

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МОРФОЛИНСОДЕРЖАЩИХ
ПРОПАН-2-ОЛОВ

Յ. Դ. ՄԵՏՐՈՊՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ա. Տ. ԳԱԼՏՅԱՆ,
Ի. Ր. ԱՐՄԵՆՅԱՆ և Գ. Ա. ՄԱՍԻՍՅԱՆ

Երևանский государственный университет

Поступило 30 V 2005

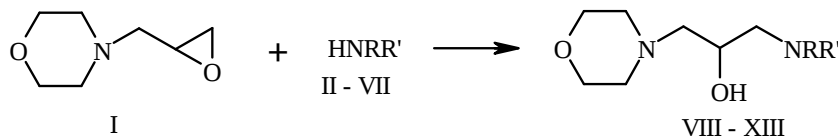
Исходя из N-глицидилморфолина получен ряд новых производных морфолинсодержащих пропан-2-олов, а также O-производные синтезированных вицинальных аминоспиртов.

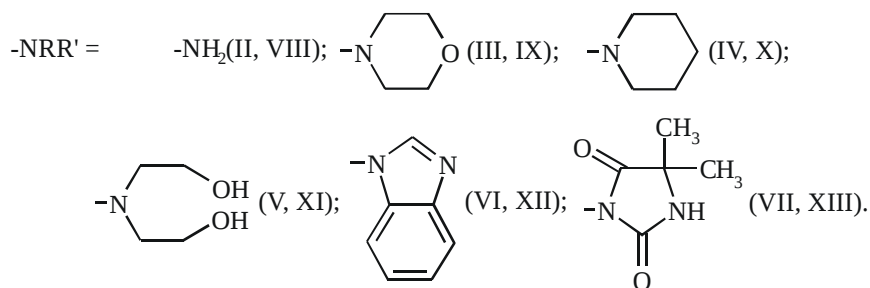
Табл.2, библи. ссылок 15.

Взаимодействием N-глицидилморфолина(I) с аммиаком(II), морфолином(III), пиперидином(IV), диэтаноламином(V), бензимидазолом(VI) и 5,5-диметилгидантоином(VII) синтезированы соответствующие 1(3)-замещенные-3(1)-морфолин-4-илпропан-2-олы (VIII-XIII). Системы, имеющие указанные гетероциклические фрагменты и содержащие известные активные фармакофорные фрагменты [1], интересны как потенциально биологически активные соединения.

Для получения вицинальных аминоспиртов, которые используются в качестве строительных блоков при конструировании молекул природных и биологически активных органических соединений, удобным методом является взаимодействие эпоксидов с аминами [2-8].

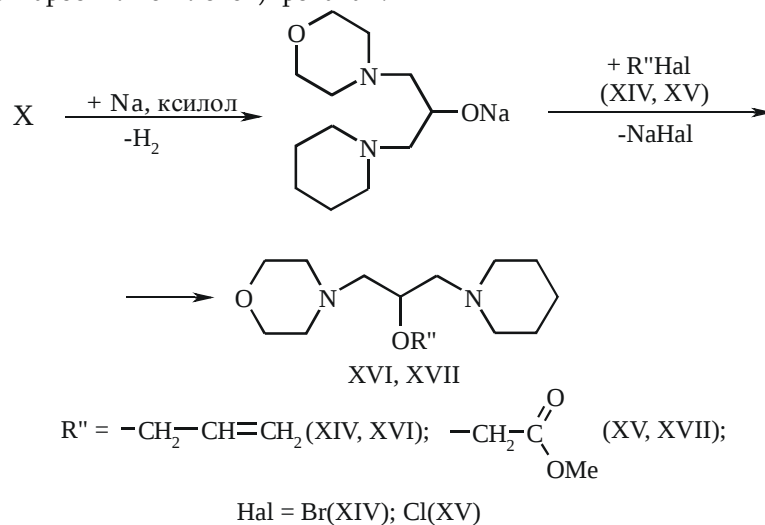
Различные вицинальные аминоспирты входят в число действующих лекарств, а их O-производные также проявляют биологическую активность [1, 9, 10].





