ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես **61, №3–4, 2008** Химический журнал Армении

УДК 541-471.1

СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 3-(5-ФТОР-2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-3-ФЕНИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Р. С. БАЛАЯН[а], Т. О. АСАТРЯН[а], А. В. ГРИГОРЯН[а], К. Ж. МАРКАРЯН[а], А. Г. ХАЧАТРЯН[б] и Э. А. МАРКАРЯН[а]

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
[а] Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр.Азатутян, 26
Факс: (28-83-37) E-mail: NARA54@mail.ru

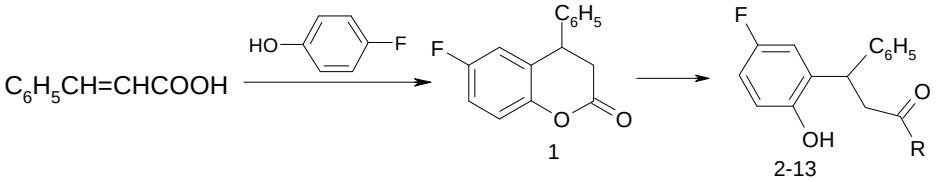
[б] Ереванский государственный университет
Армения, 0049, Ереван, ул.А.Манукяна, 1
Факс: (374-10)559355 E-mail: sagusv@netsys.am

Поступило 5 XII 2007

Взаимодействием коричной кислоты с *п*-фторфенолом в кислой среде получен 6-фтор-4-фенилхроман-2-он, на основании которого синтезирован ряд N-замещенных амидов. Изучена их антиаритмическая активность на хлоридкальциевой и аконитиновой моделях.

Библ. ссылок 6.

В продолжение поисков биологически активных веществ антиаритмического действия среди N-замещенных диарилпропанамидов [1-3], содержащих в одном из ароматических ядер, наряду с гидроксильной группой, атом галогена [3], нами осуществлен синтез амидов 3-(5-фтор-2-гидроксифенил)-3-фенилпропионовой кислоты (**3-13**) по следующей схеме:



2: R = OH; **3:** Am = $N(C_2H_5)_2$; **4:** Am = $HNC(CH_3)_3$; **5:** Am = $(C_3H_7)_2$;
6: Am = $HNCH(C_2H_5)CH_2OH$; **7:** Am = $N(C_2H_5)CH_2CH_2OH$;
8: Am = $HNCH(CH_3)C_6H_5$; **9:** Am = $HNCH(CH_3)CH_2C_6H_5$;

10: Am = $HNCH_2C_6H_4(Cl\text{-}4)$; **11:** Am = $N(CH_2)_4O$;
12: Am = HNC_6H_{11}; **13:** Am = NH_2.

Арилированием ненасыщенной связи коричной кислоты *п*-фторфенолом в кислой среде получен 6-фтор-4-фенилхроман-2-он (1), что подтверждает орто-ориентацию фенольного гидроксила в реакции арилирования, в частности *п*-галоидфенолами [2-5].

Омылением **1** 10% раствором NaOH выделена соответствующая диарилпропионовая кислота **2**, строение которой подтверждено масс-спектрометрически. Конденсацией **1** с некоторыми алифатическими, ароматическими и циклическими аминами в инертном растворителе получены амиды **3-12**, а кипячением **1** с 30% NH_4OH – незамещенный амид **13**.

Строение соединений **1-13** подтверждено данными ИК- и ЯМР^{1}H спектров, чистота проверена хроматографически.

Изучено действие соединений **3-13** на хлоридкальциевой и аконитиновой моделях аритмии у самцов белых крыс весом 180-200 *г* [6]. Исследования показали, что только соединения **3** и **9** в дозе 5 *мг/кг* при внутривенном введении проявляют едва заметную активность на хлоридкальциевой модели аритмии, предупреждая гибель животных от фибриляции сердца при использовании аритмогена (хлорид кальция, 200*мг/кг*) в 25% опытов, тогда как в контроле это наблюдается в 10% экспериментов.

На аконитиновой модели аритмии (аконитин, 30 *мг/кг*) соединения **3-13** антиаритмического действия не проявляли.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле, спектры ЯМР^{1}H на “Varian Mercury-300” в DMSO-d_6, внутренний стандарт – ТМС. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системе бензол–ацетон, 3:1. Проявитель – пары йода.

