

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես **64, №4, 2011** Химический журнал Армении

УДК 547.311 + 547.269.1 + 547.263 + 547.867.4 + 547.822.3

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ
ПРОПАН-2-ОЛОВ**

Յ. Դ. ՄԵՏՐՈՅԱՆ Ի Ա. Տ. ԳԱԼՏՅԱՆ

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: a_galstyan@ysu.am

Поступило 28 III 2011

Взаимодействием 1,3-ди(меркаптометил)-2,4,6-триметилбензола и 4,4(-ди(меркапто)дифенилового тиоэфира с аллилглицидиловым эфиром, 4-(оксиран-2-илметил)морфолином, 1-(оксиран-2-илметил)пиперидином и N-(оксиран-2-илметил)-N-этиланилином получены новые потенциально биоактивные серосодержащие пропан-2-олы. Раскрытие оксиранового кольца под действием ароматических дитиолов протекает по классическому варианту, согласно правилу Красуского.

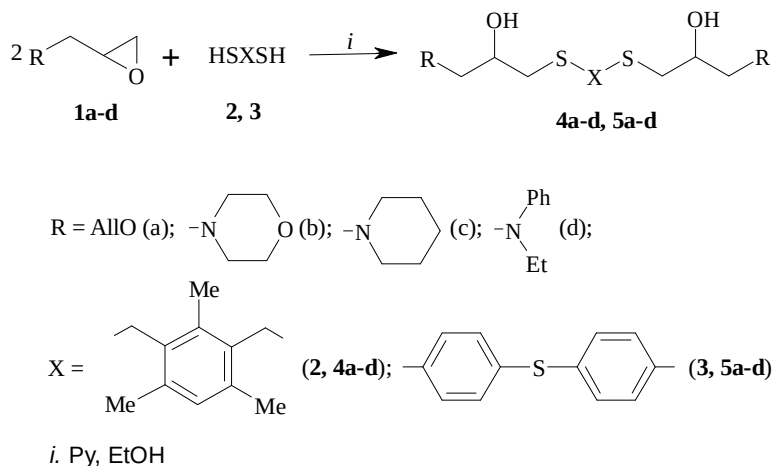
Библ. ссылок 19.

Многие производные пропан-2-олов, обладающие биологической активностью [1-3], получают на основе оксиранов. Известно также, что реакции последнего с дитиолами применяются для получения искусственных волокон [4], разветвленных транспортных молекул [5,6], молекулярных стекол [7,8], а также потенциально биологически активных веществ [9] и т.д.

Серосодержащие системы, содержащие аминокгруппы алифатического, ароматического, циклического или ациклического рядов, интересны как биологически активные соединения, а также как антидоты тяжелых металлов и т.д. [1,10]. Ранее нами на базе аллилглицидилового эфира, 4-(оксиран-2-илметил)-морфолина, 1-(оксиран-2-илметил)пиперидина и N-(оксиран-2-илметил)-N-этиланилина были получены пропан-2-олы и бутан-4-олиды [11-18].

Целью данной работы является синтез новых серосодержащих пропан-2-олов как потенциально биологически активных веществ.

Нами изучено взаимодействие аллилглицидилового эфира, 4-(оксиран-2-илметил)морфолина, 1-(оксиран-2-илметил)пиперидина и N-(оксиран-2-илметил)-N-этиланилина с ароматическими дитиолами.



Показано, что оксираны **1a-d** с ароматическими дитиолами, а именно, с 1,3-ди(меркаптометил)-2,4,6-триметилбензолом (**2**) и 4,4(-ди(меркапто)дифениловым тиоэфиром (**3**), в среде этанола при соотношении реагентов 2.2:1 образуют соответствующие серосодержащие пропан-2-олы **4a-d** и **5a-d**. Эти соединения должны получаться в виде смеси диастереомеров, поскольку эпоксиды взяты в виде рацемической смеси, однако в спектрах ЯМР ^1H наблюдается один набор сигналов, что обусловлено, по-видимому, удаленностью двух асимметрических центров друг от друга.

Строения синтезированных соединений установлены на основании данных ИК, ЯМР ^1H спектров и элементного анализа. Следует отметить, что под действием указанных серосодержащих ароматических углеводов раскрытие оксидного кольца происходит только по правилу Красуского [19].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H получены при 30°C на спектрометре “Varian Mercury-300” 300 МГц в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт–ГМДС. ИК-спектры сняты на спектрофотометре “Nicolet FTIR NEXUS” в тонком слое. Индивидуальность и чистота полученных соединений установлены методом ТСХ на пластинках с незакрепленным слоем (Al_2O_3 –крахмал =20:1), проявление осуществляли парами йода. N-(Оксиран-2-илметил)амины **1b-d** получены по опубликованным ранее методикам [11, 17].

