

## СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 2,2-ДИМЕТИЛ-4-ДИАЛКИЛАМИНО-4-ЦИАНТЕТРАГИДРОПИРАНОВ

С. А. ВАРТАНЯН, А. О. ТОСУНЯН, М. Р. БАГДАСАРЯН и  
 В. Н. МАДАКЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 19 VII 1972

Взаимодействие оксинитрила II со вторичными аминами или 2,2-диметилтетрагидропиранона-4 (I) с гидрохлоридами соответствующих вторичных аминов и цианистым калием приводит к 2,2-диметил-4-диалкиламино-4-цианотetraгидропиранам (V—IX). Восстановлением аминонамидов V—IX алюмогидридом лития получен ряд 2,2-диметил-4-диалкиламино-4-аминометилтетрагидропиранов (X—XIII), алкоголизом 2,2-диметил-4-диметиламино-4-цианотetraгидропирана (V)—ряд сложных эфиров 2,2-диметил-4-диалкиламино-4-тетрагидропиранкарбоновой кислоты. Приведены результаты фармакологического исследования.

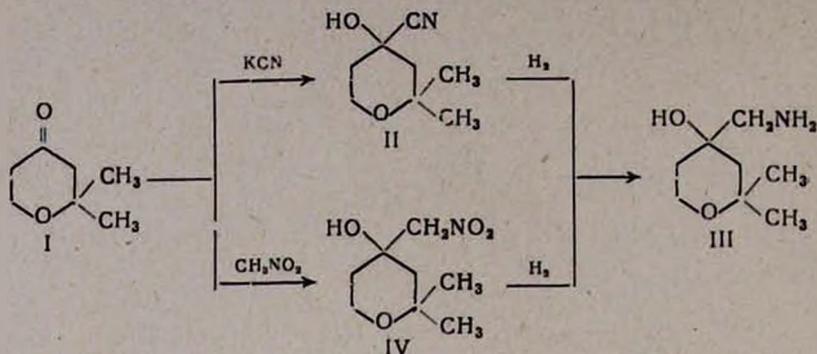
Табл. 1, библиограф. ссылки 3.

Цель настоящей работы—получение новых анальгетиков с помощью синтеза и превращения кислородсодержащих гетероциклов—4,4-дизамещенных тетрагидропиранов.

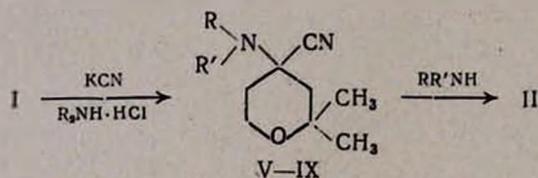
Исходным продуктом для намеченного синтеза служил 2,2-диметил-4-циано-4-тетрагидропиранол (I) [1]. Восстановлением оксинитрила I алюмогидридом лития (АГЛ) или по методу Буво-Блана, а также под давлением водорода (5—7 атм) в сухом метаноле, насыщенном аммиаком в присутствии катализатора Ni/Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> получен 2,2-диметил-4-аминометил-4-тетрагидропиранол (II). Надо отметить, что I, IV—VIII восстанавливаются более удачно АГЛ.

Строение аминоспирта III доказано встречным синтезом. Взаимодействием 2,2-диметилтетрагидропиранона-4 [2] с нитрометаном в щелочной среде получен 2,2-диметил-4-нитрометил-4-тетрагидропиранол (IV), а восстановлением АГЛ в сухом эфире или в присутствии Pt катализатора в этаноле—аминоспирт III. Т. пл. пикратов III, полученные двумя способами, хорошо совпадают. Проба смешения депрессию не дала.

Чистота аминоспирта III проверена ТСХ на пластинке в системе растворителей бутанол—уксусная кислота—вода, 4:1:5. В ИК спектрах найдены характерные частоты колебаний—С—О—С—группы в цикле 1050—1100 и NH<sub>2</sub>, аминной 3300—3370 см<sup>-1</sup>. Получен также спектр ЯМР (в ССl<sub>4</sub> в присутствии ГМДС этанола). В области 3,25 м. д. получен четкий синглет, отнесенный к ОН-группе.

