

ՆԱՅԱՍՏԱՆԻ ՆԱՆՐԱԴԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Նայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 67, №2-3, 2014 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.533 + 547.574 + 547.811

**СИНТЕЗ 2-[2,2-ДИМЕТИЛ-4-(3-ТРИФТОРМЕТИЛФЕНИЛ)ТЕТРАГИДРО-
ПИРАН-4-ИЛ]ЭТИЛАМИНОВ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ ИХ ОКСАЛАТОВ**

**Н. С. АРУТЮНЯՆ¹, Л. А. АКОПՅԱՆ¹, Օ. Ա. ՍԱՊՅԱՆ¹, Ր. Վ. ՓԱՐՈՆԻԿՅԱՆ¹,
Գ. Մ. ՏԵՓԱՆՅԱՆ¹, Գ. Ա. ՓԱՆՕՅԱՆ² և Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ¹**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

¹ Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна

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

E-mail: gyulgev@gmail.com

Поступило 23 X 2013

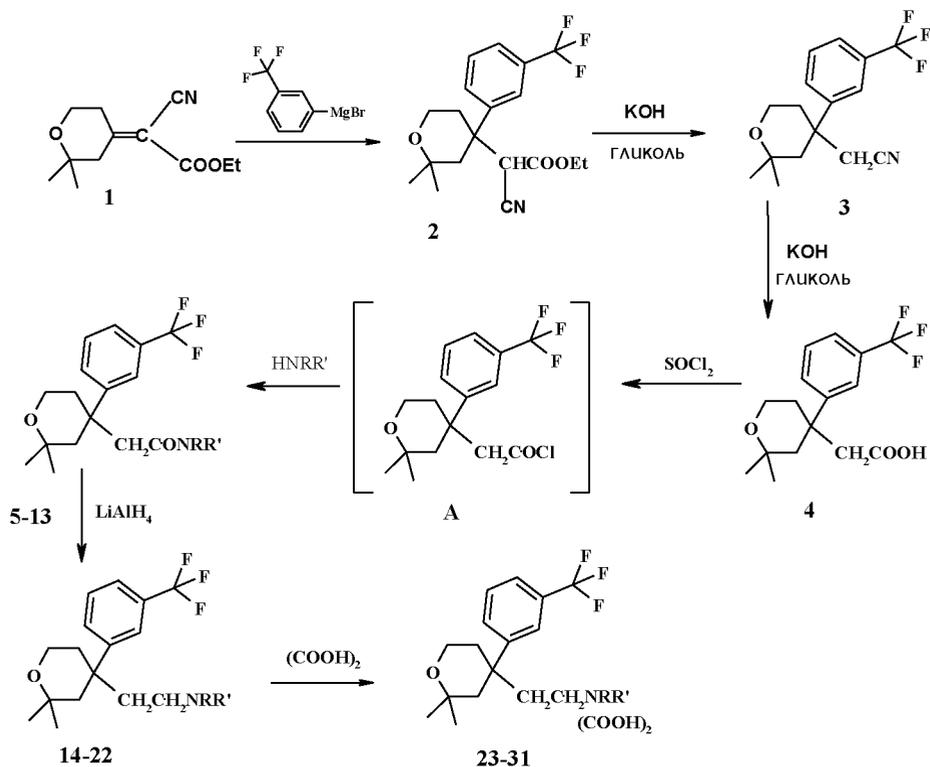
Конденсацией этилового эфира циано(2,2-диметилтетрагидропиран-4-илиден)уксусной кислоты с 3-трифторметилфенилмагнийбромидом синтезирован этиловый эфир циано[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусной кислоты, декарбэтоксилирование которого приводит к соответствующему нитрилу. Гидролизом последнего получена [2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусная кислота, взаимодействие которой с хлористым тионилом приводит к хлорангидриду. Синтезированы амиды вышеназванной кислоты. Восстановление алюмогидридом лития этих амидов приводит к соответствующим аминам. Для изучения биологической активности амины переведены в оксалаты. Результаты биологических исследований показали, что оксалат 4-бензил-1-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}пиперидина проявляет высокую, а остальные соединения – умеренно выраженную антибактериальную активность.

