

## ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОЛОКИСЛОТ

### XXXIII. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИНОПРОПАНОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОЭФИРОВ ФЕНОЛОКИСЛОТ

А. С. АДЖИБЕКЯН, Е. А. АРАКЕЛЯН, В. М. НАЗАРЯН,  
О. С. НОРАВЯН и Э. А. МАРКАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 12 VI 1981

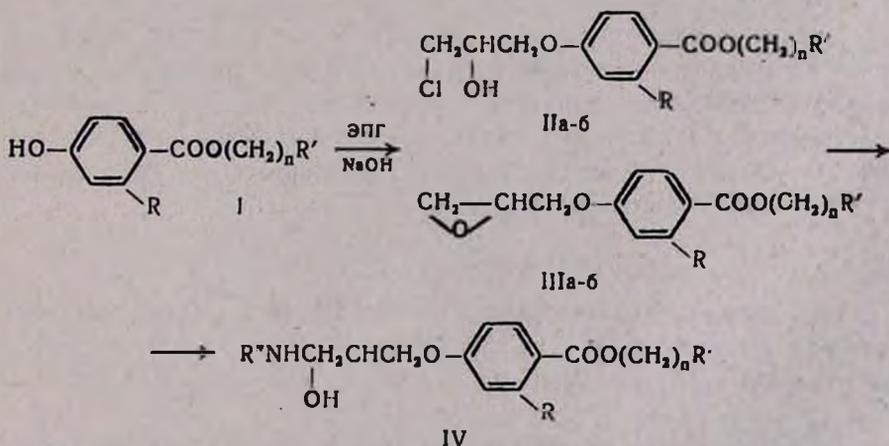
Синтезированы аминоэфиры 4-[2-гидрокси-3-алкил(или аралкил)амино]пропок-  
си- и 2-гидрокси-4-[2-гидрокси-3-алкил(или аралкил)амино]пропоксibenзойных кислот.  
Изучена их адrenoблокирующая активность.

Табл. 1, библиографические ссылки 8.

Систематические исследования в области фенолокислот показали их высокую активность по отношению к сердечно-сосудистой системе, в значительной степени зависящую от изменений в аминоэфирном фрагменте, характерном для веществ, взаимодействующих с холинорецептором [1, 2].

Для изучения адrenoблокирующих свойств нами синтезирована «гибридизированная» структура IV, содержащая наряду с аминоэфирным фрагментом аминопропанольный остаток, определяющий β-адrenoблокирующие свойства [3, 4].

Целевые соединения синтезированы по следующей схеме:



где  $n=2, 3$  а)  $\text{R}=\text{H}$ ; б)  $\text{R}=\text{OH}$ ;  $\text{R}'=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,

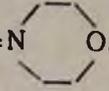
$\text{R}''=(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ;  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$

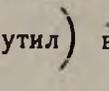
Взаимодействием аминозэфиров I с эпихлоргидрином глицерина в водно-спиртовой среде в присутствии гидроокиси натрия [5] получен маслообразный продукт, хроматография которого показала наряду с основным эпоксидным соединением III присутствие в нем II. Когда  $R=H$ , перегонкой выделено эпоксидное соединение IIIa с низким выходом (28%), чистота и индивидуальность которого доказана хроматографически и масс-спектрометрически. В дальнейшем целевые аминопропанольные производные IV синтезированы взаимодействием смеси II, III с избытком первичных аминов [6, 7].

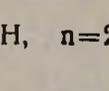
Нами показано, что индивидуальное соединение II можно получить взаимодействием соответствующих аминозэфиров I с ЭПГ в присутствии эфирата трехфтористого бора по методу [8].

Для фармакологических испытаний получены водорастворимые гидрохлориды или оксалаты IV. Чистота конечных продуктов проверена ИК, масс-спектроскопией и хроматографически.

Изучено  $\beta$ -адреноблокирующее и гипотензивное действие водорастворимых солей (гидрохлоридов и оксалатов) полученных соединений IV. Опыты, проводимые на наркотизированных нембуталом белых крысах по описанной ранее методике [9, 10], показали, что соединения IV

в дозе 5 мг/кг ( $R=2-OH$ ,  $n=2$ ,  $R'=N$  ,  $R''=iPr$ ) и IV

( $R=2-OH$ ,  $n=2$ ,  $R'=N$  ,  $R''=трет-бутил$ ) вызывают значи-

тельное понижение артериального давления и уменьшение депрессорного эффекта изадрина. Соединение IV ( $R=H$ ,  $n=2$ ,  $R'=N$  ,

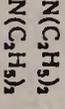
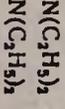
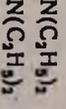
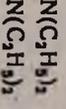
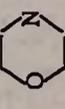
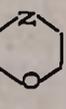
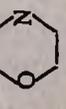
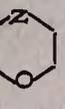
$R''=трет-бутил$ ) проявляет умеренное, но длительное блокирующее

действие на  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца. По силе блокирующего действия на  $\beta_2$ -адренорецепторы сосудов указанные препараты только в первые минуты после введения уступают алпренололу и превосходят практолол. По действию на  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца изученные соединения уступают известным  $\beta$ -адреноблокаторам и в качестве антиаритмических средств интереса не представляют.

