

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК.547.833.3+547.435

СИНТЕЗ РЯДА N-[(ТЕТРАГИДРО-4-ФЕНИЛ-2Н-ПИРАН-4-ИЛ) МЕТИЛ]-N¹-ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ДИАМИДОВ ЯНТАРНОЙ И МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТ

Ж. С. АРУСТАМЯН¹, Р. Э. МАРКАРЯН¹, Т. О. АСАТРЯН¹,
А. С. ЦАТИНЯН¹, Э. А. ШИРИНЯН¹, Н. С. МИНАСЯН² и Э. А. МАРКАРЯН¹

¹ 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: NARA54@mail.ru

² Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 7 VI 2012

Конденсацией 4-фенилтетрагидропиран-4-метиламина с янтарным и малеиновым ангидридами получены соответствующие 4-N-[(тетрагидро-4-фенил -2Н-пиран-4-ил) метиламидо]замещенные янтарная и малеиновая кислоты. Взаимодействием этих амидокислот с рядом первичных аминов синтезированы N-[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N¹-функционально замещенные диамиды янтарной и малеиновой кислот с целью изучения их действия на сердечно-сосудистую систему.

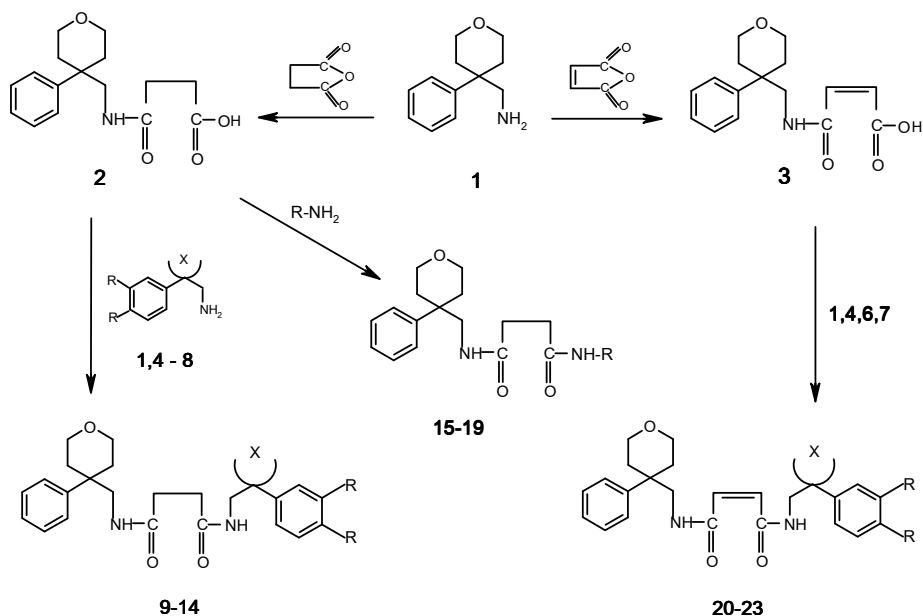
Установлено, что полученные соединения обладают слабо выраженными антиаритмическими и адренергическими свойствами.

Библ. ссылок 14.

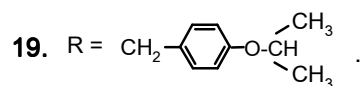
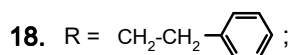
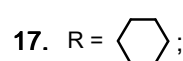
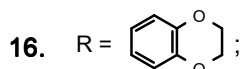
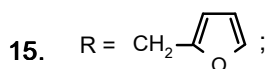
Большое число соединений, содержащих амидную группу, входит в состав многих лекарственных средств, обладающих широким диапазоном фармакологического действия [1-3]. В продолжение ранее проведенных исследований по синтезу и изучению веществ сердечно-сосудистого действия в ряду арилалкиламинов, арилалкиламидов, амидоэфиров и аминокамидов, содержащих тетрагидропирановый заместитель [4], нами осуществлен синтез как амидокислот, так и ряда диамидов ян-

тарной и малеиновой кислот на основе 4-фенилтетрагидропиран-4-метиламина (**1**), полученного восстановлением соответствующего нитрила [8]. Синтез упомянутых диамидов осуществлен исходя из амидокислот **2**, **3**. Этот путь синтеза позволяет получить как смешанные, так и симметричные диамиды кислот и может быть использован для получения широкого класса диамидов.