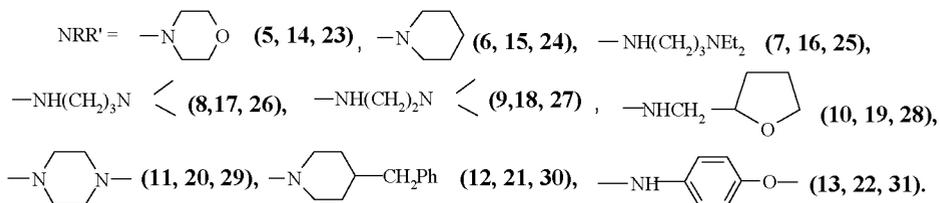
Табл. 1, библиографические ссылки 7.

По данным литературы, первичные и вторичные амины, а также амиды кислот представляют большой интерес как с точки зрения их синтетических возможностей, так и широкого спектра биологической активности (противовоспалительная, анальгезирующая, антиоксидантная, антиаритмическая, антибактериальная активность, прокоагулянтное и гипертензивное действие, влияние на свертываемость крови) [1-3].

Известно, что некоторые производные [2-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)]-4-арилалкаминамов проявляют биологическую активность [4,5]. Нами синтезированы новые производные 2-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этиламина, содержащие в положении 4 пиранового кольца трифторметилфенильный радикал.

По методике [6] получен этиловый эфир циано(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)уксусной кислоты (**1**), который, реагируя с 3-трифторметилфенилмагниибромидом, образует этиловый эфир циано[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусной кислоты (**2**), а декарбэтоксигирование последнего приводит к [2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]ацетонитрилу (**3**). Гидролизом его получена [2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусная кислота (**4**), взаимодействие которой с SOCl_2 привело к хлорангидриду (**A**). Ацилированием различных аминов хлорангидридом (**A**) синтезированы соответствующие амиды **5-13**. Восстановлением амидов алюмогидридом лития получены 2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этиламина (**14-22**), которые для биологических исследований переведены в оксалаты **23-31**.





Антибактериальную активность изучали по методике [7] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел в 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные (*Staphylococcus aureus* 209 p, 1) стафилококки и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E coli* 0-55).

Исследования антибактериальной активности соединений **23-31** показали, что все они обладают противомикробным свойством. При этом оксалат 4-бензил-1-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}пиперидина (**30**) проявляет высокую активность, подавляя рост использованных микроорганизмов в зоне диаметром 21-27 мм. Остальные вещества, независимо от наличия в структуре различных радикалов, проявляют умеренную активность ($d = 15-23$ мм). Исключение составляет оксалат {2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-(4-метоксифенил)амин (**31**), обладающий слабым антибактериальным свойством ($d = 12-14$ мм). Следует отметить, что испытуемые вещества, за исключением соединения **30**, по активности несколько уступают контрольному препарату фуразолидону ($d = 23-25$ мм).

Таблица

Антибактериальная активность соединений 23-31

Соединение	Диаметр зоны угнетения роста (мм)			
	Staphylococcus aureus		Sh.dysenteriae Flexneri 6858	E. Coli 0-55
	209 p	1		
23	19.6 ± 1.3	17.0 ± 1.0	17.3 ± 0.6	16.3 ± 0.6
24	19.0 ± 2.0	18.6 ± 1.3	17.0 ± 1.0	18.6 ± 1.3
25	18.0 ± 1.0	19.3 ± 0.6	17.0 ± 1.0	19.6 ± 1.3
26	18.0 ± 1.0	15.6 ± 1.3	18.6 ± 1.3	19.3 ± 0.6
27	19.6 ± 1.3	17.6 ± 1.3	19.0 ± 2.0	21.0 ± 2.0
28	20.0 ± 1.0	18.3 ± 0.6	18.6 ± 1.3	18.0 ± 1.0
29	19.0 ± 1.0	16.3 ± 0.6	17.0 ± 0	16.3 ± 0.6
30	27.6 ± 1.3	26.0 ± 2.0	24.0 ± 1.0	21.0 ± 1.0
31	13.3 ± 0.6	12.0 ± 1.0	12.3 ± 0.6	12.0 ± 0.6
фуразолидон	25.0 ± 1.0	24.0 ± 1.0	24.5 ± 0.5	23.3 ± 0.6

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR", спектры ЯМР ^1H — на "Mercury VX-300" с резонансной частотой

300 МГц в растворе ДМСО-d₆ (соед. **4**, **23**, **24**, **30**, **31**), ДМСО-d₆/CCl₄ (1/3) (соед. **2**, **3**), а соединения **25-29** – в ДМСО+CF₃COOD. Температура плавления полученных веществ определялась на приборе "Voetius".

