

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №3, 2012 Химический журнал Армении

УДК.547.833.3+547.435

СИНТЕЗ РЯДА НОВЫХ АМИДОВ НА ОСНОВЕ
4-ФЕНИЛТЕТРАГИДРОПИРАН-4-МЕТИЛАМИНА

Ж. С. АРУСТАМЯН¹, Р. Э. МАРКАРЯН¹, А. С. ЦАТИНЯН¹, Э. А. ШИРИНЯН¹,
Т. О. АСАТРЯН¹, 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: NARA 54 @ mail.ru

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

Поступило 7 VI 2012

Синтезирован ряд диамидов щавелевой кислоты и карбоксамидов замещенных 4-фенилтетрагидропиран (или 1-фенилциклопентан)карбоновых кислот на основе 4-фенилтетрагидропиран-4-метиламина. Конденсацией последнего с диэтилоксалатом получен этиловый эфир *N*-(4-фенилтетрагидропиран-4-метил)амида щавелевой кислоты, взаимодействием которого с рядом первичных аминов синтезированы *N*-[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-*N'*-замещенные диамиды щавелевой кислоты. Конденсацией того же амина с хлорангидридами замещенных 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой и 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислот получены соответствующие *N*-[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-замещенные карбоксамиды, некоторые из которых восстановлены алюмогидридом лития до вторичных аминов, охарактеризованных в виде гидрохлоридов.

Исследование биологической активности всех полученных соединений показало, что они обладают слабо выраженными антиаритмическими и адренергическими свойствами.

Библ. ссылок 17.

Известно, что ряд препаратов, содержащих в своей структуре такие фармакофорные группы, как амидная, аминокамидная и диаминная, в сочетании с различными группами обладают широким спектром биологических свойств [1-5].

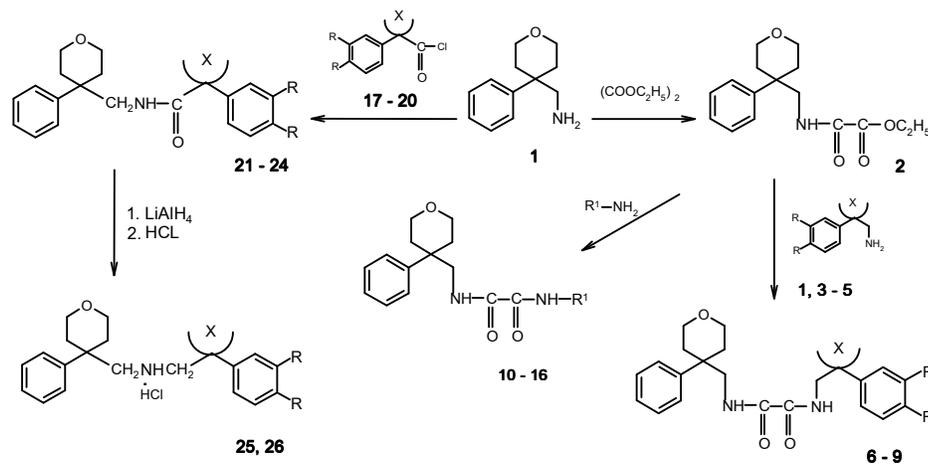
В ранее опубликованных нами работах описаны различные бром-амиды [6], арилалкиламины [7], аминокамиды [8] и аминоканолы [9] за-

мещенных 1-фенилциклоалкан-1- и 4-фенилтетрагидропиран-4-метиламинов.

В продолжение исследований в этой области [10] и с целью выявления связи между структурой и биологической активностью осуществлен синтез ряда диамидов щавелевой кислоты на основе 4-фенилтетрагидропиран-4-метиламина (1) [8,11].

Взаимодействием амина 1 с диэтилоксалатом без растворителя получен этиловый эфир N-(4-фенилтетрагидропиран-4-метил)амида щавелевой кислоты (2) с почти количественным выходом (реакция проводилась до полного исчезновения следов амина на хроматографическом контроле).

В ИК-спектре амидоэфира 2 наблюдаются полосы поглощения при 1640 и 1710 $см^{-1}$, характерные для амидной и сложноэфирной групп, соответственно, а также поглощение NH группы при 3300-3320 $см^{-1}$.



