

УДК 547.69;547.435

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ТРЕТИЧНЫХ АМИНОСПИРТОВ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРАЗИНОВ И ИХ ДИГИДРОХЛОРИДОВ

© 2020 г. Н. З. Акопян, З. А. Овасян, Л. Э. Нерсисян, А. С. Агаронян, И. С. Даниелян,
Г. А. Паносян, Г. А. Геворгян*, А. А. Оганесян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук
Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
*e-mail: gyulgev38@gmail.com

Поступило в Редакцию 16 января 2020 г.

После доработки 3 февраля 2020 г.

Принято к печати 6 февраля 2020 г.

Аминометилированием 1-(4-алкоксифенил)-2-фенил(хлорфенил)этанонов параформальдегидом и замещенными пиперазинами в среде этанола получены 1-(4-алкоксифенил)-3-(4-R-пиперазин-1-ил)-2-фенил(хлорфенил)пропан-1-оны. Взаимодействием последних с алкил(арил)магнийгалогенидами синтезированы третичные аминоспирты пиперазинового ряда, которые далее переведены в дигидрохлориды. Изучено влияние синтезированных соединений на процессы метилирования опухолевой ДНК в условиях *in vitro*.

Ключевые слова: алкил(арил)магнийгалогениды, аминометилирование, замещенные пиперазины, третичные аминоспирты, опухолевая ДНК

DOI: 10.31857/S0044460X20060182

Структурные фрагменты аминоспиртов входят в состав широкого ряда встречающихся в природе молекул и синтетических лекарственных средств [1]. Широкий спектр биологического действия третичных аминопропанолов – производных циклодола [2] – послужил основой наших исследований по поиску потенциальных биологически активных средств среди соединений этого ряда. С целью создания новых эффективных лекарственных средств в ряду третичных аминоспиртов, а также для выявления возможной связи между их химическим строением и противоопухолевой активностью, нами проведен синтез новых третичных аминоспиртов – производных замещенных пиперазинов [3].

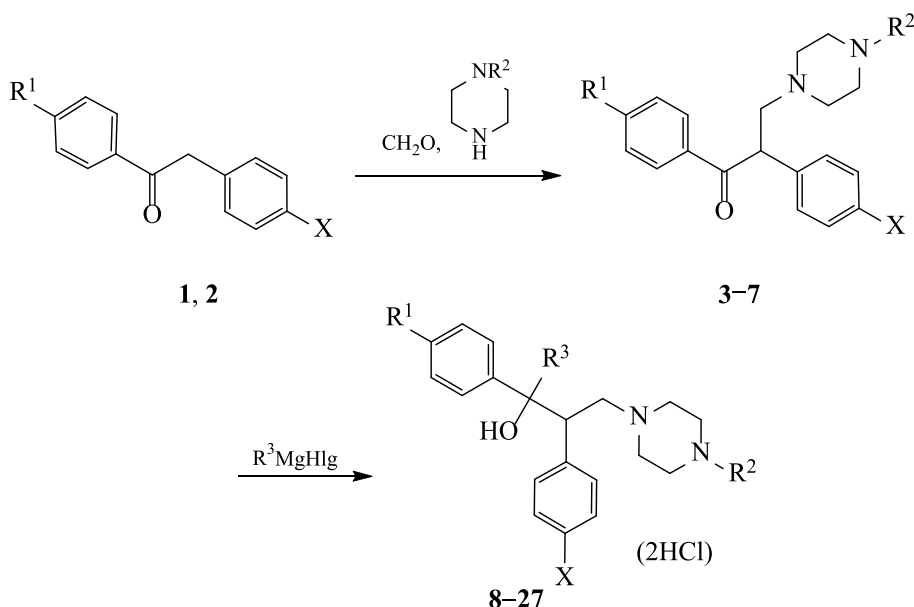
Нарушение эпигенетических механизмов лежит в основе многих известных заболеваний, в том

числе и онкологических. Тот факт, что эпигенетические модификации полностью обратимы, делает перспективным создание медикаментов, регулирующих работу эпигенетических механизмов [4].

