Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 103—107 (1995 г.)

УДК 542.91—547.831/811.822.3

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ γ-АРИЛАЛКИЛАМИНО-β-ОКСИПРОПИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНОЛОВ

Э. Л. АКОПЯН, О. С. НОРАВЯН и А. О. ТОСУНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 3 IV 1991

Взаимодействием β, γ-эпоксипропиловых эфиров фенола, 4-бромфенола, 2-метилфенола и 2-метоксифенола с 2,2-диметил-4-(фенил, бензил, трет-бутил, 4-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил)аминотетрагидропиранами синтезированы соответствующие γ-арилалкиламино-β-оксипропиловые эфиры замещенных фенолов.

Табл. 3, библ. ссылок 10.

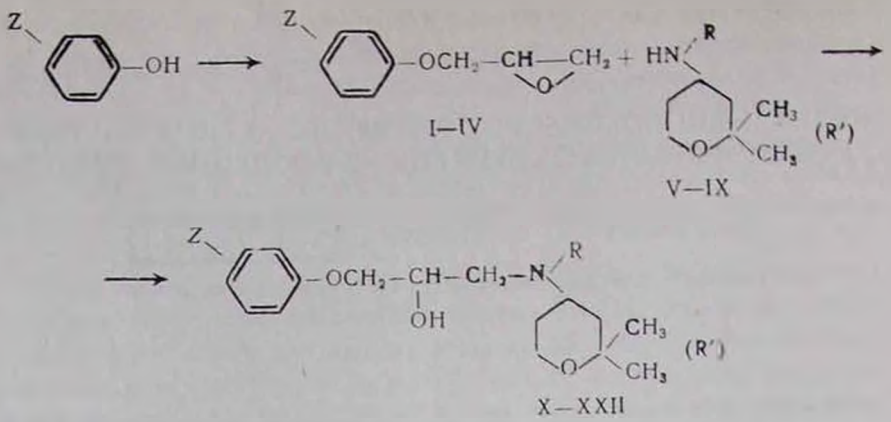
Известно, что γ-амино-β-оксипропиловые эфиры разного строения обладают β-адренолитической активностью [1, 2].

Ранее нами был синтезирован ряд γ-амино-β-оксипропиловых эфиров тетрагидропиран-4-ола, пиперидин-4-ола [3], а также разных фенолов [4]. Была установлена их структура и найдено, что некоторые из них обладают выраженной β-адреноблокирующей активностью. В продолжение исследований в этой области нами осуществлен синтез новых γ-амино-β-оксипропиловых эфиров замещенных фенолов, в частности, содержащих 3,4-диметоксифенильные и тетрагидропирановые фрагменты.

Взаимодействием фенола, 4-бромфенола, 2-метилфенола и 2-метоксифенола с эпихлоргидрином в щелочной среде получены β,γ-эпоксипропиловые эфиры фенола и его производных I—IV [3, 4]. Кипячением последних с аминами-2,2-диметил-4-(фениламино, бензиламино, трет-бутиламино, 4-метоксибензиламино, 3,4-диметоксибензиламино) тетрагидропиранами (V—IX) синтезирован новый ряд γ-амино-β-оксипропиловых эфиров замещенных фенолов X—XXII, содержащих одновременно метоксифенильные и тетрагидропирановые фрагменты.

Структуры синтезированных соединений подтверждены элементным анализом, ИК, ПМР и масс-спектральными методами анализа. Чистота соединений установлена ТСХ.

Исследовано β-адреноблокирующее действие гидрохлоридов синтезированных γ-арилалкиламино-β-оксипропиловых эфиров замещенных фенолов X—XXII по известной методике [5, 6]. Установлено, что соединение XIX обладает слабым, а XVI и XX умеренным селективным β_1-адреноблокирующим действием. Кроме того, показано, что XVI обладает селективным β_2-адреноблокирующим действием.



