ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես **63, №2, 2010** Химический журнал Армении

УДК 547.565.2

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-БЕНЗО-[1,3]ДИОКСОЛ-5-ИЛ-3-ФЕНИЛПРОПИЛАМИНА

Н. С. АРУТЮНЯН[1], Л. А. АКОПЯН[1], Н. З. АКОПЯН[1], А. А. АМАЗАСПЯН[1], Г. А. ГЕВОРГЯН[1], Г. М. СТЕПАНЯН[1], Р. В. ПАРОНИКЯН[1] и Г. А. ПАНОСЯН[2]

[1]Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: gyulgev@gmail.com
[2] Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 15 IV 2010

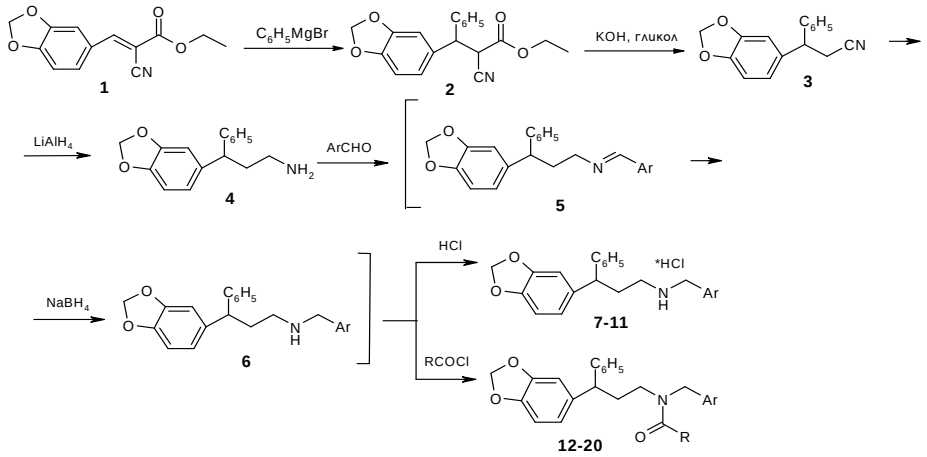
Конденсацией этилового эфира 3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-2-цианоакриловой кислоты с фенилмагнийбромидом получен этиловый эфир 3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-2-циано-3-фенилпропионовой кислоты, декарбэтоксилирование которого приводит к 3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропионитрилу. Восстановлением $LiAlH_4$ последнего получен 3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропиламин, реакция которого с ароматическими альдегидами и последующее восстановление $NaBH_4$ привели к (3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-(замещенным бензил-)аминам. Последние переведены в соответствующие гидрохлориды, взаимодействием с хлорангидридами уксусной и пропионовой кислот получены соответствующие амиды. Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений. Показано, что гидрохлориды некоторых аминов обладают высокой антибактериальной активностью при значительной острой токсичности.

Библ. ссылок 4.

В продолжение наших исследований [1] для выявления связи биологической активности со структурой в настоящей работе приведены данные о синтезе производных 3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропиламина.

Для осуществления поставленной цели исходным соединением служит этиловый эфир 3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-2-цианоакриловой кислоты (**1**) [2]. Так, при взаимодействии эфира **1** с фенилмагнийбромидом получен этиловый эфир 3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-2-циано-3-фенилпропионовой кислоты (**2**), декарбэтоксилирование которого

приводит к 3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропионитрилу (**3**). При восстановлении последнего с помощью алюмогидрида лития образуется 3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропиламин (**4**). Реакцией последнего с различными ароматическими альдегидами с последующим восстановлением боргидридом натрия получены амины **6**, которые эфирным раствором HCl переведены в гидрохлориды **7-11**; с хлорангидридами уксусной и пропионовой кислот получены амиды **12-20**. Синтез осуществлен по схеме:



7, 12: Ar = C_6H_5; **8, 13, 17**: Ar = n-$CH_3OC_6H_4$; **9, 14, 18**: Ar = n-изо-$PrOC_6H_4$; **10, 15, 19**: A r= n-ClC_6H_4; **11, 16, 20**: A = 3,4-$CH_3OC_6H_3$;
12-16: R = CH_3; **17-20**: R = Et.

