ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես **59, №4, 2006** Химический журнал Армении

УДК 541.69 + 547.435

СИНТЕЗ ГИДРОХЛОРИДОВ 1-(4-БРОМФЕНИЛ)-1-АЛКИЛ(АРИЛ)-2- (4’-ХЛОРФЕНИЛ)-3-МОРФОЛИНОПРОПАН-1-ОЛОВ

Г. А. ГЕВОРГЯН

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

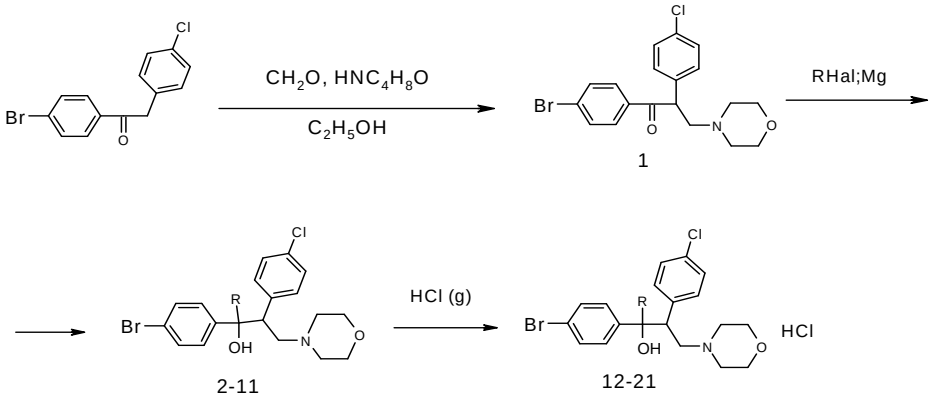
Поступило 28 XII 2005

Аминометилированием 4-бромфенил-4’-хлорбензилкетона параформальдегидом и морфолином получен α-(4’-хлорфенил)-β-морфолино-4-бромпропиофенон. Взаимодействием последнего с различными реактивами Гриньяра получен большой ряд третичных аминоспиртов – 1-(4-бромфенил)-1-алкил(арил)-2-(4'-хлорфенил)-3-морфолинопропан-1-олов – аналогов циклодола.

Табл. 3, библ. ссылок 4.

В продолжение наших исследований по изучению зависимости физио логической активности от структуры в ряду аминокетонов и продуктов их восстановления – аминоспиртов, нами предпринят синтез аналогов циклодола – гидрохлорида 1-фенил-1-циклогексил-3-пиперидинопропанола-1[1-3]. Несмотря на сильное центральное и периферическое холинолитическое действие циклодол оказывает нежелательные побочные действия. Ввиду этого обстоятельства создание новых избирательно действующих препаратов представляет актуальную задачу.

Нами взаимодействием α-(4’-хлорфенил)-β-морфолино-4-бромпропиофенона с различными реактивами Гриньяра осуществлен синтез 1-(4-бромфенил)-1-алкил(арил)-2-(4’-хлорфенил)-3-морфолинопропан-1-олов(*2-11*) и их гидрохлоридов(*12-21*) по схеме:



2, 12: R = C_2H_5; 3, 13: R=C_3H_7; 4,14: R=i-C_3H_7; 5, 15: R=C_4H_9;
6,16: R=i- C_4H_9; 7, 17: R=C_5H_{11}; 8, 18: R=C_6H_{11}; 9,19: R=$CH_2CH=CH_2$;
10,20: R=$CH_2C_6H_5$; 11,21: R=C_6H_5.

