

В. Н. Боднар, В. Н. Брицун, М. О. Лозинский

**СИНТЕЗ
3-(АРИЛГИДРАЗНО)-5,5-ДИ(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-2-ОКСО-
МОРФОЛИНОВ**

Эфиры (арилгидразо)хлоруксусной кислоты при взаимодействии с трис(гидроксиметил)аминометаном в присутствии триэтиламина в мягких условиях превращаются в 3-(арилгидразоноил)-5,5-ди(гидроксиметил)-2-оксоморфолины.

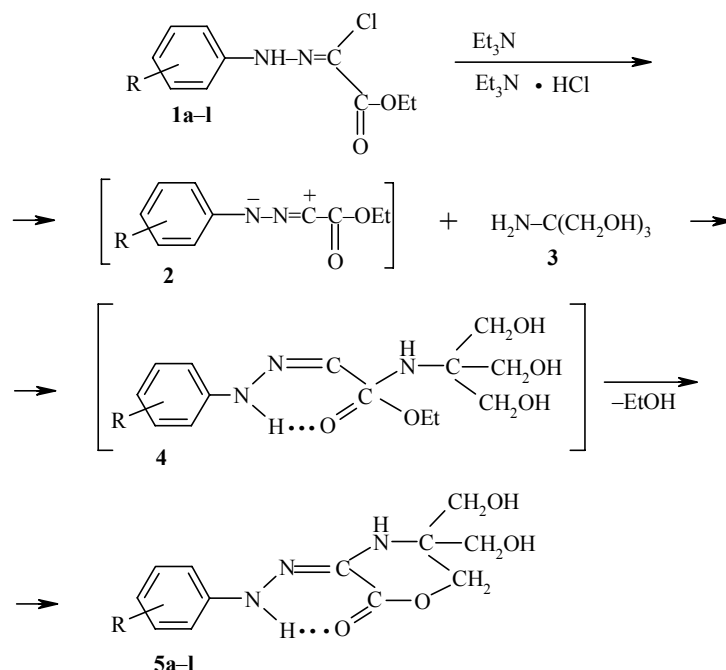
Ключевые слова: морфолин, эфиры (арилгидразо)хлоруксусной кислоты, гетероциклизация.

Эфиры (арилгидразо)хлоруксусной кислоты являются весьма реакционноспособными соединениями и могут служить исходными реагентами для синтеза различных азотсодержащих гетероциклических систем [1–6].

Ранее мы обнаружили, что этиловые эфиры (арилгидразо)хлоруксусной кислоты при реакции с этилатом натрия превращаются в 1,4-диарил-3,6-дикарбэтокси-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразины [7]. Продолжая эти исследования, мы установили, что этиловые эфиры (арилгидразо)хлоруксусной кислоты **1a–1** при взаимодействии с трис(гидроксиметил)аминометаном (**3**) в водном этаноле в присутствии триэтиламина при 30–40 °С циклизуются с образованием 3-(арилгидразоно)-5,5-ди(гидроксиметил)-2-оксоморфолинов (**5a–1**) (см. табл. 1 и 2).

Характеристическими сигналами синтезированных веществ в спектрах ЯМР ¹H являются сигналы морфолинового кольца (группы CH₂O, которая проявляется как синглет в области 4.31–4.42 м. д., и группы NH – уширенный синглет в области 6.21–7.22 м. д.).

В соответствии с данными [1, 2] можно сделать вывод, что первичной стадией реакции является образование нитрилина **2**, который далее реагирует с трис(гидроксиметил)аминометаном, превращаясь в промежуточный продукт **4** (подобные (арилгидразо)аминоацетаты были выделены и охарактеризованы в [6]). По-видимому, далее протекает внутримолекулярная конденсация с отщеплением спирта и образованием 5,5-ди(гидроксиметил)-2-оксоморфолинов **5a–1**.



1, 5 a R = H, **b** R = 4-Me, **c** R = 4-Br, **d** R = 4-Cl, **e** R = 4-NO₂, **f** R = 2-NO₂,
g R = 3,4-ди-Cl, **h** R = 2-Br-4-NO₂, **i** R = 2-NO₂-5-Cl, **j** R = 3-Cl-4-Me, **k** R = 5-CF₃-2-Cl,
l R = 4-OEt-2-NO₂

