ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ, 2023, том 93, № 7, с. 1001–1006

УДК 547.327;547.677.3

СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИАМИДОВ ФУМАРОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. М. П. Бей[1,*], А. П. Ювченко[1]

[1] Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, ул. Ф. Скорины 36, Минск, 220084 Беларусь
**e-mail: bey@ichnm.by*

Поступило в редакцию 3 мая 2023 г.
После доработки 31 мая 2023 г.
Принято к печати 2 июня 2023 г.

Разработан метод синтеза неизвестных ранее триамидов фумаропимаровой кислоты реакцией анилида и 1-(пиперидин-1-илкарбонил)производного фумаропимаровой кислоты с ароматическими и гетероциклическими аминами [4-толуидин, 4-пентиланилин, 4-бифениламин, 4-метокси-, этокси-, фенокси-, броманилин, 2-пиколиламин, 2-(аминометил)фуран, 2-(аминометил)тиофен] с использованием ангидрида пропанфосфоновой кислоты.

Ключевые слова: фумаропимаровая кислота, ароматические и гетероциклические амины, триамид, ангидрид пропанфосфоновой кислоты

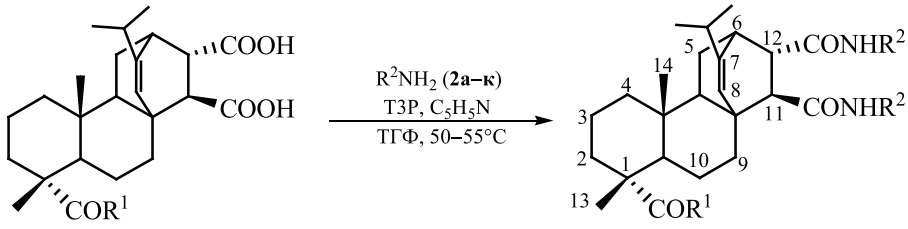
DOI: 10.31857/S0044460X2307003X, **EDN:** HFICFI

Из производных фумаропимаровой кислоты, одного из доступных терпеноидных соединений [1, 2], известны, в основном, сложные эфиры и диамины, которые нашли применение в синтезе лигандов для реакций асимметрического синтеза [3–6], эпоксидных полимеров и полиуретанов с повышенной термической стабильностью [7, 8]. Фумаропимаровая кислота обладает иммуномодулирующей активностью [9] и способна связываться с белком RPA репликативной системы человека [10]. Ранее нами описан синтез моноамидов фумаропимаровой кислоты из амидов малеопимаровой кислоты [11] и на их основе получен ряд алифатических и алкилароматических триамидов, амидоамидинов, амидодиэфиров и др. [12].

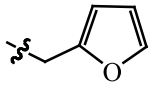
Целью настоящей работы является разработка метода синтеза ранее неизвестных ароматических и гетероциклических триамидов фумаропимаровой кислоты **3а**–**м** на основе взаимодействия анилида **1а** и 1-(пиперидин-1-илкарбонил)производного фумаропимаровой кислоты **1б** с ароматическими **2а**–**ж** [4-толуидин, 4-пентиланилин, 4-бифениламин, 4-метокси-, этокси-, фенокси-, броманилин] и гетероциклическими (2-пиколиламин, 2-(аминометил)фуран, 2-(аминометил)тиофен) аминами **2з**–**к**.

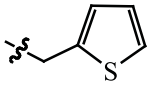
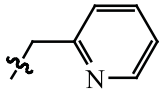
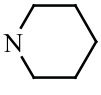
В результате проведенных исследований было установлено, что оптимальные условия реакции включают нагревание смеси соответствующих моноамидов **1** и аминов **2**, взятых в молярном соотношении 1:3 в тетрагидрофуране при 50–55°C в присутствии ангидрида пропанфосфоновой кислоты (Т3Р) и пиридина в течение 24 ч. Следует отметить, что использование ангидрида пропанфосфоновой кислоты в качестве эффективного экологически безопасного конденсирующего агента [13] позволяет осуществить синтез триамидов **3а**–**м** в одну стадию и исключает необходимость получения целевых соединений через соответствующие дихлорангидриды дикислот **1а**, **б**, как описано в случае получения алифатических и алкилароматических триамидов фумаропимаровой кислоты [12]. Целевые триамиды **3а**–**м** были выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии с выходами 38–66% (схема 1).

Схема 1.

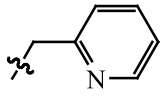


1а, **б** **3а–м**

$R^1 = NHC_6H_5$, $R^2 = 4\text{-}MeOC_6H_4$ (**3а**), $4\text{-}EtOC_6H_4$ (**3б**),  (**3в**),

 (**3г**),  (**3д**); R^1 =  , $R^2 = 4\text{-}MeC_6H_4$ (**3е**),

$4\text{-}C_5H_{11}C_6H_4$ (**3ж**), $4\text{-Ph-}C_6H_4$ (**3з**), $4\text{-}EtOC_6H_4$ (**3и**), $4\text{-}PhOC_6H_4$ (**3к**),

$4\text{-}BrC_6H_4$ (**3л**),  (**3м**).