Раскрытие цикла, как и ожидалось [11-15], протекает исключительно по правилу Красуского с образованием одного продукта реакции.

Нами изучено взаимодействие натриевого производного соединения X с аллилбромидом (XIV) и метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты (XV), приведшее к 1-N-морфолино-3-N-пиперидино-2-аллилокси- и - (метоксикарбонилметилокси)пропанам.



Выходы и физико-химические характеристики полученных соединений приведены в табл. 1, а данные ИК и ЯМР ^1H спектров – в табл. 2.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре “Mercury-300” (фирмы “Varian”) с рабочей частотой 300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 ; T=30°C. ИК спектры сняты на спектрофотометре “Specord 75IR”. Индивидуальность и чистота полученных соединений контролировалась методом ТСХ на пластинках “Silufol UV-254”, проявление – парами йода.

Таблица 1

Выходы и физико-химические характеристики соединений VIII-XIII, XVI, XVII

Соединение	Выход, %	Т.кип., °C/мм рт ст (n_D^{20})	Т. пл., °C	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			R _f	Элюент					
					С	Н	N		гексан	CHCl ₃	ацетон	этанол	ДМФА	метанол
VIII	81	127/3 (1,4946)	—	C ₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>52,69</u> 52,50	<u>10,24</u> 10,00	<u>17,71</u> 17,50	0,37	—	—	0,4	—	—	1
IX	78,9	180- 182/10 (1,4949)	—	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	<u>57,61</u> 57,39	<u>9,69</u> 9,57	<u>12,36</u> 12,17	0,46	—	—	0,8	—	—	2,0
X	83,2	127/0,5 (1,4924)	—	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₂	<u>63,04</u> 63,16	<u>10,29</u> 10,53	<u>12,03</u> 12,28	0,47	—	—	0,2	—	0,2	2,0
XI	76,5	207/0,2 (1,5300)	—	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	<u>53,91</u> 53,66	<u>8,68</u> 8,94	<u>11,49</u> 11,38	0,53	—	—	0,8	—	0,4	2,2
XII	83,4	—	172- 173	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>64,01</u> 64,37	<u>7,54</u> 7,28	<u>16,35</u> 16,09	0,47	—	0,8	—	1,2	—	—
XIII	87,3	—	115- 116	C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>52,91</u> 53,14	<u>7,61</u> 7,75	<u>15,24</u> 15,50	0,49	—	1,0	—	0,8	—	—
XVI	65,0	132/0,2 (1,4896)	—	C ₁₅ H ₂₈ N ₂ O ₂	<u>67,34</u> 67,16	<u>10,53</u> 10,45	<u>10,15</u> 10,45	0,47	—	0,6	—	—	0,4	1,0
XVII	68,0	139/2 (1,4944)	—	C ₁₅ H ₂₈ N ₂ O ₄	<u>60,25</u> 60,00	<u>9,17</u> 9,33	<u>9,41</u> 9,33	0,51	—	0,4	—	—	0,6	1,0

