

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №4, 2013 Химический журнал Армении

УДК.547.833.3+547.435

СИНТЕЗ РЯДА НОВЫХ N-(2,3-ДИГИДРОБЕНЗО[b][1,4]ДИОКСИН-6-ИЛ)
ЗАМЕЩЕННЫХ КАРБОКСАМИДОВ

Ж. С. АРУСТАМЯН¹, Р. Э. МАРКАРЯН¹, А. А. АГЕКЯН¹, Г. М. СТЕПАНЯН¹,
Р. В. ПАРОНИКЯН¹ и Н. С. МИНАСЯН²

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

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

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Факс: (374-10)28-83-37 E-mail: para54@mail.ru

²Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 20 V 2013

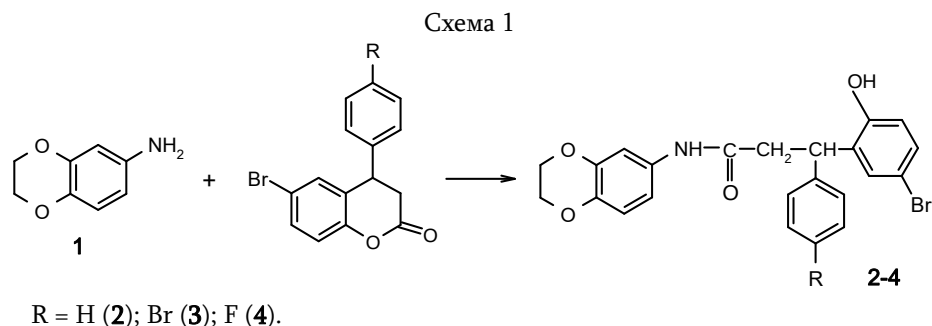
Конденсацией 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-амина как с 4,6-замещенными хроман-2-онами, арилизоцианатами, так и с рядом хлорангидридов кислот получены амиды, кислотная часть которых представлена арильными, диарильными, гетероциклическими и циклоалкановыми фрагментами. Взаимодействием N-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-4-аминобензамида с хлорангидридами замещенных бензойных кислот в среде диоксана в присутствии пиридина синтезированы соответствующие диамидамы.

Изучена антибактериальная активность полученных соединений.

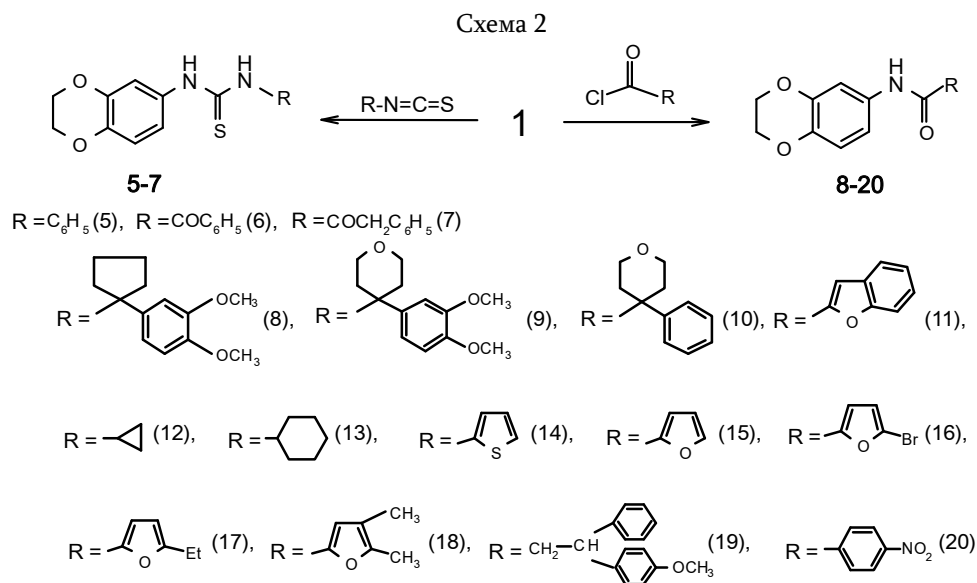
Библ. ссылок 17.

Ранее нами сообщалось о синтезе и биологической активности большого класса арилалкиламидов [1], аминокамидов [2,3], амидокислот [4] и диамидов [5] в ряду таких азот- и кислородсодержащих гетероциклических соединений как изохинолин [6], тетрагидропиран [7] и 1,4-бензодиоксан [8,9]. Поскольку амиды составляют структурную основу многих лекарственных средств как растительного, так и синтетического происхождения, нами с целью изучения физиологической активности получен ряд новых амидов и диамидов — производных 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-амина [10-12]. С другой стороны, известно, что производные диарилпропионовых кислот также обладают широким спектром биологических свойств [13,14]. Исходя из этого осуществлен синтез 1,4-бензодиоксанзамещенных амидов диарилпропионовых кислот **2-4**, содержащих в одном из ароматических

ядер, наряду с атомом брома, гидроксильную группу в *орто*-положении. Амиды **2-4** получены реакцией 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-амин (1) с 4-замещенными фенил-6-бромхроман-2-онами, сопровождающейся промежуточным раскрытием лактонного цикла (схема 1).

