

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, №2, 2011 Химический журнал Армении

УДК 541-471.1.

СИНТЕЗ N-ДИАРИЛ (АРИЛ) ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 1-ФЕНИЛ-ЦИКЛОПЕНТАН-1- И 4-ФЕНИЛТЕТРАГИДРОПИРАН-4-МЕТИЛАМИНОВ И НЕКОТОРЫХ ИХ ЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

Ж. С. АРУСТАМЯН, Р. С. БАЛАЯН, Р. Э. МАРКАРЯН, Г. Г. МКРЯН,
Т. О. АСАТРЯН и Э. А. МАРКАРЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
Факс: (374-10)28-83-37 E-mail: NARA 54 @ mail.ru

Поступило 27 X 2010

Взаимодействием замещенных 1-фенилциклопентан-1 и 4-фенилтетрагидропиран-4- метиламинов с 6-галогензамещенными 4-фенилхроман-2-онами получен ряд амидов. Конденсацией вышеупомянутых аминов и 4-спирозамещенных-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов с хлорангидридами 2-алкокси-5-бромбензойных кислот получены соответствующие N-замещенные амиды.

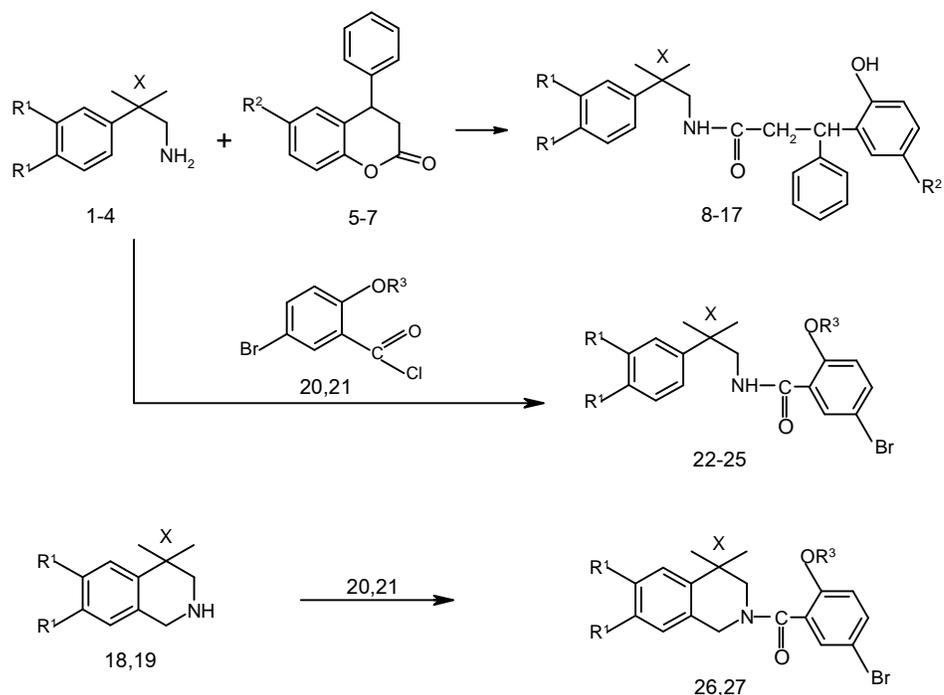
Изучена антиаритмическая активность полученных соединений.

Библ. ссылок 9.

Результаты исследований, проводимых нами ранее, свидетельствуют об антиаритмической активности производных диарилпропионовых кислот [1,2].

В продолжение исследований в этой области нами осуществлен синтез ряда амидов **8-17**, замещенных 1-фенилциклопентан-1 и 4-фенилтетрагидропиран-4-метиламинов (**1-4**). Кислотная часть этих амидов представлена как диарильными, так и арильными фрагментами, в которых сочетаются галоген-, гидроксигруппы и алкоксигруппы.

Конденсацией эквимольных количеств аминов **1-4** [3,4] как с незамещенным хроман-2-оном (**5**) ($R^2=H$) [5], так и с 6-бром-, хлорзамещенными хроман-2-онами (**6,7**) [2-6] в толуоле получены амиды **8-17**, сочетающие в своей структуре гидроксигруппу с указанными заместителями.