Таблица 2

Спектры ИК и ЯМР ^1H соединений VIII-XIII, XVI, XVII

Соединение	Спектр ИК, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
VIII	3480(OH); 3370-3130, 1600(NH ₂); 1250, 1115, 1020(C-O)	3,58т(4H, CH ₂ O); 3,52м(1H, <u>CH</u> OH); 2,18-2,68м(8H, CH ₂ N); 2,14ш.с.(3H, NH ₂ , OH)
IX	3440(OH); 1250, 1110, 1020(C-O)	3,73м(1H, CH); 3,59т(8H, CH ₂ O); 3,48ш.с.(1H, OH); 2,20-2,48м(12H, CH ₂ N)
X	3430(OH); 1270, 1110, 1005(C-O)	3,72м(1H, CH); 3,58т(4H, CH ₂ O); 3,59ш.с.(1H, OH); 2,15-2,48м(12H, CH ₂ N); 1,55м(4H, CH ₂ , пиперидин); 1,43м(2H, CH ₂ , пиперидин)
XI	3510-3160(OH); 1250, 1115, 1020(C-O)	3,74м(1H, CH); 3,6м(8H, OCH ₂); 3,38-3,52ш.с.(3H, OH), 2,22-2,5м(12H, NCH ₂)
XII	3170(OH); 1615(C=C); 1265, 1115, 1010(C-O)	8,05с(1H, CH, бензимидазола); 7,3-7,6м(4H, Ar); 4,3дд(2H, <u>CH</u> ₂ -бензимидазол); 3,8м(1H, <u>CH</u> OH); 3,62т(4H, CH ₂ O); 3,5ш.с.(1H, OH); 2,44м(6H, CH ₂ N)
XIII	3340(OH); 1750, 1710, 1700(C=O); 1270, 1115, 1010(C-O)	8,08с(1H, NH); 4,1м(1H, CH); 3,9дд(2H, CH ₂ -гидантоин); 3,58т(4H, CH ₂ O); 3,5ш.с.(1H, OH); 2,46-2,24м(6H, CH ₂ N); 1,35с(6H, CH ₃)
XVI	3070, 1630(C=C); 1270, 1105, 1000(C-O)	5,86м(1H, <u>CH</u> =CH ₂); 5,2м(2H, CH= <u>CH</u> ₂); 3,92дт(2H, <u>CH</u> ₂ -CH=CH ₂); 3,72м(1H, <u>CH</u> O); 3,58т(4H, OCH ₂); 2,15-2,48м(12H, NCH ₂); 1,55м(4H, CH ₂ , пиперидина); 1,43м(2H, CH ₂ , пиперидина)
XVII	1730(C=O); 1270, 1110, 1005(C-O)	6,4с(3H, CH ₃); 4,53с(2H, CH ₂ COOMe); 3,72м(1H, CH); 3,57т(4H, OCH ₂); 2,15-2,48м(12H, NCH ₂); 1,55м(4H, CH ₂ , пиперидина); 1,43м(2H, CH ₂ , пиперидина)

1-Амино-3-N-морфолинопропан-2-ол(VIII). К 74 мл (0,8 моля) охлажденного 20% водного аммиака по каплям добавляют 5,74 г (0,04 моля) N-глицидилморфолина (I). Реакционную смесь охлаждают еще 3 ч, удаляют воду и аммиак, остаток подвергают перегонке в вакууме.

1,3-Ди-N-морфолинопропан-2-ол(IX). Смесь 6,2 г (0,071 моля) морфолина и 3,4 г (0,024 моля) эпоксида I в 2 мл этанола оставляют при комнатной температуре на 72 ч. Избыток морфолина и этанола удаляют, остаток подвергают вакуумной перегонке.

1-N-Морфолино-3-N-пиперидинопропан-2-ол (X) и 1-[бис-(2-оксиэтил)-амино]-3-N-морфолинопропан-2-ол (XI) синтезированы аналогично IX.

1-N-Бензимидазола-3-N-морфолинопропан-2-ол(XII). Смесь 2,36 г (0,02 моля) бензимидазола, 2,86 г (0,02 моля) эпоксида I и 2 мл этанола нагревают 2 ч при 80-84°C. Смесь охлаждают, добавляют эфир, выпавшие белые кристаллы перекристаллизовывают из воды.

1-N-(5,5-диметилгидантоино)-3-N-морфолинопропан-2-ол (XIII). Смесь 2,56 г (0,02 моля) 5,5-диметилгидантоина, 2,86 г (0,02 моля) эпоксида I и 2 мл этанола нагревают 30 мин при 170°C и оставляют при комнатной температуре на 12 ч. Экстрагированием горячим петролейным эфиром извлекают кристаллы XIII и перекристаллизовывают из петролейного эфира.

1-N-Морфолино-3-N-пиперидино-2-аллилоксипропан (XVI). Смесь 20 мл ксилола и 0,46 г (0,02 моля) металлического натрия при перемешивании нагревают до 110°C, затем охлаждают до комнатной температуры и по каплям добавляют 4,56 г (0,02 моля) соединения IX в 10 мл ксилола. Смесь нагревают 3 ч при 90-95°C, затем при комнатной температуре добавляют 2,42 г (0,02 моля) аллилбромид и нагревают 1 ч при 85-90°C. После удаления осадка и ксилола остаток перегоняют в вакууме.