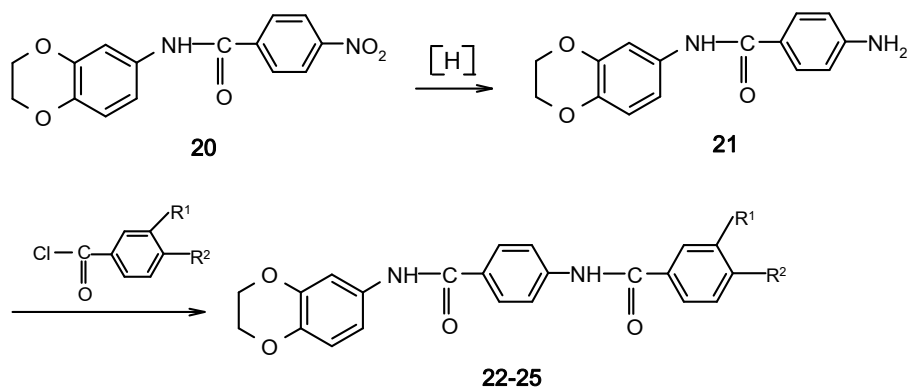


Для выявления зависимости биологической активности веществ от структуры взаимодействием амина **1** с замещенными изотиоцианатами получены 1,3-дизамещенные производные тиомочевин **5-7**, а с хлорангидридами арилалкил-, арил-, циклоалкил-, гетерил- и циклоалкилкарбоновых кислот – соответствующие амиды **8-20** (схема 2).



Наличие в структуре амида **20** нитрогруппы позволило нам перейти к несимметричным диамидам *l*-аминобензойной кислоты. Так, восстановлением соединения **20** атомарным водородом был получен с выходом 74% N-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-4-аминобензамид (**21**). Взаимодействие последнего с хлорангидридами замещенных бензойных кислот в среде диоксана и в присутствии пиридина привело к целевым диамидам *l*-аминобензойной кислоты **22-25** с выходами ~ 75-80% (схема 3).

Схема 3



R¹ = H, R² = CH₃O (**22**); R¹ = R² = CH₃O (**23**); R¹ = NO₂, R² = CH₃O (**24**); R¹ = Br, R² = H (**25**).

Строение полученных соединений и их индивидуальность подтверждены данными ИК- и ЯМР¹H- спектров, чистота проверена тонкослойной хроматографией (ТСХ).

Антибактериальная активность полученных соединений изучена методом "диффузии в агаре" при бактериальной нагрузке 20 *млн* микробных тел на 1 *мл* среды [15]. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209 p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. dysenteriae* Flexneri 6858, *E. Coli* 0-55). Растворы соединений готовили в ДМСО в концентрации 1:20. Учет результатов проводили по диаметру зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C. В качестве положительного контроля использовали известный лекарственный препарат фуразолидон [16].

Исследования показали, что соединение **18** с 4,5-диметилфурановым заместителем проявляет умеренную антимикробную активность в отношении всех использованных штаммов (*d*=15-17 *мм*), а соединения с бензофурановым (**11**) и фурановым (**15**) заместителями обладают слабой бактериостатической активностью, подавляя рост микробов в зоне диаметром 9-11 *мм*. Остальные соединения проявляют слабую активность только в отношении дизентерийной палочки (*d*=9-10 *мм*). Все испытуемые вещества по активности существенно уступают фуразолидону (*d*=23-10 *мм*).

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР¹H – на "Varian Mercury-300" в DMSO-d₆, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике

”Боэциус”. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254”. Проявитель – пары йода.

Синтез 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-амин (1) осуществлен согласно [17].

Общая методика получения N-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-3-замещенных диарилпропанаминов (2-4). Смесь 0.004 *моля* амина **1** и 0.004 *моля* соответствующего 4-замещенного фенил-6-бром-хроман-2-она в 70 *мл* бензола кипятят 6 ч. По охлаждении промывают 5% раствором HCl, затем водой и отгоняют бензол. Остаток кристаллизуют из гексана и перекристаллизовывают из эфира.