Необходимый для синтеза аминопропанолов 2-11 α-(4'-хлорфенил)-β-морфолино-4-бромпропиофенон(1) получен аминометилированием 4-бромфенил-4'-хлорбензилкетона параформом и морфолином в среде этанола [3]. Строение полученных веществ подтверждено методом спектроскопии ЯМР^{1}H и ^{13}C (табл. 2,3). Спектры ЯМР^{1}H сложны из-за неэквивалентности атомов водорода морфолина и наличия заторможенных движений ввиду стерических препятствий при кватернизации атома азота. Поэтому более характерны спектры ЯМР ^{13}C. Для отнесения сигналов использованы методы COSY, HMQC, ДЕРТ, а также спектры ЯМР^{13}C, полученные в режиме неподавления спин-спинового взаимодействия с протонами. О биологической активности синтезированных соединений будет сообщено отдельно.

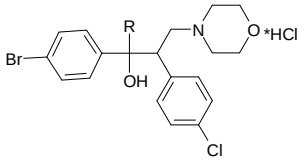
Экспериментальная часть

ИК спектры синтезированных соединений сняты на приборе "UR-20" в вазелиновом масле, спектры ЯМР^{1}H – на спектрометре "Mercury-300, Varian" в ДМSO-d_6; внутренний стандарт – тетраметилсилан. Индивидуальность соединений контролировали на пластинках «UV-254» в системе ацетон–гексан (3:5), проявитель – пары йода.

4-Бромфенил-4'-хлорбензилкетон. К охлажденной льдом и солью смеси 13,3 *г* (0,1 *моля*) $AlCl_3$ в среде 50 *мл* CCl_4 (или бромбензола) и 15,7 *г* (0,1 *моля*) бромбензола медленно прикапывают 18,9 *г* (0,1 *моля*) хлорангидрида 4-хлорфенилуксусной кислоты. Затем реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 2-3 *ч*. Охлаждают до комнатной температуры и содержимое выливают в подкисленную соляной кислотой ледяную воду. Отфильтровывают образовавшийся

Таблица 1

Характеристики соединений *12-21*



Соеди-нение	R	Вы-ход, %	Т.пл, °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
				C	H	N	Cl^-		C	H	N	Cl^-
12	C_2H_5	81	210-211	53,04	5,57	2,88	7,52	$C_{21}H_{25}BrClNO_2 \cdot HCl$	53,07	5,51	2,95	7,46
13	C_3H_7	83	190-192	54,10	5,82	2,91	7,18	$C_{22}H_{27}BrClNO_2 \cdot HCl$	54,00	5,77	2,86	7,25
14	iC_3H_7	53	182-184	54,06	5,71	2,84	7,27	$C_{22}H_{27}BrClNO_2 \cdot HCl$	54,00	5,77	2,86	7,25
15	C_4H_9	72	177-179	54,82	6,10	2,83	7,13	$C_{23}H_{29}BrClNO_2 \cdot HCl$	54,88	6,01	2,78	7,04
16	iC_4H_9	41	176-178	54,95	6,08	2,85	7,11	$C_{23}H_{29}BrClNO_2 \cdot HCl$	54,88	6,01	2,78	7,04
17	C_5H_{11}	59	193-194	55,67	6,31	2,78	6,94	$C_{24}H_{31}BrClNO_2 \cdot HCl$	55,72	6,23	2,71	6,85
18	C_6H_5	59	199-202	57,43	5,09	2,73	6,83	$C_{25}H_{25}BrClNO_2 \cdot HCl$	57,37	5,01	2,68	6,77
19	$C_6H_5CH_2$	62	246-248	58,20	5,32	2,65	6,63	$C_{26}H_{27}BrClNO_2 \cdot HCl$	58,11	5,25	2,61	6,60
20	C_6H_{11}	53	212-214	56,78	6,14	2,72	6,75	$C_{25}H_{31}BrClNO_2 \cdot HCl$	56,72	6,09	2,65	6,70
21	CH_2=CH-CH_2	42	179-180	54,31	5,43	2,93	7,33	$C_{22}H_{25}BrClNO_2 \cdot HCl$	54,23	5,38	2,87	7,28