Конденсацией эквимольных количеств амина **1** с янтарным ангидридом в среде этилацетата получена 4-N-[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метиламидо]янтарная кислота (**2**), а с малеиновым ангидридом – соответствующая амидомалеиновая кислота (**3**) с выходами порядка 70%.



9,20. X=(CH₂CH₂)₂O, R=H; **4,10,21.** X=(CH₂)₄, R=H; **5,11.** X=(CH₂)₅, R=H; **6,12,22.** X=(CH₂CH₂)₂O, R=CH₃O; **7,13,23.** X=(CH₂)₄, R=CH₃O; **8,14.** X=(CH₂)₅, R=CH₃O;



Взаимодействием амидокислоты **2** с 50% избытком первичных аминов получены N-[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N'-функционально замещённые диамиды янтарной кислоты (**9-19**). Нами для сравнительной оценки биологических свойств полученных соединений в зависимости от наличия в молекуле двойной связи из амидокислоты **3** синтезированы соответствующие диамиды малеиновой кислоты (**20-23**). В качестве аминов использованы как амин **1**, так и 1-фенилциклопен-

тил-1-метиламин (4) [9], 1-фенилциклогексил-1-метиламин (5) [10], 4-(3,4-диметоксифенил)-2Н-пиран-4-ил-метиламин (6) [4], 1-(3,4-диметоксифенил)-циклопентил-1-метиламин (7) [11], 1-(3,4-диметоксифенил)циклогексил-1-метиламин (8) [12]. Следует отметить, что часть использованных функционально замещенных аминов поставлена фирмой "Aldrich".

Строение полученных соединений и их индивидуальность подтверждены данными ИК- и ЯМР¹H-спектров, чистота проверена хроматографически.

В *in vitro* опытах исследовалась способность синтезированных соединений воздействовать на адренергическую систему и проявлять симпатолитический и адренолитический эффекты [13]. О наличии искомой активности судили по сравнению сократительной реакции семявыносящего протока крыс на трансмуральное электрическое раздражение или на экзогенно вводимый норадреналин ($1 \cdot 10^{-6}$ г/мл) до и после воздействия исследуемых соединений (концентрация 0,05 ммоль/мл).

Выявлено, что синтезированные соединения в изученных дозах не обладают адренергической активностью по тестируемым показателям.

Изучение антиаритмической активности полученных соединений на хлоридкальциевой модели аритмии у белых крыс обоего пола массой 180-220 г [14] показало, что они не проявляют выраженной антиаритмической активности.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet. Avatar. 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР¹H – на "Varian Mercury-300" в DMSO-d₆, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Боэциус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254". Проявитель – пары йода.

4-N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метиламидо]янтарная кислота (2). К 57.3 г (0.3 моля) амина 1 в 100 мл этилацетата добавляют при встряхивании 30.0 г (0.3 моля) янтарного ангидрида. Реакционная смесь разогревается, и масса становится однородной. После нагревания в течение 30 мин при 40-60°C к реакционной массе приливают 100 мл гексана, растирают и фильтруют, промывая осадок на фильтре гексаном. Выход 60.4 г (69.2%), т.пл. 117-119°C (из эфира), R_f 0.52 (бензол-ацетон, 4:1). Найдено, %: С 65.73; Н 7.08; N 4.75. С₁₆H₂₁NO₄. Вычислено, %: С 65.98; Н 7.22; N 4.81. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: [1.84 (ддд, 2Н, J₁ = 14.0, J₂ = 9.0, J₃ = 3.8, CH₂) и 1.99 (м, 2Н, CH₂), C₅H₈O]; [2.26 (м, 2Н) и 2.37 (м, 2Н), COCH₂CH₂CO]; 3.25 (д, 2Н, J = 6.4, NCH₂); [3.41 (ддд, 2Н, J₁ = 11.5, J₂ = 9.0, J₃ = 2.7, OCH₂) и 3.70 (ддд, 2Н, J₁ = 11.5, J₂ = 5.2, J₃ = 3.8, OCH₂), C₅H₈O]; 7.12 (т, 1Н, J = 6.4, NH); [7.18 (м, 1Н) и 7.29-7.33 (м, 4Н), C₆H₅]; 11.76 (ш, 1Н, COOH).

