

УДК 547.732;541.69;547.8;547.435

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ β-АМИНОКЕТОНОВ, ВТОРИЧНЫХ АМИНОПРОПАНОЛОВ И ОКСИМОВ 2-АМИНОТИОФЕНОВОГО РЯДА

© 2019 г. Г. А. Геворгян*, Н. З. Акопян, С. С. Овакимян, А. Г. Мелконян, Г. А. Паносян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
e-mail: gyulgev@gmail.com

Поступило в Редакцию 10 мая 2019 г.
После доработки 10 мая 2019 г.
Принято к печати 16 мая 2019 г.

Взаимодействием гидрохлоридов замещенных 3-диэтиламинопропан-1-онов с 2-амино-6-(*H*, алкил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрилами и этил-2-амино-6-(*H*, метил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилатом получены β-аминокетоны 2-аминотиофенового ряда. Последние переведены в соответствующие вторичные аминопропанола и оксими. Исследовано действие синтезированных соединений на антиоксидантную активность и некоторые параметры системы свертывания крови.

Ключевые слова: β-аминокетоны, 2-аминотиофены, вторичные аминопропанола, оксими, антиоксидантная активность

DOI: 10.1134/S0044460X19110222

Основываясь на богатом материале по биологическим свойствам β-аминокетонов и соответствующих вторичных аминопропанола, а также высокой фармакологической активности производных конденсированных гетероциклических систем на основе тиофена (противовоспалительной, противовоопухолевой, антибактериальной, антиоксидантной и др.) [1–4], мы синтезировали β-аминокетоны 2-аминотиофенового ряда.

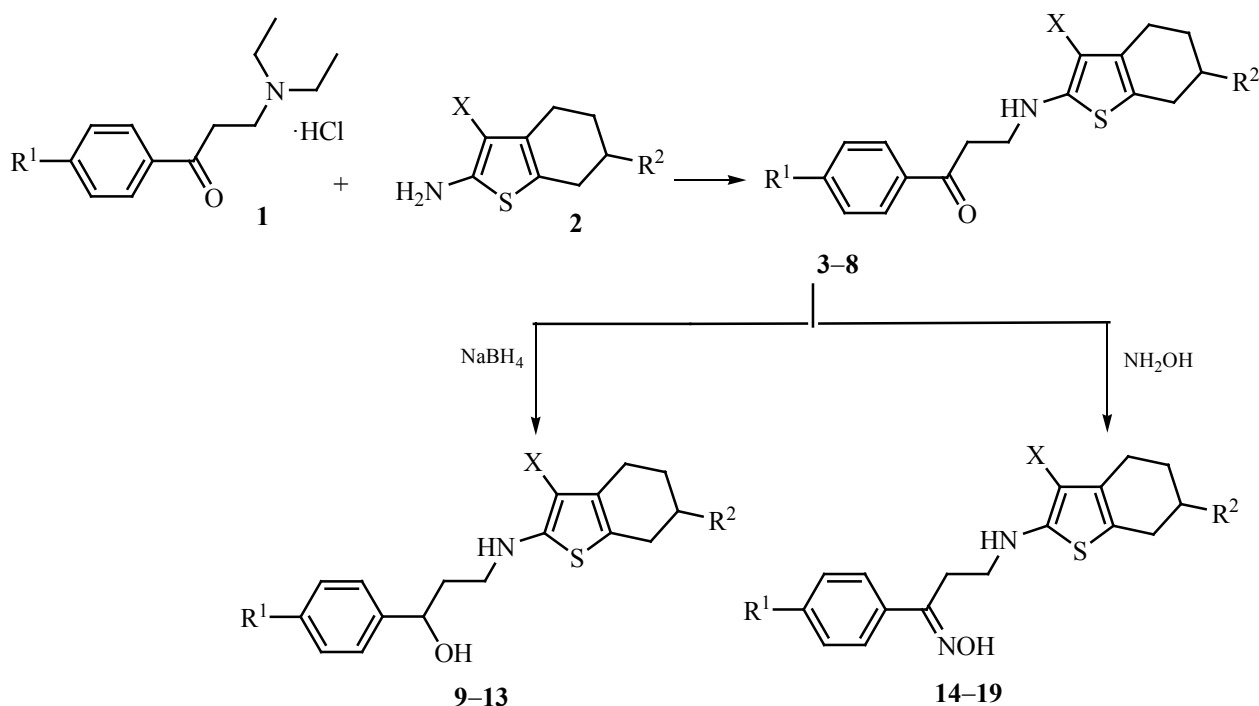
Взаимодействием гидрохлоридов замещенных 3-диэтиламинопропан-1-онов **1** с 2-амино-6-(*H*, алкил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрилами **2** ($X = CN$) получены 6-(*H*, алкил)-2-[3-оксо-3-фенил(4-*R*-фенил)пропиламино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрилы **3–7** (схема 1). Взаимодействие этил-2-амино-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата **2** ($X = COOC_2H_5$) с соединением **1** ($R = H$) привело к этил-6-метил-2-(3-ок-