Изучена антибактериальная активность соединений **7-20** методом диффузии в агаре и методом серийных разведений при микробной нагрузке 20 *млн* микробных тел на 1 *мл* среды [3, 4]. В опытах использовали грамположительные стафилококки (Staphylococcus aureus 209 p, 1) и грамотрицательные палочки (Sh. dysenterial Flexneri 6858, E coli 0-55). Растворы исследуемых веществ готовили на диметилсульфоксиде в концентрации 1:20.

Исследования методом диффузии в агаре показали, что вышеуказанные вещества проявляют активность только в отношении грамположительных стафилококков. Так, ацетамиды и пропионамиды **15-20** проявляют умеренную антибактериальную активность, задерживая рост тест-культур в зоне диаметром 10-13 *мм,* существенно уступая контрольному препарату – фуразолидону. Гидрохлориды (3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-(замещенных бензил)аминов (**7-10**) обладают высокой антибактериальной активностью. Диаметры зоны угнетения роста

тест-культур данными веществами составляют 24-31 *мм*, что значительно превосходит действие контрольного препарата.

Указанные активные вещества исследовали также методом серийных разведений, где определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК). Установлено, что все четыре соединения **7-10** проявляют антибактериальную активность в довольно низких концентрациях. Наиболее активными оказались вещества с изопропокси и хлорбензильными радикалами **9, 10** (МПК = 19.5 *мкг/мл*), которые по активности в два раза превосходят как эффективность двух других соединений **7, 8,** так и контрольного препарата.

Таким образом, соединения **8, 9** обладают выраженной антибактериальной активностью, что указывает на целесообразность продолжения поиска новых высокоэффективных, но малотоксичных веществ в данном ряду.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Specord IR 75", спектры ЯМР ^{1}H – на "Mercury VX-300" с резонансной частотой 300.08 *МГц* в растворе ДМСО-d_6/CCl_4 1/3, внутренний стандарт – ТМС (процентное содержание диастереомеров определено посредством спектров ЯМР ^{1}H). Температуры плавления полученных веществ определялась на приборе "Boetius". Контроль индивидуальности веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках "Silufol-254" в системе бутанол–этанол–уксусная кислота–вода (8:2:1:3), проявитель – пары йода.

Этиловый эфир 3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-2-цианоакриловой кислоты (1) получают по методике [2].

Синтез этилового эфира 3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-2-циано-3-фенилпропионовой кислоты (2) (смесь двух диастереомеров, 50/50%). К эфирному раствору реактива Гриньяра, полученному из 5.8 *г* (0.29 *моля*) магния и 38 *г* (0.24 *моля*) бромбензола, при слабом кипении и перемешивании добавляют бензольный раствор 48 *г* (0.2 *моля*) **1**. Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 *ч* при 42-44°С, охлаждают, подкисляют 10% HCl, экстрагируют эфиром, сушат и после отгонки растворителей перегоняют в вакууме. Выход 53 *г* (85%) **2**, т.кип. 213-215°С/1 *мм рт ст*. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 2230 (CN), 1720 (C=O), 1610,1590 (C=Cаром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.13, 1.15 (оба т, по 1.5H, CH_3, *J* = 7.1); 4.13, 4.13 (оба к, по 1H, OCH_2, *J* = 7.1); 4.14 (д, 0.5H, *J* = 7.5), 4.17 (д, 0.5H, *J* = 8.8), 4.20, 4.66 (оба д, по 0.5H, CH-CH, *J* = 7.5 и *J* = 8.8); 5.93, 5.94 (оба с, по 1H, OCH_2O); 6.73-6.88, 7.26-7.37 (оба м, 3H и 5H, 8Аром.H). Найдено, %: C 70.48; H 5.22; N 4.13. $C_{19}H_{17}NO_4$. Вычислено, %: C 70.58; H 5.30; N 4.33.