Аминометилированием 1-(4-алкоксифенил)-2-фенил(хлорфенил)этанонов **1** и **2** параформальдегидом и замещенными пиперазинами в среде этанола получены 1-(4-алкоксифенил)-3-(4-замещенные пиперазин-1-ил)-2-фенил(хлорфенил)пропан-1-оны **3–7** (схема 1). Взаимодействием соединений **3–7** с алкил(арил)магнийгалогенидами синтезирован новый ряд третичных аминоспиртов **8–20**, некоторые из которых переведены в дигидрохлориды **21–27**.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии.

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{X} = \text{Cl}$ (**1**); $\text{R}^1 = \text{OBu}$, $\text{X} = \text{H}$ (**2**); $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{X} = \text{Cl}$: $\text{R}^2 = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**3**), Ph_2CH (**4**, **21**); $\text{R}^1 = \text{OBu}$, $\text{X} = \text{H}$: $\text{R}^2 = 2,3\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**5**), $2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**6**), $2\text{-Me-5-ClC}_6\text{H}_3$ (**7**); $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{X} = \text{Cl}$: $\text{R}^2 = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3 = \text{Me}$ (**8**, **22**), C_6H_{11} (**9**, **23**), $2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**10**), Bn (**11**); $\text{R}^2 = \text{Ph}_2\text{CH}$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ (**12**, **24**); $\text{R}^1 = \text{OBu}$, $\text{X} = \text{H}$: $\text{R}^2 = 2,3\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{R}^3 = \text{Me}$ (**13**, **25**), Bn (**14**); $\text{R}^2 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{R}^3 = \text{Me}$ (**15**, **26**), Ph (**16**), Bn (**17**); $\text{R}^2 = 2\text{-Me-5-ClC}_6\text{H}_3$, $\text{R}^3 = \text{Me}$ (**18**, **27**), Ph (**19**), Bn (**20**).

Изучено действие полученных соединений на уровень метилирования опухолевой ДНК в условиях *in vitro* на модели саркомы 180 (С-180). Выделенные ДНК принадлежат к АТ-типу. Количество (Г+Ц+5-МЦ) в них составляет 42.04–43.90 мол%. Нуклеотидный состав ДНК соответствует правилам Чаргаффа. Данные обработаны статистически по Стьюденту–Фишеру.

Четкое различие между образцами ДНК из опухолевой ткани после воздействия исследуемых соединений обнаруживается только в отношении содержания 5-МЦ. Из 12 исследованных соединений 7 проявляют деметилирующую активность. Соединения **10**, **14**, **16**, **19**, **27** подавляют уровень метилирования опухолевой ДНК на 61, 57.8, 62.5, 67.2, 56.3% соответственно. Соединения **17** (45.3%), **24** (32.8%) обладают слабой деметилирующей активностью. Соединения **8**, **9**, **11**, **20** деметилирующей активностью не обладают. Разрушение метильных групп может привести к инактивации генов супрессоров опухолевого роста, деметилируя их ДНК.

Таким образом, можно заключить, что сравнительно высокую активность (61–67.2%) проявляют соединения, которые в положении 1 содержат фенильный или 2-метоксифенильный заместитель. Соединения, содержащие метильный, циклогексильный или бензильный фрагмент у атома углерода с гидроксильной группой, за некоторым исключением, обладают слабой активностью или активности не проявляют.

1-(4-Алкоксифенил)-2-фенил(хлорфенил)этанолы **1** и **2** получали по методике [5].

1-(4-Алкоксифенил)-3-(4-замещенные пиперазин-1-ил)-2-фенил(хлорфенил)пропан-1-оны (3–7). Смесь 0.08 моль 1-(4-алкоксифенил)-2-фенил(хлорфенил)этанона **1** или **2**, 2.7 г (0.09 моль) параформальдегида, 0.09 моль замещенного пиперазина в 50 мл этанола нагревали (70–80°C) на водяной бане 6–7 ч. После отгонки этанола к остатку добавляли воду и разбавленную соляную кислоту до pH = 1–2 и экстрагировали диэтиловым эфиром (бензолом) для удаления непрореагировавшего кетона. К водному слою добавляли 40%-ный раствор едкого натра до pH = 8–9 и экстрагировали эфиром

(или бензолом) (3×100 мл). Эфирные (бензолные) экстракты сушили над безводным сернокислым натрием, отгоняли растворитель и остаток перекристаллизовывали из этилового спирта.

