

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ (4-(БЕНЗО[*d*][1,3]ДИОКСОЛ-6-ИЛ)ТЕТРАГИДРО-2*H*- ПИРАН-4-ИЛ)МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛОКСИ- ПРОПАНОЛАМИНОВ, АМИНОАМИДОВ И СУЛЬФАНИЛАМИДОВ

© 2024 г. Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, Г. Г. Мкрян, А. А. Агекян*, Г. А. Паносян,
Ж. М. Буниатян, Р. Е. Мурадян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26
e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 15.06.2022 г.
После доработки 23.06.2022 г.
Принята к публикации 24.06.2022 г.

Алкилированием нитрила 3,4-метилendioксифенилуксусной кислоты 2,2-дихлордиэтиловым эфиром получен соответствующий нитрил, восстановлением которого алюмогидридом лития выделен (4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламин. Взаимодействием последнего с арилоксиметилоксиранами получены соответствующие 1-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламино)-3-арилоксипропан-2-олы. Реакцией того же амина с хлорацетилхлоридом выделен хлорацетамид, взаимодействием которого с вторичными аминами и гетерилтиолами синтезированы соответствующие замещенные amino- и сульфанилацетамиды — производные (4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламина. Изучена антиоксидантная активность полученных соединений.

Ключевые слова: (4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламин, арилоксиаминопропанол, хлорацетамид, аминоксид, сульфаниламид

DOI: 10.31857/S0514749224010072, **EDN:** ENFSQA

ВВЕДЕНИЕ

Структура бензо[*d*][1,3]диоксола входит в состав многих природных и синтетических соединений, обладающих широким спектром биологической активности. В частности, они проявляют седативную, гипотензивную, противосудорожную, антибактериальную, противоопухолевую, спазмолитическую активность и др. [1–6]. Исследования выявили соединения с широким спектром действия также среди производных арилтетрагидропиранилметиламина [7, 8]. В то же время одними из наиболее распространенных фармакофорных фрагментов в биологически активных

соединениях являются амидная, аминоксидная, аминоксидпропанольная группы [9–12]. В связи с этим и по сей день актуальна задача синтеза ряда соединений, включающих вышеуказанные фрагменты. Представленная работа посвящена синтезу новых производных (4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламина с арилоксипропанольными, аминоксидными и гетерилсульфанилацетильными заместителями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходного продукта нами использован 2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)ацетонитрил (1).

Последний конденсацией с 2,2'-дихлордиэтиловым эфиром в среде диметилформамида в присутствии едкого натра и при температурном режиме 70–75°C с выходом 65% переведен в соответствующий 4-(бензо[d][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил (**2**), восстановлением которого алюмогидридом лития выделен ключевой 4-(бензо[d][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламин (**3**). Реакцией последнего как с 2-(феноксиметил)оксираном (**4a**), так и с замещенными в *пара*-положении ароматического кольца арилоксиметилоксиранами **4b–d** в среде изопропилового спирта и каталитических количеств воды синтезированы целевые арилоксиаминопропанола, действием эфирного раствора хлористого водорода переведенные в соответствующие гидрохлориды **5a–d** (схема 1).

Для синтеза amino- и сульфанилацетильных производных проведено ацилирование амина **3** хлорангидридом хлоруксусной кислоты, в результате которого с выходом 73% выделен *N*-((4-(бензо[d][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-2-хлорацетамид (**6**). Конденсацией последнего с гетероциклическими аминами (пирролидин, пиперидин, морфолин, *N*-метил- и *N*-бензилпиперазины) в смеси диоксана и этилового спирта (10 : 1) в присутствии каталитических количеств KI синтезирован ряд aminoацетамидов **7a–e**, охарактеризованных в виде гидрохлоридов. Реакцией того же хлорамида **6** с замещенными пиримидин- и три-

азолтиолами **8a–d** в спиртовой среде в присутствии КОН получены соответствующие гетерилсульфанилзамещенные производные **9a–d** (схема 2).

Строение и чистота полученных веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

Изучена антиоксидантная активность синтезированных соединений в гомогенатах ткани головного мозга крыс в опытах *in vitro* [13, 14]. Об антиоксидантной активности судили по процентным изменениям количества малонового диальдегида (МДА) в опытных пробах по сравнению с контролем. Соединения изучали в концентрации 10^{−3} М и вносили в инкубационную среду непосредственно перед инкубацией. В качестве контроля выступала проба, в которую вместо соединений вносили растворитель.

Результаты исследований показали, что все соединения в разной степени проявляют антиоксидантную активность. Наиболее выраженное действие выявлено у соединений **5b** и **5d**, под влиянием которых наблюдается ингибирование процесса окисления липидов в виде снижения количества МДА на 45 и 41% соответственно по сравнению с контролем. Относительно слабое действие в ряду амидов отмечается у соединений **7a–e** и **9b** и в среднем составляет 24%. Остальные соединения проявляют незначительную ингибирующую активность (17%).

