

**СИНТЕЗ АМИНОАМИДОВ, ДИАМИДОВ И ДИАМИНОВ НА ОСНОВЕ
3-(5-ЗАМЕЩЕННЫХ-2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-
3-ФЕНИЛПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ**

**Р. С. БАЛАЯН¹, Ж. С. АРУСТАМЯН¹, Р. Э. МАРКАРЯН¹, А. А. АГЕКЯН¹,
Р. Е. МУРАДЯН¹, Т. О. АСАТРЯН¹, Ж. М. БУНИАТЯН¹ и Н. С. МИНАСЯН²**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

¹Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

²Центр исследования строения молекулы НАН РА
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Факс: (374-10)28-83-37 E-mail: nanraifoc54@mail.ru

Поступило 12 XII 2013

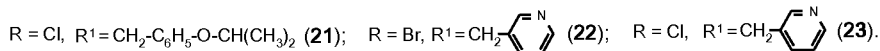
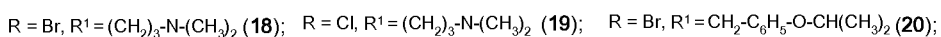
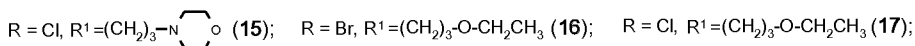
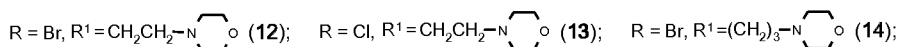
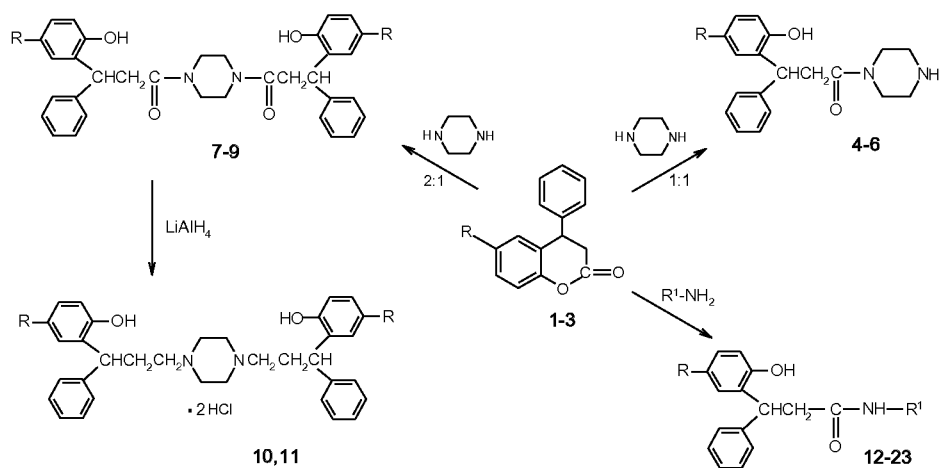
Установлено, что пиперазин при нагревании с эквимольным количеством 6-галогензамещённых 4-фенилхроман-2-онов образует монодиарилпропионамиды пиперазина, а при двумольном соотношении – симметричные диамидопиперазины с высокими выходами. Последние под действием алюмогидрида лития восстановлены в соответствующие диамины. Осуществлены также реакции хроманонов с замещёнными алкил-, арилалкил-, а также гетерилалкиламинами, приведшие к образованию соответствующих амидов диарилпропионовых кислот.

Изучена антиаритмическая и антиоксидантная активность синтезированных соединений.

Библ. ссылок 14.

Среди биологически активных веществ немалое место занимают соединения, содержащие фармакофорную амидную группу в сочетании с другими функциональными группами [1-7]. В ранее опубликованных работах было показано, что амиды, кислотная часть которых представлена диарилпропионовыми фрагментами, проявляют антиаритмические свойства [8-12]. В поисках новых биологически активных соединений нами осуществлен синтез производных диарилпропионовых кислот, содержащих в одном из ароматических колец, наряду с гидроксильной группой, атом галогена. Для получения последних изучены реакции пиперазина как с одномольным, так и с двумольным количеством хрома-

нонов **1-3**, приведшие с высокими выходами исключительно к моно- и дизамещенным пиперазинамидам **4-6** и **7-9**, соответственно. Последние восстановлением алюмогидридом лития переведены в соответствующие диамины **10,11**, охарактеризованные в виде дигидрохлоридов.



Реакцией 6-R-4-фенилхроман-2-онов **1,2** с замещёнными алкил-, арилалкил-, а также гетерилалкиламинами получены соответствующие амиды **12-23**.

