

Э. Г. Месропян, Г. Б. Амбарцумян, А. А. Аветисян,
А. С. Галстян

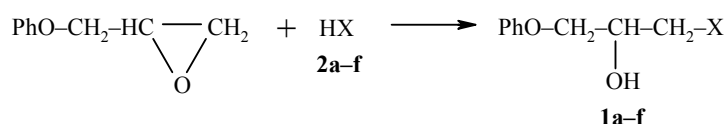
**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФЕНИЛГЛИЦИДИЛОВОГО ЭФИРА
С НЕКОТОРЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ**

Взаимодействием 5,5-диметилгидантоина, морфолина, бензотриазола, бензимидазола, пирролидона, фталимида с фенилглицидилловым эфиром получены соответствующие гидроксипропилфениловые эфиры. Реакцией О-алкилирования синтезирован 8-(2-гидрокси-3-феноксипропокси)хинолин.

Ключевые слова: бензимидазол, бензотриазол, 8-гидроксихинолин, 5,5-диметилгидантоин, морфолин, пирролидон, фенилглицидилловый эфир, фталимид, правило Красуского.

Разработка путей синтеза соединений с гетероциклическими фрагментами актуальна, что обусловлено перспективностью поиска в этом ряду новых биологически активных веществ, содержащих широко известные высокоактивные фармакофорные фрагменты [1–3].

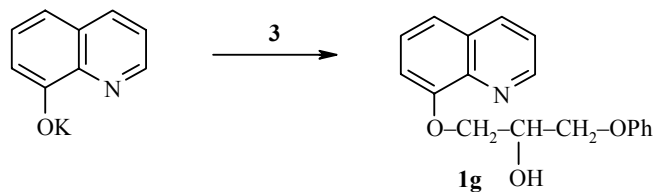
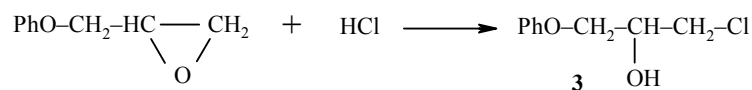
С этой целью предложен одностадийный метод синтеза N-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-5,5-диметилгидантоина (**1a**), -морфолина (**1b**), -бензотриазола (**1c**), -бензимидазола (**1d**), -пирролидона (**1e**), -фталимида (**1f**), которые могут быть использованы также и в препаративной химии.



1, 2 a X = 4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил, **b** X = морфолино,
c X = бензотриазол-1-ил, **d** X = бензимидазол-1-ил, **e** X = 2-оксопирролидино,
f X = фталимидо

Следует отметить, что под действием гетероциклов **2a-f** раскрытие оксидного кольца происходит по правилу Красуского, т. е. гидроксильная группа образуется у наименее гидрогенизированного атома углерода, чему способствуют также и стерические факторы [4, 5].

Для синтеза производного хинолина нами реакцией фенилглицидилового эфира с хлористым водородом получен 2-гидрокси-1-фенокси-3-хлорпропан, который взаимодействием с калиевым производным 8-оксихинолина в среде изопропилового спирта превращен в 8-(2-гидрокси-3-феноксипропокси)хинолин (**1g**).



Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений 1a–g

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Выход, %
		C	H	N	
1a	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>60.60</u>	<u>6.52</u>	<u>9.92</u>	68
		60.43	6.47	10.07	
1b	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃	<u>65.66</u>	<u>8.15</u>	<u>6.02</u>	86
		65.82	8.02	5.91	
1c	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>67.04</u>	<u>5.39</u>	<u>15.30</u>	63
		66.91	5.58	15.61	
1d	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>71.49</u>	<u>5.86</u>	<u>10.53</u>	58
		71.64	5.97	10.45	
1e	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	<u>66.23</u>	<u>7.34</u>	<u>6.04</u>	69
		66.38	7.23	5.96	
1f	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄	<u>68.49</u>	<u>5.60</u>	<u>4.65</u>	85
		68.69	5.05	4.71	
1g	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃	<u>74.08</u>	<u>5.72</u>	<u>4.41</u>	88
		74.27	5.54	4.56	

Т а б л и ц а 2

ИК спектры соединений 1a–g

Соединение	ν, см ⁻¹			
	C=O	C=C	C–O–Ph	OH
1a	1695–1745	1595	1240	3340
1b	–	1590	1235	3250
1c	–	1600	1250	3500
1d	–	1605	1245	3400
1e	1680	1600	1240	3440
1f	1700, 1770	1610	1250	3520
1g	–	1600, 1570	1250	3400

