ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении **72, №1-2, 2019** Chemical Journal of Armenia

УДК 547.841 + 547.814.1

СИНТЕЗ И АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРИЛАЛКИЛАМИНОВ

С. О . ВАРТАНЯН, А. С. АВАКЯН, А. Б. САРГСЯН, А. А. АГЕКЯН, С. А. АРУТЮНЯН и Г. В. ГАСПАРЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: avagal@mail.ru

Поступило 7 XI 2018

Взаимодействием 1,4-бензодиоксан-2-илметиламина, 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этиламина и 1-изохроманилметиламина с хлорангидридами арилциклопентан- и арилтетрагидропиранкарбоновых кислот синтезированы новые амиды. Исследована реакция восстановления последних алюмогидридом лития. В результате получены аминопроизводные, переведенные в соответствующие оксалаты. Изучены антигипоксические свойства синтезированных веществ.

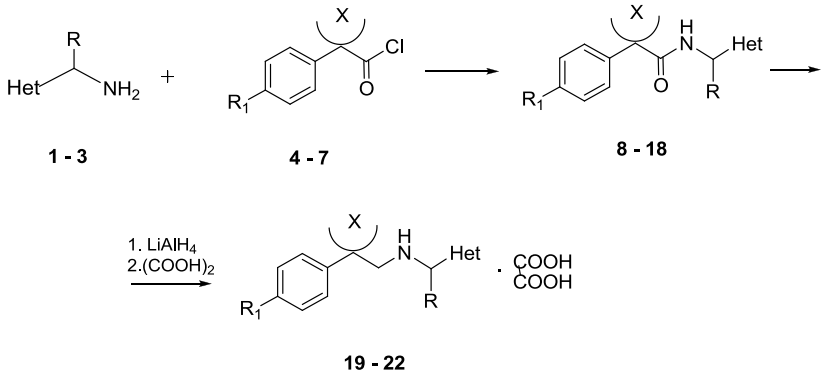
Библ. ссылок 14.

Исследования по выявлению новых биологически активных веществ среди производных 1,4-бензодиоксана и изохромана являются весьма результативными, о чем свидетельствует большое число препаратов этого ряда, широко используемых в медицинской практике [1-5]. В частности, амиды указанных гетероциклов, содержащие алкильные, арилалкильные, гетерильные, гетерилалкильные, аминоалкильные и аминоалканольные фрагменты, наряду с выраженной блокирующей активностью в отношении симпато-адреналовой системы, оказывают также действие на центральную нервную систему, проявляют антиаритмические и антигипоксические свойства [6,7].

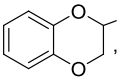
В настоящей работе представлен синтез новых амидов и соответствующих им аминов ряда 1,4-бензодиоксана и изохромана, в которых присутствуют арилциклопентильный и арилтетрагидропиранильный фрагменты, фармакофорная природа которых была не раз доказана ра-

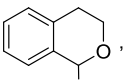
нее [8]. В нашем случае ароматическое кольцо либо не замещено, либо содержит в 4-ом положении атом хлора.

Синтез целевых соединений осуществлен по следующей схеме:



R_1=H, X=$(CH_2)_4$(**4**); R_1=H, X=$(CH_2CH_2)_2O$ (**5**);
R_1=Cl,X=$(CH_2)_4$ (**6**); R_1=Cl,X=$(CH_2CH_2)_2O$ (**7**)

Het =  , R=H(**1**); R=CH_3(**2**); R= R_1=H, X=$(CH_2)_4$ (**8,19**); R=R_1=H,X=$(CH_2CH_2)_2O$(**9,20**); R=H,R_1=Cl, X=$(CH_2)_4$ (**10,21**); R=H,R_1=Cl,X=$(CH_2CH_2)_2O$ (**11**) R=CH_3,R_1=H,X=$(CH_2)_4$ (**12,22**); R=CH_3, R_1=H, X=$(CH_2CH_2)_2O$ (**13**); R=CH_3, R_1=Cl, X=$(CH_2)_4$ (**14**); R=CH_3, R_1=Cl, X=$(CH_2CH_2)_2O$ (**15**)

Het =  , R=H (**3**); R=R_1=H, X=$(CH_2CH_2)_2O$ (**16**); R=H, R_1=Cl, X=$(CH_2)_4$ (**17**); R=H,R_1=Cl, X=$(CH_2CH_2)_2O$ (**18**).