Синтез 3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропионитрила (3). При нагревании растворяют 15.6 *г* (0.28 *моля)* едкого калия в 80 *мл* этиленгликоля и прибавляют 45 *г* (0.14 *моля*) цианоэфира **2**. Смесь кипятят с обратным холодильником 3 *ч*. Охлаждают, добавляют 80 *мл* воды, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат и после отгонки эфира перегоняют в вакууме. Выход 25 *г* (70.4%) соединения **3**, т.кип. 175-178°С/1 *мм рт ст*. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 2225 (CN), 1615, 1585 (C=Cаром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 2.99

(д, 2H, CH_2CN, *J* = 7.7); 4.31 (т, 1H, CH, *J* = 7.7); 5.93 (с, 2H, OCH_2O); 6.68-6.80, 7.22-7.38 (оба м, 3H и 5H, 8Аром.H). Найдено, %: C 76.54; H 5.11; N 5.65. $C_{16}H_{13}NO_2$. Вычислено, %: C 76.48; H 5.21; N 5.57.

Синтез 3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропиламина (4). К охлажденному раствору 6 *г* (0.16 *моля*) $LiAlH_4$ в 100 *мл* сухого эфира по каплям прибавляют эфирный раствор 20 *г* (0.08 *моля*) нитрила **3**, поддерживая температуру реакционной среды в пределах 0±2°C. Перемешивание продолжают еще 1 *ч* при этой же температуре. Охлаждают до -10°C в бане со льдом и солью, прикапывают 6 *мл* воды, 6 *мл* 15% раствора едкого натра и 18 *мл* воды. Неорганический осадок отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром. Объединенные эфирные экстракты сушат и после упаривания растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход **4** 16 *г* (83%), т.кип. 180-184°C/2 *мм рт ст.* ИК-спектр, ν *см*$^{-1}$: 3300 (NH_2), 1610, 1600 (C=Cаром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.33 (ш, 2H, NH_2); 2.16 (д.т, 2H, $CH\underline{CH_2}$, *J* = 7.8, *J* = 7.1); 2.67 (т, 2H, NCH_2, *J* = 7.1); 3.96 (т, 1H, CH, *J* = 7.8); 5.90 (с, 2H, OCH_2O); 6.74 (с, 3H, C_6H_3); 7.16-7.32 (м, 5H, C_6H_5). Найдено, %: C 75.20; H 6.80; N 5.40. $C_{16}H_{17}NO_2$. Вычислено, %: C 75.27; H 6.71; N 5.49.

Общая методика синтеза гидрохлоридов (3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-(замещенных бензил)аминов (7-11) . Смесь эквимолярных количеств соответствующего альдегида и амина **4** в среде бензола нагревают 4 *ч* с ловушкой Дина-Старка до полного водоотделения< и после удаления бензола остаток (соединения **5**) растворяют в метаноле и при перемешивании и охлаждении водой добавляют по порциям эквимолярное количество $NaBH_4$ так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 20°C. Затем реакционную смесь перемешивают еще 1 *ч* при комнатной температуре. После отгонки метанола подщелачивают 20% раствором едкого натра, экстрагируют эфиром, сушат, отгоняют эфир, остаток (**6**) подкисляют эфирным раствором HCl. Полученные гидрохлориды **7-11** перекристаллизовывают из этанола.

Гидрохлорид (3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил -3-фенилпропил)бензиламина (7). Выход 73%, т.пл.188-190°C, R_f 0.82. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3350 (NH),1610 (C=Cаром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 2.55 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 2.71 (м, 2H, NCH_2); 3.94 (ш, 2H, NCH_2Ar); 3.96 (м, 1H, $\underline{CH}CH_2$); 5.84 (с, 2H, OCH_2); 6.61-6.68 (м, 3H, C_6H_3); 7.10-7.23, 7.29-7.36, 7.48 (три м, 5H, 3H и 2H, C_6H_5); 10.04 (ш, 2H, NH и HCl). Найдено, %: C 72.40; H 6.41; N 3.72; Cl 9.21. $C_{23}H_{23}NO_2$*HCl. Вычислено, %: C 72.33; H 6.33; N 3.66; Cl 9.28.

