

Н. С. Арутюнян, Л. А. Акопян, Н. З. Акопян, Г. А. Геворгян,\*  
Г. А. Паносян<sup>а</sup>

**СИНТЕЗ 2-[2-ИЗОПРОПИЛ-4-(*o*-МЕТОКСИФЕНИЛ)-  
ТЕТРАГИДРОПИРАН-4-ИЛ]АМИНА И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ  
С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ**

Разработан препаративный метод синтеза 2-изопропилтетрагидропиран-4-она, превращённого далее действием этилового эфира циануксусной кислоты в этиловый эфир (2-изопропил-4-тетрагидропиранилиден)циануксусной кислоты. Реакция последнего с *o*-метоксифенилмагнийбромидом, последующее омыление и восстановление LiAlH<sub>4</sub> привели к 4-(2-аминоэтил)-2-изопропил-4-(*o*-метоксифенил)тетрагидропирану. Взаимодействием указанного амина с ароматическими альдегидами синтезирован ряд новых азометинов, восстановленных действием NaBH<sub>4</sub> до соответствующих аминов.

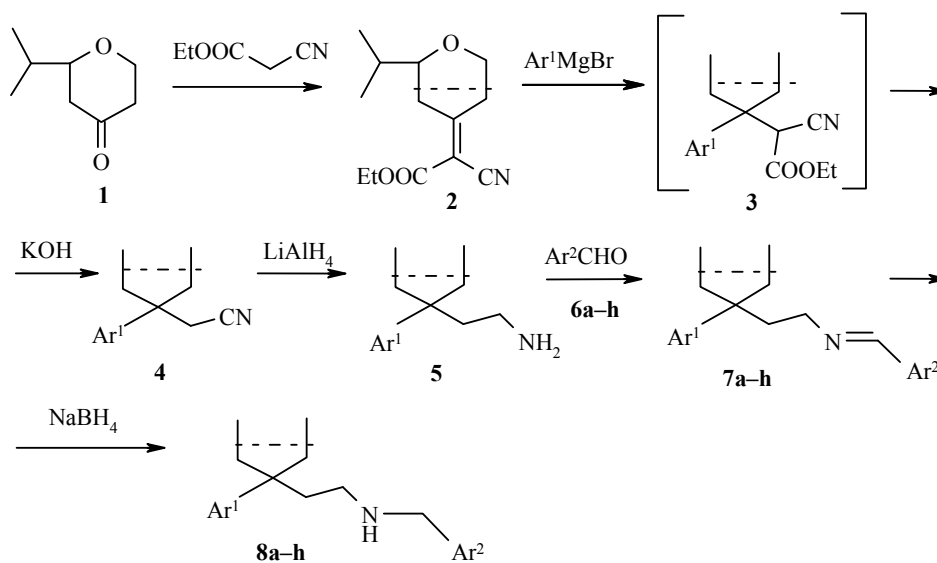
**Ключевые слова:** [2-изопропил-4-(*o*-метоксифенилтетрагидропиран-4-ил)]-ацетонитрил, 2-изопропилтетрагидропиран-4-он, производные 2-[2-изопропил-4-(*o*-метоксифенил)тетрагидропиран-4-ил]этиламина, этиловый эфир (2-изопропил-4-тетрагидропиранилиден)циануксусной кислоты, восстановление, декарбэтоксилирование.

Ранее было показано, что некоторые амиды и амины, полученные на основе 2,2-диметил(2-метил, 2-этил)-4-фенил(бензил)-4-тетрагидропиран-4-илуксусной кислоты, проявляют заметную противосудорожную активность [1]. В продолжение поиска новых биологически активных соединений в настоящей работе синтезирован ряд производных 2-изопропил-4-(*o*-метоксифенил)тетрагидропиран-4-илуксусной кислоты исходя из 2-изопропилтетрагидропиран-4-она (**1**). Известен способ получения последнего с выходом не более 10% [2]. Нами разработан препаративный метод синтеза кетона **1** с выходом 73.8% изомеризацией и гидратацией изопропилвинилкарбинола в присутствии 5% водной серной кислоты и сульфата ртути.

