

Химия

УДК 547.867+547.435+547.263

Յ. Գ. ՄԵՏՐՈՍՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ա. Ս. ԳԱԼՏՅԱՆ, Ն. Տ. ԶԱԿԱՐՅԱՆ

СИНТЕЗЫ НА БАЗЕ ДИЭТИЛОВОГО ЭФИРА
2-АЛЛИЛ-2-(2-МОРФОЛИНОЭТИЛ)МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Осуществлен синтез новых функционально замещенных бутанолидов-4, барбитуровых и тиобарбитуровых кислот на базе диэтилового эфира 2-аллил-2-(2-морфолиноэтил)малоновой кислоты.

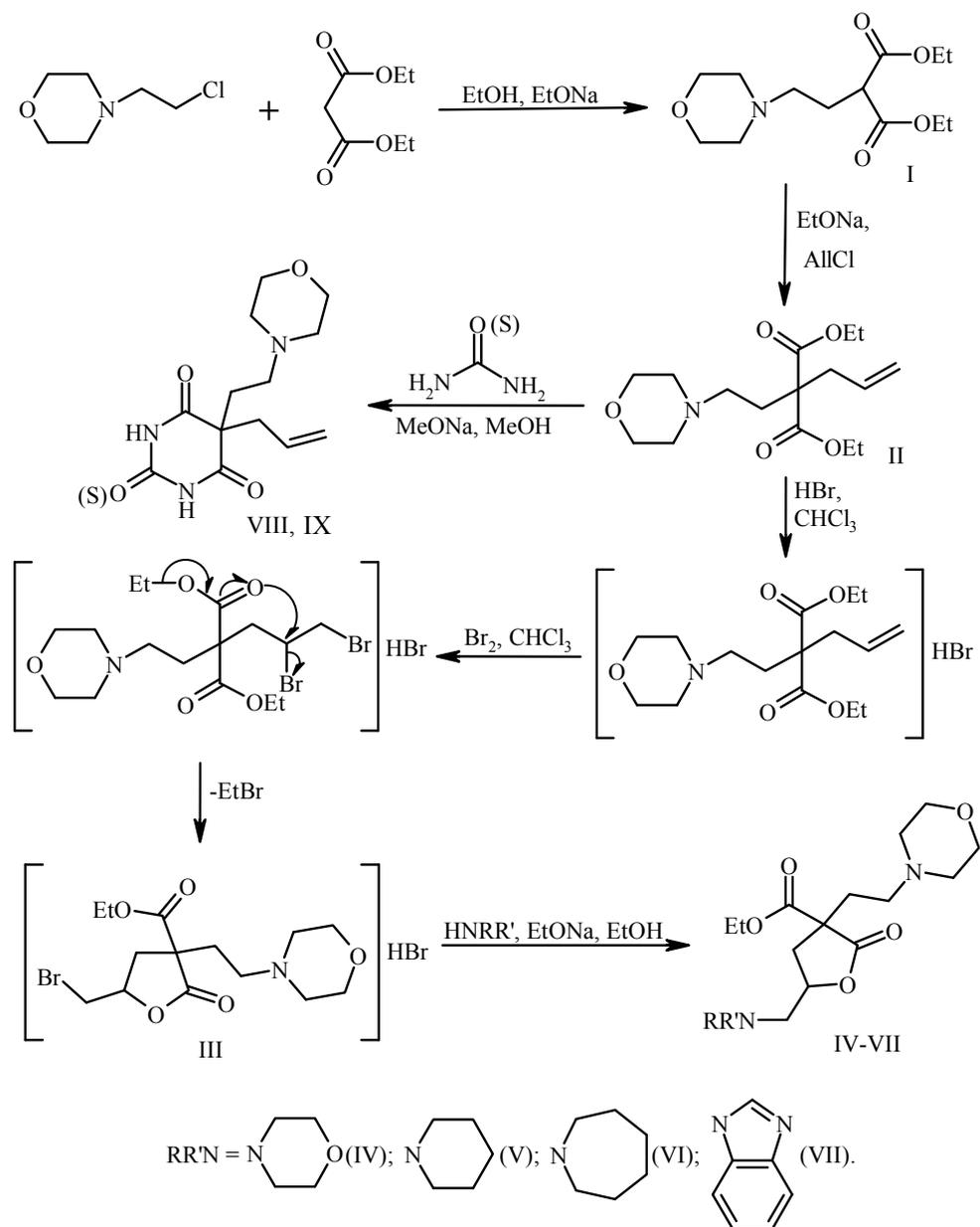
Системы, содержащие морфолиновый фрагмент, интересны как потенциально биологически активные соединения. Многие производные морфолина являются транквилизаторами, синтетическими наркотическими анальгетиками, противосудорожными и противотуберкулезными средствами, некоторые из которых нашли применение в медицине, например: триоксазин, декстраморамид, этмозин, офлоксацин и др. [1].

