

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

СИНТЕЗ

3-АЛЛИЛОКСИ(2-ГИДРОКСИПРОПИЛ)-5,5-ДИМЕТИЛГИДАНТОИНА,
1-АЛЛИЛОКСИ(2-ГИДРОКСИПРОПИЛ)БЕНЗОТРИАЗОЛА, -БЕНЗ-
ИМИДАЗОЛА, N-АЛЛИЛОКСИ(2-ГИДРОКСИПРОПИЛ)МОРФОЛИНА,
-ПИРРОЛИДОНА, -КАПРОЛАКТАМА И -ФТАЛИМИДА

В результате взаимодействия 5,5-диметилгидантоина, бензотриазола, бензимидазола, морфолина, пирролидона, капролактама и фталимида с аллилглицидиловым эфиром получены соответствующие гетерилгидроксипропилаллиловые эфиры, структура которых установлена на основании спектральных данных и результатов элементного анализа.

Ключевые слова: 3-аллилокси(2-гидроксипропил)-5,5-диметилгидантоин, 1-аллилокси(2-гидроксипропил)бензотриазол, -бензимидазол, N-аллилокси(2-гидроксипропил)морфолин, -пирролидон, -капролактан, -фталимид, раскрытие оксидного кольца.

Конденсация аллилглицидилового эфира с азотистыми гетероциклами изучена мало. Гетероциклические производные аллилглицидиловых эфиров представляют большой интерес как мономеры, а также как исходные вещества для различных химических превращений. Производные указанных гетероциклов занимают важное место в биоорганической и фармацевтической химии [1–3].

Следовательно, разработка путей синтеза гидроксипропилаллиловых эфиров с гетероциклическими фрагментами весьма актуальна, что обусловлено перспективностью поиска в этом ряду новых биологически активных веществ, поскольку в их молекулах содержатся широко известные высокоактивные фармакофорные фрагменты.

В настоящей работе предложен одностадийный метод синтеза 3-аллилокси(2-гидроксипропил)-5,5-диметилгидантоина (1), 1-аллилокси(2-гидроксипропил)-производных бензотриазола (2), бензимидазола (3), морфолина (4), пирролидона (5), капролактама (6) и фталимида (7), который может быть использован в препаративной химии (табл. 1 и 2).