8. $R^1=H$, $R^2=H$, $X=(CH_2)_4$; **13.** $R^1=H$, $R^2=H$, $X=(CH_2CH_2)_2O$; **9.** $R^1=H$, $R^2=Br$, $X=(CH_2)_4$; **14.** $R^1=H$, $R^2=Br$, $X=(CH_2CH_2)_2O$; **10.** $R^1=H$, $R^2=Cl$, $X=(CH_2)_4$; **15.** $R^1=H$, $R^2=Cl$, $X=(CH_2CH_2)_2O$; **11.** $R^1=CH_3O$, $R^2=Br$, $X=(CH_2)_4$; **16.** $R^1=CH_3O$, $R^2=Br$, $X=(CH_2CH_2)_2O$; **12.** $R^1=CH_3O$, $R^2=Cl$, $X=(CH_2)_4$; **17.** $R^1=CH_3O$, $R^2=Cl$, $X=(CH_2CH_2)_2O$; **22.** $R^1=H$, $R^3=CH_3$, $X=(CH_2)_4$; **25.** $R^1=H$, $R^3=C_2H_5$, $X=(CH_2CH_2)_2O$; **23.** $R^1=CH_3O$, $R^3=CH_3$, $X=(CH_2)_4$; **26.** $R^1=CH_3O$, $R^3=CH_3$, $X=(CH_2)_4$; **24.** $R^1=H$, $R^3=CH_3$, $X=(CH_2CH_2)_2O$; **27.** $R^1=CH_3O$, $R^3=C_2H_5$, $X=(CH_2CH_2)_2O$.

Конденсацией аминов **1-4** и тетрагидроизохинолинов (ТГИ) **18,19** с хлорангидридами 2-алкокси-5-бромбензойных кислот (**20,21**) в бензоле и в присутствии пиридина получены амиды **22-25** и их циклические аналоги **26,27**, соответственно. Синтезированные соединения перекристаллизованы из эфира.

Строение полученных амидов подтверждено данными ИК-, ЯМР¹H- и масс-спектров, чистота проверена хроматографически.

Изучено действие полученных соединений на хлоридкальциевой модели аритмии у белых крыс обоего пола массой 180-220 г в дозе 5 мг/кг при внутривенном введении [7-9]. Эксперименты показали, что среди изученных веществ только соединение **22** проявило слабую антиаритмическую активность, снижая гибель животных от фибрилляции желудочков сердца (в контрольных опытах) с 90 до 66,7%.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР¹H — на “Varian Mercury-300” в DMSO-d₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры сняты на спектрометре “MX-1321 A” с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник (ЭУ, 70 эВ). ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системе бензол – ацетон, 4:1. Проявитель – пары йода.

