

О Р Г А Н И Ч Е С К А Я Х И М И Я

УДК 615.778.25 + 547

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПРОПАНОЛОВ-2 С РАЗНЫМИ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

Э. Г. МЕСРОПЯН, А. А. АВЕТИСЯН А. С. ГАЛСТЯН,
И. Р. АРУТЮНОВА и Г. А. ШАХНАЗАРЯН

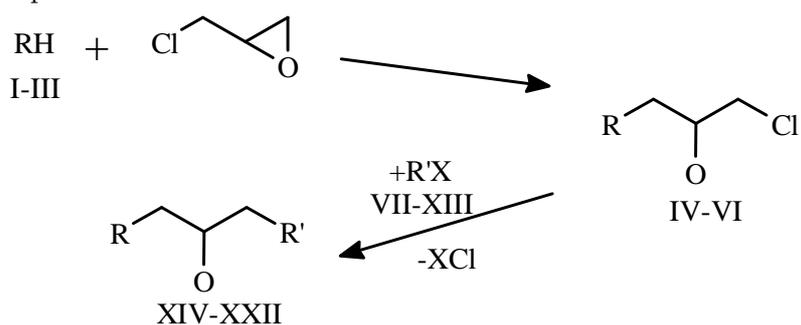
Ереванский государственный университет

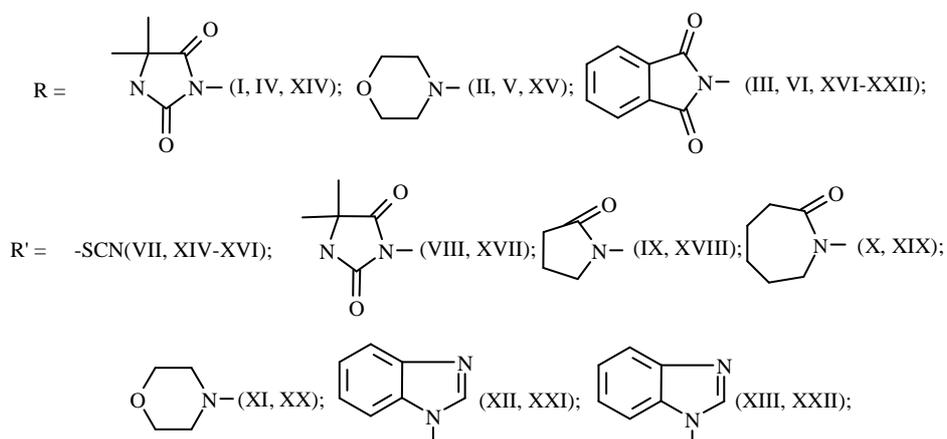
Поступило 9 XII 2003

На базе синтезированных 1-замещенных-3-хлорпропанолов-2 взаимодействием 1-замещенных-3-хлорпропанолов-2 с некоторыми N-нуклеофилами и тиоцианатом калия получены новые производные пропанолов-2 с разными гетероциклическими заместителями.

Табл. 2, библиограф. ссылок 7.

Разработка путей синтеза соединений с гетероциклическими фрагментами и поиск в этом ряду новых биологически активных веществ являются актуальной проблемой современной органической химии [1-5]. Нами разработан метод синтеза пропанолов-2 с различными гетероциклическими фрагментами. Взаимодействием эпихлоргидрина с 5,5-диметилгидантоином I, морфолином II, фталимидом III синтезированы соответствующие производные 3-хлор-пропанола-2 IV-VI по схеме:





X = K(VII); Na(VIII-X); H(XI-XIII)

Установлено, что под действием гетероциклов I-III раскрытие оксидного кольца происходит по правилу Красуского, т. е. гидроксильная группа образуется у наименее гидрогенизированного атома углерода, чему способствуют также и стерические факторы [6,7]. Взаимодействием соединений IV-VI с тиоцианатом калия получены новые 1-N-замещенные-3-тиоцианпропанола-2 (XIV-XVI).