Синтез этилового эфира циано(2,2-диметилтетрагидропиран-4-илиден)уксусной кислоты (**1**) осуществлен по методу [6].

Этиловый эфир циано[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусной кислоты (2) (смесь двух диастереомеров 50/50). К эфирному раствору реактива Гриньяра, полученному из 16.8 г (0.7 моля) магниевых стружек и 168.7 г (0.75 моля) 1-бром-3-трифторметилбензола в 300 мл сухого эфира, при кипении и перемешивании добавляют раствор 133.8 г (0.6 моля) соединения **1** в 200 мл бензола. Реакционную смесь перемешивают 2.5 ч при 42-44°C. На следующий день смесь охлаждают, подкисляют 20% HCl, экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат. После отгонки растворителей остаток перегоняют. Выход 155 г (70%), т. кип. 175-180°C/3 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1580, 1600 (C=C аром.), 1740 (C=O); 2248 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.53 (с, 1.5H); 0.63 (с, 1.5H); 1.20 (с, 1.5H) и 1.23 (с, 1.5H, 2CH₃); 0.94 (т, 1.5H, *J* = 7.2) и 0.99 (т, 1.5H, *J* = 7.2, CH₃CH₂O); 1.91-2.08 (м, 2H); 2.47-2.54 (м, 1H) и 2.58-2.70 (м, 1H, 3.5-CH₂); 3.48-3.64 (м, 1H) и 3.69-3.78 (м, 1H, 6-CH₂); 3.81-3.93 (м, 2H, CH₃CH₂O); 4.11 (с, 0.5H) и 4.20 (с, 0.5H, CHCN); 7.52-7.77 (м, 4H, C₆H₄). Найдено, %: С 62.00; Н 6.05; N 3.65. С₁₉H₂₂F₃NO₃. Вычислено, %: С 61.78; Н 5.96; N 3.79.

[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]ацетонитрил (3). При нагревании растворяют 39.5 г (0.7 моля) КОН в 210 мл этиленгликоля. Полученный раствор прибавляют к 130 г (0.35 моля) цианоэфира **2**. Смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч, затем охлаждают, добавляют 210 мл воды, экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат. После отгонки эфира остаток перегоняют при пониженном давлении. Выход 90 г (76%), т.кип. 148-152°C/2 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1596, 1610 (C=C аром.); 2240 (C≡ N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.63 (с, 3H, 2-CH₃); 1.19 (с, 3H, 2-CH₃); 1.79 (д, 1H, ²*J* = 14.0, 3-CH₂); 1.82 (ddd, 1H, ²*J* = 14.2, ³*J* = 10.7, ³*J* = 4.6, 5-CH₂); 2.30 (dd, 1H, ²*J* = 14.0, ⁴*J* = 2.3, 3-CH₂); 2.40-2.47 (м, 1H, 5-CH₂); 2.63 (д, 1H, ²*J* = 16.8) и 2.74 (д, 1H, ²*J* = 16.8, CH₂CN); 3.59-3.68 (м, 1H) и 3.70-3.77 (м, 1H, 6-CH₂); 7.54-7.60 (м, 2H) и 7.69-7.75 (м, 2H, C₆H₄). Найдено, %: С 63.95; Н 6.26; N 5.06. С₁₆H₁₈F₃NO. Вычислено, %: С 64.65; Н 6.06; N 4.71.

[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусная кислота (4). При нагревании растворяют 33.6 г (0.6 моля) КОН в 120 мл этиленгликоля. Полученный раствор прибавляют к 44.52 г (0.15 моля) нитрила **3**. Смесь кипятят с обратным холодильником 6 ч, затем охлаждают, добавляют 120 мл воды, экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют 60 мл концентрированной HCl до кислой реакции, экстрагируют тремя порциями бензола (3 × 150 мл), промывают водой и сушат.