4-N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метиламидо]малеиновая кислота (3) получена аналогично амидокислоте **2** из 38.2 г (0.2 моля) амина **1** и 19.6 г (0.2 моля) малеинового ангидрида. Выход 42.4 г (73.3%), т.пл. 146-147°C (из эфира), R_f 0.51 (бензол-ацетон, 4:1). Найдено, %: С 66.29; Н 6.31; N 4.63. $C_{16}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: С 66.44; Н 6.57; N 4.84. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.89 (ддд, 2Н, $J_1 = 13.9$, $J_2 = 9.3$, $J_3 = 3.7$, CH₂) и 2.09 (м, 2Н, CH₂), C₅H₈O]; 3.42 (д, 2Н, $J = 6.4$, NCH₂); [3.43 (ддд, 2Н, $J_1 = 11.5$, $J_2 = 9.3$, $J_3 = 2.7$, OCH₂) и 3.73 (ддд, 2Н, $J_1 = 11.5$, $J_2 = 5.0$, $J_3 = 3.7$, OCH₂), C₅H₈O]; 6.11 (д, 1Н, $J = 12.8$, =CH); 6.43 (д, 1Н, $J = 12.8$, =CH); [7.21 (м, 1Н) и 7.31-7.35 (м, 4Н), C₆H₅]; 8.82 (т, 1Н, $J = 6.4$, NH); 14.90 (ш, 1Н, COOH).

Общая методика получения N-[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N'-функционально замещённых диамидов янтарной кислоты (9-19). Смесь амидокислоты **2** и соответствующего амина нагревают при встряхивании 30 мин при 80-100°C до гомогенной массы. Затем приливают 50 мл бензола и бензольный раствор промывают 10% раствором едкого натра (30 мл), затем водой до нейтральной реакции. Отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают. ТСХ в системе бензол-ацетон (1:2).

N, N'-Бис[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]сукцинамид (9) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **2** и 2.86 г (0.015 моля) амина **1**. Выход 2.8 г (61.0%), т.пл. 225-228°C (из этанола), R_f 0.47. Найдено, %: С 72.27; Н 7.45; N 5.91. $C_{28}H_{36}N_2O_4$. Вычислено, %: С 72.41; Н 7.76; N 6.03. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3270 и 3089 (NH); 1678 и 1638 (C=O); 1580 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.82 (ддд, 4Н, $J_1 = 14.0$, $J_2 = 9.2$, $J_3 = 3.7$, 2CH₂) и 2.00 (м, 4Н, 2CH₂), C₅H₈O]; 2.21 (с, 4Н, COCH₂CH₂CO); 3.24 (д, 4Н, $J = 6.4$, 2NCH₂); [3.41 (ддд, 4Н, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 9.2$, $J_3 = 2.6$, 2OCH₂) и 3.70 (ддд, 4Н, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 5.1$, $J_3 = 3.7$, 2OCH₂), C₅H₈O]; 7.14-7.21 (м, 4Н, NH и C₆H₅); 7.28-7.34 (м, 8Н, C₆H₅).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N'-[(1-фенилциклопентил)-метил]сукцинамид (10) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **2** и 2.6 г (0.015 моля) амина **4**. Выход 2.45 г (54.5%), т.пл. 172-173°C (из этанола), R_f 0.49. Найдено, %: С 74.81; Н 7.83; N 6.18. $C_{28}H_{36}N_2O_3$. Вычислено, %: С 75.00; Н 8.04; N 6.25. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (NH); 1644 (C=O); 1542 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.60-2.10 (м, 12Н, 6CH₂, C₅H₈ и C₅H₈O); 2.20 (м, 4Н, COCH₂CH₂CO); 3.20 (д, 2Н, $J = 6.5$, NCH₂); 3.31 (д, 2Н, $J = 6.7$, NCH₂); [3.40 (ддд, 2Н, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 9.1$, $J_3 = 2.6$, OCH₂) и 3.68 (ддд, 2Н, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 5.2$, $J_3 = 3.7$, OCH₂), C₅H₈O]; 7.01 (т, 1Н, $J = 6.5$, NH); 7.12 (т, 1Н, $J = 6.7$, NH); 7.18-7.40 (м, 10Н, 2C₆H₅).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N'-[(1-фенилциклогексил)-метил]сукцинамид (11) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **2** и 2.8 г (0.015 моля) амина **5**. Выход 2.1 г (45.3%), т.пл. 169-171°C (из эфира), R_f 0.53. Найдено, %: С 75.11; Н 7.96; N 5.88. $C_{29}H_{38}N_2O_3$. Вычислено, %: С

