

# СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 6,7-ДИМЕТОКСИ- 2',3',5',6'-ТЕТРАГИДРО-3*H*-СПИРО[ИЗОХИНОЛИН- 4,4'-ПИРАН]-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2022 г. А. А. Агекян\*, Г. А. Паносян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,  
0014, Ереван, просп. Азатутяна, 26  
\*e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 28.12.2021 г.

После доработки 11.01.2022 г.

Принята к публикации 13.01.2022 г.

Реакцией [4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил]метиламина с диэтилоксалатом синтезирован этиловый эфир *N*-[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метил]амида щавелевой кислоты, циклизацией которого хлорокисью фосфора в условиях реакции Бишлера–Напиральского получен 1-карбэтоксизамещенный дигидроизохинолин. Последний действием метиламина переведен в соответствующее *N*-метилкарбоксамидное производное, при восстановлении которого выделен 6,7-диметокси-*N*-метил-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксамид. Рядом химических реакций получены новые производные 4-спиротетрагидропиранзамещенных дигидро- и тетрагидроизохинолинов, содержащие различные заместители в положениях 1 и 2 гетероциклического кольца.

**Ключевые слова:** тетрагидропиран, диэтилоксалат, карбоксамид, тетрагидроизохинолин, восстановление, реакция Бишлера–Напиральского

**DOI:** 10.31857/S0514749222110040, **EDN:** LRNAIG

## ВВЕДЕНИЕ

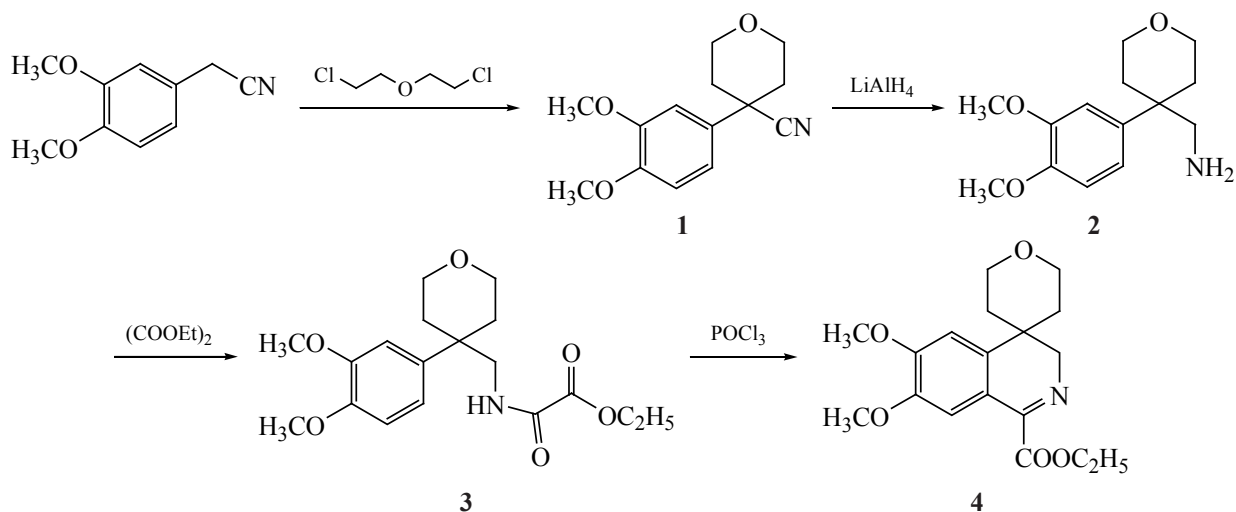
Многие алкалоиды содержат в своих структурах ядро 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [1]. Производные изохинолина играют важную роль в медицинской химии благодаря их значительной биологической активности. Диапазон их физиологического действия весьма широк, среди них выявлены спазмолитики, симпатомиметики, антиконвульсанты, антикоагулянты, антибактериальные и противоопухолевые препараты, а также средства, действующие на сердечный ритм [2–8]. Поэтому синтез соединений, включающих замещенное в различных положениях тетрагидроизохинолиновое кольцо, продолжает представлять большой интерес [9–14]. Настоящая работа посвящена синтезу новых производных тетрагидроизохинолина, содержащих в положении 4 спиротетрагидропира-

новый фрагмент, а в положениях 1 и 2 – различные фармакофорные группы (эфирную, амидную, карбоксылную и др.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве ключевого соединения для синтеза целевых продуктов использован [4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил]метиламин, синтез которого описан в литературе [15]: восстановлением либо в автоклаве, либо гидразин-гидратом в присутствии катализатора Ni/Re нитрила 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоновой кислоты (**1**), в свою очередь полученного реакцией нитрила 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты с 2,2'-дихлордиэтиловым эфиром в толуоле в присутствии амида натрия. Нами разработан метод получения вышеуказанного нитрила **1** с использованием тех же реаген-

Схема 1



тов, но в среде ДМФА и в присутствии едкого натра. Последующим восстановлением нитрила **1** алюмогидридом лития в среде тетрагидрофурана с выходом 75% выделен ключевой амин **2**, взаимодействием которого с диэтилоксалатом в среде хлороформа получен моноэтиловый эфир амида щавелевой кислоты **3**. Последний циклизацией в условиях реакции Бишлера–Напиральского переведен в спирозамещенный 1-карбэтокси-3,4-дигидроизохинолин **4**, что подтверждено наличием в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов 2 ароматических протонов вместо 3 в исходном амидоэфире **3** (схема 1).