Полученные триамиды **3а**–**м** представляют собой бесцветные или слабо окрашенные кристаллические вещества, хорошо растворимые в хлороформе, диметилформамиде и плохо растворимые в гексане. Состав и строение амидов **3а**–**м** подтверждено данными элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК спектрах полученных триамидов **3а**–**м** по сравнению со спектрами исходных моноамидов исчезают полосы поглощения связи C=O карбоксильной группы (1740–1730 $см^{-1}$) и появляются полосы поглощения NH-группы в области 2870–2500 $см^{-1}$ и интенсивная полоса поглощения связи C=O амидных групп в области 1670–1630 $см^{-1}$. В спектрах ЯМР ^1H ароматических амидов **3а**–**м** сохраняются сигналы протонов фрагмента фумаропимаровой кислоты и появляются сигналы протонов арильного заместителя амидной группы при 6.78−7.66 м. д. В масс-спектрах полученных соединений **3а**–**м** присутствует пик молекулярного иона $[M + 1]^+$.

Таким образом, нами впервые разработан метод синтеза гетероциклических амидов фумаропимаровой кислоты – перспективных объектов для исследований в качестве лигандов металлокомплексных катализаторов, и *пара*-замещенных фениламидов – потенциальных хиральных допантов нематических жидких кристаллов аналогично *пара*-замещенным фениламидам малеопимаровой кислоты [14].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре Brucker Tensor 27 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H, ^{13}C сняты на спектрометре Avance 500 (500 и 125 МГц соответственно) для растворов в $CDCl_3$, химические сдвиги определяли относительно сигнала растворителя. Масс-спектры получены на масс-спектрометре Accela с масс-детектором LCQ Fleet в режиме химической ионизации (APCI) с детектированием положительных ионов. Элементный анализ выполнен на приборе VARIO Micro Cube CHNS-анализатор. Температуры плавления определяли на приборе OptiMelt Stanford Research Systems MPA 100. Колоночную хроматографию выполняли на препаративном хроматографе Biotage Isolera Spectra One с колонками Biotage KP-Sil 10g в изократическом режиме. Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F_{254} в системе ацетон–гексан, 1:2.

Исходные анилид **1а** и 1-(пиперидин-1-илкарбонил)производное фумаропимаровой кислоты **1б** получали по методике [11].

Общая методика синтеза триамидов фумаропимаровой кислоты 3а–м. К раствору 0.50 ммоль анилида **1а** или 1-(пиперидин-1-илкарбонил)производного фумаропимаровой кислоты **1б**, 1.50 ммоль амина **2а–к** и 1.50 ммоль (0.012 мл) пиридина в 10 мл абсолютного ТГФ добавляли 1.5 ммоль ангидрида пропанфосфоновой кислоты (0.95 г 50%-ого раствора в диметилформамиде). Полученную смесь перемешивали при 50–55°C в течение 24 ч. Растворитель отгоняли, к остатку добавляли 20 мл $CHCl_3$, промывали 10%-ным раствором HCl (2×10 мл), водой (3×10 мл), сушили Na_2SO_4 и растворитель отгоняли. Амиды **3а–м** очищали колоночной хроматографией, элюент – этилацетат–гексан, 9:11 (**3а–г**, **е–л**) или этанол–этилацетат, 1:4 (**3д**, **м**).

(1*R*,4a*R*,11*R*,12*S*)-N^1-Фенил-N^{11},N^{12}-бис(4-метоксифенил)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,3,4,4a,4b,5,6,9,10,10a-декагидро-2*H*-8a,6-этанофенантрен-1,11,12-дикарбоксамид (3а). Выход 0.186 г (52.8%), т. пл. 130–132°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3337, 2924, 2855, 1658, 1511, 1439, 1300, 1244, 1173, 1033, 828, 754. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.66 с (3H, H^{14}), 1.06 м (1H), 1.14 д [3H, (C<u>H</u>$_3$)$_2$CH, *J* 6.5 Гц], 1.15 д [3H, (C<u>H</u>$_3$)$_2$CH, *J* 6.5 Гц], 1.29 с (3H, H^{13}), 1.30 м (1H), 1.36−1.58 м (8H), 1.81–1.90 м (2H), 1.97 м (1H), 2.05 м (1H), 2.46–2.53 м [2H, (CH$_3$)$_2$C<u>H</u>, H^{12}], 2.77 д (1H, H^{11}, *J* 6.5 Гц), 2.95 уш. с (1H, H^6), 3.75 с [3H, CH$_3$O], 3.79 с [3H, CH$_3$O], 5.60 уш. с (1H, H^8), 6.80 д (2H$_{Ar}$, *J* 9.0 Гц), 6.86 д (2H$_{Ar}$, *J* 9.0 Гц), 7.11 м (1H$_{Ar}$), 7.30–7.38 м (4H$_{Ar}$), 7.44 м (2H$_{Ar}$), 7.49 с (1H, NH), 7.53 м (2H$_{Ar}$), 7.75 с (1H, NH), 7.78 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 704.5 [*M* + 1]$^+$. Найдено, %: C 75.22; H 7.67; N 5.78. $C_{44}H_{53}N_3O_5$. Вычислено, %: C 75.08; H 7.59; N 5.97.