N-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-3-(5-бром-2-гидроксифенил)-3-фенилпропанамид (2). Выход 74.6%, т.пл. 186-188°C. R_f 0.48. Найдено, %: C 60.69; H 4.32; N 2.91. $C_{23}H_{20}BrNO_4$. Вычислено, %: C 60.80; H 4.41; N 3.08. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., *Гц*: 2.95 (д, 2H, $J = 8.0$, $\underline{CHCH_2}$); 4.14-4.22 (м, 4H, $\underline{OCH_2CH_2O}$); 4.87 (т, 1H, $J = 8.0$, $\underline{CHCH_2}$); [6.62 (д, 1H, $J = 8.7$, H(8)), 6.84 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.4$, H(7)) и 7.09 (д, 1H, $J = 2.4$, H(5)), C_6H_3]; [6.70 (д, 1H, $J = 8.6$), 7.04 (дд, 1H, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 2.5$) и 7.12 (м, 1H), C_6H_3Br]; 7.19-7.30 (м, 5H, C_6H_5); 9.41 (с, 1H, OH); 9.48 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-3-(5-бром-2-гидроксифенил)-3-(4-бромфенил)пропанамид (3). Выход 64.3%, т.пл. 193-195°C. R_f 0.44. Найдено, %: C 51.67; H 3.48; N 2.43. $C_{23}H_{19}Br_2NO_4$. Вычислено, %: C 51.78; H 3.56; N 2.62. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., *Гц*: 2.94 (м, 2H, $\underline{CHCH_2}$); 4.18 (м, 4H, $\underline{OCH_2CH_2O}$); 4.82 (т, 1H, $J = 7.8$, $\underline{CHCH_2}$); [6.62 (д, 1H, $J = 8.7$, H(8)), 6.84 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.4$, H(7)) и 7.09 (д, 1H, $J = 2.4$, H(5)), C_6H_3]; [6.71 (д, 1H, $J = 8.5$), 7.06 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.5$) и 7.21 (д, 1H, $J = 2.5$), C_6H_3Br]; [7.22 (м, 2H) и 7.36 (м, 2H), C_6H_4Br]; 9.48 (с, 1H, OH); 9.51 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-3-(5-бром-2-гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)пропанамид (4). Выход 72.5%, т.пл. 160-162°C. R_f 0.51. Найдено, %: C 58.29; H 3.98; N 2.71. $C_{23}H_{19}BrFNO_4$. Вычислено, %: C 58.47; H 4.03; N 2.97. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3346 (NH); 1630 (C=O); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., *Гц*: 2.94 (д, 2H, $J = 7.9$, $\underline{CHCH_2}$); 4.18 (м, 4H, $\underline{OCH_2CH_2O}$); 4.85 (т, 1H, $J = 7.9$, $\underline{CHCH_2}$); [6.62 (д, 1H, $J = 8.7$, H(8)), 6.84 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.5$, H(7)) и 7.09 (д, 1H, $J = 2.5$, H(5)), C_6H_3]; [6.71 (д, 1H, $J = 8.5$), 7.05 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.4$) и 7.20 (д, 1H, $J = 2.4$), C_6H_3Br]; [6.95 (м, 2H) и 7.28 (м, 2H), C_6H_4F]; 9.45 (с, 1H, OH); 9.49 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-3-замещенные производные тиомочевин (5-7). Смесь 0.01 *моля* амина **1** и 0.01 *моля* замещенного фе-

нилизотиоцианата в 50 мл абс. бензола кипятят 3 ч. По охлаждении приливают 15 мл 10% HCl, бензольный слой промывают водой и кристаллический остаток после отгонки бензола перекристаллизовывают из этанола. ТСХ в системе бензол–ацетон, 4:1.