Строение полученных соединений и их индивидуальность подтверждены данными ИК- и ЯМР ^1H -спектров, чистота проверена тонкослойной хроматографией.

Исследовано действие синтезированных соединений на хлоридкальциевой модели аритмии у белых крыс обоего пола массой 180-220 г по [13]. Некоторые из изученных веществ (**5, 8-10**) проявляют заметное антиаритмическое действие, предупреждая гибель подопытных животных при использовании аритмогена в 30-60% экспериментов. Наиболее активным оказалось соединение **5**, при применении которого наблюдалось восстановление синусового ритма, и животные выживали в 66,7% опытов (10% в контроле). Антиаритмическое действие чаще проявлялось у хлорсодержащих соединений и убывало в следующей последовательности: аминокамиды > диамиды > диамины.

Изучено также влияние полученных соединений на антиоксидантное действие в гомогенатах мозговой ткани крыс в концентрациях $1 \cdot 10^{-3}$, $2 \cdot 10^{-3}$, $5 \cdot 10^{-3}$ М. Определение уровня липидных перекисей оценивали в аскорбат-зависимой системе перекисления по выходу одного из конечных продуктов — малонового диальдегида, образующего с тиобарбитуровой кислотой комплексное соединение в виде розового хромогена. Оптическую плотность окрашенного продукта регистрировали с учетом плотности поглощения при длине волны 534 нм [14]. Исследования показали, что данные соединения антиоксидантным действием не обладают.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H — на "Varian Mercury-300" в DMSO- d_6 , внутренний стандарт — ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Боэциус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе бензол—ацетон, 3:1. Проявитель — пары йода.

Общая методика получения 3-(5-галоген-2-гидроксифенил)-3-фенил-1-(пиперазин-1-ил)пропанамидов (4-6). Смесь 0.02 моля соответствующего хроман-2-она **1-3** [9-11] и 0.17 г (0.02 моля) пиперазина в 30 мл бензола кипятят 12 ч. Фильтруют выпавшие кристаллы и осадок на фильтре промывают 200 мл воды, затем гексаном и перекристаллизовывают из бензола.

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-1-(пиперазин-1-ил)пропанамид (4). Выход 94.0%, т.пл. 225-226°C, R_f 0.65. Найдено, %: С 58.57; Н 5.35; Br 20.48; N 7.08. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.62; Н 5.44; Br 20.53; N 7.20. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.69 (м, 4Н, $\text{HN}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2$); [2.96 (дд, 1Н, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 7.0$) и 3.02 (дд, 1Н, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 7.8$), $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$]; 3.02 (ш.с, 1Н, NH); 3.35-3.57 (м, 4Н, $\text{OCN}(\text{C}\text{H}_2)_2$); 4.79 (дд, 1Н, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 7.0$, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{C}\text{H}_2$); 6.70 (д, 1Н, $J = 8.5$, Н(3) C_6H_3); 7.04 (дд, 1Н, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.4$, Н(4) C_6H_3); 7.12 (д, 1Н, $J = 2.4$, Н(6) C_6H_3); [7.12 (м, 1Н) и 7.19-7.27 (м, 4Н), C_6H_5]; 9.37 (ш.с, 1Н, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-1-(пиперазин-1-ил)пропанамид (5). Выход 94.1%, т.пл. 234-235°C, R_f 0.45. Найдено, %: С 66.00; Н 6.09; Cl 10.22; N 8.08. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 66.18; Н 6.14; Cl 10.28; N 8.12. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.61 (м, 4Н, $\text{HN}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2$); 2.77 (ш.с, 1Н, NH); [2.94 (дд, 1Н, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 7.0$) и 3.00 (дд, 1Н, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 8.0$), $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$]; 3.33-3.44 (м, 4Н, $\text{OCN}(\text{C}\text{H}_2)_2$); 4.79 (дд, 1Н, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 7.0$, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{C}\text{H}_2$); 6.73 (д, 1Н, $J = 8.5$, Н(3) C_6H_3); 6.90 (дд, 1Н, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.6$, Н(4) C_6H_3); 6.99 (д, 1Н, $J = 2.6$, Н(6) C_6H_3); [7.11 (м, 1Н) и 7.18-7.28 (м, 4Н), C_6H_5]; 9.37 (ш.с, 1Н, OH).