со-3-фенилпропиламино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилату **8**. Восстановлением боргидридом натрия β-аминокетоны **3–7** были переведены в соответствующие вторичные аминопропанола – 2-(3-гидрокси-3-фенилпропиламино)-6-(*H*, алкил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрилы **9–13**. Взаимодействие β-аминокетонов 2-аминотиофенового ряда **3–8** с гидрохлоридом гидроксиламина в этаноле в присутствии пиридина приводит к образованию оксимов **14–19** [5] (схема 1).

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР 1H и ИК спектроскопии.

Исследовано действие синтезированных соединений **3–19** на антиоксидантную активность и некоторые параметры свертывающей системы крови. Наивысшую антиоксидантную активность проявляет соединение **16**, которое ингибирует ре-

Схема 1.



X = CN, R¹ = H, R² = H (**3**, **9**, **14**), CH₃ (**4**, **10**, **15**), C(CH₃)₃ (**5**, **11**, **16**); X = CN, R¹ = *i*-C₅H₁₁O, R² = H (**6**, **12**, **17**), CH₃ (**7**, **13**, **18**); X = COOC₂H₅, R¹ = H, R² = CH₃ (**8**, **19**).

акции СРО липидов и образование перекисей липидов примерно на 30%. Соединения **3**, **6**, **9**, **11** и **14** обладают умеренной антиоксидантной активностью (примерно 19–22% по отношению к контролю). Несколько меньшая антиоксидантная активность наблюдается у соединений **4**, **7**, **15**, тогда как аминокетон **8**, вторичные аминспирты **12**, **13**, а также оксим **18** лишены способности действовать на процесс СРО липидов в печени.

Наиболее чувствительные сдвиги в сторону активации свертывающей системы крови проявили соединения **3**, **4**, **6–9**; в сторону уменьшения активности – соединения **10**, **11**, **14–18**. Соединения **12**, **13** и **19** не проявили активность.

Гидрохлориды исходных β-аминокетон $\mathbf{1}$ синтезированы по методике [5]. Гетероциклические амины **2** получены по методике [6].

β-Аминокетоны 2-аминотиофенового ряда (3–8). Смесь водного раствора 0.01 моль гидрохлорида замещенного 3-диэтиламинопропан-1-она **1** и 0.01 моль спиртового раствора замещенного 2-аминотиофена **2** кипятили в течение 1.5–

2 ч. Осадок промывали водой, отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

2-(3-Оксо-3-фенилпропиламино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (3**).** Выход 54%, т. пл. 159–160°C, *R*_f 0.68. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3281 (NH), 2201 (C≡N), 1676 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.69–1.87 м (4H, CH₂CH₂), 2.41–2.52 м (4H, CH₂), 3.31–3.39 м (2H, CH₂CO), 3.43–3.57 м (2H, CH₂N), 7.10 т (1H, NH, *J* = 5.5 Гц), 7.43–7.52 м (2H, *o*-C₆H₅), 7.53–7.61 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.93–7.99 м (1H, *n*-C₆H₅). Найдено, %: C 69.78; H 5.98; N 8.94. C₁₈H₁₈N₂OS. Вычислено, %: C 69.65; H 5.84; N 9.02.