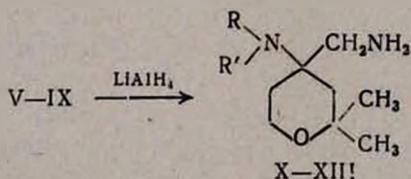


Синтезированы также некоторые 4-диалкиламино-4-цианотетрагидропираны (V—IX) двумя путями: а) прямым взаимодействием вторичных аминов с оксинитрилом II; б) взаимодействием гидрохлоридов соответствующих аминов и цианистого калия одновременно с I по методу Зелинского [3]



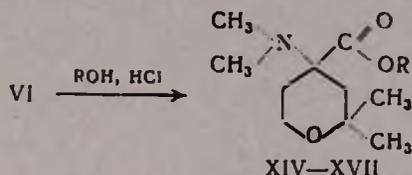
V R=R'=H; VI R=R'=CH<sub>3</sub>; VII R и R'=морфолин  
VIII R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'=H; IX R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, R'=H

Аминонитрилы V—IX гладко восстанавливаются АГЛ с образованием диаминов—2,2-диметил-4-диалкиламино-4-аминометилтетрагидропиранов (X—XIII). Чистота диаминов проверена ТСХ в системе буганол—уксусная кислота—вода, 4:1:5. Во всех случаях получается одно пятно.



X R=R'=CH<sub>3</sub>; XI R и R'=морфолин; XII R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'=H  
XIII R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, R'=H

Аминонитрил VI в абс. спиртах, насыщенных хлористым водородом, подвергается алкоголизу с образованием сложных эфиров 2,2-диметил-4-диалкиламинотетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (XIV—XVII).



XIV R=CH<sub>3</sub>; XV R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; XVI R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; XVII R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

По данным ГЖХ, XIV—XVII состоят из смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм в количествах 49 и 51%, разделенных с помощью ТСХ на окиси алюминия второй степени активности.

Фармакологические исследования показали, что гидрохлориды 2,2-диметил-4-диалкиламино-4-цианотetraгидропиранов (V—IX) обладают анальгетическими свойствами\*.

### Экспериментальная часть

2,2-Диметилтетрагидро-4-пиранон [2] и 2,2-диметил-4-циано-4-тетрагидропиранол (I) [1] синтезированы известными способами.

**2,2-Диметил-4-нитрометил-4-тетрагидропиранол (III).** А. К смеси 0,5 мл 10 н едкого натра и 7,63 г (0,125 моля) нитрометана в 25 мл метанола при 30—36° по каплям добавлено 16,02 г (0,125 моля) 2,2-диметилтетрагидро-4-пиранона и после перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 4 дней продукт реакции нейтрализован эквивалентным количеством соляной кислоты, вода и метанол удалены, продукт реакции экстрагирован эфиром, эфирные вытяжки высушены над сульфатом магния. Получено 9,3 г не вошедшего в реакцию исходного кетона и 6,8 г (28,8%) IV, т. кип. 132—134°/7 мм;  $n_D^{20}$  1,4758;  $d_4^{20}$  1,1463;  $M_{rD}$  найдено 46,59, вычислено 45,73. Найдено %: N 7,41. C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N. Вычислено %: N 7,09.

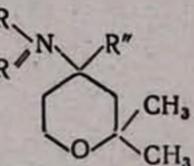
Б. Смесь 12,2 г (0,2 моля) нитрометана, 25,63 г (0,2 моля) кетона и 25 мл этанола охлаждена до 10° и в течение 1 часа по каплям к ней добавлено 20 мг 10 н раствора (0,2 моля) едкого натра. После обработки описанным выше способом получены 6,7 г исходного кетона и 13,5 г (35,8%) IV, т. кип. 133—135°/7 мм,  $n_D^{20}$  1,4759.

**2,2-Диметил-4-циано-4-диалкиламинотetraгидропираны (V—IX).** А. К смеси 0,1 моля 2,2-диметилтетрагидропиранона-4, 0,11 моля гидрохлорида соответствующего амина и 50 мл метанола по каплям добавлен раствор 0,1 моля цианистого калия в 25—30 мл воды. После перемешивания смеси в течение 2 суток при комнатной температуре метанол удален под уменьшенным давлением, остаток нейтрализован соляной кислотой. Образовавшийся маслянистый слой несколько раз экстрагирован эфиром, водный слой насыщен поташом, остаток экстрагирован эфиром. Эфирные экстракты объединены, высушены над сульфатом магния. Получены аминонитрилы V—IX (табл.).

\* Изучение биологических свойств соединений проведено под руководством Э. В. Власенко.

