

$\alpha$ -Hydroxynitriles have been obtained also from 2-acetylbutanolides. Their structure has been determined by reducing the corresponding unsaturated analogues.

The reduction of  $\alpha$ -hydroxynitrile butenolides has been carried out with lithium aluminum hydride.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Аветисян, Ц. А. Мпнгасарян, М. Т. Дангян, С. Г. Мацоян, Арм. хим. ж., 26, 659 (1973).
2. А. А. Аветисян, А. Н. Джанджапанян, Г. В. Симонян, М. Т. Дангян, Арм. хим. ж., 27, 954 (1974).
3. F. Eloy, R. Lonaers, Chem. Rev., 62, 155 (1962).

*Армянский химический журнал, т. 36, № 11, стр. 717—721 (1983 г.)*

УДК 542.91+547.831/811.822.3

### СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ $\gamma$ -АМИНО- $\beta$ -ОКСИПРОПИЛОВЫХ ЭФИРОВ ФЕНОЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТЕТРАГИДРОПИРАНОВОЕ ИЛИ ПИПЕРИДИНОВОЕ КОЛЬЦО

Г. И. МАНУЧАРЯН, М. Р. БАГДАСАРЯН, А. О. ТОСУНЯН,  
С. А. ВАРТАНЯН, О. С. НОРАВЯН и О. М. АВАКЯН

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

Поступило 29 IX 1982

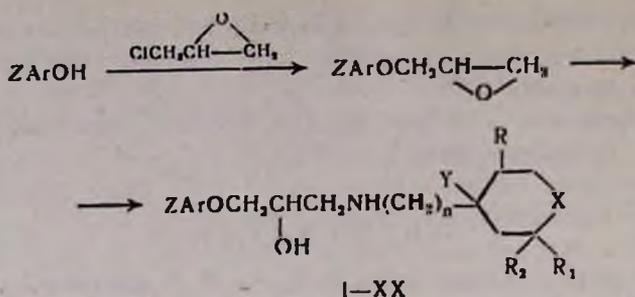
Взаимодействием фенолов с эпихлоргидрином получены  $\beta, \gamma$ -эпоксипропиловые эфиры, переведенные амилолизом в  $\gamma$ -амино- $\beta$ -оксипропиловые эфиры фенолов, содержащие тетрагидропирановое или пиперидиновое кольцо.

Табл. 2, библиограф. ссылки 9.

Ранее нами были синтезированы [1] аналоги известных  $\beta$ -адреноблокаторов [2—4]— $\gamma$ -амино- $\beta$ -оксипропиловые эфиры, содержащие тетрагидропирановое или тетрагидротиапирановое кольцо. Было установлено, что некоторые из них обладают выраженной  $\beta$ -адреноблокирующей активностью.

В продолжение поисков в этой области нами осуществлен синтез  $\gamma$ -амино- $\beta$ -оксипропиловых эфиров фенолов, содержащих тетрагидропирановое или пиперидиновое кольцо, и исследовано их действие на  $\beta$ -адреноблокаторы.

Взаимодействием фенолов с эпихлоргидрином в щелочной среде получены соответствующие  $\beta, \gamma$ -эпоксипропиловые эфиры, которые действием аминов тетрагидропиранового или пиперидинового рядов переведены в искомые  $\gamma$ -амино- $\beta$ -оксипропиловые эфиры фенолов I—XX.



Чистота синтезированных соединений проверена ТСХ, а их строение подтверждено данными ИК, ЯМР и масс-спектров.

Изучены  $\beta$ -адреноблокирующее и гипотензивное действие синтезированных соединений в опытах на наркотизированных нембуталом крысах. Исследования показали, что соединения, за исключением III и XII, в испытанных дозах не оказывают возбуждающего или блокирующего действия на  $\beta$ -адренорецепторы сердца и сосудов. Соединения III и XII проявляют кратковременную  $\beta$ -адреноблокирующую активность.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20, ЯМР спектры—на приборе «Varian T-60», а масс-спектры—на MX-1303. ТСХ проведена на силуфоле, подвижная фаза вода: уксусная кислота: диоскан, 9 : 3, проявление парами йода.

В масс-спектрах I, VI присутствуют соответствующие молекулярные ионы ( $m/e = 279, 292$ ), отвечающие брутто-формулам этих соединений.

