

СИНТЕЗ И АНТИ-МАО АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ АЛКИЛИРОВАНИЯ 2-АМИНОБЕНЗАМИДА, 2-АМИНО-1-(4-НИТРОФЕНИЛ)ПРОПАН-1,3-ДИОЛА И РЯДА АМИНОКИСЛОТ МОНО- И БИС-β-АМИНОКЕТОНАМИ

© 2022 г. Н. З. Акопян^а, А. Г. Агабабян^{а,*}, З. А. Овасян^а, А. У. Исаханян^а, А. С. Григорян^а,
К. Г. Навоян^а, Г. В. Гаспарян^а, Г. А. Паносян^а

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

Поступило в редакцию 22 февраля 2022 г.

После доработки 22 февраля 2022 г.

Принято к печати 18 марта 2022 г.

При взаимодействии гидрохлоридов замещенных 3-(диэтиламино)пропан-1-онов с 2-аминобензамидом, 2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диолом и с некоторыми аминокислотами получены соответствующие β-аминокетоны. Тем же путем синтезированы 2,2'-{1,ω-алкандиилбис[окси-4,1-фенилен(3-оксо-3,1-пропандиил)имино]}бисбензамиды. Исследована анти-МАО активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: β-аминокетоны, бис-β-аминокетоны, алкилирование, 2-аминобензамид, аминокислоты, 2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диол, анти-МАО активность

DOI: 10.31857/S0044460X22060014, **EDN:** CLCGNV

Синтез арилалкилатических β-аминокетонов, для которых характерен широкий спектр биологической активности, описан многократно, значительно меньше сведений о синтезе и биологической активности аминокетонов, включающих фрагмент аминокислоты [1–3]. Производные аминокислот играют большую роль в биологических процессах, характеризуются различными фармакологическими свойствами и низкой токсичностью. Среди β-аминопропиофенонов – производных α-аминокислот – найдены соединения, проявляющие противовоспалительную и антиоксидантную активность [1, 2].

Амиды бензойной и N-бензоиламинобензойной кислоты обладают высокой биологической активностью [4–6], в частности, моклобемид и бефол

применяются в качестве ингибиторов моноаминооксидаз (МАО) [4]. Изучение влияния на ЦНС N-арилпроизводных амидов о-бензоиламинобензойной кислоты выявило выраженную анксиолитическую активность п-бромфениламида о-бензоиламинобензойной кислоты [5].

С целью поиска среди моно- и бис-β-аминокетонов соединений, обладающих анти-МАО активностью, нами проведены реакции гидрохлоридов 1-арил-3-(диэтиламино)пропан-1-онов с 2-аминобензамидом, D-(–)-2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диолом¹ и некоторыми аминокислотами (DL-α-аланин, β-аланин, DL-валин, D-лейцин,

¹ Интермедиат в производстве левомецетина (Chloramphenicol) D-(–)-треоамин.

Схема 1.