Таблица 2

Спектры ЯМР ^{1}H соединений *12-21* в ДМСО-d$_6$, δ, м.д. (J, *Гц*)

Соединение	
12	0,67 т (3H, J=7,2, CH_3), 1,98 м(2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2,65 м (1H), 2,87-3,09м(2H), 3,20 м (1H), 3,42 м (1H), 3,70 ш.д (1H, J=12,5), 3,79-4,07 м (5H), 5,25 ш (1H, OH), 6,95 м (4H, H_{Ar}), 7,13 м (2H, H_{Ar}), 7,29 м (2H, H_{Ar}), 12,02ш (1H, HCl),
13	0,82 м (1H) и 1,39 м (1H, $\underline{CH_2}CH_3$), 0,84 м (3H, CH_3), 1,90 м (2H, CH_2), 2,65 м (1H), 2,86-3,07 м (2H), 3,19 м (1H), 3,42 ш,д (1H, J=12,0), 3,70 ш,д (1H, J=12,5), 3,76-4,07 м (5H), 5,29 ш (1H, OH), 6,95 ш.д (4H, J=8,5, H_{Ar}), 7,14 м (2H, H_{Ar}), 7,28 м (2H, H_{Ar}), 12,03 ш (1H, HCl),
14	0,61 д (3H, J=6,6, CH_3), 1,20 д (3H, J=6,6, CH_3), 2,00 сп (1H, J=6,6, CH), 2,55 м (1H), 2,88-3,11 м (3H), 3,32-3,50 м (2H), 3,64-4,05 м (4H), 4,23 ш.д (1H, J=7), 5,08 ш (1H, OH), 7,01 ш (4H, H_{Ar}), 7,20 ш.д (2H, J=8,5, H_{Ar}), 7,32 ш.д (2H, J=8,5, H_{Ar}), 11,98 м(1H, HCl),
15	0,75 м (1H) и 1,35 м (1H, $\underline{CH_2}$), 0,83 т (3H, J=7,2, CH_3), 1,24 м (2H, CH_2), 1,92 м (2H, CH_2), 2,65м (1H), 2,86-3,07 м (2H), 3,17 м (1H), 3,42 м (1H), 3,66-4,06 м (6H), 5,27 ш (1H, OH), 6,94 уш.д (4H, J=8,5, H_{Ar}), 7,14 м (2H, H_{Ar}), 7,28 м (2H, H_{Ar}), 12,02 ш (1H, HCl),
16	0,62 д (3H, J=6,6, CH_3), 0,91 д (3H, J=6,6, CH_3), 1,44 м (1H, CH), 1,89 м (2H, CH_2), 2,66 м (1H), 2,85-3,06 м (3H), 3,11 м (1H), 3,44 ш.д (1H, J=12,0), 3,68-4,07 м (5H), 5,29 ш (1H, OH), 6,90 м (2H, H_{Ar}), 6,95 ш.д (2H, J=8,5, H_{Ar}), 7,14 ш.д, (2H, J=8,5, H_{Ar}), 7,29 ш.д (2H, J=8,5, H_{Ar}), 11,89 ш (1H, HCl),