6. R=H, X=(CH₂CH₂)₂O; **3,7.** R=OCH₃, X=(CH₂CH₂)₂O; **4,8.** R=H, X=(CH₂)₄; **5,9.** R=OCH₃, X=(CH₂)₄; **10.** R¹=CH(CH₃)C₆H₅; **11.** R¹=CH₂-фурил; **12.** R¹=(CH₂)₃-морфоллил; **13.** R¹=(CH₂)₃-CH₃; **14.** R¹=CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH; **15.** R¹=CH₂-CH(CH₃)-OH; **16.** R¹=C(CH₃)₂-CH₂OH; **17,21,25.** R=H, X=(CH₂CH₂)₂O; **18,22,26.** R=OCH₃, X=(CH₂CH₂)₂O; **19,23.** R=H, X=(CH₂)₄; **20,24.** R=OCH₃, X=(CH₂)₄.

Для синтеза целевых продуктов амидоэфир 2 введен в конденсацию с рядом аминов. В качестве последних использованы как амин 1, так и тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2Н-пиран-4-илметиламин (3) [12], 1-фенилциклопентил-1-метиламин (4) [13], 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил-1-метиламин (5) [7], а также ряд первичных аминов (R¹-NH₂), поставленных фирмой "Aldrich".

В результате конденсации, проведенной непосредственным сплавлением амидоэфира 2 с аминами, с дальнейшим кипячением в этаноле с

удовлетворительным выходом получен ряд N -[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]- N' -функционально замещенных диамидов щавелевой кислоты (**6-9** и **10-16**).

Конденсацией амина **1** с хлорангидридами замещенных 4-фенилтетрагидропиран-4- и 1-фенилциклопентан-1-карбоновых кислот (**17-20**) в среде бензола в присутствии пиридина получены соответствующие N -[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-замещенные амиды (**21-24**). Выборочно проведено восстановление алюмогидридом лития амидов **21** и **22**, содержащих тетрагидропирановое ядро, до соответствующих вторичных аминов, охарактеризованных в виде гидрохлоридов.

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

Изучение антиаритмической активности полученных соединений на хлоридкальциевой модели аритмии у белых крыс обоего пола массой 180-220 г [14] показало, что они не проявляют выраженного антиаритмического действия. Лишь симметричный диамид щавелевой кислоты **6** проявляет слабый эффект, снижая гибель животных с 90% в контрольных экспериментах до 66,7%.

В *in vitro* опытах исследовалась способность воздействия синтезированных соединений на адренергическую систему посредством регистрации их симпатолитической и адренолитической активности [15]. 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). Показано, что синтезированные соединения в изученных дозах не обладают адренергической активностью по тестируемым показателям.

Сравнительное изучение биологического действия амидов, диамидов и вторичных аминов не выявило существенной разницы между их активностями.

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. Масс-спектры сняты на спектрометре “MX-1321 А” с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник (ЭУ, 70 эВ). Температуры плавления определены на микронагревательном столике “Боэциус”. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254”. Проявитель – пары йода.

4-Фенилтетрагидропиран-4- и 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-карбоновые кислоты и их хлорангидриды 17, 18 получены по [11,16].

1-Фенилциклопентан-1- и 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан-1- карбоновые кислоты и их хлорангидриды 19, 20 получены по [13,17].

Этиловый эфир N-(4-фенилтетрагидропиран-4-метил)амида щавелевой кислоты (2). К 29 г (0.2 моля) диэтилоксалата, нагретого до 100°C, прикапывают при перемешивании 20.0 г (0.1 моля) амина **1**, подсоединив к колбе нисходящий холодильник. По мере прикапывания наблюдается отгон этанола (4-5 капель). Реакционную смесь продолжают нагревать при 100°C до исчезновения следов исходного амина на хроматографическом контроле (~3 ч). Отгоняют избыток диэтилоксалата, остаток растворяют в бензоле и бензольный раствор промывают 10 мл 5% HCl, затем водой. Остаток после отгонки бензола кристаллизуют из эфира. Выход 27.2 г (90.0%), т.пл. 117-119°C (из эфира), R_f 0.62 (хлороформ-эфир, 1:3). Найдено, %: С 65.66; Н 7.09; N 4.75. C₁₆H₂₁NO₄. Вычислено, %: С 65.98; Н 7.22; N 4.81. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3314 (NH); 1721 (O-C=O); 1640 (N-C=O); 1580,1600 (C=C аром.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I отн,%): 291 [M⁺] (18), 174 (13), 161 (70) 131 (100), 117 (12), 103 (22), 91 (36). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.35 (т, 3H, J= 7.0, CH₃); [1.80 (м, 2H, CH₂) и 2.05 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 3.32 (д, 2H, J= 6.4, NCH₂); [3.42 (м, 2H, OCH₂) и 3.73 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 4.21 (кд, 2H, J= 7.0, OCH₂); [7.18 (м, 1H) и 7.30-7.40 (м, 4H), C₆H₅]; 7.78 (т, 1H, J= 6.4, NH).