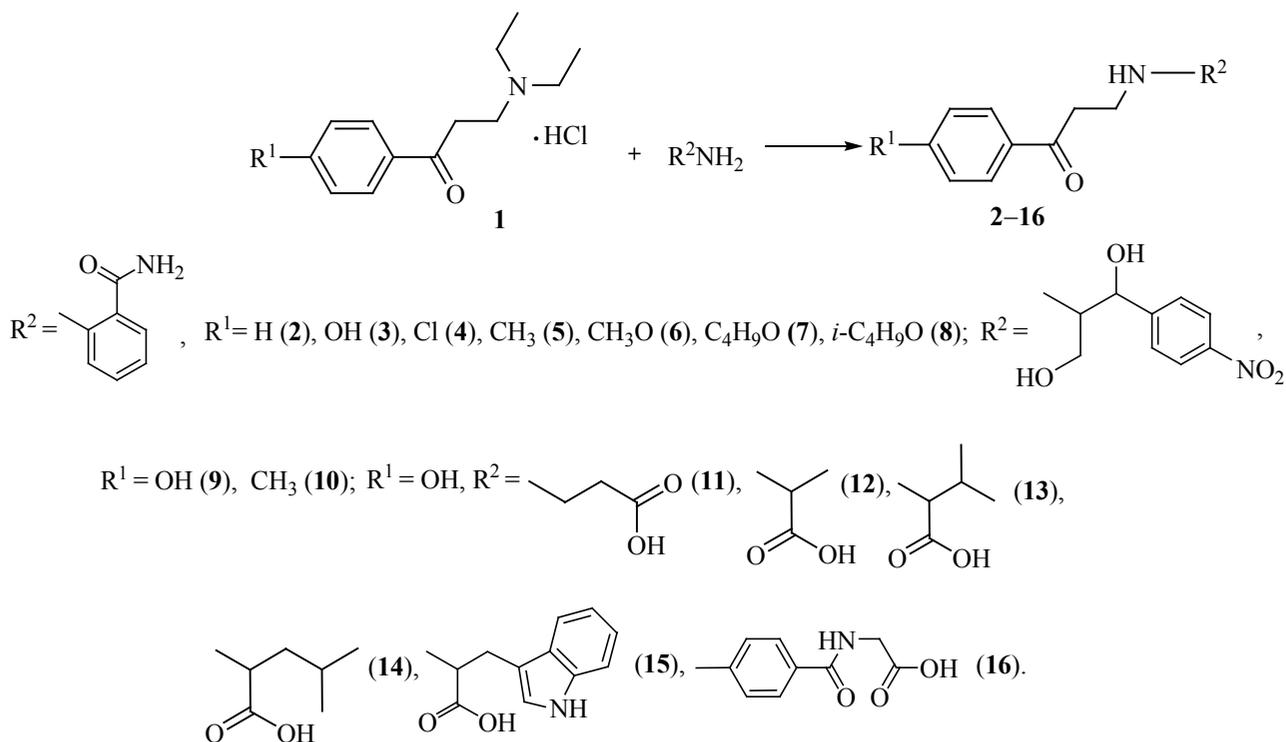
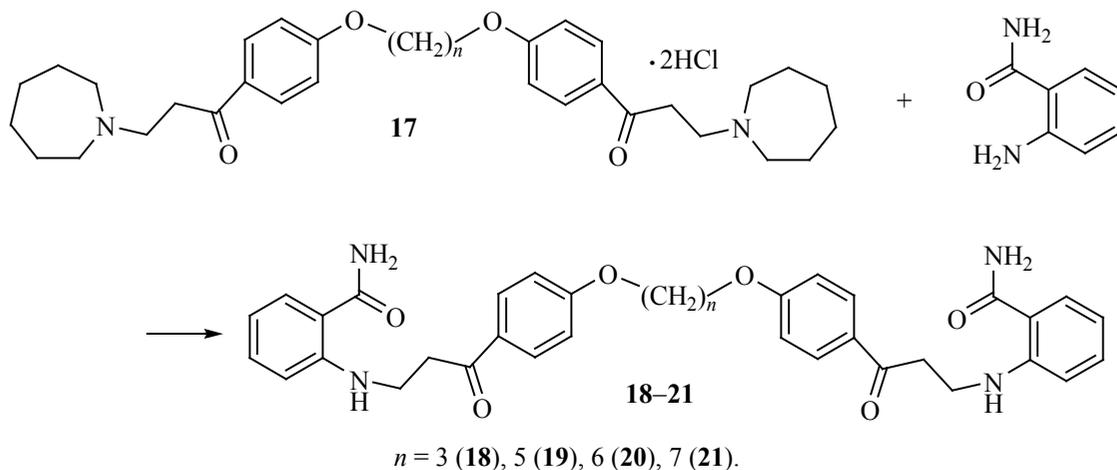


Схема 2.



DL-триптофан, *n*-аминогиппуровая кислота) и получены соответствующие β-аминокетоны **2–16** (схема 1).

Взаимодействие дигидрохлоридов 3-(азепан-1-ил)-1-(4-{{ω-[4-(3-азепан-1-илпропионил)фенокси]-алкокси}фенил)пропан-1-онов **17** с 2-аминобен-

замидом приводит к продуктам N-алкилирования аминогруппы последнего, а именно, к 2,2'-{1,ω-алкандиилбис[окси-4,1-фенилен(3-оксо-3,1-пропандиил)имино]}бисбензамидам **18–21** (схема 2). Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C и ИК спектроскопии.

Таблица 1. Влияние исследованных соединений на дезаминирование серотонина МАО бычьего мозга *in vitro*^a

№	Ингибирование активности МАО, %			p
	0.5 мкмоль/мл	1.0 мкмоль/мл	5.0 мкмоль/мл	
2	14	56±2.2	80±2.4	<0.05
4	24	74±2.2	82±3.6	<0.05
5	11	58±1.6	80±2.6	<0.05
6	28	70±2.0	84±3.6	<0.05
7	50±2.8	76±2.8	88±4.0	<0.05
8	22	58±2.2	84±2.8	<0.05
9	18	63±2.0	82±3.2	<0.05
10	32	68±2.2	84±3.8	<0.05
13	12	49±1.4	78±1.2	<0.05
16	20	63±1.8	80±2.8	<0.05
Контроль	54±5.8	86±6.0		

^a За 100% принята интенсивность дезаминирования серотонина в контрольных пробах. Контроль – 1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (индопан) [4].

Нами изучена анти-МАО активность соединений **2–16** и **18–21**. Исследования показали, что соединения **4, 6, 7** в концентрации 1.0 мкмоль/мл проявили значительную анти-МАО активность, угнетая дезаминирование серотонина на 74, 70, 76% соответственно (табл. 1). Указанные соединения в концентрации 0.5 мкмоль/мл проявили слабую анти-МАО активность, а в концентрации 5.0 мкмоль/м наблюдалось существенное угнетение дезаминирования серотонина на 82, 84, 88% соответственно. Остальные соединения либо оказывают слабое анти-МАО действие (**2, 5, 8–10, 13, 16**), либо неактивны (**3, 11, 12–14, 15**), в том числе все бис-β-аминокетоны **18–21**. Соединение **7** проявляет высокую анти-МАО активность в концентрациях 1.0 и 5.0 мкмоль/мл (76±2.8 и 88±4.0% соответственно, рис. 1).