17	0,76 м (1H) и 1,36 м (1H, CH_2), 0,83 т (3H, J=6,8, CH_3), 1,14-1,26 м (4H, CH_2 CH_2), 1,90 м (2H, CH_2), 2,65 м (1H); 2,96 ш (2H), 3,17 м (1H), 3,42 ш. д (1H, J=12,0), 3,67-4,06 м (6H), 5,26 ш (1H, OH), 6,93 ш. д (4H, J=8,2, H_{Ar}), 7,14 м (2H, H_{Ar}), 7,28 м (2H, H_{Ar}), 12,02 ш (1H, HCl),
18	2,53 м (1H), 2,68 м (1H), 2,98 м (2H), 3,32 ш.д (1H, J=13,9), 3,61 ш.д (1H, J=13,3), 3,68 ш (1H), 3,78 ш.д (1H, J=12,5); 3,92 ш.т (1H, J=12,0), 4,08 м (1H) 5,01 д (1H, J=10,1), 6,03 ш (1H, OH), 7,04-7,15 м (6H), 7,25 м (1H, пара-C_6H_5), 7,33 м (2H), 7,40 м (2H, мета-C_6H_5), 7,95 м (2H, орто- C_6H_5), 12,85 ш (1H, HCl)
19	2,33-2,40 м (3H) и 2,60 м (1H, $N(CH_2)_2$), 2,60 м (1H) и 2,82дд(1H, J=12,9 и 10,0, NCH_2), 2,98 д (1H, J=13,7) и 3,23 д (1H, J=13,7, CH_2Ph), 3,46 дд (1H, J=10,0 и 4,3, CH); 3,58-3,70 м (4H, $O(CH_2)_2$), 6,84-6,93 м (4H, H_{Ar}), 6,98 с (5H, C_6H_5), 7,15 м (2H, H_{Ar}), 7,24 м (2H, H_{Ar}),
20	0,90-1,34 м (6H), 1,51-1,65 м (3H), 1,92 м (1H), 2,31 м (1H, C_6H_{11}), 2,90-3,13 м (3H) и 2,55 м (1H, $N(CH_2)_2$); 3,41 ш. д (1H, J=12,0), 3,65-3,76 м (2H), 3,82-3,90 м (2H), 3,98 ш, т (1H, J=12,0), 4,29 ш.д (1H, J=7,2), 5,06 ш (1H, OH), 6,99 ш (4H, H_{Ar}), 7,20 м (2H, H_{Ar}), 7,30 м (2H, H_{Ar}), 11,97 ш (1H, HCl),
21	2,44 м (1H), 2,59-2,85 м (2H), 2,85-3,07 м (2H), 3,23 м (1H), 3,44 м (1H); 3,70 ш.д (1H, J=12,5), 3,79-4,06 м (5H), 4,91 д д (1H, J=10,3 и 1,8) и 4,98дд(1H, J=17,2 и 1,8, $=CH_2$), 5,58 ддт (1H, J=17,2, 10,3 и 6,5, =CH), 6,96 ш.д (4H, J=8,4, H_{Ar}), 7,14 м (2H, H_{Ar}), 7,28 м (2H, H_{Ar}), 12,0 ш (1H, HCl),