Схема 1

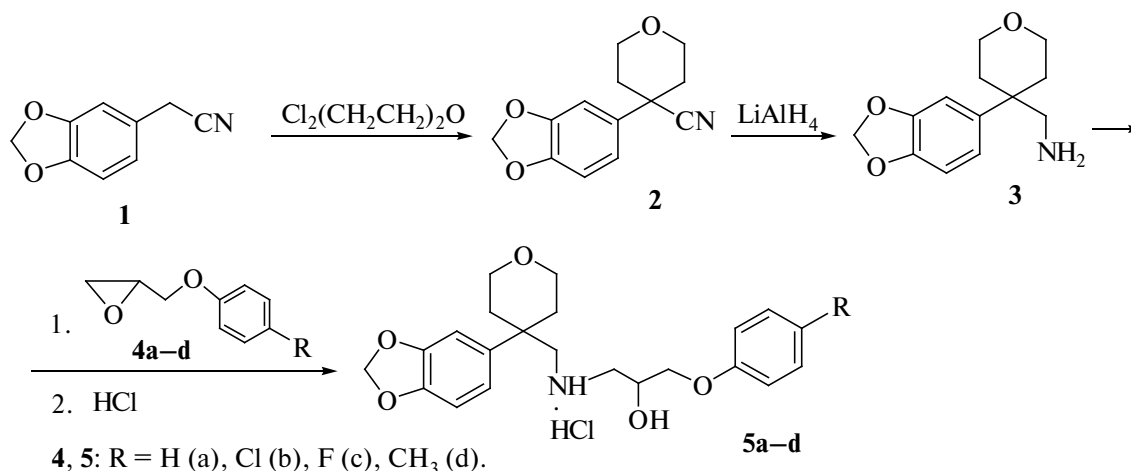
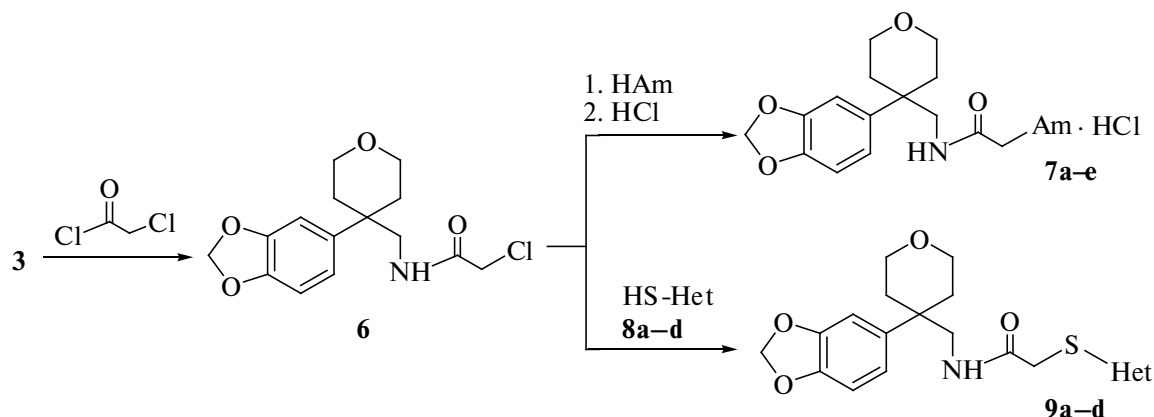
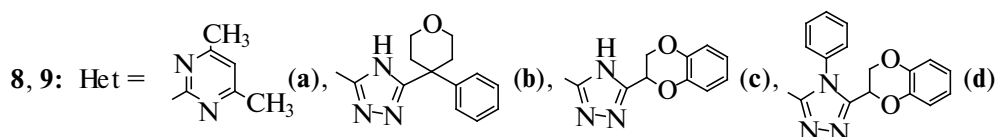


Схема 2



7: Am = $-\text{N}$ (a), $-\text{N}$ (b), $-\text{N}$ (c), $-\text{N}-\text{CH}_3$ (d), $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ (e)



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C – на спектрометре Varian Mercury-300 (США) в $\text{DMSO}-d_6$, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике “Voëtius” (Германия). ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, подвижная фаза для гидрохлоридов **5a–d** и **7a–e** бензол-ацетон, 1 : 5, пары аммиака, а для соединений **9a–d** бензол-ацетон, 2 : 3, проявитель — пары иода. Часть использованных реактивов — арилоксиметилоксираны и гетерилтиолы, синтезированы нами ранее, а остальные — приобретены из фирмы “Sigma-Aldrich”.

4-(Бензо[d][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил (2). К 32.0 г (0.2 моль) нитрила **1** в 100 мл абсолютного ДМФА при перемешивании прибавляли 24.0 г (0.6 моль) мелкоизмельченного NaOH, перемешивали 0.5 ч при температуре 50–55°C и прибавляли по каплям 43.0 г (0.3 моль) 2,2'-дихлордиэтилового эфира, поддерживая температуру на уровне 70–75°C. По окончании прибавления смесь перемешивали при этой же