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 5a-l

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	M ⁺	Выход, %
		C	H	N			
5a	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₄	54.09	5.44	15.61	190–191	265	38
		54.33	5.69	15.84			
5b	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₄	55.71	6.01	14.80	192–194	279	27
		55.90	6.13	15.04			
5c	C ₁₂ H ₁₄ BrN ₃ O ₄	41.50	3.92	11.90	197–199	344	36
		41.87	4.10	12.20			
5d	C ₁₂ H ₁₄ ClN ₃ O ₄	47.77	4.57	13.84	179–181	300	52
		48.08	4.70	14.02			
5e	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₆	46.27	4.34	17.72	259–261	310	57
		46.45	4.54	18.05			
5f	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₆	46.39	4.25	18.19	185–187	310	52
		46.45	4.54	18.05			
5g	C ₁₂ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₄	42.70	3.97	12.39	213–215	334	46
		43.11	3.89	12.57			
5h	C ₁₂ H ₁₃ BrN ₄ O ₆	37.50	3.51	14.21	198–200	389	40
		37.03	3.36	14.39			
5i	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₄ O ₆	41.70	3.63	16.11	187–189	345	31
		41.81	3.80	16.25			
5j	C ₁₃ H ₁₆ ClN ₃ O ₄	49.57	4.93	13.01	215–218	314	32
		49.77	5.14	13.39			
5k	C ₁₃ H ₁₃ ClF ₃ N ₃ O ₄	42.50	3.41	11.30	183–185	368	38
		42.46	3.56	11.42			
5l	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₇	47.60	5.31	15.63	182–183	354	24
		47.46	5.12	15.82			

Спектры ЯМР ^1H соединений **5a–l**

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д. (J , Гц)*					
	CH_2OH (4H, c)	CH_2O (2H, c)	OH (2H, c)	NH_{Het} (1H, c)	Ar	Ar-NH=N (1H, c)
5a	3.43	4.31	5.32	6.33	7.03–7.22 (5H, м, C_6H_5)	9.05
5b	3.42	4.31	5.14	6.21	6.92 (2H, д, $J = 10.2$, $p\text{-C}_6\text{H}_4$); 7.05 (2H, д, $J = 10.2$, $p\text{-C}_6\text{H}_4$)	8.93
5c	3.41	4.32	5.24	6.34	6.98 (2H, д, $J = 8.7$, $p\text{-C}_6\text{H}_4$); 7.33 (2H, д, $J = 8.7$, $p\text{-C}_6\text{H}_4$)	9.16
5d	3.38	4.32	5.10	6.34	7.01 (2H, д, $J = 10.8$, $p\text{-C}_6\text{H}_4$); 7.25 (2H, д, $J = 10.8$, $p\text{-C}_6\text{H}_4$)	9.19
5e	3.49	4.37	5.30	6.84	7.13 (2H, д, $J = 8.6$, $p\text{-C}_6\text{H}_4$); 8.15 (2H, д, $J = 8.6$, $p\text{-C}_6\text{H}_4$)	10.03
5f	3.52	4.42	5.11	7.22	6.93 (1H, т, $J = 10.5$, $o\text{-C}_6\text{H}_4$); 7.62–7.83 (2H, м, $o\text{-C}_6\text{H}_4$); 8.07 (1H, д, $J = 10.5$, $o\text{-C}_6\text{H}_4$)	10.14
5g	3.46	4.33	5.16	6.41	6.92 (1H, д, $J = 8.8$, $3,4\text{-C}_6\text{H}_3$); 7.19 (1H, c, $3,4\text{-C}_6\text{H}_3$); 7.41 (1H, д, $J = 8.8$, $3,4\text{-C}_6\text{H}_3$)	9.39
5h	3.49	4.38	5.21	6.83	7.27 (1H, д, $J = 9.6$, $2,4\text{-C}_6\text{H}_3$); 7.41 (1H, c, $2,4\text{-C}_6\text{H}_3$); 8.15 (1H, д, $J = 9.6$, $2,4\text{-C}_6\text{H}_3$)	10.27
5i	3.50	4.42	5.15	6.19	7.72 (1H, д, $J = 9.5$, $2,5\text{-C}_6\text{H}_3$); 7.87 (1H, д, $J = 9.5$, $2,5\text{-C}_6\text{H}_3$); 8.09 (1H, c, $2,5\text{-C}_6\text{H}_3$)	10.15
5j	3.45	4.31	5.13	6.29	6.87 (1H, д, $J = 7.8$, $3,4\text{-C}_6\text{H}_3$); 7.08 (1H, c, $3,4\text{-C}_6\text{H}_3$); 7.15 (1H, д, $J = 7.8$, $3,4\text{-C}_6\text{H}_3$)	9.14
5k	3.47	4.38	5.15	7.18	7.01 (1H, д, $J = 10.1$, $2,5\text{-C}_6\text{H}_3$); 7.59 (1H, д, $J = 10.1$, $2,5\text{-C}_6\text{H}_3$)	8.84
5l	3.51	4.41	5.11	7.12	7.41 (1H, д, $J = 12.1$, $2,4\text{-C}_6\text{H}_3$); 7.53 (1H, c, $2,4\text{-C}_6\text{H}_3$); 7.78 (1H, д, $J = 12.1$, $2,4\text{-C}_6\text{H}_3$)	10.05

* Протоны других групп: **5b** – 2.20 (3H, c, CH_3); **5j** – 2.23 (3H, c, CH_3); **5l** – 1.33 (3H, т, $J = 10.1$, OCH_2CH_3); 4.07 (2H, д, $J = 10.1$, OCH_2CH_3).