Общая методика получения N-[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)метил]-N'-замещённых диамидов щавелевой кислоты (6-16). Смесь 0.01 моля этилового эфира N-(4-фенилтетрагидропиран-4-метил)амида щавелевой кислоты (**2**) и 0.013 моля соответствующего амина, встряхивая, нагревают на песочной бане 15 мин при 80-100°C до гомогенной массы. Затем приливают 30 мл этанола и смесь кипятят 3 ч. Отгоняют этанол и остаток кристаллизуют из этанола.

N,N'-Бис[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)метил]амид щавелевой кислоты (6) получен из 2.48 г (0.013 моля) амина **1** и 2.9 г (0.01 моля) амидоэфира **2**. Выход 3.14 г (72.0 %), т.пл. 257-258°C (из этанола), R_f 0.47 (бензол-ацетон, 2:1). Найдено, %: С 71.29; Н 7.22; N 6.67. C₂₀H₃₂N₂O₄. Вычислено, %: С 71.56; Н 7.34; N 6.42. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3387 (NH); 1680,1695 (C=O); 1520,1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.82 (м, 4H, 2CH₂) и 2.04 (м, 4H, 2CH₂), C₅H₈O]; 3.33 (д, 4H, J= 6.7, 2NCH₂); [3.43 (м, 4H, 2OCH₂) и 3.70 (м, 4H, 2OCH₂), C₅H₈O]; 7.18-7.37 (м, 10H, 2C₆H₅); 7.64 (т, 2H, J= 6.7, 2NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)метил]-N'-[(тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил)метил]амид щавелевой кислоты (7) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидоэфира **2** и 3.26 г (0.013 моля) амина **3**. Выход 3.0 г (61.0%), т.пл. 203-204°C (из этанола), R_f 0.45 (бензол-ацетон, 2:1). Найдено, %: С 67.63; Н 7.08; N 5.61. C₂₈H₃₆N₂O₆. Вычислено, %: С 67.74; Н