R	R'	R''	Выход, %	Т. кип., °С/мм	$n_D^{20}$
H	H	CN	46,9	125—127/12	1,4910
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	63,9	111—112/8	1,4691
морфолин	—	CN	49,4	—	—
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CN	61,9	—	—
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	H	CN	17,8	—	—
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	84,9	118—120/17	1,4860
морфолин	—	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	58,1	189—191/16	1,4850
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	66,2	—	—
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	75,3	130—132/9	1,4820
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	63,5	98—101/15	1,4580
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62,4	99—102/14	1,4572
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60,1	102—103/13	1,4543
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	59,5	89—92/10	1,4505

Таблица



$d_4^{20}$	Т. пл., °C	Молекулярная формула	N, %		Т. пл., °C		
			найде- но	вычис- лено	пик- рата	окса- лат	гидро- хлорид
1,0885	—	$C_9H_{14}ON_2$	18,07	18,16	210	163	71
0,9850	—	$C_{10}H_{18}ON_2$	15,40	15,37	95	107	78
—	105—106	$C_{12}H_{20}O_2N_2$	12,95	12,48	—	—	126
—	89	$C_{14}H_{18}ON_2$	12,11	12,16	—	—	—
—	109	$C_{15}H_{20}ON_2$	11,51	11,46	—	—	—
1,0119	—	$C_{10}H_{22}ON_2$	15,24	15,03	122	163	83
1,0564	—	$C_{12}H_{24}O_2N_2$	12,10	12,27	203	61	132
—	76	$C_{14}H_{22}ON_2$	11,50	11,95	75	185	—
0,9626	—	$C_{15}H_{24}O_2N_2$	11,40	11,28	—	210	189
0,9921	—	$C_{11}H_{21}O_2N$	7,39	7,36	—	—	67
0,9809	—	$C_{12}H_{23}O_2N$	6,18	6,12	—	—	75
0,9724	—	$C_{13}H_{25}O_2N$	5,51	5,75	—	—	61
0,9703	—	$C_{14}H_{27}O_2N$	5,23	5,44	—	—	64

Б. Аминонитрилы V—IX с низкими выходами получают также прямым взаимодействием оксинитрилов II с соответствующими аминами в соотношении 1:3 при интенсивном перемешивании в течение 20—30 час. при 65—75°.

*Восстановление аминонитрилов V—IX и оксинитрила II алюмогидридом лития.* К охлажденному в бане со льдом (0—5°) раствору 0,12 моля АГЛ в 200 мл абс. эфира по каплям прибавлен раствор 0,1 моля соответствующего нитрила (I, IV—VIII) в 20—25 мл эфира. По окончании восстановления при охлаждении и интенсивном перемешивании реакционной массы понемногу, последовательно прибавлено 4 мл воды, 3 мл 20% раствора едкого натра и 14 мл воды. Эфирный раствор отделен, осадок промыт несколько раз эфиром, эфирные экстракты объединены, высушены над сульфатом магния. Получен ряд диаминов X—XIII (табл.).

*Восстановление 2,2-диметил-4-цианотетрагидропиранола-4 (II). А. Каталитическое восстановление.* В насыщенном аммиаке (~15 г) растворе 100 мл метанола и 15,5 г (0,1 моля) оксинитрила восстановлены в присутствии 2 г Ni/Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в автоклаве под давлением 5—7 атм при комнатной температуре. После удаления растворителя и обычной обработки амина получено 8 г (51,6%) 2,2-диметил-4-аминометил-4-тетрагидропиранола-4 (III), т. кип. 98—103°/11 мм;  $n_D^{20}$  1,4680;  $d_4^{20}$  1,0058; MR<sub>D</sub> найдено 43,26, вычислено 43,54. Найдено %: N 8,46. C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено %: N 8,79. Т. пл. пикрата 183°. Найдено %: N 14,82. C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено %: N 14,42. Т. пл. оксалата 86°. Найдено %: N 5,51. C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N. Вычислено %: N 5,62. Т. пл. гидрохлорида 169°. Найдено %: N 7,19; Cl 13,40. C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>NCI. Вычислено %: N 7,09; Cl 13,03.

*Б. Восстановление по Буво-Блану.* К раствору 5 г оксинитрила II в 100 мл сухого этанола, нагретого до 50°, добавлено 6 г металлического натрия в виде кусочков в течение 1 часа. После охлаждения к смеси прилито 50 мл конц. соляной кислоты. После удаления этанола и обычной обработки 50% раствором едкого натра получено 2,7 г (52,9%) аминоспирта III, т. кип. 98—100°/11 мм,  $n_D^{20}$  1,4680.

