, 1155, 1111 (Ar-O-R)

¹H NMR (δ, ppm): 7.3-7.2 (m, 2H ArH); 7-6.9 (m, 3H ArH); 4.2-4.1 (m, 1H CH); 4-3.8 (m, 3H OCH₂, OH); 2.7-2.4 (m, 6H N(CH₂)₃); 1.7-1.5 (m, 4H (CH₂)₂); 1.5-1.4 (m, 2H CH₂)

1-Fenoksi-3-Morfolino-2-Propanol' ün (5) Sentezi:

0,066 mol epoksit (1) ile 0,198 mol morfolin, 50 mL metanol içerisinde üzerine 5-6 damla su ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 48 saat beletildikten sonra çöken kristaller eterle yıkanarak ürün (5) elde edildi.



Verim: %52; E.n.: 64-65 °C

Elementel: Teorik, %: C 70,59; H 8,60; N 6,33 (C₁₃H₁₉NO₃)

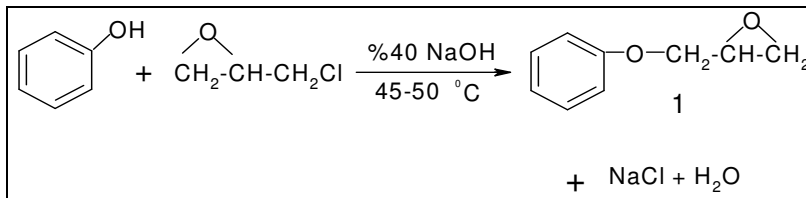
Bulunan, %: C 65,21; H 8,08; N 5,89

IR (KBr cm⁻¹): 3283 (OH); 2956, 2904 (Alifatik CH); 2869 (OCH₂); 1596, 1580, 1498, 1469 (Ar C=C); 1247, 1179, 1114 (ArOR)

¹H NMR (δ, ppm): 7.3-7.25 (m, 2H ArH); 7-6.9 (m, 3H ArH); 4.2-4.1 (m, 1H CH); 4-3.95 (d, 2H OCH₂); 3.8-3.65 (m, 4H O-(CH₂)₂); 3.6-3.5 (s, 1H OH); 2.6-2.4 (m, 6H N-(CH₂)₃)