Взаимодействием кетона **1** с этиловым эфиром циануксусной кислоты получен соответствующий тетрагидропиранилидензамещенный эфир **2**, который без предварительной очистки (при перегонке осмоляется) обработкой *o*-метоксифенилмагнийбромидом был превращён в (*o*-метоксифенил)тетрагидропиран-4-илциануксусный эфир **3**. Декарбэтоксилирование эфира **3** (без очистки) действием КОН в этиленгликоле привело к соответствующему нитрилу **4**, восстановлением которого алюмогидридом лития получен амин **5**. Взаимодействием последнего с ароматическими альдегидами синтезированы соответствующие азометины **7a–h**, восстановленные далее без выделения боргидридом натрия до аминов **8a–h**.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены

данными элементного анализа (табл. 1) и спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2).



**3-8**  $\text{Ar}^1 = o\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ; **6-8 a**  $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ , **b**  $\text{Ar}^2 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ , **c**  $\text{Ar}^2 = p\text{-}(i\text{-PrO})\text{C}_6\text{H}_4$ ,  
**d**  $\text{Ar}^2 = p\text{-}(\text{Me}_2\text{N})\text{C}_6\text{H}_4$ , **e**  $\text{Ar}^2 = o\text{-FC}_6\text{H}_4$ , **f**  $\text{Ar}^2 = 3,4\text{-}(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3$ ,  
**g**  $\text{Ar}^2 = 3,4\text{-метилендиоксифенил}$ , **h**  $\text{Ar}^2 = \alpha\text{-фурил}$

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. кип., °C (мм рт. ст.)	Выход, %
		C	H	N		
<b>4</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$	74.60	8.39	5.21	174-176 (2)	80
		74.69	8.47	5.12		
<b>5</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$	73.71	10.01	5.20	153-155 (2)	85
		73.60	9.93	5.13		
<b>8a</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_2$	78.34	9.15	3.70	225-229 (3)	81
		78.43	9.04	3.81		
<b>8b</b>	$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_3$	75.58	9.13	3.85	225-230 (1.5)	85
		75.53	8.87	3.52		
<b>8c</b>	$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_3$	76.08	9.32	3.20	229-231 (2)	80
		76.19	9.23	3.29		
<b>8d</b>	$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$	75.93	9.29	6.71	240-244 (2)	82
		76.05	9.32	6.82		
<b>8e</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FNO}_2$	74.85	8.47	3.56	205-208 (2)	90
		74.77	8.36	3.63		
<b>8f</b>	$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_4$	73.15	8.63	3.18	235-238 (2)	78
		73.03	8.72	3.27		
<b>8g</b>	$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_4$	72.85	8.19	3.50	230-233 (2)	80
		72.96	8.08	3.40		
<b>8h</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3$	74.02	8.60	3.80	195-199 (2)	83
		73.91	8.73	3.91		

