

## NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN  
SERIES CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

ISSN 2224-5286

Volume 5, Number 413 (2015), 149 – 153

## SYNTHESIS OF ETHERS BASED ON UNSATURATED ALCOHOLS OF HETEROCYCLIC SERIES

M. A. Dyusebaeva, S. N. Kalugin, **Sh. S. Akhmedova**

Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan.  
E-mail: moldyr.dyusebaeva@kaznu.kz

**Keywords:** piperidine, morpholine, propargyl alcohol, Mannich reaction, Williamson reaction.

**Abstract.** The article presents the data on methods of synthesis of new potentially biologically active unsaturated alcohols of heterocyclic series (III-IV), based on propargyl alcohol and amines - piperidine and morpholine, in conditions of the Mannich aminomethylation reaction. The presence of mobile hydrogen atom of the hydroxyl group in the structure of the synthesized alcohols of acetylenic series (III-IV) allowed to carry out the alkylation reaction with alkyl halides (ethyl bromide and butyl bromide) by the Williamson reaction. As a result, were synthesized 1-4-(4-etoксиалкил) амины (V-VIII; IX-XIV). And by acylation with benzoyl chloride in the presence of pyridine were obtained esters of heterocyclic series (XV-XVI). The structure of the novel synthesized compounds was confirmed by IR and PMR spectra and elemental analysis.

УДК 547.312

## СИНТЕЗ ЭФИРОВ НА ОСНОВЕ НЕНАСЫЩЕННЫХ СПИРТОВ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

М. А. Дюсебаева, С. Н. Калугин, **Ш. С. Ахмедова**

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

**Ключевые слова:** пиперидин, морфолин, пропаргильный спирт, реакция Манниха, реакция Вильямсона.

**Аннотация.** Приводятся данные по методам синтеза новых потенциально биологически активных ненасыщенных спиртов гетероциклического ряда (III-IV), на основе пропаргильного спирта и аминов - пиперидина и морфолина, в условиях реакции аминотетирования Манниха. Наличие подвижного атома водорода гидроксильной группы в структуре синтезированных спиртов ацетиленового ряда (III-IV) позволило провести реакции алкилирования алкилгалогенидами (бромистым этилом и бромистым бутилом) по реакции Вильямсона. В результате синтезированы соответствующие 1-4-(4-этоксикалкил) амины (V-VIII; IX-XIV). А при ацилировании хлористым бензоилом в присутствии пиридина получены сложные эфиры гетероциклического ряда (XV-XVI). Структура новых синтезированных соединений подтверждена данными ИК-, ПМР-спектров и данных элементного анализа.

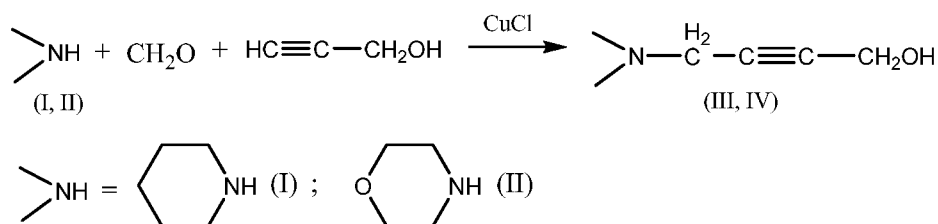
Пропаргиламины широко применяются в качестве мономеров в органическом синтезе, в том числе в направленном синтезе биологически активных соединений [1-3]. Так, пропаргиламины и их производные проявляют противоопухолевую активность [4], влияют на сердечно-сосудистую систему, вызывая снижение кровяного давления [5], используются для лечения болезни Паркинсона [6], входят в состав противомаларийных препаратов, проявляются антидепрессантные свойства [7].

Широкое применение пропаргиламинов в лабораторной практике и промышленности привело к необходимости более тщательного изучения реакций аминотетирования терминальных

ацетиленовых соединений с целью создания эффективных методов синтеза пропаргиламинов заданной структуры с высокими выходами и селективностью.

