

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 56, №1–2, 2003 Химический журнал Армении

УДК 541.69 + 547.435

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ГИДРОХЛОРИДОВ
1-(п-ГАЛОГЕНОФЕНИЛ)-1-АЛКИЛ(АРИЛ)-
3-МОРФОЛИНОПРОПАН-1-ОЛОВ

Н. К. ГАСПАРЯН, Г. А. ГЕВОРГЯН, А. У. ИСАХАНЫАН и Г. А. ПАНОСЯН

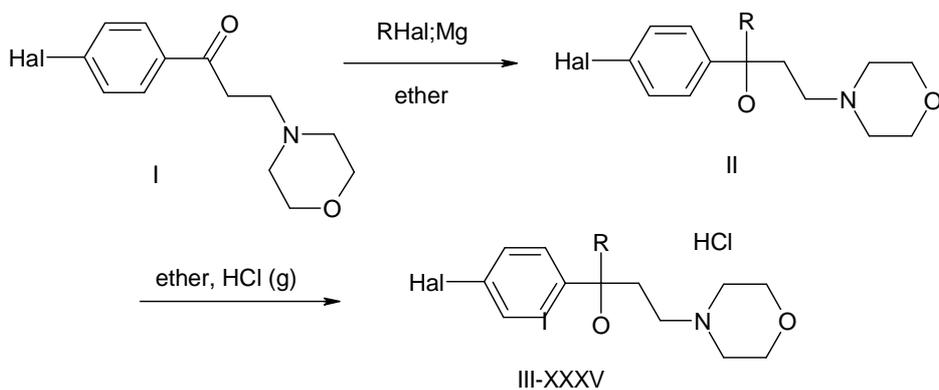
Институт тонкой органической химии НАН Республики Армения, Ереван
Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 10 XII 2001

Взаимодействием β -морфолино-4-(галогенофенил)пропиофенонов с реактивами Гриньяра получен большой ряд третичных аминоспиртов – производных циклодола.

Табл. 4, библиограф. ссылок 3.

Известно, что на биологическую активность существенное влияние оказывает даже незначительное изменение структуры молекулы [1]. В продолжение наших исследований в области "структура-активность" в ряду аминокетонов и соответствующих аминоспиртов мы провели синтез большого ряда третичных аминоспиртов III-XXXV – производных циклодола, представляющего собой гидрохлорид 1-фенил-1-циклогексил-3-пиперидинопропанола-1 [2]. Циклодол оказывает сильное центральное и периферическое холинолитическое действие. Однако он обладает также побочными явлениями. Поэтому создание избирательно действующих препаратов является актуальным. Исходя из этого взаимодействием β -морфолино-4-галогенопропиофенонов с реактивами Гриньяра, полученными из различных арил- и алкилгалогенидов, нами получены γ -аминоспирты общей формулы (II):



A. Hal=F; III: R = C₂H₅; IV: R = C₃H₇; XI: R = C₇H₁₅; B. Hal=Cl; XXV: R = C₆H₅CH₂; XXX: R = CH₂COOC₂H₅; XXXI: R = C₆H₁₁; XXXII: R = CH₃OC₆H₄; C. Hal = F, Cl, Br; V, XVII, XXXIII: R=изо-C₃H₇; VI, XVIII, XXXIV: R=C₄H₉; VII, XIX: R=изо-C₄H₉; VIII, XX: R=трет-C₄H₉; XXI: R=C₅H₁₁; IX, XXII: R=изо-C₅H₁₁; X, XXIII: R=C₆H₁₃; XII, XXIV, XXXV: R= C₆H₅; XIII, XXVI: R=о-толил; XIV, XXVII: R=м-толил; XV, XXVIII: R=п-толил; XVI, XXIX: R=аллил.

Необходимые для синтеза аминoproпанолов II β-аминокетоны I получены реакцией аминометилирования - взаимодействием замещенных ацетофенонов с параформом и гидрохлоридом морфолина в среде этанола [3]. Часть аминспиртов II представляют собой белые кристаллические вещества, другая часть - густые масла. Конечные продукты - гидрохлориды аминспиртов III-XXXV представляют собой белые кристаллические вещества.