Гидрохлорид (3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-(4-метоксибензил)амина (8). Выход 75%, т.пл. 170-172°C, R_f 0.78. ИК-спектр,ν, *см*$^{-1}$: 3400 (NH), 1613 (C=Cаром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 2.53 (м, 2H, CH_2); 2.69 (м, 2H, NCH_2); 3.74 (с, 3H, OCH_3); 3.88 (ш, 2H, NCH_2); 3.97 (т, 1H, CH, *J* = 7.8); 5.85 (с, 2H, OCH_2); 6.61-6.69 (м, 3H, C_6H_3); 6.84, 7.39 (оба м, по 2H, C_6H_4); 7.10-7.24 (м, 5H, C_6H_5), 9.91 (ш, 2H, NH и HCl). Найдено, %: C 69.91; H 6.30; N 3.47; Cl 8.72. $C_{24}H_{25}NO_3$*HCl. Вычислено, %: C 69.98; H 6.36; N 3.40; Cl 8.61.

Гидрохлорид (3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-(4-изопропоксибензил-)амина (9). Выход 71%, т.пл. 149-151°C, R_f 0.79. ИК-спектр,ν, *см*$^{-1}$: 3380 (NH), 1615 (C=Cаром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.30 (д, 6H, CH_3, *J* = 6.1); 2.47-2.62 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 2.69 (м, 2H, $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.87 (т, 2H, NCH_2Ar, *J* = 4.7); 3.98 (т, 1H, CH, *J* = 7.8); 4.48 (сп, 1H, OCH, *J* = 6.1); 5.85 (с, 2H, OCH_2); 6.61-6.69 (м, 3H, C_6H_3); 6.81, 7.37 (оба м, по 2H, C_6H_4); 7.10-7.23 (м, 5H, C_6H_5); 9.91 (ш, 2H, NH и HCl). Найдено, %: C 70.85; H 6.83; N 3.22; Cl 7.98. $C_{26}H_{29}NO_3$*HCl. Вычислено, %: C 70.97; H 6.87; N 3.18; Cl 8.06.

Гидрохлорид (3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-(4-хлорбензил) амина (10). Выход 75%, т.пл.193-194°C, R_f 0.86. ИК-спектр,ν, *см*$^{-1}$: 3300 (NH), 1610 (C=Cаром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 2.54 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 2.70 (м, 2H, $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.91 (т, 2H, $N\underline{CH_2}Ar$, *J* = 4.6); 3.99 (т, 1H, CH, *J* = 7.8); 5.86 (с, 2H, OCH_2); 6.62-6.68 (м, 3H, C_6H_3); 7.12-7.25 (м, 5H, C_6H_5); 7.29, 7.43 (оба м, по 2H, C_6H_4); 10.07 (ш, 2H, NH и HCl). Найдено, %: C 66.44; H 5.48; N 3.43; Cl 17.08. $C_{23}H_{22}ClNO_2$*HCl. Вычислено, %: C 66.35; H 5.57; N 3.36; Cl 17.03.