После отгонки бензола перегоняют в вакууме. Выход 32 г (67.5%), т. кип. 163-166°C/2 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3400-3200 (ОН); 1713(C=O); 1610, 1590(C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.63 и 1.17 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.83 (д, 1H) и 2.20 (дд, 1H, $^2J = 14.0$, $^4J = 2.0$, 3-CH₂); 1.86 (ддд, 1H, $^2J = 14.4$, $^3J = 10.1$, $^3J = 4.9$) и 2.56 (м, 1H, 5-CH₂); 2.39 и 2.52 (оба д, по 1H, $^2J = 14.4$, CH₂COO); 3.59-3.75 (м, 2H, 6-CH₂); 7.44-7.66 (м, 4H, C₆H₄); 11.58 (ш, 1H, COOH). Найдено, %: С 61.04; Н 5.98. С₁₆Н₁₉Ф₃О₃. Вычислено, %: С 60.75; Н 6.01.

Хлорангидрид [2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]уксусной кислоты (А). Смесь 31.6 г (0.1 моля) кислоты **4**, 13.1 г (0.11 моля) SOCl₂, 60 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником 2 ч, отгоняют бензол и оставшуюся вязкую массу без выделения используют в дальнейших превращениях.

Общая методика синтеза ацетамидов 5-13. К сухому бензольному раствору 0.01 моля амина и 0.01 моля триэтиламина при перемешивании прикапывают эквимолярное количество хлорангидрида А. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником 3 ч, затем охлаждают, промывают водой, сушат и после удаления бензола остаток перегоняют в вакууме, выделяют ацетамиды **5-13**.

2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]-1-морфолин-4-илэтанон(5). Выход 70%, т. кип. 200-205°C/2 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1645(C=O). Найдено, %: С 62.58; Н 6.54; N 3.75. С₂₀Н₂₆Ф₃NO₃. Вычислено, %: С 62.33; Н 6.80; N 3.63.

2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]-1-пиперидин-1-илэтанон(6). Выход 75%, т. кип. 180-186°C/2 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1650(C=O). Найдено, %: С 66.00; Н 7.52; N 3.44. С₂₁Н₂₈Ф₃NO₂. Вычислено, %: С 65.78; Н 7.36; N 3.65.

N-(3-Диэтиламинопропил)-2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]ацетамид(7). Выход 78%, т. кип. 210-213°C/3 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1640(C=O). Найдено, %: С 64.75; Н 8.40; N 6.98. С₂₃Н₃₅Ф₃Н₂О₂. Вычислено, %: С 64.46; Н 8.23; N 6.54.

N-(3-Диметиламинопропил)-2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]ацетамид(8). Выход 74%, т. кип. 180-185°C/3 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1645 (C=O). Найдено, %: С 63.18; Н 8.00; N 7.28. С₂₁Н₃₁Ф₃Н₂О₂. Вычислено, %: С 62.98; Н 7.80; N 6.99.

N-(2-Диметиламиноэтил)-2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]ацетамид(9). Выход 72%, т. кип. 185-189°C/3 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1645 (C=O). Найдено, %: С 62.48; Н 7.83; N 7.54. С₂₀Н₂₉Ф₃Н₂О₂. Вычислено, %: С 62.16; Н 7.56; N 7.25.

2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]-N(тетрагидрофуран-2-илметил)ацетамид(10). Выход 68%, т. кип. 210-215°C/3 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1653(C=O). Найдено, %: С 63.54; Н 7.35; N 3.78. С₂₁Н₂₈Ф₃NO₃. Вычислено, %: С 63.14; Н 7.07; N 3.51.

2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанон(11). Выход 70%, т. кип. 215-220°C/4 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1650(C=O). Найдено, %: С 63.45; Н 7.53; N 7.34. $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.30; Н 7.34; N 7.03.

1-(4-Бензилпиперидин-1-ил)-2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этанон(12). Выход 73%, т. кип. 245-250°C/3 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1640(C=O). Найдено, %: С 71.33; Н 7.52; N 3.25. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 71.01; Н 7.24; N 2.96.