(1*R*,4a*R*,11*R*,12*S*)-N^1-Фенил-N^{11},N^{12}-бис(4-этоксифенил)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,3,4,4a,4b,5,6,9,10,10a-декагидро-2*H*-8a,6-этанофенантрен-1,11,12-дикарбоксамид (3б). Выход 0.163 г (44.7%), т. пл. 158–160°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3354, 2927, 2868, 1661, 1599, 1511, 1438, 1309, 1235, 1171, 1047, 825, 755. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.68 с (3H, H^{14}), 1.08 м (1H), 1.15 д [3H, (C<u>H</u>$_3$)$_2$CH, *J* 6.5 Гц], 1.16 д [3H, (C<u>H</u>$_3$)$_2$CH, *J* 6.5 Гц], 1.30 с (3H, H^{13}), 1.32 м (1H), 1.33−1.45 м (9H), 1.48–1.67 м (5H), 1.83–1.92 м (2H), 2.00 м (1H), 2.09 м (1H), 2.47–2.55 м [2H, (CH$_3$)$_2$C<u>H</u>, H^{12}], 2.72 д (1H, H^{11}, *J* 6.5 Гц), 2.99 уш. с (1H, H^6), 3.70 к [2H, CH$_2$O, *J* 7.0 Гц], 4.02 к [2H, CH$_2$O, *J* 7.0 Гц], 5.62 уш. с (1H, H^8), 6.80 д (2H$_{Ar}$, *J* 9.0 Гц), 6.86 д (2H$_{Ar}$, *J* 9.0 Гц), 7.11 м (1H$_{Ar}$), 7.29–7.34 м (4H$_{Ar}$), 7.43–7.47 м (4H$_{Ar}$), 7.52 м (2H$_{Ar}$), 7.77 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 732.5 [*M* + 1]$^+$. Найдено, %: C 75.22; H 7.67; N 5.78. $C_{46}H_{57}N_3O_5$. Вычислено, %: C 75.48; H 7.85; N 5.74.

(1*R*,4a*R*,11*R*,12*S*)-N^1-Фенил-N^{11},N^{12}-бис(фуран-2-илметил)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,3,4,4a,4b,5,6,9,10,10a-декагидро-2*H*-8a,6-этанофенантрен-1,11,12-дикарбоксамид (3в). Выход 0.170 г (52.0%), т. пл. 125–127°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3336, 2924, 2867, 1651, 1598, 1525, 1438, 1311, 1240, 1015, 753, 693. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.64 с (3H, H^{14}), 0.97 м (1H), 1.06 д [3H, (C<u>H</u>$_3$)$_2$CH, *J* 6.5 Гц], 1.07 д [3H, (C<u>H</u>$_3$)$_2$CH, *J* 6.5 Гц], 1.28 с (3H, H^{13}), 1.30 м (1H), 1.36−1.58 м (8H), 1.77–1.93 м (4H), 2.27 д (1H, H^{12}, *J* 6.5 Гц), 2.40 септет [1H, (CH$_3$)$_2$C<u>H</u>, *J* 6.5 Гц], 2.55 д (1H, H^{11}, *J* 6.5 Гц), 2.81 уш. с (1H, H^6), 4.31 д [2H, CH$_2$N, *J* 5.5 Гц], 4.44 д [2H, CH$_2$N, *J* 5.5 Гц], 5.49 уш. с (1H, H^8), 6.06 м (1H$_{Ar}$), 6.13 д (1H$_{Ar}$, *J* 3.0 Гц), 6.21 д (1H$_{Ar}$, *J* 3.0 Гц), 6.26 м (1H$_{Ar}$), 6.33 м (2H$_{Ar}$), 7.12 т (1H$_{Ar}$, *J* 7.0 Гц), 7.29 м (1H, NH), 7.33 м (2H$_{Ar}$), 7.36 м (1H, NH), 7.48 с (1H, NH), 7.52 м (2H$_{Ar}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ$_C$, м. д.: 16.26, 16.95, 17.18, 20.45, 20.50, 21.45, 23.21, 29.67, 32.66, 34.38, 36.37, 36.77, 36.93, 37.42, 37.82, 40.82, 47.68, 50.30, 50.53, 55.34, 56.87, 107.20, 110.39, 120.21, 124.15, 124.30, 128.93, 137.91, 142.06, 142.12, 149.39, 151.04, 151.36, 172.88, 174.24, 176.91. Масс-спектр, *m/z*: 652.5 [*M* + 1]$^+$. Найдено, %: C 73.28; H 7.81; N 6.03. $C_{40}H_{49}N_3O_5$. Вычислено, %: C 73.70; H 7.58; N 6.45.