Дигидрохлорид 21. К эфирному раствору соответствующего аминокетона медленно добавляли по каплям эфирный раствор хлористого водорода. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из абс. ацетона.

1-(4-Метоксифенил)-2-(4-хлорфенил)-3-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]пропан-1-он (3). Выход 58%, т. пл. 138–140°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1670 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.61 д. д (1H, CH_2 , $J = 12.5, 5.3$ Гц), 2.62 м [4H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.08 т [4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_2)_2$, $J = 5.1$ Гц], 3.28 д. д (1H, CH_2 , $J = 12.5, 8.5$ Гц), 3.84 с (3H, OCH_3), 4.96 д. д (1H, CH , $J = 8.5, 5.3$ Гц), 6.66–6.73 м (2H), 6.77 т (1H, $J = 2.2$), 7.09 т (1H, 3- ClC_6H_4 , $J = 8.1$ Гц), 6.90 м (2H), 7.97 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.23 м (2H), 7.33 м (2H, 4- ClC_6H_4). Найдено, %: C 66.61; H 5.52; N 6.04. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 66.53; H 5.58; N 5.97.

3-[4-(Дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-(4-метоксифенил)-2-(4-хлорфенил)пропан-1-он (4). Выход 51%, т. пл. 110–112°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1675 (C=O). Найдено, %: 75.57; H 6.27; N 5.36. $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.48; H 6.33; N 5.33. **Дигидрохлорид (21).** Т. пл. 189–192°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.50–3.16 м (7H, CHCH_2 , $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$), 3.19–3.43 м (2H, CHCH_2 , $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$), 3.82 с (3H, OCH_3), 4.00 уш. с (1H, CHCH_2 , $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$), 4.38 уш. с (1H, CHCH_2 , $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$), 6.04 уш. с (1H, NCH), 6.90–6.95 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7.09–7.45 м (14H, C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.97–8.02 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 12.45 уш. с (1H, HCl). Найдено, %: N 4.74; Cl 11.79. $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$. Вычислено, %: N 4.69; Cl 11.86.

Исходные аминокетоны 5–7 описаны в работе [6].

Третичные аминоспирты (8–20). К реактиву Гриньяра, приготовленному из 1 г (0.04 моль) металлического магния и 0.044 моль алкил(арил)магнийгалогенида в 30 мл абс. диэтилового эфира, добавляли по каплям 0.004 моль 1-(4-алкоксифенил)-3-(4-замещенного пиперазин-1-ил)-2-фенил(хлорфенил)пропан-1-она 3–7 в 20 мл абс. эфира. Полученную смесь нагревали 6 ч, затем охлаждали и медленно добавляли по каплям хо-

лодную воду. Эфирный слой отделяли, остаток дважды промывали эфиром (2×20 мл). Объединенные эфирные экстракты сушили безводным карбонатом натрия. После отгонки эфира получали соединения 8–20. Дигидрохлориды 22–27 получали аналогично дигидрохлориду 21 и перекристаллизовывали из абс. ацетона или из смеси абс. эфир–ацетон (1:1).