3-(2-Гидроксифенил)-N-[(фенилциклопентил)-метил]-3-фенилпропанами́д (8). Смесь из 2.1 г (0.012 моля) фенилциклопентилметиламина (1) и 2.2 г (0.01 моля) хроманона 5 в 50 мл толуола кипятят 12 ч. По охлаждении кристаллизацией выделяют амид 8, промывая его на фильтре гексаном. Выход 2.6 г (66.3 %), т.пл. 151-152°C. R_f 0.6. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1595 (C=C аром.); 1640 (C=O); 3390 (NH); 3100-3200 (ОН фен.). Найдено, %: С 81.35; Н 7.32; N 3.33. C₂₇H₂₉NO₂. Вычислено, %: С 81.20; Н 7.27; N 3.51. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.52-1.73 (м, 8H, C₅H₈); 2.75 (д, 2H, J = 8.0, CH₂CO); 3.19 (д, 2H, J = 6.4, CH₂N); 4.74 (т, 1H, J = 8.0, CH); 6.65 (т.д., 1H, J₁ = 7.5, J₂ = 1.2, C₆H₄); 6.72 (д.д., 1H, J₁ = 8.0, J₂ = 1.2, C₆H₄); 6.86 (т, 1H, J = 6.4, NH); 6.92 (т.д., 1H, J₁ = 7.8, J₂ = 1.8, C₆H₄); 7.05-7.35 (м, 11H, C₆H₅ и C₆H₄); 9,22 (с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-N-[(фенилциклопентил)-метил]-3-фенилпропанами́д (9) получен аналогично амиду 8 из 2.1 г (0.012 моля) амина 1 и 3.0 г (0.01 моля) хроманона 6. Выход 3.8 г (80.0%), т.пл.188-190°C. R_f 0.48. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C аром.); 1630 (C=O); 3150 (NH); 3100-3200 (ОН фен.). Найдено, %: С 67.65; Н 6.01; N 3.07. C₂₇H₂₈BrNO₂. Вычислено, %: С 67.78; Н 5.86; N 2.93. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.53-1.74 (м, 8H, C₅H₈); 2.71 (д.д., 1H, J₁ = 14.2, J₂ = 8.0); 2.74 (д.д., 1H, J₁ = 14.2, J₂ = 8.0, CH₂CO); 3.16 (д, 2H, J = 6.2, CH₂N); 4.74 (т, 1H, J = 8.2, CH); 6.72 (д, 1H, J = 8.6, C₆H₃); 6.91 (д.д., 1H, J₁ = 8.6, J₂ = 2.5, C₆H₃); 6.92 (т, 1H, J = 6.5, NH); 7.05 (д, 1H, J = 2.5, C₆H₃); 7.08-7.25 (м, 10H, C₆H₅); 9.30 (с, 1H, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-N-[(фенилциклопентил)-метил]-3-фенилпропанами́д (10) получен аналогично амиду 8 из 2.1 г (0.012 моля) амина 1 и 2.6 г (0.01 моля) хроманона 7. Выход 3.37 г (78.0 %), т.пл.178-180°C. R_f 0.52. Найдено, %: С 74.48; Н 6.51; N 3.05. C₂₇H₂₈ClNO₂. Вычислено, %: С 74.74; Н 6.46; N 3.23. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.50-1.75 (м, 8H, C₅H₈); 2.72 (д.д., 1H, J₁ = 14.5, J₂ = 8.2) и 2.75 (д.д., 1H, J₁ = 14.5, J₂ = 7.8, CH₂CO); 3.17 (д, 2H, J = 6.3, CH₂N); 4.76 (д.д., 1H, J₁ = 8.2, J₂ = 7.8, CH); 6.73 (д, 1H, J = 8.5, C₆H₃); 6.90 (д.д., 1H, J₁ = 8.5, J₂ = 2.6, C₆H₃); 6.90 (т, 1H, J = 6.3, NH); 7.04 (д, 1H, J = 2.6, C₆H₃); 7.08-7.23 (м, 10H, C₆H₅); 9.28 (с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-N-[1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил]метил]-3-фенилпропанами́д (11) получен аналогично амиду 8 из 2.4 г

(0.012 моля) амина **2** и 3.0 г (0.01 моля) хроманона **6**. Выход 3.5 г (63.3 %), т.пл.158-160°C. R_f 0.49. Найдено, %: С 64.79; Н 6.09; N 2.48. С₂₉Н₃₂ВrNO₄. Вычислено, %: С 64.68; Н 5.95; N 2.60. Спектр ЯМР¹Н, δ, м.д., Гц: 1.51-1.72 (м, 8Н, С₅Н₈); 2.74 (д, 2Н, J= 8.0, СН₂СО); 3.14 (д.д., 1Н, J₁= 13.5, J₂= 6.1) и 3.17 (д.д., 1Н, J₁= 13.5, J₂= 6.1, СН₂Н); 3.77 (с, 3Н, ОСН₃); 3.78 (с, 3Н, ОСН₃); 4.75 (т, 1Н, J= 8.0, СН); 6.59-6.77 (м, 4Н, С₆Н₃); 6.92 (т, 1Н, J= 6.1, NH); 7.03 (д.д., 1Н, J₁= 8.5, J₂= 2.5, С₆Н₃); 7.11 (м, 1Н, С₆Н₅); 7.16 (д, 1Н, J= 2.5, С₆Н₃); 7.19-7.23 (м, 4Н, С₆Н₅); 9.36 (с, 1Н, ОН).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-N-[1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил]метил]-3-фенилпропанами́д (12) получен аналогично амиду **8** из 2.4 г (0.012 моля) амина **2** и 2.6 г (0.01 моля) хроманона **7**. Выход 3.2 г (64.7 %), т.пл.176-177°C. R_f 0.51. Найдено, %: С 70.42; Н 6.71; N 2.91. С₂₉Н₃₂ClNO₄. Вычислено, %: С 70.51; Н 6.48; N 2.84. Спектр ЯМР¹Н, δ, м.д., Гц: 1.52-1.72 (м, 8Н, С₅Н₈); 2.71 (д.д., 1Н, J₁= 14.6, J₂= 8.0) и 2.76 (д.д., 1Н, J₁= 14.6, J₂= 8.0, СН₂СО); 3.16 (д, 2Н, J= 6.3, СН₂Н); 3.78 (с, 3Н, ОСН₃); 3.79 (с, 3Н, ОСН₃); 4.77 (т, 1Н, J= 8.0, СН); 6.58-6.84 (м, 6Н, С₆Н₃О и С₆Н₃Cl); 6.90 (т, 1Н, J= 6.3, NH); 7.06-7.23 (м, 5Н, С₆Н₅); 8.97 (с, 1Н, ОН).