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-3-фенилтиомочевина (5). Выход 60.0 %, т.пл. 112–114°C. R_f 0.52. Найдено, %: С 62.88; Н 4.76; N 9.63; S 11.05. C₁₅H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: С 62.94; Н 4.89; N 9.79; S 11.19. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 4.21 (м, 4Н, ОСН₂СН₂О); [6.76 (д, 1Н, J = 8.7, Н(8)), 6.83 (дд, 1Н, J₁ = 8.7, J₂ = 2.5, Н(7)) и 7.08 (д, 1Н, J = 2.5, Н(5)), С₆H₃]; [7.12 (м, 2Н), 7.28 (м, 1Н) и 7.59 (м, 2Н), С₆H₅]; 9.13 (уш.с, 1Н, NH); 9.34 (уш.с, 1Н, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-3-бензоилтиомочевина (6). Выход 64.5%, т.пл. 153–155°C. R_f 0.43. Найдено, %: С 60.93; Н 4.28; N 8.79; S 10.04. C₁₆H₁₄N₂O₃S. Вычислено, %: С 61.15; Н 4.46; N 8.92; S 10.19. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 4.27 (м, 4Н, ОСН₂СН₂О); [6.80 (д, 1Н, J = 8.7, Н(8)), 7.02 (дд, 1Н, J₁ = 8.7, J₂ = 2.4, Н(7)) и 7.34 (д, 1Н, J = 2.4, Н(5)), С₆H₃]; [7.48 (м, 2Н), 7.59 (м, 1Н) и 8.02 (м, 2Н), С₆H₅]; 11.14 (уш.с, 1Н, NH); 12.74 (уш.с, 1Н, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-3-(2-фенилацетил)тиомочевина (7). Выход 64.0%, т.пл. 148–149°C. R_f 0.48. Найдено, %: С 62.01; Н 4.65; N 8.31; S 9.69. C₁₇H₁₆N₂O₃S. Вычислено, %: С 62.19; Н 4.88; N 8.54; S 9.76. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 3.74 (м, 2Н, СН₂СО); 4.24 (м, 4Н, ОСН₂СН₂О); [6.75 (д, 1Н, J = 8.7, Н(8)), 6.92 (дд, 1Н, J₁ = 8.7, J₂ = 2.4, Н(7)) и 7.27 (д, 1Н, J = 2.4, Н(5)), С₆H₃]; 7.18–7.37 (м, 5Н, С₆H₅); 11.45 (уш.с, 1Н, NH); 12.41 (уш.с, 1Н, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил) замещённые карбоксамиды (8–20). К смеси 0.005 моля амина 1 и 0.005 моля безводного пиридина в 70 мл абс. бензола прибавляют при встряхивании 0.005 моля соответствующего хлорангидрида *p*-нитробензойной кислоты в 60 мл абс. бензола. Кипятят при перемешивании 5 ч. По охлаждении прибавляют к реакционной смеси 5% раствор соляной кислоты до рН 2. Бензольный слой промывают 50 мл воды, затем 5% раствором соды и снова водой до нейтральной реакции. Отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из бензола. ТСХ в системе бензол–ацетон, 4:1.

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)циклопен-танкарбоксамид (8). Выход 68.0%, т.пл. 155–156°C(этанол). R_f 0.48. Найдено, %: С 68.71; Н 6.22; N 3.45. C₂₂H₂₅NO₅. Вычислено, %: С 68.92; Н 6.53; N 3.66. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3325 (NH); 1660 (C=O); 1590,1610 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: [1.70 (м, 4Н), 1.90 (м, 2Н) и 2.59 (м, 2Н), С₅H₈]; 3.77 (с, 3Н, ОСН₃); 3.81 (с, 3Н, ОСН₃); 4.18 (м, 4Н, ОСН₂СН₂О); [6.62 (д, 1Н, J = 8.7, Н(8)), 6.89 (дд, 1Н, J₁ = 8.7, J₂ = 2.5, Н(7)) и 6.93 (д, 1Н, J = 2.5, Н(5)), С₆H₃]; [6.79 (д, 1Н, J = 8.1), 6.91 (дд, 1Н, J₁ = 8.1, J₂ = 2.4) и 7.11 (д, 1Н, J = 2.4), С₆H₃С]; 8.48 (уш.с, 1Н, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-пиран-4-карбоксамид (9). Выход 67.5%, т.пл. 134-135°C (бензол). R_f 0.48. Найдено, %: С 65.89; Н 6.04; N 3.32. $C_{22}H_{25}NO_6$. Вычислено, %: С 66.17; Н 6.27; N 3.51. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3250 (NH); 1630 (C=O); 1595,1605 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.84 (м, 2H, CH₂) и 2.14 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; [3.43 (м, 2H, OCH₂) и 3.70 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 4.19-4.25 (м, 4H, OCH₂CH₂O); [6.64 (д, 1H, $J = 8.7$, H(8)), 6.89 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.4$, H(7)) и 6.98 (д, 1H, $J = 2.4$, H(5)), C₆H₃]; [6.78 (д, 1H, $J = 8.2$), 6.93 (дд, 1H, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 2.3$) и 7.12 (д, 1H, $J = 2.3$), C₆H₃C]; 8.50 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамид (10). Выход 83.5%, т.пл. 141-142°C (эфир). R_f 0.52. Найдено, %: С 70.69; Н 6.02; N 4.05. $C_{20}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: С 70.80; Н 6.19; N 4.13. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.87 (м, 2H, CH₂) и 2.32 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; [3.54 (м, 2H, OCH₂) и 3.73 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 4.15-4.22 (м, 4H, OCH₂CH₂O); [6.62 (д, 1H, $J = 8.6$, H(8)), 6.93 (дд, 1H, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 2.4$, H(7)) и 7.08 (д, 1H, $J = 2.4$, H(5)), C₆H₃]; 7.12-7.43 (м, 5H, C₆H₅); 8.90 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)бензофуран-2-карбоксамид (11). Выход 61.5%, т.пл. 162-163°C (эфир). R_f 0.44. Найдено, %: С 69.07; Н 4.28; N 4.53. $C_{17}H_{13}NO_4$. Вычислено, %: С 69.15; Н 4.41; N 4.75. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3106 (NH); 1646 (C=O); 1558,1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 4.21-4.28 (м, 4H, OCH₂CH₂O); [6.73 (д, 1H, $J = 8.7$, H(8)), 7.23 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.5$, H(7)) и 7.40 (д, 1H, $J = 2.5$, H(5)), C₆H₃]; [7.28 (м, 1H), 7.40 (м, 1H), 7.60 (м, 1H) и 7.71 (м, 1H), C₆H₄]; 7.57 (д, 1H, $J = 0.9$, H(3), Fur); 9.95 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопропанкарбоксамид (12). Выход 80.5%, т.пл. 131-132°C (гексан). R_f 0.53. Найдено, %: С 65.82; Н 5.81; N 6.23. $C_{12}H_{13}NO_3$. Вычислено, %: С 65.75; Н 5.94; N 6.39. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3230 (NH); 1644 (C=O); 1605 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [0.66-0.77 (м, 2H) и 0.82-0.87 (м, 2H), 2CH₂]; 1.68 (м, 1H, CH); 4.16-4.23 (м, 4H, OCH₂CH₂O); [6.64 (д, 1H, $J = 8.7$, H(8)), 6.92 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.5$, H(7)) и 7.16 (д, 1H, $J = 2.5$, H(5)), C₆H₃]; 9.62 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклогексанкарбоксамид (13). Выход 74.0%, т.пл. 131-132°C (бензол). R_f 0.50. Найдено, %: С 66.81; Н 7.11; N 5.19. $C_{15}H_{19}NO_3$. Вычислено, %: С 66.97; Н 7.28; N 5.36. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3325 (NH); 1652 (C=O); 1597 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.20-1.53 (м, 5H, CH₂) и 1.64-1.84 (м, 5H, CH₂), C₆H₁₁]; 2.22 (м, 1H, CH, C₆H₁₁); 4.16-4.23 (м, 4H, OCH₂CH₂O); [6.63 (д, 1H, $J = 8.7$, H(8)), 6.93 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.4$, H(7)) и 7.17 (д, 1H, $J = 2.4$, H(5)), C₆H₃]; 9.20 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)тиофен-2-карбоксамид (14). Выход 67.0%, т.пл. 141-142°C (гексан). R_f 0.53. Найдено, %: С 59.68; Н 4.03;