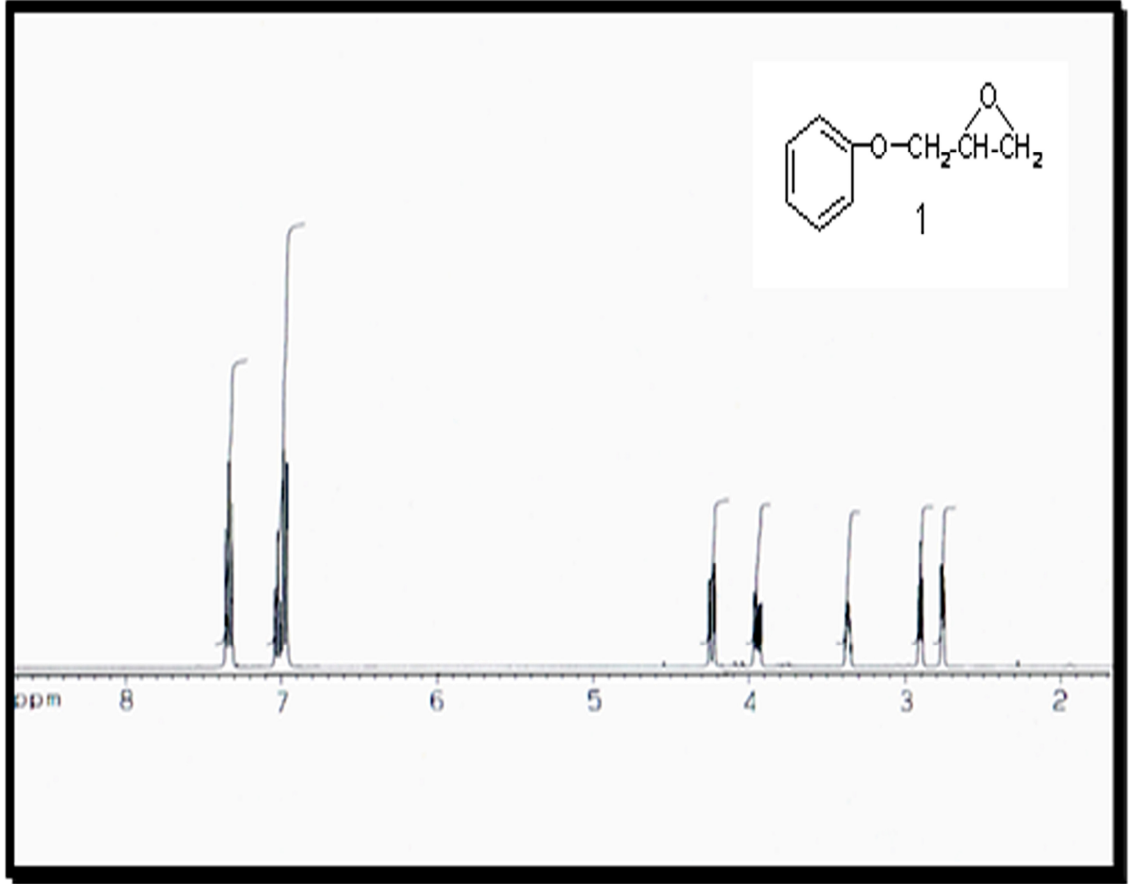
Sonuçlar ve Tartışma

Çalışmaya ilk olarak, başlangıç maddesi olarak kullanılan 1-Fenoksi-2,3-Epoksipropan sentezlenerek başlandı. Bilindiği gibi fenoksitler, aril alkil eterlerin elde edilmesinde yaygın olarak kullanılırlar. Fenol ve epiklorhidrin arasındaki reaksiyondan başlangıç maddesi (1) sentezlendi. Reaksiyon İTK ile izlendi ve başlangıç maddeleri bitene kadar reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 2 fazdan oluşan reaksiyon karışımı ekstraksiyon işlemi ile birbirinden ayrıldıktan sonra organik faz vakum destilasyonu ile saflaştırılarak 1 bileşiği izole edildi.



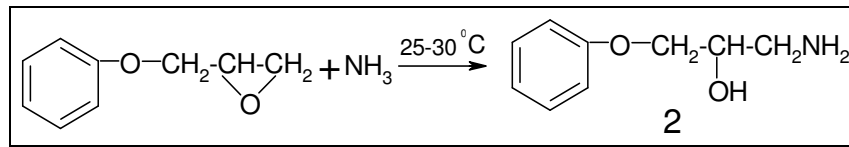
1 numaralı bileşiğin karakterizasyonu elementel analiz, ¹H NMR ve IR spektrometreleri ile yapıldı. Buna göre IR spektrumunda 3062 cm⁻¹'de gözlenen pik epoksit grubundaki CH₂ gerilmesi, 3004 cm⁻¹ epoksit grubundaki CH gerilmesini ve 916 ile 757 cm⁻¹'deki pikler yine

epoksit grubuna ait gerilmeleri göstermektedir. $1594-1455\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gözlenen dört pik aromatik halkadaki C=C gerilmelerini göstermektedir. $1243, 1175$ ve 1080 cm^{-1} 'deki pikler ise Ar-O-CH₂ grubunun pikleri olarak belirlendi. Ayrıca 2876 cm^{-1} 'de bulunan pik O-CH₂ grubuna ait piki belirtmektedir. IR spektrumunda gözlenen piklerden 1 numaralı bileşiğin sentezlendiği doğrulandı. ¹H NMR spektrumunda $7.4-7.3\text{ ppm}$ 'deki sinyaller aromatik halkanın eşdeğer iki CH grubuna ait ve $7-6.95\text{ ppm}$ 'deki sinyaller aromatik halkanın eşdeğer üç CH grubuna ait protonları göstermektedir. $4.4-4.3\text{ ppm}$ ve $4-3.9\text{ ppm}$ 'deki sinyaller Ar-O-CH₂ grubuna ait protonları, $3.4-3.3\text{ ppm}$ 'deki sinyal CH grubuna ait protonu, $2.95-2.85\text{ ppm}$ ve $2.8-2.75\text{ ppm}$ 'deki sinyaller de CH₂ grubuna ait protonları göstermektedir. Bu sonuçlardan 1 numaralı bileşiğin sentezlendiği sonucuna varıldı.