Таким образом, из всех синтезированных соединений 2-{[3-(4-бутоксифенил)-3-оксипропил]-амино}бензамид **7** проявляет высокую анти-МАО активность и в дальнейшем может рассматриваться как потенциальный медицинский препарат для лечения и профилактики депрессивных заболеваний.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры образцов снимали на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спек-

трометре Mercury-300 Varian (300 и 75 МГц соответственно) в системе растворителей ДМСО-*d*₆-CCl₄; внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определяли на приборе Voetius.

Гидрохлориды исходных β-аминокетонов **1** получали по методике [7].

Общая методика синтеза β-аминокетонов 2–16. Смесь 0.005 моль соединения **1**, 0.005 моль амина (аминокислоты), 5 мл этанола и 5 мл воды кипятили 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Дигидрохлориды 3-(азепан-1-ил)-1-(4-{ω-[4-(3-азепан-1-илпропионил)фенокси]алкокси}фенил)-пропан-1-онов **17** получали по методике [8].

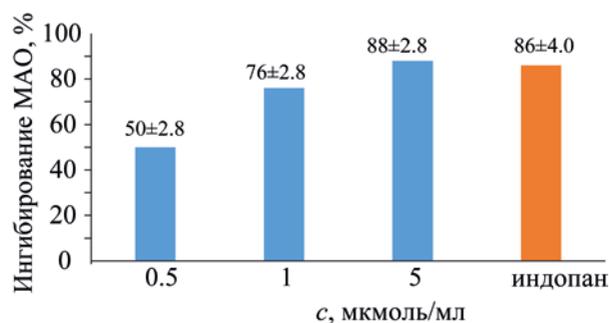


Рис. 1. Влияние соединения **7** на угнетение МАО-активности в разных концентрациях в процентном отношении к контролю (индопан).

2-[(3-Оксо-3-фенилпропил)амино]бензамид (2). Выход 56%, т. пл. 163–164°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3380, 3340, 3175 (NH, NH₂), 1682, 1657 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.31 т (2H, COCH₂, *J* 6.8 Гц), 3.56 т (2H, NCH₂, *J* 6.8 Гц), 6.51 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.8, 7.1, 1.0 Гц), 6.70 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 1.0 Гц), 6.75 уш. с (1H, CONH₂), 7.23 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 7.1, 1.5 Гц), 7.43–7.49 м (2H, H^{*n*}, C₆H₅), 7.53–7.58 м (1H, H^{*n*}, C₆H₅), 7.58 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.8, 1.5 Гц), 7.53 уш. с (1H, CONH₂), 7.94–7.98 м (1H, H^{*o*}, C₆H₅), 8.23 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_{C} , м. д.: 37.3 (CH₂), 37.5 (CH₂), 110.4 (CH), 113.6 (CH), 114.0 (C), 127.6 (2CH), 128.0 (2CH), 128.9 (CH), 132.0 (CH), 132.4 (CH), 136.4 (C), 149.3 (C), 171.2 (CONH₂), 197.3 (C=O). Найдено, %: C 71.55; H 6.15; N 10.39. C₁₆H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: C 71.62; H 6.01; N 10.44.

2-[[3-(4-Гидроксифенил)-3-оксопропил]амино]бензамид (3). Выход 52%, т. пл. 216–217°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3412, 3339 (NH, NH₂), 3260 (OH), 1657 (C=O, кетон), 1619 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.20 т (2H, COCH₂, *J* 6.8 Гц), 3.51 т (2H, CH₂NH, *J* 6.8 Гц), 6.49 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.8, 7.2, 1.0 Гц), 6.68 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 1.0 Гц), 6.75 уш. с (1H, NH), 6.77–6.82 м (2H, C₆H₄OH), 7.21 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 7.2, 1.6 Гц), 7.50 уш. с (1H, CONH₂), 7.55 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.8, 1.6 Гц), 7.78–7.83 м (2H, C₆H₄OH), 8.20 уш. с (1H, CONH₂), 9.92 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_{C} , м. д.: 36.9 (CH₂), 37.6 (CH₂), 110.3 (CH), 113.5 (CH), 113.9 (C), 114.8 (2CH), 128.0 (C), 128.9 (CH), 129.9 (2CH), 132.0 (CH), 149.4 (C), 162.0 (C), 171.2 (CONH₂), 195.5 (C=O). Найдено, %: C 67.65; H 5.58; N 9.92. C₁₆H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: C 67.59; H 5.67; N 9.85.

2-[[3-Оксо-3-(4-хлорфенил)пропил]амино]бензамид (4). Выход 48%, т. пл. 165–166°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3379, 3345, 3176 (NH, NH₂), 1684 (C=O, кетон), 1658 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.30 т (2H, COCH₂, *J* 6.8 Гц), 3.55 т (2H, CH₂NH, *J* 6.8 Гц), 6.50 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.9, 7.2, 0.9 Гц), 6.69 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 0.9 Гц), 7.22 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 7.2, 1.6 Гц), 7.43–7.47 м (2H, C₆H₄Cl), 7.56 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.9, 1.6 Гц), 7.95–7.99 м (2H, C₆H₄Cl), 6.5 – 8.5 оч.ш (NH и NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ_{C} , м. д.: 37.3 (CH₂), 37.5 (CH₂), 110.4 (CH), 113.7 (CH), 114.0 (C),

128.2 (2CH), 128.9 (CH), 129.3 (2CH), 131.9 (CH), 134.9 (C), 138.3 (C), 149.2 (C), 171.2 (CONH₂), 196.3 (C=O). Найдено, %: C 63.56; H 5.12; N 9.18. C₁₆H₁₅ClN₂O₂. Вычислено, %: C 63.47; H 4.99; N 9.25.