75.29; Н 8.28; N 6.06. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.24-1.38 (м, 3H), 1.46-1.62 (м, 5H), и 2.00-2.11 (м, 2H), C₅H₁₀]; [1.82 (ддд, 2H, J₁ = 13.6, J₂ = 9.0, J₃ = 3.5, CH₂) и 1.99 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 2.19 (с, 4H, COCH₂CH₂CO); 3.12 (д, 2H, J = 6.3, NCH₂); 3.23 (д, 2H, J = 6.3, NCH₂); [3.40 (м, 2H, OCH₂) и 3.70 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 7.04 (т, 1H, J = 6.3, NH); 7.13 (т, 1H, J = 6.3, NH); [7.18 (м, 2H) и 7.24-7.34 (м, 8H), 2C₆H₅].

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N¹-[(тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2Н-пиран-4-ил)метил]сукцинамид (12) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **2** и 3.76 г (0.015 моля) амина **6**. Выход 2.93 г (55.5%), т.пл. 168-170°C (из эфира), R_f 0.43. Найдено, %: С 68.56; Н 7.38; N 5.02. C₃₀H₄₀N₂O₆. Вычислено, %: С 68.70; Н 7.63; N 5.34. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3282 (NH); 1643 (C=O); 1580, 1520 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.78 (м, 4H, 2CH₂) и 2.06 (м, 4H, 2CH₂), C₅H₈O]; 2.21 (с, 4H, COCH₂CH₂CO); 3.18 (д, 2H, J = 6.4, NCH₂); 3.27 (д, 2H, J = 6.8, NCH₂); [3.43 (м, 4H, 2OCH₂) и 3.70 (м, 4H, 2OCH₂), C₅H₈O]; 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.76-6.85 (м, 3H, C₆H₃); 7.09 (т, 1H, J = 6.4, NH); 7.17 (т, 1H, J = 6.8, NH); [7.22 (м, 1H) и 7.30-7.38 (м, 4H), C₆H₅].