2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]-N(4-метоксифенил)ацетамид(13). Выход 71%, т. кип. 235-240°C/2 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1645(C=O). Найдено, %: С 65.78; Н 6.65; N 3.75. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 65.55; Н 6.22; N 3.32.

Общая методика получения 2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этиламинов (14-22). В реакционную колбу помещают раствор 1.9 г (0.05 моля) алюмогидрида лития в 80 мл сухого эфира и при перемешивании добавляют по каплям 0.025 моля одного из амидов **5-13** в 50 мл абс. бензола. Смесь кипятят 20 ч, охлаждают и по каплям прибавляют 8 мл 5% раствора едкого натра. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром два раза, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме, выделяют этиламины **14-22**.

4-{2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}морфолин (14). Выход 62%, т. кип. 167-170°C/3 мм рт ст. Найдено, %: С 64.88; Н 7.27; N 3.24. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 64.67; Н 7.60; N 3.77.

1-{2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}пиперидин(15). Выход 60 %, т. кип. 178-180°C/5 мм рт ст. Найдено, %: С 68.00; Н 8.54; N 4.00. $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{NO}$. Вычислено, %: С 68.27; Н 8.18; N 3.79.

N'2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-N, N-диэтилпропан-1,3-диамин(16). Выход 58%, т. кип. 190-193°C/4 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3290(NH). Найдено, %: С 66.32; Н 9.20; N 6.45. $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 66.64; Н 9.00; N 6.76.

N'2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-N, N-диметилпропан-1,3-диамин(17). Выход 63%, т. кип. 175°C/2 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3280(NH). Найдено, %: С 65.70; Н 8.25; N 7.00. $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 65.25; Н 8.61; N 7.25.

N'2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-N, N-диметилэтан-1,2-диамин(18). Выход 57%, т. кип. 158-160°C/3 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3300(NH). Найдено, %: С 64.83; Н 8.12; N 7.75. $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.49; Н 8.39; N 7.52.

{2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-(тетрагидрофуран-2-ил-метил)амин(19). Выход 60%, т. кип. 190-193°C/3 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3295(NH). Найдено, %: С 65.82; Н 8.00; N 4.15. $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 65.43; Н 7.84; N 3.63.

1-{2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-4-метилпиперазин(20). Выход 63%, т. кип. 170-175°C/4 мм рт ст. Найдено, %: С 66.00; Н 8.63; N 7.21. $C_{21}H_{31}F_3N_2O$. Вычислено, %: С 65.60; Н 8.13; N 7.29.

4-Бензил-1-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}пиперидин(21). Выход 62%, т. кип. 220-225°C/3 мм рт ст. Найдено, %: С 73.54; Н 8.12; N 3.45. $C_{28}H_{36}F_3NO$. Вычислено, %: С 73.17; Н 7.90; N 3.05.

{2-[2,2-Диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-4-(метоксифенил)амин(22). Выход 58%, т. кип. 210-215°C/2 мм рт ст. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3290(NH). Найдено, %: С 67.45; Н 6.52; N 3.00. $C_{23}H_{28}F_3NO_2$. Вычислено, %: С 67.80; Н 6.93; N 3.44.

Оксалаты аминов 23-31. К эфирному раствору одного из аминов **14-22** прикапывают эфирный раствор щавелевой кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Оксалат 4-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}морфолина (23). Т. пл. 166-168°C. Спектр ЯМР $^1H(\Delta MCO-d_6)$, δ , м. д.: 0.59 и 1.14 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.61-1.72, 1.75-1.86 и 2.08-2.42 (все м, 12H, 3,5-CH₂, CH₂CH₂N, CH₂N CH₂-морф.); 3.52 (м, 4H, CH₂OCH₂); 3.57-3.72 (м, 2H, 6-CH₂); 5.03 (ш, 2H, OH); 7.46-7.59 (м, 4H, C₆H₄). Найдено, %: С 57.85; Н 6.00; N 3.45. $C_{22}H_{30}F_3NO_6$. Вычислено, %: С 57.26; Н 6.51; N 3.03.