температуре в течение 6 ч. К охлажденной смеси прибавляли 80 мл воды, продукт реакции экстрагировали дихлорэтаном (3×80 мл), экстракт сушили CaCl_2 , растворитель отгоняли и остаток перегоняли в вакууме. Выход 29.7 г (65%), т.кип. 180–186°C (2 мм рт.ст.), т.пл. 92–93°C (гексан), R_f 0.62 (бензол-эфир, 6 : 1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2230 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.98–2.09 м (4H, CH_2), 3.69–3.78 м (2H) и 3.96–4.03 м (2H, OCH_2), 6.00 с (2H, OCH_2O), 6.82 д.д (1H, J 8.1, 0.5 Гц), 6.96 д.д (1H, J 8.1, 2.0 Гц) и 7.00 д.д (1H, C_6H_3 , J 2.0, 0.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 36.0 (2C), 40.5, 64.0 (2C), 100.8, 105.8, 107.8, 118.3, 120.9, 133.4, 146.8, 147.7. Найдено, %: C 67.48; H 5.45; N 5.92. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 67.52; H 5.67; N 6.06.

(4-(Бензо[d][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламин (3). К 7.6 г (0.2 моль) LiAlH_4 в 150 мл абсолютного эфира при перемешивании прибавляли по каплям 23.1 г (0.1 моль) нитрила **2** в 150 мл абсолютного бензола и реакционную смесь кипятили 18 ч. Комплекс разлагали водой, отфильтровывали, фильтрат сушили, отгоняли растворитель и остаток перегоняли. Выход 15.7 г (67%), т.кип. 162–165°C (2 мм рт.ст.), т.пл. 80–81°C (гептан), R_f 0.48 (бензол-ацетон, 1 : 1, пары

аммиака). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3310, 3210 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.79 ш.с (2H, NH_2), 1.74 д.д.д (2H, J 13.9, 9.0, 3.8 Гц) и 1.94–2.03 м (2H, CH_2), 2.64 с (2H, NCH_2), 3.43 д.д.д (2H, J 11.5, 9.0, 2.8 Гц) и 3.65 д.д.д (2H, OCH_2 , J 11.5, 5.5, 3.8 Гц), 5.94 с (2H, OCH_2O), 6.71 д.д (1H, J 8.2, 1.8 Гц), 6.75 д.д (1H, J 8.2, 0.5 Гц) и 6.79 д.д (1H, C_6H_3 , J 1.8, 0.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.5 (2C), 40.8, 53.0, 63.2 (2C), 100.2, 107.1, 107.3, 119.6, 137.6, 145.0, 147.4. Найдено, %: C 66.28; H 7.11; N 5.83. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 66.36; H 7.28; N 5.95.

Гидрохлориды замещенных арилоксипропаноламинов 5a–d. *Общая методика.* Смесь 1.0 г (0.004 моль) амина 3, 0.004 моль арилоксиметилоксирана 4a–d и 2–3 капель воды в 50 мл изопропилового спирта кипятили 12 ч. Растворитель отгоняли досуха, к остатку прибавляли 10% HCl до pH 2.0, экстрагировали примеси бензолом и кислый слой подщелачивали 10% NaOH до pH 8.0. Выделившееся масло экстрагировали бензолом, экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4 , отгоняли растворитель, остаток — маслообразные основания. Действием эфирного раствора HCl на эфирные растворы оснований получали соответствующие гидрохлориды 5a–d, которые перекристаллизовывали из этанола.

Гидрохлорид 1-((4-(бензо[d][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)-3-феноксипропан-2-ола (5a). Получен из 0.6 г оксирана 4a. Выход 1.17 г (65%), т.пл. 140–142°C, R_f 0.64. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.95–2.07 м (2H) и 2.20–2.34 м (2H, CH_2), 2.76–3.06 м (2H, NCH_2), 3.16–3.32 м (2H, NCH_2), 3.38–3.52 м (2H) и 3.67–3.78 м (2H, OCH_2), 3.82 д.д (1H, J 9.9, 5.9 Гц) и 3.94 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$, J 9.9, 4.8 Гц), 4.22–4.34 м (1H, CH), 5.73 ш.с (1H, OH), 5.92 с (2H, OCH_2O), 6.79–6.98 м (3H) и 7.19–7.26 м (2H, C_6H_5), 7.02 д (1H, J 8.1 Гц), 7.14 д.д (1H, J 8.1, 1.9 Гц) и 7.21 д (1H, C_6H_3 , J 1.9 Гц), 8.56 ш.с (1H, NH), 9.42 ш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.8, 33.9, 38.6, 51.7, 57.4, 62.7 (2C), 64.1, 69.8, 100.6, 107.5, 108.0, 115.8 (2C), 120.5, 124.7, 128.6 (2C), 134.0, 146.0, 147.9, 156.7. Найдено, %: C 62.48; H 6.56; Cl 8.32; N 3.21. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 62.63; H 6.69; Cl 8.40; N 3.32.