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 4, 5, 8a–h

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>4</b>	0.95 и 0.96 (3H, д, $J = 6.7$ и 3H, д, $J = 6.7$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.54 (1H, м, 2-CH); 1.66 и 1.84 (1H, м и 1H, м, H-5); 2.28 (2H, м, H-3); 3.23 (2H, с, $\text{CH}_2\text{CN}$ ); 3.24 (1H, м, H-2); 3.66 и 3.92 (1H, м и 1H, м, H-6); 3.88 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 6.96 и 7.25 (2H, м и 2H, м, H Ar <sup>1</sup> )
<b>5</b>	0.93 (6H, д, $J = 6.8$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.32 (1H, м, 2-CH); 1.54–1.72 (2H, м, H-3); 1.96 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 2.14 (4H, м, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.18 и 2.25 (1H, м, и 1H, м, H-5); 3.32 (1H, м, H-2); 3.71–3.82 (2H, м, H-6); 3.83 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 6.85 и 7.11 (2H, м и 2H, м, H Ar <sup>1</sup> )
<b>8a</b>	0.92 и 0.93 (3H, д, $J = 6.8$ и 3H, д, $J = 6.8$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.35 и 1.69 (1H, м, и 1H, м, H-5); 1.60 (1H, м, 2-CH); 2.11–2.28 (6H, м, H-3, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.25 (1H, уш. с, NH); 3.32 (1H, м, H-2); 3.55 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Ar}^2$ ); 3.72–3.84 (2H, м, H-6); 3.84 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 6.84 и 7.14 (2H, м и 7H, м, H Ar <sup>1</sup> , Ar <sup>2</sup> )
<b>8b</b>	0.91 (6H, д, $J = 6.7$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.33 и 1.67 (1H, м и 1H, м, H-5); 1.59 (1H, м, 2-CH); 1.60 (1H, уш. с, NH); 2.07–2.26 (6H, м, H-3, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.30 (1H, м, H-2); 3.46 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Ar}^2$ ); 3.75 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 3.78 (2H, м, H-6); 3.82 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 6.72 и 7.04 (4H, м и 4H, м, H Ar <sup>1</sup> , Ar <sup>2</sup> )
<b>8c</b>	0.92 и 0.93 (3H, д, $J = 6.8$ и 3H, д, $J = 6.8$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.30 (6H, д, $J = 6.0$ , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.34 и 1.68 (1H, м и 1H, м, H-5); 1.60 (1H, м, 2-CH); 2.15 (1H, уш. с, NH); 2.08–2.27 (6H, м, H-3, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.31 (1H, м, H-2); 3.46 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Ar}^2$ ); 3.71–3.85 (2H, м, H-6); 3.82 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 4.48 (1H, м, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ); 6.84 и 7.11 (2H, м и 2H, м, H Ar <sup>1</sup> ); 6.88 и 7.02 (2H, м и 2H, м, H Ar <sup>2</sup> )
<b>8d</b>	0.93 (6H, д, $J = 6.8$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.35 и 1.69 (1H, м и 1H, м, H-5); 1.61 (1H, м, 2-CH); 1.89 (1H, уш. с, NH); 2.09–2.28 (6H, м, H-3, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.90 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.32 (1H, м, H-2); 3.43 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Ar}^2$ ); 3.72–3.86 (2H, м, H-6); 3.83 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 6.56 и 6.97 (2H, м и 2H, м, H Ar <sup>2</sup> ); 6.85 и 7.11 (2H, м и 2H, м, H Ar <sup>1</sup> )
<b>8e</b>	0.91 и 0.92 (3H, д, $J = 6.7$ и 3H, д, $J = 6.7$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.34 и 1.68 (1H, м и 1H, м, H-5); 1.59 (1H, м, 2-CH); 1.95 (1H, уш. с, NH); 2.09–2.27 (6H, м, H-3, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.31 (1H, м, H-2); 3.59 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Ar}^2$ ); 3.71–3.85 (2H, м, H-6); 3.82 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 6.80–7.23 (8H, м, H Ar <sup>1</sup> , Ar <sup>2</sup> )
<b>8f</b>	0.92 (6H, д, $J = 6.8$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.34 и 1.69 (1H, м и 1H, м, H-5); 1.60 (1H, м, 2-CH); 2.08–2.28 (6H, м, H-3, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.23 (1H, уш. с, NH); 3.32 (1H, м, H-2); 3.46 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 3.75 и 3.76 (6H, с, $\text{OCH}_3$ ); 3.80 (2H, м, H-6); 3.82 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 6.21–6.88 и 7.11 (2H, м и 2H, м, H Ar <sup>1</sup> ); 6.62 (1H, д, $J_1 = 8.1$ , $J_2 = 1.9$ , H-6 Ar <sup>2</sup> ); 6.68 (1H, д, $J = 8.1$ , H-5 Ar <sup>2</sup> ); 6.75 (1H, д, $J = 1.9$ , H-2 Ar <sup>2</sup> )
<b>8g</b>	0.92 (6H, д, $J = 6.8$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.34 и 1.68 (1H, м, и 1H, м, H-5); 1.59 (1H, м, 2-CH); 2.06–2.26 (6H, м, H-3, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.25 (1H, уш. с, NH); 3.30 (1H, м, H-2); 3.44 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Ar}^2$ ); 3.71–3.85 (2H, м, H-6); 3.83 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 5.89 (2H, с, $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 6.56 (1H, д, $J_1 = 7.9$ , $J_2 = 1.6$ , H-2 Ar <sup>2</sup> ); 6.62 (1H, д, $J = 7.9$ , H-5 Ar <sup>2</sup> ); 6.68 (1H, д, $J = 1.6$ , H-2 Ar <sup>2</sup> ); 6.84 и 7.11 (2H, м и 2H, м, H Ar <sup>1</sup> )
<b>8h</b>	0.92 (6H, д, $J = 6.8$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.34 и 1.68 (1H, м и 1H, м, H-5); 1.60 (1H, м, 2-CH); 2.07–2.27 (6H, м, H-3, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.15 (1H, уш. с, NH); 3.31 (1H, м, 2-CH); 3.52 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Ar}^2$ ); 3.71–3.85 (2H, м, H-6); 3.83 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 5.96 (1H, д, $J = 3.2$ , H-3 фурил); 6.20 (1H, д, $J_1 = 3.2$ , $J_2 = 2.0$ , H-4 фурил); 6.84 и 7.11 (2H, м и 2H, м, H Ar <sup>1</sup> ); 7.26 (1H, д, $J = 2.0$ , H-5 фурил)