2-[[3-(4-Метилфенил)-3-оксопропил]амино]бензамид (5). Выход 71%, т. пл. 189–190°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3416, 3367, 3198 (NH, NH₂), 1679 (C=O, кетон), 1632 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.42 с (3H, CH₃), 3.28 т (2H, COCH₂, *J* 6.9 Гц), 3.54 т (2H, NCH₂, *J* 6.9 Гц), 6.50 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.9, 7.1, 1.0 Гц), 6.69 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 1.0 Гц), 6.71 уш. с (1H, CONH₂), 7.22 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 7.1, 1.6 Гц), 7.21–7.27 м (2H, C₆H₄CH₃), 7.49 уш. с (1H, CONH₂), 7.56 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.9, 1.6 Гц), 7.84–7.88 м (1H, C₆H₄CH₃), 8.10 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_{C} , м. д.: 21.0 (CH₃), 37.3 (CH₂), 37.4 (CH₂), 110.4 (CH), 113.6 (CH), 114.0 (C), 127.7 (2CH), 128.6 (2CH), 128.9 (CH), 131.9 (CH), 134.0 (C), 136.4 (C), 142.7 (C), 149.2 (C), 171.1 (CONH₂), 196.7 (C=O). Найдено, %: C 72.25; H 6.51; N 10.00. C₁₇H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: C 72.32; H 6.43; N 9.92.

2-[[3-(4-Метоксифенил)-3-оксопропил]амино]бензамид (6). Выход 55%, т. пл. 140–141°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3392, 3337, 3192 (NH, NH₂), 1672 (CO, кетон), 1658 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.24 т (2H, COCH₂, *J* 6.9 Гц), 3.53 т (2H, NHCH₂, *J* 6.9 Гц), 6.50 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.9, 7.1, 1.0 Гц), 6.69 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 1.0 Гц), 6.72 уш. с (1H, NH), 6.91–6.96 м (2H, C₆H₄OCH₃), 7.22 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 7.1, 1.5 Гц), 7.53 уш. с (1H, CONH₂), 7.56 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.9, 1.5 Гц), 7.90–7.95 м (1H, C₆H₄OCH₃), 8.20 уш. с (1H, CONH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 37.1 (CH₂), 37.5 (CH₂), 54.9 (OCH₃), 110.3 (CH), 113.2 (2CH), 113.5 (CH), 113.9 (C), 128.9 (CH), 129.4 (C), 129.8 (2CH), 131.9 (CH), 149.3 (C), 162.8 (C), 171.2 (CONH₂), 195.7 (C=O). Найдено, %: C 68.50; H 6.11; N 9.32. C₁₇H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: C 68.44; H 6.08; N 9.39.

2-[[3-(4-Бутоксифенил)-3-оксопропил]амино]бензамид (7). Выход 85%, т. пл. 139–140°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3390, 3185 (NH, NH₂), 1683 (C=O, кетон), 1640 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.00 т (3H, CH₃, *J* 7.4 Гц), 1.45–1.57 м (2H, CH₂CH₃), 1.72–1.82 м (2H, CH₂C₂H₅), 3.24 т (2H,

COCH₂, *J* 6.9 Гц), 3.53 т (2H, NHCH₂, *J* 6.9 Гц), 6.50 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.9, 7.1, 1.0 Гц), 6.69 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 1.0 Гц), 6.69 уш. с (1H, NH), 6.88–6.93 м (2H, C₆H₄OBu), 7.22 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 7.1, 1.6 Гц), 7.51 уш. с (1H, CONH₂), 7.56 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.9, 1.6 Гц), 7.89–7.94 м (2H, C₆H₄OBu), 8.25 уш. с (1H, CONH₂). Найдено, %: С 70.61; Н 7.02; N 8.28. C₂₀H₂₄N₂O₃. Вычислено, %: С 70.56; Н 7.11; N 8.23.

2-{[3-(4-Изобутилоксибензил)-3-оксопропил]амино}бензамид (8). Выход 35%, т. пл. 154–155°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3386, 3194 (NH, NH₂), 1685 (C=O, кетон), 1637 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.05 д (6H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 2.00–2.18 м (1H, CHMe₂), 3.25 т (2H, COCH₂, *J* 6.9 Гц), 3.53 т (2H, NHCH₂, *J* 6.9 Гц), 3.80 д (2H, OCH₂, *J* 6.5 Гц), 6.51 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.9, 7.2, 1.1 Гц), 6.70 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 1.1 Гц), 6.73 уш. с (1H, CONH₂), 6.89–6.94 м (2H, C₆H₄O), 7.22 д. д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 8.4, 7.2, 1.6 Гц), 7.51 уш. с (2H, CONH₂ и NH), 7.56 д. д (1H, C₆H₄NH, *J* 7.9, 1.6 Гц), 7.89–7.94 м (2H, C₆H₄O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 18.7 (2CH₃), 27.6 (CH), 37.0 (CH₂), 38.9 (CH₂), 73.7 (OCH₂), 110.5 (CH), 113.6 (2CH), 113.7 (CH), 114.1 (C), 128.9 (CH), 129.3 (C), 129.7 (2CH), 131.9 (CH), 149.1 (C), 162.4 (C), 171.1 (CONH₂), 195.5 (C=O). Найдено, %: С 70.48; Н 7.06; N 8.18. C₂₀H₂₄N₂O₃. Вычислено, %: С 70.56; Н 7.11; N 8.23.