3-(2-Гидроксифенил)-N-[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-3-фенилпропанами́д (13). Смесь из 2.0 г (0.012 моля) амина **3** и 2.2 г (0.01 моля) хроманона **5** в 50 мл толуола кипятят 12 ч. Обработка аналогично амиду **8**. Выход 2.4 г (60.0 %), т.пл. 167-168°C. R_f 0.55. Найдено, %: С 77.85; Н 6.58; N 3.21. С₂₇Н₂₉NO₃. Вычислено, %: С 78.07; Н 6.99; N 3.37. Спектр ЯМР¹Н, δ, м.д., Гц: 1.58 (м, 2Н) и 1.72 (м, 2Н, α,α¹-СН₂ С₅Н₈О); 2.75 (д, 2Н, J= 8.0, СН₂СО); 3.17(д.д., 1Н, J₁= 13.5, J₂= 6.3) и 3.21 (д.д., 1Н, J₁= 13.5, J₂= 6.3, СН₂Н); 3.30 (м, 2Н) и 3.58 (м, 2Н, β,β¹-СН₂ С₅Н₈О); 4.77 (т, 1Н, J= 8.0, СН); 6.69 (т.д., 1Н, J₁= 7.4, J₂= 1.1, С₆Н₄); 6.74 (д.д., 1Н, J₁= 8.0, J₂= 1.1, С₆Н₄); 6.88 (т, 1Н, J= 6.3, NH); 6.93 (т.д., 1Н, J₁= 7.7, J₂= 1.7, С₆Н₄); 7.03-7.31 (м, 11Н, С₆Н₅ и С₆Н₄); 8.99 (с, 1Н, ОН).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-N-[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-3-фенилпропанами́д (14) получен аналогично амиду **8** из 2.0 г (0.012 моля) амина **3** и 3.0 г (0.01 моля) хроманона **6**. Выход 2.7 г (55.0 %), т.пл.201-202°C. R_f 0.51. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1640 (С=О); 3350 (NH); 3150-3200 (ОН). Найдено, %: С 65.27; Н 5.38; N 2.63. С₂₇Н₂₈ВrNO₃. Вычислено, %: С 65.59; Н 5.67; N 2.83. Спектр ЯМР¹Н, δ, м.д., Гц: 1.54 (м, 2Н) и 1.72 (м, 2Н, α,α¹-СН₂ С₅Н₈О); 2.78 (д, 2Н, J= 8.0, СН₂СО); 3.18 (д.д., 1Н, J₁= 13.5, J₂= 6.4) и 3.22 (д.д., 1Н, J₁= 13.5, J₂= 6.4, СН₂Н); 3.33 (м, 2Н) и 3.58 (м, 2Н, β,β¹-СН₂ С₅Н₈О); 4.76 (т, 1Н, J= 8.0, СН); 6.71 (д, 1Н, J= 8.5, С₆Н₃); 6.88 (д.д., 1Н, J₁= 8.5, J₂= 2.5, С₆Н₃); 6.91 (т, 1Н, J= 6.2, NH); 7.07 (д, 1Н, J= 2.5, С₆Н₃); 7.10-7.25 (м, 10Н, С₆Н₅); 9.32 (с, 1Н, ОН).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-N-[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-3-фенилпропанами́д (15) получен аналогично амиду **8** из 2.0 г (0.012 моля) амина **3** и 2.6 г (0.01 моля) хроманона **7**. Выход 2.8 г (62.4 %),