7.26; N 5.64. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3380,3403 (NH); 1680,1691 (C=O); 1580,1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.84 (м, 4H, 2CH₂) и 2.06 (м, 4H, 2CH₂), C₅H₈O]; 3.24 (д, 2H, $J = 6.4$, NCH₂); 3.31 (д, 2H, $J = 6.8$, NCH₂); [3.42 (м, 4H, 2OCH₂) и 3.71 (м, 4H, 2OCH₂), C₅H₈O]; 3.77 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 6.75-6.80 (м, 3H, C₆H₃); [7.21 (м, 1H) и 7.28-7.38 (м, 4H), C₆H₅]; 7.57 (т, 1H, $J = 6.4$, NH); 7.68 (т, 1H, $J = 6.8$, NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)метил]-N¹-[(1-фенилциклопентил)метил]амид щавелевой кислоты (8) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидоэфира **2** и 2.63 г (0.013 моля) амина **4**. Выход 2.8 г (66.7%), т.пл. 165-166°C (из эфира), R_f 0.43 (бензол-ацетон, 3:1). Найдено, %: C 74.21; H 7.43; N 6.48. C₂₆H₃₂N₂O₃. Вычислено, %: C 74.28; H 7.62; N 6.64. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.60-2.10 (м, 12H, 6CH₂, C₅H₈ и C₅H₈O); 3.25 (д, 2H, $J = 6.5$, NCH₂); 3.32 (д, 2H, $J = 6.7$, NCH₂); [3.40 (ддд, 2H, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 9.1$, $J_3 = 2.6$, OCH₂) и 3.68 (ддд, 2H, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 5.2$, $J_3 = 3.7$, OCH₂), C₅H₈O]; 7.11-7.38 (м, 10H, 2C₆H₅); 7.43 (т, 1H, $J = 6.5$, NH); 7.65 (т, 1H, $J = 6.7$, NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)метил]-N¹-[(1-(3,4-диметоксифенил)-циклопентил)метил]амид щавелевой кислоты (9) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидоэфира **2** и 3.05 г (0.013 моля) амина **5**. Выход 4.42 г (92.0%), т.пл. 174-175°C (из эфира), R_f 0.41 (бензол-ацетон, 3:1). Найдено, %: C 69.81; H 7.36; N 5.65. C₂₈H₃₆N₂O₅. Вычислено, %: C 70.00; H 7.50; N 5.83. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3380,3395 (NH); 1675, 1695 (C=O); 1580,1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.62-2.09 (м, 12H, 6CH₂, C₅H₈ и C₅H₈O); 3.27 (д, 2H, $J = 6.5$, NCH₂); 3.33 (д, 2H, $J = 6.7$, NCH₂); [3.42 (ддд, 2H, $J_1 = 11.5$, $J_2 = 9.0$, $J_3 = 2.6$, OCH₂) и 3.70 (ддд, 2H, $J_1 = 11.5$, $J_2 = 5.1$, $J_3 = 3.8$, OCH₂), C₅H₈O]; 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 6.71-6.79 (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, $J = 6.7$, NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)метил]-N¹-(α -фенилэтил)амид щавелевой кислоты (10) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидоэфира **2** и 1.57 г (0.013 моля) α -фенилэтиламина. Выход 3.44 г (93.0 %), т.пл. 198-200°C (из этанола), R_f 0.48 (бензол-ацетон, 4:1). Найдено, %: C 72.01; H 6.88; N 7.45. C₂₂H₂₆N₂O₃. Вычислено, %: C 72.13; H 7.10; N 7.63. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I отн, %): 366 [M⁺] (9.5), 206 (12), 174 (55) 131 (47), 118 (22), 105 (100). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.45 (д, 3H, $J = 6.2$, CH₃); [1.83 (м, 2H, CH₂) и 2.05 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 3.29 (д, 2H, $J = 6.4$, NCH₂); [3.42 (м, 2H, OCH₂) и 3.71 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 4.85 (кд, 1H, $J_1 = 6.7$, $J_2 = 6.2$, CH); 7.18-7.38 (м, 10H, 2C₆H₅); 7.65 (т, 1H, $J = 6.4$, NH); 8.71 (дд, 1H, $J_1 = 6.7$, $J_2 = 6.2$, NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)метил]-N¹-[фуран-2-ил)метил]амид щавелевой кислоты (11) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидоэфира **2** и 1.26 г (0.013 моля) фурфуриламина. Выход 2.7 г (80.0 %), т.пл. 167-168°C