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N¹-[(1-(3,4-диметоксифенил)-циклопентилметил]сукцинамид (13) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **2** и 3.5 г (0.015 моля) амина **7**. Выход 3.26 г (64.0%), т.пл. 134-135°C (из эфира), R_f 0.41. Найдено, %: С 70.08; Н 7.56; N 5.37. C₃₀H₄₀N₂O₅. Вычислено, %: С 70.87; Н 7.87; N 5.51. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3282 (NH); 1642 (C=O); 1555 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.61-1.92 (м, 8H, C₅H₈); [1.84 (м, 2H, CH₂) и 1.99 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 2.20 (с, 4H, COCH₂CH₂CO); 3.21 (д, 2H, J = 6.2, NCH₂); 3.23 (д, 2H, J = 6.2, NCH₂); [3.40 (ддд, 2H, J₁ = 11.5, J₂ = 9.2, J₃ = 2.5, OCH₂) и 3.70 (ддд, 2H, J₁ = 11.5, J₂ = 5.0, J₃ = 3.7, OCH₂), C₅H₈O]; 3.77 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.71-6.77 (м, 2H, H(5,6), C₆H₃); 6.79 (д, 1H, J = 1.7, H(2), C₆H₃); 6.96 (т, 1H, J = 6.2, NH); 7.14-7.21 (м, 2H, NH и C₆H₅); 7.28-7.34 (м, 4H, C₆H₅).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N¹-[(1-(3,4-диметоксифенил)-циклогексилметил]сукцинамид (14) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **2** и 3.7 г (0.015 моля) амина **8**. Выход 2.4 г (46.3%), т.пл. 181-182°C (из гексана), R_f 0.42. Найдено, %: С 71.00; Н 7.86; N 5.21. C₃₁H₄₂N₂O₅. Вычислено, %: С 71.26; Н 8.04; N 5.36. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3286 (NH); 1638 (C=O); 1560, 1520 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.23-1.39 (м, 3H), 1.43-1.60 (м, 5H) и 2.03-2.11 (м, 2H), C₅H₁₀]; [1.78 (ддд, 2H, J₁ = 13.6, J₂ = 9.1, J₃ = 3.6, CH₂) и 1.98 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 2.21 (с, 4H, COCH₂CH₂CO); 3.14 (д, 2H, J = 6.4, NCH₂); 3.21 (д, 2H, J = 6.4, NCH₂); [3.40 (м, 2H, OCH₂) и 3.68 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.72-6.83 (м, 3H, C₆H₃); 6.95 (т, 1H, J = 6.4, NH); 7.18-7.25 (м, 2H, NH и C₆H₅); 7.30-7.38 (м, 4H, C₆H₅).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N'-[фуран-2-ил)метил]-сукцинамид (15) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **2** и 1.45 г (0.015 моля) фурфуриламина. Выход 2.3 г (62.5%), т.пл. 152-153°C (из эфира), R_f 0.52. Найдено, %: С 67.93; Н 6.89; N 7.48. C₂₁H₂₆N₂O₄. Вычислено, %: С 68.11; Н 7.03; N .57. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: [1.82 (м, 2Н, CH₂) и 1.98 (м, 2Н, CH₂), C₅H₈O]; 2.27 (с, 4Н, COCH₂CH₂CO); 3.22 (д, 2Н, J = 6.7, NCH₂); [3.42 (м, 2Н, OCH₂) и 3.64 (м, 2Н, OCH₂), C₅H₈O]; 4.25 (д, 2Н, J = 6.2, NCH₂-Fur.); 6.18 (дд, 1Н, J₁ = 3.2, J₂ = 0.9, Н (3) Fur.); 6.27 (дд, 1Н, J₁ = 3.2, J₂ = 1.9, Н (4) Fur.); [7.10 (м, 1Н) и 7.25-7.32 (м, 4Н), C₆H₅]; 7.39 (дд, 1Н, J₁ = 1.9, J₂ = 0.9, Н (5) Fur.); 7.98 (т, 1Н, J = 6.7, NHCH₂); 8.18 (т, 1Н, J = 6.2, NHCH₂-Fur.).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N'-(2,3-дигидробензо[в][1,4] диоксино-6-ил)сукцинамид (16) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **2** и 2.3 г (0.015 моля) 6-амино-1,4-бензодиоксана. Выход 2.45 г (58.3%), т.пл. 160-162°C (из гексана), R_f 0.43. Найдено, %: С 67.76; Н 6.46; N 6.47. C₂₄H₂₈N₂O₅. Вычислено, %: С 67.92; Н 6.60; N 6.60. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3278, 3100 (NH); 1651 (C=O); 1520 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: [1.85 (м, 2Н, CH₂) и 2.02 (м, 2Н, CH₂), C₅H₈O]; 2.38 (м, 4Н, COCH₂CH₂CO); 3.23 (д, 2Н, J = 6.5, NCH₂); [3.40 (ддд, 2Н, J₁ = 11.5, J₂ = 9.3, J₃ = 2.6, OCH₂) и 3.75 (ддд, 2Н, J₁ = 11.5, J₂ = 5.2, J₃ = 3.5, OCH₂), C₅H₈O]; 4.20 (м, 4Н, OCH₂CH₂O); 6.62-6.71 (м, 3Н, C₆H₃); 7.12 (т, 1Н, J = 6.5, NHCH₂); [7.21 (м, 1Н) и 7.28-7.35 (м, 4Н), C₆H₅]; 9.53 (с, 1Н, NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N'-циклогексилсукцин-амид (17) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **2** и 1.5 г (0.015 моля) циклогексиламина. Выход 2.42 г (65.3%), т.пл. 173-175°C (из эфира), R_f 0.53. Найдено, %: С 70.82; Н 8.46; N 7.41. C₂₂H₃₂N₂O₃. Вычислено, %: С 70.97; Н 8.60; N 7.53. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3286, 3080 (NH); 1668, 1634 (C=O); 1560 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.07-1.39 (м, 5Н, C₆H₁₁); 1.54-1.79 (м, 5Н, C₆H₁₁); [1.83 (ддд, 2Н, J₁ = 14.0, J₂ = 9.1, J₃ = 3.8, CH₂) и 2.00 (м, 2Н, CH₂), C₅H₈O]; 2.24 (с, 4Н, COCH₂CH₂CO); 3.24 (д, 2Н, J = 6.4, NCH₂); 3.41 (ддд, 2Н, J₁ = 11.5, J₂ = 9.2, J₃ = 2.8, OCH₂, C₅H₈O); 3.51 (м, 1Н, NCH); 3.70 (ддд, 2Н, J₁ = 11.5, J₂ = 5.3, J₃ = 3.8, OCH₂, C₅H₈O); [7.17 (м, 1Н) и 7.27-7.33 (м, 4Н), C₆H₅]; 7.21 (т, 1Н, J = 6.4, NHCH₂); 7.36 (т, 1Н, J = 7.9, NHCH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N'-фенилэтилсукцинамид (18) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **2** и 1.8 г (0.015 моля) 2-фенилэтиламина. Выход 2.6 г (67.0%), т.пл. 142-143°C (из гексана), R_f 0.57. Найдено, %: С 72.81; Н 7.46; N 6.83. C₂₄H₃₀N₂O₃. Вычислено, %: С 73.09; Н 7.61; N 7.11. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: [1.77-1.89 (м, 2Н, CH₂) и 1.95-2.04 (м, 2Н, CH₂), C₅H₈O]; 2.25 (м, 4Н, COCH₂CH₂CO); 2.75 (м, 2Н, NHCH₂CH₂); 3.25 (д, 2Н, J = 6.2, NCH₂); 3.40 (ддд, 2Н, J₁ = 11.5, J₂ = 9.3, J₃ = 2.5, OCH₂, C₅H₈O); 3.61 (т, 2Н, J = 6.8, NHCH₂CH₂); 3.70 (ддд,