(1*R*,4a*R*,11*R*,12*S*)-N^1-Фенил-N^{11},N^{12}-бис(тиофен-2-илметил)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,3,4,4a,4b,5,6,9,10,10a-декагидро-2*H*-8a,6-этанофенантрен-1,11,12-дикарбоксамид (3г). Выход 0.202 г (59.2%), т. пл. 118–120°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3326, 2925, 2866, 1651, 1523, 1437, 1311, 1240, 1040, 754, 693. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.64 с (3H, H^{14}), 0.97 м (1H), 1.04 д [3H, (C<u>H</u>$_3$)$_2$CH, *J* 6.5 Гц], 1.05 д [3H, (C<u>H</u>$_3$)$_2$CH, *J* 6.5 Гц], 1.28 с (3H, H^{13}), 1.30 м (1H), 1.37−1.59 м (8H), 1.77–1.94 м (3H), 1.97 м (1H), 2.25 д (1H, H^{12}, *J* 6.5 Гц), 2.40 септет [1H, (CH$_3$)$_2$C<u>H</u>, *J* 6.5 Гц], 2.57 д (1H, H^{11}, *J* 6.5 Гц), 2.84 уш. с (1H, H^6), 4.49 д [2H, CH$_2$N, *J* 6.0 Гц], 4.62 д [2H, CH$_2$N, *J* 6.0 Гц], 5.51 уш. с (1H, H^8), 6.11 т (1H, NH, *J* 6.0 Гц), 6.43 с (1H, NH, *J*

6.0 Гц), 6.86–6.91 м ($2H_{Ar}$), 6.96 м ($2H_{Ar}$), 7.12 т ($1H_{Ar}$, *J* 7.5 Гц), 7.16 м ($1H_{Ar}$), 7.22 м ($1H_{Ar}$), 7.34 м ($2H_{Ar}$), 7.45 с (1H, NH), 7.52 м ($2H_{Ar}$). Масс-спектр, *m/z*: 684.4 $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 70.54; H 7.63; N 6.47, S 8.90. $C_{40}H_{49}N_3O_3S_2$. Вычислено, %: C 70.24; H 7.22; N 6.14, S 9.37.

(1*R*,4a*R*,11*R*,12*S*)-N^1-Фенил-N^{11},N^{12}-бис(пиридин-2-илметил)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,3,4,4a,4b,5,6,9,10,10a-декагидро-2*H*-8a,6-этанофенантрен-1,11,12-дикарбоксамид (3д). Выход 0.165 г (49.1%), т. пл. 132–134°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3365, 2925, 2867, 1655, 1596, 1527, 1437, 1310, 1242, 755, 694. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.66 с (3H, H^{14}), 1.00 м (1H), 1.09 д [3H, $(CH_3)_2CH$, *J* 6.5 Гц], 1.11 д [3H, $(CH_3)_2CH$, *J* 6.5 Гц], 1.28 с (3H, H^{13}), 1.30 м (1H), 1.35−1.59 м (8H), 1.74–1.93 м (2H), 2.03 м (1H), 2.12 д (1H, H^{12}, *J* 6.5 Гц), 2.35 м (1H), 2.44 септет [1H, $(CH_3)_2CH$, *J* 6.5 Гц], 2.58 д (1H, H^{11}, *J* 6.5 Гц), 2.90 уш. с (1H, H^6), 4.34 д. д [1H, CH_2N, *J* 16.5, 5.0 Гц], 4.42 д. д [1H, CH_2N, *J* 16.5, 5.0 Гц], 4.55 д. д [1H, CH_2N, *J* 16.5, 5.0 Гц], 4.74 д. д [1H, CH_2N, *J* 16.5, 5.0 Гц], 5.58 уш. с (1H, H^8), 7.05–7.38 м ($7H_{Ar}$), 7.40–7.80 м (7H, H_{Ar}, NH), 8.45 д (1H, NH, *J* 5.0 Гц), 8.52 с (1H, NH, *J* 5.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ_C, м. д.: 16.28, 16.93, 17.22, 20.40, 20.47, 21.49, 23.26, 32.59, 34.33, 36.48, 37.24, 37.44, 37.86, 40.92, 44.17, 44.51, 47.74, 50.41, 50.53, 55.47, 57.80, 120.14, 121.87, 122.16, 122.23, 124.21, 124.61, 128.92, 136.69, 136.84, 148.66, 148.71, 148.93, 156.67, 157.22. Масс-спектр, *m/z*: 674.5 $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 74.44; H 7.53; N 10.02. $C_{42}H_{51}N_5O_3$. Вычислено, %: C 74.86; H 7.63; N 10.39.