Наличие в положении 1 дигидроизохинолина **4** карбэтоксильной группы позволяет провести ряд реакций, приводящих к новым производным изохинолина с различными заместителями в положении 1. Взаимодействием соединения **4** с гидразин-гидратом получен гидразид **5**, однако попытка провести по методике [16] циклизацию гидразида ортомуравьиным эфиром в замещенный 1,3,4-оксадиазол или действием ацетилаcetона по методике [17] в замещенный 3,5-диметилпиразол не удалась, в результате были выделены лишь промежуточные линейные продукты присоединения **6** и **7** (схема 2).

Схема 2

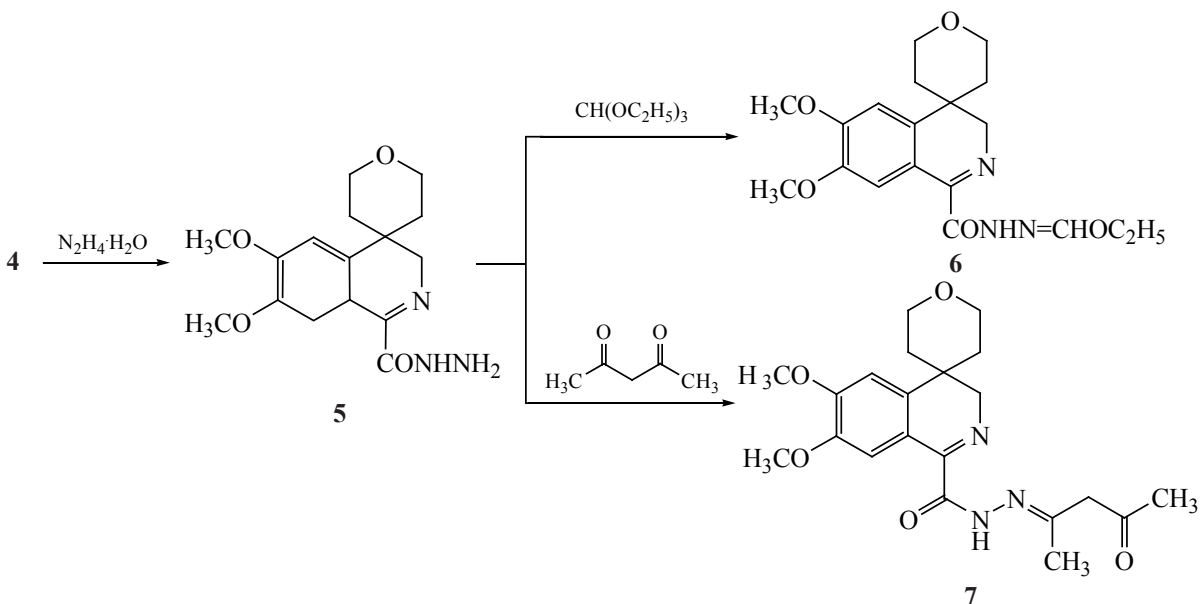
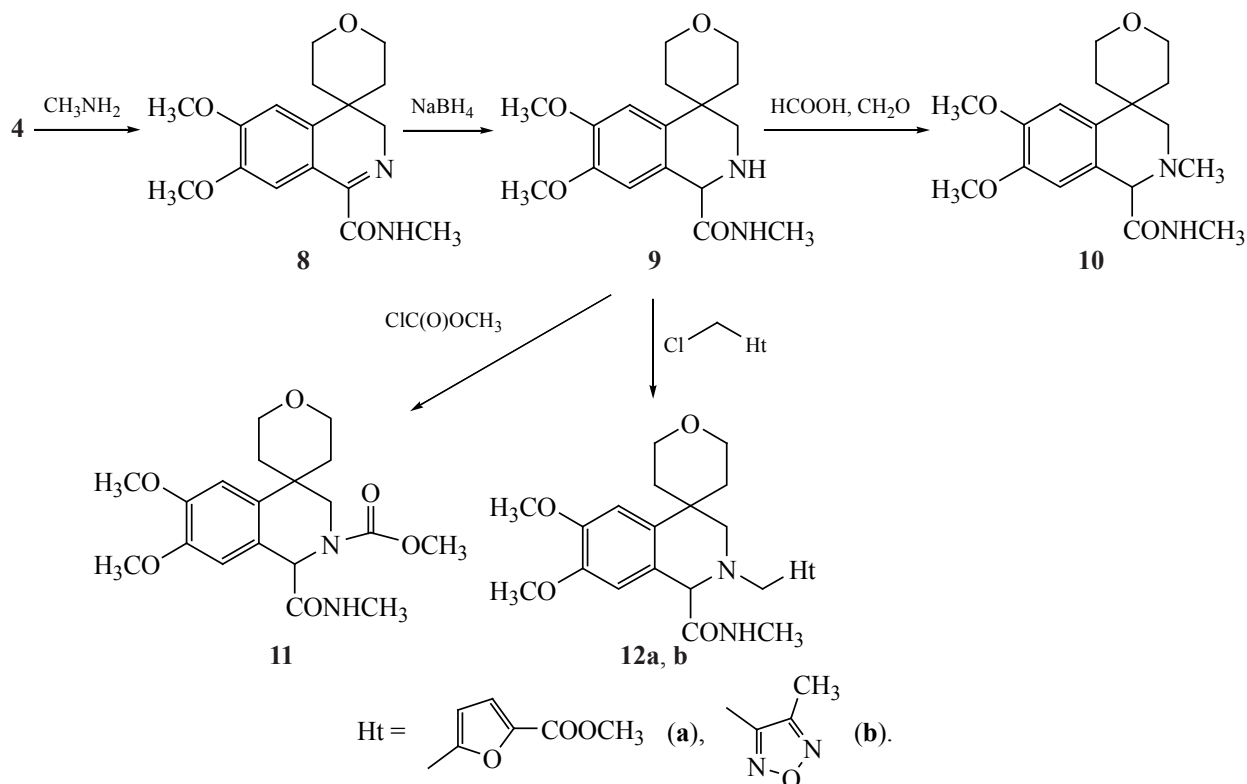