3-(2-Гидрокси-5-фторфенил)-3-фенил-1-(пиперазин-1-ил)пропанамид (6). Выход 92.3%, т.пл. 248-250°C, R_f 0.60. Найдено, %: С 69.30; Н 6.21; F 5.71; N 8.44. $C_{19}H_{21}FN_2O_2$. Вычислено, %: С 69.49; Н 6.45; F 5.79; N 8.54. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: [2.61 (м, 1H) и 2.88-3.00 (м, 4H), $\underline{HN(CH_2)_2}$]; [2.97 (дд, 1H, $J_1 = 15.4, J_2 = 6.9$) и 3.05 (дд, 1H, $J_1 = 15.4, J_2 = 8.1$), $\underline{CHCH_2}$]; 3.19-3.48 (м, 4H, $OCN(CH_2)_2$); 4.79 (дд, 1H, $J_1 = 8.1, J_2 = 6.9$, $\underline{CHCH_2}$); 6.61-6.79 (м, 2H, Н(3) и Н(4) C_6H_3); 6.82 (дд, 1H, $J_1 = 9.8, J_2 = 2.9$, Н(6) C_6H_3); [7.11 (м, 1H) и 7.18-7.28 (м, 4H), C_6H_5]; 9.08 (ш.с, 1H, OH).

Общая методика получения бис-N,N¹-[3-(5-галоген-2-гидроксифенил)-3-фенил]пиперазинилпропанамидов (7-9). Смесь 0.02 моля соответствующего хроман-2-она и 0.086 г (0.01 моля) пиперазина в 70 мл бензола кипятят 12 ч. Выпавшие по охлаждению кристаллы фильтруют и промывают на фильтре сначала 200 мл воды, затем — гексаном. Осадок после высушивания кристаллизуют и перекристаллизовывают из эфира.

Бис-N,N¹-[3-(5-бром-2-гидроксифенил)-3-фенил]пиперазинилпропанамид (7). Выход 93.0%, т.пл. 234-235°C, R_f 0.46. Найдено, %: С 58.80; Н 4.54; Br 22.78; N 3.96. $C_{34}H_{32}Br_2N_2O_4$. Вычислено, %: С 58.97; Н 4.66; Br 23.08; N 4.05. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.98 (дд, 2H, $J_1 = 15.2, J_2 = 6.7$, $\underline{CHCH_2}$); 3.06 (дд, 2H, $J_1 = 15.2, J_2 = 8.1$, $\underline{CHCH_2}$); 3.21-3.46 (м, 8H, $C_4H_8N_2$); 4.77 (дд, 2H, $J_1 = 8.1, J_2 = 6.7$, $2\underline{CHCH_2}$); 6.70 (д, 2H, $J = 8.5$, 2H(3) C_6H_3); 7.04 (дд, 2H, $J_1 = 8.5, J_2 = 2.5$, 2H(4) C_6H_3); 7.16 (д, 2H, $J = 2.5$, 2H(6) C_6H_3); [7.12 (м, 2H) и 7.19-7.28 (м, 8H), $2C_6H_5$]; 9.42 (с, 2H, OH).

Бис-N,N¹-[3-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил]пиперазинилпропанамид (8). Выход 83.0%, т.пл. 210-211°C, R_f 0.44. Найдено, %: С 67.45; Н 5.13; Cl 11.70; N 4.48. $C_{34}H_{32}Cl_2N_2O_4$. Вычислено, %: С 67.66; Н 5.34; Cl 11.75; N 4.64. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.96 (дд, 2H, $J_1 = 15.4, J_2 = 6.8$, $\underline{CHCH_2}$); 3.08 (дд, 2H, $J_1 = 15.4, J_2 = 8.3$, $\underline{CHCH_2}$); 3.18-3.50 (м, 8H, $C_4H_8N_2$); 4.77 (дд, 2H, $J_1 = 8.3, J_2 = 6.8$, $2\underline{CHCH_2}$); 6.74 (д, 2H, $J = 8.5$, 2H(3) C_6H_3); 6.91 (дд, 2H, $J_1 = 8.5, J_2 = 2.5$, 2H(4) C_6H_3); 7.04 (д, 2H, $J = 2.5$, 2H(6) C_6H_3); [7.11 (м, 2H) и 7.18-7.28 (м, 8H), $2C_6H_5$]; 9.40 (с, 2H, OH).

Бис-N,N¹-[3-(2-гидрокси-5-фторфенил)-3-фенил]пиперазинилпропанамид (9). Выход 84.0%, т.пл. 243-245°C, R_f 0.47. Найдено, %: С 71.33; Н 5.41; F 6.58; N 4.88. $C_{34}H_{32}F_2N_2O_4$. Вычислено, %: С 71.56; Н 5.65; F 6.66; N 4.91. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.98 (дд, 2H, $J_1 = 15.4, J_2 = 7.1$, $\underline{CHCH_2}$); 3.05 (дд, 2H, $J_1 = 15.4, J_2 = 8.0$, $\underline{CHCH_2}$); 3.19-3.48 (м, 8H, $C_4H_8N_2$); 4.78 (дд, 2H, $J_1 = 8.0, J_2 = 7.1$, $2\underline{CHCH_2}$); 6.62-6.75 (м, 4H, 2H(3) и 2H(4) C_6H_3); 6.82 (дд, 2H, $J_1 = 9.8, J_2 = 2.9$, 2H(6) C_6H_3); [7.11 (м, 2H) и 7.19-7.28 (м, 8H), $2C_6H_5$]; 9.09 (ш.с, 2H, OH).