Нами разработан метод синтеза диэтилового эфира 2-аллил-2-(2-морфолиноэтил)малоновой кислоты (II) взаимодействием аллилхлорида в среде абсолютного этанола с натриевым производным диэтилового эфира 2-(2-морфолиноэтил)малоновой кислоты (I), полученным взаимодействием натрий-малонового эфира с 4-(2-хлорэтил)морфолином. Эфир II, имея аллильную и две этоксикарбонильные группы, может служить основой для получения новых производных морфолинсодержащих соединений. Известно, что барбитуровые и тиобарбитуровые кислоты потенциально биологически активные соединения [1, 2], следовательно, получение этих кислот с морфолиновым фрагментом может представлять большой интерес. С этой целью изучено взаимодействие эфира II с мочевиной и тиомочевиной. Установлено, что реакция протекает в среде абсолютного метанола при соотношении исходных компонентов 1:1 в присутствии метилата натрия при нагревании до 50–55⁰С в течение 5 часов и приводит к получению 5-аллил-5-(2-морфолиноэтил)барбитуровой (VIII) и 5-аллил-5-(2-морфолиноэтил)тиобарбитуровой (IX) кислот соответственно.

Бутанолиды-4 с гетероциклическими заместителями также представляют определенный практический интерес [3–7]. С этой целью полученную бромистоводородную соль эфира II подвергли бромированию в среде хлороформа с последующим нагреванием продукта в вакууме, при этом происходит внутримолекулярная циклизация с выделением этилбромиды. В резуль-

тате получается бромистоводородная соль 2-этоксикарбонил-2-(2-морфолиноэтил)-4-бромметилбутанолида-4 (III).

Взаимодействием бутанолида-4 (III) с некоторыми N-нуклеофилами (морфолином, пиперидином, азепаном, бензимидазолом) в среде абсолютного этанола в присутствии этилата натрия получены бутанолиды-4 (IV–VII), содержащие различные фармакофорные группы [2, 8, 9].



Строения синтезированных соединений установлены на основании данных ИК, ЯМР ¹H, ¹³C и элементных анализов.

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены при 30°C на спектрометре Varian Mercury-300 (^1H при 300 МГц и ^{13}C при 75 МГц) в присутствии ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ГМДС. ИК-спектры сняты на спектрофотометре Spesord UR-20. Индивидуальность и чистота полученных соединений установлены методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парами йода.