(из эфира), R_f 0.51 (бензол–ацетон, 4:1). Найдено, %: С 66.53; Н 6.22; N 8.03. $C_{19}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: С 66.67; Н 6.73; N 8.18. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3225, 3280 (NH); 1658 (C=O), 1590, 1610 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.85 (м, 2H, CH₂) и 2.07 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 3.37 (д, 2H, $J = 6.7$, NCH₂); [3.44 (м, 2H, OCH₂) и 3.72 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 4.31 (д, 2H, $J = 6.2$, NCH₂-Fur.); 6.17 (дд, 1H, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 0.9$, Н (3) Fur.); 6.28 (дд, 1H, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.9$, Н (4) Fur.); [7.22 (м, 1H) и 7.31-7.36 (м, 4H), C₆H₅]; 7.36 (дд, 1H, $J_1 = 1.9$, $J_2 = 0.9$, Н (5) Fur.); 7.71 (т, 1H, $J = 6.7$, NH); 8.81 (т, 1H, $J = 6.2$, NHCH₂-Fur.).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N¹-(3-морфолинопропил)амид щавелевой кислоты (12) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидоэфира **2** и 1.87 г (0.013 моля) 3-морфолинопропиламина. Выход 2.8 г (72.0%), т.пл. 109-110°C (из эфира), R_f 0.53 (бензол–ацетон, 4:1). Найдено, %: С 63.67; Н 7.68; N 12.01. $C_{21}H_{31}N_3O_4$. Вычислено, %: С 63.79; Н 7.85; N 12.15. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.65 (квн., 2H, $J = 6.6$, NCH₂CH₂CH₂); [1.85 (м, 2H, CH₂) и 2.07 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 2.34-2.40 (м., 6H, N(CH₂)₃); 3.22 (к., 2H, $J = 6.5$, NCH₂CH₂); 3.37 (д, 2H, $J = 6.7$, NCH₂); 3.44 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.61 (м, 4H, 2OCH₂, C₄H₈NO); 3.72 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); [7.22 (м, 1H) и 7.31-7.39 (м, 4H), C₆H₅]; 7.61 (т, 1H, $J = 6.5$, NHCH₂CH₂); 8.76 (т, 1H, $J = 6.7$, NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N¹-(н-бутил)амид щавелевой кислоты (13) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидоэфира **2** и 1.0 г (0.013 моля) бутиламина. Выход 2.8 г (86.5%), т.пл. 133-134°C (из эфира), R_f 0.55 (бензол–ацетон, 4:1). Найдено, %: С 67.64; Н 8.05; N 8.67. $C_{18}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: С 67.84; Н 8.16; N 8.79. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3293 (NH); 1650 (C=O), 1620 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 0.93 (т., 3H, $J = 6.8$, CH₃); 1.32 (м., 2H, NCH₂CH₂CH₂); 1.48 (м., 2H, NCH₂CH₂CH₂); [1.85 (м, 2H, CH₂) и 2.06 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 3.14 (тд., 2H, $J_1 = 6.8$, $J_2 = 6.0$, NCH₂CH₂); 3.37 (д, 2H, $J = 6.5$, NCH₂); [3.45 (м, 2H, OCH₂) и 3.72 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; [7.22 (м, 1H) и 7.30-7.39 (м, 4H), C₆H₅]; 7.62 (т, 1H, $J = 6.5$, NH), 8.37 (т, 1H, $J = 6.0$, NHCH₂CH₂).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N¹-[2-(2-гидроксиэтокс)этил] амид щавелевой кислоты (14) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидоэфира **2** и 1.37 г (0.013 моля) 2-гидроксиэтоксипропиламина. Выход 2.26 г (64.5%), т.пл. 103-104°C (из эфира), R_f 0.54. (бензол–ацетон, 4:1). Найдено, %: С 61.43; Н 7.28; N 7.93. $C_{18}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: С 61.71; Н 7.43; N 8.00. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3427 (OH); 3252 (NH); 1654 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.85 (м, 2H, CH₂) и 2.06 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 3.30-3.39 (м, 4H, 2CH₂); 3.40-3.54 (м, 8H, 4CH₂); 3.72 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 4.22 (т, 1H, $J = 5.4$, OH); [7.22 (м, 1H) и 7.30-7.38 (м, 4H), C₆H₅]; 7.66 (т, 1H, $J = 6.6$, NH); 8.43 (т, 1H, $J = 5.8$, NHCH₂CH₂O).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N¹-(2-гидроксипропил)амид щавелевой кислоты (15) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидоэфира

2 и 1.0 г (0.013 моля) 2-гидроксипропиламина. Выход 2.0 г (62.2%), т.пл. 119-120°C (из эфира), R_f 0.58 (бензол-ацетон, 4:1). Найдено, %: С 63.61; Н 7.28; N 8.65. С₁₇Н₂₄Н₂О₄. Вычислено, %: С 63.75; Н 7.50; N 8.75. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3420 (ОН); 3342 (NH); 1674 (C=O). Спектр ЯМР¹Н, δ , м.д., Гц: 1.06 (д, 3Н, J = 6.2, СН₃); [1.85 (м, 2Н, СН₂) и 2.07 (м, 2Н, СН₂), С₅Н₈О]; [2.99 (ддд, 1Н, J₁ = 13.3, J₂ = 7.2, J₃ = 5.5) и 3.21 (ддд, 1Н, J₁ = 13.3, J₂ = 6.6, J₃ = 4.0), СН₂СН]; 3.38 (д, 2Н, J = 6.7, NCH₂); [3.44 (м, 2Н, ОСН₂) и 3.72 (м, 2Н, ОСН₂), С₅Н₈О]; 3.72 (м., 1Н, СНОН); 4.51 (д, 1Н, J = 4.7, ОН); [7.22 (м, 1Н) и 7.31-7.39 (м, 4Н), С₆Н₅]; 7.68 (т, 1Н, J = 6.7, NH), 8.21 (дд, 1Н, J₁ = 6.6, J₂ = 5.5, NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N¹-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амид щавелевой кислоты (16) получен из 2.9 г (0.01 моля) амидоэфира **2** и 1.0 г (0.013 моля) 1-гидрокси-2-метилпропиламина. Выход 2.1 г (63.0%), т.пл. 124-125°C (из эфира), R_f 0.55 (бензол-ацетон, 4:1). Найдено, %: С 64.49; Н 7.63; N 8.21. С₁₈Н₂₆Н₂О₄. Вычислено, %: С 64.67; Н 7.78; N 8.38. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3517 (ОН); 3374 (NH); 1687 (C=O). Спектр ЯМР¹Н, δ , м.д., Гц: 1.27 (с, 6Н, (СН₃)₂); [1.85 (м, 2Н, СН₂) и 2.06 (м, 2Н, СН₂), С₅Н₈О]; 3.34 (д, 2Н, J = 5.8, СН₂ОН); 3.36 (д, 2Н, J = 6.6, NCH₂); [3.44 (м, 2Н, ОСН₂) и 3.72 (м, 2Н, ОСН₂), С₅Н₈О]; 4.81 (т, 1Н, J = 5.8, ОН); [7.23 (м, 1Н) и 7.30-7.40 (м, 4Н), С₆Н₅]; 7.61 (т, 1Н, J = 6.6, NH), 7.65 (с, 1Н, NHС(СН₃)₂).