ИК спектр I—XX,  $\nu, \text{см}^{-1}$ : 1050—1030 (COC), 1590—1600 (C=C), 3400—3600 (OH), 1100 (CO вторичн. спирта).

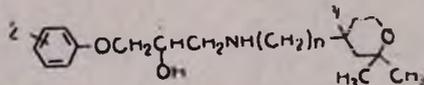
ЯМР спектр,  $\delta, \text{м. д.}$  для I: 1,13 с и 1,20 с [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ], 6,83—7,53 м ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ); V: 1,17 и 1,23 с [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ], 2,2 с ( $\text{ArOCH}_3$ ), 6,63—7,28 м ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); VI: 2,20 с ( $\text{H}-\text{CH}_3$ ), 6,63—7,50 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ); IX: 2,16 с ( $\text{H}-\text{CH}_3$ ), 3,90 с (OH и H), 6,60 м—7,20 м ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

Исходные  $\beta, \gamma$ -эпоксипропиловый эфир фенола [5], *p*-метилфенол [5] и бис- $\beta, \gamma$ -эпоксипропиловый эфир пирокатехина [6], *o*-метоксифенол [7] и *p*-бромфенол [8] синтезированы известными способами.

Взаимодействие эпоксидов с аминами тетрагидропиранового и пиперидинового рядов [9]. Смесь 0,1 моля эпоксидэфира и 0,2 моля амина кипятят 5—8 ч. После охлаждения реакционную массу подкисляют соляной кислотой, нейтральные продукты экстрагируют эфиром. Водный раствор нейтрализуют поташом, экстрагируют эфиром, высушивают над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток перегоняют в вакууме (табл. 1, 2).

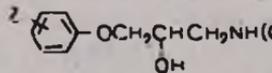
Найденные значения R, для VII 0,47, VIII 0,43, IX 0,57, XI 0,50, XII 0,36, XIII 0,38, XIV 0,40.

Таблица 1



Соединение	Z	Y	n	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Т. пл. оксалата (гидрохлорида), °С
						С	Н	N		С	Н	N	
I	H	H	0	67	215-218/7	69,18	9,47	5,03	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N	68,79	9,02	5,01	104
II	H	H	1	65	225-227/8	69,30	9,46	4,51	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N	69,59	9,28	4,77	112
III	H	OH	1	50	230-231/9	65,59	8,62	4,63	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> O <sub>4</sub> N	65,99	8,80	4,53	122
IV	H	OH	2	52	248/2	67,39	9,33	4,31	C <sub>18</sub> H <sub>31</sub> O <sub>4</sub> N	67,62	9,26	4,15	92
V	o-CH <sub>3</sub>	H	0	59	219/5	69,50	9,50	5,06	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N	69,59	9,28	4,77	168
VI	n-CH <sub>3</sub>	H	0	50	235-238,6	69,80	8,90	5,01	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N	69,59	9,28	4,77	179
VII	o-OCH <sub>3</sub>	H	0	52	210/7	65,90	8,44	4,31	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> O <sub>4</sub> N	65,99	8,80	4,53	(118)
VIII	o-CH <sub>3</sub>	OH	1	47	232/2	66,92	9,00	4,11	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N	66,84	9,04	4,33	152
IX	n-CH <sub>3</sub>	OH	1	48	230-232/2	66,82	8,90	4,01	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N	66,84	9,04	4,33	148
X	o-OCH <sub>3</sub>	OH	1	41	242/2	63,65	8,60	4,50	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> O <sub>5</sub> N	63,69	8,61	4,12	(118)
XI	n-Br	H	0	45	218/5	53,68	6,99	3,80	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> NBr	53,63	6,75	3,91	(85)
XII	n-Br	OH	1	51	210/6	52,73	6,58	3,38	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> NBr	52,58	6,75	3,61	(128)

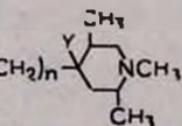
Соли перекристаллизованы из смеси абс. этанол-эфир.