Известно, что вследствие sp^2 -гибридизации иминного атома азота гидразоны могут существовать в виде *син*- и *анти*-форм, а в случае гидразонов α -дикарбонильных соединений возможны еще *s-цис*- и *s-транс*-конформации, обусловленные заторможенностью вращения вокруг связи $=\text{C}=\text{C}=\text{N}$, которая вследствие сопряжения имеет частично двойной характер [8]. Но, исходя из данных спектроскопии ЯМР ^1H , можно констатировать образование только одной конформации 3-(арилгидразоно)-5,5-ди(гидроксиметил)-2-оксоморфолинов **5a–l**. Поэтому есть основания полагать, что в данном случае соединения **5a–l** образуются в *син-s-цис*-форме, которая стабилизирована внутримолекулярной водородной связью $\text{N}=\text{H}\dots\text{O}=\text{C}$ аналогично арилгидразонам, строение которых исследовано нами в работе [9].

Следует отметить, что выходы 5,5-ди(гидроксиметил)-2-оксоморфолинов **5a–l** существенно зависят от природы заместителя в ароматическом кольце. Так, наибольшие выходы (31–57%) наблюдаются в случае, если в ароматическом кольце находятся электрооакцепторные

заместители (нитрогруппа, трифторметильная группа, галогены), а минимальные (27–38%) – в случае электронодонорных заместителей (водород, метильная группа), причем в случае метоксильной группы гетероциклизация вообще не протекает, по всей видимости, из-за низкой реакционной способности соответствующего нитрилимона **2**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Varian-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303.

Этиловые эфиры (фенилгидразо)хлоруксусной кислоты **1a–l** синтезированы по методике [10].

3-(Арилгидразо)-5,5-ди(гидроксиметил)-2-оксоморфолины (5a–l). К раствору 0.01 моль этилового эфира (фенилгидразо)хлоруксусной кислоты в 100 мл этанола при перемешивании при 30–40 °С по каплям на протяжении 30 мин добавляют смесь 0.01 моль трис(гидроксиметил)аминометана и 0.01 моль триэтиламина в 30 мл 60% водного этанола. Реакционную массу перемешивают при указанной температуре 3–5 ч и отгоняют растворитель досуха. Осадок промывают водой (дважды по 30 мл), сушат, промывают бензолом (дважды по 30 мл), сушат и перекристаллизовывают из этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. А. Терентьева, М. Л. Петров, К. А. Потехин, Ю. Т. Стручков, В. А. Галишев, *ЖОрХ*, **30**, 344 (1994).
2. М. А. Абрамов, М. Л. Петров, *ЖОХ*, **65**, 308 (1995).
3. А. О. Abdelhamid, Н. F. Zohdi, N. M. Rateb, *J. Chem. Res. (S)*, **4**, 144 (1995); *Chem. Abstr.*, **123**, 32992 (1995).
4. А. К. Mansour, N. M. Elwan, Н. А. Abdelhadi, Т. А. Abdallah, Н. М. Hassaneen, *Sulfur Lett.*, **18**, 105 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 317107 (1996).
5. Н. А. Albar, *J. Chem. Res. (S)*, **7**, 316 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 275047 (1996).
6. R. Fusco, G. Bianchetti, *Gazz. Chim. Ital.*, **87**, 438 (1957).
7. М. О. Лозинский, В. Н. Боднар, С. В. Коновалихин, О. А. Дьяченко, Л. О. Атовмян, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2635 (1990).
8. Ю. П. Китаев, Б. И. Бузыкин, *Гидразоны*, Наука, Москва, 1974, 56.
9. Ю. А. Соколова, О. А. Дьяченко, Л. О. Атовмян, В. Н. Боднар, М. О. Лозинский, *Журн. структур. химии.*, **30**, 141 (1989).
10. М. О. Лозинский, С. Н. Кукота, П. С. Пелькис, *Укр. хим. журн.*, **33**, 1295 (1967).

*Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: iochkiev@ukrpack.net*

*Поступило в редакцию 16.11.2000
После доработки 25.05.2001*