N 5.20; S 12.05. $C_{13}H_{11}NO_3S$. Вычислено, %: C 59.77; H 4.21; N 5.36; S 12.26. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 4.18-4.24 (м, 4H, OCH₂CH₂O); 6.53 (дд, 1H, $J_1 = 3.3$, $J_2 = 1.7$, H(4), Thioph.); [6.71 (д, 1H, $J = 8.6$, H(8)), 7.16 (дд, 1H, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 2.5$, H(7)) и 7.34 (д, 1H, $J = 2.5$, H(5)), C₆H₃]; 7.21 (дд, 1H, $J_1 = 3.3$, $J_2 = 0.8$, H(3), Thioph.); 7.68 (дд, 1H, $J_1 = 1.7$, $J_2 = 0.8$, H(5), Thioph.); 9.67 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)фуран-2-карбоксамид (15). Выход 63.5%, т.пл. 155-156°C (бензол). R_f 0.50. Найдено, %: C 63.55; H 4.28; N 5.62. $C_{13}H_{11}NO_4$. Вычислено, %: C 63.67; H 4.49; N 5.71. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3180 (NH); 1670 (C=O); 1575, 1610 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 4.19-4.26 (м, 4H, OCH₂CH₂O); 6.55 (дд, 1H, $J_1 = 3.4$, $J_2 = 1.8$, H(4), Fur.); [6.70 (д, 1H, $J = 8.7$, H(8)), 7.15 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.5$, H(7)) и 7.32 (д, 1H, $J = 2.5$, H(5)), C₆H₃]; 7.18 (дд, 1H, $J_1 = 3.4$, $J_2 = 0.9$, H(3), Fur.); 7.67 (дд, 1H, $J_1 = 1.8$, $J_2 = 0.9$, H(5), Fur.); 9.64 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-бромфуран-2-карбоксамид (16). Выход 70.0%, т.пл. 156-157°C (эфир). R_f 0.41. Найдено, %: C 47.95; H 2.82; N 4.11. $C_{13}H_{10}BrNO_4$. Вычислено, %: C 48.15; H 3.09; N 4.32. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 4.19-4.26 (м, 4H, OCH₂CH₂O); 6.55 (д, 1H, $J_1 = 3.5$, H(4), Fur.); [6.70 (д, 1H, $J = 8.7$, H(8)), 7.13 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.4$, H(7)) и 7.29 (д, 1H, $J = 2.4$, H(5)), C₆H₃]; 7.20 (д, 1H, $J = 3.5$, H(3), Fur.); 9.71 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-этилфуран-2-карбоксамид (17). Выход 58.0%, т.пл. 108-109°C (гексан). R_f 0.61. Найдено, %: C 65.72; H 5.25; N 4.93. $C_{15}H_{15}NO_4$. Вычислено, %: C 65.93; H 5.49; N 5.13. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.32 (т, 3H, $J = 7.5$, CH₂CH₃); 2.74 (кд, 2H, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 0.9$, CH₂CH₃); 4.19-4.27 (м, 4H, OCH₂CH₂O); 6.14 (дт, 1H, $J_1 = 3.4$, $J_2 = 0.9$, H(4), Fur.); [6.70 (д, 1H, $J = 8.7$, H(8)), 7.12 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.5$, H(7)) и 7.30 (д, 1H, $J = 2.5$, H(5)), C₆H₃]; 7.08 (д, 1H, $J = 3.4$, H(3), Fur.); 9.39 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-4,5-диметилфуран-2-карбоксамид (18). Выход 58.5%, т.пл. 143-145°C (эфир). R_f 0.58. Найдено, %: C 65.68; H 5.31; N 5.08. $C_{15}H_{15}NO_4$. Вычислено, %: C 65.93; H 5.49; N 5.13. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 2.01 (с, 3H, CH₃); 2.32 (с, 3H, CH₃); 4.19-4.26 (м, 4H, OCH₂CH₂O); [6.69 (д, 1H, $J = 8.7$, H(8)), 7.12 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.5$, H(7)) и 7.30 (д, 1H, $J = 2.5$, H(5)), C₆H₃]; 6.94 (с, 1H, H(3), Fur.); 9.30 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-3-(4-метоксифенил)-3-фенилпропан-амид (19). Выход 68.7%, т.пл. 126-128°C (эфир). R_f 0.44. Найдено, %: C 73.96; H 5.69; N 3.48. $C_{24}H_{23}NO_4$. Вычислено, %: C 74.04; H 5.91; N 3.60. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 2.93 (д, 2H, $J = 7.9$, CHCH₂); 4.18 (м, 4H, OCH₂CH₂O); 4.53 (т, 1H, $J = 7.9$, CHCH₂); [6.61 (д, 1H, $J = 8.7$, H(8)), 6.83 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.5$, H(7)) и 7.08 (д, 1H, $J = 2.5$, H(5)), C₆H₃]; [6.76 (м, 2H) и 7.15 (м, 2H), C₆H₄]; 7.07-7.25 (м, 5H, C₆H₅); 9.44 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-4-нитробензамид (20). Выход 82.8%, т.пл. 178-179°C (бензола). R_f 0.43. Найдено, %: C 59.82; H 3.79; N 9.02. $C_{15}H_{12}N_2O_5$. Вычислено, %: C 60.0; H 4.0; N 9.33. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3350 (NH); 1640 (C=O); 1580, 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 4.21-4.28 (м, 4H, OCH₂CH₂O); [6.74 (д, 1H, $J = 8.7$, H(8)), 7.19 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.5$, H(7)) и 7.35 (д, 1H, $J = 2.5$, H(5)), C₆H₃]; [8.20 (м, 2H) и 8.30 (м, 2H), C₆H₄N]; 10.14 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-4-аминобензамид (21). Суспензию 15 г (0.05 моля) нитроамида **20** в 120 мл этанола нагревают при перемешивании (60-65°C) до полного растворения амида. К реакционной массе прибавляют 45 г (0.7 г-ат) цинка и, поддерживая температуру 70°C, медленно прикапывают 150 мл соляной кислоты (~ 6 ч). Продолжают нагревание 8 ч при 75°C, декантируют от избытка цинка и максимально отгоняют смесь этанола и воды. Затем прибавляют 10% раствор едкого натра до щелочной реакции (рН 10) и экстрагируют дихлорэтаном. После промывки водой отгоняют растворитель, остаток кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из этанола. Выход 10 г (74.0%), т.пл. 160-162°C. R_f 0.46 (бензол-ацетон, 1:4). Найдено, %: С 66.47; Н 5.01; N 10.25. C₁₅H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: С 66.67; Н 5.19; N 10.37. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 3.94 (ш, 2H, NH₂); 4.22 (м, 4H, OCH₂CH₂O); [6.69 (д, 1H, J = 8.7, H(8)), 7.15 (дд, 1H, J₁ = 8.7, J₂ = 2.4, H(7)) и 7.34 (д, 1H, J = 2.4, H(5)), C₆H₃]; [6.99 (м, 2H) и 7.82 (м, 2H), C₆H₄N]; 9.62 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)бензамидо-4-замещенные бензамиды (22-25). К раствору 0.004 моля аминобензамида **21** и 0.004 моля безводного пиридина в 80 мл абс. диоксана прибавляют при встряхивании 0.004 моля соответствующего хлорангидрида замещенной бензойной кислоты в 60 мл абс. диоксана и кипятят 8 ч. К реакционной смеси добавляют 200 мл воды, фильтруют, осадок промывают на фильтре сначала разбавленной соляной кислотой, затем водой, 10% раствором едкого натра и снова водой до нейтральной реакции. Осадок сушат и перекристаллизовывают из ацетона. ТСХ в системе хлороформ-эфир, 4:1.