Гидрохлорид 1-((4-(бензо[d][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)-3-(4-хлорфеноксипропан-2-ола (5b). Получен из 0.73 г окси-

рана 4b. Выход 1.16 г (60%), т.пл. 197–198°C, R_f 0.56. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.96–2.07 м (2H) и 2.18–2.31 м (2H, CH_2), 2.79–3.07 м (2H, NCH_2), 3.15–3.31 м (2H, NCH_2), 3.40–3.50 м (2H) и 3.68–3.78 м (2H, OCH_2), 3.84 д.д (1H, J 9.9, 5.8 Гц) и 3.92 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$, J 9.9, 4.9 Гц), 4.23–4.32 м (1H, CHONH), 5.77 ш.с (1H, OH), 5.98 с (2H, OCH_2O), 6.83 д (1H, J 8.2 Гц), 6.93 д.д (1H, J 8.2, 1.9 Гц) и 7.01 д (1H, C_6H_3 , J 1.9 Гц), 6.85–6.91 м (2H) и 7.18–7.23 м (2H, C_6H_4), 8.47 ш.с (1H, NH), 8.71 ш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.76, 33.84, 38.6, 51.6, 57.5, 62.7 (2C), 64.1, 69.9, 100.5, 107.6, 108.0, 115.8 (2C), 120.5, 124.7, 128.6 (2C), 134.0, 146.0, 147.9, 156.8. Найдено, %: C 57.77; H 5.73; Cl 15.48; N 3.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 57.90; H 5.96; Cl 15.54; N 3.07.

Гидрохлорид 1-((4-(бензо[d][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)-3-(4-фторфеноксипропан-2-ола (5c). Получен из 0.67 г оксирана 4c. Выход 1.0 г (62%), т.пл. 183–184°C, R_f 0.58. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.95–2.08 м (2H) и 2.18–2.32 м (2H, CH_2), 2.79–3.07 м (2H, NCH_2), 3.16–3.30 м (2H, NCH_2), 3.39–3.51 м (2H) и 3.68–3.77 м (2H, OCH_2), 3.81 д.д (1H, J 9.8, 5.9 Гц) и 3.91 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$, J 9.8, 4.8 Гц), 4.22–4.31 м (1H, CHONH), 5.76 ш.с (1H, OH), 5.98 с (2H, OCH_2O), 6.83 д (1H, J 8.2 Гц), 6.94 д.д (1H, J 8.2, 1.8 Гц) и 7.01 д (1H, C_6H_3 , J 1.8 Гц), 6.84–6.99 м (4H, C_6H_4), 8.47 ш.с (1H, NH), 8.71 ш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.77, 33.84, 38.6, 51.6, 57.5, 62.7 (2C), 64.1, 70.2, 100.6, 107.6, 108.0, 115.2 (2C), 115.4 (2C), 120.5, 134.0, 146.0, 147.9, 154.2, 156.6. Найдено, %: C 59.92; H 6.11; Cl 7.93; F 4.21; N 3.01. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_5\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 60.07; H 6.19; Cl 8.06; F 4.32; N 3.18.

Гидрохлорид 1-((4-(бензо[d][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)-3-(p-толилоксипропан-2-ола (5d). Получен из 0.65 г оксирана 4d. Выход 1.1 г (59.4%), т.пл. 178–180°C, R_f 0.62. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.96–2.08 м (2H) и 2.18–2.32 м (2H, CH_2), 2.26 с (3H, CH_3), 2.78–3.08 м (2H, NCH_2), 3.14–3.30 м (2H, NCH_2), 3.40–3.50 м (2H) и 3.68–3.76 м (2H, OCH_2), 3.77 д.д (1H, J 9.8, 6.2 Гц) и 3.90 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$, J 9.8, 4.8 Гц), 4.21–4.30 м (1H, CHONH), 5.73 ш.с (1H, OH), 5.98 с (2H, OCH_2O), 6.72–6.77 м (2H) и 6.98–7.03 м (2H, C_6H_4), 6.83 д (1H, J 8.2 Гц), 6.94 д.д (1H, J 8.2, 1.9 Гц) и 7.01 д (1H, C_6H_3 , J 1.9 Гц), 8.49 ш.с (1H, NH),

8.72 ш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.9, 33.8, 33.9, 38.6, 51.8, 57.5, 62.7 (2C), 64.1, 69.5, 100.5, 107.5, 108.0, 114.0 (2C), 120.5, 129.0, 129.2 (2C), 134.0, 146.0, 147.9, 155.9. Найдено, %: C 63.15; H 6.78; Cl 8.03; N 3.19. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 63.37; H 6.94; Cl 8.13; N 3.21.

***N*-((4-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-хлорацетамид (6).** К смеси 12.0 г (0.05 моль) амина **3** и 3.95 г (0.05 моль) безводного пиридина в 100 мл абсолютного бензола при перемешивании и охлаждении ледяной водой прибавляли по каплям 5.64 г (0.05 моль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты в 40 мл абсолютного бензола. Продолжали перемешивание при комнатной температуре 4 ч и еще 1 ч при 60°C. По охлаждении прибавляли 30 мл воды, слои разделяли, бензольный слой промывали водой, сушили Na_2SO_4 и растворитель отгоняли. Остаток кристаллизовали и перекристаллизовывали из эфира. Выход 11.7 г (73%), т.пл. 168–170°C, R_f 0.65 (бензол–ацетон, 1 : 1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3276 (NH), 1664 (NC=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.79 д.д.д (2H, J 14.0, 8.6, 3.7 Гц) и 1.90–1.99 м (2H, CH_2), 3.28 д (2H, NCH_2 , J 6.3 Гц), 3.44 д.д.д (2H, J 11.5, 8.6, 3.0 Гц) и 3.69 д.д.д (2H, OCH_2 , J 11.5, 5.7, 3.7 Гц), 3.88 с (2H, CH_2Cl), 5.96 с (2H, OCH_2O), 6.75–6.76 м (2H) и 6.83 д.д (1H, C_6H_3 , J 1.5, 0.7), 7.35 уш.т (1H, NH, J 6.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.1 (2C), 40.2, 42.0, 48.6, 63.0 (2C), 100.3, 107.0, 107.5, 119.4, 137.1, 145.3, 147.4, 165.3. Найдено, %: C 57.62; H 5.73; Cl 11.22; N 4.31. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: C 57.79; H 5.82; Cl 11.37; N 4.49.