2H, $J_1 = 11.5$, $J_2 = 5.3$, $J_3 = 3.7$, OCH₂, C₅H₈O); 7.15-7.37 (м, 11H, NH и 2C₆H₅); 7.64 (т, 1H, $J = 6.2$, NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N¹-(4-изопропоксибензил)сукцинамид (19) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **2** и 2.47 г (0.015 моля) 4-изопропоксибензиламина. Выход 2.52 г (57.2%), т.пл. 136-137°C (из эфира), R_f 0.59. Найдено, %: С 71.08; Н 7.65; N 6.23. C₂₆H₃₄N₂O₄. Вычислено, %: С 71.23; Н 7.76; N 6.39. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.29 (д, 6H, $J = 6.0$, 2CH₃); [1.83 (ддд, 2H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 9.1$, $J_3 = 3.6$, CH₂) и 2.00 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 2.30 (м, 4H, COCH₂CH₂CO); 3.24 (д, 2H, $J = 6.3$, NCH₂); [3.40 (ддд, 2H, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 9.1$, $J_3 = 2.4$, OCH₂) и 3.69 (ддд, 2H, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 5.2$, $J_3 = 3.6$, OCH₂), C₅H₈O]; 4.17 (д, 2H, $J = 5.8$, NCH₂-C₆H₅); 4.51 (сп, 1H, $J = 6.0$, OCH); [6.74 (м, 2H) и 7.12 (м, 2H), C₆H₄]; [7.18 (м, 1H) и 7.27-7.33 (м, 4H), C₆H₅]; 7.21 (т, 1H, $J = 6.3$, NHCH₂); 7.99 (т, 1H, $J = 5.8$, NH-CH₂-C₆H₅).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил) метил]-N¹-функционально замещённые диамида малеиновой кислоты (20-23) получены аналогично диамидам янтарной кислоты (**9-19**) из амидокислоты **3** и соответствующего амина. ТСХ проведена в системе бензол-ацетон (1:4).