6-Фтор-4-фенилхроман-2-он (1). К 8 *г* (0.054 *моля*) коричной кислоты и 9 *г* (0.1 *моля*) *п*-фторфенола прикапывают смесь 10 *мл* H_2SO_4 и 10 *мл* ледяной AcOH. Смесь нагревают 15 *ч* при 90°C после чего выливают раствор на 200 *мл* холодной H_2O. Образовавшийся маслообразный слой при стоянии твердеет и кристаллизуется. Кристаллы отфильтровывают и на фильтре промывают 200 *мл* H_2O, затем 200 *мл* 10% раствора $NaHCO_3$, снова H_2O. Выход соединения **1** 13 *г* (88.4%), т.пл. 64-67°C (из EtOH). R_f 0.9. Найдено, %: C 75.92; H 4.62. $C_{15}H_{11}FO_2$. Вычислено, %: C 75.60; H 4.50. Спектр ЯМР^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 3.02 (д.д. 1H,J = 15.9 и 7.4) и 3.04 (д.д., 1H, J = 15.9 и 6.5, CH_2); 4.46 (д.д., 1H, J = 7.4 и 6.5, CH); 6.72 (д.д., 1H, J = 8.7 и 2.9,); 6.99÷7.20 (м, 4H, Ar); 7.24÷7.38 (м, 3H, Ar).

3-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-фенилпропионовая кислота(2) получена омылением **1** 10% раствором NaOH и дальнейшим осаждением **2** разбавленной соляной кислотой. Выход 1.96 *г* (75.4%), т.пл. 135-136°C (EtOH-H_2O, 1:1). R_f 0.52. Найдено, %: C 70.00; H 5.32. $C_{15}H_{13}FO_3$.Вычислено, %: C 69.21; H 5.01. . Спектр ЯМР^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 2.86 (д.д., 1H, J = 15.8 и 8.7) и 2.92 (д.д., 1H, J = 15.8 и 7.4, CH_2), 4.76 (д.д., 1H, J = 8.7 и 7.4, CH); 6.62÷6.77 (м, 3H) и 7.09÷7.28 (м, 5H, Ar); 9.08 (с, 1H, OH); 11.73 (ш, 1H, COOH).

3-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(диэтил)пропанамид(3). Смесь 2.4 *г* (0.01 *моля*) **1** и 0.7 *г* (0.01 *моля*) диэтиламина в 50 *мл* C_6H_6 кипятят 10-11 *ч*, после чего раствор промывают 5% HCl до кислой реакции, затем H_2O, отфильтровывают осевшие кристаллы и на фильтре промывают смесью Et_2O-C_6H_{14}, 1:2. Выход соединения **3** 2.0 *г* (66.1%), т.пл. 126-127°C. Найдено, %: C 72.10; H 7.30; N 4.44. $C_{19}H_{22}FNO_2$. Вычислено, %: C 72.37; H 7.00; N 4.40. R_f 0.6, ИК спектр (CCl_4), ν, *см*$^{-1}$: 1640 (C=O); 3400-3500 (OH фен.). Все остальные производные пропанамида получены аналогично.

3-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(2-метилпропан-2-ил)пропанамид(4) получен из 2.4 *г* (0.01 *моля*) **1** и 0.3*г* (0.01 *моля*) трет. бутиламина. Выход соединения **4** 1.7 *г* (55.0%); т.пл. 243-245°C. Найдено, %: C 72.00; H 7.20; N 4.75. $C_{19}H_{22}FNO_2$. Вычислено, %: C 72.37; H 7.00; N 4.40. R_f 0.65. ИК-спектр (CCl_4), ν, см$^{-1}$: 1625 (C=O); 3250 (NH); 3400-3500 (OH фен.).

3-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-ди(пропан-3-ил)пропанамид(5) получен из 2.4 *г* (0.01 *моля*) **1** и 1.0 (0.01 *моля*) дипропиламина. Выход соединения **5** 2.38 *г* (70.0%); т.пл. 90-91°C. Найдено, %: C 73.80; H 7.50; N 4.09. $C_{21}H_{26}FNO_2$. Вычислено, %: C 73.46; H 7.31; N 4.08. R_f 0.64. ИК-спектр (CCl_4), ν, *см*$^{-1}$: 1635 (C=O); 3400-3450 (OH фен.).

3-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(1-гидроксибутан-2-ил)пропанамид (6) получен из 2.4 *г* (0.01 *моля*) **1** и 0.89 *г* (0.01 *моля*) 1-гидроксибутан-2-иламина. Выход соединения **6** 2.3 *г* (72.6%); т.пл. 104-105°C. Найдено, %: C 63.00; H 6.80; N 4.15. $C_{19}H_{22}FNO_3$. Вычислено, %: C 62.84; H 6.64; N 4.20. R_f 0.65. . Спектр ЯМР^{1}H, δ, м.д., *Гц*: (смесь двух диастереоизомеров, 58 и 42%), 0.97 и 1.13 (оба т, 3H, J = 7.0, CH_3); 2.94(3.53 (м, 8H, CH_2, $N(CH_2)_2$ и OCH_2); 4.22 и 4.58 (оба ш, 1H, OH- CH_2); 4.83 и 4.84 (оба т, 1H, J = 7.5, CH); 6.60(6.79 (м, 3H) и 7.07(7.26 (м, 5H, Ar); 9.04 (ш, 1H, OH).