3-{[2-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]амино}-1-(4-гидроксибензил)-пропан-1-он (9). Выход 50%, т. пл. 120–121°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3370–3330 (NH и OH), 1645 (C=O), 1509 и 1365 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.60 д. т (1H, NCH, *J* 5.3, 5.1 Гц), 2.68–2.78 м (1H, COCH₂), 2.85–2.99 м (3H, COCH₂ + NCH₂), 3.16 д. д (1H, OCH₂, *J* 11.0, 5.1 Гц), 3.48 д. д (1H, OCH₂, *J* 11.0, 5.1 Гц), 4.10 уш. с (4H, NH + 3OH), 4.68 д (1H, OCH, *J* 5.3 Гц), 6.75–6.80 м (2H, C₆H₄OH), 7.58–7.62 м (2H, C₆H₄NO₂), 7.72–7.77 м (2H, C₆H₄OH), 8.07–8.12 м (2H, C₆H₄NO₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 38.2 (COCH₂), 42.8 (NCH₂), 59.5 (OCH₂), 65.1 (OCH), 70.7 (NCH), 114.8 (2CH), 122.3 (2CH), 127.2 (2CH), 128.1 (C), 129.9 (2CH), 146.2 (C), 151.8 (C), 161.9 (C), 196.5 (C=O). Найдено, %: С 60.08; Н 5.52; N 7.83. C₁₈H₂₀N₂O₆. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.59; N 7.77.

3-{[2-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]амино}-1-(4-метилфенил)пропан-1-он (10). Выход 45%, т. пл. 139–140°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3453, 3355, 3266, 3194 (NH, OH), 1665 (C=O), 1529 и 1377 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.43 с (3H, CH₃), 2.95–3.00 м (1H), 3.05–3.13 м (1H), 3.18–3.35 м (4H), 3.60 д. д (1H, OCH₂, *J* 12.0, 4.1 Гц), 4.89 д (1H, OCH, *J* 7.0 Гц), 5.70 уш. с (3H, NH и 2OH), 7.24–7.29 м (2H, C₆H₄Me), 7.67–7.72 м (2H, C₆H₄NO₂), 7.81–7.85 м (2H, C₆H₄Me), 8.12–8.16 м (2H, C₆H₄NO₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.0 (CH₃), 36.4 (COCH₂), 42.1 (NCH₂), 57.9 (OCH₂), 64.9 (NCH), 69.8 (OCH), 122.5 (2CH), 127.6 (2CH), 127.7 (2CH), 128.7 (2CH), 133.8 (C), 142.9 (C), 146.5 (C), 150.1 (C), 196.8 (C=O). Найдено, %: С 63.74; Н 6.11; N 7.87. C₁₉H₂₂N₂O₅. Вычислено, %: С 63.67; Н 6.19; N 7.82.

N-[3-(4-Гидроксибензил)-3-оксопропил]- β -аланин (11). Выход 64%, т. пл. 205–206°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3425 (OH), 3050 (NH⁺), 1657 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.68 т (2H, COCH₂, *J* 6.8 Гц), 3.20 уш. т (2H, COCH₂, *J* 6.8 Гц), 3.25–3.38 м [4H, N(CH₂)₂], 6.80–6.85 м (2H, C₆H₄), 7.79–7.84 м (2H, C₆H₄), 8.78 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 30.1 (CH₂), 33.6 (CH₂), 42.5 (NCH₂), 43.0 (NCH₂), 115.2 (2CH), 127.3 (C), 130.3 (2CH), 162.7 (C), 171.5 (COOH), 194.5 (C=O). Найдено, %: С 60.68; Н 6.41; N 5.84. C₁₂H₁₅NO₄. Вычислено, %: С 60.75; Н 6.37; N 5.90.

N-[3-(4-Гидроксибензил)-3-оксопропил]- α -аланин (12). Выход 72%, т. пл. 209–211°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3340 (OH), 3115 (NH⁺), 1673 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.51 д (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 3.26–3.41 м [4H, N(CH₂)₂], 3.97 к (1H, CH, *J* 7.2 Гц), 6.79–6.84 м (2H, C₆H₄), 7.76–7.81 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.3 (CH₃), 34.1 (CH₂), 40.8 (NCH₂), 55.1 (NCH), 115.4 (2CH), 127.5 (C), 130.4 (2CH), 162.9 (C), 170.8 (COOH), 194.5 (C=O). Найдено, %: С 60.80; Н 6.31; N 5.86. C₁₂H₁₅NO₄. Вычислено, %: С 60.75; Н 6.37; N 5.90.