(1*R*,4a*R*,11*R*,12*S*)-N^{11},N^{12}-Ди-*n*-толил-7-изопропил-1,4a-диметил-1-(пиперидин-1-карбонил)-1,3,4,4a,4b,5,6,9,10,10a-декагидро-2*H*-8a,6-этанофенантрен-11,12-дикарбоксамид (3е). Выход 0.164 г (49.7%), т. пл. 114–116°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3310, 2931, 2865, 1665, 1600, 1516, 1445, 1405, 1314, 1247, 1033, 817. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.67 с (3H, H^{14}), 0.90 м (1H), 1.07 м (1H), 1.15 д [3H, $(CH_3)_2CH$, *J* 6.5 Гц], 1.17 д [3H, $(CH_3)_2CH$, *J* 6.5 Гц], 1.22 с (3H, H^{13}), 1.35−1.65 м (15H), 1.95–2.05 м (2H), 2.11 м (1H), 2.30 с (CH_3Ar), 2.32 с (CH_3Ar), 2.49–2.55 м [2H, $(CH_3)_2CH$, H^{12}], 2.72 д (1H, H^{11}, *J* 6.5 Гц), 3.00 уш. с (1H, H^6), 3.50–3.64 м [4H, $N(CH_2)_2$], 5.67 уш. с (1H, H^8), 7.08–7.14 м ($4H_{Ar}$), 7.32 д ($2H_{Ar}$, *J* 8.0 Гц), 7.43 ($2H_{Ar}$, *J* 8.0 Гц), 7.56 с (1H, NH), 7.93 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 664.6 $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 77.38; H 8.60; N 6.71. $C_{47}H_{57}N_3O_3$. Вычислено, %: C 77.79; H 8.65; N 6.33.

(1*R*,4a*R*,11*R*,12*S*)-N^{11},N^{12}-Бис(4-пентилфенил)-7-изопропил-1,4a-диметил-1-(пиперидин-1-карбонил)-1,3,4,4a,4b,5,6,9,10,10a-декагидро-2*H*-8a,6-этанофенантрен-11,12-дикарбоксамид (3ж). Выход 0.155 г (40.0%), т. пл. 103–105°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3314, 2928, 2856, 1665, 1599, 1517, 1410, 1315, 1247, 1182, 1010, 836. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.67 с (3H, H^{14}), 0.88 м (6H, CH_2CH_3), 0.92 м (1H), 1.08 м (1H), 1.15 д [3H, $(CH_3)_2CH$, *J* 6.5 Гц], 1.17 д [3H, $(CH_3)_2CH$, *J* 6.5 Гц], 1.22 с (3H, H^{13}), 1.25−1.78 м (23H), 1.81–2.10 м (6H), 2.02–2.16 м (1H), 2.48–2.60 м [6H, $(CH_3)_2CH$, H^{12}, $2CH_2Ar$], 2.72 д (1H, H^{11}, *J* 6.5 Гц), 3.01 уш. с (1H, H^6), 3.52–3.64 м [4H, $N(CH_2)_2$], 5.68 уш. с (1H, H^8), 7.10–7.14 м ($4H_{Ar}$), 7.33 д ($2H_{Ar}$, *J* 8.5 Гц), 7.45 ($2H_{Ar}$, *J* 8.0 Гц), 7.56 с (1H, NH), 7.93 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 776.7 $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 78.20; H 7.69; N 2.58. $C_{51}H_{73}N_3O_3$. Вычислено, %: C 78.92; H 9.48; N 5.41.

(1*R*,4a*R*,11*R*,12*S*)-N^{11},N^{12}-Ди([1,1′-бифенил]-4-ил)-7-изопропил-1,4a-диметил-1-(пиперидин-1-карбонил)-1,3,4,4a,4b,5,6,9,10,10a-декагидро-2*H*-8a,6-этанофенантрен-11,12-дикарбоксамид (3з). Выход 0.167 г (42.3%), т. пл. 161–163°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3422, 2929, 2862, 1667, 1596, 1524, 1486, 1404, 1315, 1271, 1190, 839, 762. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.69 с (3H, H^{14}), 0.92 м (1H), 1.11 м (1H), 1.18 д [3H, $(CH_3)_2CH$, *J* 6.5 Гц], 1.19 д [3H, $(CH_3)_2CH$, *J* 6.5 Гц], 1.24 с (3H, H^{13}), 1.35−1.74 м (15H), 1.95–2.03 м (2H), 2.15 м (1H), 2.52–2.59 м [2H, $(CH_3)_2CH$, H^{12}], 2.81 д (1H, H^{11}, *J* 6.5 Гц), 3.04 уш. с (1H, H^6), 3.52–3.64 м [4H, $N(CH_2)_2$], 5.71 уш. с (1H, H^8), 7.32–7.35 м ($2H_{Ar}$), 7.40–7.46 м ($5H_{Ar}$), 7.53–7.60 м ($10H_{Ar}$), 7.66 д ($1H_{Ar}$, *J* 8.5 Гц), 7.76 с (1H, NH), 8.07 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 788.6 $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 80.21; H 7.95; N 5.74. $C_{53}H_{61}N_3O_3$. Вычислено, %: C 80.78; H 7.80; N 5.33.