В связи с этим исследования по разработке методов синтеза и изучению реакционной способности и биологических свойств новых соединений на основе азотистых гетероциклов пиперидина, морфолина являются актуальной задачей для развития химии гетероциклических соединений и научного прогнозирования свойств новых соединений.

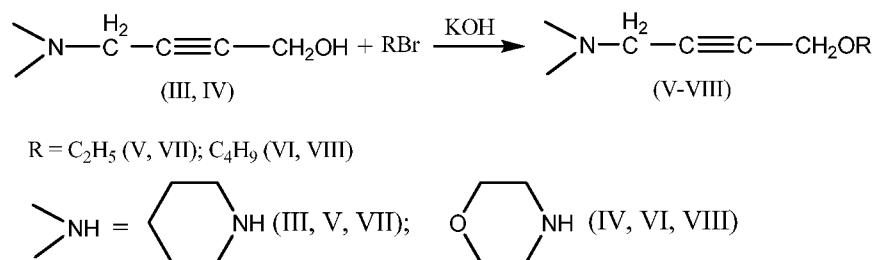
Ранее были описаны методы синтеза аминспиртов ацетиленового ряда и их сложных эфиров на основе аминов гетероциклического ряда (морфолина и пиперидина), формальдегида и диметилэтинилкарбинола [8]. В продолжение данных исследований, используя реакцию аминометилирования Манниха, нами синтезированы 3-(пиперидин-1-ил)проп-2-ин-1-ол (3) и 3-морфолинопроп-2-ин-1-ол (4), реакцию также проводили в присутствии солей полухлористой меди.



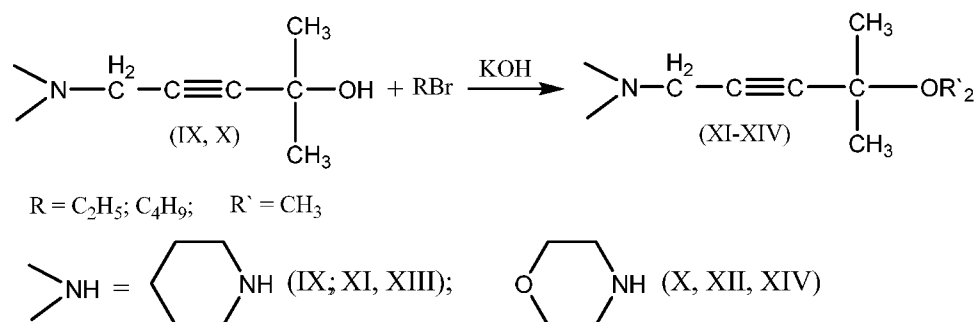
В ИК-спектрах синтезированных спиртов гетероциклического ряда (III, IV) отсутствуют полосы поглощения  $\equiv\text{C}-\text{H}$  групп. Присутствуют полосы поглощения  $\text{OH}$ -группы в области 3200-3400 и  $\text{C}\equiv\text{C}$  в области 2120-2125, что свидетельствует о прохождении реакции аминометилирования.

Наличие гидроксильной группы у заместителя у атома азота в гетероциклическом спирте позволило провести некоторые превращения по окси-группе. С целью получения потенциально биологически активных веществ нами были проведены реакции алкилирования и ацилирования.

Наиболее простой метод получения простых эфиров заключается во взаимодействии алколюлятов щелочных металлов с алкилгалогенидами. Эта реакция была открыта А.Вильямсоном в 1852 г. и до сих пор остается наиболее общим способом получения простых эфиров. Нами был синтезирован 1-4-(4-этоксикал-инил)амины (5-8) в результате взаимодействия спиртов (III-IV) с алкилгалогенидами (бромистым этилом и бутилом) в присутствии щелочи.