Дигидрохлорид бис-N,N¹-[3-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил]пропилпиперазина (10). К раствору 0.78 г (0.02 моля) алюмогидрида лития в 100 мл абс. эфира прикапывают раствор 1.8 г (0.003 моля) амида **8** в 100 мл абс. бензола и кипятят 12 ч. При охлаждении прикапывают к реакционной смеси 15 мл воды, фильтруют, промывая осадок на фильтре 70 мл бензола. Остаток после отгонки растворителя растворяют в 80 мл абс. эфира

и действием эфирного раствора хлористого водорода переводят в гидрохлорид. Выход 0.75 г (43.0%), т.пл. 242-244°C (ацетон), R_f 0.56. Найдено, %: N 4.23; Cl 21.70. $C_{34}H_{36}Cl_2N_2O_2 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: N 4.32; Cl 21.87. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.48-2.60 (м, 4H, $2CH_2CH_2$); 2.89-3.05 (м, 4H, $2NCH_2$); 3.46-3.81 (м, 8H, $4NCH_2$); 4.37 (т, 2H, $J = 7.8$, $2CH_2CH_2$); 6.79 (д, 2H, $J = 8.5$, 2H(3) C_6H_3); 6.93 (дд, 2H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.6$, 2H(4) C_6H_3); 7.06 (д, 2H, $J = 2.6$, 2H(6) C_6H_3); [7.13-7.20 (м, 2H) и 7.24-7.37 (м, 8H), $2C_6H_5$]; 9.57 (ш.с, 2H, OH); 12.90 (ш.с, 2H, HCl).

Дигидрохлорид бис-N,N¹-[3-(2-гидрокси-5-фторфенил)-3-фенил]пропилпи- перазина (11) получен аналогично соединению 10. Выход 60.0%, т.пл. 170-172°C (ацетон), R_f 0.58. Найдено, %: N 4.38; Cl 11.44. $C_{34}H_{36}F_2N_2O_2 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: N 4.55; Cl 11.52. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3100-3400 (OH ассоц.); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.46-2.58 (м, 4H, $2CH_2CH_2$); 2.87-3.04 (м, 4H, $2NCH_2$); 3.46-3.80 (м, 8H, $4NCH_2$); 4.37 (т, 2H, $J = 7.6$, $2CH_2CH_2$); 6.80 (д, 2H, $J = 8.5$, 2H(3) C_6H_3); 6.95 (дд, 2H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.5$, 2H(4) C_6H_3); 7.08 (д, 2H, $J = 2.5$, 2H(6) C_6H_3); [7.15-7.21 (м, 2H) и 7.25-7.37 (м, 8H), $2C_6H_5$]; 9.58 (ш.с, 2H, OH); 12.94 (ш.с, 2H, HCl).

Общая методика получения 3-(5-галоген-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-за- мещённых пропанамидов (12-23). Смесь 0.02 моля хроман-2-она и 0.02 моля соответствующего амина в 70 мл бензола кипятят 12 ч. Остаток после отгонки бензола кристаллизуют из гексана и перекристаллизовывают из эфира.