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)бензамидо-4-(4-метокси)бензамид (22). Выход 82.0%, т.пл. 231-232°C. R_f 0.45. Найдено, %: С 68.07; Н 4.89; N 6.68. C₂₃H₂₀N₂O₅. Вычислено, %: С 68.32; Н 4.95; N 6.93. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 3.88 (с, 3H, OCH₃); 4.23 (м, 4H, OCH₂CH₂O); [6.71 (д, 1H, J = 8.7, H(8)), 7.18 (дд, 1H, J₁ = 8.7, J₂ = 2.4, H(7)) и 7.37 (д, 1H, J = 2.4, H(5)), C₆H₃]; [6.97 (м, 2H) и 7.98 (м, 2H), C₆H₄O]; 7.34-7.94 (м, 4H, C₆H₄N); 9.73 (с, 1H, NH); 10.07 (с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)бензамидо-4-(3,4-диметокси)бензамид (23). Выход 79.0%, т.пл. 252-253°C. R_f 0.42. Найдено, %: С 66.27; Н 4.91; N 6.28. C₂₄H₂₂N₂O₆. Вычислено, %: С 66.36; Н 5.07; N 6.45. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 3.89 (с, 3H, OCH₃); 3.91 (с, 3H, OCH₃); 4.20-4.28 (м, 4H, OCH₂CH₂O); [6.71 (д, 1H, J = 8.8, H(8)), 7.18 (дд, 1H, J₁ = 8.8, J₂ = 1.9, H(7)) и 7.38 (д, 1H, J = 1.9, H(5), C₆H₃); [6.96 (д, 1H, J = 8.3), 7.55 (д, 1H, J = 1.6) и 7.64 (дд, 1H, J₁ = 8.3, J₂ = 1.6), C₆H₃CO]; 7.86-7.95 (м, 4H, C₆H₄); 9.72 (уш.с, 1H, NH); 10.03 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)бензамидо-4-(3-нитро-4-метокси)-бензамид (24). Выход 75.5%, т.пл. 268-270°C. R_f 0.40. Найдено, %: С 61.25; Н 4.09; N 9.28. C₂₃H₁₉N₃O₇. Вычислено, %: С 61.47; Н 4.23; N 9.35. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3288 (NH); 1658 (C=O); 1510,1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 4.05 (с, 3H, OCH₃); 4.23 (м, 4H, OCH₂CH₂O); [6.72 (д, 1H, J = 8.7, H(8)), 7.18 (дд, 1H, J₁ = 8.7, J₂ = 2.4, H(7)) и 7.37 (д, 1H, J = 2.4, H(5)), C₆H₃]; [7.46 (д, 1H, J = 8.7), 8.31 (дд, 1H, J₁ = 8.7, J₂ = 2.0) и 8.53 (д, 1H, J = 2.0), C₆H₃CO]; [7.85 (м, 2H) и 7.97 (м, 2H), C₆H₄N]; 9.80 (с, 1H, NH); 10.39 (с, 1H, NH).