6-Метил-2-(3-оксо-3-фенилпропиламино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (4**).** Выход 45%, т. пл. 158–159°C, *R*_f 0.69. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3304 (NH), 2195 (C≡N), 1685 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.07 д (3H, CH₃, *J* = 6.5 Гц), 1.30–1.48 м (1H, CH), 1.81–1.95 м (2H, CH₂), 2.07–2.18 м (1H, CH₂), 2.35–2.62 м (3H CH₂), 3.31–3.39 м (2H, CH₂CO), 3.45–3.55 м (2H, CH₂N), 7.10 т (1H, NH, *J* = 5.5 Гц), 7.44–7.53 м (2H, *o*-C₆H₅), 7.52–7.62 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.92–7.99

м (1H, *n*-C₆H₅). Найдено, %: С 70.40; Н 6.32; N 8.60; S 9.81. C₁₉H₂₀N₂OS. Вычислено, %: С 70.34; Н 6.21; N 8.63; S 9.88.

6-трет-Бутил-2-(3-оксо-3-фенилпропиламино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (5). Выход 66%, т. пл. 178–180°C, *R*_f 0.69. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3293 (NH), 2201 (C≡N), 1692 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.94 с (9H, CH₃), 1.25–1.36 м (1H, CH), 1.43–1.53 м (1H, CH₂), 1.91–2.05 м (1H, CH₂), 2.21–2.43 м (2H, CH₂), 2.44–2.66 м (1H, CH₂), 3.31–3.39 м (2H, CH₂CO), 3.46–3.54 м (2H, CH₂N), 7.09 т (1H, NH, *J* = 5.5 Гц), 7.44–7.52 м (2H, *o*-C₆H₅), 7.53–7.62 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.93–7.99 м (1H, *n*-C₆H₅). Найдено, %: С 72.21; Н 7.22; N 7.74. C₂₂H₂₆N₂OS. Вычислено, %: С 72.09; Н 7.15; N 7.64.

2-[3-(4-Изопентилоксифенил)-3-оксопропил-амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (6). Выход 50%, т. пл. 139–140°C, *R*_f 0.71. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3281 (NH), 2203 (C≡N), 1666 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.99 д (6H, CH₃, *J* = 6.6 Гц), 1.68 к (2H, CH₂CH₂O, *J* = 6.6 Гц), 1.72–1.86 м (4H, CH₂CH₂), 1.84 н (1H, CH, *J* = 6.6 Гц), 2.41–2.47 м (2H, CH₂), 2.45–2.51 м (2H, CH₂), 3.27 т (2H, CH₂CO, *J* = 6.8 Гц), 3.48 т. д (2H, CH₂NH, *J* = 6.8, 5.4 Гц), 4.06 т (2H, OCH₂, *J* = 6.6 Гц), 6.89–6.95 м (2H, C₆H₄), 7.06 т (1H, NH, *J* = 5.4 Гц), 7.86–7.94 м (2H, C₆H₄). Найдено, %: С 69.79; Н 7.23; N 7.12. C₂₃H₂₈N₂O₂S. Вычислено, %: С 69.66; Н 7.12; N 7.06.

2-[3-(4-Изопентилоксифенил)-3-оксопропил-амино]-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (7). Выход 67%, т. пл. 164–165°C, *R*_f 0.72. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3284 (NH), 2198 (C≡N), 1679 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.99 д [6H, (CH₃)₂, *J* = 6.6 Гц], 1.07 д (3H, CH₃CH, *J* = 6.5 Гц), 1.30–1.46 м (1H, CHCH₃), 1.68 к (2H, CH₂CH₂O, *J* = 6.6 Гц), 1.84 н [1H, CH(CH₃)₂, *J* = 6.6 Гц], 1.81–1.94 м (2H, CH₂), 2.07–2.17 м (1H, CH₂), 2.36–2.61 м (3H, 2CH₂), 3.27 т (2H, CH₂CO, *J* = 6.8 Гц), 3.47 т. д (2H, CH₂NH, *J* = 6.8, 5.4 Гц), 4.06 т (2H, OCH₂, *J* = 6.6 Гц), 6.88–6.96 м (2H, C₆H₄), 7.06 уш. т (1H, NH, *J* = 5.4 Гц), 7.86–7.94 м (2H, C₆H₄). Найдено, %: С 70.32; Н 7.42; N 6.94. C₂₄H₃₀N₂O₂S. Вычислено, %: С 70.21; Н 7.36; N 6.82.