Диэтиловый эфир 2-(2-морфолиноэтил)малоновой кислоты (I). К раствору алкоголята натрия, полученного из 130 мл абсолютного этанола и 11,9 г (0,52 моль) натрия, по каплям добавляли 91,3 г (86,5 мл, 0,57 моль) малонового эфира и оставляли на 18 ч при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли раствор 77,45 г (0,52 моль) 4-(2-хлорэтил)морфолина в 30 мл абсолютного этанола и нагревали 4 ч при $75\text{--}80^\circ\text{C}$. После отгонки этанола к остатку добавляли воду до полного растворения хлорида натрия. Отделив маслянистый слой от водного, водный слой экстрагировали бензолом (3 раза по 10 мл). К экстракту добавляли маслянистый слой и сушили Na_2SO_4 , удаляли бензол и перегоняли в вакууме. Выход 88,7 г (62 %). Т.кип. $137\text{--}139^\circ\text{C}$ (1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,4600. R_f 0,49 ($\text{CHCl}_3\text{--н-C}_6\text{H}_{14}\text{--MeCN}=1,0:1,8:0,6$). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1758, 1734 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,15 т (6H, CH_3); 1,82–2,20 м (2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,32–2,57 м (6H, CH_2N); 2,45 м (1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,51–3,85 м (8H, CH_2O). Найдено, %: C 56,89; H 8,26; N 5,38. $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 57,13; H 8,48; N 5,12.

Диэтиловый эфир 2-аллил-2-(2-морфолиноэтил)малоновой кислоты (II). Получен аналогично эфиру I из 100 мл абсолютного этанола, 7,5 г (0,325 моль) натрия, 88,7 г (0,325 моль) эфира I и 28,7 г (30,6 мл, 0,375 моль) аллилхлорида. Выход 63,65 г (63 %). Т.кип. $154\text{--}155^\circ\text{C}$ (1,5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,4703. R_f 0,47 ($\text{EtOH--н-C}_6\text{H}_{14}\text{--Et}_2\text{O}=0,1:1,7:1,0$). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1645 (C=C); 1758, 1734 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,24 т (6H, CH_3); 1,98 ш.с. (2H, CH_2CAlI); 2,25 ш.с. (2H, CH_2N); 2,39 ш.с. (4H, CH_2N в цикле); 2,58 д (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 3,57 ш.с. (4H, CH_2O в цикле); 4,13 кв (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 5,09 м (2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,60 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13,51; 13,57; 28,0; 36,37; 52,93; 53,05; 53,17; 55,18; 60,18; 65,68; 65,71; 65,75; 65,80; 65,83; 118,24; 132,11; 169,55. Найдено, %: C 61,59; H 8,36; N 4,73. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 61,32; H 8,68; N 4,47.

Общая методика синтеза бутанолидов-4 (IV–VII). Через раствор 6,26 г эфира II в 30 мл хлороформа при охлаждении пропускали поток сухого HBr до насыщения и по каплям добавляли раствор 3,2 г (1,03 мл, 0,02 моль) брома в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляли 15 мин при комнатной температуре, затем, под вакуумом удалив растворитель, остаток нагревали в вакууме при $50\text{--}60^\circ\text{C}$ до окончания циклизации. Остаток растворяли в 30 мл абсолютного этанола и отгоняли растворитель досуха под вакуумом. Затем остаток растворяли в 25 мл абсолютного этанола и по каплям добавляли к смеси 0,02 моль соответствующего амина и 0,92 г (0,04 моль) натрия в 15 мл абсолютного этанола. Смесь нагревали 25–30 ч до $74\text{--}78^\circ\text{C}$ и отфильтровывали, из фильтрата удаляли растворитель и перегоняли в вакууме.

2-Этоксикарбонил-2-(2-морфолиноэтил)-4-морфолинометилбутанолид-4 (IV). Выход 1,7 г (23 %). Т.кип. 139°C (0,5 мм рт. ст.). R_f 0,45 (EtOH--

–н-С₆Н₁₄–Et₂O=0,1:1,0:1,0). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1738, 1772 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,24 т (3H, CH₃); 1,36 т (2H, CH₂CH₂-морфолин); 2,00–2,85 м (14H, CH₂); 3,55–3,62 м (8H, CH₂O в цикле); 4,15 кв (2H, CH₃CH₂O); 4,21 м (1H, CHO в цикле). Найдено, %: C 58,59; H 8,46; N 7,23. C₁₈H₃₀N₂O₆. Вычислено, %: C 58,36; H 8,16; N 7,56.