Строение полученных веществ подтверждено методом спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C (табл. 1). Для отнесения сигналов использованы методы COSY, HMQC, ДЕРТ, а также спектры ЯМР ¹³C, полученные в режиме неподавления спин-спинового взаимодействия с протонами. О биологической активности синтезированных соединений будет сообщено отдельно.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре «UR-20» в тонком слое, спектры ЯМР - на «Varian Mercury-300», представленном в рамках программы US CRDF RESC 17-S, ДМСО-d₆, при температуре 303 К. Резонансная частота на ядре атома углерода 75, 46 МГц. Индивидуальность соединений контролировали на пластинках «UV-254» в системе ацетон-гексан (3:5).

β-Морфолино-4-фтор(хлор)пропиофеноны получены по [3].

1-(п-Хлорфенил)-1-(о-метоксифенил)-3-морфолинопропанол-I (XXXII). К эфирному раствору о-метоксифенилмагнийбромид, полученному из 2,4 г (0, 1 моля) магния и 20,6 г (0,11 моля) о-метоксифенилбромид,

Спектры ЯМР ¹³C
соединений(IV, XI, XIV, XVI, XVIII, XIX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVIII, XXXII)

Соединение	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	R
IV	62,82	50,92	52,69	34,66	73,76	140,99 2,9Hz	126,88 7,6Hz	113,97 20,9Hz	160,59 244,1Hz	45,79(10);15,90(11);13,91(12)
XI	62,82	50,9	52,66	34,75	73,73	140,95 2,8Hz	126,86 7,6Hz	113,98 20,8Hz	160,58 243,8Hz	43,53(10);31,16;29,24;28,58; 22,56; 21,94(11,12,13,14,15) 13,59(16)
XVI	62,82	50,95 50,75	52,51	33,78	73,54	140,65 3,1Hz	127,04 7,8Hz	114,06 20,8Hz	160,57 240,0	48,04(10);133,22(11); 117,29(12)
XIV	62,93	53,04	51,01	33,88	74,91	142,84 3,0Hz	127,30 7,6Hz	114,06 20,7Hz	160,69	146,54(10); 36,60(12); 122,43, 125,95, 126,74, 127,42(11,13,14,15); 21,10(16)
XVIII	62,80	50,95 50,81	52,59	34,62	73,75	143,93	126,87	127,37	130,98	43,15(10); 24,76(11); 22,30(12);13,61(13)
XIX	62,81	50,96 50,86	52,51	35,79	74,19	143,85	126,97	127,37	130,97	51,68(10); 23,17 (11); 24,09 и 23,02 (12и13)
XXII	62,80	50,96 50,79	52,57	34,75	73,74	143,88	126,87	127,40	130,98	41,21(10); 31,16(11); 27,58(12); 22,10 и 22,80 (13и14)
XXV	62,82	51,08 50,71	52,57	33,73	74,88	143,03	126,78	127,28	131,10	47,70(10);136,16(11);127,15 130,27(12и13);125,87(14)
XXIV	62,85	50,98 50,93	52,92	33,64	74,91	145,40	127,19	127,46	131,82	146,48(10);125,80 и 127,54 (11и12); 126,09(13)
XXXII	62,84	53,18	54,85	31,49	74,28	145,899	127,46	126,85	131,06	50,92 (16); 155,46(15); 111,84и119,06и126,63и 128,20 (11 – 14)
XXVIII	62,86	50,99	52,97	33,65	74,82	145,74	127,18и	127,42	131,24	145,74(10); 135,19(13);125,28 и 128,21(11и12)
XXIII	62,82	50,90	52,61	34,66	73,79	143,94	126,89	127,40	131,00	43,15(10); 13,61(15); 31,14и28,04и22,52 и 21,05(11и12и13и14)
XXI	62,82	50,86	52,61	34,65	73,77	143,94	126,89	127,40	131,00	43,87(10); 22,21 и 21,00(12и13); 31,18(11); 13,61(14)

Таблица 2

Выходы и данные элементного анализа соединений (III-XVI)