т.пл. 182-183°C. R_f 0.53. Найдено, %: С 71.95; Н 6.07; N 3.25. С₂₇Н₂₈ClNO₃. Вычислено, %: С 72.08; Н 6.23; N 3.11. Спектр ЯМР¹Н, δ, м.д., Гц: 1.58 (м, 2Н) и 1.74 (м, 2Н, α,α¹-CH₂ C₅H₈O); 2.75 (д, 2Н, J = 8.0, CH₂CO); 3.21 (д, 2Н, J = 6.3, CH₂N); 3.32 (м, 2Н); 3.59 (м, 2Н, β,β¹-CH₂ C₅H₈O); 4.76 (т, 1Н, J = 8.0, CH); 6.74 (д, 1Н, J = 8.5, C₆H₃); 6.91 (д.д., 1Н, J₁ = 8.5, J₂ = 2.6, C₆H₃); 6.96 (т, 1Н, J = 6.3, NH); 7.06 (д, 1Н, J = 2.6, C₆H₃); 7.08-7.32 (м, 10Н, C₆H₅); 9.29 (с, 1Н, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-N-[(тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2Н-пиран-4-ил)метил]-3-фенилпропанамид (16) получен аналогично амиду **8** из 2.6 г (0.012 моля) амина **4** и 3.0 г (0.01 моля) хроманона **6**. Выход 2.4 г (44.3%), т.пл.187-188°C. R_f 0.46. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1610 (C=C аром.); 1640 (C=O); 3350 (NH); 3150-3200 (ОН фено.). Найдено, %: С 62.61; Н 5.68; N 2.44. С₂₉Н₃₂BrNO₅. Вычислено, %: С 62.82; Н 5.77; N 2.53. Спектр ЯМР¹Н, δ, м.д., Гц: 1.54 (м, 2Н) и 1.71 (м, 2Н, α,α¹-CH₂ C₅H₈O); 2.75 (д, 2Н, J = 8.0, CH₂CO); 3.19 (дд, 1Н, J₁ = 13.5, J₂ = 6.4) и 3.23 (д.д., 1Н, J₁ = 13.5, J₂ = 6.4, CH₂N); 3.35 (м, 2Н) и 3.58 (м, 2Н, β,β¹-CH₂ C₅H₈O); 3.79 (с, 3Н, ОСН₃); 3.80 (с, 3Н, ОСН₃); 4.75 (т, 1Н, J = 8.0 CH); 6.60 (дд, 1Н, J₁ = 8.4, J₂ = 2.0, C₆H₃); 6.69 (д, 1Н, J = 8.6, C₆H₃); 6.72 (д, 1Н, J = 2.0, C₆H₃); 6.80 (д, 1Н, J = 8.4, C₆H₃); 6.91 (т, 1Н, J = 6.4, NH); 7.04 (дд, 1Н, J₁ = 8.5, J₂ = 2.4, C₆H₃); 7.08-7.25 (м, 5Н, C₆H₅); 7.17 (д, 1Н, J = 2.4, C₆H₃); 9.35 (с, 1Н, OH).