N, N¹-Бис[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]малеиламид (20) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **3** и 2.86 г (0.015 моля) амина **1**. Выход 2.2 г (47.6%), т.пл. 253-254°C (из этанола), R_f 0.51. Найдено, %: С 72.39; Н 7.08; N 5.92. C₂₈H₃₄N₂O₄. Вычислено, %: С 72.72; Н 7.36; N 6.06. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.86 (ддд, 4H, $J_1 = 14.0$, $J_2 = 9.2$, $J_3 = 3.7$, 2CH₂) и 2.03 (м, 4H, 2CH₂), C₅H₈O]; 3.35 (д, 4H, $J = 6.4$, 2NCH₂); [3.41 (ддд, 4H, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 9.2$, $J_3 = 2.5$, 2OCH₂) и 3.71 (ддд, 4H, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 5.0$, $J_3 = 3.7$, 2OCH₂), C₅H₈O]; 6.79 (с, 2H, HC = CH); [7.18 (м, 2H) и 7.27-7.34 (м, 8H), 2C₆H₅]; 7.80 (т, 2H, $J = 6.4$, 2NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N¹-(1-фенилциклопентил)-метил]малеиламид (21) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **3** и 2.6 г (0.015 моля) амина **4**. Выход 2.76 г (61.3%), т.пл. 251-252°C (из этанола), R_f 0.53. Найдено, %: С 75.06; Н 7.48; N 6.11. C₂₈H₃₄N₂O₃. Вычислено, %: С 75.34; Н 7.62; N 6.28. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.62-2.10 (м, 12H, 6CH₂, C₅H₈ и C₅H₈O); 3.28 (д, 2H, $J = 6.5$, NCH₂); 3.37 (д, 2H, $J = 6.7$, NCH₂); [3.42 (ддд, 2H, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 9.1$, $J_3 = 2.6$, OCH₂) и 3.67 (ддд, 2H, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 5.2$, $J_3 = 3.7$, OCH₂), C₅H₈O]; 6.78 (с, 2H, HC = CH); 7.08-7.38 (м, 10H, 2C₆H₅); 7.62 (т, 1H, $J = 6.5$, NH); 7.73 (т, 1H, $J = 6.7$, NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N¹-(тетрагидро-4-(3,4-диметокси-фенил)-2Н-пиран-4-ил)метил]малеиламид (22) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидокислоты **3** и 3.76 г (0.015 моля) амина **6**. Выход 2.1 г (40.8%), т.пл. 228-230°C (из этанола), R_f 0.43. Найдено, %: С 68.83; Н 6.91; N 5.22. C₃₀H₃₈N₂O₆. Вычислено, %: С 68.97; Н 7.28; N 5.36. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.76-1.90 (м, 4H, 2CH₂) и 1.93-2.07 (м, 4H, 2CH₂), C₅H₈O]; 3.34 (д, 4H, $J = 6.3$, 2NCH₂); [3.36-3.49 (м, 4H, 2OCH₂) и 3.66-3.75

(м, 4H, 2OCH₂), C₅H₈O]; 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 6.78 (с, 2H, HC = CH); 6.77-6.83 (м, 3H, C₆H₃); [7.18 (м, 1H) и 7.27-7.34 (м, 4H), C₆H₅]; 7.73 (т, 1H, J = 6.3, NH); 7.81 (т, 1H, J = 6.3, NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)метил]-N'-[(1-(3,4-диметоксифенил)-циклопентилметил)малеиламид (23)] получен из 2.9 г (0.01 моля) аминдокислоты **3** и 3.5 г (0.015 моля) амина **7**. Выход 2.1 г (41.2%), т.пл. 141-142°C (из эфира), R_f 0.42. Найдено, %: С 71.06; Н 7.38; N 5.28. С₃₀H₃₈N₂O₅. Вычислено, %: С 71.15; Н 7.51; N 5.53. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.64-2.12 (м, 12H, 6CH₂, C₅H₈ и C₅H₈O); 3.27 (д, 2H, J = 6.5, NCH₂); 3.33 (д, 2H, J = 6.8, NCH₂); [3.42 (ддд, 2H, J₁ = 11.5, J₂ = 9.0, J₃ = 2.6, OCH₂) и 3.73 (ддд, 2H, J₁ = 11.5, J₂ = 5.1, J₃ = 3.8, OCH₂), C₅H₈O]; 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 6.76 (с, 2H, HC = CH); 6.78-6.84 (м, 3H, C₆H₃); [7.21 (м, 1H) и 7.27-7.37 (м, 4H), C₆H₅]; 7.44 (т, 1H, J = 6.5, NH); 7.67 (т, 1H, J = 6.8, NH).