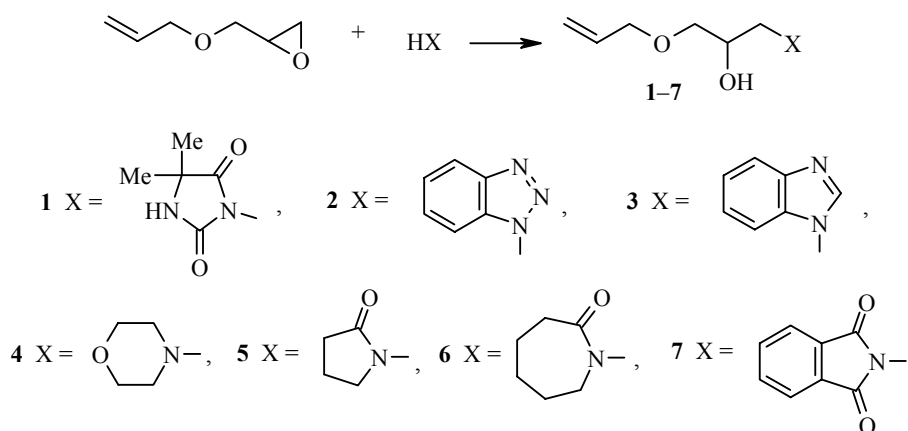


Таблица 1

Характеристики синтезированных гетероциклов 1–7

Соединение	Т. кип., °С (1 мм рт. ст.)	n_D^{20}	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			R_f (соотношение элюентов) *	Выход, %
				С	Н	Н		
1	210–215	1.4970	$C_{11}H_{18}N_2O_4$	<u>54.71</u> 54.54	<u>7.00</u> 7.44	<u>11.09</u> 11.57	0.50 (1 : 1)	70
2	168–172	1.5591	$C_{12}H_{15}N_3O_2$	<u>61.25</u> 61.80	<u>6.03</u> 6.44	<u>17.72</u> 18.03	0.51 (0.7 : 2)	80
3	202–204	1.5660	$C_{13}H_{16}N_2O_2$	<u>67.49</u> 67.24	<u>6.65</u> 6.96	<u>11.95</u> 12.07	0.53 (0.6 : 1)	65
4	125–128	1.4790	$C_{10}H_{19}NO_3$	<u>59.23</u> 59.70	<u>9.03</u> 9.45	<u>6.61</u> 6.96	0.52 (0.7 : 2)	60
5	142–143	1.1990	$C_{10}H_{17}NO_3$	<u>59.78</u> 60.30	<u>8.13</u> 8.54	<u>6.85</u> 7.03	0.50 (0.6 : 2)	50
6	– **	–	$C_{12}H_{21}NO_3$	<u>62.98</u> 63.44	<u>8.85</u> 9.25	<u>5.91</u> 6.17	0.55 (0.6 : 2)	50
7	182–184	1.5570	$C_{14}H_{15}NO_4$	<u>63.91</u> 64.37	<u>5.29</u> 5.75	<u>5.01</u> 5.36	0.56 (0.2 : 1 : 0.1)	70

* Элюенты: ацетон–хлороформ (соединения 1–6) и ацетон–хлороформ–гексан (соединение 7).

** Т. пл. 145 °С.

Спектральные характеристики синтезированных гетероциклов 1–7

Со- еди- не- ние	ИК спектр: ν , см^{-1}				Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (КССВ, J , Гц)
	C=O	C=C	COC	OH	
1	2	3	4	5	6
1	1680, 1760	1630	1100	3300	1.20 (6H, с, CH_3); 3.18 (1H, д. д., $J = 13.8$, $J = 7.5$, CH_2N); 3.30 (1H, д. д., $J = 13.8$, $J = 4.2$, CH_2N); 3.80 (1H, м, $\text{C}\text{H}\text{OH}$); 3.98 (2H, д. т., $J = 5.4$, $J = 1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.11 (1H, д. д., $J = 14.3$, $J = 6.9$, CH_2OAlI); 4.34 (1H, д. д., $J = 14.3$, $J = 3.6$, CH_2OAlI); 4.58 (1H, д., $J = 5.2$, OH); 5.16 (1H, д. к., $J = 10.4$, $J = 1.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.26 (1H, д. к., $J = 17.2$, $J = 1.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.90 (1H, д. д. т., $J = 17.2$, $J = 10.4$, $J = 5.4$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 9.50 (1H, с, NH)
2	–	1610, 1650	1100	3400	3.25 (2H, м, CH_2N); 3.98 (2H, д. т., $J = 5.4$, $J = 1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.15 (1H, м, $\text{C}\text{H}\text{OH}$); 4.62 (1H, д. д., $J = 14.3$, $J = 6.9$, CH_2OAlI); 4.78 (1H, д. д., $J = 14.3$, $J = 3.6$, CH_2OAlI); 5.07 (1H, д., $J = 5.1$, OH); 5.17 (1H, д. к., $J = 10.4$, $J = 1.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.29 (1H, д. к., $J = 17.2$, $J = 1.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.90 (1H, д. д. т., $J = 17.2$, $J = 10.4$, $J = 5.4$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.14 (1H, т. д., $J = 7.2$, $J = 1.7$, C_6H_4); 7.18 (1H, т. д., $J = 7.2$, $J = 1.7$, C_6H_4); 7.47 (1H, д. д., $J = 7.2$, $J = 1.7$, C_6H_4); 7.60 (1H, д. д., $J = 7.2$, $J = 1.7$, C_6H_4)
3	–	1610, 1650	1090	3300	3.22 (1H, д. д., $J = 9.5$, $J = 7.1$, CH_2N); 3.39 (1H, д. д., $J = 9.5$, $J = 4.8$, CH_2N); 3.95 (1H, м, $\text{C}\text{H}\text{OH}$); 3.98 (2H, д. т., $J = 5.4$, $J = 1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.16 (1H, д. д., $J = 14.3$, $J = 6.9$, CH_2OAlI); 4.34 (1H, д. д., $J = 14.3$, $J = 3.6$, CH_2OAlI); 5.07 (1H, ш. с, OH); 5.17 (1H, д. к., $J = 10.4$, $J = 1.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.29 (1H, д. к., $J = 17.2$, $J = 1.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.90 (1H, д. д. т., $J = 17.2$, $J = 10.4$, $J = 5.4$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.35 (1H, т. д., $J = 7.2$, $J = 1.7$, C_6H_4); 7.40 (1H, т. д., $J = 7.2$, $J = 1.7$, C_6H_4); 7.78 (1H, д. д., $J = 7.2$, $J = 1.7$, C_6H_4); 7.95 (1H, д. д., $J = 7.2$, $J = 1.7$, C_6H_4); 7.95 (1H, с, имидазол)
4	–	1640	1100	3400	3.15–3.50 (6H, м, $\text{N}-\text{CH}_2$); 3.80 (1H, м, $\text{C}\text{H}\text{OH}$); 4.05–4.30 (6H, м, OCH_2); 3.95 (2H, д. т., $J = 5.4$, $J = 1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.60 (1H, д., $J = 5.2$, OH); 5.13 (1H, д. к., $J = 10.4$, $J = 1.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.23 (1H, д. к., $J = 17.2$, $J = 1.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.90 (1H, д. д. т., $J = 17.2$, $J = 10.4$, $J = 5.4$, $\text{CH}=\text{CH}_2$)
5	1680	1630	1080	3300	1.98 (2H, м, CH_2 в цикле); 2.22 (2H, м, CH_2CO в цикле); 3.14 (1H, д. д., $J = 13.8$, $J = 7.5$, CH_2N); 3.26 (1H, д. д., $J = 13.8$, $J = 4.2$, CH_2N); 3.30 (2H, м, CH_2OAlI); 3.47 (2H, м, CH_2N в цикле); 3.77 (1H, д. д. д., $J = 7.5$, $J = 5.5$, $J = 4.2$, $\text{C}\text{H}\text{OH}$); 3.96 (2H, д. т., $J = 5.4$, $J = 1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.55 (1H, д., $J = 5.2$, OH); 5.12 (1H, д. к., $J = 10.4$, $J = 1.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.24 (1H, д. к., $J = 17.2$, $J = 1.5$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.86 (1H, д. д. т., $J = 17.2$, $J = 10.4$, $J = 5.4$, $\text{CH}=\text{CH}_2$)