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(4-морфолилэтил)пропанамид (12). Выход 63.5%, т.пл. 146-147°C, R_f 0.53. Найдено, %: C 58.07; H 5.70; Br 18.27; N 6.21. $C_{19}H_{25}BrN_2O_3$. Вычислено, %: C 58.20; H 5.81; Br 18.44; N 6.46. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3282 (NH); 1643 (C=O); 1580, 1520 (C=C аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.17-2.24 (м, 2H, NCH_2); 2.29-2.36 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); [2.76 (дд, 1H, $J_1 = 14.3$, $J_2 = 8.0$) и 2.81 (дд, 1H, $J_1 = 14.3$, $J_2 = 8.0$), CH_2CH_2]; 3.08-3.20 (м, 2H, $NHCH_2$); 3.54-3.57 (м, 4H, $O(CH_2)_2$); 4.80 (т, 1H, $J = 8.0$, CH_2CH_2); 6.72 (д, 1H, $J = 8.5$, H(3) C_6H_3); 6.84 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.6$, H(4) C_6H_3); 7.02 (д, 1H, $J = 2.6$, H(6) C_6H_3); [7.05-7.11 (м, 1H) и 7.14-7.22 (м, 4H), C_6H_5]; 7.35 (уш.т, 1H, $J = 5.5$, NH), 9.31 (ш.с, 1H, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-N-(4-морфолилэтил)пропанамид (13). Выход 67.5%, т.пл. 138-139°C, R_f 0.47. Найдено, %: C 64.69; H 6.27; Cl 9.05; N 6.97. $C_{19}H_{25}ClN_2O_3$. Вычислено, %: C 64.86; H 6.48; Cl 9.12; N 7.20. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.19-2.25 (м, 2H, NCH_2); 2.28-2.33 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); [2.74 (дд, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 8.1$) и 2.79 (дд, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 8.1$), CH_2CH_2]; 3.04-3.16 (м, 2H, $NHCH_2$); 3.51-3.56 (м, 4H, $O(CH_2)_2$); 4.77 (т, 1H, $J = 8.1$, CH_2CH_2); 6.73 (д, 1H, $J = 8.5$, H(3) C_6H_3); 6.90 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.6$, H(4) C_6H_3); 7.03 (д, 1H, $J = 2.6$, H(6) C_6H_3); [7.07-7.13 (м, 1H) и 7.17-7.26 (м, 4H), C_6H_5]; 7.37 (уш.т, 1H, $J = 5.3$, NH), 9.32 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(4-морфолилпропил)пропанамид (14). Выход 70.7%, т.пл. 135-136°C, R_f 0.51. Найдено, %: C 58.85; H 5.91; Br 17.67; N 6.09. $C_{22}H_{27}BrN_2O_3$. Вычислено, %: C 59.06; H 6.08; Br 17.86; N

6.26. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.44 (кв, 2H, $J = 6.8$, NHCH_2CH_2); 2.15 (т, 2H, $J = 7.0$, NCH_2); 2.26-2.32 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); [2.71 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 8.2$) и 2.77 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 7.8$), CHCH_2]; 2.98-3.07 (м, 2H, NHCH_2); 3.53-3.59 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.77 (дд, 1H, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 7.8$, CHCH_2); 6.69 (д, 1H, $J = 8.5$, H(3) C_6H_3); 7.03 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.5$, H(4) C_6H_3); 7.16 (д, 1H, $J = 2.5$, H(6) C_6H_3); [7.07-7.13 (м, 1H) и 7.17-7.25 (м, 4H), C_6H_5]; 7.54 (т, 1H, $J = 5.5$, NH), 9.37 (ш.с, 1H, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-N-(4-морфолилпропил)пропанамид (15). Выход 73.2%, т.пл. 123-124°C, R_f 0.44. Найдено, %: C 65.37; H 6.58; Cl 8.63; N 6.73. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 65.58; H 6.75; Cl 8.80; N 6.95. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.42 (кв, 2H, $J = 6.8$, NHCH_2CH_2); 2.18 (т, 2H, $J = 7.0$, NCH_2); 2.24-2.30 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); [2.70 (дд, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 8.1$) и 2.76 (дд, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 7.8$), CHCH_2]; 2.97-3.05 (м, 2H, NHCH_2); 3.52-3.56 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 4.78 (дд, 1H, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 7.8$, CHCH_2); 6.72 (д, 1H, $J = 8.4$, H(3) C_6H_3); 6.95 (дд, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.6$, H(4) C_6H_3); 7.03 (д, 1H, $J = 2.6$, H(6) C_6H_3); [7.08-7.15 (м, 1H) и 7.18-7.26 (м, 4H), C_6H_5]; 7.41 (т, 1H, $J = 5.3$, NH), 9.35 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(3-этоксипропил)пропанамид (16). Выход 65.7%, т.пл. 148-150°C, R_f 0.41. Найдено, %: C 58.92; H 5.76; Br 19.38; N 3.23. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: C 59.12; H 5.95; Br 19.67; N 3.45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.15 (т, 3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.52 (кв, 2H, $J = 6.5$, NHCH_2CH_2); [2.72 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 8.1$) и 2.78 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 8.1$), CHCH_2]; 2.97-3.08 (м, 2H, NHCH_2); 3.16-3.25 (м, 2H, OCH_2CH_2); 3.35 (кв, 2H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.75 (т, 1H, $J = 8.1$, CHCH_2); 6.73 (д, 1H, $J = 8.5$, H(3) C_6H_3); 6.92 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.5$, H(4) C_6H_3); 7.05 (д, 1H, $J = 2.5$, H(6) C_6H_3); [7.08-7.14 (м, 1H) и 7.18-7.26 (м, 4H), C_6H_5]; 7.48 (уш.т, 1H, $J = 5.5$, NH), 9.32 (ш.с, 1H, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-N-(3-этоксипропил)пропанамид (17). Выход 68.3%, т.пл. 153-155°C, R_f 0.52. Найдено, %: C 66.27; H 6.54; Cl 9.73; N 3.63. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: C 66.38; H 6.69; Cl 9.80; N 3.87. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.13 (т, 3H, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 1.50 (кв, 2H, $J = 6.5$, NHCH_2CH_2); [2.71 (дд, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 8.1$) и 2.77 (дд, 1H, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 8.1$), CHCH_2]; 2.98-3.10 (м, 2H, NHCH_2); 3.17-3.24 (м, 2H, OCH_2CH_2); 3.34 (кв, 2H, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.78 (т, 1H, $J = 8.1$, CHCH_2); 6.72 (д, 1H, $J = 8.5$, H(3) C_6H_3); 6.90 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.6$, H(4) C_6H_3); 7.04 (д, 1H, $J = 2.6$, H(6) C_6H_3); [7.07-7.13 (м, 1H) и 7.17-7.25 (м, 4H), C_6H_5]; 7.52 (уш.т, 1H, $J = 5.6$, NH), 9.28 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-[3-(N,N-диметил)аминопропил]пропанамид (18). Выход 72.3%, т.пл. 159-160°C, R_f 0.44. Найдено, %: C 59.11; H 6.07; Br 19.58; N 6.77. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59.26; H 6.22; Br 19.71; N 6.91. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3346 (NH); 1648 (C=O); 1600,1550 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.40 (кв, 2H, $J = 6.8$, NHCH_2CH_2); 2.08 (т, 2H, $J = 7.0$, NCH_2); 2.09 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); [2.71 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 8.2$) и 2.76 (дд, 1H, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 7.8$), CHCH_2]; 2.97-