Схема 3



Исследована реакция избирательного гидрирования двойной связи дигидроизохинолина **4** боргидридом натрия. Однако вследствие неустойчивости карбэтоксильной группы в условиях проведения реакции выделить тетрагидроизохинолиновое производное не удалось. С целью сохранения карбонильного фрагмента действием метиламина был получен *N*-метилкарбоксамид дигидроизохинолина **8**, восстановленный боргидридом натрия до соответствующего тетрагидроизохинолина **9** с карбоксамидной группой в положении 1. Последний в условиях реакции Эшвайлера–Кларка смесью формалина и муравьиной кислоты переведен в *N*-метильное производное **10**. Реакцией соедине-

ния **9** с метиловым эфиром хлоругольной кислоты получен карбамат **11**, а алкилированием метиловым эфиром 5-хлорметифуран-2-карбоновой кислоты и 4-метил-3-хлорметил-1,2,5-оксадиазолом в смеси диоксан–спирт (10:1) выделены 2-гетерилметилзамещенные тетрагидроизохинолины **12a, b** (схема 3).

Восстановление дигидроизохинолина **8** алюмогидридом лития также приводит к тетрагидроизохинолину **9** с небольшой примесью ( $\approx 10\%$ ) полностью гидрированного соединения. Продукты реакции удалось разделить благодаря различной растворимости дигидрохлорида **13** и гидрохлорида **14** в абсолютном этаноле (схема 4).

Схема 4

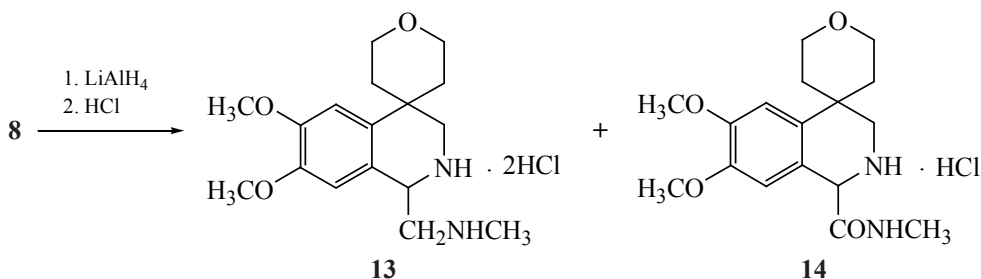
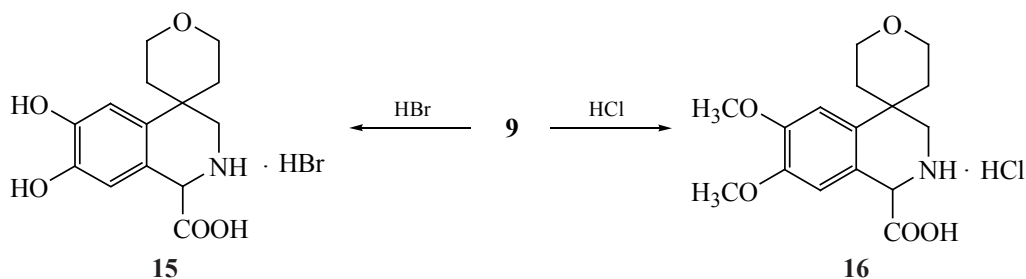


Схема 5



Изучена реакция деметилирования тетрагидроизохинолина **9** 40%-ной бромистоводородной кислотой. Установлено, что реакция деметилирования сопровождается гидролизом амидной группы с образованием гидробромида 6,7-дигидроксиизохинолина **15**, содержащего в положении 1 карбоксильную группу. Гидролизом того же карбоксиамида **9** кипячением в концентрированной соляной кислоте получен гидрохлорид 1-карбокси-6,7-диметоксиизохинолина **16** (схема 5). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **15** отсутствуют сигналы протонов метоксильных групп, тогда как в спектре соединения **16** эти сигналы проявляются в области 3.80 и 3.84 м.д.

Все синтезированные соединения – кристаллические вещества, чистота и строение которых подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – на приборе Varian Mercury-300 (США) в ДМСО- $d_6$ , рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voëtius (Германия). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254, проявитель – пары йода. Все использованные реагенты соответствуют стандарту «х.ч.».

**Нитрил 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (1).** К раствору 35.5 г (0.2 моль) нитрила 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты в 150 мл абс. ДМФА при перемешивании прибавляли 24.0 г (0.6 моль) порошкообразного NaOH, через 0.5 ч прибавляли

28.6 г (0.2 моль) 2,2'-дихлордиэтилового эфира с такой скоростью, чтобы температура поднималась не выше 70–75°C, и перемешивали при этой температуре 4 ч. По охлаждении к смеси прибавляли 150 мл бензола и 300 мл воды, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали 2 раза бензолом. Объединенные бензольные экстракты промывали водой, сушили  $\text{MgSO}_4$ , отгоняли растворитель и остаток перегоняли в вакууме. Выход 32.0 г (64.5%), т.кип. 210–215°C/2 мм рт.ст. (185–190°C/0.5 мм рт.ст. [15]), т.пл. 70°C (метанол),  $R_f$  0.51 (бензол–эфир, 10:1). Найдено, %: С 68.23; Н 6.82; N 5.48.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 68.00; Н 6.93; N 5.66.