N-[3-(4-Гидроксибензил)-3-оксопропил]валлин (13). Выход 58%, т. пл. 219–221°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3325 (OH), 3075 (NH⁺), 1666 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.01 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 1.11 д (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 2.28–2.38 м (1H, CHMe₂), 3.28–3.42 м (4H, CH₂), 3.85 д (1H, NCH, *J* 3.8 Гц), 6.85–6.90 м (2H, C₆H₄), 7.77–7.82 м (2H,

C_6H_4), 13.61 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 16.9 (CH_3), 19.1 (CH_3), 28.5 (CH), 33.7 (CH_2), 42.2 (NCH_2), 64.9 (NCH), 115.2 (2CH), 127.4, 130.3 (2CH), 162.7, 169.0 (COOH), 194.2 (C=O). Найдено, %: C 63.49; H 7.14; N 5.32. $C_{14}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: C 63.38; H 7.22; N 5.28.

N-[3-(4-Гидроксифенил)-3-оксопропил]-D-лейцин (14). Выход 64%, т. пл. 213–215°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3176 (OH), 3080–3075 (NH^+), 1662 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.87 д (3H, J 6.3 Гц) и 0.89 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 1.36–1.57 м (2H, CH_2CH_2), 1.78 септет (1H, $CHMe_2$, J 6.3 Гц), 2.94–3.13 м (2H, $COCH_2$), 3.16–3.26 м (2H, NCH_2), 3.58 уш. с (2H, NH и COOH), 6.84–6.89 м (2H, C_6H_4), 7.80–7.85 м (2H, C_6H_4), 10.47 уш. с (1H, OH). Найдено, %: C 64.60; H 7.51; N 5.09. $C_{15}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: C 64.50; H 7.58; N 5.01.

N-[3-(4-Гидроксифенил)-3-оксопропил] триптофан (15). Выход 58%, т. пл. 210–211°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3425 (NH индол), 3405 (OH), 3050 (NH^+), 1666 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.95–3.02 м (1H), 3.07–3.21 м (4H) и 3.28 д.д (1H, CH_2 , J 15.3, 5.5 Гц), 3.62 д. д (1H, CH, J 6.9, 5.5 Гц), 4.51 уш. с (3H, NH, OH + COOH), 6.83–6.88 м (2H, C_6H_4OH), 6.96 д. д. д (1H, C_6H_4 , J 7.8, 7.0, 1.1 Гц), 7.06 д. д. д (1H, C_6H_4 , J 8.0, 7.0, 1.1 Гц), 7.25 д (1H, =CH, J 2.4 Гц), 7.34 уш. д (1H, C_6H_4 , J 8.2 Гц), 7.59 уш. д (1H, C_6H_4 , J 7.9 Гц), 7.71–7.76 м (2H, C_6H_4OH), 10.93 уш. д (1H, NH, J 2.4 Гц). Найдено, %: C 68.25; H 5.64; N 7.89. $C_{20}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 68.17; H 5.72; N 7.95.

N-({4-[3-(4-Гидроксифенил)-3-оксопропил]амино}бензоил)глицин (16). Выход 48%, т. пл. 192–195°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3445 (NH, аром.), 3379 (NH, амид), 3350 (OH), 1734 (COOH), 1661 (C=O, кетон), 1606 (C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.20 т (2H, $COCH_2$, J 6.5 Гц), 3.42 т. д (2H, $NHCH_2CH_2CO$, J 6.5, 5.4 Гц), 3.84 д (2H, CH_2COOH , J 5.8 Гц), 6.17 уш. т (1H, CH_2CH_2NH , J 5.4 Гц), 6.56–6.61 м (2H, C_6H_4), 6.82–6.87 м (2H, C_6H_4), 7.61–7.66 м (2H, C_6H_4), 7.82–7.87 м (2H, C_6H_4), 8.28 уш. т (1H, CONH, J 5.8 Гц), 10.30 уш. с (1H, OH). Найдено, %: C 63.22; H 5.35; N 8.14. $C_{18}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: C 63.15; H 5.30; N 8.18.

Общая методика синтеза бис- β -аминокетон 18–21. Смесь 0.005 моль соединения **1**, 1.4 г (0.01 моль) 2-аминобензамида, 7 мл этанола и 7 мл

воды кипятили 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси этанол–диметилформамид, 1:1.