(1*R*,4a*R*,11*R*,12*S*)-N^{11},N^{12}-Бис(4-этоксифенил)-7-изопропил-1,4a-диметил-1-(пиперидин-1-карбонил)-1,3,4,4a,4b,5,6,9,10,10a-декагидро-2*H*-8a,6-этанофенантрен-11,12-дикарбоксамид (3и). Выход 0.177 г (48.3%), т. пл. 167–169°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3433, 2933, 1664,

1601, 1511, 1413, 1302, 1244, 1117, 1048, 826. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.66 с (3H, H^{14}), 0.89 м (1H), 1.07 м (1H), 1.14 д [3H, (C$\underline{H}_3$)$_2$CH, *J* 7.0 Гц], 1.15 д [3H, (C$\underline{H}_3$)$_2$CH, *J* 7.0 Гц], 1.22 с (3H, H^{13}), 1.34−1.68 м (22H), 1.91–1.99 м (2H), 2.10 м (1H), 2.48–2.56 м [2H, (CH$_3$)$_2$C$\underline{H}$, H^{12}], 2.72 д (1H, H^{11}, *J* 6.5 Гц), 2.97 уш. с (1H, H^6), 3.50–3.64 м [4H, N(CH$_2$)$_2$], 3.96–4.04 м (4H, 2CH$_2$O), 5.65 уш. с (1H, H^8), 6.78–6.87 м (4H$_{Ar}$), 7.33 д (2H$_{Ar}$, *J* 9.0 Гц), 7.43 (2H$_{Ar}$, *J* 9.0 Гц), 7.56 с (1H, NH), 7.93 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 724.6 [*M* + 1]$^+$. Найдено, %: C 74.24; H 8.57; N 5.35. $C_{45}H_{61}N_3O_5$. Вычислено, %: C 74.65; H 8.49; N 5.80.

(1*R*,4a*R*,11*R*,12*S*)-N^{11},N^{12}-Бис(4-феноксифенил)-7-изопропил-1,4a-диметил-1-(пиперидин-1-карбонил)-1,3,4,4a,4b,5,6,9,10,10a-декагидро-2*H*-8a,6-этанофенантрен-11,12-дикарбоксамид (3к). Выход 0.244 г (59.4%), т. пл. 105–107°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3408, 2932, 2864, 1664, 1591, 1507, 1488, 1408, 1226, 1013, 851. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.68 с (3H, H^{14}), 0.91 м (1H), 1.12 м (1H), 1.16 д [3H, (C$\underline{H}_3$)$_2$CH, *J* 7.0 Гц], 1.17 д [3H, (C$\underline{H}_3$)$_2$CH, *J* 7.0 Гц], 1.23 с (3H, H^{13}), 1.33−1.75 м (15H), 1.83–2.02 м (2H), 2.13 м (1H), 2.50–2.56 м [2H, (CH$_3$)$_2$C$\underline{H}$, H^{12}], 2.76 д (1H, H^{11}, *J* 6.5 Гц), 3.01 уш. с (1H, H^6), 3.50–3.64 м [4H, N(CH$_2$)$_2$], 5.68 уш. с (1H, H^8), 6.91–7.02 м (8H$_{Ar}$), 7.09 м (8H$_{Ar}$), 7.28–7.35 м (4H$_{Ar}$), 7.41 м (2H$_{Ar}$), 7.53 м (2H$_{Ar}$), 7.62 с (1H, NH), 7.99 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ$_C$, м. д.: 16.42, 17.32, 18.86, 20.68, 22.14, 23.26, 24.75, 26.22, 32.84, 34.78, 35.64, 36.83, 37.25, 38.11, 41.40, 46.07, 47.06, 49.97, 51.60, 56.02, 58.11, 115.33, 117.19, 118.26, 119.72, 121.17, 121.58, 121.66, 123.00, 124.24, 129.45, 129.67, 133.03, 133.64, 150.52, 153.28, 153.43, 157.60, 171.18, 173.09, 177.17. Масс-спектр, *m/z*: 820.6 [*M* + 1]$^+$. Найдено, %: C 77.20; H 7.87; N 5.41. $C_{53}H_{61}N_3O_5$. Вычислено, %: C 77.62; H 7.50; N 5.12.