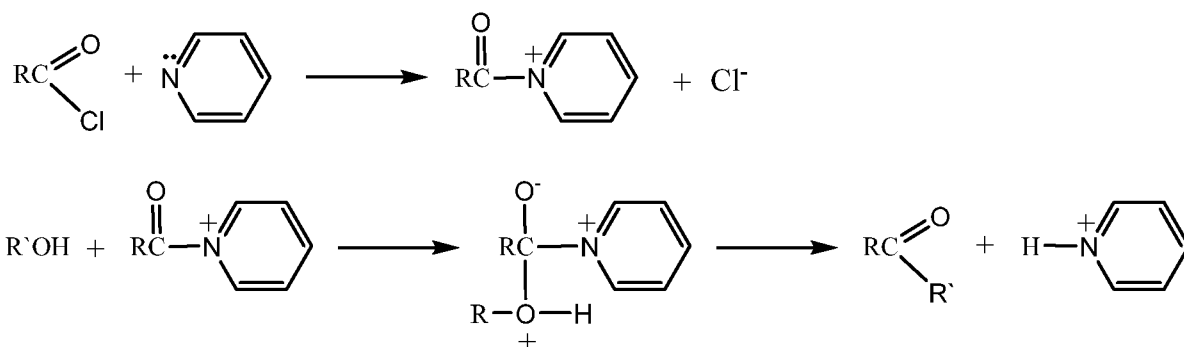
Также в продолжение предыдущих исследований были синтезированы 4-(4-алкил-4-метилпент-2-инил)амины (XI-XIV) из спиртов синтезированных ранее [8].



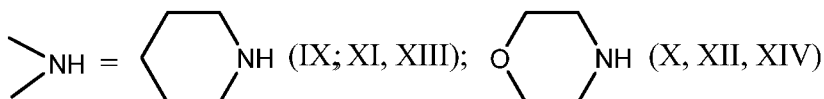
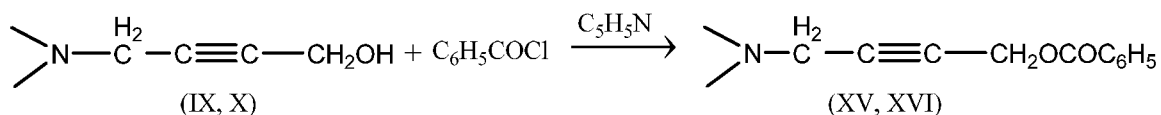
Синтезированные простые эфиры (V-VII и XI-XIV) представляют собой бледно-желтую, вязкую жидкость с четкими температурами кипения и показателями преломления.

В ИК-спектрах синтезированных простых эфиров гетероциклического ряда (V-VII и XI-XIV) отсутствуют полосы поглощения ОН-группы. Полосы поглощения валентных колебаний С-О-С группы при 1260-1285 см<sup>-1</sup>.

При синтезе сложных эфиров ацетиленовых аминоспиртов, в частности аминоспиртов циклогексанового ряда в виде солей используют обычно реакцию непосредственного взаимодействия аминоспиртов с ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот, иногда в присутствии нейтрализующих агентов (пиридина). Пиридин является акцептором выделяющегося в результате реакции хлористого водорода, а также и нуклеофильным катализатором. Как нуклеофильный реагент пиридин является более реакционно-способным, чем исходный ацилхлорид в реакции со спиртом, т.е. каталитическая роль пиридина заключается в его повышенной реакционной способности.



Нами были синтезированы бензойные эфиры аминоспиртов гетероциклического ряда (XV-XVI) при действии хлористого бензоила в среде безводного бензола в присутствии пиридина при температуре 100-110°C.



Продукты реакций получены с выходами 65-75% от теоретического и представляют собой кристаллические вещества с четкими температурами плавления. Данные элементного анализа, ИК- и ПМР-спектров соответствуют брутто-формуле и функциональным группам.

В ИК-спектрах сложных эфиров гетероциклического ряда (XV, XVI) отсутствуют полосы поглощения ОН-группы. Полосы поглощения валентных колебаний С-О-С группы присутствуют в области 1255-1265 см<sup>-1</sup>, С=О группы при 1660-1700 см<sup>-1</sup>. Группа характеристических полос 700, 940, 1540-1600 см<sup>-1</sup> относится к валентным колебаниям ароматического кольца.