Гидрохлориды замещенных аминокетамидов 7а–е. *Общая методика.* К 1.5 г (0.005 моль) хлорамида **6**, растворенного в смеси 20 мл диоксана и 2 мл абсолютного этанола, прибавляли 0.01 моль соответствующего амина и 10 мг KI. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 10 ч. Растворитель отгоняли, к остатку прибавляли 10% HCl до pH 2.0, экстрагировали бензолом. Отделяли слои, кислый слой подщелачивали 10% NaOH до pH 8.0, выделившееся масло экстрагировали бензолом (3 $\times$ 30 мл). Бензольные экстракты промывали водой, сушили Na_2SO_4 и растворитель отгоняли. Остаток — маслообразные основания — действием эфирного раствора HCl перевели в гидрохлориды **7а–е**, которые перекристаллизовывали из этанола.

Гидрохлорид *N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(пирролидин-1-ил)ацетамида (7а). Получен из 0.7 г пирролидина. Выход 1.12 г (61%), т.пл. 182–184°C, R_f 0.72. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.84 д.д.д (2H, J 14.1, 9.3, 3.7 Гц) и 1.90–2.12 м (6H, CH_2), 3.03 ш.с (2H, NCH_2), 3.30 д (2H, NHCH_2 , J 6.2 Гц), 3.40 ш.с (2H, NCH_2), 3.43 д.д.д (2H, J 11.6, 9.3, 2.5 Гц) и 3.69 д.д.д (2H, OCH_2 , J 11.6, 5.0, 3.7 Гц), 3.93 с (2H, NCH_2CO), 5.94 с (2H, OCH_2O), 6.75 д (1H, J 8.2 Гц), 6.80 д.д (1H, J 8.2, 1.8 Гц) и 6.88 д (1H, C_6H_3 , J 1.8 Гц), 8.62 уш.т (1H, NH, J 6.2 Гц), 11.20 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.8 (2C), 33.5 (2C), 40.1, 49.0, 52.5 (2C), 53.8, 63.0 (2C), 100.2, 107.3, 107.4, 119.9, 136.8, 145.1, 147.2, 163.8. Найдено, %: C 59.45; H 6.98; Cl 9.15; N 7.28. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 59.60; H 7.11; Cl 9.26; N 7.32.

Гидрохлорид *N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамида (7б). Получен из 0.8 г пиперидина. Выход 1.2 г (63%), т.пл. 192–194°C, R_f 0.68. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.35–1.51 м (6H, $\beta, \gamma\text{-CH}_2$), 1.77 д.д.д (2H, J 13.8, 7.7, 3.4 Гц) и 1.94 д.д.д (2H, CH_2 , J 13.8, 6.5, 3.1 Гц), 2.30–2.41 м (4H, $\alpha\text{-CH}_2$), 2.78 уш.с (2H, NCH_2CO), 3.36 д (2H, NHCH_2 , J 6.3 Гц), 3.50 д.д.д (2H, J 11.6, 7.7, 3.1 Гц) и 3.71 д.д.д (2H, OCH_2 , J 11.6, 6.5, 3.4 Гц), 5.96 с (2H, OCH_2O), 6.74 д.д (1H, J 8.2, 1.7 Гц), 6.78 д (1H, J 8.2 Гц) и 6.83 д (1H, C_6H_3 , J 1.7 Гц), 6.89 уш.д (1H, NH, J 6.3 Гц), 10.20 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.0, 25.3 (2C), 33.5 (2C), 39.6, 47.4, 54.1 (2C), 61.4, 62.9 (2C), 100.3, 106.7, 107.5, 119.0, 137.5, 145.3, 147.6, 168.2. Найдено, %: C 60.37; H 7.23; Cl 8.68; N 7.02. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 60.52; H 7.36; Cl 8.93; N 7.06.