(1*R*,4a*R*,11*R*,12*S*)-N^{11},N^{12}-Бис(4-бромфенил)-7-изопропил-1,4a-диметил-1-(пиперидин-1-карбонил)-1,3,4,4a,4b,5,6,9,10,10a-декагидро-2*H*-8a,6-этанофенантрен-11,12-дикарбоксамид (3л). Выход 0.151 г (38.1%), т. пл. 158–160°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3305, 2930, 2856, 1668, 1591, 1529, 1489, 1393, 1307, 1245, 1175, 1072, 1008, 825. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.66 с (3H, H^{14}), 0.89 м (1H), 1.08 м (1H), 1.15 д [6H, (C$\underline{H}_3$)$_2$CH, *J* 7.0 Гц], 1.23 с (3H, H^{13}), 1.34−1.73 м (15H), 1.80–1.97 м (2H), 2.06 м (1H), 2.49–2.55 м [2H, (CH$_3$)$_2$C$\underline{H}$, H^{12}], 2.74 д (1H, H^{11}, *J* 6.5 Гц), 2.97 уш. с (1H, H^6), 3.50–3.64 м [4H, N(CH$_2$)$_2$], 5.64 уш. с (1H, H^8), 7.35 д (2H$_{Ar}$, *J* 9.0 Гц), 7.39 (2H$_{Ar}$, *J* 9.0 Гц), 7.42–7.47 м (4H$_{Ar}$), 7.70 с (1H, NH), 7.98 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ$_C$, м. д.: 16.43, 17.29, 18.72, 20.63, 20.69, 22.16, 23.19, 24.73, 26.19, 32.79, 34.78, 35.81, 36.84, 37.24, 38.10, 41.44, 45.97, 47.03, 50.05, 51.60, 55.90, 57.95, 116.79, 116.96, 121.40, 121.45, 124.22, 131.91, 136.52, 137.11, 150.42, 171.25, 173.14, 177.32. Масс-спектр, *m/z*: 794.4 [*M*+1]$^+$. Найдено, %: C 61.78; H 6.70; N 5.49. $C_{41}H_{51}Br_2N_3O_3$. Вычислено, %: C 62.05; H 6.48; N 5.29.

(1*R*,4a*R*,11*R*,12*S*)-N^{11},N^{12}-Бис(пиридин-2-илметил)-7-изопропил-1,4a-диметил-1-(пиперидин-1-карбонил)-1,3,4,4a,4b,5,6,9,10,10a-декагидро-2*H*-8a,6-этанофенантрен-11,12-дикарбоксамид (3м). Выход 0.218 г (65.6%), т. пл. 71–73°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3385, 2931, 2864, 1654, 1535, 1416, 1247, 1011, 756. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.64 с (3H, H^{14}), 0.88 м (1H), 1.01 м (1H), 1.09 д [3H, (CH$_3$)$_2$CH, *J* 7.0 Гц], 1.10 д [3H, (CH$_3$)$_2$CH, *J* 7.0 Гц], 1.19 с (3H, H^{13}), 1.31−1.69 м (15H), 1.88 м (1H), 1.98–2.05 м (2H), 2.37 д [1H, H^{12}, *J* 6.5 Гц], 2.43 септет [1H, (CH$_3$)$_2$CH, *J* 7.0 Гц], 2.60 д (1H, H^{11}, *J* 6.5 Гц), 2.86 уш. с (1H, H^6), 3.49–3.63 м [4H, N(CH$_2$)$_2$], 4.37 д. д [1H, NCH, *J* 16.5, 5.0 Гц], 4.44 д. д [1H, NCH, *J* 16.5, 5.0 Гц], 4.55 д. д [1H, NCH, *J* 16.5, 5.0 Гц], 4.68 д. д [1H, NCH, *J* 16.5, 5.0 Гц], 5.60 уш. с (1H, H^8), 7.10–7.20 м (3H$_{Ar}$), 7.25 д (1H$_{Ar}$, *J* 8.0 Гц), 7.49 м (1H$_{Ar}$), 7.58–7.68 м (3H$_{Ar}$), 8.45 д (1H, NH, *J* 5.0 Гц), 8.50 д (1H, NH, *J* 5.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ$_C$, м. д.: 16.35, 17.31, 19.10, 20.36, 20.45, 22.08, 23.24, 24.74, 26.22, 32.58, 34.58, 35.36, 36.65, 37.16, 38.00, 41.00, 44.22, 44.56, 46.29, 47.09, 49.73, 50.54, 55.91, 57.72, 61.59, 62.11, 121.91, 122.17, 122.22, 124.83, 136.70, 136.85, 148.64, 148.78, 148.85, 156.62, 157.17, 161.93, 173.90, 174.75, 177.18. Масс-спектр, *m/z*: 666.5 [*M* + 1]$^+$. Найдено, %: C 73.52; H 8.18; N 10.77. $C_{41}H_{55}N_5O_3$. Вычислено, %: C 73.95; H 8.33; N 10.52.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бей Максим Петрович, ORCID: https://orcid.org/0009-0001-1616-7011