Получение соединений 4 и 5 (общая методика). Смесь 5 ммоль соответствующего дитиола, 11 ммоль соответствующего эпоксида, 0.02 мл пиридина и 10 мл этанола перемешивали 3 ч при комнатной температуре и еще 30-35 мин при 75-80°C. Затем реакционную смесь отфильтровали, из фильтрата растворитель отогнали в вакууме. К остатку добавили 10 мл гексана и нагревали 5 мин при 60-65 °C, затем охладили, вязкое вещество отделили от раствора и высушили в вакууме досуха. Очищали хроматографированием на колонке (2642 см), заполненной Al_2O_3 . Все пропан-2-олы – неперегоняющиеся вязкие вещества.

1,3-Бис(3-аллилокси-2-гидроксипропилтиометил)-2,4,6-триметилбензол

(4a). Элюент колоночной хроматографии $EtOH-H-C_6H_{14} = 0.1:0.2:1.0$. Выход 1.9 г (86%), $n_D^{23} 1.5796$. $R_f 0.58$ ($EtOH-H-C_6H_{14} = 0.12:1.0$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3350 (ОН); 1640 (C=C, Алл); 1595 (C=C, Ар). Спектр ЯМР 1H , (δ , м.д., Гц: 2.31 (с, 3H, CH_3Ar); 2.35 (с, 6H, CH_3Ar); 2.58-2.71 (м, 4H, CH_2S); 3.42 (д.д, 2H, $CH_2OAlл$, $J = 14.3$, $J = 6.9$); 3.49 (д.д, 2H, $CH_2OAlл$, $J = 14.3$, $J = 3.6$); 3.81 (м, 2H, ОСН); 3.84 (м, 4H, CH_2Ar); 3.97 (д.т, 4H, $CH_2CH=CH_2$, $J = 5.4$, $J = 1.5$); 4.63 (уш.с, 2H, ОН); 5.13 (д.к, 2H, $CH=CH_2$, $J=10.4$, $J = 1.5$); 5.23 (д.к, 2H, $CH=CH_2$, $J = 17.2$, $J = 1.5$); 5.85 (д.д.т, 2H, $CH=CH_2$, $J = 17.2$, $J=10.4$, $J = 5.4$); 6.80 (с, 1H, Ар). Найдено, %: С 62.95; Н 8.01; S 14.81. $C_{23}H_{36}O_4S_2$. Вычислено, %: С 62.69; Н 8.23; S 14.55.

1,3-Бис(2-гидрокси-3-морфолинопропилтиометил)-2,4,6-триметилбензол

(4b). Элюент колоночной хроматографии $EtOH-H-C_6H_{14} = 1.0:5.0$. Выход 1.8 г (72%), $n_D^{25} 1.5703$. $R_f 0.43$ ($EtOH-H-C_6H_{14} = 0.2:1.2$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3400 (ОН); 1600 (C=C, Ар). Спектр ЯМР 1H , (δ , м.д.: 2.29-2.55 (м, 12H, CH_2N); 2.32 (с, 3H, CH_3Ar); 2.34 (с, 6H, CH_3Ar); 2.68 (м, 4H, CH_2S); 3.74 (м, 8H, CH_2O); 3.83 (м, 4H, CH_2Ar); 4.26 (уш.с, 2H, ОН); 4.96 (м, 2H, ОСН); 6.80 (с, 1H, Ар). Найдено, %: С 60.01; Н 8.62; N 5.91; S 12.99. $C_{25}H_{42}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 60.20; Н 8.49; N 5.62; S 12.86.