Соедине- ние	Z	Y	n	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Найдено. %	
						C	H
XIII	H	H	0	60	195—197/3	70,01	10,02
XIV	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	H	0	51	195—197/6	70,78	9,48
XV	<i>n</i> -CH <sub>3</sub>	H	0	50	204—206/6	70,24	10,40
XVI	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	H	0	51	225/3	66,91	9,25
XVII	H	OH	1	64	230/3	66,83	9,00
XVIII	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	OH	1	45	223—225/2	67,56	9,31
XIX	<i>n</i> -Br	H	0	40	230/3	54,74	7,70
XX	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	OH	1	45	200—202/1	64,51	9,10

Соли перекристаллизовывали из смеси абс. этанол-эфир.

Таблица 2



N	Брутто-формула	Вычислено, %			Т. пл. оксалата (цитрата), °С
		С	Н	Н	
9,92	$C_{17}H_{28}O_2N_2$	69,83	9,65	9,58	115
8,98	$C_{18}H_{30}O_2N_2$	70,55	9,86	9,14	102
9,35	$C_{18}H_{30}O_2N_2$	70,55	9,86	9,14	86
8,65	$C_{18}H_{30}O_3N_2$	67,04	9,37	8,68	90
8,91	$C_{18}H_{30}O_3N_2$	67,05	9,38	8,69	81
8,12	$C_{19}H_{32}O_3N_2$	67,62	9,85	8,30	120
8,15	$C_{17}H_{27}O_2N_2Br$	54,98	7,32	7,54	102
8,01	$C_{18}H_{32}O_4N_2$	64,74	9,15	7,95	(93)

ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻՐԱՆԱՑԻՆ ԿԱՄ ՊԻՊԵՐԻԴԻՆԱՑԻՆ ՕՂԱԿՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ  
Դ-ԱՄԻՆՈ-β-ՕՔՍԻՊՐՈՊԻԼՖԵՆՈԼԱՑԻՆ ԵԹԵՐՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՆ ՈՒ ԴԵՂԱԲԱՆԱԿԱՆ  
ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Դ. Ի. ՄԱՆՈՒԶԱՐՅԱՆ, Մ. Ռ. ԲԱՂԴԱՍԱՐՅԱՆ, Հ. Հ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ, Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ,  
Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Լ. Հ. Մ. ԱՎԱԿՅԱՆ

Հանազան կառուցվածքի ֆենոլների և էպիքլորհիդրինի փոխազդամար ստացված են համապատասխան β, γ-էպոքսիպրոպիլային եթերները, որոնք տետրահիդրոպիրանային և պիպերիդինային ամինների հետ տալիս են սպասվելիք γ-ամինո-β-օքսիպրոպիլային եթերները (I—XX), Պարզված է, որ III և XXII միացություններն օժտված են կարճատև β-ադրենարգելակող հատկությամբ:

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF  
γ-AMINO-β-OXYPROPYLPHENOLIC ETHERS CONTAINING  
TETRAHYDROPIRAN AND PIPERIDINE RINGS

G. I. MANUCHARIAN, M. R. BAGDASSARIAN, A. O. TOSSUNIAN,  
S. A. VARTANIAN, A. S. NORAVIAN and O. M. AVAKIAN

γ-Amino-β-oxypropylphenolic ethers I—XX have been synthesized by the interaction of β,γ-epoxypropylphenolic ethers and tetrahydropyranic and piperidinic amines. III and XII displayed β-adrenoblocking activity of short duration.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. O. Тосунян, М. Р. Бархударян, С. А. Варганян, О. М. Авакян, О. С. Норавян, Хим. фарм. ж., № 9, 56 (1978).
2. И. В. Симон, В. Г. Введенский, В. П. Городинская, Хим. фарм. ж., № 7, 13 (1968).
3. K. Saamell. Helv. Phys. Pharmacol. Acta, 25, 219 (1967).
4. Y. R. Beissler, R. Ratouts, C. Dumont, J. Med. Chem., 13, 388 (1970).
5. Thv. Lindman, Ber., 24, 2145 (1891).
6. D. R. Boyd, H. Knowlton, J. Chem. Soc., 95, 1802 (1909).
7. F. R. Marle, J. Chem. Soc., 101, 305 (1912).
8. Фр. пат. № 1.398440; [С. А., 63, 9914 (1965)].
9. С. А. Варганян, А. О. Тосунян, М. Р. Багдасарян, В. Н. Мадакян, Арм. хим. ж., 27, 417 (1974).