Гидрохлорид *N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-морфолиноацетамида (7с). Получен из 0.9 г морфолина. Выход 1.2 г (64%), т.пл. 188–190°C, R_f 0.70. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.78–1.88 м (2H) и 2.03–2.12 м (2H, CH_2), 3.12 ш.с (4H, NCH_2), 3.33 д (2H, NHCH_2 , J 6.2 Гц), 3.40–3.48 м (2H) и 3.66–3.74 м (2H, OCH_2), 3.80–3.90 м (6H, OCH_2 и NCH_2CO), 5.95 с (2H, OCH_2O), 6.76 д (1H, J 8.2 Гц), 6.80 д.д (1H, J 8.2, 1.8 Гц) и 6.88 д (1H, C_6H_3 , J 1.8 Гц), 8.59 ш.с (1H, NH), 11.65 ш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.6 (2C), 40.1, 49.0, 50.6 (2C), 56.1, 62.8 (2C), 63.1

(2C), 100.3, 107.4, 107.5, 120.0, 136.8, 145.1, 147.2, 163.0. Найдено, %: C 57.13; H 6.69; Cl 8.81; N 6.93. $C_{19}H_{26}N_2O_5 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 57.21; H 6.82; Cl 8.89; N 7.02.

Дигидрохлорид *N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида (7d). Получен из 1.0 г *N*-метилпиперазина. Выход 1.3 г (59%), т.пл. 192–194°C, R_f 0.65. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.74–1.87 м (2H) и 1.96–2.08 м (2H, CH_2), 2.23 с (3H, NCH_3), 3.30 д (2H, $NHCH_2$, J 6.3 Гц), 3.41 уш.т (2H, J 10.3 Гц) и 3.64–3.73 м (2H, OCH_2), 3.43–3.61 м (8H, CH_2), 3.92 уш.с (2H, NCH_2CO), 5.98 с (2H, OCH_2O), 6.75–6.83 м (2H) и 6.90 уш.с (1H, C_6H_3), 8.25 уш.с (1H, NH), 12.3 ш.с (2H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.8, 33.4 (2C), 40.1, 41.5, 47.7, 48.8, 55.7 (2C), 63.1 (2C), 100.5, 107.4, 107.6, 119.9, 136.9, 145.2, 147.3, 163.6. Найдено, %: C 53.45; H 6.82; Cl 15.65; N 9.28. $C_{20}H_{29}N_3O_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 53.57; H 6.97; Cl 15.81; N 9.37.

Дигидрохлорид *N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)-тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2-(4-бензилпиперазин-1-ил)ацетамида (7e). Получен из 1.8 г *N*-бензилпиперазина. Выход 1.7 г (68%), т.пл. 178–180°C, R_f 0.63. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.74–1.85 м (2H) и 1.96–2.06 м (2H, CH_2), 3.30 д (2H, $NHCH_2$, J 6.3 Гц), 3.36–3.58 м (10H, OCH_2 и NCH_2), 3.63–3.72 м (2H, OCH_2), 3.91 ш.с (2H, NCH_2CO), 4.41 уш.с (2H, NCH_2Ar), 5.94 с (2H, OCH_2O), 6.74–6.80 м (2H) и 6.89 уш.с (1H, C_6H_3), 7.40–7.47 м (3H) и 7.69–7.74 м (2H, C_6H_5), 8.22 уш.т (1H, NH, J 6.3 Гц), 12.1 ш.с (2H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.4 (2C), 40.1, 46.3 (2C), 47.5 (2C), 48.8, 63.1 (4C), 100.4, 107.4, 107.5, 119.8, 128.3 (3C), 129.0, 131.7 (2C), 136.9, 145.2, 147.3, 163.5. Найдено, %: C 59.39; H 6.58; Cl 13.42; N 7.93. $C_{26}H_{33}N_3O_4 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 59.54; H 6.73; Cl 13.52; N 8.01.

Замещенные сульфанилацетамиды 9a–d. *Общая методика.* К раствору 0.0032 моль соответствующего тиола **8a–d** в 40 мл этанола прибавляли 0.34 г (0.006 моль) КОН и перемешивали 1 ч при температуре 30–40°C. Затем прибавляли по каплям 1.0 г (0.0032 моль) хлорацетамида **6** в 30 мл этанола и нагревали 3 ч при 50–60°C. Отгоняли этанол, к остатку прибавляли 30 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

2-(4,6-Диметилпиримидин-2-илтио)-*N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-метил)ацетамид (9a). Получен из 0.45 г тиола **8a**. Выход 0.9 г (67%), т.пл. 148–150°C, R_f 0.45. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.67–1.87 м (4H, CH_2), 2.31 с (6H, CH_3), 3.33 д (2H, NCH_2 , J 6.4 Гц), 3.39–3.48 м (2H, OCH_2), 3.59 с (2H, SCH_2), 3.63–3.72 м (2H, OCH_2), 5.92 с (2H, OCH_2O), 6.46–6.54 м (2H) и 6.62 уш.с (1H, C_6H_3), 6.83 с (1H), 7.09 уш.т (1H, NH, J 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.9 (2C), 33.2 (2C), 33.4, 40.1, 47.8, 63.0 (2C), 100.2, 106.3, 107.1, 115.5, 119.0, 137.7, 144.9, 147.2, 166.3 (2C), 167.8, 169.1. Найдено, %: C 60.53; H 5.92; N 10.00; S 7.61. $C_{21}H_{25}N_3O_4S$. Вычислено, %: C 60.70; H 6.06; N 10.11; S 7.72.