Гидрохлорид (3-бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-(3,4-метоксибензил)амина (11). Выход 78%, т.пл. 194-195°C, R_f 0.51. ИК-спектр,ν, *см*$^{-1}$: 3380 (NH), 1600 (C=Cаром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 2.46 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 2.71 (м, 2H, $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.79 (с, 3H, OCH_3); 3.83 (с, 3H, OCH_3); 3.96 (с, 2H, CH_2Ar); 4.04 (т, 1H, CH, *J* = 7.8); 5.90, 5.92 (оба д, по1H, OCH_2O, *J* = 1.2 и *J* = 1.2); 6.67-6.82 (м, 4H), 6.96 (д.д, 1H, 6-H $C_6H_3(OCH_3)_2$, *J* = 8.2, *J* = 2.0); 7.14, 7.21-7.27 (м, 1H и 4H, C_6H_5); 7.40 (д, 1H, 2-H $C_6H_3(OCH_3)_2$, *J* = 2.0); 9.90 (ш, 2H, NH и HCl). Найдено, %: C 67.87; H 6.44; N 3.13; Cl 8.08. $C_{25}H_{27}NO_4$*HCl. Вычислено, %: C 67.94; H 6.39; N 3.17; Cl 8.02.

Общая методика синтеза амидов (12-20). К раствору 0.03 *моля* амина **6-10** в 30 *мл* абс. бензола, 3 *г* (0.03 *моля*) триэтиламина прибавляют эквимолярное количество соответствующего хлорангидрида. Смесь кипятят с обратным холодильником 4 *ч*. После охлаждения промывают водой, экстрагируют бензолом, сушат и после отгонки бензола остаток перегоняют в вакууме. Получают соединения **12-20**.

N-(3-Бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-N-бензилацетамид (12) (смесь двух диастереомеров, 60/40%). Выход 66.6%, т. кип. 265-269°C/1 *мм рт ст*, R_f 0.69. ИК-спектр,ν, *см*$^{-1}$: 3250 (NH), 1634, 1500 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.99, 2.09 (оба с, 1.8H и 1.2H, CH_3); 2.25 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 3.16, 3.33 (оба м, 1.2H и 0.8H, $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.73, 3.82 (оба т, 0.6H и 0.4H, CH, *J* = 7.8 и *J* = 7.8); 4.43, 4.59 (оба с, 0.8H и 1.2H, NCH_2Ar); 5.87, 5.90 (оба с, 0.8H и 1.2H, OCH_2); 6.64-6.74 (м, 3H, C_6H_3); 7.09-7.36 (м, 10H, C_6H_5). Найдено, %: C 77.58; H 6.38; N 3.52. $C_{25}H_{25}NO_3$. Вычислено, %: C 77.49; H 6.50; N 3.61.

N-(3-Бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-N-(4-метоксибензил)ацетамид (13) (смесь двух диастереомеров, 40/60%). Выход 68.2%, т. кип. 280-285°C/1 *мм рт ст*, R_f 0.79. ИК-спектр,ν, *см*$^{-1}$: 3200 (NH), 1630, 1510 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.97, 2.11 (оба с, 1.8H и 1.2H, CH_3); 2.18-2.31 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 3.14, 3.30 (оба м, 1.2H и 0.8H, $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.73, 3.82 (оба т, 0.6H и 0.4H, CH, *J* = 7.8); 3.79, 3.80 (оба с 1.8H и 1.2H, OCH_3); 4.36, 4.52 (оба с, 0.8H и 1.2H, NCH_2Ar); 5.88, 5.91 (оба с, 0.8H и 1.2H, OCH_2); 6.65-6.75 (м, 3H, C_6H_3); 6.80-6.89, 6.99-7.11 (оба м, по 2H, C_6H_4); 7.15-7.33 (м, 5H, C_6H_5). Найдено, %: C 74.70; H 6.60; N 3.28. $C_{26}H_{27}NO_4$. Вычислено, %: C 74.80; H 6.50; N 3.35.