Оксалат 1-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}пиперидина (24). Т. пл. 122-123°C. Спектр ЯМР $^1H(\Delta MCO-d_6)$, δ , м. д.: 0.59 и 1.15 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.50, 1.62-1.74, 1.87, 1.97-2.10, 2.15, 2.33 и 2.64 (все м, 14H, 2H, 6H, 1H, 2H, 1H, 1H и 1H и CCH₂CH₂N); 2.77 (ш, 4H, 2,6-CH₂-пиперидил); 3.57-3.73 (м, 2H, 6-CH₂); 6.11 (ш, 2H, OH); 7.44-7.64 (м, 4H, C₆H₄). Найдено, %: С 59.75; Н 6.40; N 3.55. $C_{23}H_{32}F_3NO_5$. Вычислено, %: С 60.13; Н 6.97; N 3.05.

Оксалат N'-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-N,N-диэтилпропан-1,3-диамина (25). Т. пл. 172-174°C. Спектр ЯМР $^1H(\Delta MCO + F_3CCOOD)$, δ , м. д., Гц: 0.56 и 1.12 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.19 (т, 6H, $^3J = 7.2$, NCH₂CH₃); 1.66 и 2.14 (оба д, по 1H, $^2J = 14.1$, 3-CH₂ (а, б)); 1.55-1.69, 1.80, 1.87-2.01, 2.09-2.21, 2.29, 2.71, 2.84 и 3.07 (все м, 1H, 1H, 3H, 1H, 1H, 1H, 2H и 2H, CH₂CH₂NH); 3.07 (уш к, 4H, $^3J = 7.2$, NCH₂CH₃); 3.54-3.71 (м, 2H, 6-CH₂); 7.35-7.59 (м, 4H, C₆H₄). NH и OH проявляются вместе с сигналом трифторуксусной кислоты. Найдено, %: С 60.00; Н 7.25; N 5.10. $C_{25}H_{39}F_3N_2O_5$. Вычислено, %: С 59.40; Н 7.72; N 5.54.

Оксалат N'-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}N,N-диметилпропан-1,3-диамина (26). Т. пл. 204-206°C. Спектр ЯМР $^1H(\Delta MCO + F_3CCOOD)$, δ , м. д., Гц: 0.56 и 1.13 (оба с, по 3H, 2CH₃); 1.67 (д, 1H) и 2.16 (дд, 1H, $^2J = 14.1$, $^4J = 2.0$, 3-CH₂); 1.64, 1.80, 1.88-2.01,

2.10-2.22, 2.31, 2.66-2.87 (все м, 1Н, 1Н, 3Н, 1Н, 1Н, 1Н и 2Н, 5СН₂); 2.75 (с, 6Н, СН₃СН₂); 3.10 (м, 2Н, СН₂); 3.54-3.71 (м, 2Н, 6-СН₂); 7.42-7.61 (м, 4Н, С₆Н₄). NH протон проявляется вместе с F₃ССООD. Найдено, %: С 57.43; Н 6.98; N 6.15. С₂₃Н₃₅F₃N₂O₅. Вычислено, %: С 57.98; Н 7.35; N 5.88.

Оксалат N'-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-N,N-диметилэтан-1,2-диамина (27). Т. пл. 200-202°С. Спектр ЯМР ¹H(ДМСО + F₃ССООD), δ, м. д., Гц: 0.56 и 1.12 (оба с, по 3Н, 2СН₃); 1.67 (д, 1Н) и 2.14 (дд, 1Н, ²J = 14.1, ⁴J = 2.0, 3-СН₂); 1.64, 1.81, 1.96, 2.18-2.34, и 2.79 (все м, 1Н, 1Н, 1Н, 2Н и 1Н, 3СН₂); 3.22 и 3.35 (оба м, по 2Н, СН₂); 3.54-3.72 (м, 2Н, 6-СН₂); 7.36-7.60 (м, 4Н, С₆Н₄). Сигнал NH проявляется вместе с F₃ССООD. Найдено, %: С 56.85; Н 6.74; N 6.45. С₂₂Н₃₈F₃N₂O₅. Вычислено, %: С 57.14; Н 7.14; N 6.06.