2-(4-Метоксифенил)-3-(4-хлорфенил)-4-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]бутан-2-ол (8). Выход 70%, густое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3285 (OH). Найдено, %: C 66.86; H 6.33; N 5.71. $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 66.80; H 6.23; N 5.77. **Дигидрохлорид (22).** Т. пл. 153–156°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.62 с (3H, $\text{CH}_3\text{C-OH}$), 2.71 м (1H), 3.03–3.16 м (2H), 3.22–3.61 м (5H), 3.69 м (1H), 3.86–3.93 м (2H, CHCH_2 , $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$), 3.74 с (3H, OCH_3), 5.28 уш. с (1H, OH), 6.67 м (2H), 6.96 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 6.75 д. д (1H, $J = 7.8, 1.6$ Гц), 6.80 д. д (1H, $J = 8.3, 2.3$ Гц), 6.88 м (1H), 7.14 д. д (1H, 3- ClC_6H_4 , $J = 8.3, 7.8$ Гц), 6.99 м (2H), 7.11 м (2H, 4- ClC_6H_4), 12.08 уш. с (1H, HCl). Найдено, %: N 4.96; Cl 12.77. $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$. Вычислено, %: N 5.02; Cl 12.70.

1-(4-Метоксифенил)-2-(4-хлорфенил)-3-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-1-циклогексилпропан-1-ол (9). Выход 90%, т. пл. 168–170°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3360 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.91–1.31 м (5H), 1.38–1.76 м (4H), 1.86 м (1H), 2.26 м (2H), 2.53 м (1H), 2.76–2.87 м (4H), 3.27 м (4H), 3.68 м (1H), 3.77 с (3H, OCH_3), 6.65–6.87 м (8H), 6.79 с (1H, OH), 7.08–7.18 м (4H). Найдено, %: C 69.50; H 6.98; N 4.98. $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.43; H 6.92; N 5.06. **Дигидрохлорид (23).** Т. пл. 201–204°C. Найдено, %: N 4.51; Cl 11.45. $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$. Вычислено, %: N 4.47; Cl 11.32.

1-(2-Метоксифенил)-1-(4-метоксифенил)-2-(4-хлорфенил)-3-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]пропан-1-ол (10). Выход 62%, т. пл. 125–127°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3516 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.23–2.32 м (2H), 2.34–2.43 м [2H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.85 д. д (1H, CHCH_2 , $J = 13.4, 2.6$ Гц), 2.93 д. д (1H, CH_2 , $J = 13.4, 7.5$ Гц), 2.97–3.10 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.64 с (3H, OCH_3), 3.67 с (3H, OCH_3), 4.15 уш. д (1H, CHCH_2 , $J = 7.5$ Гц), 5.92 уш. с (1H, OH), 6.46–6.51 м (2H, 4- $\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 6.65–6.74 м (3H, Ar), 6.82–7.11 м (8H, Ar), 7.19–7.26 м (3H, Ar), 7.88 д. д (1H, Ar, $J = 7.8, 1.6$ Гц). Найдено, %: C

68.50; Н 5.99; N 4.80. $C_{33}H_{34}Cl_2N_2O_3$. Вычислено, %: С 68.63; Н 5.93; N 4.85.

2-(4-Метоксифенил)-1-фенил-3-(4-хлорфенил)-4-[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]бутан-2-ол (11). Выход 68%, т. пл. 194–196°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.34 д. д (1H, $CHCH_2$, $J = 12.8, 3.8$ Гц), 2.51–2.56 м (2H), 2.74–2.82 м (2H), 2.84–2.95 м (1H), 2.96 д (1H, $J = 13.7$ Гц), 3.19 д (1H, CH_2Ph , $J = 13.7$ Гц), 3.18–3.31 м [2H, $N(CH_2)_2$], 3.46 д. д (1H, CH , $J = 10.2, 3.8$ Гц), 3.75 с (3H, OCH_3), 6.64–6.69 м (2H, $OCH_3C_6H_4$), 6.73 д. д (1H, ClC_6H_4 , $J = 7.7, 1.6$ Гц), 6.79 д. д (1H, ClC_6H_4 , $J = 8.3, 2.3$ Гц), 6.84–7.00 м (10H, Ar), 7.11–7.17 м (3H, Ar), 7.18 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 46.2, 47.9, 50.4, 52.5, 54.2, 59.5, 79.0, 111.6, 113.4, 115.0, 118.4, 124.9, 126.5, 126.8, 128.2, 129.5, 130.5, 131.1, 131.6, 133.9, 137.1, 138.2, 151.6, 157.4. Найдено, %: С 70.64; Н 6.03; N 4.91. $C_{33}H_{34}Cl_2N_2O_2$. Вычислено, %: С 70.58; Н 6.10; N 4.99.