1,3-Бис[2-гидрокси-3-(пиперидин-1-ил)пропилтиометил]-2,4,6-триметилбензол (4c). Элюент колоночной хроматографии $EtOH-H-C_6H_{14} = 1.0:1.0$. Выход 1.7 г (69 %), $n_D^{20} 1.5522$. $R_f 0.54$ ($EtOH-H-C_6H_{14}=0.1:1.0$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3410 (ОН); 1600 (C=C, Ар). Спектр ЯМР 1H , (δ , м.д.: 1.38-1.65 (м, 12H, CH_2 в пиперидине); 2.26-2.50 (м, 12H, CH_2N); 2.31 (с, 3H, CH_3Ar); 2.35 (с, 6H, CH_3Ar); 2.63 (м, 4H, CH_2S); 3.84 (м, 4H, CH_2Ar); 4.48 (уш.с, 2H, ОН); 4.95 (м, 2H, ОСН); 6.78 (с, 1H, Ар). Найдено, %: С 65.72; Н 9.63; N 5.38; S 12.69. $C_{27}H_{46}N_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 65.54; Н 9.37; N 5.66; S 12.96.

1,3-Бис[2-гидрокси-3-(N-фенил-N-этиламино)пропилтиометил]-2,4,6-триметилбензол (4d). Элюент колоночной хроматографии $EtOH-H-C_6H_{14} = 1.0:5.0$. Выход 1.65 г (58 %), $n_D^{25} 1.6047$. $R_f 0.43$ ($EtOH-H-C_6H_{14} = 0.1:1.0$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3440 (ОН); 3090, 3065, 3045, 3025 (HC=, Ар); 1600, 1580 (C=C, Ар). Спектр ЯМР 1H , (δ , м.д., Гц: 1.15 (т, 6H, CH_3 , Et, $J=7.0$);

2.31 (с, 3H, CH₃Ar); 2.35 (с, 6H, CH₃Ar); 2.63 (м, 4H, CH₂S); 3.16-3.60 (м, 8H, CH₂N); 3.84 (м, 4H, CH₂Ar); 3.95 (м, 2H, OCH); 4.68 (уш.с, 2H, OH); 6.55 (т.т, 2H, *p*-Ph, *J* = 7.2, *J* = 1.1); 6.67 (м, 4H, *o*-Ph); 6.78 (с, 1H, Ar); 7.08 (м, 4H, *m*-Ph). Найдено, %: C 69.68; H 7.96; N 4.65; S 11.60. C₃₃H₄₆N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 69.92; H 8.18; N 4.94; S 11.31.

4,4'-Бис(3-аллилокси-2-гидроксипропилтиометил)дифениловый тиоэфир (5a). Элюент колоночной хроматографии EtOH-*H*-C₆H₁₄ = 0.34:1.0. Выход 1.6 г (67 %), n_D^{26} 1.6303. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3360 (OH); 1640 (C=C, All); 1595 (C=C, Ar). Спектр ЯМР ¹H, (δ , м.д., *Гц*: 2.90 (д.д, 2H, CH₂S, *J* = 13.8, *J* = 7.5); 3.14 (д.д, 2H, CH₂S, *J* = 13.8, *J* = 4.2); 3.42 (д.д, 2H, CH₂OAll, *J* = 14.3, *J* = 6.9); 3.49 (д.д, 2H, CH₂OAll, *J* = 14.3, *J* = 3.6); 3.79 (м, 2H, CHOH); 3.97 (д.т, 4H, CH₂CH=CH₂, *J* = 5.4, *J* = 1.5); 4.8 (уш.с, 2H, OH); 5.13 (д.к, 2H, CH=CH₂, *J* = 10.4, *J* = 1.5); 5.23 (д.к, 2H, CH=CH₂, *J* = 17.2, *J* = 1.5); 5.85 (д.д.т, 2H, CH=CH₂, *J* = 17.2, *J* = 10.4, *J* = 5.4); 7.14-7.30 (м, 8H, Ar). Найдено, %: C 59.98; H 6.05; S 20.29. C₂₄H₃₀O₄S₃. Вычислено, %: C 60.22; H 6.32; S 20.10.

4,4'-Бис(2-гидрокси-3-морфолинопропилтиометил)дифениловый тиоэфир (5b). Элюент колоночной хроматографии EtOH-*H*-C₆H₁₄ = 1.0:5.0. Выход 1.7 г (63%), n_D^{20} 1.6114. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3350 (OH); 1595 (C=C, Ar). Спектр ЯМР ¹H, (δ , м.д., *Гц*: 2.29-2.70 (м, 12H, CH₂N); 2.96 (д.д, 2H, CH₂S, *J* = 13.8, *J* = 7.5); 3.19 (д.д, 2H, CH₂S, *J* = 13.8, *J* = 4.2); 3.61 (м, 8H, CH₂O); 3.86 (м, 2H, CHOH); 4.32 (д, 2H, OH, *J* = 5.2); 7.15-7.31 (м, 8H, Ar). Найдено, %: C 58.46; H 6.55; N 5.50; S 18.21. C₂₆H₃₆N₂O₄S₃. Вычислено, %: C 58.18; H 6.76; N 5.22; S 17.92.