Оксалат {2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-(тетрагидрофуран-2-илметил)амин (28). Т. пл. 188-189°С. Спектр ЯМР ¹H(два стереоизомера 1/1), δ, м. д., Гц: 0.58, 0.58 и 1.14 (все с, 1.5Н, 1.5Н и 3Н, 2СН₃); 1.41-1.53, 1.65, 1.78-2.05, 2.10-2.33, 2.71 и 2.89 (все м, 1Н, 1Н, 5Н, 2Н, 2Н и 1Н, 6СН₂); 1.68 (д, 1Н) и 2.14 (дд, 1Н, ²J = 14.0, ⁴J = 1.4, 3-СН₂); 3.55-3.80 и 3.98 (оба м, 4Н и 1Н, 2ОСН₂ и ОСН); 7.43-7.60 (м, 4Н, С₆Н₄). Сигнал NH проявляется вместе с F₃ССООD. Найдено, %: С 58.74; Н 6.23; N 3.15. С₂₃Н₃₂F₃NO₆. Вычислено, %: С 58.10; Н 6.73; N 2.95.

Оксалат 1-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-4-метилпиперазина (29). Т. пл. 220-224°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.52 и 1.10 (оба с, по 3Н, 2,2-СН₃); 1.62, 1.84, 1.99, 2.27, 2.44 и 2.97 (все м, по 1Н, 3СН₂); 2.80(с, 3Н, СН₃); 1.65 (д, 1Н) и 2.12 (дд, 1Н, ²J = 14.0, ⁴J = 2.0, 3-СН₂); 3.38 и 3.47 (оба м, по 4Н, 4СН₂ пиперазин); 3.52-3.69 (м, 2Н, 6-СН₂); 7.34-7.58 (м, 4Н, С₆Н₄). Сигнал ОН протон проявляется вместе с сигналом трифторуксусной кислоты. Найдено, %: С 58.78; Н 6.43; N 6.27. С₂₃Н₃₃F₃N₂O₆. Вычислено, %: С 58.23; Н 6.96; N 5.91.

Оксалат 4-бензил-1-{2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}пиперидина (30). Т. пл. 132-133°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.58 и 1.14 (оба с, по 3Н, 2СН₃); 1.46, 1.59-1.71, 1.85, 1.95-2.11, 2.26-2.48, 2.65 и 3.17 (все м, 2Н, 4Н, 1Н, 2Н 3Н, 1Н и 2Н, СН и 7СН₂); 1.70 (д, 1Н); и 2.15 (уш. д, 1Н, ²J = 14.0, 3-СН₂); 3.56-3.73 (м, 2Н, 6-СН₂), 6.32 (ш, 2Н, ОН); 7.06-7.14 и 7.18-7.24 (оба м, 3Н и 2Н, С₆Н₅); 7.46-7.63 (м, 4Н, С₆Н₄). Найдено, %: С 66.10; Н 6.35; N 3.00. С₃₀Н₂₈F₃NO₆. Вычислено, %: С 65.58; Н 6.92; N 2.55.

Оксалат {2-[2,2-диметил-4-(3-трифторметилфенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-(4-метоксифенил)амин (31). Т. пл. 178-180°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.61 и 1.15 (оба с, по 3Н, 2СН₃); 1.71(д, 1Н) и 2.19 (дд, 1Н, ²J = 14.0, ⁴J = 2.0, 3-СН₂); 1.65-1.78 [(м, 2Н, Н-5а и СН₂СН₂СН₂(а)]; 1.87 [(ддд, 1Н, ²J = 13.3, ³J = 10.7, ³J = 4.9, СН₂СН₂N, СН₂(б)]; 2.34-2.45 (м,

2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NH}$); 2.77 ($\Delta\Delta\Delta$, 1H, ${}^2J = 12.1$ ${}^3J = 10.7$, ${}^3J = 5.3$, H-56); 3.64 (с, 3H, OCH_3); 3.60-7.73 (м, 2H, 6- CH_2); 4.66 (ш, 3H, NH и 2OH); 6.20 и 6.54 (оба м, по 2H, $\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 7.48-7.66 (м, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$). Найдено, %: C 60.88; H 6.64; N 3.25. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 60.36; H 6.04; N 2.82.