Изучено также взаимодействие соединения IV с натриевыми производными 5,5-диметилгидантоина, капролактама, пирролидона, а также с морфолином, бензотриазолом и бензимидазолом в присутствии едкого кали. Для выявления оптимальных условий синтеза исследовано влияние среды, температуры, продолжительность реакции и соотношение исходных компонентов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре "Mercury-300 (фирмы Varian)" с рабочей частотой 300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 ; T=30°. ИК спектры сняты на спектрофотометре "Specord IR-75".

Индивидуальность и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254"; элюент – хлороформ-этанол-гексан для XIV-XVI, XX-XXII, хлороформ-этанол-ксилол для XVII-XIX, проявление – парами йода.

1-(5¹,5¹-Диметил-3¹-N-гидантоино)-3-тиоцианпропанол-2(XIV). Смесь 9,32 г (0,1 моля) эпихлоргидрина и 12,8 г (0,1 моля) 5,5-диметилгидантоина нагревают 10 ч при 150°C, затем растворяют в 25 мл ацетона и по каплям добавляют к 10,7 г (0,11 моля) тиоцианата калия в 25 мл ацетона. Смесь нагревают 30 ч на водяной бане. После отгонки ацетона добавляют 50 мл воды, полученные кристаллы фильтруют, промывают эфиром и сушат (табл. 1,2).

Таблица 1

Данные элементного анализа и физико-химические характеристики соединений XIV-XXII

Соединение	Т.кип., °C/ <i>мм рт.ст.</i> (пD ²⁰)	Т.пл., °C	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %			R _f (соотношение элюентов)	Выход, %
				C	H	N	C	H	N		
XIV	–	150	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	44,19	5,65	17,56	44,43	5,39	17,27	0,58 (1 : 0,2 : 0,4)	62,90
XV	–	134	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	47,65	7,16	13,99	47,50	6,98	13,85	0,54 (1 : 0,8 : 0,2)	78,70
XVI	–	160	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	54,86	3,63	10,36	54,95	3,84	10,68	0,54 (1 : 0,2 : 1,3)	76,30
XVII	–	190	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₅	57,76	4,89	12,96	58,00	5,17	12,68	0,56 (0,4 : 0,3 : 1)	78,55
XVIII	–	35	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄	64,64	6,12	8,59	64,54	6,37	8,85	0,56 (0,4 : 0,4 : 1)	69,30
XIX	–	89	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄	62,55	5,68	9,56	62,49	5,59	9,72	0,58 (0,4 : 0,4 : 1)	75,65
XX	130/0,5 (1,4772)	–	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	62,34	6,39	9,26	62,06	6,25	9,65	0,52 (1 : 0,5 : 0,5)	82,76
XXI	–	146	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₃	63,61	4,31	17,66	63,35	4,38	17,38	0,56 (1 : 0,3 : 0,8)	77,64
XXII	–	185	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	67,41	4,63	12,86	67,28	4,71	13,08	0,54 (1 : 0,2 : 0,3)	81,00