**[4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метиламин (2).** К суспензии 4.5 г (0.12 моль) алюмогидрида лития в 150 мл абсолютного эфира прибавляли 15.0 г (0.06 моль) нитрила **1** в 100 мл тетрагидрофурана и реакционную смесь кипятили 18 ч. Комплекс разлагали водой, отфильтровывали, фильтрат сушили, отгоняли растворитель и остаток перегоняли в вакууме. Выход 11.5 г (75.5%), т.кип. 188–193°C/2 мм рт.ст. (174–176°C/0.4 мм рт.ст. [15]),  $R_f$  0.45 (бензол–ацетон, 1:1, пары  $\text{NH}_3$ ). Найдено, %: С 66.78; Н 8.59; N 5.72.  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 66.91; Н 8.42; N 5.57.

**Этил-2-[[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метиламино]-2-оксоацетат (3).** К кипящему раствору 73.0 г (0.5 моль) диэтилоксалата в 200 мл хлороформа медленно прибавляли по каплям раствор 25.1 г (0.1 моль) амина **2** в 100 мл хлороформа и смесь кипятили 10 ч. Отгоняли хлороформ и избыток диэтилоксалата, остаток кристаллизовали в эфире. Выход 29.5 г (83%), т.пл. 105–106°C (гексан),  $R_f$  0.63 (бензол–ацетон, 8:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3317 (NH), 1744 (COO), 1683 (NCO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.34

т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.82 д.д.д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 14.0, 8.8, 3.7 Гц), 1.96–2.05 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.33 д (2H, NCH<sub>2</sub>, *J* 6.6 Гц), 3.45 д.д.д (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 11.5, 8.8, 2.7 Гц), 3.70 д.д.д (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 11.5, 5.3, 3.7 Гц), 3.80 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 4.22 к (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 6.77–6.88 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.71 т (1H, NH, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 13.5 (CH<sub>3</sub>), 33.0 (2CH<sub>2</sub>), 40.0, 48.7 (NCH<sub>2</sub>), 55.0 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 63.0 (2CH<sub>2</sub>), 110.9 (CH), 111.6 (CH), 118.6, 135.2, 147.4, 148.8, 156.4, 160.3. Найдено, %: С 61.78; Н 7.29; N 3.73. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 61.52; Н 7.17; N 3.99.

**Этил-6,7-диметокси-2',3',5',6'-тетрагидро-3*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксилат (4).** Смесь 14.0 г (0.4 моль) амидоэфира **3** и 60 мл хлорокиси фосфора в 250 мл ацетонитрила кипятили в течение 9 ч, отгоняли растворитель, остаток растворяли в воде, экстрагировали бензолом дважды по 50 мл. Кислый слой отделяли и при охлаждении (5–8°C) подщелачивали аммиачной водой до pH 8.0. Экстрагировали бензолом (3×100 мл), раствор сушили сернокислым натрием, отгоняли растворитель и остаток кристаллизовали в эфире. Выход 9.5 г (71%), т.пл. 116–118°C (бензол–эфир, 2:1), *R*<sub>f</sub> 0.52 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1726 (COO), 1645 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.41 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.46–1.54 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.95 д.д.д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 13.7, 10.7, 5.7 Гц), 3.67–3.77 м (4H, OCH<sub>2</sub>), 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 3.90 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.35 к (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 7.1 Гц), 6.98 с (1H) и 7.09 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 13.7 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 40.0, 52.0 (NCH<sub>2</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 60.4 (OCH<sub>2</sub>), 62.7 (2-OCH<sub>2</sub>), 106.3 (CH), 110.3 (CH), 117.2, 138.9, 146.8, 151.9, 158.8, 164.1. Найдено, %: С 64.67; Н 6.77; N 4.42. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 64.85; Н 6.95; N 4.20.

**Гидразид 6,7-диметокси-2',3',5',6'-тетрагидро-3*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоновой кислоты (5).** Смесь 5.0 г (0.015 моль) соединения **4** и 15 мл гидразин-гидрата в 30 мл этанола кипятили 1 ч и оставляли при комнатной температуре 5 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали спиртом, водой, сушили и перекристаллизовывали из спирта. Выход 4.0 г (83%), т.пл. 175–177°C, *R*<sub>f</sub> 0.40 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3364.5, 3306.7 (NH, NH<sub>2</sub>),

1662.7 (CO), 1640 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.51 уш.д (2H, *J* 13.6 Гц) и 1.92 д.д.д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 13.6, 10.8, 5.5 Гц), 3.65–3.78 м (4H, OCH<sub>2</sub>), 3.80 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.20 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.94 с (1H) и 7.60 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 9.14 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 31.3, 32.5 (2CH<sub>2</sub>), 52.0 (NCH<sub>2</sub>), 55.2 (2OCH<sub>3</sub>), 62.8 (2OCH<sub>2</sub>), 106.0 (CH), 111.7 (CH), 117.9, 139.1, 146.5, 151.6, 159.6, 163.8. Найдено, %: С 60.43; Н 6.52; N 13.03. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 60.17; Н 6.63; N 13.16.

**Этил-*N'*-(6,7-диметокси-2',3',5',6'-тетрагидро-3*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-ил-карбонил)формогидразонат (6).** Смесь 1.6 г (0.005 моль) соединения **5** и 3 мл ортомуравьиного эфира нагревали 2 ч при 110–115°C и 10 ч при 125–130°C. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали эфиром и перекристаллизовывали из спирта. Смесь 2 изомеров, 85:15. Выход 1.4 г (74%), т.пл. 204–205°C, *R*<sub>f</sub> 0.53 (бензол–ацетон, 1:2). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.36 т (0.45 H) и 1.42 т (2.55H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.46–1.56 м (2H) и 1.89–2.01 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.66–3.81 м [4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O], 3.82 с (0.45H) и 3.83 с (2.55H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 с (0.45H) и 3.91 с (2.55H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 4.22 к (0.3H) и 4.26 к (1.7H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 6.94 с (0.85H) и 7.56 с (0.15H, =CH), 6.96 с (0.85H) и 7.57 с (0.15H, =CH), 7.81 с (0.85H) и 8.38 с (0.15H, N=CH), 10.24 с (0.85H) и 10.72 с (0.15H, NH). Найдено, %: С 60.57; Н 6.83; N 11.35. C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 60.79; Н 6.71; N 11.19.

