

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 62, №1-2, 2009 Химический журнал Армении

УДК 547.435 + 547.263

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ВИЦИНАЛЬНЫХ АМИНОСПИРТОВ НА БАЗЕ
N-ГЛИЦИДИЛМОРФОЛИНА
И N-ГЛИЦИДИЛПИПЕРИДИНА

Э. Г. МЕСРОПЯН, А. С. ГАЛСТЯН, А. А. АВЕТИСЯН и Г. Б. АМБАРЦУМЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: mag_union@yahoo.com

Поступило 25 VII 2008

Осуществлен синтез новых производных вицинальных аминоспиртов на базе N-глицидилморфолина и N-глицидилпиперидина.

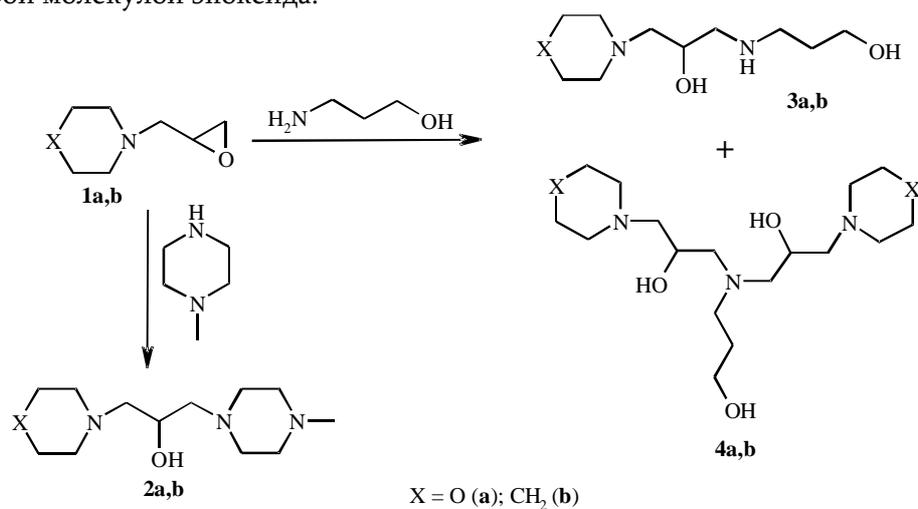
Библ. ссылок 15.

Изучение взаимодействия эпоксидов с аминами представляет интерес, т. к. может привести к новым производным вицинальных аминоспиртов, которые могут служить в качестве строительных блоков при конструировании новых молекул, в том числе и биологически активных [1-9].

Нами изучено взаимодействие N-глицидилморфолина (**1a**) и N-глицидилпиперидина (**1b**) с N-метилпиперазином и 3-аминопропанолом-1. Исследовано влияние температуры, природы растворителя, продолжительности реакции и соотношения концентраций исходных веществ на ход реакции, и разработаны оптимальные условия синтеза. Установлено, что раскрытие оксидного цикла, как и ожидалось [10-14], в результате взаимодействия оксидов **1a** и **1b** с N-метилпиперазином при мольном соотношении реагентов 1:1.5 в этаноле при температуре кипения растворителя протекает исключительно по правилу Красуского с образованием одного продукта реакции.

В аналогичных условиях изучено взаимодействие оксидов **1a** и **1b** с 3-аминопропанолом-1, приведшее к образованию как N-моно-, так и N,N-дизамещенных 3-аминопропанолов-1. Образование последних объясняется тем, что монозамещенный

продукт реакции не менее нуклеофилен, чем 3-аминопропанол-1, и легко реагирует со второй молекулой эпоксида.



В этом случае реакция протекает также по правилу Красуского, что установлено на основании данных спектров ЯМР ¹H и ¹³C.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены при 30°C на спектрометре “Varian Mercury-300” (300 МГц (¹H) и 75 МГц (¹³C)) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ГМДС. ИК-спектры сняты на спектрофотометре “Specord 75-IR” и “Nicolet FTIR NEXUS” в тонком слое. Индивидуальность и чистота полученных соединений установлены методом ТСХ на пластинках “Silufol UV-254”, проявление – парами йода. Эпоксиды 1 и 2 получены по методике [15].

Общая методика синтеза аминспиртов. Смесь 0.03 моля соответствующего амина, 0.02 моля соответствующего эпоксида и 15 мл этанола нагревают 2-3 ч при 75-80°C. Избыток амина и этанола удаляют, остаток подвергают вакуумной перегонке.

1-(4-Метилпиперазин-1-ил)-3-морфолин-4-илпропанол-2 (2a). Выход 3.7 г (76.1 %), т.кип. 159-160 °С (3 мм рт ст), n_D²² 1.4950, R_f 0.55 (NH₃p-ор:EtOH – 1.2:0.2). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3400 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 2.17 (с, 3 Н, CH₃N); 2.13–2.72 (м, 16 Н, CH₂N); 3.55 (уш.с., 1 Н, ОН); 3.60 (м, 4 Н, CH₂O); 3.69 (м, 1 Н, CHОН). Найдено, %: С 58.98; Н 10.53; N 17.56. C₁₂H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: С 59.23; Н 10.36; N 17.27.