N-(3-Бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-N-(4-изопропоксибензил)ацетамид (14) (смесь двух диастереомеров, 50/50%). Выход 63.3%, т. кип. 275-277°C/1 *мм рт ст*, R_f 0.76. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3280 (NH), 1650, 1513 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.34, 1.34 (оба д, по 3H, CH_3 изо-C_3H_7, *J* = 6.0); 1.97, 2.11 (оба с, по 1.5H, $COCH_3$); 2.18-2.29 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 3.14, 3.30 (оба м, по 1H, $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.73, 3.82 (оба т, по 0.5H, CH, *J* = 7.8); 4.35, 4.51 (с, оба по 1H, NCH_2Ar); 4.48-4.58 (м, 1H, OCH); 5.88, 5.91 (оба с, по 1H, OCH_2); 6.64-6.75 (м, 3H, C_6H_3); 6.78-6.87, 6.97-7.09 (м, оба по 2H, C_6H_4); 7.13-7.33 (м, 5H, C_6H_5). Найдено, %: C 75.39; H 7.11; N 3.03. $C_{28}H_{31}NO_4$. Вычислено, %: C 75.48; H 7.01; N 3.14.

N-(3-Бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-N-(4-хлорбензил)ацетамид (15) (смесь двух диастереомеров, 65/35%). Выход 64.5%, т. кип. 275-278°C/1 *мм рт ст*, R_f 0.80. ИК-спектр,ν, *см*$^{-1}$: 3210 (NH), 1630, 1515 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.98, 2.07 (оба с, 2H и 1H, $COCH_3$); 2.19-2.30 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 3.14, 3.29 (оба м, 1.3H и 0.7H, $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.72, 3.82 (оба т, 0.7H и 0.3H, CH, *J* = 5.8); 4.38, 4.53 (оба с, 0.7H и 1.3H, NCH_2Ar); 5.89 (оба с, 0.7H и 1.3H, OCH_2); 6.64-6.75 (м, 3H, C_6H_3); 7.00-7.10, 7.16-7.24 (оба м, по 2H, C_6H_4); 7.14-7.33 (м, 5H, C_6H_5). Найдено, %: C 71.04; H 5.81; N 3.40; Cl 8.30. $C_{25}H_{24}ClNO_3$. Вычислено, %: C 71.17; H 5.73; N 3.32; Cl 8.40.

N-(3-Бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-N-(3,4-диметоксибензил)ацетамид (16) (смесь двух диастереомеров, 40/60%). Выход 61.6%, т. кип. 284-286°C/1 *мм рт ст*, R_f 0.62. ИК-спектр,ν, *см*$^{-1}$: 3240 (NH), 1640, 1510 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.98, 2.11 (оба с, 1.8H и 1.2H, CH_3); 2.17-2.32 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 3.14, 3.31 (оба м, 1.2H и 0.8H, $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.73, 3.82 (оба т, 0.6H и 0.4H, CH, *J* = 7.8); 3.83, 3.83 (оба с, 1.8H и 1.2H, OCH_3); 3.87, 3.88 (оба с, 1.8H и 1.2H, OCH_3); 4.37, 4.50 (оба с, 0.8H и 1.2H, NCH_2Ar); 5.89, 5.91 (оба с, 0.8H и 1.2H, OCH_2); 6.57-6.83, 7.14-7.33 (оба м, 6H и 5H, Наром). Найдено, %: C 72.37; H 6.60; N 3.20. $C_{27}H_{29}NO_5$. Вычислено, %: C 72.46; H 6.53; N 3.13.

N-(3-Бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-N-(4-метоксибензил)пропионамид (17) (смесь двух диастереомеров, 54/46%). Выход 65.1%, т. кип. 280-282°C/1.5 *мм рт ст*, R_f 0.76. ИК-спектр,ν, *см*$^{-1}$: 3190 (NH), 1645, 1520 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.02, 1.05 (оба т, 1.5H и 1.5H, $\underline{CH_3}CH_2$, *J* = 7.2); 2.12, 2.26 (оба к, по 1H, $CH_3\underline{CH_2}$, *J* = 7.2); 2.06-2.30 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 3.05, 3.17 (оба м, по 1H, $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.71-3.81 (м, 1H, CH); 3.75 (с, 3H, OCH_3); 4.36, 4.41 (оба с, по 1H, CH_2Ar); 5.90 (с, 2H, OCH_2); 6.64-6.85, 7.00 и 7.08-7.28 (три м, 5H, 2H и 5H, Наром). Найдено, %: C 75.22; H 6.85; N 3.33. $C_{27}H_{29}NO_4$. Вычислено, %: C 75.15; H 6.77; N 3.25.