2,2'-{1,3-Пропандиилбис[окси-4,1-фенилен(3-оксо-3,1-пропандиил)имино]}бисбензамид (18). Выход 99%, т. пл. 258–260°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3366, 3190 (NH, NH_2), 1677 (C=O, кетон), 1637 (C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.22 квинтет (2H, β - CH_2 , J 6.2 Гц), 3.26 т (4H, $COCH_2$, J 6.5 Гц), 3.47 т. д (4H, NCH_2 , J 6.5, 5.7 Гц), 4.24 т (4H, α - CH_2 , J 6.2 Гц), 6.52 д. д. д (2H, C_6H_4NH , J 7.8, 7.1, 1.0 Гц), 6.72 д. д (2H, C_6H_4NH , J 8.4, 1.0 Гц), 7.03–7.08 м (4H, C_6H_4O), 7.05 уш. с (2H, $CONH_2$), 7.27 д. д (2H, C_6H_4NH , J 8.4, 7.1, 1.5 Гц), 7.57 д. д (2H, C_6H_4NH , J 7.8, 1.5 Гц), 7.73 уш. с (2H, $CONH_2$), 7.93–7.98 м (4H, C_6H_4O), 8.14 т (2H, NH, J 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 28.3 (CH_2), 37.2 (2 CH_2), 37.5 (2 CH_2), 64.5 (2 OCH_2), 110.8 (2CH), 113.8 (2CH), 114.1 (2C), 114.3 (4CH), 129.0 (2CH), 129.6 (2C), 130.2 (4CH), 132.5 (2CH), 149.4 (2C), 162.3 (2C), 171.4 (2 $CONH_2$), 197.0 (2C=O). Найдено, %: C 70.01; H 5.92; N 9.27. $C_{35}H_{36}N_4O_6$. Вычислено, %: C 69.06; H 5.96; N 9.20.

2,2'-{1,5-Пентандиилбис[окси-4,1-фенилен(3-оксо-3,1-пропандиил)имино]}бисбензамид (19). Выход 72%, т. пл. 217–219°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3418, 3199 (NH, NH_2), 1684 (C=O, кетон), 1633 (C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.52–1.63 м (2H, γ - CH_2), 1.76–1.86 м (4H, β - CH_2), 3.26 т (4H, $COCH_2$, J 6.5 Гц), 3.47 т. д (4H, NCH_2 , J 6.5, 5.7 Гц), 4.09 т (4H, OCH_2 , J 6.3 Гц), 6.52 д. д. д (2H, C_6H_4NH , J 7.9, 7.1, 1.0 Гц), 6.72 д. д (2H, C_6H_4NH , J 8.4, 1.0 Гц), 7.00–7.05 м (4H, C_6H_4O), 7.03 уш. с (2H, $CONH_2$), 7.27 д. д. д (2H, C_6H_4NH , J 8.4, 7.1, 1.5 Гц), 7.58 д.д (2H, C_6H_4NH , J 7.9, 1.5 Гц), 7.73 уш. с (2H, $CONH_2$), 7.92–7.97 м (4H, C_6H_4O), 8.14 т (2H, NH, J 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 22.0 (CH_2), 28.1 (2 CH_2), 37.2 (2 CH_2), 37.6 (2 CH_2), 67.7 (2 OCH_2), 110.8 (2CH), 113.8 (2CH), 114.1 (2C), 114.2 (4CH), 129.0 (2CH), 129.4 (2C), 130.2 (4CH), 132.5 (2CH), 149.4 (2C), 162.5 (2C), 171.4 (2 $CONH_2$), 196.9 (2C=O). Найдено, %: C 69.71; H 6.38; N 8.86. $C_{37}H_{40}N_4O_6$. Вычислено, %: C 69.79; H 6.33; N 8.80.

2,2'-{1,6-Гександиилбис[окси-4,1-фенилен(3-оксо-3,1-пропандиил)имино]}бисбензамид (20). Выход 65%, т. пл. 212–215°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3422, 3193 (NH, NH_2), 1681 (C=O, кетон),

1637 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.42–1.57 м (4H, $\gamma\text{-CH}_2$), 1.69–1.85 м (4H, $\beta\text{-CH}_2$), 3.27 уш. с (4H, COCH_2), 3.42–3.52 м (4H, NCH_2), 4.06 уш. т (4H, $\alpha\text{-CH}_2$, J 6.4 Гц), 6.51 уш. т (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J 7.9 Гц), 6.71 уш. д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J 8.4 Гц), 6.95–7.00 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 7.01 уш. с (2H, CONH_2), 7.18–7.34 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 7.57 уш. д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J 7.9 Гц), 7.72 уш. с (2H, CONH_2), 7.91–7.96 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 8.15 уш. с (2H, NH). Найдено, %: С 70.05; Н 6.48; N 8.68. $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 70.13; Н 6.51; N 8.61.

2,2'-{1,7-Гептандиилбис[окси-4,1-фенилен(3-оксо-3,1-пропандиил)имино]}бисбензамид (21). Выход 84%, т. пл. 173–174°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3421, 3202 (NH, NH_2), 1684 (C=O, кетон), 1633 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.37–1.49 м (6H, $\gamma\text{-CH}_2 + \delta\text{-CH}_2$), 1.69–1.79 м (4H, $\beta\text{-CH}_2$), 3.26 т (4H, COCH_2 , J 6.5 Гц), 3.47 т. д (4H, NCH_2 , J 6.5, 5.6 Гц), 4.06 т (4H, $\alpha\text{-CH}_2$, J 6.4 Гц), 6.52 д. д. д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J 7.8, 7.1, 1.0 Гц), 6.72 д. д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J 8.4, 1.0 Гц), 6.99–7.04 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 7.02 уш. с (2H, CONH_2), 7.27 д. д. д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J 8.4, 7.1, 1.5 Гц), 7.58 д. д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, J 7.8, 1.5 Гц), 7.74 уш. с (2H, CONH_2), 7.91–7.96 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 8.14 т (2H, NH, J 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 25.3 (2CH_2), 28.33 (CH_2), 28.37 (2CH_2), 37.2 (2CH_2), 37.6 (2CH_2), 67.8 (2OCH_2), 110.8 (2CH), 113.8 (2CH), 114.1 (2C), 114.2 (4CH), 129.0 (2CH), 129.4 (2C), 130.2 (4CH), 132.5 (2CH), 149.4 (2C), 162.6 (2C), 171.4 (2CONH_2), 196.9 (2C=O). Найдено, %: С 70.56; Н 6.75; N 8.38. $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 70.46; Н 6.67; N 8.43.