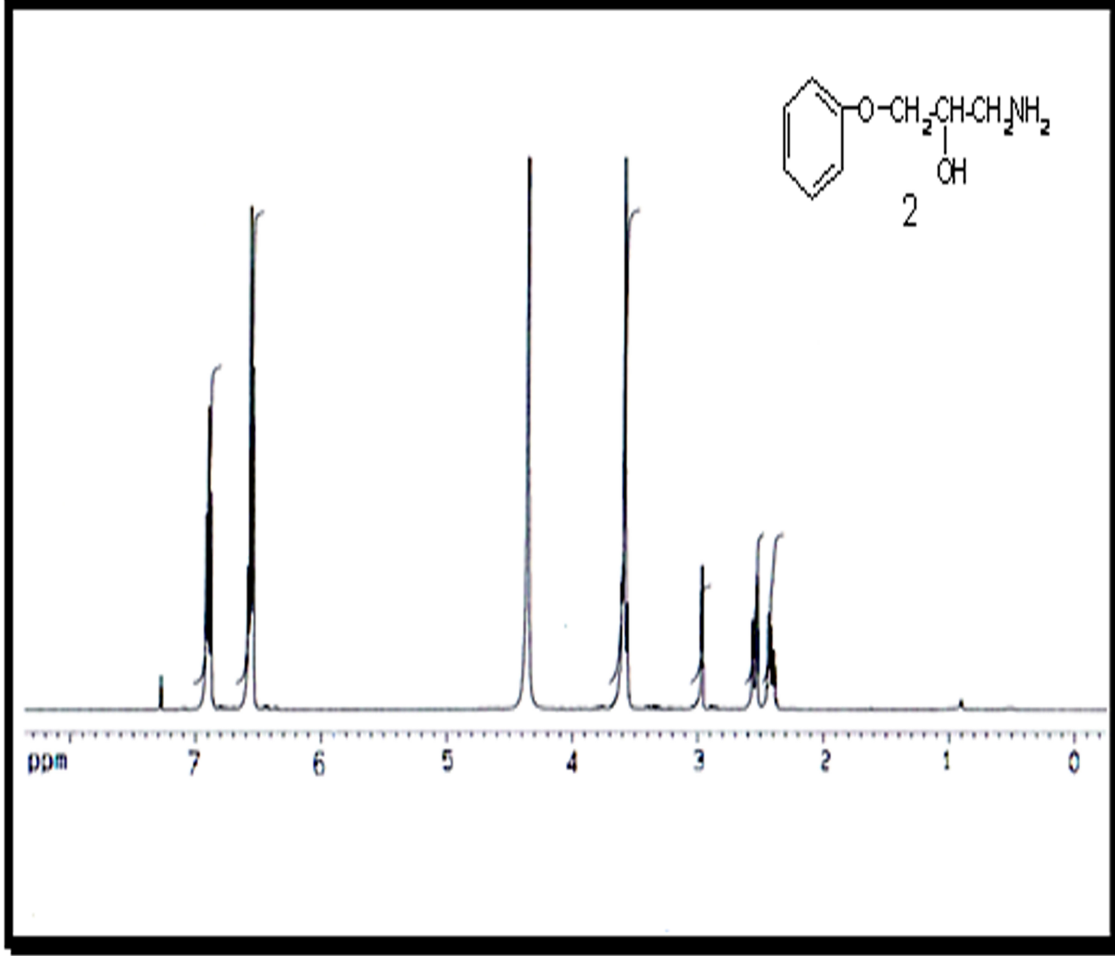


Şekil 1. 1-Fenoksi-2,3-Epoksipropan'ın ¹H NMR spektrumu

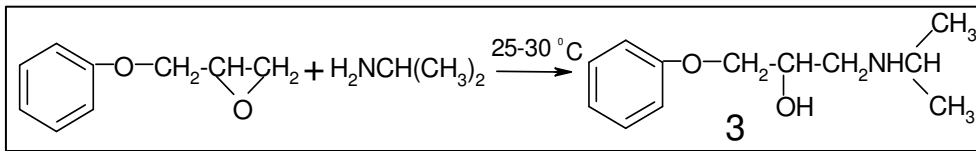
Başlangıç maddesi sentezlendikten sonra, aminlerle epoksitlerin nükleofilik halka açılması reaksiyonundan yararlanarak uygun β -aminoalkollerin sentezlenmesi aşamasına geçildi. Bu yöntem yaygın olarak kullanılan bir yoldur.