**6,7-Диметокси-*N'*-(4-оксопентан-2-илиден)-2',3',5',6'-тетрагидро-3*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбогидразид (7).** Смесь 1.6 г (0.005 моль) гидразида **5** и 2.0 г (0.02 моль) пентан-2,4-диона в 10 мл сухого диоксана нагревали при 90–100°C 10 ч. Отгоняли растворитель, к остатку прибавляли воду, кристаллы отфильтровывали, промывали разбавленной уксусной кислотой, водой, сушили и перекристаллизовывали из метанола. Выход 1.3 г (65%), т.пл. 179–181°C, *R*<sub>f</sub> 0.48 (бензол–ацетон, 1:2). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.60–1.76 м (2H) и 1.82–2.03 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.86 с (3H, N=CCH<sub>3</sub>), 1.95 с (3H, COCH<sub>3</sub>), 2.83 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.64–3.82 м [4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O], 3.73 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 3.88 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.51 уш.с (1H,

NH), 6.79 с (1H) и 6.96 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>). Найдено, %: C 62.59; H 6.90; N 10.61. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 62.83; H 6.78; N 10.47.

**6,7-Диметокси-N-метил-2',3',5',6'-тетрагидро-3H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксамид (8).** Смесь 10.0 г (0.03 моль) дигидроизохинолина **4** и 1.9 г (0.06 моль) метиламина в 100 мл этанола оставляли на 8 ч при комнатной температуре. Растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали в эфире. Выход 8.5 г (88.5%), т.пл. 171–172°C (бензол–эфир, 2:1). R<sub>f</sub> 0.47 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3308 (NH), 1652 (CO), 1640 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.45–1.54 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.93 д.д.д (2H, CH<sub>2</sub>, J 13.4, 10.8, 5.4 Гц), 2.82 д (3H, NCH<sub>3</sub>, J 4.9 Гц), 3.65–3.79 м [4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O], 3.80 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 3.82 с (3H) и 3.89 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.94 с (1H) и 7.74 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 7.95 уш.к (1H, NH, J 4.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 25.2 (CH<sub>3</sub>), 31.3, 32.4 (2CH<sub>2</sub>), 52.1 (NCH<sub>2</sub>), 55.1 (2C), 62.8 (2C), 105.9 (CH), 112.3 (CH), 117.9, 139.2, 146.4, 151.4, 159.4, 164.3. Найдено, %: C 64.41; H 6.75; N 8.68. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 64.13; H 6.97; N 8.80.

**6,7-Диметокси-N-метил-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксамид (9).** К раствору 6.4 г (0.02 моль) дигидроизохинолина **8** в 100 мл метанола при температуре 0–5°C и при перемешивании небольшими порциями прибавляли 3.0 г (0.08 моль) боргидрида натрия. Оставляли на ночь при комнатной температуре, отгоняли растворитель, к остатку добавляли 100 мл воды и экстрагировали бензолом 3 раза по 50 мл. Бензольный раствор промывали водой, сушили сульфатом магния, отгоняли растворитель и остаток перекристаллизовывали из смеси бензол–эфир (1:5). Выход 5.2 г (80%), т.пл. 175–177°C, R<sub>f</sub> 0.50 (бензол–ацетон, 2:1, пары NH<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3362, 3309 (NH, NH), 1666.7 (NCO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.37–1.44 м (1H), 1.77–1.97 м (2H) и 2.07–2.18 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.69 д (3H, NCH<sub>3</sub>, J 4.8 Гц), 2.83 д (1H) и 3.31 д (1H, NCH<sub>2</sub>, J 12.5 Гц), 3.06 уш.с (1H, NHCH<sub>2</sub>), 3.52–3.65 м (2H) и 3.70–3.77 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 3.75 с (3H) и 3.79 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.29 с (1H, CH), 6.84 с (1H) и 6.92 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 7.52 уш.к (1H, NHCH<sub>3</sub>, J 4.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 25.3 (CH<sub>3</sub>), 33.4, 35.3 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 46.6 (NCH<sub>2</sub>), 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 59.9 (CH), 62.9 (OCH<sub>2</sub>),

63.0 (OCH<sub>2</sub>), 109.2 (CH), 110.0 (CH), 125.4, 135.1, 146.7, 147.8, 172.2. Найдено, %: C 64.01; H 7.42; N 8.65. C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 63.73; H 7.55; N 8.74. Т.пл. гидрохлорида 168–170°C (спирт).

**6,7-Диметокси-N,2-диметил-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксамид (10).** Смесь 1.3 г (0.004 моль) тетрагидроизохинолина **9**, 2.3 г 85%-ной муравьиной кислоты и 2.1 г 28%-ного формалина нагревали 3 ч на масляной бане (t<sub>бани</sub> 140°C). По охлаждении добавляли 50 мл воды и экстрагировали бензолом (3×30 мл). Бензольный экстракт промывали водой, сушили сернокислым магнием и отгоняли досуха. Маслообразный остаток кристаллизовали в эфире и перекристаллизовывали из бензола. Выход 0.93 г (68.4%), т.пл. 157–159°C, R<sub>f</sub> 0.54 (бензол–ацетон, 2:1, пары NH<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3306 (NH), 1650 (NCO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.20–1.28 м (1H), 1.70–1.82 м (1H), 2.02–2.10 м (1H) и 2.26–2.34 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.17 уш.д (1H, NCH<sub>2</sub>, J 11.7 Гц), 2.37 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 2.67 д (3H, NHCH<sub>3</sub>, J 4.8 Гц), 3.44 д (1H, NCH<sub>2</sub>, J 11.7 Гц), 3.52–3.69 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 3.63 с (1H, CH), 3.71–3.82 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 3.74 с (3H) и 3.79 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.82 с (1H) и 6.87 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 7.05 к (1H, NH, J 4.8 Гц). Найдено, %: C 64.83; H 7.67; N 8.51. C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 64.65; H 7.84; N 8.38.