В качестве исходных соединений нами были использованы кислородсодержащие гетерилалкиламины – 1,4-бензодиоксан-2-илметиламин (**1**), 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этиламин (**2**) и изохроман-1-илметиламин (**3**). Их взаимодействием с хлорангидридами галогензамещенных и незамещенных фенилциклопентан- и фенилтетрагидропиранкарбоновых кислот (**4-7**) в присутствии пиридина были синтезированы амиды **8-18**, представляющие собой белые кристаллические вещества. Попытка восстановить полученные амиды алюмогидридом лития не во всех случаях была успешной. При этом варьировались количества алюмогидрида лития (5-10-кратный избыток), а также растворители (абс.эфир, абс.эфир + абс.бензол, абс.тетрагидрофуран) и длительность реакции (10-20 *ч*). В результате установлено, что 18-часовое проведение реакции в тетрагидрофуране при 10-кратном избытке восстанавливающего агента приводит к целевым аминам с выходами 30-36%. Действием эфирного раствора хлористого водорода из них были выделены гидрохлориды, представляющие собой маслообразные вещества, поэтому нами из оснований действием б/в щавелевой кислоты были получены соответствующие оксалаты **19–22** – белые кристаллические вещества. Интересно от-

метить, что восстановление в более жестких условиях амида **11** с тетрагидропиранильным фрагментом, содержащего в бензольном кольце атом хлора, привело к отрыву последнего, при этом выделено соединение **20**.

Строение и чистота всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами и тонкослойной хроматографией.

Амиды, а также оксалаты полученных аминов были подвергнуты фармакологическому испытанию. Исследование антигипоксических свойств [9] на лабораторных белых мышах и крысах (вещества вводились в дозе 50 *мг/кг* внутрибрюшинно) показало, что только три соединения из ряда амидов проявили выраженную антигипоксическую активность, соответственно, амиды **8** (60%), **9** (71%) и **10** (63%), тогда как оксалаты проявили меньшую активность (20-26%).

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C – на приборе Varian “Mercury -300” с частотой соответственно 300.8 и 75.46 *МГц*, растворитель: ДМСО/CCl_4 – 1:3, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике “Boetius”. ТСХ проведена на пластинах “Silufol UV-254” (элюент – бензол-ацетон, 3:1, проявитель – пары йода).

1,4-Бензодиоксан-2-илметиламин (1), 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-этиламин (2) и изохроман-1-илметиламин (3) получены по ранее опубликованным методикам [10-12], соответственно.

Хлорангидриды 1-фенилциклопентан- и 1-(4-хлорфенил)циклопентан-1-карбоновых кислот (4, 5), а также **4-фенилтетрагидро-2Н-пиран- и 4-(4-хлорфенил)тетрагидро-2Н-пиранкарбоновых кислот (6, 7)** получают кипячением в течение 6-7 *ч*, 0.1 *моля* соответствующей кислоты [13, 14] с 11.0 *мл* (0.15 *моля*) тионилхлорида в абс. бензоле. После удаления растворителя и избытка тионилхлорида остаток без очистки используют в последующих реакциях.

Амиды 8–18. Общая методика. К бензольному раствору 0.05 *моля* гетерилалкиламинов **1-3** и 4.0 *г* (0.05 *моля*) пиридина добавляют 0.05 *моля* хлорангидрида соответствующей кислоты **4-7** в 30 *мл* абс. бензола и кипятят в течение 6-8 *ч*. По окончании реакционную смесь последовательно обрабатывают разб. раствором HCl, водой, 10% раствором NaOH и повторно промывают водой. Сушат сульфатом натрия, отгоняют бензол, остаток кристалллизуют и перекристаллизовывают из гексана.