3-[4-(Дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-(4-метоксифенил)-2-(4-хлорфенил)-1-циклогексилпропан-1-ол (12). Выход 89%, т. пл. 218–221°C, ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3420 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.84–1.30 м (5H), 1.39–1.64 м (4H), 1.83 м (4H, 1H, C_6H_{11}), 2.14–2.25 м (2H), 2.32–2.79 м (9H, $CHCH_2$, C_6H_5 , $C_4H_8N_2$), 3.59 м (1H, $CHCH_2$), 3.75 с (3H, OCH_3), 4.26 с (1H, NCH), 6.63 м (2H), 6.75 м (2H, C_6H_4O), 6.72 м (2H), 7.10 м (2H, C_6H_4Cl), 7.11–7.17 м (2H), 7.20–7.27 м (4H), 7.35–7.41 м (4H, $2C_6H_5$), 7.53 с (1H, OH). Найдено, %: С 77.91; Н 7.57; N 4.54. $C_{39}H_{45}ClN_2O_2$. Вычислено, %: С 76.89; Н 7.44; N 4.60. **Дигидрохлорид (24).** Т. пл. 185–188°C. Найдено, %: N 4.05; Cl 10.46. $C_{39}H_{45}ClN_2O_2 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: N 4.11; Cl 10.39.

2-(4-н-Бутоксифенил)-4-[4-(2,3-диметилфенил)пиперазин-1-ил]-3-фенилбутан-2-ол (13). Выход 61%, густое масло, ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3261 (ОН). Найдено, %: С 78.84; Н 8.79; N 5.68. $C_{32}H_{42}N_2O_2$. Вычислено, %: С 78.97; Н 8.70; N 5.76. **Дигидрохлорид (25).** Т. пл. 210–213°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.99 т (3H, CH_3 , Bu, $J = 7.3$ Гц), 1.49 м (2H, CH_2CH_3), 1.61 с [3H, $CH_3C(OH)$], 1.73 м (2H, CH_2CH_2O), 2.11 с (3H, CH_3-Ar), 2.21 с (3H, CH_3-Ar), 2.70–2.89 м (2H), 2.99 д (1H, $J = 12.4$), 3.11–3.44 м (5H), 3.56 д (1H, $J = 11.3$ Гц), 3.85–3.97 м (2H, $CHCH_2$, $C_4H_8N_2$), 3.89 т (2H, OCH_2 , $J =$

6.4 Гц), 5.46 с (3H, CH_2-Ar , OH), 6.64 м (2H), 6.94 м (2H, C_6H_4), 6.82–7.03 м (5H), 7.12–7.17 м (3H, $C_6H_3 + C_6H_5$), 11.90 уш. с (1H, HCl). Найдено, %: N 5.10; Cl 12.77. $C_{32}H_{42}N_2O_2 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: N 5.01; Cl 12.67.

2-(4-н-Бутоксифенил)-4-[4-(2,3-диметилфенил)пиперазин-1-ил]-1,3-дифенилбутан-2-ол (14). Выход 70%, т. пл. 197–198°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3280 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.00 т (3H, CH_3 , Bu, $J = 7.4$ Гц), 1.44–1.57 м (2H, CH_2CH_3), 1.69–1.79 м (2H, $CH_2C_2H_5$), 2.16 с (3H, CH_3-Ar), 2.24 с (3H, CH_3-Ar), 2.34 д. д (1H, $CHCH_2$, $J = 12.8, 2.5$ Гц), 2.45–2.61 м (2H), 2.82–3.02 м (7H), 3.16 д (1H, CH_2Ph , $J = 13.7$ Гц), 3.46 д. д (1H, CH , $J = 11.6, 2.5$ Гц), 3.90 т (2H, OCH_2 , $J = 6.4$ Гц), 6.61–6.66 м (2H, C_6H_4OBu), 6.80–7.04 м (12H, Ar), 7.16–7.22 м (3H, Ar), 7.78 уш. с (1H, OH). Найдено, %: С 81.18; Н 8.19; N 4.92. $C_{38}H_{46}N_2O_2$. Вычислено, %: С 81.10; Н 8.24; N 4.98.