1	2	3	4	5	6
6	1680	1630	1080	3400	2.10 (6H, м, CH ₂ в цикле); 2.22 (2H, м, CH ₂ CO в цикле); 3.14 (1H, д. д, J = 13.8, J = 7.5, CH ₂ N); 3.26 (1H, д. д, J = 13.8, J = 4.2, CH ₂ N); 3.30 (2H, м, CH ₂ OAlI); 3.47 (2H, м, CH ₂ N в цикле); 3.77 (1H, д. д. д, J = 7.5, J = 5.5, J = 4.2, CHOH); 3.96 (2H, д. т, J = 5.4, J = 1.5, CH ₂ CH=CH ₂); 4.55 (1H, д, J = 5.2, OH); 5.12 (1H, д. к, J = 10.4, J = 1.5, CH=CH ₂); 5.24 (1H, д. к, J = 17.2, J = 1.5, CH=CH ₂); 5.86 (1H, д. д. т, J = 17.2, J = 10.4, J = 5.4, CH=CH ₂)
7	1700, 1770	1605, 1640	1100	3400	3.30 (2H, м, CH ₂ N); 3.98 (2H, д. т, J = 5.4, J = 1.5, CH ₂ CH=CH ₂); 4.20 (1H, м, CHOH); 4.63 (1H, д. д, J = 14.3, J = 6.9, CH ₂ OAlI); 4.76 (1H, д. д, J = 14.3, J = 3.6, CH ₂ OAlI); 4.60 (1H, ш. с, OH); 5.12 (1H, д. к, J = 10.4, J = 1.5, CH=CH ₂); 5.24 (1H, д. к, J = 17.2, J = 1.5, CH=CH ₂); 5.90 (1H, д. д. т, J = 17.2, J = 10.4, J = 5.4, CH=CH ₂); 7.82 (4H, м, C ₆ H ₄)

С целью выявления оптимальных условий синтеза исследовано влияние температуры, продолжительности реакции и концентрации исходных продуктов.

Установлено, что выходы целевых продуктов увеличиваются, когда реакции проводят в аллилглицидиловом эфире, который одновременно выполняет также и роль растворителя.

Следует отметить, что реакции при температурах ниже 90–100 °С практически не идут, а при более высоких температурах наблюдается сильное осмоление целевых продуктов.