Общая методика получения N-[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N-замещенных фенилтетрагидропиран (или циклопентан) карбоксамидов (21-24). К смеси 0.01 моля амина **1** и 0.01 моля безводного пиридина в 50 мл абс. бензола прикапывают при перемешивании 0.01 моля соответствующего хлорангидрида в 50 мл абс. бензола. Перемешивают 1 ч при комнатной температуре и 4 ч при 70°C. Содержимое колбы подкисляют 5% НСl до рН 2. Отделяют слой, бензольный промывают водой, затем 10% раствором NaOH и снова водой до нейтральной реакции. Бензол отгоняют и остаток кристаллизуют из эфира. ТСХ проведена в системе бензол-ацетон (4:1).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-N-тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-карбоксамид (21) получен из 2.0 г (0.01 моля) амина **1** и 2.2 г (0.01 моля) хлорангидрида **17**. Выход 3.2 г (80.0%), т.пл. 117-118°C (из эфира), R_f 0.42. Найдено, %: С 75.68; Н 7.44; N 3.35. С₂₄Н₂₉НОз. Вычислено, %: С 75.99; Н 7.65; N 3.69. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3360 (NH); 1660 (C=O), 1590-1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹Н, δ , м.д., Гц: [1.62-1.88 (м, 6Н, 3СН₂) и 2.32 (м, 2Н, СН₂), С₅Н₈О]; 3.24 (д, 2Н, J = 6.3, NCH₂); [3.29-3.47 (м, 4Н, 2ОСН₂) и 3.57-3.70 (м, 4Н, 2ОСН₂), С₅Н₈О]; 6.25 (т, 1Н, J = 6.3, NH); [6.99 (м, 2Н) и 7.10-7.34 (м, 8Н), 2С₆Н₅].

N-[(Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2Н-пиран-4-ил)метил]-N-тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-карбоксамид (22) получен из 2.0 г (0.01 моля) амина **1** и 2.8 г (0.01 моля) хлорангидрида **18**. Выход 3.2 г (70.0%), т.пл.

134-135°C (из бензола), R_f 0.41. Найдено, %: С 71.02; Н 7.48; N 2.93. $C_{26}H_{33}NO_5$. Вычислено, %: С 71.07; Н 7.52; N 3.19. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.63-1.88 (м, 6H, 3CH₂) и 2.27 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 3.24 (д, 2H, $J = 6.3$, NCH₂); [3.32-3.49 (м, 4H, 2OCH₂) и 3.56-3.71 (м, 4H, 2OCH₂), C₅H₈O]; 3.76 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 5.97 (т, 1H, $J = 6.3$, NH); 6.72-6.82 (м, 3H, C₆H₃); [6.96 (м, 2H) и 7.09-7.23 (м, 3H), C₆H₅].