**Метил-6,7-диметокси-1-(метилкарбамоил)-2',3',5',6'-тетрагидро-1H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-2(3H)-карбоксилат (11).** К раствору 1.3 г (0.004 моль) тетрагидроизохинолина **9** и 0.4 г (0.004 моль) триэтиламина в 30 мл бензола прибавляли 0.4 г (0.004 моль) метилового эфира хлороугольной кислоты и перемешивали при комнатной температуре 4 ч. К смеси прибавляли воду, отделяли слои и водный раствор экстрагировали бензолом (2×30мл). Объединенные бензольные растворы промывали водой, 10%-ной HCl, 10%-ным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, водой и сушили MgSO<sub>4</sub>. Отгоняли растворитель и кристаллический остаток перекристаллизовывали из смеси бензол–эфир (1:1). Выход 1.0 г (65%), т.пл. 146–148°C, R<sub>f</sub> 0.51 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3332 (NH), 1687, 1669 (CO). Два изомера 60:40 (%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.78 уш.д (2H, CH<sub>2</sub>, J 14.0 Гц), 2.03–2.18 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.70 д (3H, NHCH<sub>3</sub>, J 4.5 Гц), 3.27 уш.д (0.4H, J 12.5 Гц), 3.56

уш.д (0.6Н,  $J$  13.5 Гц), 3.81 уш.д (0.6Н,  $J$  13.5 Гц) и 3.94 уш.д (0.4Н,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  12.5 Гц), 3.60–3.71 м (2Н) и 3.73–3.82 м (2Н,  $\text{OCH}_2$ ), 3.70 с (3Н), 3.77 с (3Н) и 3.78 с (3Н,  $\text{OCH}_3$ ), 5.22 уш.с (0.4Н) и 5.28 уш.с (0.6Н, СН), 6.69 с (1Н), 6.88 уш.с (0.6Н) и 6.92 уш.с (0.4Н,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 7.78 уш.с (0.4Н) и 7.99 уш.с (0.6Н, NH). Найдено, %: С 60.52; Н 6.78; N 7.29.  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 60.30; Н 6.93; N 7.40.

**Метил-5-(6,7-диметокси-1-(метилкарбамоил)-2',3',5',6'-тетрагидро-1Н-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-2(3Н)-ил)метилфуран-2-карбоксилат (12а).** Смесь 1.3 г (0.004 моль) тетрагидроизохинолина **9**, 0.7 г (0.004 моль) метил-5-хлорметилфуран-2-карбоксилата, 0.4 г (0.004 моль) триэтиламина и 2–3 кристалла KI в смеси диоксан–этанол (10:1) нагревали при 60–65°C 10 ч. Растворители отгоняли, остаток растворяли в 30 мл 5%-ной HCl, примеси экстрагировали бензолом. Кислый раствор подщелачивали 10%-ным раствором NaOH и экстрагировали бензолом. Экстракт сушили безводным  $\text{MgSO}_4$ , отгоняли растворитель и маслообразный остаток кристаллизовали в эфире. Выход 1.0 г (53.8%), т.пл. 118–120°C,  $R_f$  0.51 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3310 (NH), 1730 (COO), 1645 (NCO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.78 уш.д (2Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0 Гц), 2.03–2.18 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 д (1Н) и 2.78 д (1Н,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  11.7 Гц), 2.72 д (3Н,  $\text{NHCH}_3$ ,  $J$  4.8 Гц), 3.64 д (1Н) и 3.77 д (1Н,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  14.8 Гц), 3.74 с (3Н), 3.79 с (3Н) и 3.84 с (3Н,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 с (1Н, СН), 6.51 д (1Н,  $\text{H}_{\text{фурил}}^4$ ,  $J$  3.4 Гц), 6.68 с (1Н) и 6.91 с (1Н,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 7.12 д (1Н,  $\text{H}_{\text{фурил}}^3$ ,  $J$  3.4 Гц), 7.24 к (1Н, NH,  $J$  4.8 Гц). Найдено, %: С 62.58; Н 6.68; N 6.29.  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 62.87; Н 6.59; N 6.11.

**6,7-Диметокси-N-метил-2-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1Н-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксамид (12b).** Получали аналогично соединению **12а** из 1.6 г (0.005 моль) тетрагидроизохинолина **9** и 0.7 г (0.005 моль) 4-метил-3-хлорметил-1,2,5-оксадиазола. Выход 1.2 г (57.7%), т.пл. 126–128°C,  $R_f$  0.47 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3309 (NH), 1662 (NCO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.78 уш.д (2Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0 Гц), 2.01–2.16 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.29 д (1Н) и 2.93 д (1Н,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$

11.3 Гц), 2.40 с (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 2.69 д (3Н,  $\text{NCH}_3$ ,  $J$  4.7 Гц), 3.60–3.71 м (2Н) и 3.73–3.82 м (2Н,  $\text{OCH}_2$ ), 3.74 с (3Н) и 3.77 с (3Н,  $\text{OCH}_3$ ), 3.77 д (1Н) и 3.84 д (1Н,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  14.3 Гц), 4.07 с (1Н, СН), 6.67 с (1Н) и 6.73 с (1Н,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 7.41 к (1Н, NH,  $J$  4.7 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 35.7 ( $\text{CH}_2$ ), 38.8 ( $\text{CH}_2$ ), 45.3, 46.9 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.4 ( $\text{NCH}_2$ ), 62.8 ( $\text{CH}_2$ ), 63.0 ( $\text{CH}_2$ ), 67.3 (СН), 108.9 (СН), 109.1 (СН), 124.2, 135.1, 146.9, 148.2, 150.7, 151.2, 171.4. Найдено, %: С 60.78; Н 6.56; N 13.32.  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 60.56; Н 6.78; N 13.45.

