

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես **58, №3, 2005** Химический журнал Армении

УДК 541.69 + 547.435

**СИНТЕЗ 1-(П-ЭТИЛФЕНИЛ)-1-АЛКИЛ-2-ФЕНИЛ-3-АМИНОПРОПАНОЛОВ И ИХ
ГИДРОХЛОРИДОВ**

А. У. ИСАХАНИЯН

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна НАН Республики Армения, Ереван

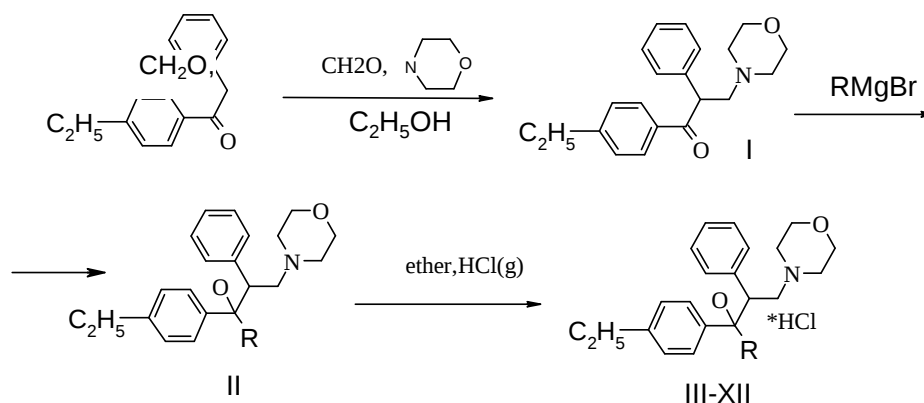
Поступило 9 III 2005

Аминометилированием п-этилфенилбензилкетона синтезирован α-фенил-β-морфолино-4-этилпропиофенон. Показано, что если при аминометилировании аминный компонент используется в виде гидрохлорида (pH 1-2), то реакция протекает с 5-10% выходом; в случае же использования амина в виде основания (pH 8-9) выходы составляют 65-80%. Взаимодействием α-фенил-β-морфолино-4-этилпропиофенона с различными реактивами Гриньяра получены 1-(п-этилфенил)-1-алкил-2-фенил-3-морфолинопропанола и их гидрохлориды.

Табл. 2, библиограф. ссылок 3.

В продолжение исследований [1,2] в области связи структура- биологическая активность среди аналогов циклодола взаимодействием α-фенил-β-морфолино-4-этилпропиофенона (I) с различными реактивами Гриньяра нами получен ряд 1-(п-этилфенил)-1-алкил-2-фенил-3-морфолинопропанола II.

Необходимый для синтеза морфолинопропанола II α-фенил-β-морфолино-4-этилпропиофенон I получен конденсацией п-этилфенилбензилкетона с параформальдегидом и морфолином в среде этанола [3]. Показано, что если при аминометилировании морфолин используется в виде его гидрохлорида (pH 1-2), то реакция протекает с 5-10% выходом; в случае же использования морфолина в виде основания (pH 8-9) выходы составляют 65-80%. Взаимодействием аминокетона I с реактивами Гриньяра получены третичные аминоспирты II – производные циклодола, представляющие собой густые масла. Последние действием эфирного раствора хлористого водорода переведены в соответствующие гидрохлориды III-XII. Некоторые из гидрохлоридов хорошо растворимы в воде, а другая часть растворяется в воде при нагревании.



R = CH₃ – C₇H₁₅, включая и изо-радикалы

Соединения III-XII – кристаллические вещества. Строение последних подтверждено методами ИК спектроскопии, ЯМР ¹H спектроскопии, чистота – тонкослойной хроматографией.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на приборе “Mercury-300”, Varian (300, 077 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ТМС. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системе *n*-бутанол–этанол–уксусная кислота–вода (8:2:1:3), проявитель – пары йода или кислый раствор 2,4-динитрофенилгидразина. Температуры плавления определены на приборе “Boetius”.

***п*-Этилфенилбензилкетон** получен по описанной методике [3].

***α*-Фенил-β-морфолино-4-этилпропиофенон (I).** Смесь 2,24 г (0,1 моля) этилфенилбензилкетона, 3,0 г (0,1 моля) параформальдегида и 8,71 г (0,1 моля) морфолина в среде этанола нагревают на водяной бане в течение 6-8 ч. Затем отгоняют этанол, остаток при охлаждении подкисляют разбавленной (1:1) соляной кислотой до pH 1 (по универсальной индикаторной бумаге) и экстрагируют эфиром (2x100 мл) для удаления не вступившего в реакцию этилфенилбензилкетона. К водному слою добавляют 40% раствор едкого натра до pH 8-9 и экстрагируют эфиром (3x100 мл). Эфирные вытяжки сушат над сухим сульфатом натрия. Затем отгоняют эфир и не вступивший в реакцию морфолин под пониженным давлением. Остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 24 г (80% теории), т. пл. 92-93°C, R_f 0,48 (бутанол–этанол–уксусная кислота–вода, 8:2:1:3), проявитель – пары йода или кислый раствор 2,4-динитрофенилгидразина.