### Экспериментальная часть

ТСХ проводили на пластинках «Silufol UV-254» в системе бутанол—уксусная кислота—вода (5:2:3). ИК спектры снимали в вазелиновом масле на спектрометре UR-20, масс-спектры—на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца.

*Взаимодействие аминозэфиров I с ЭПГ.* К смеси 5,5 г (0,022 моля) I и 1,04 г (0,026 моля) гидроокиси натрия в 4 мл воды добавляют 12,2 г (0,132 моля) эпихлоргидрина глицерина в 30 мл этилового спирта. Смесь перемешивают при комнатной температуре 18 ч, отгоняют этиловый спирт, к остатку добавляют 30 мл воды и экстрагируют хлороформом, сушат над хлористым кальцием.

R <sup>2</sup>	R	n	R <sup>1</sup>	Выход, %	Т. пл., °C		C, %		H, %		N, %		R <sub>f</sub>	Т. пл. гидрохлоридов, °C	Т. пл. оксидов, °C
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено					
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} \\   \\ (\text{CH}_2)_3\text{C} \end{array}$	H	3		78	62-63	66,07	66,28	9,0	9,53	6,89	7,36	0,60	140-142	67-68	
	H	3		68	82-83	66,0	66,28	9,75	9,53	7,08	7,36	0,57	165-166	197-198	
$\begin{array}{c} \text{PhCH}_2\text{CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	3		65	59-60	69,77	70,55	8,95	8,65	5,82	6,3	0,60	146-147	76-77	
	H	3		70	84-85	65,58	65,50	9,02	9,34	7,35	7,64	0,56	97-98	119-120	
$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3\text{C} \\   \\ \text{CH}_2 \end{array}$	H	2		70	—*	63,01	63,13	8,59	8,47	7,85	7,36	0,62	140-142	177-178	
	H	2		83	70-71	67,25	67,85	7,24	7,74	6,04	6,33	0,65	139-140	78-79	
$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2\text{CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	2		51	61-62	62,5	62,28	7,69	8,25	6,68	7,64	0,68	85-86	126-127	
	H	2		70	63-65	59,52	59,66	7,80	7,90	7,01	7,33	0,55	140-142	—*	
$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3\text{C} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-OH	2		70	135-137	60,80	60,59	8,03	8,14	6,64	7,07	0,44	135-137	145-147	
	2-OH	2		79	148-150	66,20	66,08	7,80	7,68	6,37	5,93	0,40	185-187	138-140	

\* Гирроскопические.

Диэтиламинопропиловый эфир 4-(2,3-эпокси)пропоксibenзойной кислоты (IIIa,  $R^1 = N(C_2H_5)_2$ ). Отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход 1,2 г (28,1%), т. кип. 178—180°/1 мм,  $R_f$  0,60. Найдено %: С 66,20; Н 8,83; N 4,80.  $C_{17}H_{25}NO_4$ . Вычислено %: С 66,42;

Н 8,18; N 4,56. ИК спектр: 1720 ( $C \begin{array}{c} \diagup O \\ \diagdown \end{array}$ ), 1260—1270  $cm^{-1}$  (эпоксидное кольцо). Масс-спектр:  $M^+$  307. В остальных случаях после отгонки растворителя получается маслообразный продукт с двумя  $R_f$ , который без перегонки используют в следующей стадии.

Морфолиноэтиловый эфир 2-гидрокси-4-(2-гидрокси-3-хлор)пропоксibenзойной кислоты (IIIб,  $R' = N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \\ \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} O$ ). Смесь 2,6 г (0,1 моля) мор-

фолиноэтилового эфира 2,4-диоксибензойной кислоты, 0,9 г (0,01 моля) ЭПГ, 0,05 мл эфирата фтористого бора при перемешивании нагревают на водяной бане 6 ч. После охлаждения в реакционную смесь наливают абс. эфир. Образовавшиеся кристаллы промывают хлороформом. Выход 2,6 г (58,0%), т. пл. 100—102°.  $R_f$  0,51. Найдено %: С 53,2; Н 6,15; N 3,57; Cl 10,28.  $C_{16}H_{22}NO_6Cl$ . Вычислено %: С 53,4; Н 6,1; N 3,88; Cl 9,86. Масс-спектр:  $M^+$  360.