**Дигидрохлорид 1-(6,7-диметокси-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1Н-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-ил)-N-метилметанамина (13).** Восстановление 6,7-диметокси-N-метил-2',3',5',6'-тетрагидро-3Н-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксамид. К 1.9 г (0.05 моль) алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного эфира при перемешивании прибавляли по каплям 1.9 г (0.006 моль) дигидроизохинолина **8** в 50 мл абсолютного бензола. Смесь кипятили 20 ч. Комплекс разлагали водой, отфильтровывали и отгоняли растворители. Остаток растворяли в абсолютном эфире, действием эфирного раствора хлористого водорода получали гидрохлорид. Кристаллы гидрохлорида кипятили в этаноле и отфильтровывали нерастворимый в горячем спирте дигидрохлорид **13**. Выход 0.25 г (11%), т.пл. 192–193°C,  $R_f$  0.33 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5:3:3). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.20–1.28 м (1Н), 1.70–1.82 м (1Н), 2.02–2.10 м (1Н) и 2.26–2.34 м (1Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.67 с (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 3.11 д (1Н) и 3.21 д (1Н,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  13.6 Гц), 3.34 д.д (1Н,  $J$  14.2, 2.1 Гц) и 3.71 д.д (1Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ,  $J$  14.2, 9.3 Гц), 3.52–3.69 м (2Н) и 3.72–3.83 м (2Н,  $\text{OCH}_2$ ), 3.79 с (6Н,  $\text{OCH}_3$ ), 4.79 д.д (1Н, СН,  $J$  9.3, 2.1 Гц), 6.82 с (1Н) и 7.02 с (1Н,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 9.65 уш.с (4Н, NH, HCl) Найдено, %: С 53.65; Н 7.31; Cl 18.78; N 7.57.  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$ . Вычислено, %: С 53.83; Н 7.44; Cl 18.69; N 7.39.

Характеристики кристаллов соединения **14**, которое выделяли по охлаждению спиртового раствора, соответствовали таковым для гидрохлорида тетрагидроизохинолина **9**, полученного ранее. Выход гидрохлорида **14** 1.3 г (61.4%), т.пл. 168–170°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.78 уш.д (2Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0 Гц), 2.03–2.18 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 2.78 д (3Н,

$\text{NCH}_3$ ,  $J$  4.6 Гц), 3.29–3.38 м (1H) и 3.90–3.99 м (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.60–3.71 м (2H) и 3.73–3.82 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.79 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.13 уш.с (1H, CH), 6.92 с (1H) и 7.04 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 9.06 уш.с (1H) и 10.91 уш.с (1H,  $\text{NH}+\text{HCl}$ ), 9.25 к (1H,  $\text{NHCH}_3$ ,  $J$  4.6 Гц). Найдено, %: С 57.41; Н 7.21; Cl 9.76; N 7.67.  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\cdot\text{HCl}$ . Вычислено, %: С 57.22; Н 7.06; Cl 9.94; N 7.85.

**Гидробромид 6,7-дигидрокси-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоновой кислоты (15).** Раствор 0.96 г (0.003 моль) изохинолина **9** в 50 мл бромистоводородной кислоты кипятили 3 ч. По охлаждении образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и промывали холодной водой. Выход 0.6 г (60%), т.пл. 210–212°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.62 уш.д (1H,  $J$  13.8 Гц), 1.81–1.97 м (2H) и 2.01–2.13 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.54–3.68 м (4H) и 3.74–3.82 м (2H,  $\text{OCH}_2$  и  $\text{NCH}_2$ ), 4.97 с (1H, CH), 6.83 с (1H) и 6.88 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 8.72 уш.с (1H) и 8.97 уш.с (1H, OH), 9.66 уш.с (2H, NH, HBr), 9.7 уш.с (1H, COOH). Найдено, %: С 46.49; Н 5.17; N 3.78.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5\cdot\text{HBr}$ . Вычислено, %: С 46.68; Н 5.04; N 3.89.

**Гидрохлорид 6,7-диметокси-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоновой кислоты (16).** Раствор 0.64 г (0.002 моль) соединения **9** в 20 мл соляной кислоты кипятили 10 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и промывали холодной водой. Выход 0.45 г (65%), т.пл. 180–182°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.55–1.63 м (1H), 1.93–2.08 м (2H) и 2.13–2.25 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.56–3.71 м (4H) и 3.74–3.84 м (2H,  $\text{NCH}_2$  и  $\text{OCH}_2$ ), 3.80 с (3H) и 3.84 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.01 с (1H, CH), 6.00 (2H,  $\text{NH}+\text{HCl}$ ), 6.94 с (1H) и 6.99 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 10.00 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 32.7, 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 43.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 54.5 (CH), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 62.7 ( $2\text{OCH}_2$ ), 109.0 (CH), 110.2 (CH), 117.9, 132.4, 147.7, 149.4, 168.6. Найдено, %: С 55.71; Н 6.68; Cl 10.20; N 4.21.  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5\cdot\text{HCl}$ . Вычислено, %: С 55.90; Н 6.45; Cl 10.31; N 4.07.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан оптимальный путь синтеза этилового эфира 6,7-диметокси-2',3',5',6'-тетрагидро-3H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоновой кислоты. Наличие в положении 1 дигидроизохино-