N-(2,3-Дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)бензамидо-4-(3-бром)бензамид (25). Выход 78.0 %, т.пл. 233-234°C. R_f 0.48. Найдено, %: С 58.07; Н 3.66; N 5.93. C₂₂H₁₇BrN₂O₄. Вычислено, %: С 58.28; Н 3.75; N 6.18. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 4.20-4.27 (м, 4H, OCH₂CH₂O); [6.71 (д, 1H, J = 8.7, H(8)), 7.18 (дд, 1H, J₁ = 8.7, J₂ = 2.4, H(7)) и 7.37 (д, 1H, J = 2.4, H(5)), C₆H₃]; [7.43 (м, 1H), 7.67 (м, 1H), 7.99 (м, 1H) и 8.19 (м, 1H), C₆H₄Br]; 7.86-7.96 (м, 4H, C₆H₄N); 9.75 (с, 1H, NH); 10.34 (с, 1H, NH).

**ՄԻ ՇԱՐՔ ՆՈՐ N-(2,3-ԴԻԶԻԴՐՈԲԵՆՉՈ[Ե][1,4]ԴԻՕՔՍԻՆ-6-ԻԼ)ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ
ԿԱՐԲՈՔՍԱՄԻԴՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ**

**Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍՏԱՄՅԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԱԴԵԿՅԱՆ,
Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ**

2,3-Դիհիդրոբենզո[բ][1,4]դիօքսին-6-ամինի կոնդենսացումով ինչպես 4,6-տեղակալված քրոման-2-օնի-, ֆենիլիզոթիոցիանատի, այնպես էլ մի շարք թթուների քլորանհիդրիդների հետ, սինթեզվել են նոր ամիդներ, որոնց թթվային մասը ներկայացված է արիլ-, դիարիլ-, հետերոցիկլիկ- և ցիկլոալկիլ ֆրագմենտներով: 4-Ամինո-N-(2,3-դիհիդրոբենզո[բ][1,4]դիօքսին-6-իլ)բենզամիդի և տեղակալված բենզոյաթթվի քլորիդի փոխադեցությամբ դիօքսանի միջավայրում և չոր պիրիդինի առկայությամբ ստացվել են համապատասխան դիամիդներ:

Ուսումնասիրված է սինթեզված նյութերի հակամանրեային ակտիվությունը:

**SYNTHESIS OF A NUMBER OF NEW N-(2,3-DIHYDROBENZO[b][1,4]DIOXIN-6-YL)
SUBSTITUTED CARBOXAMIDES**

**Zh. S. ARUSTAMYAN¹, R. E. MARKARYAN¹, A. A. AGHEKYAN¹, H. M. STEPANYAN¹, R. V.
PARONIKYAN¹ and N. S. MINASYAN²**

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

¹ A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: nara54@mail.ru

² Molecule Structure Research Centre NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

By condensation of 2,3-dihydrobenzo[б][1,4]dioxin-6-amine with 4,6-substituted chroman-2-one, phenylisothiocyanate and different acid chlorides new amides, with aryl-, diaryl-, heterocyclic- and cycloalcanoic fragments are obtained. By the hydrogenation of 4-nitro-N-(2,3-dihydrobenzo[б][1,4]dioxin-6-yl)benzamide with zinc in hydrochloric acid 4-amino-N-(2,3-dihydrobenzo[б][1,4]dioxin-6-yl)benzamide are obtained. By interaction of the latter with substituted benzoic acid chlorides in dioxane in the presence of anhydrous pyridine corresponding diamides are synthesized.

The antibacterial activity of synthesized compounds has been researched.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Արստամյան Ջ.Տ., Բալայան Ր.Տ., Մարկարյան Ր.Յ., Մկրյան Դ.Դ., Ասատրյան Դ.Օ., Մարկարյան Յ. Ա.*
// Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №2, с. 257.

- [2] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Аветисян С.В., Маркарян Р.Э., Маркарян К.Ж., Асатрян Т.О., Григорян А.В.* // Хим.-фарм. ж., 2006, т. 40, №7, с.16.
- [3] *Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Григорян А.В., Маркарян Э. А.* // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №1, с. 97.
- [4] *Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Минасян Н.С., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №2, с. 215.
- [5] *Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Асатрян Т.О., Минасян Н.С., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №3, с. 332.
- [6] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К. Ж.* // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №7, с. 592.
- [7] *Арустамян Ж.С., Маркарян Э.А., Маркарян К.Ж., Асатрян Т.О., Маркарян Р.Э.* // Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, №3, с. 139.
- [8] *Айрапетян Г.К., Акопян М.Г., Арустамян Ж.С., Маркарян Э.А.* / в кн: Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / под ред. В.Г. Карцева, М., ICSPF, 2008, т.7, с. 527.
- [9] *Айрапетян Г.К., Акопян М.Г., Арустамян Ж.С., Маркарян Э. А.* // ХГС, 1993, №5, с. 677.
- [10] *Geleppov R.A.* // J. Med. Chem., 1987, v. 30, №1, p. 1.
- [11] *Лиманский Е.С., Польшгалов Н.Н., Сыропятов Б.Я., Михайловский А.Г., Вахрин М.И.* // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №2, с.20.
- [12] *Короткий Ю.В., Врынчану Н.А., Максимов Ю.Н., Лозинский М.О.* // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №6, с.10.
- [13] *Балаян Р.С., Маркарян Э.А.* // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №8, с. 673.
- [14] *Балаян Р.С., Маркарян Э.А., Хачатрян А.Г.* // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, №4, с.125.
- [15] *Егоров Н.С.* Основы учения об антибиотиках. М., Высшая школа, 1979, с. 171.
- [16] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007, с. 854.
- [17] *Эльдерфилд Р. С.* Гетероциклические соединения. М., ИЛ, 1960, т. 6, с. 53.