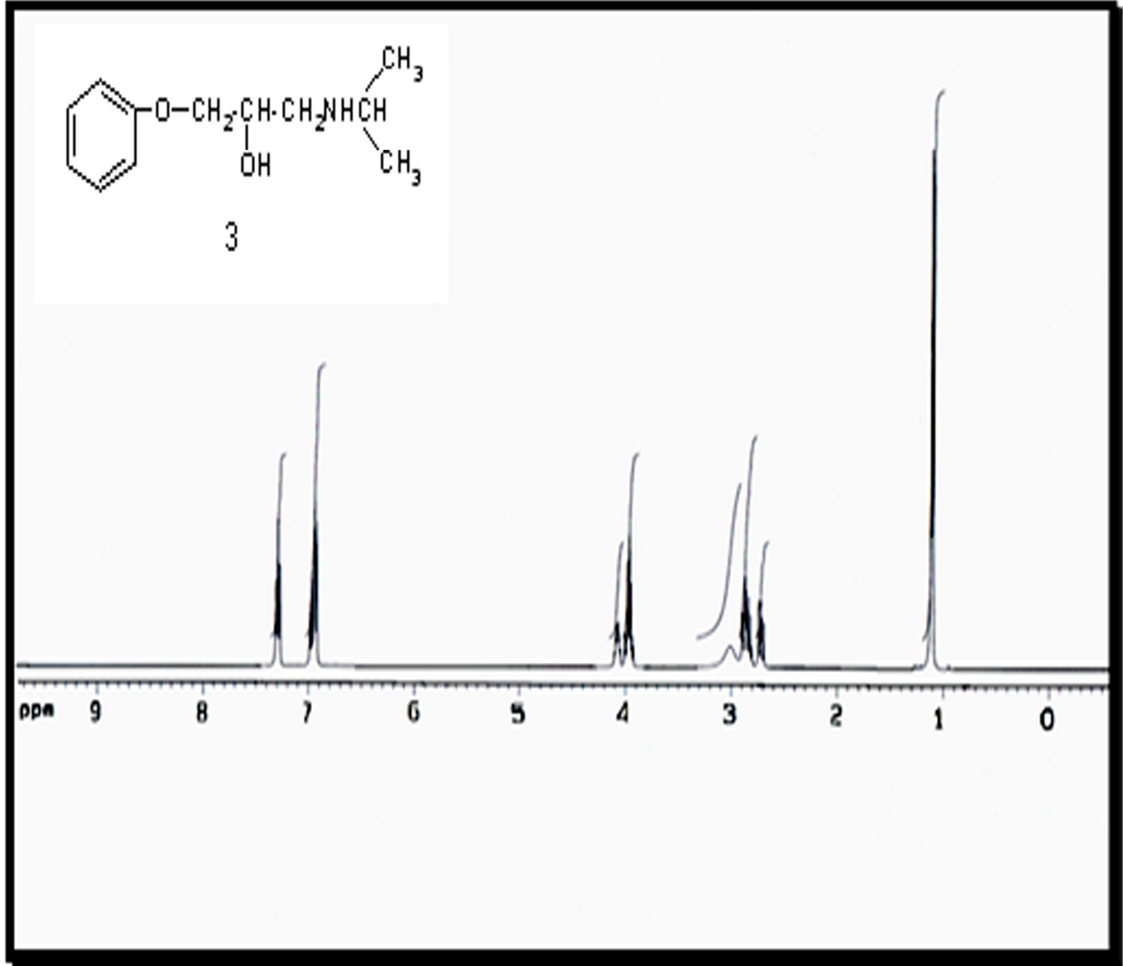
1 bileşiği amonyakla reaksiyona sokularak 2 numaralı β -aminoalkol sentezlendi. Reaksiyon İTK ile izlenerek tamamlandıktan sonra 2 bileşiği vakum destilasyonu ile saflaştırıldı. 2 numaralı bileşiğin karakterizasyonu da elementel analiz, ^1H NMR ve IR spektrometreleri ile yapıldı. IR spektrumunda Ar C=C, ArOCH₂ ve OCH₂ piklerinin değişmemesi, epoksit grubuna ait piklerin kaybolması 3365 ve 3293 cm⁻¹'de NH₂, 3063 cm⁻¹'de OH grubuna ait piklerin ortaya çıkmasıyla başlangıç maddesinin aminoalkol yapısına dönüştüğü belirlendi. 2 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumunda da 3.7-3.5 ppm'de OH grubuna ait sinyallerin varlığıyla bu dönüşüm desteklendi.