Таблица 1

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
					C	H	N	Cl		C	H	N	Cl
III	CH ₃	50,4	178-179	0,68	70,34	8,03	3,70	9,43	C ₂₂ H ₃₀ ClNO ₂	70,30	8,00	3,73	9,45
IV	C ₂ H ₅	76,7	189-191	0,65	70,80	8,19	3,64	9,12	C ₂₃ H ₃₂ ClNO ₂	70,86	8,21	3,60	9,11
V	C ₃ H ₇	58,8	218-220	0,68	71,31	8,37	3,42	8,83	C ₂₄ H ₃₄ ClNO ₂	71,37	8,42	3,47	8,80
VI	iC ₃ H ₇	48,7	гигроскоп.	0,64	71,27	8,33	3,36	8,71	C ₂₄ H ₃₄ ClNO ₂	71,37	8,42	3,47	8,80
VII	C ₄ H ₉	68,8	216-218	0,68	71,87	8,65	3,40	8,56	C ₂₅ H ₃₆ ClNO ₂	71,85	8,62	3,35	8,50
VIII	i C ₄ H ₉	54,2	206-208	0,65	71,81	8,67	3,42	8,43	C ₂₅ H ₃₆ ClNO ₂	71,85	8,62	3,35	8,50
IX	C ₅ H ₁₁	79,7	178-180	0,68	72,35	8,72	3,31	8,20	C ₂₆ H ₃₈ ClNO ₂	72,30	8,80	3,24	8,23
X	i C ₅ H ₁₁	72,5	199-201	0,64	72,36	8,73	3,27	8,21	C ₂₆ H ₃₈ ClNO ₂	72,30	8,80	3,24	8,23
XI	C ₆ H ₁₃	81,6	180-182	0,69	72,64	8,88	3,23	8,05	C ₂₇ H ₄₀ ClNO ₂	72,73	8,98	3,14	7,97
XII	C ₇ H ₁₅	80,2	198-200	0,70	73,21	9,03	3,16	7,63	C ₂₈ H ₄₂ ClNO ₂	73,12	9,14	3,05	7,72

Характеристики соединений III-XII

Параметры спектров ЯМР ^1H для растворов $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4:1/3$