3-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-N-[(тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2Н-пиран-4-ил)метил]-3-фенилпропанамид (17) получен аналогично амиду **8** из 2.6 г (0.012 моля) амина **4** и 2.6 г (0.01 моля) хроманона **7**. Выход 2.5 г (50.0 %), т.пл. 195-196°C. R_f 0.47. Найдено, %: С 68.05; Н 6.21; N 2.68. С₂₉Н₃₂ClNO₅. Вычислено, %: С 68.30; Н 6.28; N 2.74. Спектр ЯМР¹Н, δ, м.д., Гц: 1.55 (м, 2Н) и 1.70 (м, 2Н, α,α¹-CH₂ C₅H₈O); 2.75 (д, 2Н, J = 8.0, CH₂CO); 3.17 (дд, 1Н, J₁ = 13.6, J₂ = 6.4) и 3.22 (д.д., 1Н, J₁ = 13.6, J₂ = 6.4, CH₂N); 3.34 (м, 2Н) и 3.57 (м, 2Н, β,β¹-CH₂ C₅H₈O); 3.79 (с, 6Н, 2ОСН₃); 4.75 (т, 1Н, J = 8.0, CH); 6.58-6.82 (м, 4Н, Н_{аром.}); 6.91 (дд, 1Н, J₁ = 8.5, J₂ = 2.5, C₆H₃); 6.96 (т, 1Н, J = 6.4, NH); 7.05 (д, 1Н, J = 2.5, C₆H₃); 7.07-7.24 (м, 5Н, C₆H₅); 9.33 (с, 1Н, OH).

5-Бром-2-метокси-N-[(1фенил)циклопентилметил]бензамид(22). К смеси 1.75 г (0.01 моля) амина **1** и 0.8 г (0.01 моля) безводного пиридина в 60 мл абс. бензола прикапывают при перемешивании 2.5 г (0.01 моля) хлорангидрида 5-бром-2-метоксибензойной кислоты (**20**) в 50 мл абс. бензола. Кипятят при перемешивании 5 ч. По охлаждении прибавляют к реакционной смеси 5 % раствор соляной кислоты до рН 2. Отделяют слои, бензольный слой промывают 50 мл воды, затем 5 % раствором соды и снова водой до нейтральной реакции. Отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из эфира. Выход 2.4 г (62.5 %), т.пл.98-99°C. R_f 0.61. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1600 (C=C аром.); 1640 (C=O); 3380 (NH). Найдено, %: С 61.92; Н 5.49; N 3.37. С₂₀Н₂₂BrNO₂. Вычислено, %: С 61.85; Н 5.67; N 3.61.

Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.51-1.74 (м, 8H, C₅H₈); 3.62 (с, 3H, OCH₃); 3.64 (д, 2H, $J = 6.3$, CH₂N); 6.72 (д, 1H, $J = 8.7$, C₆H₃); 6.88 (дд, 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.7$, C₆H₃); 7.04 (д, 1H, $J = 2.7$, C₆H₃); 7.22-7.41 (м, 5H, C₆H₅); 7.45 (т, 1H, $J = 6.2$, NH).

5-Бром-2-метокси-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]бензамид (23) получен аналогично амиду **22** из 2.4 г (0.01 моля) амина **2** и 2.5 г (0.01 моля) хлорангидрида **20**. Выход 2.4 г (54.4 %), т.пл. 94-95°C. R_f 0.52. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1580 (C=C аром.); 1640 (C=O); 3250 (NH). Найдено, %: C 58.78; H 5.61; N 2.99. C₂₂H₂₆BrNO₄. Вычислено, %: C 58.93; H 5.80; N 3.13. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.60-1.82 (м, 8H, C₅H₈); 3.63 (д, 2H, $J = 6.2$, CH₂N); 3.67 (с, 6H, 2OCH₃); 3.75 (с, 3H, OCH₃); 6.55-6.80 (м, 4H, H_{аром.}); 6.89 (дд, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.4$, C₆H₃); 6.95 (т, 1H, $J = 6.4$, NH); 7.02 (д, 1H, $J = 2.4$, C₆H₃).