Şekil 2. 1-Fenoksi-3-Amino-2-Propanol'ün ^1H NMR spektrumu

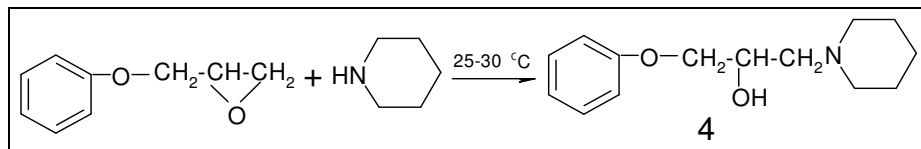


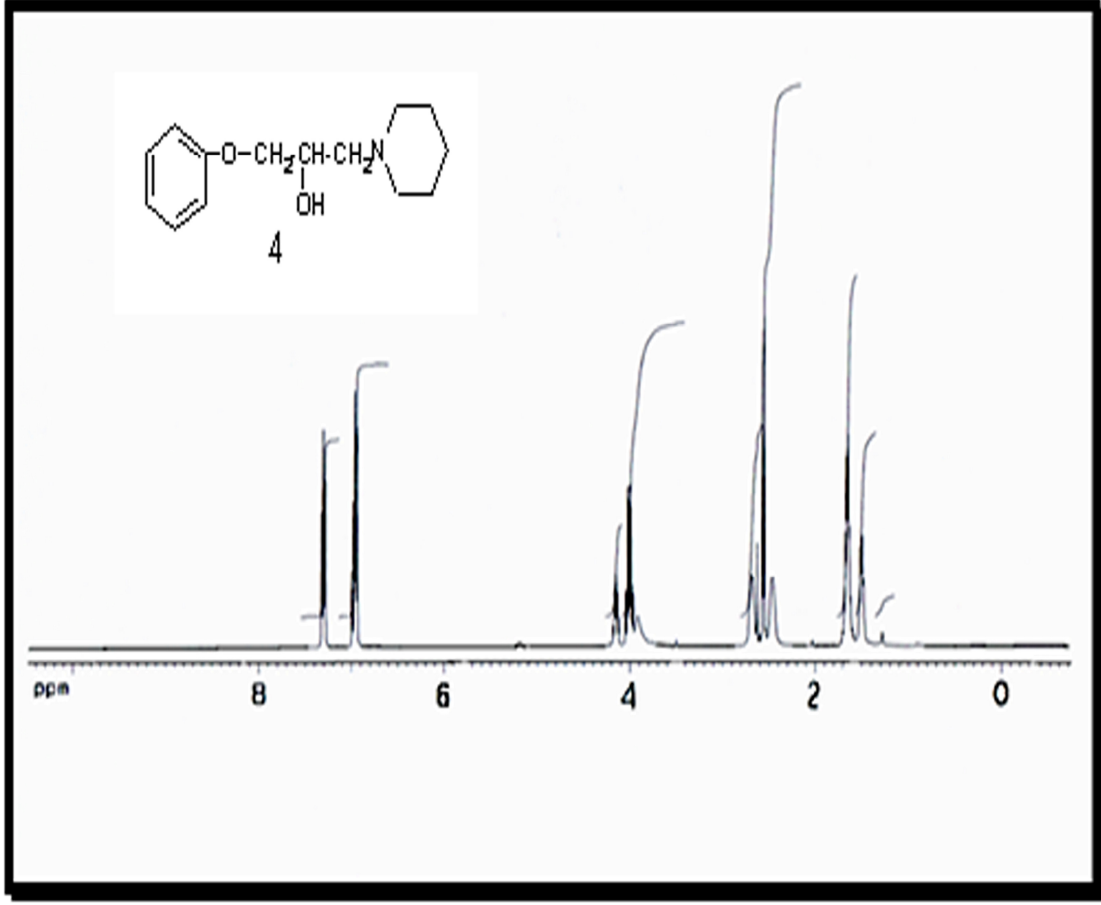
Daha sonra 1 bileşiğinin izopropil amin, piperidin ve morfolinle reaksiyonundan 3, 4 ve 5 numaralı β -aminoalkoller sentezlendi. Bu üç reaksiyon da yine aynı şekilde İTK ile takip edilerek tamamlandıktan sonra 3, 4 ve 5 numaralı aminoalkoller reaksiyon ortamında çökerek kristallendiler. Kristaller ayrılıp eterle yıkanarak 3,4 ve 5 bileşikleri saflaştırıldı.