I—IV

V—IX

X—XXII

I. Z = H

II. Z = 2-CH_3

III. Z = Br;

IV. Z = 2-CH_3O

V. R = C_6H_5

VI. R = $C_6H_5CH_2$

VII. R = 3,4$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$

VIII. R = 4$CH_3OC_6H_4CH_2$

IX. R = 3,4$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$; $(R^1) = C(CH_3)_3$

X. Z = H; R = $C_6H_5CH_2$; $(R^1) = H$

XI. Z = H; R = $C_6H_5CH_2$

XII. Z = H; R = C_6H_5

XIII. Z = H; R = 2-$CH_3OC_6H_4CH_2$

XIV. Z = H; R = 3,4$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$

XV. Z = H; R = 3,4$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$; $(R^1) = C(CH_3)_3$

XVI. Z = 2-CH_3; R = C_6H_5

XVII. Z = 2-CH_3; R = $C_6H_5CH_2$

XVIII. Z = 2-CH_3; R = 3,4$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$;

XIX. Z = Br; R = 3,4$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$; $(R^1) = C(CH_3)_3$

XX. Z = 2CH_3O; R = C_6H_5

XXI. Z = 2CH_3O; R = 3,4$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$; $(R^1) = C(CH_3)_3$

XXII. Z = 2CH_3O; R = $C_6H_5CH_2$; $(R^1) = CH_3$

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе «UR-20», ПМР—на «Varian T-60» с внутренним стандартом ТМС, масс-спектры—на приборе «МХ-1303». ТСХ выполнена на пластинках «Silufol UV-254», проявитель—пары йода.

β,γ-Эпоксипропиловые эфиры фенола [7], 2-метилфенола [7], 2-метоксифенола [8] и 4-бромфенола [9] получены известными методами.

Синтез ариалкиламинов тетрагидропиранового ряда V—IX. Смесь эквимолярных количеств соответствующих карбонильных соединений (4-метокси-, 3,4-диметоксибензальдегиды и 2,2-диметилтетрагидропиран-4-он) и аминов (2,2-диметил-4-аминотетрагидропиран, анилин, бензиламин и трет-бутиламин) в сухом бензоле в присутствии п-толуолсульфокислоты кипятят с ловушкой Дина-Старка до отделения необходимого количества воды. Бензольные растворы промывают водой, сушат сульфатом магния. После удаления растворителя основания Шиффа восстанавливают без предварительной перегонки.

Основания Шиффа растворяют в метаноле и при 15—18° добавляют по порциям $NaBH_4$ с небольшим избытком. На следующий день раствор подкисляют 5 *н* серной кислотой и метанол удаляют под вакуумом. Нейтральные продукты экстрагируют эфиром, а водный слой подщелачивают раствором едкого натра. Амины экстрагируют эфиром, сушат сульфатом магния. Выходы и константы полученных ариламинов V—IX приведены в табл. 1.

Таблица 1

Ариламины тетрагидропиранового ряда V—IX

Соединение	Выход, %	Т. кип., °С/*мм*	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида °С
			C	H	N		C	H	N	
V	40	173/13	76,05	9,32	6,81	$C_{13}H_{19}NO$	75,81	9,80	6,42	147
VI	45	162—164/9	76,13	9,44	7,00	$C_{14}H_{21}NO$	76,66	9,65	6,38	145—147
VII	54	170—172/8	67,86	8,39	4,91	$C_{16}H_{25}NO_3$	68,04	8,60	5,02	—
VIII	50	188—192/12	72,98	8,59	5,16	$C_{15}H_{23}NO_2$	72,54	8,92	5,64	—
IX	60	180/13	70,16	9,31	6,33	$C_{12}H_{21}NO_2$	69,91	9,48	6,62	158—160

γ-Ариламино-β-оксипропиловые эфиры фенолов X—XXII. Смесь 0,1 моля соответствующего β,γ-эпоксипропилового эфира фенола I—IV [3, 4] и 0,1 моля амина V—IX кипятят с обратным холодильником 10—12 ч. После охлаждения смесь растворяют в бензоле и подкисляют соляной кислотой. Нейтральные продукты экстрагируют эфиром, а водный слой подщелачивают едким натром. Аминооксипропиловые эфиры экстрагируют эфиром, сушат сульфатом магния.