5-Бром-2-метокси-N-[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)метил]бензамид (24) получен аналогично амиду **22** из 1.9 г (0.01 моля) амина **3** и 2.5 г (0.01 моля) хлорангидрида **2**. Выход 3.2 г (80.0 %), т.пл. 99-100°C. R_f 0.58. Найдено, %: C 59.21; H 5.40; N 3.21. C₂₀H₂₂BrNO₃. Вычислено, %: C 59.37; H 5.44; N 3.46. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.88 (д.д.д., 2H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 7.5$, $J_3 = 3.4$, α -CH₂ C₅H₈O); 2.06 (д.д.д., 2H, $J_1 = 13.6$, $J_2 = 6.7$, $J_3 = 3.3$, α^1 -CH₂ C₅H₈O); 3.52 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 7.4$, $J_3 = 3.3$, β -CH₂ C₅H₈O); 3.63 (с, 3H, OCH₃); 3.65 (д, 2H, $J = 6.2$, CH₂); 3.76 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 6.7$, $J_3 = 3.3$, β^1 -CH₂ C₅H₈O); 6.95 (д, 1H, $J = 8.8$, C₆H₃); 7.26 (м, 1H) и 7.35-7.43 (м, 4H, C₆H₅); 7.44 (т, 1H, $J = 6.2$, NH); 7.49 (д.д., 1H, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 2.7$, C₆H₃); 8.00 (д, 1H, $J = 2.7$, C₆H₃).

5-Бром-2-этокси-N-[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)метил]бензамид (25) получен аналогично амиду **22** из 1.9 г (0.01 моля) амина **3** и 2.6 г (0.01 моля) хлорангидрида 5-бром-2-этоксibenзойной кислоты (**21**). Выход 2.5 г (60.0 %), т.пл. 94-95°C. R_f 0.52. Найдено, %: C 60.11; H 5.25; N 3.17. C₂₁H₂₄BrNO₃. Вычислено, %: C 60.28; H 5.74; N 3.35. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.05 (т, 3H, $J = 7.0$, CH₃); 1.89 (д.д.д., 2H, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.5$, $J_3 = 3.5$, α -CH₂ C₅H₈O); 2.03 (д.д.д., 2H, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 6.7$, $J_3 = 3.5$, α^1 -CH₂ C₅H₈O); 3.52 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 7.5$, $J_3 = 3.5$, β -CH₂ C₅H₈O); 3.68 (д, 2H, $J = 6.3$, CH₂N); 3.77 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 6.7$, $J_3 = 3.5$, β^1 -CH₂ C₅H₈O); 3.98 (к, 2H, $J = 7.0$, OCH₂); 6.91 (д, 1H, $J = 8.8$, C₆H₃); 7.22 (м, 1H) и 7.30-7.38 (м, 4H, C₆H₅); 7.46 (д.д., 1H, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 2.7$, C₆H₃); 7.59 (т, 1H, $J = 6.3$, NH); 8.04 (д, 1H, $J = 2.7$, C₆H₃).

2-N-(5-Бром-2-метокси)-бензамидо-6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин (26) получен аналогично амиду **22** из 2.5 г (0.01 моля) ТГИ **18** и 2.5 г (0.01 моля) хлорангидрида **20**. Выход 3.5 г (76.3 %), т.пл. 141-142°C. R_f 0.42. Найдено, %: C 59.87; H 5.37; N 2.98. C₂₃H₂₆BrNO₄. Вычислено, %: C 60.00; H 5.65; N 3.04. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 461 [M+H]⁺ (100), 381 (12), 262 (76), 246 (44), 218 (47), 191 (15). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: 1.66-1.91 (м, 8H, C₅H₈); 3.68 (с, 2H,

$\text{NCH}_2\text{C}_5\text{H}_8$), 3.79 (с, 6H, 2OCH_3); 3.80 (с, 3H, OCH_3); 3.85 (с, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2$); 6.65 (с, 1H, C_6H_2), 6.75 (с, 1H, C_6H_2); 6.95 (д, 1H, $J = 8.5$, C_6H_3); 7.26 (д, д., 1H, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 2.5$, C_6H_3); 7.49 (д, 1H, $J = 2.5$, C_6H_3).