2-(5-(Тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)-*N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)ацетамид (9b). Получен из 0.78 г тиола **8b**. Выход 1.18 г (69%), т.пл. 118–120°C, R_f 0.58. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.64–1.74 м (2H) и 1.77–1.87 м (2H, CH_2), 2.12 д.д.д (2H, J 13.2, 11.0, 4.2 Гц) и 2.58 уш.д (2H, CH_2 , J 13.2 Гц), 3.22 д (2H, NCH_2 , J 6.3 Гц), 3.33–3.44 м (4H, OCH_2), 3.58–3.67 м (2H) и 3.77 д.д.д (2H, OCH_2 , J 11.6, 4.2, 3.0 Гц), 3.63 с (2H, SCH_2), 5.93 с (2H, OCH_2O), 6.57 д.д (1H, J 8.2, 1.7 Гц), 6.64 д (1H, J 8.2 Гц) и 6.76 д (1H, C_6H_3 , J 1.7 Гц), 7.10–7.20 м (1H) и 7.21–7.31 м (4H, C_6H_5), 7.33 уш.т (1H, NH, J 6.3 Гц), 13.50 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.1 (2C), 34.78, 34.85 (2C), 40.1, 41.0, 48.6, 63.0 (2C), 63.9 (2C), 100.3, 106.8, 107.4, 119.4, 125.3 (2C), 125.9, 127.8 (2C), 137.2, 145.2, 145.5, 147.5, 155.7, 162.5, 167.3. Найдено, %: C 62.53; H 5.93; N 10.32; S 5.81. $C_{28}H_{32}N_4O_5S$. Вычислено, %: C 62.67; H 6.01; N 10.44; S 5.98.

2-(5-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)-*N*-((4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)ацетамид (9c). Получен из 0.75 г тиола **8c**. Выход 1.1 г (65%), т.пл. 130–132°C, R_f 0.56. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.69–1.79 м (2H) и 1.84–1.93 м (2H, CH_2), 3.28 д (2H, NCH_2 , J 6.3 Гц), 3.37–3.45 м (2H) и 3.62–3.70 м (2H, OCH_2), 3.72 с (2H, SCH_2), 4.30 д.д (1H, J 11.5, 8.0 Гц) и 4.44 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.5, 2.6 Гц), 5.22 д.д (1H, CH , J 8.0, 2.6 Гц), 5.92 с (2H, OCH_2O), 6.62 д.д (1H, J 8.2, 1.8 Гц), 6.67 д (1H, J 8.2 Гц) и 6.76 д (1H, C_6H_3 , J 1.8 Гц), 6.79–6.89 м (4H, C_6H_4), 7.44 уш.т (1H, NH, J 6.3 Гц), 13.52 уш.с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.2 (2C), 34.8, 40.2, 48.6, 63.0 (2C), 65.4, 68.2, 100.3, 106.8, 107.4, 116.6, 116.8, 119.3, 120.9, 121.0, 137.2, 142.4, 142.5, 145.1, 147.3, 154.6, 156.0, 167.1. Найдено, %: C 58.73; H 5.08; N 10.83; S 6.16. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 58.81; H 5.13; N 10.97; S 6.28.

2-(5-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)-*N*-((4-(бензо[*d*]-[1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)ацетамид (9d). Получен из 1.0 г тиола **8d**. Выход 1.0 г (53%), т.пл. 196–198°C, R_f 0.42. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.78–1.89 м (2H) и 1.93–2.02 м (2H, CH_2), 3.32 д (2H, NCH_2 , J 6.4 Гц), 3.41–3.48 м (2H) и 3.65–3.73 м (2H, OCH_2), 3.75 с (2H, SCH_2), 4.32 д.д (1H, J 11.6, 8.0 Гц) и 4.45 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.6, 2.5 Гц), 4.85 д.д (1H, CH , J 8.0, 2.5 Гц), 5.93 с (2H, OCH_2O), 6.60 д.д (1H, J 8.2, 1.8 Гц), 6.65 д (1H, J 8.2 Гц) и 6.74 д (1H, C_6H_3 , J 1.8 Гц), 6.76–6.86 м (4H, C_6H_4), 7.32 уш.т (1H, NH , J 6.4 Гц), 7.38–7.43 м (2H) и 7.48–7.56 м (3H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.1 (2C), 34.8, 40.2, 48.6, 63.0 (2C), 65.3, 68.3, 100.2, 106.7, 107.3, 116.6, 116.8, 119.4, 120.9, 121.0, 125.3 (2C), 125.9, 127.8 (2C), 137.2, 142.4, 142.5, 145.1, 147.5, 154.3, 156.0, 162.5, 167.3. Найдено, %: C 63.28; H 5.11; N 9.48; S 5.31. $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 63.47; H 5.15; N 9.55; S 5.47.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан оптимальный метод синтеза (4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламина алкилированием нитрила 3,4-метилendioксифенилуксусной кислоты 2,2-дихлордиэтиловым эфиром и последующим восстановлением выделенного нитрила. В результате раскрытия оксиранового кольца вышеуказанным амином получен ряд арилоксиметилпропаноламинов. Изучена возможность синтеза аминометил- и сульфанилметиламидов на основе полученного из амина хлорацетамида.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арустамян Жасмина Саркисовна, ORCID ID: 0000-0002-0541-5315