3-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-этил-N-(1-гидроксиэтан-2-ил)пропанамид(7) получен из 2.4 *г* (0.01 *моля*) **1** и 0.89 *г* (0.01 *моля*) N-этил-N-(1-гидроксиэтан-2-ил)амина. Выход соединения **7** 2.7 *г* (84.6%); т.пл. 105-107°C. Найдено, %: C 62.60; H 6.90; N 4.32. $C_{19}H_{22}FNO_3$. Вычислено, %: C 62.84; H 6.64; N 4.20.R_f 0.7. ИК-спектр (CCl_4), ν, *см*$^{-1}$: 1620 (C=O); 3400-3500 (OH фен.).

3-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(1-фенилэтан-1-ил)пропанамид(8) получен из 2.4 *г* (0.01 *моля*) **1** и 1.2 *г* (0.01 *моля*) 1-фенилэтан-1-иламина. Выход соединения **8** 2.6 *г* (72.2%); т.пл. 70-72°C. Найдено, %: C 76.50; H 6.30; N 3.65. $C_{23}H_{22}FNO_2$. Вычислено, %: C 76.30; H 6.06; N 3.85. R_f 0.6.

3-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(1-фенилпропан-2-ил)пропанамид (9) получен из 2.4 *г* (0.01 *моля*) **1** и 1.3 *г* (0.01 *моля*) 1-фенилпропан-2-иламина. Выход соединения **9** 2.18 *г* (59.0%); т.пл. 140-142°C. N 3.94. Найдено, %: C 74.50; H 6.60; N 3.94. $C_{24}H_{24}FNO_2$. Вычислено, %: C 74.27; H 6.36; N 3.77. R_f 0.65. . Спектр ЯМР^{1}H, δ, м.д., *Гц*: (смесь двух диастереоизомеров, 55% и 45%), 0.90 и 0.91 (оба д, 3H, J = 6.7, CH_3); 2.39(2.47 и 2.64(2.80 (м, 4H, CH_2CO и CH_2Ph); 3.91 (м, 1H, $CH$$CH_3$); 4.80 и 4.81 (оба т, 1H, J = 7.7, CH Ph); 6.61(6.85 (м, 3H) и 7.03(7.27 (м, 10H, Ar); 7.45 (д, 1H, J = 8.0, NH); 9.00 (уш, 1H, OH).

3-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-[1-(п-хлорфенил)этан-1-ил]пропанамид (10) получен из 2.4 г (0.01 моля) **1** и 1.4 *г* (0.01 *моля*) (*п*-хлорфенил)этан-1-иламина. Выход соединения **10** 2.66 *г* (70.0%); т.пл. 136-138°С. Найдено, %: С 69.00; Н5.20; N5.04. $C_{22}H_{19}FClNO_2$. Вычислено, %: С 68.93; Н 4.96; N 4.94. R_f 0.7. . Спектр ЯМР^{1}Н, δ, м.д., *Гц*: 2.80 (д.д., 1Н, J = 14.3 и 8.1) и 2.87(д.д., 1Н, J = 14.3 и 8.1 CH$\underline{CH_2}$); 6.65(6.75 (м, 2Н); 6.87(6.91 (м, 3Н) и 7.10(7.31 (м, 7Н, Ar); 8.16 (т, 1Н, J = 6.0, NH); 9.04 (с, 1Н, ОН).

3-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-фенил-(морфолин-4-ил)пропанамид(11) получен из 2.4 *г* (0.01 *моля*) **1** и 0.87*г* (0.01 *моля*) морфолина. Выход соединения **11** 2.48 *г* (75.4%); т.пл. 154-157°С. Найдено, %: С 70.00; Н 5.40; N 4.51. $C_{19}H_{20}FNO_3$. Вычислено, %: С 69.29; Н 5.22; N 4.24. R_f 0.6. . Спектр ЯМР^{1}Н, δ, м.д., *Гц*: 2.96 (д.д., 1Н, J = 15.3 и 6.9) и 3.03 (д.д., 1Н, J = 15.3 и 8.2, CH_2); 3.36(3.53 (м, 8Н, C_4H_8NO); 4.79 (д.д., 1Н, J = 8.2 и 6.9, CH); 6.62(6.74 (м, 2Н); 6.82 (д.д., 1Н, J = 9.7 и 2.9) и 7.19(7.28 (м, 5Н, Ar); 9.07 (с, 1Н, ОН).