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Specord IR-75. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборе Varian-Mercury-300 (300 МГц) для растворов в  $\text{DMCO-d}_6\text{-CCl}_4$ , 1:3, внутренний стандарт ТМС.

**2-Изопропилтетрагидропиран-4-он (1).** Смесь 400 мл 20% водной серной кислоты, 400.0 г (3.2 моль) изопропилвинилэтинилкарбинола, 15.0 г сернокислой ртути и 1100 мл ацетона энергично перемешивают при 62 °С в течение 20 ч, прибавляя за это время порциями еще 30.0 г сернокислой ртути. После отгонки большей части ацетона к реакционной смеси добавляют избыток  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и экстрагируют эфиром. Экстракт сушат, остаток после отгонки растворителя перегоняют в вакууме. Получают 338.3 г (73.8%) пиранона **1**. Т. кип 67–69 °С (4 мм рт. ст.),  $n_D^{15}=1.4510$ ,  $n_D^{19}=1.4540$  ( $n_D^{20}=1.4612$  [2]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.92 и 0.95 (3H, д,  $J=6.8$  и 3H, д,  $J=6.8$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.75 (1H, м, 2-CH); 2.18 и 2.51 (1H, м и 1H, м, H-5); 2.22–2.25 (2H, м, H-3); 3.26 (1H, м, H-2); 3.57 и 4.22 (1H, д. д. д,  $J_1=12.4$ ,  $J_2=11.3$ ,  $J_3=2.8$  и 1H, д. д. д,  $J_1=11.3$ ,  $J_2=7.4$ ,  $J_3=1.4$ , H-6). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 17.46 и 17.55 ( $\text{CH}_3$ ); 32.45 ( $\text{CHCH}_3$ ); 41.53 и 44.63 (C-3,5); 65.67 (C-6); 81.83 (C-2); 204.71 (CO). (Отнесения сделаны по DEPT.) Найдено, %: C 67.55; H 9.93.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 67.57; H 9.92.

**Этиловый эфир (2-изопропилтетрагидропиран-4-илиден)циануксусной кислоты (2).** Смесь 170.0 г (1.5 моль) этилового эфира циануксусной кислоты, 213.0 г (1.5 моль) кетона **1**, 10.0 г ацетата аммония и 200 мл бензола кипятят 7 ч в колбе с насадкой Дина–Старка до полного выделения воды. После охлаждения жидкую смесь декантируют, промывают водой, экстрагируют бензолом, сушат и остаток после отгонки бензола перегоняют в вакууме. Получают 263.0 г (74%) эфира **2**. Т. кип. 120–124 °С (2 мм рт. ст.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1610 (C=C), 1720 (C=O), 2225 (CN).