### Экспериментальная часть

Контроль реакций и чистоты синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках SilufolUV-254 (проявляли парами йода). ИК-спектры синтезированных соединений записаны на спектрометре Spexord 75 IR в виде тонкого слоя, в таблетках KBr, в вазелиновом масле, в растворах хлороформа и четыреххлористого углерода. Спектры ПМР записаны на спектрометре BrukerWM 250 и спектрометре BrukerDRX 500 с рабочей частотой 250, 500 МГц при температуре 25°C. Внутренний стандарт ГМДС, растворители CD<sub>3</sub>OD, ДМСО-d<sub>6</sub>, химические сдвиги протонов выражены в шкале δ, м.д.

**Общая методика синтеза аминоспиртов гетероциклического ряда (III-IV).** Смесь (0,15 м) амина, 8,41 г (0,15 м) пропаргилового спирта, 9,35 г параформа и 0,9 г полухлористой меди при перемешивании нагревали в бензоле в течении 4 часов при температуре 60-70°C. Раствор охладили, промыли несколько раз водой, водный слой экстрагировали бензолом. Раствор сушили над прокаленным сульфатом натрия, бензол отогнали. После перегонки в вакууме масляного насоса получили соответствующие аминоспирты гетероциклического ряда (III-IV).

**1-(Пиперидин-1-ил)бутин-2-ол-1 (III).** Выход 17,18 г (75,02%), 134°C/2 мм.рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,4825. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3200-3400 (ОН), 2120 (C≡C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1,35 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1,50 м (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2,10 т (4H, 2-CH<sub>2</sub>, J 4,44), 2,44 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 3,65 с (1H, ОН), 4,05 (2H, CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 70,55; Н 9,87; N 9,14. C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO. Вычислено, %: С 70,57; Н 9,84; N 9,19.

**1-Морфолинобутин-2-ол-1 (IV).** Выход 16,63 г (70,0%), 139°C/3 мм.рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,4740. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3240-3390 (ОН), 2125 (C≡C). Найдено, %: С 61,91; Н 8,44; N 9,03. C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 61,85; Н 8,40; N 9,10.

**Общая методика синтеза простых эфиров гетероциклического ряда (V-VIII; XI-XIV).** К смеси (0,025М) аминоспирта, 9,38г (0,1М) порошкообразного гидроксида натрия в 41 мл ДМФА при охлаждении ледяной водой и перемешивании медленно прикапывают (0,027М) алкилгалогенида. Перемешивают при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют бензолом. Экстракт сушат над сульфатом магния. Сушитель отфильтровывают, растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме.

**1-(4-этоксипентинил-2)пиперидин (V).** Выход 3,55 г (78,55%), т. пл. 161-163°C. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1170 (C-O-C). Найдено, %: С 82,88; Н 10,56; N 7,73. C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 82,82; Н 10,62; N 7,61.

**1-(4-бутоксипентинил-2)пиперидин (VI).** Выход 3,60 г (70,23%), т. пл. 169-171°C. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1165 (C-O-C). Найдено, %: С 76,06; Н 9,33; N 6,82. C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO. Вычислено, %: С 76,26; Н 10,00; N 6,69.

**4-(4-этоксипентинил-2)морфолин (VII).** Выход 3,39 г (74,0%), т. пл. 156-158°C. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1175 (C-O-C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1,15 т (3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,45 м (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2,15 т (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2,46 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 3,46 м (2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4,05 с (2H, ≡C-CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 65,54; Н 9,35; N 7,64. C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 65,45; Н 9,30; N 7,69.

**4-(4-бутоксипентинил-2)морфолин (VIII).** Выход 3,77 г (71,50%), т. пл. 166-167°C. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1175 (C-O-C). Найдено, %: С 68,21; Н 10,02; N 6,63. C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 68,72; Н 9,83; N 6,70.