2-Этоксикарбонил-2-(2-морфолиноэтил)-4-пиперидинометилбутанолид-4 (V). Выход 2,3 г (31 %). Т.кип. 190⁰C (16 мм рт. ст.). R_f 0,46 (EtOH–н-С₆Н₁₄–Et₂O=0,1:1,0:1,0). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1740, 1775 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,24 т (3H, CH₃); 1,36 т (2H, CH₂CH₂-морфолин); 1,64 м (6H, CH₂ в пиперидине); 2,00–2,63 м (14H, CH₂); 3,58 м (4H, CH₂O в цикле); 4,15 кв (2H, CH₃CH₂O); 4,23 м (1H, CHO в цикле). Найдено, %: C 62,24; H 9,05; N 7,83. C₁₉H₃₂N₂O₅. Вычислено, %: C 61,93; H 8,75; N 7,60.

2-Этоксикарбонил-2-(2-морфолиноэтил)-4-азепанометилбутанолид-4 (VI). Выход 1,8 г (24 %). Т.кип. 168⁰C (8 мм рт. ст.). R_f 0,44 (EtOH–н-С₆Н₁₄–Et₂O=0,1:1,0:1,0). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1740, 1770 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,24 т (3H, CH₃); 1,36 т (2H, CH₂CH₂-морфолин); 1,64 м (8H, CH₂ в азепане); 2,00–2,65 м (14H, CH₂); 3,58 м (4H, CH₂O в цикле); 4,15 кв (2H, CH₃CH₂O); 4,21 м (1H, CHO в цикле). Найдено, %: C 62,53; H 8,59; N 7,61. C₂₀H₃₄N₂O₅. Вычислено, %: C 62,80; H 8,96; N 7,32.

2-Этоксикарбонил-2-(2-морфолиноэтил)-4-бензимидазолметилбутанолид-4 (VII). Выход 2,7 г (34 %). Т.кип. 188⁰C (11 мм рт. ст.). R_f 0,56 (CHCl₃–н-С₆Н₁₄–MeCN=1,0:1,8:0,6). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C); 1640 (C=N); 1740, 1770 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,24 т (3H, CH₃); 1,36 т (2H, CH₂CH₂-морфолин); 2,03–2,71 м (10H, CH₂); 3,58 м (4H, CH₂O в цикле); 4,13 кв (2H, CH₃CH₂O); 4,25 м (1H, CHO в цикле); 7,05–8,05 м (5H, Ar). Найдено, %: C 62,54; H 6,49; N 10,36. C₂₁H₂₇N₃O₅. Вычислено, %: C 62,83; H 6,78; N 10,47.

5-Аллил-5-(2-морфолиноэтил)барбитуровая (VIII) и 5-аллил-5-(2-морфолиноэтил)тиобарбитуровая (IX) кислоты. К раствору алкоголята натрия, полученного из 8 мл абсолютного метанола и 0,46 г (0,02 моль) натрия, по каплям добавляли 6,26 г (0,02 моль) эфира II и кипятили в течение 10 мин. Затем добавляли 0,02 моль мочевины (или тиомочевины) и нагревали еще 5 ч. Реакционную смесь растворяли в 30 мл воды и подкисляли 1,75 мл (11,54 моль/л) соляной кислоты. Выпавшие кристаллы перекристаллизовывали из воды.

Для VIII. Выход 3,54 г (63 %). Т.пл. 190–191⁰C. R_f 0,65 (MeOH–CHCl₃–н-С₆Н₁₄=0,3:2,0:0,2). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3493, 3419, 3303, 3107 (NH, =C–OH); 1723, 1706, 1700, 1696, 1670 (C=O), 1649 (C=C, All), 1607(=C–OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2,64 т (2H, CH₂N); 3,03 м (4H, CH₂N); 3,11 т (2H, CH₂-барбитуровая кислота); 2,65 д (2H, CH₂CH=CH₂); 3,71 м (2H, CH₂O); 5,09 м (2H, CH=CH₂); 5,60 м (1H, CH=CH₂). Найдено, %: C 55,78; H 7,10; N 15,22. C₁₃H₁₉N₃O₄. Вычислено, %: C 55,51; H 6,81; N 14,94.