Маркарян Рузанна Эдуардовна, ORCID ID: 0000-0002-5066-0870

Мкрян Геворг Гургенович, ORCID ID: 0000-0001-9879-9524

Агекян Ася Агековна, ORCID ID: 0000-0001-6151-4951

Паносян Генрих Агавардович, ORCID ID: 0000-0001-8311-6276

Мурадян Рафаэль Егизарович, ORCID ID: 0000-0002-4110-9454

Буниатян Жанна Мамиконовна, ORCID ID: 0000-0002-3152-3176

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hikichi Y. *Jap. J. Phytopath.* **1993**, 59, 369–374. doi 10.3186/jjphytopath.59.369
- Nagate T., Kurashige S., Mitsunashi S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1980**, 17, 203–208. doi 10.1128/AAC.17.2.203
- Crestey F., Jensen A.A., Borch M., Andreasen J.T., Andersen J., Balle T., Kristensen J.L. *J. Med. Chem.* **2013**, 56 (23), 9673–9682. doi 10.1021/jm4013592
- Коноваленко А.С., Шаблыкин О.В., Броваретс В.С., Шаблыкина О.В., Москвина В.С., Козитский А.В. *ХТС*. **2020**, 56 (8), 1021–1029. [Konovalev A.S., Shablykin O.V., Brovarets V.S., Shablykina O.V., Moskvina V.S., Kozitskiy A.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56 (8), 1021–1029.] doi 10.1007/s10593-020-02769-3
- Crestey F., Jensen A.A., Soerensen C., Magnus C.B., Andreasen J.T., Peters G.H. J., Kristensen J.L. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 1719–1729. doi 10.1021/acs.jmedchem.7601895
- Хушматов Ш.С., Жумаев И.З., Журакулов Ш.Н., Саидов А.Ш., Виноградова В.И. *Хим.-фарм. ж.* **2020**, 54 (1), 9–13. [Khushmatov Sh.S., Zhumaev I.Z., Zhurakulov Sh.N., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. *Pharm. Chem. J.* **2020**, 54 (1), 7–11.] doi 10.1007/s11094-020-02148-4
- Watanuki S., Matsuura K., Tomura Y., Okada M., Okazaki T., Ohta M., Tsukamoto S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5628–5638. doi 10.1016/j.bmc.2011.07.030
- Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Цатинян А.С., Нораян О.С., Гаспарян Г.В. *ЖОрХ*. **2016**, 52 (2), 226–230. [Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Tsatinyan A.S., Norayyan O.S., Gasparyan G.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52 (2), 209–213.] doi 10.1134/S1070428016020081

9. Kankanala J., Marchand Ch., Abdelmalak M., Aihara H., Pommier Y., Wang Z. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 2734. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01973
10. Davies S.G., Fletcher A.M., Frost A.B., Kennedy M.S., Roberts P.M., Thomson J.E. *Tetrahedron*. **2016**, 72, 2139. doi 10.1016/j.tet.2016.03.008
11. Lacivita E., Schepetkin I.A., Stama M.L., Kirpotina L.N., Colabufo N.A., Perrone R., Khlebnikov A.I., Quinn M.T., Leopoldo M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23 (14), 3913–3924. doi 10.1016/j.bmc.2014.12.007
12. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Цатинян А.С., Норавян О.С., Гаспарян Г.В. *ЖОрХ*. **2017**, 53 (3), 364–367. [Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Tsatinyan A.S., Noravyan O.S., Gasparyan G.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53 (3), 362–365.] doi 10.1134/S1070428017030083
13. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.А. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб, **2000**, 90–94.
14. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Даев А.И., Козлов А.В. *Свободные радикалы в живых системах*. ВИНТИ, **1991**, 29, 126–130.

Synthesis and Antioxidant Activity (4-(Benzo[*d*][1,3]-dioxol-6-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methylsubstituted Aryloxypropanolamines, Aminoamides and Sulfanilamides

Zh. S. Arustamyan, R. E. Margaryan, G. G. Mkryan, A. A. Aghekyan*, H. A. Panosyan, Zh. M. Buniatyan, and R. E. Muradyan

*The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
prosp. Azatutyana 26, Yerevan, 0014 Armenia
e-mail: aaghekyan@mail.ru

Received June 15, 2022; revised June 23, 2022; accepted June 24, 2022

Alkylation of 3,4-methylenedioxyphenylacetonitrile with 2,2-dichlorodiethyl ether gave the corresponding nitrile the reduction of which with lithium aluminum hydride isolated (4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methylamine. The interaction of the latter with aryloxymethyloxiranes gave the corresponding 1-((4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methylamino)-3-aryloxypropan-2-ols. By the reaction of the same amine with chloroacetyl chloride isolated chloroacetamide, the interaction of which with a variety of secondary amines and heterylthiols synthesized the corresponding substituted amino- and sulfanylacetamides - derivatives of (4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methylamine. The antioxidant activity of the obtained compounds was studied.

Keywords: (4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methylamine, aryloxyaminopropanol, aminoamide, sulfanilamide