Таблица 2

γ-Ариламино-β-оксипропиловые эфиры фенолов (X—XV)

Соединение	Выход, %	Т. кип., °С/*мм*	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида °С	R_f^*
			C	H	N		C	H	N		
X	45	210—212/9	74,85	7,45	5,15	$C_{16}H_{19}NO_2$	74,68	7,44	5,47	112—114	0,6
XI	36	265—270/8	74,25	8,03	4,14	$C_{22}H_{31}NO_3$	74,76	8,45	3,75	88—90	—
XII	52	219—223,5	74,25	8,27	4,21	$C_{22}H_{21}NO_3$	74,33	8,22	3,94	111—103	—
XIII	40	280—285/7	71,90	8,62	3,62	$C_{24}H_{33}NO_4$	72,14	8,32	3,50	66—68	0,7
XIV	30	275—280,5	69,51	8,19	3,52	$C_{26}H_{37}NO_5$	69,91	8,21	3,26	93,5	—
XV	37	255—260,9	69,10	8,50	3,90	$C_{21}H_{29}NO_4$	69,13	8,41	4,02	122	0,7

* R_f выполнены в системе ТГФ—ацетон—этанол, 1:2:1.

Выходы и константы γ-ариламино-β-оксипропиловых эфиров фенола X—XV приведены в табл. 2, а эфиры замещенных фенолов — в табл. 3.

Таблица 3

γ-Арилалкиламино-β-оксипропиловые эфиры замещенных фенолов (XIV—XXII)

Соединение	Выход %	Т. кип. °C/мм	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида °C	R_f^*
			C	H	N		C	H	N		
XVI	35	255—258/9	75,05	8,93	4,28	$C_{25}H_{31}NO_3$	74,76	8,45	3,79	140—142	0.8
XVII	66	255—260/8	75,20	9,06	3,63	$C_{24}H_{33}NO_3$	75,16	8,67	3,65	75—76	0,7
XVIII	37	240—245/6	74,80	9,34	3,76	$C_{23}H_{33}NO_4$	74,32	8,95	3,77	65—67	0,5
XIX	50	260—263/5	59,36	7,05	3,56	$C_{27}H_{30}BrNO$	59,48	6,76	3,20	87—89	0.6
XX	52	255—257/8	70,01	6,78	5,15	$C_{18}H_{19}NO_3$	70,38	7,06	5,12	37,8	0,68
XXI	53	254—257/4	67,99	7,90	3,33	$C_{23}H_{33}NO_5$	68,96	8,24	3,47	148—149	0,54
XXII	68	215—217/5	71,45	8,21	5,11	$C_{18}H_{23}NO_3$	71,73	7,63	4,64	—	0,45

* R_f выполнены в системе ДМФА—этанол—ацетон, 1 : 1,5 : 1

M^+ = 452. Вычислено 452,4.

ИК спектры соединений X—XXII, ν, $см^{-1}$: 1050—1060 (C—O—C), 3300—3400 (вторич. OH).

ПМР спектр соединения XIII, (CCl_4), δ, м. д.: 1,2—1,3 д (6H, $2CH_3$); 3,7 с (3H, CH_3O); 6,6—7,4 м (5H, C_6H_5).

ПМР спектр соединения XXI, (CCl_4), δ, м. д.: 1,1—1,3 с [9H, $C(CH_3)_3$]; 3,75 с (6H, $2CH_3O$); 6,7—7,3 м (7H, C_6H_4 и C_6H_3).