Şekil 3. 1-Fenoksi-3-İzopropilamino-2-Propanol'ün ^1H NMR spektrumu

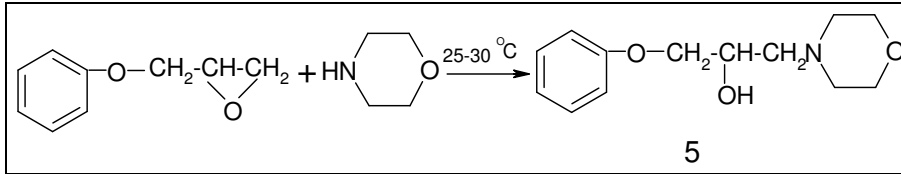
3 numaralı bileşiğin IR spektrumuna bakıldığı zaman yine epoksit pikinin ortadan kalktığı, 3051 cm^{-1} 'de OH pikinin ve 3316 cm^{-1} 'de NH grubuna ait pikin ortaya çıktığı görülmektedir. ^1H NMR spektrumunda ise 3.1-3 ppm'de NH grubuna ait ve 1.15-1 ppm'de $\text{HNCH}(\text{CH}_3)_2$ grubundaki eşdeğer altı protona ait sinyaller gözlenmektedir. Başlangıç maddesinin spektrumunda mevcut olmayan bu sinyallerle 3 numaralı bileşiğin sentezlendiği desteklendi.