Спектры ЯМР ^1H соединений **1a–g**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1a	1.35 (6H, с, CH_3); 3.51 (1H, д. д, $J = 14.3, J = 6.9, \text{CH}_2\text{O}$); 3.56 (1H, д. д, $J = 14.3, J = 3.6, \text{CH}_2\text{O}$); 3.78 (1H, ш. с, OH); 3.81 (1H, д. д, $J = 13.8, J = 7.5, \text{CH}_2\text{N}$); 3.87 (1H, д. д, $J = 13.8, J = 4.2, \text{CH}_2\text{N}$); 4.08 (1H, м, CH); 6.86 (1H, т. т, $J = 7.2, J = 1.1, \text{C}_6\text{H}_5$); 6.88 (2H, м, C_6H_5); 7.21 (2H, м, C_6H_5); 8.06 (1H, с, NH)
1b	2.4–2.6 (6H, м, CH_2N); 3.60 (4H, т, $J = 6.0, \text{CH}_2\text{O}$ в цикле); 3.90 (1H, д. д, $J = 14.3, J = 6.9, \text{CH}_2\text{O}$); 3.96 (1H, д. д, $J = 14.3, J = 3.6, \text{CH}_2\text{O}$); 4.00 (1H, м, CH); 4.30 (1H, ш. с, OH); 6.86 (1H, т. т, $J = 7.2, J = 1.1, \text{C}_6\text{H}_5$); 6.88 (2H, м, C_6H_5); 7.21 (2H, м, C_6H_5)
1c	3.80 (1H, ш. с, OH); 3.98 (1H, д. д, $J = 14.3, J = 6.9, \text{CH}_2\text{O}$); 4.02 (1H, д. д, $J = 14.3, J = 3.6, \text{CH}_2\text{O}$); 4.38 (1H, м, CH); 4.78 (1H, д. д, $J = 13.8, J = 7.5, \text{CH}_2\text{N}$); 4.83 (1H, д. д, $J = 13.8, J = 4.2, \text{CH}_2\text{N}$); 6.85–8.00 (9H, м, Ar)
1d	3.88 (1H, д. д, $J = 13.8, J = 7.5, \text{CH}_2\text{N}$); 4.93 (1H, д. д, $J = 13.8, J = 4.2, \text{CH}_2\text{N}$); 4.29 (1H, д. д, $J = 14.3, J = 6.9, \text{CH}_2\text{O}$); 4.32 (1H, д. д, $J = 14.3, J = 3.6, \text{CH}_2\text{O}$); 4.48 (1H, м, CH); 4.2 (1H, ш. с, OH); 6.85–7.6 (9H, м, Ar); 8.05 (1H, с, NH)
1e	2.00 (2H, м, CH_2 в цикле); 2.20 (2H, м, CH_2CO в цикле); 3.22 (1H, д. д, $J = 13.8, J = 7.5, \text{CH}_2\text{N}$); 3.27 (1H, д. д, $J = 13.8, J = 4.2, \text{CH}_2\text{N}$); 3.3 (2H, м, CH_2N в цикле); 3.8 (1H, ш. с, OH); 4.08 (1H, д. д, $J = 14.3, J = 6.9, \text{CH}_2\text{O}$); 4.13 (1H, д. д, $J = 14.3, J = 3.6, \text{CH}_2\text{O}$); 4.4 (1H, м, CH); 6.86 (1H, т. т, $J = 7.2, J = 1.1, \text{C}_6\text{H}_5$); 6.88 (2H, м, C_6H_5); 7.21 (2H, м, C_6H_5)
1f	3.64 (1H, ш. с, OH); 3.75 (1H, д. д, $J = 14.3, J = 6.9, \text{CH}_2\text{O}$); 3.79 (1H, д. д, $J = 14.3, J = 3.6, \text{CH}_2\text{O}$); 3.91 (1H, д. д, $J = 13.8, J = 7.5, \text{CH}_2\text{N}$); 3.97 (1H, д. д, $J = 13.8, J = 4.2, \text{CH}_2\text{N}$); 4.18 (1H, м, CH); 6.85–7.95 (9H, м, Ar)
1g	3.95 (1H, ш. с, OH); 3.5–3.8 (4H, м, CH_2O); 4.10 (1H, д. д. д, $J = 7.5, J = 5.5, J = 4.2, \text{CH}$); 6.9–8.0 (11H, м, Ar)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получали на спектрометре Varian Mercury-300 (300 МГц), в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). ИК спектры снимали на спектрофотометре Specord IR-75 в вазелиновом масле в тонком слое. Индивидуальность и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254; элюенты ацетон–хлороформ–гексан (для **1a,c,f**), ацетон–хлороформ (для **1b,d,g**), ацетон–гексан (для **1e**) (табл. 1–3).