Этил 6-метил-2-(3-оксо-3-фенилпропиламино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбок-

силат (8). Выход 68%, т. пл. 104–105°C, *R*_f 0.64. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3304 (NH), 1685 (COOC₂H₅), 1646 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.05 д (3H, CH₃CH, *J* = 6.6 Гц), 1.31 т (3H, CH₃CH₂, *J* = 7.1), 1.24–1.40 м (1H, CHCH₃), 1.75–1.92 м (2H, CH₂), 2.09–2.20 м (1H, CH₂), 2.47–2.61 м (2H, CH₂), 2.73–2.91 м (1H, CH₂), 3.36 т (2H, CH₂CO, *J* = 6.4 Гц), 3.57 т. д (2H, CH₂NH, *J* = 6.4, 6.1 Гц), 4.17 к (2H, OCH₂, *J* = 6.5 Гц), 7.44–7.50 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.53–7.61 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.82 т (1H, NH, *J* = 6.1 Гц), 7.94–8.0 м (2H, *o*-C₆H₅). Найдено, %: С 68.03; Н 6.89; N 3.81. C₂₁H₂₅NO₃S. Вычислено, %: С 67.90; Н 6.78; N 3.77.

Вторичные аминоспирты (9–13). К 0.005 моль аминокетона **3–7**, растворенного при нагревании в 10 мл смеси этанол–ДМФА (1:1), при перемешивании медленно прибавляли по каплям раствор 0.6 г (0.0158 моль) боргидрида натрия и 0.7 г (0.0051 моль) карбоната калия в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 6–7 ч, оставляли на ночь. Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из смеси этанол–вода (2:1).

2-(3-Гидрокси-3-фенилпропиламино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (9). Выход 76%, т. пл. 96–97°C, *R*_f 0.54. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3269 (OH), 2200 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.73–1.85 м (4H, CH₂CH₂), 1.80–2.02 м (2H, CH₂CH), 2.41–2.49 м (4H, CH₂), 3.14–3.34 м (2H, NCH₂), 4.68 д. д (1H, OCH, *J* = 8.8, 3.9), 5.09 уш. с (1H, OH), 7.02 уш. т (1H, NH, *J* = 5.5), 7.11–7.21 м (1H, C₆H₅), 7.24–7.34 м (4H, C₆H₅). Найдено, %: С 69.29; Н 6.54; N 8.94. C₁₈H₂₀N₂OS. Вычислено, %: С 69.20; Н 6.45; N 8.97.

2-(3-Гидрокси-3-фенилпропиламино)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-бензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (10). Выход 84%, т. пл. 114–116°C, *R*_f 0.51. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3277(OH), 2200 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.07 д (3H, CH₃, *J* = 6.5 Гц), 1.32–1.45 м (1H, CH), 1.79–2.02 м (4H, CH₂), 2.06–2.17 м (2H, CH₂), 2.36–2.59 м (2H, CH₂), 3.14–3.34 м (2H, NCH₂), 4.68 д. д (1H, OCH, *J* = 8.7, 4.4, 3.9 Гц), 5.09 д (1H, OH, *J* = 4.4 Гц), 7.01 т (1H, NH, *J* = 5.5 Гц), 7.12–7.20 м (1H, C₆H₅), 7.24–7.34 м (4H, C₆H₅). Найдено, %: С 70.03; Н 6.85; N 8.64. C₁₉H₂₂N₂OS. Вычислено, %: С 69.90; Н 6.79; N 8.58.

6-трет-Бутил-2-(3-гидрокси-3-фенилпропиламино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (11). Выход 66%, т. пл. 178–180°C, R_f 0.55. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3320 (ОН), 2187 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.94 с (9H, CH_3), 1.22–1.37 м (1H, CH_2), 1.42–1.54 м (1H, CH_2), 1.87 м (1H, CH), 1.92–2.02 м (2H, NCH_2CH_2), 2.20–2.42 м (2H, CH_2), 2.46–2.62 м (2H, CH_2), 3.14–3.34 м (2H, NCH_2), 4.69 д. д (1H, OCH , $J = 8.7$, 4.0 Гц), 5.08 уш. с (1H, ОН), 7.00 уш. т (1H, NH, $J = 5.5$ Гц), 7.12–7.20 м (1H, C_6H_5), 7.24–7.34 м (4H, C_6H_5). Найдено, %: С 71.60; Н 7.72; N 7.63. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 71.70; Н 7.66; N 7.60.