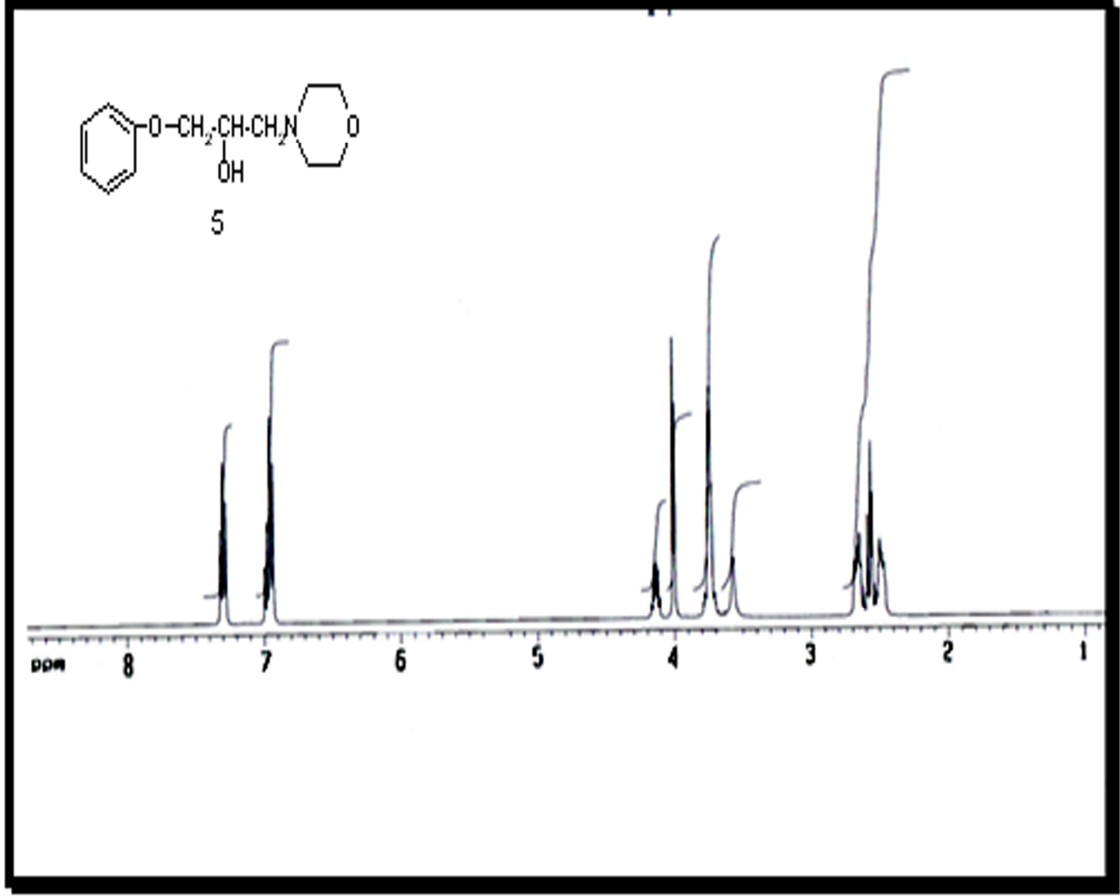




Şekil 4. 1-Fenoksi-3-Piperidino-2-Propanol'ün ¹H NMR spektrumu

4 numaralı bileşiğin IR spektrumunda 3264 cm⁻¹'de, 5 numaralı bileşiğin IR spektrumunda da 3283 cm⁻¹'de OH piklerinin gözlenmesi ve sentezlenen maddelerde, değişmeden kalan grupların (Aromatik halka, Ar-O-R, O-CH₂) piklerinin korunması maddelerin sentezlendiğini göstermektedir. 4 numaralı bileşiğin ¹H NMR spektrumuna bakıldığı zaman, 4-3.8 ppm'de OH grubuna ait, 2.7-2.4 ppm'de azota bağlı üç eşdeğer CH₂ grubundaki altı protona ait sinyal 4 numaralı bileşiğin sentezlendiğini desteklemektedir. 5 numaralı bileşiğin ¹H NMR spektrumunda 3.6-3.5 ppm'de OH grubuna ait sinyallerin, 3.8-3.65 ppm'de morfolin grubundaki oksijene bağlı iki eşdeğer CH₂ grubunun dört protonuna ait sinyallerin ve 2.6-2.4 ppm'de azota bağlı üç eşdeğer CH₂ grubununun altı protonuna ait sinyallerin varlığı 5 bileşiğinin sentezlendiğini göstermektedir.





Şekil 5. 1-Fenoksi-3-Morfolino-2-Propanol'ün ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen aromatik amino alkoller, tıpkı β -adrenobloker özelliğindeki ilaç maddelerinde olduğu gibi asimetrik bir karbon atomu yanında bir amino alkanol yan zincirine sahiptir. Bu bileşiklerin özellikle kalple ilgili hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yapısında bulunduğu bilinmektedir. İlaçlardaki enantiyomerik saflığın önemi genellikle olumsuz yan etkilere sahip olan enantiyomerin ayrılmamasından kaynaklanır. İlaçların yapılarında bulunan bu yapıların enantiyosaf hallere dönüşümü ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır. Bu yüzden biz de çalışmamızın daha sonraki aşamasında rasemik halde sentezlediğimiz β -amino alkollerin enantiyomerlerine ayrılması konusu üzerinde çalışmayı planlamaktayız.