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-1-фенилциклопентанкарбоксамид (23) получен из 2.0 г (0.01 моля) амина **1** и 2.0 г (0.01 моля) хлорангидрида **19**. Выход 3.5 г (92.2%), т.пл. 75-77°C (из эфира), R_f 0.51. Найдено, %: С 79.22; Н 7.81; N 3.63. $C_{24}H_{29}NO_2$. Вычислено, %: С 79.34; Н 7.99; N 3.86. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.61-2.12 (м, 12H, 6CH₂, C₅H₈ и C₅H₈O); 3.26 (д, 2H, $J = 6.4$, NCH₂); [3.38-3.48 (м, 4H, 2OCH₂) и 3.54-3.68 (м, 4H, 2OCH₂), C₅H₈O]; 7.10-7.35 (м, 10H, 2C₆H₅); 7.45 (т, 1H, $J = 6.4$, NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (24) получен из 2.0 г (0.01 моля) амина **1** и 2.7 г (0.01 моля) хлорангидрида **20**. Выход 2.9 г (65.2%), т.пл. 102-103°C (из гексана), R_f 0.43. Найдено, %: С 73.48; Н 7.65; N 3.19. $C_{26}H_{33}NO_4$. Вычислено, %: С 73.76; Н 7.80; N 3.31. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.60-2.15 (м, 12H, 6CH₂, C₅H₈ и C₅H₈O); 3.28 (д, 2H, $J = 6.5$, NCH₂); [3.41-3.50 (м, 4H, 2OCH₂) и 3.58-3.72 (м, 4H, 2OCH₂), C₅H₈O]; 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.65-6.72 (м, 3H, C₆H₃); [7.25 (м, 1H) и 7.34-7.44 (м, 4H), C₆H₅]; 7.67 (т, 1H, $J = 6.5$, NH).

Гидрохлорид бис[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]амина (25). К раствору 0.76 г (0.02 моля) АГЛ в 100 мл абс. эфира прикапывают при перемешивании 2.0 г (0.005 моля) амида **21** в 40 мл абс. бензола. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре и 12 ч при кипении, затем при 5-7°C прикапывают 5 мл 10% раствора NaOH и 5 мл воды. Фильтруют, осадок на фильтре промывают 50 мл бензола. Фильтрат промывают водой, отгоняют, остаток растворяют в 100 мл абс. эфира и действием эфирного HCl (до pH 3) переводят в гидрохлорид. Выход 0.9 г (43.0 %), т.пл. 227-228°C (из этанола), R_f 0.47 (хлороформ – эфир, 2:1). Найдено, %: N 3.21; Cl 8.65. $C_{24}H_{31}NO_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: N 3.48; Cl 8.84. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.93-1.98 (дд, 4H, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 3.7$, 2CH₂) и 2.41 (м, 4H, 2CH₂), C₅H₈O]; 2.97 (м, 4H, 2NCH₂); [3.42 (м, 4H, 2OCH₂) и 3.73 (дт, 4H, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 4.3$, 2OCH₂), C₅H₈O]; [7.21-7.31 (м, 2H) и 7.34-7.43 (м, 8H), 2C₆H₅]. 8.18 (ш, 2H, NH и HCl).

Гидрохлорид N-[(тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2Н-пиран-4-ил]-N-[(тетрагидро-4-фенил-2Н-пиран-4-ил)метил]метанамина (26) получен аналогично **25** восстановлением 2.2 г (0.005 моля) амида **22**. Выход 0.95 г (41.5 %), т.пл. 231-232°C (из этанола), R_f 0.43 (хлороформ–эфир, 2:1). Найдено, %: N 2.93; Cl 7.58. $C_{26}H_{35}NO_4 \cdot HCl$. Вычислено, %: N 3.03; Cl 7.69. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: [1.68-1.85 (м, 4H, 2CH₂) и 2.34 (м, 4H, 2CH₂),

C₅H₈O]; 3.27 (m, 4H, 2NCH₂); [3.48 (m, 4H, 2OCH₂) и 3.71 (m, 4H, 2OCH₂), C₅H₈O]; 3.78 (c, 3H, OCH₃); 3.82 (c, 3H, OCH₃); 6.71-6.79 (m, 3H, C₆H₅); [7.21 (m, 1H) и 7.25-7.35 (m, 4H), C₆H₅]; 7.93 (ш, 2H, NH и HCl).