2-[3-Гидрокси-3-(4-изопентилоксифенил)пропиламино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (12). Выход 88%, т. пл. 107–109°C, R_f 0.54. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3258 (ОН), 2206 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.98 д (6H, CH_3 , $J = 6.6$ Гц), 1.64 к (2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $J = 6.6$ Гц), 1.74–1.98 м [7H, CH, CH_2 и $(\text{CH}_2)_2$], 2.42–2.48 м (4H, CH_2), 3.12–3.30 м (2H, NCH_2), 3.94 т (2H, OCH_2 , $J = 6.6$ Гц), 4.62 д. д (1H, OCH , $J = 8.3$, 4.3 Гц), 4.96 уш. с (1H, ОН), 6.73–6.81 м (2H, C_6H_4), 6.99 т (1H, NH, $J = 5.4$ Гц), 7.18–7.24 м (2H, C_6H_4). Найдено, %: С 69.44; Н 7.67; N 6.98. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 69.31; Н 7.59; N 7.03.

2-[3-Гидрокси-3-(4-изопентилоксифенил)пропиламино]-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (13). Выход 94%, т. пл. 120–121°C, R_f 0.51. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3270 (ОН), 2202 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.97 д (6H, CH_3 *изо*- C_5H_{11} , $J = 6.6$ Гц), 1.07 д (3H, CH_3CH , $J = 6.5$), 1.30–1.46 м (1H, CHCH_3), 1.64 к (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $J = 6.6$), 1.76–1.99 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.78–1.96 м (4H, CH_2), 2.04–2.18 м (1H, CH_2), 2.35–2.59 м (3H, CH_2), 3.10–3.30 м (2H, NCH_2), 3.94 т (2H, OCH_2 , $J = 6.6$ Гц), 4.58–4.66 м (1H, OCH), 4.97 д (1H, ОН, $J = 4.3$ Гц), 6.74–6.80 м (2H, C_6H_4), 6.99 т (1H, NH, $J = 5.5$ Гц), 7.16–7.24 м (2H, C_6H_4). Найдено, %: С 70.01; Н 7.93; N 6.68. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 69.87; Н 7.82; N 6.79.

Оксимы β -аминокетон (14–19). К смеси 0.01 моль соответствующего β -аминокетона **3–8** и 3.5 г (0.05 моль) гидрохлорида гидроксиламина в 10 мл этанола добавляли 5 мл пиридина и кипятили в течение 10 ч. Растворитель (1/2 часть) отгоняли и оставшуюся массу выливали в ледяную воду. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из этанола.

2-(3-Гидроксиимино-3-фенилпропиламино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (14). Выход 39%, т. пл. 150–151°C, R_f 0.62. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3330 (NH), 2208(CN), 1545 ($\text{C}=\text{NOH}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.72–1.84 м (4H, C_6H_8), 2.40–2.50 м (4H, C_6H_8), 3.05–3.11 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.30–3.37 м (2H, NCH_2), 7.13 уш. т (1H, NH, $J = 5.7$ Гц), 7.26–7.36 м (3H, C_6H_5), 7.66–7.70 м (2H, C_6H_5), 11.18 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.8 (CH_2), 23.0 (CH_2), 23.6 (CH_2), 23.9 (CH_2), 25.5 (CH_2), 43.8 (NCH_2), 82.2 ($\text{C}-\text{CN}$), 115.6 (CN), 116.1, 125.4 и 127.8 (*о,м*- C_6H_5), 127.9 (*п*- C_6H_5), 131.9, 135.8, 153.3, 162.9. Найдено, %: С 66.51; Н 5.82; N 12.85; S 9.72. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 66.43; Н 5.88; N 12.91; S 9.85.

2-(3-Гидроксиимино-3-фенилпропиламино)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (15). Выход 80%, т. пл. 170–171°C, R_f 0.64. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3332 (NH), 2204 (CN), 1548 ($\text{C}=\text{NOH}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.06 д (3H, CH_3 , $J = 6.5$ Гц), 1.31–1.45 м (1H, C_6H_7), 1.80–1.96 м (2H, C_6H_7), 2.07–2.17 м (1H, C_6H_7), 2.35–2.61 м (3H, C_6H_7), 3.04–3.11 м (2H, CH_2), 3.29–3.37 м (2H, NCH_2), 7.13 уш. т (1H, NH, $J = 5.7$ Гц), 7.26–7.36 м (3H, C_6H_5), 7.66–7.70 м (2H, C_6H_5), 11.17 с (1H, NOH). Найдено, %: С 67.31; Н 6.18; N 12.30; S 9.52. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 67.23; Н 6.24; N 12.38; S 9.45.