N-[(1,4-Безодиоксан-2-ил)метил]-1-фенилциклопентанкарбоксамид (8). Выход 72%, т.пл. 71-72°C, R_f 0.47. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3258

(NH-амидн), 1669(C=O), 1597,1500 (аром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.64-1.74 м (4H, 2 CH_2), 1.79 -1.91 м (2H, CH_2) и 2.49-2.59 м (2H, C_5H_8); 3.23 ддд (1H, *J* =13.6, 6.8, 6.1, NCH_2); 3.36 ддд(1H, *J* =13.6, 6.1, 5.3, NCH_2); 3.68 дд(1H, *J* =11.5, 7.3, OCH_2); 4.02 дд (1H, *J* =11.5, 2.3, OCH_2); 4.05-4.12 м (1H, OCH); 6.68-6.76м (4H, C_6H_4); 7.16 тт (1H, *J* =7.1, 1.5, п-C_6H_5); 7.22-7.28 м (2H, м-C_6H_5); 7.30-7.35 м (3H, о-C_6H_5 и NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.0, 35.5, 39.2, 58.8, 65.4, 71.1, 116.3, 116.5, 120.4, 120.6, 125.7, 126.1,127.5, 142.6, 142.7, 144.2, 174.7. Найдено, %: C 74.90; H 7.11; N 4.38. $C_{21}H_{23}NO_3$. Вычислено, %: C 74.75; H 6.87; N 4.15.

N-[(1,4-Безодиоксан-2-ил)метил]-4-фенилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (9). Выход 74%, т.пл. 86-87°C, R_f 0.51. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3274 (NH-амидн), 1660(C=O), 1595,1510 (аром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.82-1.93 м (2H, CH_2, C_5H_8O); 2.43 -2.51 м (2H, CH_2, C_5H_8O); 3.27 ддд (1H, *J* =13.7, 6.7, 6.1, NCH_2); 3.40 дт (1H, *J* =13.7, 5.8, NCH_2); 3.48-3.58м (2H, OCH_2, C_5H_8O); 3.70 дд (1H, *J* =11.6, 7.3, O$\underline{CH_2}$CH); 3.72-3.79 м (2H, OCH_2, C_5H_8O); 4.03 дд(1H, *J* =11.6, 2.3, O$\underline{CH_2}$CH); 4.09-4.17 м (1H, OCH); 6.73 с (4H, C_6H_4); 7.16-7.21 м (1H, п-C_6H_5); 7.26-7.32 м (2H, м-C_6H_5); 7.34-7.39 м (2H, о-C_6H_5); 7.65 уш.т (1H, *J*=5.8, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 33.9, 33.9, 39.2, 47.7, 64.4, 65.4, 71.0, 116.3, 116.6, 120.4, 120.6, 125.3, 126.0, 127.7, 142.6, 142.7, 143.9, 173.2. Найдено, %: C 71.58; H 6.43; N 4.21. $C_{21}H_{23}NO_4$. Вычислено, %: C 71.37; H 6.56; N 3.96.

N-[(1,4-Безодиоксан-2-ил)метил]-1-(4-хлорфенил)циклопентан-карбоксамид (10). Выход 73%, т.пл. 114-115°C, R_f 0.43. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3259 (NH-амидн), 1665(C=O), 1599,1500 (аром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.61-1.87 м (6H) и 2.50-2.60 м (2H, C_5H_8); 3.23 ддд (1H, *J* =13.6, 7.2, 5.8, NCH_2); 3.35 дт(1H, *J* =13.6, 5.8, NCH_2); 3.72 дд (1H, *J* =11.4, 7.2, OCH_2); 4.06 дд (1H, *J* =11.4, 2.3, OCH_2); 4.06-4.14 м (1H, OCH); 6.73 с (4H, C_6H_4); 7.21-7.26 м (2H, C_6H_4Cl); 7.30-7.35 м (2H, C_6H_4Cl); 7.46 уш.т (1H, *J* =5.8, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.9, 22.9, 35.4, 35.5, 39.2, 58.4, 65.4, 71.1, 116.3, 116.5, 120.4, 120.6, 127.5, 127.8, 131.1, 142.6, 142.7, 142.8, 174.2. Найдено, %: C 67.99; H 6.31; N 3.92. $C_{21}H_{22}ClNO_3$. Вычислено, %: C 67.83; H 5.96; N 3.77.