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д., КССВ (J) Гц
III	1,20т(3H, 7,6, CH_3), 1,6с(3H, CH_3), 2,57к(2H, 7,6, CH_2CH_3), 2,65ш(1H), 2,99ш(2H,) и 3,20м(1H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$) 3,37ш(1H) и 3,6-4,1ш(6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, CHCH_2), 5,25ш(1H, OH), 6,89-6,93м(2H) и 7,09-7,12м(3H, C_6H_5), 6,95с(4H, C_6H_4), 12,03ш(1H, HCl)
IV	0,69т(3H, 7,2, CH_3), 1,23т(3H, 7,6, CH_3), 1,92м(2H, OCCCH_2), 2,59к(2H, 7,6, CH_2CH_3), 2,59ш(1H) и 3,03ш(3H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,40ш(1H,), 3,6-4,1ш(6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, CHCH_2), 5,09ш(1H, OH), 6,86ш(2H) и 7,10-7,17м(3H, C_6H_5), 6,88д(2H, 8,3) и 6,97д(2H, 8,3, C_6H_4), 11,84ш(1H, HCl)
V	0,80м(3H, CH_3), 0,86м(1H) и 1,41м(1H, CH_2), 1,23т(3H, 7,6, CH_3), 1,83 м(2H, CH_2), 2,59к(2H, 7,6 CH_2CH_3), 3,02ш(4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,40ш(1H) и 3,6-4,1ш(6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, CHCH_2), 5,06ш(1H, OH), 6,85ш(2H) и 7,11-7,17м(3H, C_6H_5), 6,87д(2H, 8,3) и 6,96д(2H, 8,3, C_6H_4), 11,88ш(1H, HCl)
VI	0,55д(3H, 6,6, CH_3), 1,25т(3H, 7,5, CH_3), 1,28д(3H, 6,6, CH_3), 2,00сп(1H, 6,6, CH), 2,62к(2H, 7,5, CH_2CH_3), 2,45ш(1H) и 2,96ш(3H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,41ш(1H), 3,61-4,04м(5H) и 4,13ш,д(1H, 5,1, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, CHCH_2), 4,80ш(1H, OH), 6,88-7,01м(6H) и 7,15-7,21м(3H, C_6H_4 и C_6H_5), 11,98ш(1H, HCl)
VII	0,82м(1H) и 1,41-1,44м(3H, CH_2CH_2), 0,82т(3H, 7,2, CH_3), 1,23т(3H, 7,6, CH_3), 1,85уш т(2H, 8,0, CH_2), 2,60к(2H, 7,6, CH_2CH_3), 2,99ш(4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,40ш(1H) и 3,6-4,1ш(6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, CHCH_2), 5,06ш(1H, OH), 6,84ш(2H) и 7,11-7,17м(3H, C_6H_5), 6,86д(2H, 8,3) и 6,97д(2H, 8,3, C_6H_4), 11,88ш(1H, HCl)
VIII	0,62д(3H, 6,6, CH_3), 0,93д(3H, 6,6, CH_3), 1,23т(3H, 7,6, CH_3), 1,47м(1H, CH), 1,81дд(1H, 14,3, 6,9) и 1,86дд(1H, 14,3, 4,6, CH_2), 2,60к(2H, 7,6, CH_2CH_3), 2,65ш(1H) и 3,00ш(3H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,44ш(1H) и 3,65-4,05ш(6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, CHCH_2), 5,12ш(1H, OH), 6,83ш(2H) и 7,12-7,19м(3H, C_6H_5), 6,87д(2H, 8,3) и 6,97д(2H, 8,3, C_6H_4), 11,73ш(1H, HCl)
X	0,68м(1H) и 1,32м(1H, CH_2), 0,85д(3H, 6,5, CH_3), 0,78д(3H, 6,5, CH_3), 1,23т(3H, 7,6, CH_3), 1,86м(2H, CH_2), 2,60к(2H, 7,6, CH_2CH_3), 3,00ш(4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,41ш(1H) и 3,65-4,10ш(6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, CHCH_2), 5,05ш(1H, OH), 6,84ш(2H) и 7,11-7,18м(3H, C_6H_5), 6,85 уш,д (2H, 8,2) и 6,96 уш,д (2H, 8,2, C_6H_4), 11,85ш(1H, HCl)
XI	0,79м(1H) и 1,40м(1H, CH_2), 0,84т(3H, 6,8, CH_3), 1,23т(3H, 7,6, CH_3), 1,14-1,30м(6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,83м(2H, CH_2), 2,60к(2H, 7,6, CH_2CH_3), 2,65ш(1H) и 3,01ш(3H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,40ш(1H) и 3,6-4,1ш(6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, CHCH_2), 5,05ш(1H, OH), 6,84ш(2H) и 7,11-7,17м(3H, C_6H_5), 6,86д(2H, 8,2) и 6,97д(2H, 8,2, C_6H_4), 11,85ш(1H, HCl)
XII	0,79м(1H) и 1,40м(1H, CH_2), 0,84т(3H, 6,8, CH_3), 1,23т(3H, 7,6, CH_3), 1,14-1,30м(8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,83м(2H, CH_2), 2,60к(2H, 7,6, CH_2CH_3), 2,63ш(1H) и 3,03ш(3H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,40ш(1H) и 3,65-4,10ш(6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, CHCH_2), 5,04ш(1H, OH), 6,84ш(2H) и 7,11-7,17м(3H, C_6H_5), 6,86 уш,д (2H, 8,3) и 6,97 уш,д (2H, 8,3, C_6H_4), 11,85ш(1H, HCl)

SYNTHESIS OF 1-(P-ETHYLPHENYL)-1-ALKYL-2-PHENYL-3-AMINAPROPANOLS AND THEIR HYDROCHLORIDES

A. H. ISAKHANYAN

α -Phenyl- β -morpholino-4-ethylpropiophenon was prepared by aminomethylation of 1-(p-ethylphenyl)methyl ketone. 1-(p-Ethylphenyl)-1-alkyl-2-phenyl-3-morpholinopropanols were synthesized by interaction of above-mentioned compounds with Grignard reagents.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Гаспарян Н.К., Геворгян Г.А., Амазаспян Г.С., Паносян Г.А.* // Хим. ж. Армении, 2003, т. 56, №1-2, с. 85.
- [2] *Гаспарян Н.К., Геворгян Г.А., Исаханян А.У., Паносян Г.А.* // Хим.ж. Армении, 2003, т. 56, №1-2, с. 78.
- [3] *Геворгян Г.А., Пахлеванян М.З., Асратян С.Н., Мнджоян О.Л.* // Арм. хим. ж., 1971, т. 24, №7, с. 32.