Источником моноаминоксидазы (МАО) служил 50%-ный гомогенат бычьего мозга, который получали гомогенизированием мозга в стеклянном гомогенизаторе с равным количеством (по массе) 2.5%-ного раствора аркопал [9]. В полученном гомогенате определяли активность МАО. Опытные пробы состояли из 0.2 мл гомогената, 0.18 мл раствора исследуемого соединения и 0.18 мл раствора субстрата. Объем пробы доводили до 1.8 мл 0.1 М раствором Na–К фосфатного буфера до pH 7.4. В качестве субстрата использовали серотонин креатинин сульфат моногидрат, который добавляли к пробам после 30-минутной реинкубации фермента с исследуемым веществом при комнатной температуре. Насыщали кислородом, выдерживая

5 мин при 37°C в атмосфере кислорода. Реакцию останавливали, добавляя 0.2 мл 50%-ной трихлоруксусной кислоты. Осадок белка отделяли центрифугированием (3000 об/мин). Количество амиака в надосадочной жидкости определяли после отгонки в течение 24 ч с последующей обработкой отгона реактивом Несслера и фотометрированием на фотометре-нефелометре ФЭК-56-2. Каждое соединение испытывали в 3 опытах. Полученные результаты обработаны по методу Graph Pad Instat.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Агабабян Асмик Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3812-0433>

Исаханян Ануш Усиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1713-4908>

Паносян Генрик Агавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Тумаджян А.Е., Акопян Р.А., Аристакесян С.А. // Хим.-фарм. ж. 2009. Т. 43. № 1. С. 14; Agababyan A.G., Gevorgyan G.A., Tumadzhyan A.E., Akopyan R.A., Aristakesyan S.A. // Pharm. Chem. J. 2009. Vol. 43. P. 13. doi 10.1007/s11094-009-0239-6
2. Папоян О.А., Агабабян А.Г., Мелконян М.А., Геворгян Г.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Малакян М.Г., Вардеванян Л.А. // Глобус Науки. 2010. № 9. С. 51.
3. Геворгян Г.А., Хачванкян Г.Ю., Агабабян А.Г., Акопян Н.З., Паносян Г.А., Малакян М.Г. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 2. С. 328; Gevorgyan G.A., Khachvankyan G.Y., Agababyan A.G., Akopyan N.Z., Panosyan G.A., Malakyan M.G. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 2. P. 342. doi 10.1134/S1070363217020311
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 96, 851.
5. Жогло Е.Н. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пятигорск, 2013.

6. Манвелян Э.А., Сыса В.Ю., Кодониди И.П., Оганесян Э.Т., Бандура А.Ф., Сочнев В.С. Мед. вестн. Северного Кавказа 2014. Т. 9. № 4. С. 379. doi 10.14300/mnnc.2014.09107
7. Авакян А.П. // Хим. ж. Арм. 2007. Т. 60. № 1. С. 128.
8. Геворгян Г.А., Авакян А.П., Агабабян А.Г., Акопьян Н.З., Маркарян Т.А., Паносян Г.А. Хим. ж. Арм. 2013. Т. 66. № 4. С. 597.
9. Горькин В.З. Методы, основанные на измерении освобожденного аммиака. М., 1981. С. 34.

Synthesis and Anti-MAO Activity of Alkylation Products of 2-Aminobenzamide, 2-Amino-1-(4-nitrophenyl)propane-1,3-diol, and Some Amino Acids with Mono- and Bis- β -aminoketones

N. Z. Akopyan^a, A. G. Agababyan^{a,*}, Z. A. Ovasyan^a, A. U. Isakhanyan^a, A. S. Grigoryan^a, K. G. Navoyan^a, G. V. Gasparyan^a, and G. A. Panosyan^a

^aScientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: hasagababyan@gmail.com

Received February 22, 2022; revised February 22, 2022; accepted March 18, 2022

Reactions of substituted 3-(diethylamino)propan-1-ones hydrochlorides with 2-aminobenzamide, 2-amino-1-(4-nitrophenyl)propane-1,3-diol and some amino acids afforded the corresponding β -amino-ketones. 2,2'-{1, ω -alkane-diylbis[oxy-4,1-phenylene(3-oxo-3,1-propanediyl)imino]}bisbenzamides were synthesized in the same way. Anti-MAO activity of the synthesized compounds was studied.

Keywords: β -aminoketones, bis- β -amino ketones, alkylation, 2-aminobenzamide, amino acids, 2-amino-1-(4-nitrophenyl)propane-1,3-diol, anti-MAO activity