Kaynaklar

- [1] Huerta G., Contreras-Ordoñez G., Alvarez-Toledano C., Santes V., Gómez E., and Toscano R.A. **Facile Synthesis of Aminoalcohols by Ring Opening of Epoxides Under Solvent Free Conditions.** Synthetic Communications, 34 (13), 2393-2406 (2004)
- [2] Anger, D.J., Prakash, I., Schaad, D.R. **1,2- Amino Alcohols and Their Heterocyclic Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis.** Chem. Rev., 96 (2), 835-875 (1996)

- [3] Iida, T., Yamamoto, N., Sasai, H., Shibasaki, M. **New Asymmetric Reactions Using a Gallium Complex : a Highly Enantioselective Ring Opening of Epoxides with Thiols Catalyzed by a Gallium-lithium-bis(binaphthoxide) Complex.** J. Am. Chem. Soc., 119 (20), 4783-4784 (1997)
- [4] Wu, M.H., Jacobsen, E.N.J. **Asymmetric Ring Opening of Meso Epoxides with Thiols: Enantiomeric Enrichment Using a Bifunctional Nucleophile.** Org. Chem. 63 (15), 5252-5254 (1998)
- [5] Buono, G. **On the Beneficial Effect of Ortho-methoxy Groups in the Asymmetric Ring Opening of Meso Epoxides with Silicon Tetrachloride Catalyzed by Chiral Ortho-methoxyphenyldiazaphosphonamide Lewis Bases.** Angew. Chem. Int. Ed. 40 (24), 4536 (2001)
- [6] Adams, H., Bell, R., Cheung, Y.-Y., Jones, D.N., Tomkinson, N.C.O. **The Cleavage of Meso-epoxides with Homochiral Thiols: Synthesis of (+)- and (-)- trans-1-mercaptopcyclohexan-ol.** Tetrahedron: Asymmetry. 10 (21), 4129-4149 (1999)
- [7] Wu, J., Hou, X.-L., Dai, L.-X., Xia, L.-J., Tang, M.-H. **Enantioselective Ring Opening of Meso-epoxides with Thiols Catalyzed by a Chiral (salen) Ti(IV) Complex.** Tetrahedron: Asymmetry. 9 (19), 3431-3436 (1998)
- [8] Rogers, G.A., Parsons, Andersons, D.C., Nilsson, L.M., Bahr, B.A., Kornreich, W.D., Kaufman, R., Jacobs, R.S., Kirtman, B. **Synthesis, in Vitro Acetylcholine-Storage-Blocking Activities, and Biological Properties of Derivatives and Analogues of Trans-2-(4-phenylpiperidino)cyclohexanol (vesamicol).** J. Med. Chem. 32 (6), 1217-1230 (1989)
- [9] Kurbanlı, S., Şen, N., Güler, E and Koçak, A. **The Investigation of the Alkylation Reactions of Hydroxy and En-Oximes with Some Halohydrins and Epoxides** 34 (9), 1663-1675 (2004)
- [10] Harris C.E. **A Novel Synthesis of Aminoalcohols and the Chromium (VI) and Supported Permanganate Oxidation Aminoalcohols, Enamines, and Oximes.** PhD Thesis, University of California, Santa Cruz (1997)
- [11] Grayson M., Ed.. **Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology** 17, 311 (1982)
- [12] Louis S.N., Nero T.L., Iakovidis D., Colagrande F.M., Jackman G.P., Louis W.J. **β 1- and β 2-Adrenoreceptor Antagonist Activity of a Series of Parasubstituted N-isopropylphenoxypropanolamines.** Eur. J. Med. Chem. 34, 919-937 (1999)
- [13] Kordik CH.P., Reitz A.B. **Pharmacological Treatment of Obesity : Therapeutic strategies.** J. Med. Chem. 42, 182-205 (1999)
- [14] Brode O.E., Kroemer H.K. **Drug-drug Interactions of β –Adrenoceptor Blockers.** Arzneim.-Forsch./ Drug Res., 53, 814-822 (2003)
- [15] Toda F., Tanaka K. **Conversion of Racemic Cyanohydrin into One Optically Active Isomer in the Presence of Brucina.** Chem. Lett., 661 (1983)
- [16] Račanská E., Švec P. **Use of Beta-Blockers in Current Therapy and the Prospect of Their Further Development .** Farm. Obz., 76, 63-66 (1997)
- [17] Čižmáriková R. **β -Adrenergic Receptor Blockers- the Group of Chiral Drugs: Different Effect of Individual Enantiomers.** Čes. Slov. Farm. .51, 121-128 (2002)
- [18] Steiner, D.D. **Optically Pure Amino Alcohols Derived from Commercially Available Limonene Oxide: Efficient Ligands for Asymmetric Alkylation of Carbonyls.** PhD Thesis, University of California, Santa Cruz (2003).