Таблица 2

Спектры ИК и ЯМР ¹H соединений XIV- XXII

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ¹ H, δ , м.д.
XIV	3500-3200ш.с.(OH, NH); 2060(-SCN); 1760, 1680(C=O)	9,50с(Н, NH); 6,20 ш.с.(Н, OH); 4,75д(2H, <u>CH₂-SCN</u>); 3,80м(Н, CH); 3,25д(2H, <u>CH₂-N</u>); 1,02с(6H, CH ₃)
XV	3160(OH); 2080(-SCN); 1290(C-N); 1050(C-O)	6,19ш.с.(Н, OH); 4,75д(2H, <u>CH₂-SCN</u>); 3,82т(4H, <u>CH₂-O</u>); 3,65м(Н, CH); 3,60м(6H, <u>CH₂-N</u>)
XVI	3160(OH); 2090(-SCN); 1780, 1700(C=O)	7,80м(4H, Ar); 5,60ш.с.(Н, OH); 4,75д(2H, <u>CH₂-SCN</u>); 4,20м(Н, CH); 3,70д(2H, <u>CH₂-N</u>)
XVII	3500-3200ш.с.(OH, NH); 1780-1670г.п.(C=O); 1605(Ar)	9,53с(Н, NH); 7,80м(4H, Ar); 5,62ш.с.(Н, OH); 4,23м(Н, CH); 3,70д(2H, <u>CH₂-фталимид</u>); 3,54д(2H, <u>CH₂-гидантоин</u>); 1,05с(6H, CH ₃)
XVIII	3450(OH); 1760-1680г.п.(C=O); 1610(Ar)	7,76м(4H, Ar); 4,60ш.с.(Н, OH); 4,03м(Н, CH); 3,68д(2H, <u>CH₂-фталимид</u>); 3,53д(2H, <u>CH₂-капролактама</u>); 3,30т(2H, <u>CH₂-N</u> в цикле); 2,20т(2H, <u>CH₂CO</u> в цикле); 2,10м(6H, <u>CH₂</u> в цикле)
XIX	3370(OH); 1760-1680г.п.(C=O); 1610(Ar)	7,78м(4H, Ar); 4,9ш.с.(Н, OH); 4,35м(Н, CH); 3,65д(2H, <u>CH₂-фталимид</u>); 3,56д(2H, <u>CH₂-пирролидон</u>); 3,36т(2H, <u>CH₂-N</u> в цикле); 2,25т(2H, <u>CH₂CO</u> в цикле); 2,00м(2H, <u>CH₂</u> в цикле)
XX	3170(OH); 1760,1690(C=O); 1610(Ar)	7,78м(4H, Ar); 4,5ш.с.(Н, OH); 4,60м(Н, CH); 3,45д(2H, <u>CH₂-фталимид</u>); 3,30м(6H, <u>CH₂-N</u>); 3,6т(4H, <u>CH₂-O</u>)
XXI	3200(OH); 1760,1690(C=O); 1620(Ar)	7,0-8,0м(8H, Ar); 4,7ш.с.(Н, OH); 4,65м(Н, CH); 3,50д(2H, <u>CH₂-фталимид</u>); 3,42д(2H, <u>CH₂-бензотриазол</u>)
XXII	3330(OH); 1760,1680(C=O); 1610(Ar)	8,19с(Н, CH в цикле); 7,0-8,0м(8H, Ar); 4,6ш.с.(Н, OH); 4,55м(Н, CH); 3,50д(2H, <u>CH₂-фталимид</u>); 3,46д(2H, <u>CH₂-бензимидазол</u>)

1-N-Морфолино-3-тиоцианпропанол-2(XV). К 9,3 г (0,1 моля) эпихлор-гидрина при 0°C добавляют 8,7 г (0,1 моля) морфолина. Так как реакция экзотермическая, смесь оставляют на 1 ч при 50°C, затем при комнатной температуре оставляют на 17 ч, после чего нагревают 1 ч при 75°C. Смесь растворяют в 35 мл абс. этанола и по каплям добавляют к 10,7 г (0,11 моля) тиоцианата калия в 25 мл абс. этанола, затем нагревают 4 ч при 50-55°C. После фильтрации отгоняют растворитель и добавляют эфир-диоксан (1:1). Осажденные кристаллы отделяют, промывают эфиром и сушат (табл. 1,2).

1-N-Фталимидо-3-хлорпропанол-2(VI). Смесь 15 г (0,1 моля) фталимида и 15 г (0,16 моля) эпихлоргидрина нагревают 3 ч при 140-150°C. После отгонки избытка эпихлоргидрина из полученной массы с помощью горячего петролейного эфира извлекают соединение VI. Т.пл. 84°C.

1-N-Фталимидо-3-тиоцианпропанол-2(XVI). К 3,4 г (0,035 моля) тиоцианата калия в 15 мл ацетона по каплям добавляют 8,4 г (0,035 моля) соединения VI в 35 мл ацетона, затем смесь нагревают 12 ч при 50-55°C. После фильтрации отгоняют растворитель и добавляют этанол. Осажденные кристаллы отделяют, промывают этанолом и сушат (табл.1,2).