1-(4-Метилпиперазин-1-ил)-3-пиперидин-1-илпропанол-2 (2b). Выход 3.8 г (78.8%), т.кип. 141 °С (2 мм рт ст), n_D²¹ 1.4963, R_f 0.73 (NH₃p-ор:EtOH:H₂O – 0.7:0.1:0.1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3300–3400 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1.35-1.68 (м, 6 Н, CH₂CH₂CH₂); 2.17 (с, 3 Н, CH₃N); 2.13–2.45 (м, 16 Н, CH₂N); 3.43 (уш.с., 1 Н, ОН); 3.69 (м, 1 Н, CHОН). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 23.80; 25.48; 45.48; 52.90; 54.38; 54.52;

62.33; 63.05; 64.43. Найдено, %: С 64.88; Н 11.01; N 17.70. $C_{13}H_{27}N_3O$. Вычислено, %: С 64.69; Н 11.27; N 17.41.

3-(2-Гидрокси-3-морфолин-4-илпропиламино)пропанол-1 (3a) и 3-[N,N-бис(2-гидрокси-3-морфолин-4-илпропил)амино]пропанол-1 (4a). Выход аминоспирта **3a** 2.3 г (53%), т.кип. 205-208 °С (6 мм рт ст), n_D^{22} 1.4937, R_f 0.67 (NH_3 р-ор:EtOH:H₂O – 0.7:0.1:0.14). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3200–3500 (ОН, NH). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1.58 (м, 2 Н, CH₂CH₂OH); 2.28 (м, 2 Н, CH₂-морфолин); 2.43 (м, 4 Н, CH₂N в цикле); 2.55-2.75 (м, 4 Н, CH₂NH); 2.78–3.15 (уш.с., 3 Н, ОН, NH); 3.51 (м, 2 Н, CH₂OH); 3.58 (м, 4 Н, CH₂O в цикле); 3.68 (м, 1 Н, CHОН). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д.): 31.90; 47.35; 53.69; 53.88; 60.24; 62.85; 65.97; 66.04. Найдено, %: С 54.91; Н 9.88; N 13.04. $C_{10}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 55.02; Н 10.16; N 12.83. Выход аминоспирта **4a** 0.4 г (11%), т.кип. 225-229 °С (4 мм рт ст), n_D^{22} 1.4950, R_f 0.70 (NH_3 р-ор:EtOH:H₂O – 0.7:0.1:0.14). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3200-3500 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1.58 (м, 2 Н, CH₂CH₂OH); 2.29 (м, 4 Н, CH₂-морфолин); 2.45 (м, 8 Н, CH₂N в цикле); 2.50–2.85 (м, 8 Н, CH₂N); 3.52 (м, 2 Н, CH₂OH); 3.60 (м, 8 Н, CH₂O в цикле); 3.68 (м, 2 Н, CHОН); 3.83 (уш.с., 1 Н, ОН); 4.11 (уш.с., 2 Н, ОН). Найдено, %: С 56.58; Н 10.04; N 11.40. $C_{17}H_{35}N_3O_5$. Вычислено, %: С 56.49; Н 9.76; N 11.62.

3-(2-Гидрокси-3-пиперидин-1-илпропиламино)пропанол-1 (3b) и 3-[N,N-бис(2-гидрокси-3-пиперидин-1-илпропил)амино]пропанол-1 (4b). Выход аминоспирта **3b** 2.7 г (63.7%), т.кип. 180-185 °С (2 мм рт ст), n_D^{23} 1.5002, R_f 0.53 (NH_3 р-ор:EtOH:H₂O – 0.7:0.1:0.14). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3200–3550 (ОН, NH). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1.35-1.68 (м, 8 Н, CH₂CH₂CH₂); 2.03-2.75 (м, 10 Н, CH₂N); 2.70-3.06 (уш.с., 3 Н, ОН, NH); 3.51 (м, 2 Н, CH₂OH); 3.68 (м, 1 Н, CHОН). Найдено, %: С 61.33; Н 11.44; N 12.69. $C_{11}H_{24}N_2O_2$. Вычислено, %: С 61.08; Н 11.18; N 12.95. Выход аминоспирта **4b** 0.45 г (12%), т.кип. 215-219 °С (2 мм рт ст), n_D^{23} 1.5019, R_f 0.59 (NH_3 р-ор:EtOH:H₂O – 0.7:0.1:0.14). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3270-3600 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1.35-1.68 (м, 14 Н, CH₂CH₂CH₂); 2.13-2.75 (м, 18 Н, CH₂N); 3.51 (м, 2 Н, CH₂OH); 3.68 (м, 2 Н, CHОН); 3.84 (уш.с., 1 Н, ОН); 4.12 (уш.с., 2 Н, ОН). Найдено, %: С 64.05; Н 11.28; N 11.49. $C_{19}H_{39}N_3O_3$. Вычислено, %: С 63.83; Н 10.99; N 11.75.