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՖԵՆՈՆՆԵՐԻ γ–ԱՐԻԼԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱ–β–ՕՔՍԻՊՐՈՊԻԼԱՅԻՆ ԵԹԵՐՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՆ ՈՒ ԴՐԱՆՑ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ

Է. Լ. ՀԱԿՈԲԱՆ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՎԱՆ և Հ. Հ. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ

Մի շարք տեղակալված ֆենոլների β,γ-էպօքսիպրոպիլային եթերների և ամինների փոխազդմամբ ստացվել են համապատասխան տեղակալված ֆենոլների γ-արիլալկիլամինա-β-օքսիպրոպիլային եթերներ։

Ստացված միացություններից մի քանիսը ցուցաբերել են β_1-ադրենաարգելակող ազդեցություն, իսկ ուրիշները թ հայտ են բերել β_2-ադրենաարգելակող ակտիվություն։

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF γ-ARYLALKYLAMINO-β-HYDROXYPROPYLIC ETHERS OF SUBSTITUTED PHENOLS

E. L. HAKOBIAN, H. S. NORAVIAN and H. H. TOSSUNIAN

γ-Arylalkylamino-β-hydroxypropylic ethers of substituted phenols have been synthesized by the interaction of β,γ-epoxypropylic ethers of substituted phenols and amines.

Some of the synthesized compounds dishlayed β_1-adrenoblocking activity, while others exhibited β_2-adrenoblocking properties.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Симон И. В., Введенский В. Г., Городинская В. П.* — Хим.-фарм. ж., 1968, № 7, с. 13.
2. *Агекян А. А., Назарян В. М., Пирджанов Л. Ш., Маркарян Э. А.* — Арм. хим. ж., 1988, т. 41, № 11, с. 713.
3. *Тосунян А. О., Багдасарян М. Р., Вартанян С. А., Авакян О. М., Норавян О. С.* — Хим.-фарм. ж., 1978, № 9, с. 56.
4. *Мнацаканян Г. И., Багдасарян М. Р., Тосунян А. О., Вартанян С. А., Норавян О. С., Авакян О. М.* — Арм. хим. ж., 1983, с. 36, № 11, с. 717.
5. *Агекян О. М., Норавян О. С.* — Биол. ж. Армении, 1976, т. 29, № 1, с. 11.
6. *Норавян О. С., Авакян О. М.* — Ж. эксп. и клин. мед. — 1976, т. 16, № 3, с. 8.
7. *Lindman Thu* — Ber., 1891, v. 24, p. 2145.
8. *Marle F. R.* — J. Chem. Soc., 1912, v. 101, p. 305.
9. Пат. Peter Spence, J. Sons Ltd. Fr. 1398440 (Cl. CO7d). May 7, 1965. Brit. Appl.— C. A., v. 63, p. 9914.
10. *Isaacs N. S., Parker R. E.* — J. Chem. Soc., 1960, p. 3497.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 107—113 (1995 г.)

ПОЛИМЕРНАЯ ХИМИЯ

УДК 678.744+678.046.3

ВЛИЯНИЕ ПОВЕРХНОСТНОГО МОДИФИЦИРОВАНИЯ ЧАСТИЦ НАПОЛНИТЕЛЯ НА СВОЙСТВА КОМПОЗИТОВ ПОЛИВИНИЛАЦЕТАТ—МЕЛ

С. М. АЙРАПЕТЯН, Г. В. ПОКРИКЯН, С. Е. ИСАБЕКЯН, В. Г. ГРИНЕВ и Л. А. АКОПЯН

Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 13 I 1995

Исследованы прочностные свойства мелонаполненных композитов на основе поливинилацетата в зависимости от наличия и типа применяемых полимерных модификаторов. Показано, что возрастание прочности при растяжении композитов вследствие усиления адгезионного взаимодействия на межфазной границе четко проявляется при сравнительно высоких степенях наполнения. Применение в качестве модификаторов мела эластичных сополимеров винилацетата с бутилакрилатом приводит к агломерированию частиц наполнителя и соответственно к снижению прочности материалов. Однако уменьшение степени модификации мела такого рода сополимерами и разрушение агломератов частиц наполнителя путем вальцевания резко повышает разрывную прочность композитов.

Табл. 3, библ. ссылок 13.

Регулирование деформационно-прочностных свойств дисперснонаполненных композитов—сложная и многофакторная задача. Зачастую