1-N-Фталимидо-3-(5¹,5¹-диметил-3¹-N-гидантоино)пропанол-2(XVII). К 2,55 г (0,02 моля) 5,5-диметилгидантоина в 40 мл ксилола добавляют 0,55 г (0,02 моля) металлического натрия и нагревают в течение 3 ч. Затем удаляют растворитель и добавляют 4,8 г (0,02 моля) соединения VI в 40 мл абс. этанола. Смесь нагревают 2 ч при 75-80°C. После удаления спирта добавляют 20 мл воды и нагревают 1 ч при 96-99°C. Осажденные кристаллы отделяют, промывают водой, затем эфиром и сушат (табл. 1,2).

1-N-Фталимидо-3-N-капролактилпропанол-2(XVIII). Опыт проведен аналогично XVII. После удаления спирта из реакционной смеси соединение XVIII извлекают горячим гексаном (табл. 1,2).

1-N-Фталимидо-3-N-пирролидопропанол-2(XIX). Опыт проведен аналогично XVIII (табл.1,2).

1-N-Фталимидо-3-N-морфолинопропанол-2(XX). К 0,55 г (0,01 моля) едкого кали в 11 мл абс. этанола по каплям добавляют 1,5 г (0,011 моля) морфолина. Через 30 мин добавляют 2,4 г (0,01 моля) соединения VI в 25 мл абс. этанола. Смесь нагревают 2 ч, затем отгоняют растворитель и подвергают фракционной перегонке (табл. 1,2).

1-N-Фталимидо-3-N-бензотриазолопропанол-2(XXI). Опыт проведен аналогично XX. После удаления спирта к реакционной смеси добавляют 75 мл воды и охлаждают. Через 5 ч при 0°C выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой и сушат (табл. 1,2).

1-N-Фталимидо-3-N-бензимидазолопропанол-2(XXII). Опыт проведен аналогично XXI (табл.1,2).

**SUNԲԵՐ ՀԵՏԵՐՈՑԻՎԼԻԿ ՏԵՂԱԿԱԼԻԶՆԵՐՈՎ 2-ՊՐՈՊԱՆՈԼՆԵՐԻ
ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ**

**Է. Գ. ՄԵՍՐՈՊՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ա. Ս. ԳԱԼՍՏՅԱՆ,
Ի. Ռ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՈՎԱ և Գ. Ա. ՇԱՀՆԱԶԱՐՅԱՆ**

Մինթեզված 1-տեղակալված-3-քլորպանոլ-2-ի բազայի վրա ստացվել են տարբեր հետերոցիկլիկ տեղակալիչներով 2-պրոպանոլների նոր ածանցյալներ՝ փոխազդեցության մեջ դնելով 1-տեղակալված-3-քլորպանոլ-2 որոշ N-նուկլեոֆիլների և կալիումի թիոցիանատի հետ:

**SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF PROPANOLS-2
WITH DIFFERENT HETEROCYCLIC SUBSTITUTES**

**E. G. MESROPYAN, A. A. AVETISSYAN, A. S. GALSTYAN,
I. R. HARUTYUNOVA and G. A. SHAHNAZARYAN**

By the interaction of synthesized 1-substituted-3-chloropropanol-2 with some N-nucleophiles and potassium rodanate new derivatives of propanol-2 with different heterocyclic substitutes were obtained.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2002, т. 1,2.
- [2] *Мелентьева Г.А.* Фармацевтическая химия. М., Медицина, вып. 1, 1976, с. 312.
- [3] *Ушаков С.Н., Богомолова Л.Г., Давиденков В.В.* Актуальные вопросы переливания крови. М., Медгиз, 1954, с. 107.
- [4] *Швайка Ол.* Основи синтезу лікарських речовин. Східний видавничий дім. 2002, с. 300.
- [5] *Лукевиц Э.Я., Либерт Л.И., Воронков М.Г.* // Усп. хим., 1970, т. 29, 2005.
- [6] *Месропян Э.Г., Амбарцумян Г.Б., Аветисян А.А.* // ЖОрХ, 2000, т. 36, с. 462.
- [7] *Месропян Э.Г., Амбарцумян Г.Б., Мартиросян Э.В., Бояджян Ж.Г., Аветисян А.А.* // Арм. хим. ж., 1986, т. 38, №4, с. 252.