Для IX. Выход 3,8 г (64 %). Т.пл. 185–186⁰C. R_f 0,5 (MeOH–CHCl₃–н-С₆Н₁₄=1,0:0,2:0,2). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3449, 3348, 3172 (NH, =C–XH), 1670, 1650, 1615 (C=O), 1640 (C=C, All); 1576 (=C–XH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2,64 т (2H, CH₂N); 3,03 м (4H, CH₂N); 3,15 т (2H, CH₂-тиобарбитуровая кислота); 2,65 д (2H, CH₂CH=CH₂); 3,71 м (2H, CH₂O); 5,09 м (2H, CH=CH₂); 5,60 м (1H,

$\text{CH}=\text{CH}_2$). Найдено, %: С 52,73; Н 6,66; N 14,41. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 52,51; Н 6,44; N 14,13.

Кафедра органической химии

Поступила 14.05.2008

ЛИТЕРАТУРА

1. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2002, т. 1, сс. 253–263, 368, 385; т. 2, сс. 295, 303, 362.
2. **Белков В.Г.** Фармацевтическая химия. М., 1985, с. 409, 483.
3. **Месропян Э.Г., Аветисян А.А.** Арм. хим. ж., 1993, т. 46, № 1–2, с. 32.
4. **Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П.** Хим. ж. Армении, 1998, т. 51, № 1, с. 24.
5. **Куроян Р.А., Погосян С.А., Григорян Н.П.** Хим. ж. Армении, 1998, т. 51, № 2, с. 34.
6. **Collins I.** J. Chem. Soc. Perkin I., 1998, № 11, p. 1869.
7. **Collins I.** J. Chem. Soc. Perkin I., 1999, № 11, p. 1377.
8. **Месропян Э.Г., Галстян А.С., Аветисян А.А.** ЖОрХ, 2006, т. 42, с. 1845.
9. **Месропян Э.Г., Амбарцумян Г.Б., Галстян А.С., Аветисян А.А.** Хим. ж. Армении, 2003, т. 56, № 4, с. 64.

Է. Գ. ՄԵՍՐՈՊՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ա. Ս. ԳԱԼՍՏՅԱՆ, Ն. Ս. ՉԱԶԱՐՅԱՆ

ՄԻՆԹԵԶՆԵՐ 2-ԱԼԻԼ-2-(2-ՄՈՐՖՈԼԻՆՈԷԹԻԼ)ՍԱԼՈՆԱԹԻՎԻ
ԳԻԷԹԻԼԷՍԹԵՐԻ ԲԱԶԱՅԻ ՎՐԱ

Ա ս փ ո փ ո ս մ

2-Ալիլ-2-(2-մորֆոլինոէթիլ)մալոնաթթվի դիէթիլէսթերի բազայի վրա իրականացվել է նոր ֆունկցիոնալտեղակալված բութանոլիդ-4-երի, բարբիտուրաթթվի և թիոբարբիտուրաթթվի ածանցյալների սինթեզ:

E. G. MESROPYAN, A. A. AVETISYAN, A. S. GALSTYAN, N. S. ZAKARYAN

THE SYNTHESSES ON THE BASE OF 2-ALLYL-2-(2-MORPHOLINO-ETHYL)MALONIC ACID DIETHYL ESTER

Summary

The synthesis of new functionally substituted butanolids-4, barbituric and thiobarbituric acids on the base of 2-allyl-2-(2-morpholinoethyl)malonic acid diethyl ester has been realized.