N-[(1,4-Безодиоксан-2-ил)метил]-4(4-хлорфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (11). Выход 70%, т.пл. 80-81°C, R_f 0.46. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3283 (NH-амидн), 1664(C=O), 1592,1508 (аром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.77-1.90 м (2H, CH_2, C_5H_8O); 2.43-2.52 м (2H, CH_2, C_5H_8O); 3.27 дт (1H, *J* =13.7, 6.3, NCH_2); 3.38 дт (1H, *J* =13.7, 5.6, NCH_2); 3.45-3.57м (2H, OCH_2, C_5H_8O); 3.70-3.79 м (3H, OCH_2, C_5H_8O и O$\underline{CH_2}$CH); 4.08 дд (1H, *J* =11.6, 2.0, O$\underline{CH_2}$CH); 4.11-4.19 м (1H, OCH); 6.67-6.83 м (4H, C_6H_4); 7.25-7.38 м (4H, C_6H_4Cl); 7.75 уш.т (1H, *J*=5.8, NH). Найдено, %: C 65.37; H 6.05; N 3.97. $C_{21}H_{22}ClNO_4$. Вычислено, %: C 65.03; H 5.72; N 3.61.

N-[1-(1,4-Безодиоксан-2-ил)этил]-1-фенилциклопентанкарбоксамид (12). Выход 68%, т.пл.74-75°С, R_f 0.43. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3273 (NH-амидн), 1660(C=O), 1594,1495 (аром.). Два диастереомера, 1:1. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.14 д (1.5H, *J*=7.0) и 1.16 д (1.5H, *J*=6.3, CH_3); 1.64-1.90 м (6H) и 2.47-2.59 м (2H, C_5H_8); 3.58 дд (0.5H, *J* =11.5, 8.5) и 3.63 дд (0.5H, *J* =11.7, 7.6, OCH); 3.84-4.01 м (2H) и 4.11-4.19 м (1H, CH-CH и OC(H)H); 6.67-6.73 м (4H, C_6H_4), 6.66 уш.д (0.5H, *J* =8.4) и 7.00 уш.д (0.5H, *J* =8.4, NH); 7.10-7.35 м (5H, C_6H_5). Найдено, %: C 75.41; H 7.34; N 4.21. $C_{22}H_{25}NO_3$. Вычислено, %: C 75.19; H 7.17; N 3.99.

N-[1-(1,4-Безодиоксан-2-ил)этил]-4-фенилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (13). Выход 63%, т.пл. 91-92°С, R_f 0.46. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3280 (NH-амидн), 1664(C=O), 1593,1509 (аром.). Два диастереомера, 1:1. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.16 д (1.5H, *J*=7.0) и 1.19 д (1.5H, *J*=6.6, CH_3); 1.79 -1.96 м (2H) и 2.43-2.51 м (2H, 2 CH_2, C_5H_8O); 3.47-3.67 м (3H), 3.71-3.91 м (3H), 3.96-4.05 м (1H), 4.14 дд (0.5H, *J*=11.5, 2.2) и 4.17-4.28 м (0.5H, CH_2OCH_2, OCH_2CHCH); 6.67-6.76 м (4H, C_6H_4), 7.13-7.38 м (6H, C_6H_5 и NH). Найдено, %: C 71.67; H 7.12; N 4.05. $C_{22}H_{25}NO_4$. Вычислено, %: C 71.91; H 6.86; N 3.81.