N-(3-Бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-N-(4-изопропоксибензил)пропионамид (18) (смесь двух диастереомеров, 50/50%). Выход 58.0%, т. кип. 287-290°C/1 *мм рт ст*, R_f 0.73. ИК-спектр,ν, *см*$^{-1}$: 3320 (NH), 1650, 1525 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.12, 1.15 (оба т, по 1.5H, CH_3 C_2H_5, *J* = 7.5); 1.34, 1.34 (оба д, по 3H, CH_3 изо-C_3H_7, *J* = 6.0); 2.18, 2.34 (оба к, по 1H, $CH_3\underline{CH_2}$, *J* = 7.5); 2.18-2.29 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 3.14, 3.31 (оба м, по 1H, $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.73, 3.81 (оба т, по 0.5H, CH, *J* = 5.8); 4.37, 4.51 (оба с, по 1H, NCH_2Ar); 4.48-4.57 (м, 1H, OCH); 5.89, 5.92 (оба с, по 1H, OCH_2); 6.65-6.75 (м, 3H, C_6H_3); 6.78-6.86, 6.96-7.08 (оба м, по 2H, C_6H_4); 7.13-7.33 (м, 5H, C_6H_5). Найдено, %: C 75.87; H 7.32; N 2.95. $C_{29}H_{33}NO_4$. Вычислено, %: C 75.79; H 7.24; N 3.05.

N-(3-Бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-N-(4-хлорбензил)пропионамид (19) (смесь двух диастереомеров, 60/40%). Выход 68.2%, т. кип. 270-274°C/1 *мм рт ст*, R_f 0.71. ИК-спектр,ν, *см*$^{-1}$: 3200 (NH), 1635, 1520 (CONH.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.12, 1.14 (оба т, 1.8H и 1.2H, CH_3, *J* = 7.5); 2.20, 2.29 (оба к, 1.2H и 0.8H, $CH_3\underline{CH_2}$, *J* = 7.5); 2.19-2.28 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 3.13, 3.30 (оба м, 1.2H и 0.8H, $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.72, 3.81 (оба т, 0.6H и 0.4H, CH, *J* = 5.8); 4.40, 4.53 (оба с, 0.8H и 1.2H, NCH_2Ar); 5.89, 5.92 (оба с, 0.8H и 1.2H, OCH_2); 6.64-6.76 (м, 3H, C_6H_3); 6.99-7.09, 7.15-7.23 (оба м, по 2H, C_6H_4); 7.14-7.34 (м, 5H, C_6H_5). Найдено, %: C 71.71; H 6.11; N 3.13; Cl 8.04. $C_{26}H_{26}ClNO_3$. Вычислено, %: C 71.63; H 6.01; N 3.21; Cl 8.13.

N-(3-Бензо-[1,3]диоксол-5-ил-3-фенилпропил)-N-(3,4-диметоксибензил-)пропионамид (20) (смесь двух диастереомеров, 50/50%). Выход 60.8%, т. кип. 290-295°C/2 *мм рт ст*, R_f 0.75. ИК-спектр,ν, *см*$^{-1}$: 3220 (NH), 1655, 1530 (CONH.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.04, 1.06 (оба т, по 1.5H, CH_3 C_2H_5, *J* = 7.5); 2.14, 2.27 (оба к, по 1H, $CH_3\underline{CH_2}$, *J* = 7.5); 2.13-2.27 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 3.07, 3.18 (оба м, по 1H, $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.72-3.82 (м, 7H, OCH_3 и CH); 4.37, 4.40 (оба с, по 1H, CH_2Ar); 5.90 (с, 2H, OCH_2); 6.55-6.80 (м, 6H, C_6H_3); 7.09-7.27 (м, 5H, C_6H_5).Найдено, %: C 72.79; H 6.69; N 3.07. $C_{28}H_{31}NO_5$. Вычислено, %: C 72.86; H 6.77; N 3.03.