2-(4-н-Бутоксифенил)-4-[4-(2,5-диметилфенил)пиперазин-1-ил]-3-фенилбутан-2-ол (15). Выход 65%, густое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3370 (ОН). Найдено, %: С 79.04; Н 8.76; N 5.71. $C_{32}H_{42}N_2O_2$. Вычислено, %: С 78.97; Н 8.70; N 5.76. **Дигидрохлорид (26).** Т. пл. 210–213°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.99 т (3H, CH_3 , Bu, $J = 7.3$ Гц), 1.49 м (2H, CH_2CH_3), 1.61 с [3H, $CH_3C(OH)$], 1.73 м (2H, CH_2CH_2O), 2.14 с (3H, CH_3-Ar), 2.28 с (3H, CH_3-Ar), 2.65–3.59 м (9H), 3.86–3.98 м (2H, $CHCH_2$, $C_4H_8N_2$), 3.90 т (2H, OCH_2 , $J = 6.4$ Гц), 5.31 уш. с (1H, OH), 6.64 м (2H), 6.94 м (2H, C_6H_4), 6.73 д. д (1H, C_6H_3 , $J = 7.6, 1.6$ Гц), 6.80 д (1H, C_6H_3 , $J = 1.6$ Гц), 6.92–6.97 м (3H), 7.13–7.17 м (3H, $C_6H_3 + C_6H_5$), 11.96 уш. с (1H, HCl). Найдено, %: N 4.97; Cl 12.75. $C_{32}H_{42}N_2O_2 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: N 5.01; Cl 12.67.

2-(4-н-Бутоксифенил)-3-[4-(2,5-диметилфенил)пиперазин-1-ил]-1,2-дифенилпропан-1-ол (16). Выход 81%, т. пл. 212–214°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.94 т (3H, CH_3 , Bu, $J = 7.3$ Гц), 1.37–1.49 м (2H, CH_2CH_3), 1.61–1.70 м (2H, $CH_2C_2H_5$), 2.11 с (3H, CH_3-Ar), 2.25 с (3H, CH_3-Ar), 2.23–2.38 м [4H, $N(CH_2)_2$], 2.72–2.80 м (5H), 2.83–2.88 м [1H, $CH_2 + N(CH_2)_2$], 3.80 т (2H, OCH_2 , $J = 6.4$ Гц), 3.92 д. д (1H, CH , $J = 5.5, 3.6$ Гц), 6.51–6.56 м (2H, C_6H_4OBu), 6.66 д. д (1H, C_6H_3 , $J = 7.6, 1.6$ Гц), 6.74 уш. с (1H, OH), 6.90 д (1H, C_6H_3 , $J = 7.6$ Гц), 6.99–7.19 м (6H, Ar), 7.24–

7.36 м (5H, Ar), 7.61–7.66 м (2H, Ar). Найдено, %: С 80.95; Н 8.14; N 5.17. $C_{37}H_{44}N_2O_2$. Вычислено, %: С 80.98; Н 8.08; N 5.10.

2-(4-*n*-Бутоксифенил)-4-[4-(2,5-диметилфенил)пиперазин-1-ил]-1,3-дифенилбутан-2-ол (17). Выход 59%, т. пл. 199–201°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3060 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.00 т (3H, CH_3 , Bu, $J = 7.4$ Гц), 1.45–1.57 м (2H, $\underline{CH_2CH_3}$), 1.69–1.79 м (2H, $\underline{CH_2C_2H_5}$), 2.19 с (3H, CH_3 -Ar), 2.29 с (3H, CH_3 -Ar), 2.34 д. д (1H, $CHCH_2$, $J = 12.5$, 2.3 Гц), 2.44–2.60 м (2H), 2.81–3.05 м (8H), 3.16 д (1H, CH_2Ph , $J = 13.7$ Гц), 3.46 д. д (1H, CH, $J = 11.5$, 2.5 Гц), 3.91 т (2H, OCH_2 , $J = 6.4$ Гц), 6.61–6.66 м (2H, C_6H_4OBu), 6.72 д. д (1H, C_6H_3 , $J = 7.7$, 1.2 Гц), 6.83–6.93 м (5H, Ar), 6.94–7.04 м (6H, Ar), 7.15–7.22 м (3H, Ar), 7.80 уш. с (1H, OH). Найдено, %: С 81.15; Н 8.29; N 4.91. $C_{38}H_{46}N_2O_2$. Вычислено, %: С 81.10; Н 8.24; N 4.98.