N-[1-(1,4-Безодиоксан-2-ил)этил]-1-(4-хлорфенил)циклопентанкарбоксамид (14). Выход 65%, т.пл. 96-98°С, R_f 0.41. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3264 (NH-амидн), 1667(C=O), 1592,1500 (аром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.16 д(3H, *J*=6.2, CH_3); 1.63 -1.86 м (6H) и 2.49-2.60 м (2H, C_5H_8); 3.67 дд (1H, *J* =11.8, 7.6, OCH_2); 3.86-3.95 м (3H, OCH_2-CHCH); 6.71-6.75 м (4H, C_6H_4), 7.12 уш.д (1H, *J* =7.9, NH); 7.23-7.28 м (2H, C_6H_4Cl), 7.30-7.35 м (2H, C_6H_4Cl). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 16.1, 22.9, 35.4, 35.5, 44.4, 58.4, 65.0, 74.7, 116.3, 116.5, 120.4, 120.5, 127.5, 127.7, 131.2, 142.5, 142.8, 142.8, 173.1. Найдено, %: C 68.80; H 6.42; N 3.97. $C_{22}H_{24}ClNO_3$. Вычислено, %: C 68.48; H 6.27; N 3.63.

N-[1-(1,4-Безодиоксан-2-ил)этил]-4-(4-хлорфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (15). Выход 61%, т.пл. 82-83°С, R_f 0.45. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3270 (NH-амидн), 1665(C=O), 1596,1500 (аром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.18 д (3H, *J*=6.7, CH_3); 1.79 -1.94 м (2H) и 2.41-2.54 м (2H, 2CH_2, C_5H_8O); 3.45 -3.60м (2H), 3.71-3.90 м (3H), 3.94-4.07 м (2H) и 4.12-4.25 м (1H, CH_2OCH_2, OCH_2CHCH); 6.65-6.80 м (4H, C_6H_4), ; 7.24-7.40 м (5H, C_6H_4Cl, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 16.1, 25.1, 28.9, 33.7, 33.9, 39.5, 44.5, 47.5, 47.6, 61.9, 64.4, 65.0, 74.6, 116.3, 116.5, 120.5, 120.6, 125.9, 127.0, 127.7, 127.8, 131.6, 142.5, 142.6, 142.8, 142.9, 171.8. Найдено, %: C 65.89; H 6.31; N 3.77. $C_{22}H_{24}ClNO_4$. Вычислено, %: C 65.75; H 6.02; N 3.49.

N-(Изохроман-1-илметил)-4-фенилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (16). Выход 70%, т.пл. 83-84°С, R_f 0.55. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3271 (NH-амидн), 1668(C=O), 1610,1500 (аром.). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.82 ддд (2H, *J* 13.6, 10.5, 4.1, CH_2); 2.34-2.46 м (2H, CH_2); 2.66

уш.дт (1H, *J* 16.2, 4.3, CH_2); 2.80 уш. ддд (1H, *J* =16.2, 8.5, 5.1, CH_2); 3.33-3.41 м (1H, NCH_2); 3.44-3.53 м (3H, NCH_2, OCH_2); 3.60-3.72 м (3H) и 4.01 дт (1H, *J* =11.3, 4.8, OCH_2,); 4.69-4.74 м (1H, OCH); 7.01-7.11 м (5H, C_6H_4, NH); 7.14-7.20 м (1H, п-C_6H_5); 7.23-7.32 м (4H, о-, м- C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.3, 34.0, 34.2, 43.5, 47.7, 61.6, 64.1, 64.2, 74.1, 124.7, 125.4, 125.4, 125.8, 127.7, 128.1, 133.4, 135.0, 143.9, 172.6. Найдено, %: C 75.41; H 7.44; N 4.25. $C_{22}H_{25}NO_3$. Вычислено, %: C 75.19; H 7.17; N 3.99.

N-(Изохроман-1-илметил)-1-(4-хлорфенил)циклопентанкарбоксамид (17). Выход 73%, т.пл. 72-73°C, R_f 0.52. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3272 (NH-амидн), 1669 (C=O), 1600,1500 (аром.). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д., *Гц*: 1.54-1.86 м (6H) и 2.38-2.50 м (2H, C_5H_8); 2.63 дт (1H, *J*=16.2, 3.9, CH_2); 2.75 ддд (1H, *J*=16.2, 9.2, 5.0, CH_2); 3.44 ддд (1H, *J* =13.7, 5.0, 3.5, CH_2); 3.50 дд (1H, *J* =13.7, 6.4, CH_2); 3.64 ддд (1H, *J*= 11.3, 8.9, 4.0, OCH_2); 4.00 ддд (1H, *J* =11.3, 5.0, 4.1, OCH_2), 4.65-4.70 м (1H, OCH); 6.61 уш.т (1H, *J*=5.5, NH); 7.01-7.12 м (4H, C_6H_4); 7.18 с (4H, C_6H_4Cl). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.9, 23.0, 28.3, 35.6, 35.7, 43.4, 58.2, 61.9, 74.2, 124.5, 125.4, 125.8, 127.5, 127.7, 128.0, 131.0, 133.4, 134.8, 142.9, 173.5. Найдено, %: C 71.68; H 6.79; N 3.99. $C_{22}H_{24}ClNO_2$. Вычислено, %: C 71.44; H 6.54; N 3.79.