3-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-фенил-N-(циклогексил)пропанамид(12) получен из 2.4 *г* (0.01 *моля*) **1** и 0.35 *г* (0.01 *моля*) циклогексиламина. Выход соединения **12** 2.5 *г* (72.0%); т.пл. 185-187°С. Найдено, %: С 72.00; Н 6.63; N 4.55. $C_{21}H_{24}FNO_2$. Вычислено, %: С 71.79; Н 6.83; N 4.28. R_f 0.63. Спектр ЯМР^{1}Н, δ, м.д., *Гц*: 0.96(1.33 (м, 5Н); 1.51(1.70 (м, 5Н) и 3.45 (м, 1Н, C_6H_{11}); 2.69 (д.д., 1Н, J = 14.3 и 8.0) и 2.74 (д.д., 1Н, J = 14.3 и 8.0, CH-$\underline{CH_2}$); 4.78 (т, 1Н, J = 8.0, $\underline{CH}$-CH_2); 6.61(6.72 (м, 2Н); 6.82 (д.д., 1Н, J = 9.9 и 2.9); 7.09 (м, 1Н) и 7.17 (7.25 (м, 4Н, Ar); 7.30 (д, 1Н, J = 8.0, NH); 8.99 (с, 1Н, ОН).

3-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-3-фенилпропанамид(13) получен кипячением 8 *г* (0.02 *моля*) **1** с 30 *мл* 30% NH_4OH в течение 8-9 *ч*. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой, C_6H_{14}. Выход соединения **13** 3.0 *г* (60.0%); т.пл. 155-158°С. Найдено, %: С 70.20; Н 5.74; N 5.60. $C_{15}H_{14}FNO_2$. Вычислено, %: С 70.00; Н 5.44; N 5.45. R_f 0.55. Спектр ЯМР^{1}Н, δ, м.д., *Гц*: 2.75 (д.д., 1Н, J = 14.9 и 7.8) и 2.79 (д.д., 1Н, J = 14.9 и 8.0, CH_2); 4.80 (д.д., 1Н, J = 8.0 и 7.8, CH); 6.44 (ш, 1Н) и 7.13 (ш, 1Н, NH_2); 6.62(6.73 (м, 2Н); 6.81 (д.д., 1Н, J = 9.9 и 2.9) и 7.07(7.27 (м, 5Н, Ar); 9.04 (с, 1Н, ОН).

Работа выполнена при финансовой поддержке МНТЦ (грант А-960).

N-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 3-(5-ՖՏՈՐ-2-ՀԻԴՐՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-3-ՖԵՆԻԼՊՐՈՊԻՈՆԱԹԹՎԻ ԱՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ռ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Տ. Հ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ, Հ. Վ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Կ. Ժ. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ,
Հ. Գ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է դարչնաթթվի և պ-ֆտորֆենոլի կոնդենսացիան քացախաթթվի և ծծմբական թթվի ներկայությամբ: Անջատված 6-ֆտոր-4-ֆենիլ-խրոման-2-ոնը վերածվել է 3-(5-ֆտոր-2-հիդրօքսիֆենիլ)-3-ֆենիլպրոպիոնաթթվի և ամիդների: Ուսումնասիրվել է ամիդների հակաարիթմիկ հատկությունը:

SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED AMIDES OF 3-(5-FLUORO-2-HYDROXYPHENYL)-3-PHENYLPROPIONIC ACID

R. S. BALAYAN, T. O. ASATRYAN, H. V. GRYGORYAN, K. J. MARKARYAN,
H. G. KHACHATRYAN and E. A. MARKARYAN

Scientific and Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
Armenia, 0014, Yerevan, Azatutyan str., 26
E-mail: NARA54@mail.ru

The condensation of cinnamic acid and p-fluorophenol was studied in presence of acetic and sulfuric acids. Separated 6-fluoro-4-phenylchromane-2-one was transferred into N-substituted amides of 3-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropionic acid. Antiarhythmic properties of amides were studied.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Балаян Р.С., Асатрян Т.О., Маркарян К.Ж., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2004, т. 57, №4, с. 83.
[2] *Балаян Р.С., Маркарян Э.А.* // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №8, с. 673.
[3] *Балаян Р.С., Маркарян Э.А., Хачатрян А.Г.* // Хим. ж. Армении, 2004, т. 59, №4, с. 125.
[4] *Erhart G.* // Arch.Pharm., 1962, v.295, p.196.
[5] *Simpson I.D.* // J.Chem.Soc., 1956, v.53, p.1382
[6] *Каверина Н.В., Бердяев С.Ю., Кищук Е.П., Ласкина О.Е.* / В сб. “Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ”. М., 2000, с. 209.