2-(4-*n*-Бутоксифенил)-4-[4-(2-метил-5-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-3-фенилбутан-2-ол (18). Выход 68%, густое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3460, 3338 (ОН). Найдено, %: С 73.51; Н 7.82; N 5.48. $C_{31}H_{39}ClN_2O_2$. Вычислено, %: С 73.42; Н 7.75; N 5.52. **Дигидрохлорид (27).** Т. пл. 208–211°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.99 т (3H, CH_3 , Bu, $J = 7.3$ Гц), 1.49 м (2H, $\underline{CH_2CH_3}$), 1.61 с [3H, $CH_3C(OH)$], 1.73 м (2H, $\underline{CH_2CH_2O}$), 2.17 с (3H, CH_3 -Ar), 2.75 м (1H), 2.93 м (1H), 3.05–3.48 м (6H), 3.57 м (1H), 3.85–3.97 м (2H, $CHCH_2$, $C_4H_8N_2$), 3.90 т (2H, OCH_2 , $J = 6.4$ Гц), 6.64 м (2H), 6.95 м (2H, C_6H_4), 6.91–6.97 м (4H), 7.06 д (1H, C_6H_3 , $J = 8.1$ Гц), 7.12–7.17 м (3H, $C_6H_3 + C_6H_5$), 11.99 уш. с (1H, HCl). Найдено, %: N 4.94; Cl 12.17. $C_{31}H_{39}ClN_2O_2 \cdot 2HCl$. Вычислено, %: N 4.83; Cl 12.22.

1-(4-*n*-Бутоксифенил)-3-[4-(2-метил-5-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-1,2-дифенилпропан-1-ол (19). Выход 79%, т. пл. 156–157°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3060 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.94 т (3H, CH_3 , Bu, $J = 7.3$ Гц), 1.37–1.49 м (2H, $\underline{CH_2CH_3}$), 1.61–1.70 м (2H, $\underline{CH_2C_2H_5}$), 2.14 с (3H, CH_3 -Ar), 2.24–2.40 м [4H, $N(CH_2)_2$], 2.73–2.79 м (5H), 2.84–2.89 м [1H, $CH_2 + N(CH_2)_2$], 3.80 т (2H, OCH_2 , $J = 6.4$ Гц), 3.92 д. д (1H, CH, $J = 5.5$, 3.4 Гц), 6.50–6.55 м (2H, C_6H_4OBu), 6.86 д. д (1H, C_6H_3 , $J = 8.0$, 2.1 Гц), 6.90 д (1H, C_6H_3 , $J = 2.1$ Гц), 6.97–7.17 м (7H, Ar), 6.98 уш. с (1H, OH), 7.24–7.34 м (4H, Ar), 7.61–7.65 м (2H, Ar). Найдено, %: С 76.04; Н 7.32; N 4.85. $C_{36}H_{41}ClN_2O_2$. Вычислено, %: С 75.97; Н 7.26; N 4.92.