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	Cl		C	H	N	Cl
III	C ₂ H ₅	92,2	188 – 190	59,06	7,32	4,45	12,00	C ₁₅ H ₂₃ FCINO ₂	59,31	7,58	4,61	11,70
IV	C ₃ H ₇	56,3	225 – 227	60,13	7,56	4,21	11,30	C ₁₆ H ₂₅ FCINO ₂	60,47	7,87	4,41	11,18
V	изо-C ₃ H ₇	53,1	184 – 186	60,43	7,65	4,38	11,20	C ₁₆ H ₂₅ FCINO ₂	60,47	7,87	4,41	11,18
VI	C ₄ H ₉	90,3	212 – 215	61,63	8,31	4,05	10,60	C ₁₇ H ₂₇ FCINO ₂	61,54	8,14	4,22	10,71
VII	изо-C ₄ H ₉	60,5	225 – 227	61,48	8,10	4,31	10,85	C ₁₇ H ₂₇ FCINO ₂	61,54	8,14	4,22	10,71
VIII	трет-C ₄ H ₉	42,3	Гигроск.	61,85	8,23	4,15	10,63	C ₁₇ H ₂₇ FCINO ₂	61,64	8,14	4,22	10,71
IX	изо-C ₅ H ₁₁	53,6	242 – 245	62,42	8,24	4,10	10,18	C ₁₈ H ₂₉ FCINO ₂	62,62	8,40	4,05	10,27
X	C ₆ H ₁₃	68,8	178 – 181	63,60	8,63	4,10	10,00	C ₁₉ H ₃₁ FCINO ₂	63,42	8,61	3,90	9,87
XI	C ₇ H ₁₅	69,7	206 – 208	64,80	8,78	3,72	9,43	C ₂₀ H ₃₃ FCINO ₂	64,25	8,83	3,75	9,60
XII	C ₆ H ₅	72,4	238 – 240	64,70	6,42	4,10	10,15	C ₁₉ H ₂₃ FCINO ₂	64,86	6,64	3,98	10,10
XIII	о-CH ₃ C ₆ H ₄	33,7	183 – 185	65,83	6,75	4,03	10,00	C ₂₀ H ₂₅ FCINO ₂	65,66	6,84	3,83	9,71
XIV	м-CH ₃ C ₆ H ₄	76,0	215 – 217	65,83	6,82	3,72	9,83	C ₂₀ H ₂₅ FCINO ₂	65,66	6,84	3,83	9,71
XV	п-CH ₃ C ₆ H ₄	74,6	216 – 219	65,45	6,70	3,90	10,05	C ₂₀ H ₂₅ FCINO ₂	65,66	6,84	3,83	9,71
XVI	CH ₂ =CHCH ₂	82,6	210 – 212	60,76	7,25	4,82	11,80	C ₁₆ H ₂₃ FCINO ₂	60,85	7,80	4,44	11,25

Выходы и данные элементного анализа соединений (XVII -XXXII)

Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °С	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	Cl		C	H	N	Cl
XVII	изо-C ₃ H ₇	56,9		57,43	7,48	4,00	10,38	C ₁₆ H ₂₅ Cl ₂ NO ₂	57,48	7,48	4,20	10,63
XVIII	C ₄ H ₉	74,5	228 – 230	58,15	8,00	4,10	10,31	C ₁₇ H ₂₇ Cl ₂ NO ₂	58,62	7,76	4,02	10,20
XIX	изо-C ₄ H ₉	51,7	239 – 241	58,43	7,82	4,13	10,33	C ₁₇ H ₂₇ Cl ₂ NO ₂	58,62	7,76	4,02	10,20
XX	трет-C ₄ H ₉	35,3	179 – 181	58,65	7,63	4,24	10,43	C ₁₇ H ₂₇ Cl ₂ NO ₂	58,62	7,76	4,02	10,20
XXI	C ₅ H ₁₁	63,6	214 – 216	59,33	8,14	3,68	10,00	C ₁₈ H ₂₉ Cl ₂ NO ₂	59,67	8,01	3,87	9,81
XXII	изо-C ₅ H ₁₁	56,5	245 – 248	59,48	7,89	3,66	9,76	C ₁₈ H ₂₉ Cl ₂ NO ₂	59,67	8,01	3,87	9,81
XXIII	C ₆ H ₁₃	70,4	214 – 216	60,46	8,28	3,63	9,60	C ₁₉ H ₃₁ Cl ₂ NO ₂	60,64	8,24	3,72	9,44
XXIV	C ₆ H ₅	94,6	222 – 224	62,00	6,36	3,73	9,48	C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ NO ₂	61,96	6,25	3,80	9,65
XXV	C ₆ H ₅ CH ₂	95,1	246 – 247	62,68	6,34	3,83	9,45	C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ NO ₂	62,83	6,54	3,68	9,30
XXVI	о-CH ₃ C ₆ H ₄	45,2	174 – 177	63,00	6,47	3,45	9,63	C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ NO ₂	62,83	6,54	3,66	9,30
XXVII	м-CH ₃ C ₆ H ₄	65,3	207 – 210	62,53	6,67	3,65	9,38	C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ NO ₂	62,83	6,54	3,66	9,30
XXVII I	р-CH ₃ C ₆ H ₄	63,2	234 – 235	63,00	6,37	3,73	9,44	C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ NO ₂	62,83	6,54	3,66	9,30
XXIX	CH ₂ =CH CH ₂	78,8	226 – 227	57,66	6,78	4,36	10,66	C ₁₆ H ₂₃ Cl ₂ NO ₂	57,83	6,93	4,22	10,70
XXX	CH ₂ =CO OC ₂ H ₅	32,8	гигроск.	53,67	6,78	3,74	9,27	C ₁₇ H ₂₅ Cl ₂ NO ₄	53,82	6,86	3,70	9,37
XXXI	C ₆ H ₁₁	56,6	266 – 268	60,87	7,63	3,46	9,62	C ₁₉ H ₂₉ Cl ₂ NO ₂	60,96	7,75	3,74	9,49
XXXII	о- CH ₃ OC ₆ H ₄	55,3	218 – 220	60,27	6,35	3,48	9,15	C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ NO ₃	60,30	6,28	3,52	8,92