2-[2,2-ԴԻՄԵԹԻԼ-4-(3-ՏՐԻՖՏՈՐՄԵԹԻԼՓԵՆԻԼ)ՏԵՏՐԱՆԻՊՐՈՊԻՐԱՆ-4-ԻԼ] ԷԹԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՕՔՍԱԼԱՏՆԵՐԻ ՆԱԿԱՄԱՆՐԵԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ն. Ս. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Լ. Ն. ՆԱԿՈՒՅԱՆ, Օ. Ա. ՊԱՊՅԱՆ,
Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ն. Մ. ՍՏԵՓՈՒՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ և Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ

Ցիան(2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլիդեն)քացախաթթվի էթիլ էսթերի փոխազդեցությամբ ստացվել է ցիան[2,2-դիմեթիլ-4-(3-տրիֆտորմեթիլֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-իլ]քացախաթթվի էթիլ էսթերը, որի դեկարբոէթիլացմամբ սինթեզվել է Համապատասխան նիտրիլը, որի հիմնային հիդրոլիզը բերում է [2,2-դիմեթիլ-4-(3-տրիֆտորմեթիլֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-իլ]քացախաթթվի: Վերջինս, փոխազդելով թիոնիլքլորիդի հետ, առաջացնում է վերը նշված թթվի քլորանհիդրիդ, այն, տարբեր ամինների հետ փոխազդելով, վերածվում է ամիդների, որոնք, վերականգնելով LiAlH_4 -ով, փոխարկվել են Համապատասխան ամինների: Սինթեզված ամինների օքսալատների կենսաբանական Հակամանրէային ակտիվության ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նրանք ցուցաբերում են միջին Հակամանրէային ակտիվություն, իսկ 4-բենզիլ-1-{2-[2,2-դիմեթիլ-4-(3-տրիֆտորմեթիլֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-իլ]էթիլ}պիպերիդինը արտահայտված բարձր ակտիվություն:

SYNTHESIS OF [2,2-DIMETHYL-4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-TETRAHYDROPIRAN-4-YL]ETHYL AMINES AND STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF THEIR OXALATES

N. S. HARUTYUNYAN, L. H. HAKOBYAN, O. A. PAPOYAN, H. M. STEPANYAN, R. V. PARONIKYAN, H. A. PANOSYAN and G. A. GEVORGYAN

The Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
Molecule Structure Research Centre NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: gylgev@gmail.com

By condensation of cyano(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yliden)acetic acid ethyl ester with 3-trifluoromethylphenylmagnesiumbromide cyano[2,2-dimethyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]acetic acid ethyl ester was obtained; then by means of decarboxylation of the latter the corresponding nitrile was synthesized. Hydrolysis of nitrile results in [2,2-dimethyl-4-(3-trifluoromethylphenyl) tetrahydropyran-4-yl]acetic acid which was transformed to chloride. Some amides of the above-mentioned acid were obtained, then hydrogenated to corresponding amines. Biological studies of oxalates of synthesized amines showed that 4-benzyl-1-{2-[2,2-

dimethyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)tetrahydropyran-4-yl]ethyl}piperidine oxalate exhibited high and others – moderate antibacterial activities.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Гейн В.Л., Холкин И.В., Замаева Т.М., Воронина Э.В., Вахрин М.И.* // Хим.-фарм. ж., 2012, т. 46, №2, с. 49.
- [2] *Глушков В.А., Аушева О.Г., Аникина Л.В.* // Хим.-фарм. ж., 2001, т. 35, №7, с. 12.
- [3] *Левит Г.Л., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Демин А.М., Краснов В.П.* // Хим.-фарм. журнал, 2002, т.36, 5, с. 12.
- [4] *Арутюнян Н.С., Назарян Р.Л., Геворгян Г.А.* Некоторые успехи органической и фармацевтической химии. Ереван, 2012, с. 206.
- [5] *Арутюнян Н.С., Акопян Л. А., Пароникян Р.Г., Акопян Н.Е.* // Хим.-фарм. ж., 1990, т. 24, №5, с. 29.
- [6] *Арутюнян Н.С., Гарибян К.М., Акопян Л.А., Тосунян А.О., Вартамян С.А., Чаушян К.А.* // Арм. хим. ж., 1986, т. 39, №7, с. 438.
- [7] *Першин Г.Н.* Методы экспериментальной химиотерапий. М., Медицина 1971. с. 507.