ՄԻ ՇԱՐՔ ԼՈՐ ԱՄԻՂՆԵՐԻ ՄԻՆՔԵԶ

4-ՖԵՆԻԼՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆ-4-ՄԵԹԻԼԱՄԻՆԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

ժ. Ս. ԱՌՈՒՍՏԱՄՅԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ԾՍԱԿՆՅԱՆ, Է. Ա. ՇԻՐԻՆՅԱՆ,
Տ. Հ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ, Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

4-Ֆենիլտետրահիդրոպիրան-4-մեթիլամինի և դիէթիլօքսալատի փոխազդեցությամբ ստացվել է N-(4-ֆենիլտետրահիդրոպիրան-4-մեթիլ)օքսալամիդի ամիդի էթիլ էթերը, որի կոնդենսացումով մի շարք ամինների հետ սինթեզվել են օքսալամիդի N-[(տետրահիդրո-4-ֆենիլ-2H-պիրան-4-իլ)մեթիլ]-N¹-ֆունկցիոնալ տեղակալված օքսալամիդի դիամիդներ: Վերոհիշյալ ամինի փոխազդեցությամբ տեղակալված ֆենիլտետրահիդրոպիրան (կամ ցիկլոպենտան) կարբոնաթթուների հետ ստացվել են համապատասխան ամիդներ, որոնցից մի քանիսը վերականգնվել են մինչև երկրորդային ամինների, որոնք բնութագրվել են հիդրոքլորիդների տեսքով:

Սինթեզված նյութերի կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նրանք օժտված են թույլ արտահայտված հակաառիթմիկ և հակաադրեներգիկ հատկություններով:

SYNTHESIS OF A NUMBER OF NEW AMIDES OF 4-PHENYLTETRAHYDROPYRAN-4-METHYLAMINES

Zh. S. ARUSTAMYAN¹, R. E. MARKARYAN¹, A. S. TSATINYAN¹, E. A. SHIRINYAN¹,
T. H. ASATRYAN¹, 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 Centre NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

By interaction of 4-phenyltetrahydropyran-4-methylamine with diethyloxalate ethyl ester of N-(4-phenyltetrahydropyran-4-methyl)oxalylamide was obtained. It has been shown, that the latter reacts with some primary amines in formation of N-[(tetrahydro-4-phenyl-2H-pyran-4-yl)methyl]-N¹-functionally substituted oxalyldiamides. By interaction of the above-mentioned amine with acid chlorides of substituted phenyltetrahydropyrane (or cyclopentane) carbonic acids corresponding N-[(tetrahydro-4-phenyl-2H-pyran-4-yl)methyl]-substituted carboxamides have been synthesized. By the hydrogenation of some amides the secondary amines are obtained.

The biological activity of synthesized compounds has been investigated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Яхонтов Л.Н., Либерман С.С.* // Хим.-фарм. ж., 1985, т. 19, №11, с.1306.
- [2] *Geleppon R.A.* // J. Med. Chem., 1987, v. 30, №1, p.1.
- [3] *Лиманский Е.С., Польшгалов Н.Н., Сыропятов Б.Я., Михайловский А.Г., Вахрин М.И.* // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №2, с.20.
- [4] *Лиманский Е.С., Михайловский А.Г., Сыропятов Б.Я., Вахрин М.И.* // Фолиум, 2009, №1, с.5.
- [5] *Короткий Ю.В., Врынчану Н.А., Максимов Ю.Н., Лозинский М.О.* // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №6, с.10.
- [6] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Аветисян С.В., Маркарян Р. Э., Маркарян К.Ж.* // Хим.-фарм. ж., 2006, т. 40, №7, с.16.
- [7] *Мнджоян А.Л., Маркарян Э. А., Арустамян Ж.С., Марашян Э.С.* // ХГС, 1971, №5, с. 637.
- [8] *Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Григорян А.В., Маркарян Э. А.* // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №1, с. 97.
- [9] *Айрапетян Г.К., Арустамян Ж. С., Норавян О.С., Маркарян К. Ж., Маркарян Э. А.* // Арм. хим. ж., 1987, т. 40, №1, с 39.
- [10] *Агемян А.А., Аракелян Е.А., Паносян Г.А., Хачатрян А.Г., Маркарян Э. А.* // ХГС, 2009, №9, с. 1338.
- [11] *Eisleb O.* // Ber., 1941, Bd. 74 B, s.1433.
- [12] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К.Ж.* // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №7, с. 592.
- [13] *Мнджоян А.Л., Татевосян Г.Т.* // ДАН Арм.ССР, ХН, 1958, т. 17, №2, с. 93.
- [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.
- [15] *Авакян О.М.* Симпато-адреналовая система. Л., Наука, 1977.
- [16] *Хоренян Г.А., Арустамян Ж.С., Акопян Н.Е., Маркарян Э.А.* // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №6, с. 487.
- [17] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С.* // ХГС, 1973, №5, с. 682.