4,4'-Бис[2-гидрокси-3-(пиперидин-1-ил)пропилтиометил]дифениловый тиоэфир (5c). Элюент колоночной хроматографии EtOH-*H*-C₆H₁₄ = 1.0:1.0. Выход 1.9 г (71%), n_D^{20} 1.6083. *R*_f 0.44 (EtOH-*H*-C₆H₁₄ = 0.1:1.0). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3405 (OH); 3070, 3050, 3005 (HC=, Ar); 1680 (C=C, Ar). Спектр ЯМР ¹H, (δ , м.д., *Гц*: 1.38-1.65 (м, 12H, CH₂ в пиперидине); 2.26-2.50 (м, 12H, CH₂N); 2.87 (д.д, 2H, CH₂S, *J* = 13.5, *J* = 7.2); 3.05 (д.д, 2H, CH₂S, *J* = 13.5, *J* = 4.8); 3.77 (м, 2H, OCH); 4.33 (уш.с, 2H, OH); 7.15-7.31 (м, 8H, Ar). Найдено, %: C 62.89; H 7.29; N 5.52; S 18.26. C₂₈H₄₀N₂O₂S₃. Вычислено, %: C 63.12; H 7.57; N 5.26; S 18.05.

4,4'-Бис[2-гидрокси-3-(*N*-фенил-*N*-этиламино)пропилтиометил]дифениловый тиоэфир (5d). Элюент колоночной хроматографии EtOH-*H*-C₆H₁₄ = 1.0:5.0. Выход 2.05 г (68%), n_D^{20} 1.6123. *R*_f 0.52 (EtOH-*H*-C₆H₁₄ = 0.1:1.0). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3410 (OH); 3095, 3065, 3045, 3025 (HC=, Ar); 1600, 1580 (C=C, Ar). Спектр ЯМР ¹H, (δ , м.д., *Гц*: 1.15 (т, 6H, CH₃, Et, *J* = 7.0); 2.85 (д.д, 2H, CH₂S, *J* = 13.5, *J* = 7.2); 3.06 (д.д, 2H, CH₂S, *J* = 13.5, *J* = 4.8); 3.15-3.60 (м, 8H, CH₂N); 3.76 (м, 2H, OCH); 4.51 (уш.с, 2H, OH); 6.56 (т.т, 2H, *p*-Ph, *J* = 7.2, *J* = 1.1); 6.66 (м, 4H, *o*-Ph); 7.07 (м, 4H, *m*-Ph); 7.14-7.30 (м, 8H, Ar). Найдено, %: C 67.27; H 6.95; N 4.88; S 15.73. C₃₄H₄₀N₂O₂S₃. Вычислено, %: C 67.51; H 6.67; N 4.63; S 15.90.

Ալիլգլիցիդիլ եթերի, 4-(օքսիրան-2-իլմեթիլ)մորֆոլինի, 1-(օքսիրան-2-իլմեթիլ)պիպերիդինի, N-էթիլ-N-(օքսիրան-2-իլմեթիլ)անիլինի փոխազդեցությամբ արոմատիկ դիթիոլների հետ սինթեզվել են ծծումբ պարունակող պրոպան-2-ոլերի նոր ածանցյալներ: Օքսիրանային օղակի բացումը ընթանում է համաձայն Կրասուսկու կանոնի, որը բերում է համապատասխան տեղակալված պրոպան-2-ոլերի:

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF SULFUR-CONTAINING PROPAN-2-OLS

E. G. MESROPYAN and A. S. GALSTYAN

Yerevan State University
1, A. Manoukian Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: a_galstyan@ysu.am