2-N-(5-Бром-2-этокси)-бензамидо-6,7-диметокси-4-спиро-4¹(тетрагидропиран)-ил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (27) получен аналогично амиду **22** из 2.6 г (0.01 моля) ТГИ **19** и 2.6 г (0.01 моля) хлорангидрида **21**. Выход 2.4 г (48.3 %), т.пл. 158-159°C. Rf 0.44. Найдено, %: С 58.61; Н 5.68; N 2.71. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrNO}_5$. Вычислено, %: С 58.77; Н 5.71; N 2.86. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (76), 263 (23), 230 (11), 202 (13). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.07 (т, 3H, $J = 7.2$, CH_3); 1.53 (м, 2H) и 1.72 (м, 2H, $\alpha, \alpha^1\text{-CH}_2\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$); 3.35 (м, 2H) и 3.57 (м, 2H, $\beta, \beta^1\text{-CH}_2\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$); 3.65 (с, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$); 3.80 (с, 6H, 2OCH_3); 3.84 (с, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_2$); 3.97 (к, 2H, $J = 7.1$, OCH_2); 6.45 (с, 1H, C_6H_2), 6.65 (с, 1H, C_6H_2); 6.86 (д, 1H, $J = 8.4$, C_6H_3); 7.12 (д, д., 1H, $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.4$, C_6H_3); 7.45 (д, 1H, $J = 2.4$, C_6H_3).

1-ՖԵՆԻԼՅԻԿԼՈՊԵՆՏԱՆ-1- ԵՎ 4-ՖԵՆԻԼՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆ-4- ՄԵԹԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ N-ԴԻԱՐԻԼ (ԱՐԻԼ) ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՄԻՂՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՈՐՈՇ ՑԻԿԼԻԿ ՆՄԱՆԱԿՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ճ. Ս. ԱՌՈՒՍՏԱՄՅԱՆ, Ռ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ, Գ. Գ. ՄԿՐՅԱՆ, Տ. Հ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

Տեղակալված 1-ֆենիլցիկլոպենտան-1- և 4-ֆենիլտետրահիդրոպիրան-4- մեթիլամինների և հալոգեն տեղակալված 4-ֆենիլքրոման-2-ոնների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են մի շարք ամիդներ:

Վերոհիշյալ ամիդների և 4-սպիրոտեղակալված-6,7-դիմեթօքսի-1,2,3,4- տետրահիդրո-իզոքինոլինների փոխազդեցությամբ 2-ալկօքսի-5-բրոմֆենոլայական թթուների քլորանհիդրիդների հետ սինթեզված են համապատասխան ամիդներ:

Ուսումնասիրվել են ամիդների հակաառիթմիկ հատկությունները:

SYNTHESIS OF N-DIARYL (ARYL) SUBSTITUTED AMIDES OF 1-PHENYLCYCLOPENTAN-1- AND 4-PHENYLTETRAHYDROPIRAN-4-METHYLAMINES AND THEIR CYCLIC ANALOGS

Zh. S. ARUSTAMYAN, R. S. BALAYAN, R. E. MARKARYAN, G. G. MKRYAN, T. H. ASATRYAN and E. A. MARKARYAN

The Scientific and Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: NARA54@mail.ru

A series of new amides have been synthesized by interaction of substituted 1-phenylcyclopentane-1- and 4-phenyltetrahydropyran-4-methylamines with 6-halogensubstituted 4-phenylchroman-2-ons. By condensation of the above-mentioned amines and 4-spiro-substituted-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines with acid

chlorides of 2-alkoxy-5-bromobenzoic acids corresponding amides have been synthesized.

The antiarrhythmic properties of the synthesized compounds were studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Балаян Р.С., Асатрян Т. О., Маркарян К.Ж., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2004, т. 57, №4, с. 83.
- [2] Англ. пат. 1541197, 1979. Бюлл. изобр. №41 (1979).
- [3] *Мнджоян А.Л., Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Марашян Э.С.* // ХГС, 1971, №5, с. 638.
- [4] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К.Ж.* // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №7, с. 592.
- [5] *Балаян Р.С., Маркарян Э.А.* // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №8, с. 673.
- [6] *Балаян Р.С., Маркарян Э.А., Хачатрян А.Г.* // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, №4, с.125.
- [7] *Каверина Н.В., Бердяев С.Ю., Кищук Е.П., Пасхина О.Е.* / В сб. "Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ" М., 2000, с. 209.
- [8] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж. С., Аветисян С.В., Маркарян К.Ж., Асатрян Т.О.* // Хим.-фарм. ж., 2000, т. 34, №12, с.5.
- [9] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Аветисян С.В., Маркарян Р.Э., Маркарян К.Ж.* // Хим.-фарм. ж., 2006, т. 40, №7, с.16.