3.04 (м, 2H, NHCH_2); 4.78 (дд, 1H, $J_1 = 8.2, J_2 = 7.8, \text{CHCH}_2$); 6.69 (д, 1H, $J = 8.5, \text{H}(3) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.03 (дд, 1H, $J_1 = 8.5, J_2 = 2.5, \text{H}(4) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.16 (д, 1H, $J = 2.5, \text{H}(6) \text{C}_6\text{H}_3$); [7.07-7.13 (м, 1H) и 7.17-7.26 (м, 4H), C_6H_5]; 7.53 (т, 1H, $J = 5.6, \text{NH}$), 9.35 (ш.с, 1H, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-N-[3-(N,N-диметил)аминопропил]пропанамид (19). Выход 75.8%, т.пл. 172-173°C, R_f 0.49. Найдено, %: C 66.47; H 6.81; Cl 9.65; N 7.63. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 66.56; H 6.98; Cl 9.82; N 7.76. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.42 (кв, 2H, $J = 6.7, \text{NHCH}_2\text{CH}_2$); 2.06 (т, 2H, $J = 6.9, \text{NCH}_2$); 2.08 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); [2.72 (дд, 1H, $J_1 = 14.4, J_2 = 8.2$) и 2.78 (дд, 1H, $J_1 = 14.4, J_2 = 7.8$), CHCH_2]; 2.95-3.02 (м, 2H, NHCH_2); 4.75 (дд, 1H, $J_1 = 8.2, J_2 = 7.8, \text{CHCH}_2$); 6.68 (д, 1H, $J = 8.4, \text{H}(3) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.02 (дд, 1H, $J_1 = 8.4, J_2 = 2.5, \text{H}(4) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.15 (д, 1H, $J = 2.5, \text{H}(6) \text{C}_6\text{H}_3$); [7.07-7.12 (м, 1H) и 7.19-7.28 (м, 4H), C_6H_5]; 7.51 (т, 1H, $J = 5.6, \text{NH}$), 9.35 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(4-изопропоксибензил)пропанамид (20). Выход 82.5%, т.пл. 108-109°C, R_f 0.50. Найдено, %: C 63.95; H 5.43; Br 16.91; N 2.84. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: C 64.11; H 5.60; Br 17.06; N 2.99. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.29 (д, 6H, $J = 6.0, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); [2.79 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 8.0$) и 2.88 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 8.0$), CHCH_2]; [4.10 (дд, 1H, $J_1 = 15.0, J_2 = 5.8$) и 4.17 (дд, 1H, $J_1 = 15.0, J_2 = 5.8$), NHCH_2]; 4.50 (т, 1H, $J = 6.0, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.85 (т, 1H, $J = 8.0, \text{CHCH}_2$); [6.65-6.70 (м, 2H) и 6.84-6.89 (м, 2H), C_6H_4]; 6.70 (д, 1H, $J = 8.6, \text{H}(3) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.06 (дд, 1H, $J_1 = 8.6, J_2 = 2.5, \text{H}(4) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.09-7.28 (м, 6H, $\text{H}(6) \text{C}_6\text{H}_3$ и C_6H_5); 8.01 (т, 1H, $J = 5.8, \text{NH}$), 9.37 (с, 1H, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-N-(4-изопропоксибензил)пропанамид (21). Выход 84.3%, т.пл. 99-100°C, R_f 0.48. Найдено, %: C 70.65; H 5.93; Cl 8.09; N 3.11. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: C 70.83; H 6.18; Cl 8.36; N 3.30. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3286 (NH); 1634 (C=O); 1610, 1590 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.27 (д, 6H, $J = 6.2, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); [2.77 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 8.2$) и 2.86 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 8.2$), CHCH_2]; [4.08 (дд, 1H, $J_1 = 15.0, J_2 = 6.0$) и 4.15 (дд, 1H, $J_1 = 15.0, J_2 = 6.0$), NHCH_2]; 4.50 (т, 1H, $J = 6.2, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.83 (т, 1H, $J = 8.2, \text{CHCH}_2$); [6.67-6.73 (м, 2H) и 6.85-6.92 (м, 2H), C_6H_4]; 6.71 (д, 1H, $J = 8.7, \text{H}(3) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.08 (дд, 1H, $J_1 = 8.7, J_2 = 2.6, \text{H}(4) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.12-7.30 (м, 6H, $\text{H}(6) \text{C}_6\text{H}_3$ и C_6H_5); 8.04 (т, 1H, $J = 6.0, \text{NH}$), 9.40 (с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-[(пиридин-3-ил)метил]пропанамид (22). Выход 77.5%, т.пл. 158-159°C, R_f 0.52. Найдено, %: C 61.07; H 4.43; Br 19.17; N 6.65. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.33; H 4.66; Br 19.43; N 6.81. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: [2.82 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 8.2$) и 2.89 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 8.2$), CHCH_2]; 4.23 (д, 2H, $J = 6.0, \text{NHCH}_2$); 4.84 (т, 1H, $J = 8.2, \text{CHCH}_2$); 6.72 (д, 1H, $J = 8.5, \text{H}(3) \text{C}_6\text{H}_3$); 6.90 (дд, 1H, $J_1 = 8.5, J_2 = 2.5, \text{H}(4) \text{C}_6\text{H}_3$); 7.04-7.25 (м, 8H, $\text{H}(6) \text{C}_6\text{H}_3, \text{H}(5)$ и $\text{H}(6) \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, C_6H_5); 8.20 (уш.т, 1H, $J = 6.0, \text{NH}$); 8.27 (д, 1H, $J = 2.0, \text{H}(2) \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.32 (дд, 1H, $J_1 = 4.6, J_2 = 1.5, \text{H}(4) \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 9.34 (ш.с, 1H, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-3-фенил-N-[(пиперидин-3-ил)метил]пропан-амид (23). Выход 79.8%, т.пл. 188-190°C, R_f 0.49. Найдено, %: С 68.53; Н 5.02; Cl 9.39; N 7.46. C₂₁H₁₉ClN₂O₂. Вычислено, %: С 68.76; Н 5.22; Cl 9.66; N 7.64. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: [2.80 (ΔΔ, 1H, J₁ = 14.4, J₂ = 8.1) и 2.88 (ΔΔ, 1H, J₁ = 14.4, J₂ = 8.1), CHCH₂]; 4.22 (Δ, 2H, J = 6.0, NHCH₂); 4.84 (т, 1H, J = 8.1, CHCH₂); 6.74 (Δ, 1H, J = 8.5, H(3) C₆H₃); 6.92 (ΔΔ, 1H, J₁ = 8.5, J₂ = 2.6, H(4) C₆H₃); 7.07-7.27 (м, 8H, H(6) C₆H₃, H(5) и H(6) C₅H₄N, C₆H₅); 8.21 (уш.т, 1H, J = 6.0, NH); 8.29 (Δ, 1H, J = 2.0, H(2) C₅H₄N); 8.33 (ΔΔ, 1H, J₁ = 4.7, J₂ = 1.7, H(4) C₅H₄N); 9.35 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ-2-ՆԻՐՕ-ՔՄԻՖԵՆԻԼ)-3-ՖԵՆԻԼՊՐՈՊԻՈՆԱՄԻԴՆԵՐԻ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ ՆՈՐ ԱՄԻՆՈԱՄԻԴՆԵՐԻ, ԳԻԱՄԻԴՆԵՐԻ ԵՎ ԳԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶ

Ռ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍԱՍՄՅԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԱԳԵԿՅԱՆ, Ռ. Ե. ՄՈՐԱԴՅԱՆ, Տ. Ս. ԱՏՐԻԱՆ, Ժ. Մ. ԲՈՒՆԻԱՏՅԱՆ և Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ

6-Հալոգենտեղակալված 4-ֆենիլքրոման-2-ոնների և պիպերազինի էլիվիմոլյար քանակների փոխազդեցությամբ ստացված են համապատասխան մոնոդիարիլպրոպիոնամիդներ: Իսկ վերոհիշյալ քրոմանոնների կրկնակի քանակների ռեակցիայով սինթեզված են սիմետրիկ դիամիդոպիպերազիններ: Վերջինները վերականգնված են լիթիումի ալյումինոհիդրիդով համապատասխան դիամինների, որոնք բնութագրված են դիհիդրոքլորիդների ձևով: Ուսումնասիրված է քրոմանոնների բացման ռեակցիան մի շարք տեղակալված ալիլի, արիլալիլի, ինչպես նաև հետերիլալիլամիններով: Հետազոտված է սինթեզված նյութերի հակաօքսիդիկ և հակաօքսիդանտ ակտիվությունը:

SYNTHESIS OF AMINOAMIDES, DIAMIDES AND DIAMINES OF THE 3-(5- SUBSTITUTED-2-HYDROXYPHENYL)-3-PHENYLPROPIONIC ACIDS

R. S. BALAYAN¹, Zh. S. ARUSTAMYAN¹, R. E. MARKARYAN¹,
A. A. AGHEKYAN¹, R. E. MURADYAN¹, T. H. ASATRYAN¹,
Zh. M. BUNIATYAN¹ and N. S. MINASYAN²

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
¹A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
² Molecule Structure Research Centre NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: nanraifok54@mail.ru

By interaction of equimolar amounts of 6-halogen substituted 4-phenylchroman-2-ones with piperazine monodarylpropionamides have been obtained. By reaction of two moles of the above chromanone with one mole of piperazine symmetric diamidopiperazines have been synthesized. The latter were reduced to the corresponding diamines with a sixfold excess of lithium aluminium hydride; then they were transformed to a dihydrochlorides. By reaction of chromanone with a number of substituted alkyl-, arylalkyl-, and also heterylalkylamines, the amides of diarylpropionic acids were obtained.

The antiarrhythmic and antioxidant activity of synthesized compounds has been researched.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Короткий Ю.В., Врынчану Н.А., Максимов Ю.Н., Лозинский М.О.* // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №6, с. 10.
- [2] *Лиманский Е.С., Польшгалов Н.Н., Сыропятов Б.Я., Михайловский А.Г., Вахрин М.И.* // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №2, с. 20.
- [3] *Ухов С.В., Сыропятов Б.Я., Новикова В.В., Балабаи В.А., Шустов А.А., Одегова Т.Ф.* // Хим.-фарм. ж., 2011, т. 45, №4, с. 32.
- [4] *Коньшин М.Е., Сыропятов Б.Я., Вахрин М.И., Нейфельд П.Г., Фешин В.П., Шуров С.Н., Одегова Т.Ф.* // Хим.-фарм. ж., 2010, т. 44, №9, с. 10.
- [5] *Краснов В.П.* // Успехи химии, 1995, т. 64, №11, с. 1121.
- [6] *Флейшер М., Беляков С., Янсоне Д., Поройков В., Лейте Л., Лукевиц Э.* // ХГС, 2009, №5(503), с. 680.
- [7] *Халтурина В.В., Шкляев Ю.В., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н.* // Хим.-фарм. ж., 2010, т. 44, №11, с. 7.
- [8] *Балаян Р.С., Асатрян Т.О., Маркарян К.Ж., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2004, т. 57, №4, с. 83.
- [9] *Балаян Р.С., Маркарян Э.А.* // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №8, с. 673.
- [10] *Балаян Р.С., Маркарян Э.А., Хачатрян А.Г.* // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, №4, с. 125.
- [11] *Балаян Р.С., Асатрян Т.О., Григорян А.Б., Маркарян К.Ж., Хачатрян А.Г., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №3-4, с. 448.
- [12] *Арустамян Ж.С., Балаян Р.С., Маркарян Р.Э., Мкрян Г.Г., Асатрян Т.О., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №2, с. 257.
- [13] *Каверина Н.В., Бердяев С.Ю., Кищук Е.П., Пасхина О.Е.* / В сб. "Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ". М., 2000, с. 209.
- [14] *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* / В кн. "Перекисное окисление липидов в биологической мембране". М., 1972, с. 38.