1-N-Морфолино-3-N-пиперидино-2-(метоксикарбонилметилокси)-пропан (XVII) синтезирован аналогично соединению XVI.

ՄՈՐՖՈԼԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՊՐՈՊԱՆ-2-ՈԼԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Է. Գ. ՄԵՍՐՈՊՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ա. Ս. ԳԱԼՍՅԱՆ,
Ի. Ռ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՈՎԱՆ ԵՎ Ա. ՇԱՀՆԱԶԱՐՅԱՆ

N-Գլիցիդիլմորֆոլինի բազայի վրա ստացվել են 1-ամինո-3-N-մորֆոլին-, 1,3-դի-N-մորֆոլին-, 1-N-մորֆոլին-3-N-պիպերիդին-, 1-N-[բիս-(2-օքսիէթիլ)-ամինո]-3-N-մորֆոլին-, 1-N-բենզիմիդազոլ-3-N-մորֆոլին-, 1-N-(5,5-դիմէթիլ)հիդանտոին-3-N-մորֆոլինոպրոպան-2-ոլեր: Մինթեզված 1-N-մորֆոլին-3-N-պիպերիդինոպրոպան-2-ոլից ստացվել են վիցինալամինոսպիրտների Օ-ածանցյալներ:

THE SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF MORPHOLINCONTAINING PROPAN-2-OLS

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

The 1-amino-3-N-morpholinopropan-2-ol, 1,3-di-N-morpholinopropan-2-ol, 1-N-morpholino-3-N-piperidinopropan-2-ol, 1-N-[bis-(2-oxyethyl)-amino]-3-N-morpholinopropan-2-ol, 1-N-benzimidazolo-3-N-morpholinopropan-2-ol, 1-N-(5,5-dimethyl)hydantoino-3-N-morpholinopropan-2-ol are synthesized on the base of N-glycidylmorpholine. O-Derivatives of vicinal aminoalcohols are obtained from 1-N-morpholino-3-N-piperidinopropan-2-ol.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2002, т 1,2.
- [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] *Inaba T., Yamada Y., Abe H., Sagawa S., Cho H.* // *J. Org. Chem.*, 2000, v. 65, p. 1623.
- [5] *Cristau H.-J., Pirat J.-L., Drag M., Kafarski P.* // *Tetrahedron Lett.*, 2000, v. 41, p. 9781.
- [6] *Hudlicky T., Abbod K.F., Entwisle D.A., Fan R., Maurya R., Thorpe A.J., Bolonick J., Myers B.* // *Synthesis*, 1996, №7, p. 897.
- [7] Заявка 19724186(1998). Германия // РЖХим., 2002, 190 116П.
- [8] *Sabitha G., Babu R.S., Rajkumar M., Yadav J.S.* // *Org. Lett.*, 2002, №4, p. 343.
- [9] *Швайка Ол.* Основи синтезу лікарських речовин. Донецьк: Східний видавничий дім. 2002, 300 с.
- [10] *Лукевиц Э.Я., Либерт Л.И., Воронков М.Г.* // *Успехи химии*, 1970, т. 29, с. 2005.
- [11] *Месропян Э.Г., Амбарцумян Г.Б., Аветисян А.А.* // *ЖОрХ*, 2000, т. 36, с. 462.
- [12] *Месропян Э.Г., Амбарцумян Г.Б., Аветисян А.А., Галстян А.С., Меликян Г.С.* // *Хим. ж. Армении*, 2003, т. 56, №3, с. 97.
- [13] *Месропян Э.Г., Амбарцумян Г.Б., Аветисян А.А., Галстян А.С.* // *Хим. ж. Армении*, 2003, т. 56, №4, с. 64.
- [14] *Амбарцумян Г.Б., Месропян Э.Г., Аветисян А.А., Галстян А.С., Арутюнова И.Р.* // *Ученые записки ЕГУ*, 2004, №3, с. 153.
- [15] *Месропян Э.Г., Амбарцумян Г.Б., Аветисян А.А., Галстян А.С., Арутюнова И.Р.* // *ЖОрХ*, 2005, т. 41, с. 70.