The interaction of allylglycidyl ether, 4-(oxiran-2-ylmethyl)morpholine, 1-(oxiran-2-ylmethyl)piperidine and N-ethyl-N-(oxiran-2-ylmethyl)aniline with different sulfur-containing nucleophiles was studied. The influence of temperature, solvent nature, reaction time, and the ratio of the quantities of the initial compounds on the reaction course was investigated and the optimum synthesis conditions were developed. The oxirane ring opening upon the action of aromatic dithiols follows a classic version and obeys the Krasuskii rule and as result of these reactions 1,3-bis(3-allyloxy-2-hydroxypropylthiomethyl)-2,4,6-trimethylbenzene, 1,3-bis(2-hydroxy-3-morpholinopropylthiomethyl)-2,4,6-trimethylbenzene, 1,3-bis[2-hydroxy-3-(piperidin-1-yl)propylthiomethyl]-2,4,6-trimethylbenzene, 1,3-bis[2-hydroxy-3-(N-phenyl-N-ethylamino)propylthiomethyl]-2,4,6-trimethylbenzene, 4,4'-bis(3-allyloxy-2-hydroxypropylthiomethyl)diphenyl thioether, 4,4'-bis(2-hydroxy-3-morpholinopropylthiomethyl)diphenyl thioether, 4,4'-bis[2-hydroxy-3-(piperidin-1-yl)propylthiomethyl]diphenyl thioether and 4,4'-bis[2-hydroxy-3-(N-phenyl-N-ethylamino)propylthiomethyl]diphenyl thioether were obtained.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007.
- [2] *Bergmeier S.C.* // *Tetrahedron*, 2000, v. 56, p. 2561.
- [3] *Karpf M., Trussardi R.J.* // *J. Org. Chem.*, 2001, v. 66, p. 2044.
- [4] Патент Великобритании. 678576, 1952.
- [5] *Getautis V., Paliulis O., Degutyte R., Paulauskaite I.* // *XFC*, 2004, с. 96 [*Chem. Heterocycl. Compd.*, 2004, v. 40, p. 90 (Engl. Transl.)].
- [6] *Matoliukstyte A., Grazulevicius J.V., Jankauskas V.* // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 2007, v. 466, p. 85.
- [7] Патент США. 6214503, 2001.
- [8] *Sinkeviciute G., Stanisauskaite A., Gaidelis V., Jankauskas V., Montrimas E.* // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 2007, v. 468, p. 515.

- [9] Никитина Л.Е., Племенков В.В., Старцева В.А., Артемова Н.П., Федюнина И.В. // Тезисы докладов ((Всероссийской конференции “Химия и технология растительных веществ”, Казань, 24-27 июня 2002 г., с. 13.
- [10] Гусейнова А.Т., Магеррамов А.М., Аллахвердиев М.А. // ЖОрХ, 2008, т. 44, с. 958 [Russ. J. Org. Chem., 2008, v. 44, p. 946 (Engl. Transl.)].
- [11] Месропян Э.Г., Галстян А.С., Аветисян А.А. // ЖОрХ, 2006, т. 42, с. 1854 [Russ. J. Org. Chem., 2006, v. 42, p. 1845 (Engl. Transl.)].
- [12] Месропян Э.Г., Амбарцумян Г.Б., Аветисян А.А., Галстян А.С., Хачатрян А.Г. // ХГС, 2005, с.1135 [Chem. Heterocycl. Compd., 2005, v. 41, p. 962 (Engl. Transl.)].
- [13] Месропян Э.Г., Аветисян А.А., Галстян А.С. // ЖОрХ, 2007, т. 43, с.1182 [Russ. J. Org. Chem., 2007, v. 43, p. 1176 (Engl. Transl.)].
- [14] Месропян Э.Г., Галстян А.С., Аветисян А.А., Амбарцумян Г.Б. // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №1-2, с. 156.
- [15] Месропян Э.Г., Галстян А.С., Аветисян А.А., Тер-Варданян Л.Р. // Изв. РАН. Сер. хим., 2009, с. 1483 [Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2009, v. 58, с. 1528].
- [16] Месропян Э.Г., Галстян А.С., Аветисян А.А., Амбарцумян Г.Б. // ЖОрХ, 2010, т. 46, с. 972 [Russ. J. Org. Chem., 2010, v. 46, p. 968 (Engl. Transl.)].
- [17] Месропян Э.Г., Галстян А.С., Аветисян А.А. // ЖОрХ, 2010, т. 46, с. 1299 [Russ. J. Org. Chem., 2010, v. 46, p. 1296 (Engl. Transl.)].
- [18] Месропян Э.Г., Галстян А.С., Аветисян А.А., Арутюнова И.Р. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №4, с. 499.
- [19] Красуский К.А. // ЖОХ, 1936, т. 6, с. 460. [Russ. Gen. Chem. USSR, 1936, v. 6, p. 460 (Engl. Transl.)].