2-(4-*n*-Бутоксифенил)-4-[4-(2-метил-5-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-1,3-дифенилбутан-2-ол (20). Выход 80%, т. пл. 223–225°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3345 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.00 т (3H, CH_3 , Bu, $J = 7.3$ Гц), 1.45–1.57 м (2H, $\underline{CH_2CH_3}$), 1.69–1.79 м (2H, $\underline{CH_2C_2H_5}$), 2.22 с (3H, CH_3 -Ar), 2.35 д. д (1H, NCH_2CH , $J = 12.7$, 2.5 Гц), 2.46–2.60 м (1H), 2.82–3.06 м [8H, $N(CH_2)_2$], 2.94 д (1H, $\underline{CH_2Ph}$, $J = 13.7$ Гц), 3.16 д (1H, $\underline{CH_2Ph}$, $J = 13.7$ Гц), 3.46 д. д (1H, CH, $J = 11.4$, 2.6 Гц), 3.90 т (2H, OCH_2 , $J = 6.4$ Гц), 6.61–6.66 м (2H, C_6H_4OBu), 6.84–7.03 м (11H, Ar), 7.08 д (1H, C_6H_3 , $J = 8.1$ Гц), 7.18–7.22 м (3H, Ar), 7.63 уш. с (1H, OH). Найдено, %: С 76.12; Н 7.48; N 4.84. $C_{37}H_{43}ClN_2O_2$. Вычислено, %: С 76.20; Н 7.43; N 4.80.

ИК спектры сняты на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Mercury-300 Varian в ДМСО- d_6 - CCl_4 , внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на приборе Boetius.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зверев Д.М. Дис. ... канд. хим. наук. Москва, 2010.
2. Геворгян Г.А., Исаханян А.У., Гаспарян Н.К., Паполян О.А., Авакян А.П., Агабабян А.Г., Марданян С.С., Малакян М.Г. // Некоторые успехи органической и фармацевтической химии, 2012. С. 87.
3. Исаханян А.У., Геворгян Г.А., Чимаритян С.Г., Нерсисян Л.Э., Агаронян А.С., Даниелян И.С., Степанян Г.М., Паносян Г.А. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. № 4. С. 608. Isakhanyan A.U., Gevorgyan G.A., Chshmarityan S.G., Nersesyan L.E., Agaronyan A.S., Danielyan I.S., Stepanyan G.M., Panosyan G.A. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 4. P. 596. doi 10.1134/S1070428016040242
4. Долгов А.А., Овчинникова П.П., Филоненко Е.В. // Bull. Med. Internet Conf. 2017. Vol. 7. N 6. P. 1086.
5. Гаспарян Н.К., Геворгян Г.А., Исаханян А.У., Тумаджян А.Е. // Хим. ж. Армении. 2003. Т. 56. № 1–2. С. 58.
6. Акоюн Н.З., Паполян О.А., Геворгян Г.А., Паносян Г.А. // ЖОХ. 2013. Т. 83. № 11. С. 1873; Акоюн Н.З., Пароуян О.А., Геворгян Г.А., Паносян Г.А. // Russ. J. Gen. Chem. 2013. Vol. 83. N. 11. P. 2066. doi 10.1134/S1070363213110182

Synthesis and Antitumor Activity of Tertiary Amino Alcohols Based on Substituted Piperazines and Their Dihydrochlorides

N. Z. Hakobyan, Z. A. Hovasyan, L. E. Nersesyan, A. S. Agaronyan, I. S. Danielyan,
G. A. Panosyan, G. A. Gevorgyan*, and A. A. Oganesyanyan

Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, pr. Azatutyun 26, Yerevan, 0014 Armenia

**e-mail: gyulgev38@gmail.com*

Received January 16, 2020; revised February 3, 2020; accepted February 6, 2020

Aminomethylation of 1-(4-alkoxyphenyl)-2-phenyl(chlorophenyl)ethanones with paraformaldehyde and substituted piperazines in ethanol gave 1-(4-alkoxyphenyl)-3-(4-R-piperazin-1-yl)-2-phenyl (chlorophenyl)-propan-1-ones. Reaction of the latter with alkyl (aryl) magnesium halides furnished tertiary amino alcohols of piperazine series, which were further converted to dihydrochlorides. The effect of synthesized compounds on the processes of tumor DNA methylation *in vitro* was studied.

Keywords: alkyl (aryl) magnesium halides, aminomethylation, substituted piperazines, tertiary amino alcohols, tumor DNA