ՄԻ ՇԱՐՔ N-[(ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՆ-4-ՖԵՆԻԼ-2H-ՊԻՐԱՆ-4-ԻԼ)ՄԵԹԻԼ]-N'-ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՍԱԹԱԹԹՎԻ և ՄԱԼԵԻՆԱԹԹՎԻ ԴԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍՏԱՄՅԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Տ. Հ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ, Ա. Ս. ԾԱՏԻՆՅԱՆ, Է. Ա. ՇԻՐԻՆՅԱՆ, Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

4-Ֆենիլտետրահիդրոպիրան-4-մեթիլամինի և սաթաթթվի, ինչպես նաև մալեինաթթվի փոխազդեցությամբ ստացվել են համապատասխան 4-N-[(4-ֆենիլտետրահիդրոպիրան-4-մեթիլ)ամիդո]տեղակալված սաթաթթուն և մալեինաթթուն: Վերջիններիս կոնդենսացումով մի շարք ամինների հետ սինթեզվել են N-[(տետրահիդրո-4-ֆենիլ-2H-պիրան-4-իլ)մեթիլ]-N'-ֆունկցիոնալ տեղակալված սաթաթթվի և մալեինաթթվի դիամիդները: Ուսումնասիրվել է սինթեզված նյութերի կենսաբանական ակտիվությունը:

SYNTHESIS OF A NUMBER OF N-[(TETRAHYDRO-4-PHENYL-2H-PYRAN-4-YL)METHYL]-N'-FUNCTIONALLY SUBSTITUTED BISAMIDES OF SUCCINIC AND MALEIC ACIDES

Zh. S. ARUSTAMYAN¹, R. E. MARKARYAN¹, T. H. ASATRYAN¹, A. S. TSATINYAN¹, E. A. SHIRINYAN¹, N. S. MINASYAN² and E. A. MARKARYAN¹

¹ The Scientific 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

² Molecule structure research center
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

By interaction of 4-phenyltetrahydropyran-4-methylamine with succinic and maleic acid anhydrides corresponding 4-N-[(4-phenyltetrahydropyran-4-methyl)amido] substituted succinic and maleic acids have been obtained. The interaction of the latter with a number of primary amines affords N-[(tetrahydro-4-phenyl-2H-pyran-4-

yl)methyl]-N¹-functionally substituted bisamides of succinic and maleic acids. The biological activity of the synthesized compounds was studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007.
- [2] *Лиманский Е.С., Польшгалов Н.Н., Сыропятов Б.Я., Михайловский А.Г., Вахрин М.И.* // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №2, с. 20.
- [3] *Короткий Ю.В., Врынчану Н.А., Максимов Ю.Н., Лозинский М.О.* // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №6, с. 10.
- [4] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К. Ж.* // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №7, с. 592.
- [5] *Маркарян Э.А., Маркарян Р.Э., Арустамян Ж.С., Айрапетян Г.К., Сукасян Р.С., Маркарян К.Ж., Асатрян Т.О.* // Хим.-фарм. ж., 1997, т. 31, №8, с.13.
- [6] *Арустамян Ж.С., Маркарян Э.А., Маркарян К.Ж., Асатрян Т.О., Маркарян Р.Э.* // Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, №3, с. 139.
- [7] *Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Григорян А.В., Маркарян Э. А.* // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №1, с. 97.
- [8] *Eisleb O.* // Ber., 1941, Bd. 74 B, s.1433.
- [9] *Мнджоян А.Л., Цинкер М.Г.* // Арм. хим. ж., 1967, т. 20, №1, с. 20.
- [10] *Wilt J. W., Philip B.H.* // J. Org. Chem., 1959, v. 24, p. 619.
- [11] *Мнджоян А.Л., Маркарян Э. А., Арустамян Ж.С., Марашян Э.С.* // ХГС, 1971, №5, с. 637.
- [12] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С.* // Арм. хим. ж., 1974, т. 27, №9, с. 779.
- [13] *Авакян О.М.* Симпато-адреналовая система. Л., Наука, 1977.
- [14] *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.