3-(2-Гидрокси-3-феноксипропил)-5,5-диметилгидантоин (1a). К 5.12 г (0.04 моль) 5,5-диметилгидантоина небольшими порциями добавляют раствор 6 г (0.04 моль) фенилглицидилового эфира в 5 мл ДМФА. Смесь нагревают в течение 4 ч при 165–175 °С. Полученные кристаллы перекристаллизовывают из воды. Т. пл. 128 °С, R_f 0.56 (ацетон–хлороформ–гексан, 3.6 : 0.3 : 0.1).

4-(2-Гидрокси-3-феноксипропил)морфолин (1b). К 10.44 г (0.12 моль) морфолина добавляют 6 г (0.04 моль) фенилглицидилового эфира. Смесь нагревают на водяной бане 3 ч. Удаляют избыток морфолина, остаток перегоняют в вакууме. Т. пл. 60 °С; т. кип. 176–178 °С (4 мм рт. ст.); n_D^{20} 1.5358, R_f 0.52 (ацетон–хлороформ, 4 : 1.5).

1-(2-Гидрокси-3-феноксипропил)бензотриазол (1c). Эквимольную смесь (0.04 ммоль) бензотриазола и фенилглицидилового эфира нагревают на водяной бане в течение 4 ч. Образовавшийся осадок промывают диэтиловым эфиром. Т. пл. 101–103 °С, R_f 0.46 (ацетон–хлороформ–гексан, 0.4 : 1 : 0.4).

1-(2-Гидрокси-3-феноксипропил)бензимидазол (1d). Эквимольную смесь (0.04 ммоль) бензимидазола и фенилглицидилового эфира нагревают на водяной бане в течение 4 ч. Затем смесь растворяют в 25 мл горячего этанола. После охлаждения осаждаются кристаллы соединения **1d**. Т. пл. 122 °С; R_f 0.46 (ацетон–хлороформ, 1.2 : 1).

1-(2-Гидрокси-3-феноксипропил)пирролидин-2-он (1e). Эквимольную смесь 2-пирролидона и фенилглицидилового эфира (по 0.04 моль) нагревают 2 ч при 160 °С. Затем перегоняют в вакууме и перекристаллизовывают из гексана. Т. пл. 80–82 °С; т. кип. 200–205 °С (1 мм рт. ст.); R_f 0.49 (ацетон–гексан, 1 : 1).

N-(2-Гидрокси-3-феноксипропил)фталимид (1f). Смесь 6 г (0.04 моль) фенилглицидилового эфира и 5.88 г (0.04 моль) фталимида нагревают 4 ч при 170–175 °С. Затем добавляют этанол, в котором растворяются исходные вещества, а образующийся продукт осаждается. Полученные кристаллы перекристаллизовывают из водного этанола (1:4). Т. пл. 112–113 °С; R_f 0.51 (ацетон–хлороформ–гексан, 0.4 : 1 : 0.6).

8-(2-Гидрокси-3-феноксипропокси)хинолин (1g). К раствору 3.36 г (0.06 моль) сухого КОН в 30 мл *i*-PrOH добавляют 8.5 г (0.06 моль) 8-гидроксихинолина, растворенного в 30 мл *i*-PrOH. Смесь нагревают на водяной бане 30 мин, затем по каплям добавляют раствор 11.19 г (0.06 моль) хлорида **3** (получают реакцией фенилглицидилового эфира с хлористым водородом, т. кип. 110 °С (0.5 мм рт. ст.), $n_D^{20} = 1.5415$, выход 98%) в 20 мл *i*-PrOH и нагревают 3 ч на водяной бане. Фильтруют, фильтрат хроматографируют на колонке с Al_2O_3 (35 × 2 см), элюент *i*-PrOH, растворитель удаляют и получают хинолин **1g**. $n_D^{20} 1.6182$, R_f 0.6 (ацетон–хлороформ, 2.2 : 0.1).

Соединения **1a–g** хорошо растворимы в ДМСО, спирте, ацетоне, хлороформе, некоторые (**1b,d,e**) – в бензоле. Не растворяются в эфире, гептане и воде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, т. 2, 1973, с. 320.
2. Г. А. Мелентьева, *Фармацевтическая химия*, Медицина, Москва, т. 1, 1976, с. 312.
3. С. Н. Ушаков, Л. Г. Богомолова, В. В. Давиденков, *Актуальные вопросы переливания крови*, Медгиз, Москва, 1954, с. 107.
4. Э. Г. Месропян, Г. Б. Амбарцумян, А. А. Аветисян, *ЖОрХ*, **36**, 462 (2000).
5. Э. Г. Месропян, Г. Б. Амбарцумян, Э. В. Мартиросян, Ж. Г. Бояджян, А. А. Аветисян, *Арм. хим. журн.*, **38**, 252 (1986).

Ереванский государственный университет,
Ереван 375049, Армения
e-mail: mag_union@yahoo.com

Поступило 05.02.2006