Ювченко Анатолий Петрович, ORCID: https://orcid.org/0009-0005-2383-5451

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Halbrook N.J., Lawrence R.V.* // J. Am. Chem. Soc. 1958. Vol. 80. P. 368. doi 10.1021/ja01535a030
2. *Wiyono B., Tachibana S.* // Pak. J. Biol. Sci. 2008. Vol. 11. P. 1884. doi 10.3923/pjbs.2008.1884.1892
3. *Толстиков А.Г., Карпушев Н.Н., Толстикова О.В., Хлебникова Т.Б., Сальников Г.Е., Маматюк В.И., Гатилов Ю.В., Багрянская И.Ю.* // ЖОрХ. 2001. Т. 37. № 8. С. 1193; *Tolstikov A.G., Karpyshev N.N., Tolstikova O.V., Khlebnikova T.B., Sal'nikov G.E., Mamatyuk V.I., Gatilov Yu.V., Bagryanskaya I.Yu.* // Russ. J. Org. Chem. Vol. 37. N 8. P. 1134. doi 10.1023/A:1013144431609
4. *Khlebnikova T.B., Konev V.N., Pai Z.P.* // Tetrahedron. 2018. Vol. 74. P. 260. doi 10.1016/j.tet.2017.11.059
5. *Конев В.Н., Пай З.П., Хлебникова Т.Б.* // ЖОрХ. 2020. Т. 56. № 4. С. 557; *Konev V.N., Pai Z.P., Khlebnikova T.B.* // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. N 4. P. 604. doi 10.1134/S1070428020040077
6. *Wang H., Tian X., Yang D., Pan Y., Wu Q., He C.* // Tetrahedron: Asym. 2011. Vol. 22. N 4. P. 381. doi 10.1016/j.tetasy.2011.02.014
7. *Deng L., Ha C., Sun C., Zhou B., Yu J., Shen M., Mo J.* // Ind. Eng. Chem. Research. 2013. Vol. 52. N 37. P. 13233. doi 10.1021/ie4005223
8. *Xu X., Song Z., Shang S., Cui S., Rao X.* // Polymer Int. 2011. Vol. 60. N 10. P. 1521. doi 10.1002/pi.3112
9. *Glovsky M.M., Ward P.A., Fudenberg H.H.* // Clin. Immunol. Immunopat. 1973. Vol. 1. N 2. P. 165. doi 10.1016/0090-1229(73)90016-0
10. *Glanzer J.G., Carnes K.A., Soto P., Liu S., Parkhurst L.J., Oakley G.G.* // Nucl. Acids Res. 2013. Vol. 41. N 3. P. 2047. doi 10.1093/nar/gks1291
11. *Бей М.П., Ювченко А.П.* // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2010. № 3. С. 84.
12. *Бей М.П., Ювченко А.П.* // ЖОрХ. 2018. Т. 54. № 3. С. 468; *Bei M.P., Yuvchenko A.P.* // Russ. J. Org. Chem. Vol. 54. N 3. P. 475. doi 10.1134/S1070428018030168
13. *Basavaprabhu, Vishwanatha T.M., Panguluri N.R., Sureshbabu V.V.* // Synthesis. 2013. Vol. 45. P. 1569. doi 10.1055/s-0033-1338989
14. *Бей М.П., Муравский Ал.Ан., Муравский Ан.Ал., Чепелева Д.С., Пучкова Н.В., Ювченко А.П.* // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2020. Т. 56. № 3. С. 293. doi 10.29235/1561-8331-2020-56-3-293-300

Synthesis of Aromatic and Heterocyclic Fumaropimaric Acid Triamides

M. P. Bei[a],* and A. P. Yuvchenko[a]

[a] *Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220084 Belarus*
**e-mail: bey@ichnm.by*

Received May 3, 2023; revised May 31, 2023; accepted June 2, 2023

A method was developed for the synthesis of previously unknown triamides of fumaropimaric acid by the reaction of anilide and 1-(piperidin-1-ylcarbonyl) derivative of fumaropimaric acid with aromatic and heterocyclic amines [4-toluidine, 4-pentylaniline, 4-biphenylamine, 4-methoxy-, ethoxy-, phenoxy-, bromoaniline, 2-picolylamine, 2-(aminomethyl)furan, 2-(aminomethyl)thiophene] under the action of propanephosphonic acid anhydride.

Keywords: fumaropimaric acid, aromatic and heterocyclic amines, triamide, propanephosphonic anhydride