N-(Изохроман-1-илметил)-4-(4-хлорфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (18). Выход 70%, т.пл. 77-78°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 3271 (NH-амидн), 1668 (C=O), 1610,1500 (аром.). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д., *Гц*: 1.72-1.83 м (2H, CH_2); 2.36-2.47 м (2H, CH_2); 2.66 уш.дт (1H, *J*=16.2, 4.3, CH_2); 2.80 уш.ддд (1H, *J*= 16.2, 8.6, 5.1, CH_2); 3.31-3.57 м (4H, $2CH_2$); 3.60-3.72 м (3H, OCH_2); 4.02 дт (1H, *J* =11.2, 4.8, OCH_2); 4.72 уш.дд(1H, *J* =5.9, 4.6, OCH); 7.02-7.12 м (4H, C_6H_4); 7.22-7.31 м (5H, C_6H_4Cl, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.3, 33.8, 34.0, 43.4, 47.3, 61.6, 64.0, 64.1, 74.1, 124.6, 125.4, 125.8, 127.0, 127.6, 128.0, 131.3, 133.4, 134.9, 142.7, 172.0. Найдено, %: C 68.79; H 6.54; N 3.92. $C_{22}H_{24}ClNO_3$. Вычислено, %: C 68.48; H 6.27; N 3.63.

Оксалаты N-замещенных аминов 19-22. Общая методика. К суспензии 0.76 *г* (20 *ммолей*) алюмогидрида лития в 100 *мл* абс. эфира медленно прибавляют 10 *ммолей* соответствующего амида (**8, 9, 10, 12**) в 100 *мл* абс. тетрагидрофурана. Реакционную смесь кипятят в течение 16-18 *ч*. Прибавляют 50 *мл* воды, отфильтровывают, фильтрат сушат сульфатом натрия, отгоняют растворители. К маслообразному остатку добавляют 100 *мл* абс. эфира и действием эфирного раствора б/в щавелевой кислоты получают оксалаты синтезированных аминов. Отфильтровывают их, промывают эфиром, сушат и перекристаллизовывают из ацетона.

Оксалат 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-N-[(1-фенилциклопентил)метил] метанамина (19). Выход 32%, т.пл. 188-189°C, R_f 0.35(бутанол-ук-

сусная кислота-вода, 10:1:3). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.61-1.83 м (4H, 2 CH_2) и 1.88-2.10 м (4H, 2 CH_2, C_5H_8); 2.78 дд (1H, *J* =13.2, 6.8, N$\underline{CH_2}$CH); 2.86 дд (1H, *J* =13.2, 4.4, N$\underline{CH_2}$CH); 2.98 д (1H, *J* =12.0, NCH_2); 3.00 д (1H, *J* =12.0, NCH_2); 3.85 дд (1H, *J* =11.4, 6.9, OCH_2); 4.16 дд (1H, *J* =11.4, 2.1, OCH_2); 4.21-4.29 м (1H, OCH); 6.67-6.76 м (4H, C_6H_4); 6.97 ш.с (3H, NH и $C_2H_2O_4$); 7.14-7.33 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.8, 35.4, 35.5, 48.4, 50.5, 57.2, 65.3, 70.2, 116.5, 116.7,120.8, 120.8, 125.7, 126.5, 127.8, 142.0, 142.6, 145.1, 162.3. Найдено, %: C 67.15; H 6.94; N 3.70. $C_{23}H_{27}NO_6$. Вычислено, %: C 66.81; H 6.58; N 3.39.