**1-(4-этоксипентинил-2)пиперидин.** Выход 4,09 г (78,15%), т. пл. 194-196°C. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1180 (C-O-C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1,10 т (3H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,35 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1,46 м (6H, O-CH<sub>3</sub>), 1,50 м (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2,10 т (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2,44 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 3,50 м (2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 74,59; Н 11,07; N 6,69. C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO. Вычислено, %: С 74,67; Н 11,17; N 6,41.

**(4-бутоксипентинил-2)пиперидин.** Выход 4,30 г (72,45%), т. пл. 187-188°C. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1170 (C-O-C). Найдено, %: С 75,90; Н 11,46; N 5,90. C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO. Вычислено, %: С 75,82; Н 11,92; N 5,42.

**4-(4-этоксипентинил-2)морфолин.** Выход 3,88 г (73,60%), т. пл. 195-197°C. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1180 (C-O-C). Найдено, %: С 68,21; Н 10,02; N 6,63. C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 68,22; Н 10,48; N 6,74.

**4-(4-бутоксипентинил-2)морфолин.** Выход 4,68 г (78,19%), т. пл. 204-206°C. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1180 (C-O-C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0,90 т (3H, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,35 м (2H, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,45 м (2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,50 м (6H, O-CH<sub>3</sub>), 1,54 м (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2,10 т (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2,44 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 3,37 т (2H, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>). Найдено, %: С 70,25; Н 10,53; N 5,85. C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 70,61; Н 10,32; N 5,28.

**Общая методика синтеза сложных эфиров гетероциклического ряда (XV-XVI).** (0,008М) аминоспирта растворяют в 5мл абсолютного пиридина и приливают 3,66г (0,016М) хлористого бензоила. Реакционную смесь нагревают в течение 15 часов при температуре 100-110°C.

После отгонки в вакууме водоструйного насоса пиридина и избытка хлористого бензоила продукт растирают сухим эфиром. Выпавший порошкообразный продукт перекристализовывают из абсолютного этилового спирта.

**4-(Пиперидин-1-ил)бутирил-2 бензоат.** Выход 1.75 г (85.2%), т. пл. 214-215<sup>0</sup>С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1255 (C-O-C), 940, 1540-1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.37 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.45 м (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.10 т (4H, 2-CH<sub>2</sub>, J), 2.55 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 7.10-7.70 м (5H, Ar-H). Найдено, %: C 74.68; H 7.44; N 5.44. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 74.58; H 7.40; N 5.60.

**4-Морфолинобутирил-2 бензоат.** Выход 1.65 г (80.0%), т. пл. 224-226<sup>0</sup>С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1285 (C-O-C), 1440-1660 (C=C аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.42 м (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.15 т (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.46 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 7.15-7.55 м (5H, Ar-H). Найдено, %: C 71.06; H 7.95; N 5.34. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 71.82; H 7.62; N 5.61.

Таким образом, в результате проведенных работ синтезированы аминспирты гетероциклического ряда, их простые и сложные эфиры. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, ПМР-спектров и данными элементного анализа. Синтезированные соединения представляют интерес для дальнейшего изучения в качестве потенциально биологически активных веществ.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Bieber, L. W., da Silva M. F. Short and efficient preparation of alkynylselenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes // *Tetrahedron Letters*.- 2004.- V. 45.-№13.-P. 2735-2737.
- [2] Miura M., Enna M., Okuro K., Nomura M. Copper-Catalyzed Reaction of Terminal Alkynes with Nitrones. Selective Synthesis of 1-Aza-1-buten-3-yne and 2-Azetidinone Derivatives // *J.Org. Chem.*- 1995.- V. 60.- №12.- P. 4999-5004.
- [3] Huffman M. A., Yasuda N., DeCamp A. E., Grabowski E. J. J. Lithium Alkoxides of Cinchona Alkaloids as Chiral Controllers for Enantioselective Acetylide Addition to Cyclic N-Acyl Ketimines // *J. Org.Chem.*- 1995.- V. 60.- №6.- P. 1590-1594.
- [4] Fudzuki Sun. *J. Chem. Soc. Jap., Pure Chem. Sec.* Синтез ацетиленовых аминов // *РЖХим.*- 1967.- 2Ж146.
- [5] Котляревский И.Л., Андриевская Э.К. Моно и диамины, производные р-диэтилбензола // *Изв. АН СССР. Сер. хим.*- 1966.- №3.- С. 546-549.
- [6] Лискер И.С. Физические методы исследования в агромониторинге. Ленинград: АФНИИ.-1987.-С. 3-21.
- [7] Изюмов Е.Г., Норина О.А., Андриевская Э.К., Федешок Л.Г., Котляревский И.Л. изучение фармакологических свойств, диацетиленовых аминов // *Изв. СО АН СССР, серия Биолог.-медиц.*- 1968.- №1.- С. 113.
- [8] Дюсебаева М.А., Женис Ж., Ахмедова Ш. С. Синтез ацетиленовых спиртов гетероциклического ряда и их ацильных производных // *Вестник КазНУ, Сер хим.*-2015.-№1.-С. 36-43.