6-трет-Бутил-2-(3-гидроксиимино-3-фенилпропиламино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (16). Выход 80%, т. пл. 197–200°C, R_f 0.64. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3289 (NH), 2194 (CN), 1563 ($\text{C}=\text{NOH}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.94 с (9H, CH_3), 1.30 к. д (1H, $J = 12.2$, 5.0 Гц), 1.42–1.53 м (1H, C_6H_7), 1.93–2.02 м (1H, C_6H_7), 2.21–2.42 м (2H, C_6H_7), 2.48–2.61 м (2H, C_6H_7), 3.04–3.11 м (2H, CH_2), 3.29–3.38 м (2H, NCH_2), 7.15 уш. т (1H, NH, $J = 5.7$ Гц), 7.27–7.37 м (3H, C_6H_5), 7.66–7.71 м (2H, C_6H_5), 11.17 с (1H, NOH). Найдено, %: С 69.37; Н 7.22; N 10.98; S 8.32. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 69.26; Н 7.13; N 11.01, S 8.40.

2-[3-Гидроксиимино-3-(4-изопентилоксифенил)пропиламино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (17). Выход 65%, т. пл. 136–139°C. R_f 0.65. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3283 (NH), 2198 (CN), 1564 ($\text{C}=\text{NOH}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.98 д (6H, CH_3 , $J = 6.5$ Гц), 1.66 к (2H, CH_2CH , $J = 6.5$ Гц), 1.74–1.84 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 1.83

н (1H, CH, $J = 6.5$ Гц), 2.41–2.51 м (4H, CH₂), 3.00–3.08 м (2H, CH₂), 3.27–3.35 м (2H, NCH₂), 3.99 т (2H, OCH₂, $J = 6.5$ Гц), 6.77–6.88 м (2H, C₆H₄), 7.54–7.65 м (2H, C₆H₄), 7.12 т (1H, NH, $J = 5.6$ Гц), 10.93 с (1H, NOH). Найдено, %: С 67.19; Н 7.18; N 10.33; S 7.76. C₂₃H₂₉N₃O₂S. Вычислено, %: С 67.12; Н 7.10; N 10.21, S 7.79.

2-[3-Гидроксиимино-3-(4-изопентил-оксифенил)пропиламино]-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил (18). Выход 70%, т. пл. 163–166°C, R_f 0.63. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3290 (NH), 2199 (CN), 1560 (C=NOH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.98 д (6H, CH₃, $J = 6.6$ Гц), 1.06 д (3H, CH₃CH, $J = 6.5$ Гц), 1.31–1.46 м (1H, C₆H₇), 1.66 к (2H, CH₂CH₂O, $J = 6.6$ Гц), 1.78–1.94 м (3H, C₆H₇), 2.06–2.17 м (1H, C₆H₈), 2.35–2.60 м (2H), 3.00–3.07 м (2H, CH₂CH₂NH), 3.26–3.34 м (2H, NCH₂), 3.99 т (2H, OCH₂, $J = 6.5$ Гц), 6.80–6.85 м (2H, C₆H₄), 7.11 уш. т (1H, NH, $J = 5.6$ Гц), 7.57–7.62 м (2H, C₆H₄), 10.94 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 21.0, 22.2, 23.7, 24.4, 25.3, 29.3, 29.9, 31.8, 37.4, 43.9, 65.5, 81.9, 113.7 (2C), 115.7, 126.6 (2C), 128.0, 131.5, 152.8, 158.9, 163.1. Найдено, %: С 67.67; Н 7.24; N 9.85; S 7.48. C₂₄H₃₁N₃O₂S. Вычислено, %: С 67.73; Н 7.34; N 9.87, S 7.53.