Раскрытие оксидного кольца под действием вышеуказанных гетероциклов происходит по правилу Красуского, т. е. гидроксильная группа образуется у наименее гидрогенизированного атома углерода, чему способствуют также и стерические факторы [4, 5]. Наличие аллильной группы доказано бромированием полученных продуктов. Дибромпроизводное вещества **6** представляет собой кристаллическое вещество горчичного цвета с температурой плавления 90–92 °С; растворяется в спирте, не растворяется в диэтиловом эфире, бензоле, гексане.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H получены на спектрометре Varian Mercury-300 (300 МГц), растворитель ДМСО-d₆, внутренний стандарт ГМДС (δ, 0.05 м. д.). ИК спектры записаны на спектрофотометре Spereord IR-75. Индивидуальность и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silulfol UV-254.

3-Аллилокси-(2-гидроксипропил)-5,5-диметилгидантоин (1). К 12.2 г (100 ммоль) 5,5-диметилгидантоина небольшими порциями добавляют 11.4 г (100 ммоль) аллилглицидилового эфира. Смесь нагревают в течение 6 ч при температуре 125–130 °С. Затем перегоняют в вакууме. Соединение **1** хорошо растворяется в ацетоне, бензоле, хлороформе, ДМФА, диэтиловом эфире, плохо растворяется в этаноле, не растворяется в воде, гексане.

1-Аллилокси(2-гидроксипропил)бензотриазол (2). К 4.8 г (40 ммоль) 1,2,3-бензотриазола добавляют 6.86 г (60 ммоль) аллилглицидилового эфира, в котором бензотриазол полностью растворяется. Смесь нагревают в течение 1.5 ч при температуре 125 °С. Затем

перегоняют в вакууме. Хорошо растворяется в ацетоне, хлороформе, диэтиловом эфире, этаноле, ДМСО, диоксане, не растворяется в воде, гексане.

1-Аллилокси(2-гидроксипропил)бензимидазол (3). Эквимолярную смесь (40 ммоль) бензимидазола и аллилглицидилового эфира нагревают в течение 3 ч при температуре 180–200 °С. Перегоняют в вакууме. Очень вязкое вещество, хорошо растворяется в ацетоне, хлороформе, плохо растворяется в этаноле, бензоле, не растворяется в воде, диэтиловом эфире.

N-Аллилокси(2-гидроксипропил)морфолин (4). Эквимолярную смесь (40 ммоль) морфолина и аллилглицидилового эфира нагревают в течение 3 ч при температуре 130–140 °С. Перегоняют в вакууме. Хорошо растворяется в ацетоне, диэтиловом эфире, ДМСО, не растворяется в воде, гексане, бензоле, хлороформе.

N-Аллилокси(2-гидроксипропил)пирролидон (5). К 8.5 г (75 ммоль) аллилглицидилового эфира добавляют 12.8 г (150 ммоль) пирролидона и 0.05 мл воды. После нагревания в течение 7 ч при 180–200 °С реакционную смесь подвергают вакуумной перегонке. Хорошо растворяется в этаноле, ДМСО, горячей воде, диэтиловом эфире, не растворяется в гексане.

N-Аллилокси(2-гидроксипропил)капролактam (6). Смесь 8.5 г (75 ммоль) аллилглицидилового эфира и 17.0 г (150 ммоль) капролактама нагревают в присутствии 0.05 мл воды в течение 4 ч при 165 °С, затем еще 5 ч при 185 °С. Образовавшийся осадок промывают диэтиловым эфиром. Получают кристаллическое вещество горчичного цвета с температурой плавления 145 °С. Хорошо растворяется в этаноле, горячем ДМФА, ДМСО, не растворяется в воде, хлороформе, бензоле, ацетоне, гексане.

N-Аллилокси(2-гидроксипропил)фталимид (7). Смесь 14.7 г (100 ммоль) фталимида и 17.0 г (150 ммоль) аллилглицидилового эфира нагревают в течение 1.5 ч при температуре 95–100 °С, затем еще 1.5 ч при 200 °С. Реакционную смесь подвергают вакуумной перегонке. Хорошо растворяется в ацетоне, бензоле, хлороформе, ДМФА, плохо растворяется в этаноле, диэтиловом эфире, не растворяется в воде, гексане.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1973, **2**, с. 320.
2. Г. А. Мелентьева, *Фармацевтическая химия*, Медицина, Москва, 1976, **1**, 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, Республика Армения
e-mail: mag-union@yahoo.com

Поступило в редакцию 15.10.2002