лина карбэтоксильной группы позволяет провести ряд реакций, приводящих к новым производным 4-спиротетрагидропиранзамещенного дигидроизохинолина с различными функциональными группами в положении 1. Введены различные заместители в положение 2 гетероциклического кольца 4-спиротетрагидропиранзамещенного тетрагидроизохинолина, полученного восстановлением соответствующего *N*-метилкарбоксамидного производного дигидроизохинолина.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Агекян Ася Агековна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6151-4951>

Паносян Генрих Агавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Passler U., Knolker H.-J. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. Amsterdam: Elsevier, **2011**, 70, 79.
2. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна. **2010**, 409, 410.
3. Graig P.N., Nabenhauer F.P., Williams P.M., Macko E., Toner J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1316–1317. doi 10.1021/ja01125a051
4. Gitto R., DeLuca L., Ferro S., Agnello S., Russo E., De Sarro G., Chimirri A. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 1602–1605. doi 10.1248/cpb.58.1602
5. Глушков В.А., Арапов К.А., Минова О.Н., Исмаилова Н.Г., Сыропятов Б.Я., Шкляев Ю.В. *Хим.-фарм. ж.* **2006**, 40, 18–21. [Glushkov V.A., Arapov K.A., Minova O.N., Ismailova N.G., Syropyatov B.Y., Shklyayev Yu.V. *Pharm. Chem. J.* **2006**, 40, 363–366.] doi 10.1007/s11094-006-0128-1
6. Panchaud Ph., Bruyere Th., Blumstein A.-C., Bur D., Chambovey A., Ertel E.A., Gude M., Hubschwerlen C., Jacob L., Kimmerlin Th., Pfeifer L., Seiler P., Ritz D., Rueedi G. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 3755–3777. doi 10.1021/asc.jmedchem.6b01834
7. Scott J.D., Williams R.M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1669–1730. doi 10.1021/cr010212u
8. Kubota H., Watanabe T., Kakefuda A., Masuda N., Wada K., Ishii N., Sakamoto S., Tsukamoto S. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 12, 3049–3052. doi 10.1016/j.bmcl.2004.04.031



9. Земцова М.Н., Головки Ю.А., Грузд Ю.А., Кулемина С.В., Баймуратов М.Р., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 728–736. [Zemtsova M.N., Golovko Yu.A., Gruzd Yu.A., Kulemina S.V., Baimuratov M.R., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 793–800.] doi 10.1134/S1070428021050055
10. Riganti C., Contino M., Guglielmo S., Perrone M.G., Salaroglio I.C., Milosevic V., Giampietro R., Leonetti, F., Rolando B., Lazzarato L., Colabufo N.A., Fruttero R. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 974–986. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b01655
11. Lin C., Li P., Wang L. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *73*, 153102. doi 10.1016/j.tetlet.2021.153102
12. Crestey F., Jensen A.A., Soerensen Ch., Magnus Ch.B., Andreasen J.T., Peters G.H.J., Kristensen J.L. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1719–1729. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01895
13. Galvis C. E. P., Masnas M.A., Kouznetsov V.V. *Synthesis*. **2019**, *51*, 1949–1960. doi 10.1055/s-0037-1610684
14. Михайловский А.Г., Погорелова Е.С., Першина Н.Н. *ХГС*. **2020**, *56*, 562–565. [Mikhailovskii A.G., Pogorelova E.S., Pershina N.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 562–565.] doi 10.1007/s10593-020-02700-w
15. Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К.Ж. *Арм. Хим. ж.* **1976**, *29*, 591–596.
16. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Паносян Г.А., Сафарян А.С., Аракелян А.Г., Степанян Г.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 283–289. [Aghekyan A.A., Mkrayan G.G., Panosyan H.A., Safaryan A.S., Arakelyan A.S., Stepanyan H.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 281–286.] doi 10.1134/S1070428020020177
17. Амбарцумян Э.Н., Ворсканян А.С., Енгоян А.П. *Хим. ж. Армении*. **2011**, *64*, 544–550.

## Synthesis and Some Transformations of Ethyl 6,7-Dimethoxy-2',3',5',6'-tetrahydro-3*H*-spiro[isoquinoline-4,4'-pyran]-1-carboxilate

A. A. Aghekyan\* and H. A. Panosyan

*The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,  
prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia*

*\*e-mail: aaghekyan@mail.ru*

Received December 28, 2021; revised January 11, 2022; accepted January 13, 2022

By the reaction of [4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl]methylamine with diethyloxalate was synthesized ethyl 2-{{[4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl]methylamino}-2-oxoacetate, by cyclization of which with phosphorus oxychloride in the condition of Bischler–Napieralski reaction 1-carbethoxysubstituted dihydroisoquinoline was obtained. The latter by the action of methylamine is converted to corresponding *N*-methylcarboxamide derivative, the reduction of which 6,7-dimethoxy-*N*-methyl-2,2',3,3',5',6'-hexahydro-1*H*-spiro[isoquinoline-4,4'-pyran]-1-carboxamide was carried out. By a number of the chemical reactions new derivatives of the 4-spirotetrahydropyransubstituted-dihydro- and tetrahydroisoquinolines with various different substituents in the first and second positions of the heterocyclic ring have been obtained.

**Keywords:** tetrahydropyran, diethyloxalate, carboxamide, tetrahydroisoquinoline, reduction, Bischler–Napieralski reaction