**ՎԻՑԻՆԱԼ ԱՄԻՆԱՍՊԻՐՏՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ
N-ԳԼԻՑԻԴԻԼՍՈՐՖՈԼԻՆԻ ԵՎ N-ԳԼԻՑԻԴԻԼՊԻՊԵՐԻԴԻՆԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ**

Է. Գ. ՄԵՍՐՈՊՅԱՆ, Ա. Ս. ԳԱԼՍՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ և Գ. Բ. ՀԱՄԲԱՐՉՈՒՄՅԱՆ

Իրականացվել է վիցինալ ամինասպիրտների նոր ածանցյալների սինթեզ N-գլիցիդիլ-մորֆոլինի և N-գլիցիդիլպիպերիդինի հիման վրա:

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF VICINAL AMINOALCOHOLS ON THE BASIS OF N-GLYCIDYLMORPHOLINE AND N-GLYCIDYLPYPERIDINE

E. G. MESROPYAN, A. S. GALSTYAN,
A. A. AVETISSYAN and G. B. HAMBARDZUMYAN

Yerevan State University
1, Alek Manoukian str., Yerevan, 0025, Armenia
E – mail: mag_union@yahoo.com

Synthesis of new derivatives of vicinal aminoalcohols on the basis of N-glycidylmorpholine and N-glycidylpiperidine has been carried out. It has been shown that the interaction of the indicated oxides with N-methylpiperazine at the molar ratio of reagents 1:1.5 in ethanol at the solvent boiling temperature takes place exceptionally according to the Krasuskii rule with formation of 1-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-morpholin-4-ylpropanol-2 and 1-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-piperidin-1-ylpropanol-2, respectively. In the same conditions the reaction of mentioned oxides with 3-aminopropan-1-ol has been studied and it has been shown that as a result of interaction N-mono- and N,N-disubstituted 3-aminopropanols-1 are formed. In this case the reaction also takes place in accordance with the Krasuskii rule, that was proved by NMR ^1H and ^{13}C spectral data.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Месропян Э.Г., Аветисян А.А., Галстян А.С.* // ЖОрХ, 2007, т. 43, с. 1182. [Russ. J. Org. Chem., 2007, 43, 1176 (Engl. Transl.).]
- [2] *Месропян Э.Г., Амбарцумян Г.Б., Аветисян А.А., Галстян А.С., Арутюнова И.Р.* // ЖОрХ, 2005, т. 41, с. 70. [Russ. J. Org. Chem., 2005, 41, 67 (Engl. Transl.).]
- [3] *Месропян Э.Г., Амбарцумян Г.Б., Аветисян А.А., Галстян А.С., Хачатрян А.Г.* // ХГС, 2005, № 8, с. 1135. [Chem. Heterocycl. Compd., 2005, 41, 962 (Engl. Transl.).]
- [4] *Месропян Э.Г., Аветисян А.А., Галстян А.С., Арутюнова И.Р., Шахназарян Г.А.* // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, № 2, с. 93.
- [5] *Месропян Э.Г., Галстян А.С., Аветисян А.А., Тер-Варданян Л. Р.* // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, № 2, с. 231.
- [6] *Bergmeier S.C.* // Tetrahedron, 2000, v. 56, p. 2561.
- [7] *Karpf M., Trussardi R.J.* // J. Org. Chem., 2001, v. 66, p. 2044.
- [8] *Inaba T., Yamada Y., Abe H., Sagawa S., Cho H.* // J. Org. Chem., 2000, v. 65, p. 1623.
- [9] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2002, т 1,2.
- [10] *Varz M., Glas H., Thiel W.R.* // Synthesis, 1998, p. 1269.
- [11] *Красуский К.А.* // ЖОХ, 1936, т. 6, с. 460. [J. Gen. Chem. USSR, 1936, 6, 460 (Engl. Transl.)]
- [12] *Касьян Л.И., Батог А. Е., Касьян А.О., Гапонова Р.Г., Савельева О.В., Голодаева Е.А.* // Вопросы химии и химической технологии, 2000, с. 204.
- [13] *Lanier M., Le Blanc M., Pastor R.* // Tetrahedron, 1996, v. .A., Галстян А.С., Арутюнова И.Р. // ЖОрХ, 2005, т. 41, с. 70. [Russ. J. Org. Chem., 2005, 41, 67 (Engl. Transl.).]
- [14] *Месропян Э.Г., Амбарцумян Г.Б., Аветисян А.А., Галстян А.С., Хачатрян А.Г.* // ХГС, 2005, № 8, с. 1135. [Chem. Heterocycl. Compd., 2005, 41, 962 (Engl. Transl.).]
- [15] *Месропян Э.Г., Аветисян А.А., Галстян А.С., Арутюнова И.Р., Шахназарян Г.А.* // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, №2, с. 93.