**[2-Изопропил-4-(*o*-метоксифенил)тетрагидропиран-4-ил]ацетонитрил (4).** К эфирному раствору реактива Гриньяра, полученного из 31.9 г (1.33 моль) магниевых стружек и 248.7 г (1.33 моль) *o*-броманизола, при слабом кипении и перемешивании, добавляют раствор 261.0 г (1.1 моль) эфира **2** в 270 мл бензола. Реакционную смесь перемешивают 1.5 ч при 42–44 °С, далее выдерживают 16 ч при комнатной температуре, охлаждают, подкисляют 20% водной HCl и экстрагируют эфиром. Экстракт промывают водой, сушат и после отгонки растворителей остаток соединения **3** (233.0 г) без предварительной очистки (перегоняется с разложением) используют в следующей стадии. При нагревании растворяют 59.5 г (1.06 моль) KOH в 300 мл этиленгликоля и полученный раствор прибавляют к неочищенному соединению **3**. Смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч, охлаждают, добавляют 300 мл воды и экстрагируют бензолом. Экстракт промывают водой, сушат, остаток после отгонки бензола перегоняют в вакууме. Получают 147.3 г (80% на эфир **2**) нитрила **4**. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1595, 1610 (C=C аром.), 2225 (CN).

**2-[2-Изопропил-4-(*o*-метоксифенил)тетрагидропиран-4-ил]этиламин (5).** К охлажденному раствору 10.6 г (0.28 моль)  $\text{LiAlH}_4$  в 80 мл сухого эфира по каплям прибавляют эфирный раствор 38.8 г (0.14 моль) нитрила **4**, поддерживая температуру реакционной массы в интервале  $0\pm 2$  °С. Перемешивание продолжают ещё 1 ч при той же температуре, затем массу охлаждают до  $-10$  °С (лёд с солью) и добавляют к ней по каплям последовательно 10 мл воды, 10 мл 15% раствора NaOH и 32 мл воды. Реакционную смесь фильтруют, неорганический осадок промывают эфиром, который затем объединяют с органическим слоем фильтрата. Суммарный эфирный раствор сушат, остаток после упаривания растворителя перегоняют в вакууме. Получают 35.0 г (90.3%) амина **5**. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1590, 1610 (C=C аром.), 3300 ( $\text{NH}_2$ ).

**Арилметил-{2-[2-изопропил-4-(*o*-метоксифенил)тетрагидропиран-4-ил]этил}-**

**амины 8a–h** (общая методика). Смесь эквимольных количеств амина **5** и альдегида **6a–h** в бензоле кипятят 4 ч в колбе с насадкой Дина–Старка до полного выделения воды. Далее удаляют растворитель, остаток с продуктом **7a–h** растворяют в метаноле и к полученному раствору при перемешивании и охлаждении водой добавляют порциями эквимольное количество  $\text{NaNH}_4$  так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 20 °С. Реакционную массу перемешивают ещё 1 ч при комнатной температуре, затем отгоняют метанол, остаток подщелачивают 20% водным  $\text{NaOH}$ , экстрагируют эфиром. Экстракт сушат, отгоняют эфир и перегонкой остатка выделяют амин **8a–h**.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. С. Арутюнян, Л. А. Акопян, Р. Г. Пароникян, Н. Е. Акопян, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 5, 29 (1990).
2. И. Н. Назаров, И. В. Торгов, Л. Н. Терехова, *Изв. АН СССР, ОХН*, № 1, 50 (1943).

*Институт тонкой органической химии  
им. А. Л. Миндзояна НАН Республики Армения,  
Ереван 0014, Армения  
e-mail: gyulgev@gmail.com*

*Поступило 12.05.2008  
После доработки 10.11.2009  
После второй доработки  
30.01.2010*

<sup>a</sup>*Центр исследования строения молекул  
НАН Республики Армения,  
Ереван 0014, Армения*

---