Диэтиламинопропиловый эфир 4-[2-гидрокси-3-N-(1-метил-2-фенилэтил)амино]пропоксibenзойной кислоты (IV,  $R = H$ ,  $R^1 = N(C_2H_5)_2$ ,  $R^2 = PhCH_2CH$ ). Смесь 3,1 г маслообразного продукта II, III и 4,05 г



(0,03 моля) 1-метил-2-фенилэтиламина в этиловом спирте нагревают на песочной бане 10 ч. Отгоняют этанол, остаток промывают 5% раствором соды, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя в вакууме перегоняют избыток амина. Остаток кристаллизуется. Данные соединений IV, их гидрохлоридов и оксалатов приведены в таблице.

Остальные аминопропанольные производные синтезировались аналогично.

### ՅԵՆՈՒԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXXIII. ՅԵՆՈՒԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՄԻՆՈՒՄԲԵՐՆԵՐԻ ԱՄԻՆՊՐՈՊԻՍԱՆՈՒԱՅԻՆ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՅԱՐՄԱԿՈՒՈՒԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄԵԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

- Ա. Ս. ՀԱՋԻԲԿՅԱՆ, Ե. Ա. ԱՌԱՔԵՆՅԱՆ, Վ. Մ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ,  
 Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԴԱՐՅԱՆ

Սինթեզված են ֆենոլաթթուների ամինոէսթերների ամինոպրոպանոլային ածանցյալներ, որպես նոր β-ադրենոլոկատորներ: Ցույց է տրված, որ ֆենոլաթթուների ամինոէսթերները գլիցերինի էպիքլորհիդրինի հետ տալիս են համապատասխան էպօքսիդային և քլորհիդրինային ածանցյալների խառնուրդներ: Վերջիններիս և առաջնային ամինների փոխազդեցության արգասիքներն են 4-(2-հիդրոքսի-3-ալկիլարալկիլամինո) պրոպօքսի բենզոլական և 2-հիդրոքսի-4-(2-հիդրոքսի-3-ալկիլարալկիլամինո) պրոպօքսի բենզոլական թթուների ամինոէսթերները:

## DERIVATIVES OF PHENOLIC ACIDS

### XXXIII. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL STUDY OF AMINOPROPRANOL DERIVATIVES OF PHENOLIC ACID AMIDOESTERS

A. S. AJIBEKIAN, E. A. ARAKELIAN, V. C. NAZARIAN,  
O. S. NORAVIAN and E. A. MARKARIAN

Aminopropranol derivatives of phenolic acid aminoesters have been synthesized and tested for  $\beta$ -adrenoblocking activity. It has been shown that phenolic acid aminoesters react with glyceryl epichlorohydrin producing mixtures of corresponding epoxide and chlorohydrin derivatives. The interaction of these mixtures with primary amines yielded aminoesters of 4-(2-hydroxy-3-alkyl(aralkyl)amino/propoxy and 2-hydroxy-4-/2-hydroxy-3-alkyl(aralkyl)amino/propoxybenzoic acids.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Минасян, Е. А. Аракелян, Э. А. Марашян, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 32, 294 (1979).
2. А. Л. Мнджоян, Выдающиеся ученые Советской Армении, № 15, Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1974, стр. 19.
3. О. М. Авакян, Вещества, действующие на симпато-адреналовую систему, Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1980, стр. 134, 147.
4. Michael E. Condon, Christopher M. Cima, J. Med. Chem., 21, № 9, 913 (1978).
5. Д. Данчев, А. Георгиев, Е. Чалина, Фармация, № 1, 1 (1979).
6. С. О. Вартамян, А. С. Авакян, Э. А. Маркарян, А. С. Цатинян, К. Ж. Маркарян, Арм. хим. ж., 34, 505 (1981).
7. А. С. Аветисян, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 35, 50 (1982).
8. Ш. Мамедов, Х. Шалимов, Д. Хыдыров, Биол. акт. соединения, 1965, стр. 294.
9. О. М. Авакян, О. С. Норавян, Биол. ж. Армении, 29, 41 (1976).
10. О. С. Норавян, О. М. Авакян, Журнал эксперим. и клинич. медицины, 16, № 3, 8 (1976).

Армянский химический журнал, т. 35, № 7, стр. 465—468 (1982 г.).

УДК 547.415

### СИНТЕЗ 1-ДИАЛКИЛАМИНО-2-(2,3)-ХЛОР(ДИХЛОР)-4-АРИЛОКСИ-2-БУТЕНОВ

А. В. БАБАХАНИЯН, Г. А. ХУДАВЕРДЯН, В. О. БАБАЯН и А. Т. БАБАЯН

Армянский государственный педагогический институт им. Х. Абовяна, Ереван  
Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 30 VII 1981

Взаимодействием 1-бром-2-(2,3)-хлор(дихлор-4-арилокси-2-бутенов с алифатическими и гетероциклическими аминами синтезирован ряд третичных аминов.  
Табл. 1, библ. ссылок 8.

Галогенсодержащие непредельные амины и четвертичные аммониевые соединения обладают бактерицидными и антикоррозийными свойствами и представляют интерес как биологически активные вещества [1, 2]. Установлено, что их свойства во многом зависят от химического