Т. пл. пикрата 182°. Проба смешения с известным образцом депрессии не дала.

*Восстановление 2,2-диметил-4-нитрометил-4-тетрагидропиранола (IV).* 5 г III в 40 мл абс. этанола в присутствии Pt-катализатора (по Адамсу) гидрировалось при комнатной температуре. После удаления растворителя получено 4,0 г (95,2%) аминоспирта III; т. кип. 96°/10 мм;  $n_D^{20}$  1,4672. Т. пл. пикрата 182°. Проба смешения с предыдущим образцом депрессии не дала.

*Алкоголиз аминонитрила VI.* К насыщенному хлористым водородом (25—30%) соответствующему сухому спирту добавлен аминонитрил VI (соотношение 6:1); смесь оставлена при комнатной температуре 15—20 час., затем нагрета с обратным холодильником в течение 3 час. После удаления растворителя остаток подщелочен конц. раствором едкого кали, экстрагирован эфиром, высушен над сульфатом магния. Кон-

станты и выходы полученных сложных эфиров  $\alpha$ -аминокислот (XIV—XVII) приведены в таблице.

Разделение метилового эфира 2,2-диметил-4-диметиламино-4-тетрагидропиранкарбоновой кислоты осуществлено на приборе «Хром-2»; колонка  $85 \times 0,6$  см с 4% полиэтиленгликолем на рисорбе, обработанном 1% КОН; газ-носитель—гелий.

Аналитические количества  $\alpha$ - и  $\beta$ -формы разделены ТСХ на  $Al_2O_3$  второй степени активности в системе гексан—эфир, 3:7. Т. кип.  $\alpha$ -формы 71—72°/10 мм;  $n_D^{20}$  1,4534;  $R_f$  0,48. Т. кип.  $\beta$ -формы 73—74°/10 мм;  $n_D^{20}$  1,4559;  $R_f$  0,81.

### 2,2-ԴԻՄԵԹԻԼ-4-ԴԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱ-4-ՑԻԱՆՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՆ ՈՒ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐ

Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Հ. Հ. ԹՈՍՍՈՆՅԱՆ, Մ. Ռ. ԲԱԳԴԱՍԱՐՅԱՆ և Վ. Ն. ՄԱԴԱԿՅԱՆ

2,2-Դիմեթիլ-4-ցիանտետրահիդրոպիրանոլ-4-ի (I) և երկրորդային ամինների փոխազդմամբ կամ 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրանոն-4-ի համապատասխան երկրորդային ամինների քլորհիդրատների ու կալիումի ցիանիդի փոխազդմամբ սինթեզված են տետրահիդրոպիրանի շարքի մի շարք ամինանիտրիլներ V—IX:

Ամինանիտրիլներ V—IX և օքսինիտրիլ III-ը լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնելիս ստացվել են համապատասխան X—XIII դիմիմինները և II ամինասպիրտը: Քլորաջրածնով հագեցած շոր սպիրտներում V ամինանիտրիլի ալկոհոլիզով ստացված են համապատասխան  $\alpha$ -ամինաթթվի էսթերները XIV—XVII:

V, VI միացությունները և նրանց քլորհիդրատը ունեն անալգետիկ հատկություն:

### SYNTHESIS AND SOME REACTIONS OF 2,2-DIMETHYL-4-DIALKYLAMINO-4-CYANOTETRAHYDROPYRANS

S. H. VARDANIAN, H. H. TOSSUNIAN, M. R. BAGHDASSARIAN  
and V. N. MADAKIAN

By the action of secondary amines on 2,2-dimethyl-4-cyanotetrahydropyranol-4 or by the interaction of 2,2-dimethyltetrahydropyranon-4 with the hydrochlorates of secondary amines and potassium cyanate some aminonitriles-derivatives of tetrahydropyran have been obtained.

Aminonitriles and oxynitril are reduced by means of lithium aluminumhydride to the corresponding diamines and aminoalcohol. Alcoholysis of aminonitril leads to the ethers of the corresponding  $\alpha$ -aminoacids.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Вартамян, Р. С. Гюли-Кевхян, Изв. АН Арм ССР, 7, 45 (1954); И. Н. Назаров, Б. В. Унковский, ЖОХ, 28, 3181 (1956).
2. И. Н. Назаров, И. В. Торгов, Д. Н. Терехова, Изв. АН СССР, 1943, 50.
3. И. Д. Зелинский, Г. Л. Стадников, ЖРФХО, 58, 722 (1906).