Оксалат 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-N-[(4-фенилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]метанамина (20). Выход 31%, т.пл. 180-181°C, R_f 0.38(бутанол-уксусная кислота-вода, 10:1:3). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц* (DMSO/CCl_4, 1:3, CF_3COOD): 1.84-2.01 м (2H, CH_2, C_5H_8O); 2.08-2.25 м (2H, CH_2, C_5H_8O); 2.90-3.10 дд (1H, *J* =12.7, 6.3, N$\underline{CH_2}$CH); 3.12-3.23 дд (1H, *J* =12.7, 4.2, N$\underline{CH_2}$CH); 3.24-3.45 м (4H, NCH_2 и OCH_2, C_5H_8O); 3.70 д (2H, *J* =11.4, OCH_2, C_5H_8O); 3.81-3.92 дд (1H, *J* =12.5, 6.7, O$\underline{CH_2}$CH); 4.12-4.20 дд (1H, *J* =12.5, 2.3, O$\underline{CH_2}$CH); 4.47-4.53 м (1H, OCH); 6.68-6.79 м (4H, C_6H_4); 7.20-7.38 м (5H, C_6H_5). Найдено, %: C 64.63; H 6.58; N 3.53. $C_{23}H_{27}NO_7$. Вычислено, %: C 64.32; H 6.34; N 3.26.

Оксалат N-[(1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-1-[1-(4-хлорфенил)циклопентил]метанамина (21). Выход 36%, т.пл.160-161°C, R_f 0.42(бутанол-уксусная кислота-вода, 10:1:3). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 1.60-1.82 м (4H, 2 CH_2, C_5H_8); 1.83-1.95 м (2H, CH_2, C_5H_8); 1.98-2.08 м (2H, CH_2, C_5H_8); 2.80 дд (1H, *J* =12.8, 6.4, N$\underline{CH_2}$CH); 2.89 дд (1H, *J* =12.8, 4.2, N$\underline{CH_2}$CH); 2.96 д (1H, *J* =13.0, NCH_2); 2.98 д (1H, *J* =13.0, NCH_2); 3.87 дд(1H, *J* =11.3, 6.8, OCH_2); 4.16-4.30 м (2H, OCH_2CHO); 6.68-6.81 м (4H, C_6H_4); 7.22-7.33 м (4H, C_6H_4Cl); 8.33 ш.с (3H, NH и $C_2H_2O_4$). Найдено, %: C 61.94; H 6.20; N 3.41. $C_{23}H_{26}ClNO_6$. Вычислено, %: C 61.67; H 5.85; N 3.13.

Оксалат 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-N-[(1-фенилциклопентил)метил]этанамина (22). Выход 30%, т.пл. 162-163°C, R_f 0.48 (бутанол-уксусная кислота-вода, 10:1:3). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц* (DMSO/CCl_4, 1:3, CF_3COOD): 1.21 д (3H, *J*=6.9, CH_3); 1.61-1.82 м (4H, 2 CH_2) и 1.93-2.09 м (4H, 2 CH_2, C_5H_8); 3.32 д (1H, *J* =12.9) и 3.40 д (1H, *J* =12.9, NCH_2); 3.50 кд (1H, *J*=6.9, 2.4, $\underline{CH}$-CH_3); 3.78 дд (1H, *J*=11.4, 8.4, OCH_2); 4.18 дд (1H, *J*=11.4, 2.0, OCH_2); 4.33 ддд (1H, *J*= 8.4, 2.4, 2.0, OCH); 6.72-6.82 м (4H, C_6H_4), 7.17-7.39 м (5H, C_6H_5). Найдено, %: C 67.69; H 6.99; N 3.52. $C_{24}H_{29}NO_6$. Вычислено, %: C 67.43; H 6.84; N 3.28.

ԹԹՎԱԾԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՀԵՏԵՐԻԼԱԼԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՀԱԿԱՀԻՊՕՔՍԻԿ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Ս. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Հ. Վ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

Փոխազդեցության մեջ դնելով 1,4-բենզոդիօքսան-2-մեթիլ-, 1-(1,4-բենզոդիօքսան-2-իլ)էթիլ-, ինչպես նաև իզոքրոման-1-մեթիլամինները քլորտեղակալված և չտեղակալված ֆենիլցիկլոպենտան- և ֆենիլտետրահիդրոպիրանկարբոնաթթուների քլորանհիդրիդներ-ի հետ սինթեզվել են նոր ամիդային միացություններ: Հետազոտվել է նրանց վերականգնման ռեակցիան լիթիումի ալյումոհիդրիդի ազդեցությամբ: Արդյունքում ստացվել են համապատասխան ամիններ, որոնք վերածվել են թթթնջկաթթվի աղերի: Ուսումնասիրվել են ստացված միացությունների հակահիպօքսիկ հատկությունները:

SYNTHESIS AND ANTIHYPOXIC PROPERTIES OF THE NEW DERIVATIVES OF OXIGENCONTAINING HETERYLALKYLAMINES

S. O. VARDANYAN, A. S. AVAGYAN, A. B. SARGSYAN, A. A. AGHEKYAN, S. A. HARUTYUNYAN and H. V. GASPARYAN

The Scienctific Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutian Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: avagal@mail.ru

By interaction of 1,4-benzodioxane-2-methyl-, 1-(1,4-benzodioxane-2-yl)ethyl- and isochromane-1-methylamines with Cl-substituted and nonsubstituted phenylcyclopentan- and phenyltetrahydropyranacid chlorides the new carboxamides have been synthesized. The latters on action of lithiumaluminiumhydride were converted into corresponding substituted amines. The antihypoxic properties of synthesized amides and oxalates of obtained amines have been investigated. It was shown, that 1,4-benzodioxan-2-ylmethylamides with cyclopentane and tetrahydropyrane fragments have the strong antihypoxic activity (60-71%). It was shown also, that the oxalates of corresponding amines possessed no antihypoxic properties.

ЛИТЕРАТУРА

[1] The use of stems in the selection of International Nonprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2013, WHO.
[2] *Soeta T., Matsuzaki S., Ukaji Y.* // Heterocycles, 2018, v.97, №1, p.18.
[3] *Bolchi C., Valoti E., Straniero V., Ruggeri P., Pallavicini M.* // J. Org. Chem., 2014, v. 79(14), p. 6732.
[4] *Mallesha L., Mohana K.N.* // Eur. J. Chem., 2011, v. 2(2), p.193.
[5] *Petty A., Idippily N., Bobba V., Geldenhuys W.J., Zhong B., Su B., Wang B.* // Eur. J. Med. Chem., 2018, v. 143(1), p.1261.
[6] *Агекян А.А., Арустамян Ж.С., Авакян А.С., Вартанян С.О., Мкрян Г.Г., Саргсян А.Б., Маркарян Р.Э.* // Хим. ж. Армении, 2017, т.70, №1-2, с.218.
[7] *Дьяченко В.И., Семенов В.В.* // Известия АН, Сер. хим., 2010, №4, с.851.
[8] *Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Цатинян А.С., Норавян О.С., Гаспарян Г.В.* // ЖОрХ, 2016, т.52, №2, с.226.
[9] *Ширинян Э.А., Мартиросян О.М., Арутюнян С.А., Атаян Т.К.* // Физиол. журнал СССР, 1990, т. 76(9), с. 1197.
[10] *Landi-Vittory R., Mariny-Bettolo G.* // Croat. Chem. Acta, 1957, v.29, s. 363.
[11] *Misiti D., de Marchi F., Rosnati V.* // J.Med. Pharm. Chem., 1962, v. 5, №6, p. 1285.
[12] *Bohme H., Lindenberg K., Priesner H.* // Arch. Pharm., 1968, B 301, №5, p. 326.
[13] *Мнджоян А.Л., Цинкер М.Г., Акопян Н.Е.* // Арм.хим.ж., 1969, т. 22, №3, с. 314.
[14] *Агекян А.А., Мкрян Г.Г.* // ЖОХ, 2015, т.85, №5, с. 760.