#### REFERENCES

- [1] Bieber, L. W., da Silva M. F. *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 2735-2737 (in Eng.).
- [2] Miura M., Enna M., Okuro K., Nomura M. *J.Org. Chem.*, **1995**, 4999-5004 (in Eng.).
- [3] Huffman M. A., Yasuda N., DeCamp A. E., Grabowski E. J. J. Lithium Alkoxides of *J. Org.Chem.*, **1995**, 1590-1594 (in Eng.).
- [4] Fudzuki Sun. *J. Chem. Soc. Jap., Pure Chem. Sec. RZHHim.*-**1967** (in Russ.).
- [5] Kotlyarevskiy I.L., Andrievskaya E.K. *Izv. AN SSSR Ser. him.*, **1966**, 546-549 (in Russ.).
- [6] Lisker I.S. *Leningrad.: AFNI.* **1987**.-P. 3-21 (in Russ.).
- [7] Izumov E.G., Norina E.G., Andrievskaya E.K., Fedeshok L.G., Kotlyarevskiy I.L. *Izv. SO AN SSSR Ser. biolog.*, **1968**, 113 (in Russ.).
- [8] Dyusebaeva M.A., Jenis J., Akhmedova Sh.S. *Vestnik KazNU, Ser. him.*, **2015**, 36-43 (in Russ.).

### ГЕТЕРОЦИКЛДІ ҚАТАРДЫҢ ҚАНЫҚПАҒАН СПИРТТЕРІ НЕГІЗІНДЕГІ ЭФИРЛЕРДІҢ СИНТЕЗІ

М. А. Дюсебаева, С. Н. Калугин, Ш. С. Ахмедова

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

**Тірек сөздер:** пиперидин, морфолин, пропаргил спирті, Манних реакциясы, Вильямсон реакциясы.

**Аннотация.** Мақалада Маннихтің аминометилдеу реакциясының шарттары бойынша, пропаргил спирті және аминдер – пиперидин мен морфолин – негізіндегі жаңа потенциалды биологиялық активті гетероциклді қатардың қанықпаған спирттерінің (III-IV) синтезі әдістерінің мәліметтері келтіріледі. Синтезделген ацетилен қатарының спирттерінің (III-IV) құрылысындағы гидроксильді топта қозалғыш сутек атомының болуы Вильямсон реакциясы бойынша алкилгалогенидтермен (бромды этил және бромды бутил) алкилдеу реакцияларын жүргізуге жағдай жасады. Нәтижесінде сәйкес 1-4-(4-этоксипилин)аминдер (V-VIII; IX-XIV) синтезделді. Ал пиридин қатысында хлорлы бензоилмен ацилдеу жүргізгенде, гетероциклді қатардың күрделі эфирлері (XV-XVI) алынды. Синтезделген жаңа қосылыстардың құрылыстары ИК-, ПМР-спектрлер және элементтік анализ нәтижелері бойынша дәлелденді.

Поступила 29.07.2015г.