Этил-2-(3-гидроксиимино-3-фенилпропил-амино)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат (19). Выход 64%, т. пл. 145–146°C, R_f 0.60. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3259 (NH), 1538 (C=NOH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.05 д (3H, CH₃CH, $J = 6.5$ Гц), 1.30 т (3H, CH₃CH₂O, $J = 7.1$ Гц), 1.25–1.38 м (1H, C₆H₇), 1.75–1.91 м (2H, C₆H₇), 2.08–2.19 м (1H, C₆H₇), 2.47–2.61 м (2H, C₆H₇), 2.77–2.81 м (1H, C₆H₇), 3.10–3.16 м (2H, CH₂CH₂NH), 3.35–3.44 м (2H, NCH₂), 4.16 к (2H, OCH₂, $J = 7.1$ Гц), 7.27–7.36 м (3H, C₆H₅), 7.63–7.68 м (2H, C₆H₅), 7.79 уш. т (1H, NH, $J = 5.6$ Гц), 11.22 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 14.2 (CH₃), 21.1 (CH₃), 25.3 (CH₂), 26.0 (CH₂), 28.9 (CH), 30.7 (CH₂), 32.2 (CH₂), 43.5 (NCH₂), 58.1 (OCH₂), 101.8, 114.7, 125.4 (2CH), 127.8 (2CH), 128.0 (CH), 131.9, 135.7, 153.1, 163.7, 164.8. Найдено, %: С 65.31; Н 6.70; N 7.32; S 8.26. C₂₁H₂₆N₂O₃S. Вычислено, %: С 65.26; Н 6.78; N 7.25; S 8.30.

ИК спектры сняты на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Mercury-300 Varian в ДМСО-*d*₆-CCl₄, внутренний стандарт –

ТМС. Чистота соединений подтверждена с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бутанол–этанол–уксусная кислота–вода (8:2:1:3), проявитель – пары иода. Температуры плавления определены на приборе Boetius.

Количественное определение малонового диальдегида, конечного продукта свободнорадикального окисления (СРО) липидов, производили спектрофотометрически [7, 8]. Антиоксидантную активность исследуемых соединений определяли по методике [9]. Параметры системы свертывания крови исследовали на гемокоагуляторе STAGO-START 4.

Исследование выполнено в соответствии со всеми применимыми международными, национальными и институциональными руководящими принципами по уходу и использованию животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010.
2. Huang Y., Doemling A. // Mol. Diversity. 2011. Vol. 15. P. 3. doi 10.1007/s11030-010-9229-6
3. Malmström J., Viklund J., Slivo C., Costa A., Maudet M., Sandelin C., Hiller G., Olsson L.L., Aagaard A., Geschwindner S., Xue Y., Vasänge M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 22. N 18. P. 5919. doi 10.1016/j.bmcl.2012.07.068.
4. Al-Trawneh S.A., El-Abadelah M.M., Zahra J.A., Al-Taweel S.A., Zani F., Incerti M., Cavazzoni A., Vicini P. // Bioorg. Med. Chem. 2011. Vol. 19. N 8. P. 2541. doi 10.1016/j.bmc.2011.03.018
5. Авакян А.П. // Хим. ж. Арм. 2007. Т. 60. № 1. С. 128.
6. Норавян А.С., Мкртчян А.П., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян Н.Е., Вартамян С.А. // Хим.-фарм. ж. 1977. № 8. С. 20; Noravyan A.S., Mkrtchyan A.P., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan N.E., Vartanyan S.A. // Pharm. Chem. J. 1977. Vol. 11. N 8. P. 1038. doi 10.1007/BF00778174
7. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. С. 252.
8. Владимиров Ю.А., Азизова О.А. Свободные радикалы в живых системах. М.: ВИНТИ, 1991. Т. 29. С. 126.
9. Lowry D.H., Razenbough N.J., Farr A.L., Rohdall R.J. // J. Biol. Chem. 1951. Vol. 193. P. 265.

Synthesis and Biological Activity of β -Aminoketones, Secondary Aminopropanols and Oximes of 2-Aminothiophene Series

G. A. Gevorgyan*, N. Z. Hakobyan, S. S. Hovakimyan, A. G. Melkonyan, and G. A. Panosyan

*Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry,
National Academy of Sciences of Armenia, Azatutyan pr. 26, Yerevan, 0014 Armenia*
*e-mail: gyulgev@gmail.com

Received May 10, 2019; revised May 10, 2019; accepted May 16, 2019

The reactions of substituted 3-diethylaminopropan-1-ones hydrochlorides with 2-amino-6-(*H*, alkyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carbonitriles and ethyl 2-amino-6-(*H*, methyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylate furnished β -aminoketones of 2-aminothiophene series. The latter were converted into the corresponding secondary aminopropanols and oximes. The effect of synthesized compounds on antioxidant activity and some parameters of the blood coagulation system were investigated.

Keywords: β -aminoketones, 2-aminothiophenes, secondary aminopropanols, oximes, antioxidant activity