3-ԲԵՆԶՈ-[1,3]-ԴԻՕՔՍՈԼ-5-ԻԼ-3-ՖԵՆԻԼՊՐՈՊԻԼԱՄԻՆԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱ ՀԱԿԱՄԱՆՐԷԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ն. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Լ. Հ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Ն. Զ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Ա. Ա. ՀԱՄԱԶԱՍՊՅԱՆ,
Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

3-Բենզո-[1,3]-դիօքսոլ-5-իլ-2-ցիանոակրիլաթթվի էթիլ էսթերի և ֆենիլմագնեզիումբրոմիդի կոնդենսացիան բերել է 3-բենզո-[1,3]-դիօքսոլ-5-իլ-2-ցիանո-3-ֆենիլպրոպիոնաթթվի էթիլ էսթերի ստացմանը, որի դեկարբէթօքսիլացման արդյունքում ստացվել է 3-բենզո-[1,3]-դիօքսոլ-5-իլ-3-ֆենիլպրոպիոնիտրիլը: Վերջինիս վերականգնմամբ $LiAlH_4$–ով ստացվել է 3-բենզո-[1,3]-դիօքսոլ-5-իլ-3-ֆենիլպրոպիլամինը, որի փոխազդեցությունը արոմատիկ ալդեհիդների հետ և հետագա վերականգնումը $NaBH_4$-ով բերել են (3-բենզո-[1,3]-դիօքսոլ-5-իլ-3-ֆենիլպրոպիլ)-(տեղակալված բենզիլ)ամինների առաջացմանը: Վերոհիշյալ ամինները վեր են ածվել համապատասխան հիդրոքլորիդների: Նրանց ռեակցիան քացախաթթվի և պրոպիոնաթթվի քլորանհիդրիդների հետ բերել է համապատասխան ամիդների: Ուսումնասիրվել է սինթեզված միացությունների հակամանրէային ակտիվությունը: Ցույց է տրված, որ որոշ ամինների հիդրոքլորիդները, չնայած իրենց ցուցաբերած բարձր ակտիվությանը, օժտված են բարձր թունականությամբ:

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 3-BENZO[1,3]DIOXOL-5-YL-3-PHENYLPROPYLAMINE

N. S. ARUTJUNYAN, L. H. HAKOBYAN, N.Z. HAKOBYAN, A. A. HAMAZASPYAN, G. A. GEVORGYAN, H. M. STEPANYAN, R.V. PARONIKYAN and H.A. PANOSYAN

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: gyulgev@gmail.com
Molecule Structure Research Center
26 Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

The 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-cyano-3-phenylpropionic acid ethyl ester is obtained by condensation of 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-cyanoacrylic acid ethyl ester with phenylmagneziumbromide. Decarbethoxylation of 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-cyano-3-phenylpropionic acid ethyl ester results in 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-phenyl-propionitrile. 3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-phenylpropylamine is synthesized by reducing of the above-mentioned nitrile by $LiAlH_4$. (3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-phenylpropyl)-(substituted benzyl)amines are obtained by interaction of the latter amine with aromatic aldehydes and further reduction with $NaBH_4$. Their hydrochlorides were prepared. A series of new N-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-phenylpropyl)-N-(substituted benzyl)acet(propion)amides were syntesized by interaction of acetyl(propionyl) chloride with the above-mentioned amines. The antibacterial activity of the synthesized compounds has been studied. Hydrochlorides of some amines possessed high antibacterial activity and high toxicity.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Геворгян Г.А., Снхчян Г.М., Паносян Г.А.* // ХГС, 2005, №4, с. 517.
[2] *Gjorgje Stefanovic, Zozica Nikic* // J. Org. chem., 1952, 17, p. 1305.
[3] *Герольд М.* Антибиотики. М., Медицина, 1966, с. 95.
[4] *Тебякина А.Е., Дружинина Е.Н.* / В кн.: Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.