Таблица 4

Выходы и данные элементного анализа соединений (XXXIII-XXXV)IV

Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	Cl		C	H	N	Cl
XXXIII	изо- C ₃ H ₇	62,50	256 – 262	50,33	6,44	3,72	9,26	C ₁₆ H ₂₅ BrClNO ₂	50,73	6,60	3,70	9,38
XXXIV	C ₄ H ₉	66,50	218 – 221	52,16	6,74	3,46	9,14	C ₁₇ H ₂₇ BrClNO ₂	52,00	6,90	3,57	9,04
XXXV	C ₆ H ₅	57,56	207 – 210	55,73	5,74	3,27	8,35	C ₁₉ H ₂₃ BrClNO ₂	55,27	5,58	3,40	8,61

медленно прикапывают эфирный раствор 2,28 г (0,01 моля) β-морфолино-4-хлорпропиофенона. Содержимое колбы нагревают 10 ч, охлаждают, прикапывают холодную воду, сливают эфирный слой, остаток дважды экстрагируют эфиром (2x20 мл). Эфирный раствор сушат над карбонатом натрия, отгоняют эфир. Получают 2,1 г вещества (55,3%) с т. пл. 164-166°C.

Аналогично получены остальные аминопропанолаы.

Гидрохлориды аминопропанолаов III-XXXV. К эфирному раствору аминопропанолаов II медленно прикапывают эфирный раствор хлористого водорода. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из абсолютного ацетона. Константы гидрохлоридов аминопропанолаов III-XXXV приведены в табл. 2-4.

1-(պ-ՀԱԼՈՉԵՆԱՅԵՆԻԼ)-3-ԱՄԻՆԱՊՐՈՊԱՆ-1-ՕԼԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ն. Կ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Հ. ԻՍԱԽԱՆՅԱՆ և Հ. Հ. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

β-Սորֆոլինա-4-հալոգենապրոպիոֆենոնների և Գրինյարի ռեակտիվների փոխազդմամբ ստացված են մեծ թվով երրորդային ամինասպիրտներ՝ ցիկլոդոլի անալոգներ:

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF HYDROCHLORIDES OF 1-(p-HALOGENOPHENYL)-3-MORPHOLINOPROPAN-1-OLS

N. K. GASPARYAN, G. A. GEVORGYAN, A. H. ISAKHANYAN and H. H. PANOSYAN

A series of β-amino ketones have been synthesized by the aminomethylation of substituted acetophenones. These compounds with Grignard reagent yielded the tertiary aminoalcohols (cyclodolum derivatives).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Кудрин А.Н., Воробьев В.Г. Аминокетоны. М., Медицина, 1970.
- [2] Машковский М.Д. Лекарственные средства, ч.1, М., Медицина, 1993, с. 168.
- [3] Минджоян О.Л., Геворгян Г.А., Пахлеванян М.З., Асратян С.Н. // Арм. хим. ж., 1969, т. 22, №8, с. 693.