Таблица 3

Спектры ЯМР ^{13}C соединений *12-20* в ДМСО-d_6/CCl_4

Соединение	
12	7,3(CH_3), 32,0(CH_2), 50,3(CH), 51,2 и 52,2($N(CH_2)_2$), 58,22(NCH_2), 62,8 и 62,9($O(CH_2)_2$) 119,6, 131,9,138,0и 140,7 (C^*_{Ar}), 127,1, 128,6, 129,5 и 131,2(CH_{Ar})
13	13,9(CH_3), 16,1(CH_2), 41,7(CH_2), 50,4(CH), 51,2 и 52,2($N(CH_2)_2$), 58,18(NCH_2), 62,7 и 62,9 ($O(CH_2)_2$), 77,2(OC), 119,5, 131,9, 137,9 и 141,0 (C^*_{Ar}), 127,2, 128,5 , 129,5 и 131,2(CH_{Ar})
14	16,9(CH_3), 17,4(CH_3), 32,3(CH), 45,99(CH), 51,0 и 52,3($N(CH_2)_2$), 58,01(NCH_2), 62,8 и 63,0 ($O(CH_2)_2$), 79,19(OC), 119,8, 132,2, 137,3 и 139,7 (C^*_{Ar}), 127,2, 129,2 , 129,4 и 131,4(CH_{Ar})
15	13,7(CH_3), 22,4(CH_2), 22,4(CH_2), 25,0(CH_2), 50,5(CH), 51,2 и 52,2($N(CH_2)_2$), 58,2(NCH_2), 62,7 и 62,9($O(CH_2)_2$), 77,1(OC), 119,6, 131,9, 137,9 и 141,0 (C^*_{Ar}), 127,2, 128,5 , 129,5 и 131,2(CH_{Ar})
16	23,7(CH_3), 23,7(CH), 24,2(CH_3), 47,5(CH_2), 51,4(CH), 51,2 ш ($N(CH_2)_2$), 58,3(NCH_2), 62,9 ш ($O(CH_2)_2$), 77,7(OC), 119,7, 132,0, 137,8 и 140,8 (C^*_{Ar}), 127,2, 128,7, 129,5 и 131,5(CH_{Ar})
17	13,6(CH_3), 21,9(CH_2), 22,4(CH_2), 31,6(CH_2), 39,4(CH_2), 50,5(CH), 51,2 и 52,2($N(CH_2)_2$), 58,12(NCH_2), 62,8 и 62,9 ($O(CH_2)_2$), 77,1(OC), 119,6, 131,9, 137,9 и 140,9 (C^*_{Ar}) и 127,2, 128,5, 129,5 и 131,2 (CH_{Ar})
18	46,9(CH), 52,0 и 52,8($N(CH_2)_2$), 60,1(NCH_2), 62,4 и 62,9 ($O(CH_2)_2$), 80,1(OC), 119,0, 131,8, 137,3,144,4 и 145,4 (C^*_{Ar}), 126,3, 126,4, 127,3, 127,4, 128,0, 129,7 и 131,6(CH_{Ar})
19	46,1(CH_2), 49,7(CH), 53,2($N(CH_2)_2$), 60,0(NCH_2), 65,9 ($O(CH_2)_2$), 79,2(OC), 119,6, 131,7, 137,9 и141,7(C^*_{Ar}), 126,9, 129,2 , 130,4 и 131,0(CH_{Ar}), 125,1, 126,6 и 129,2(CH_{ph}) и 136,5(C_{ph})
20	25,8, 25,9, 26,0, 26,6, 26,9 и 42, 9(C_6H_{11}), 45,1(CH), 50,9 и 52,3($N(CH_2)_2$), 58,0(NCH_2), 62,8 и 63,0($O(CH_2)_2$),79,2(OC), 119,8, 132,2, 137,4 и 139,6 (C^*_{Ar}), 127,4, 129,2 , 129,3 и 131,4(CH_{Ar})

* – В скобках приведено число эквивалентных ядер углерода

осадок, перекристаллизовывают из этанола. Выход 24,76 *г* (80%); т.пл.137-139; R_f 0,71 (на закрепленном слое силикагель-гипс; элюент – смесь хлороформ-этанол, 30:1). Найдено, %: C 54,28; H 3,23. $C_{14}H_{10}BrClO$. Вычислено, %: C 54,45; H 3,19. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1680 (C=O), 1605(C-C аром.).

α-(4'-Хлорфенил)-β-морфолино-4-бромпропиофенон(1). Смесь 7,7 *г* (0,025 *моля*) 4-бромфенил-4'-хлорбензилкетона, 4,5 *г* (0,15 *моля*) параформальдегида и 2,2 *г* (0,025 *моля*) морфолина в среде этанола нагревают на водяной бане в течение 6-8 *ч*. После отгонки этанола остаток растворяют в воде и экстрагируют эфиром для удаления не вступившего в реакцию кетона; к водному слою добавляют 40% раствор едкого натра до pH 8-9 и экстрагируют эфиром (3x100 *мл*). Эфирные вытяжки сушат над сухим сернокислым натрием и отгоняют эфир. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Получают 7, 67 *г* (75%); т. пл. 100-102°C; R_f 0,69. Найдено, %: C 55,65; H 4,87; N 3,64. $C_{19}H_{19}BrClNO_2$. Вычислено, %: C 55,81; H 4,65; N 3,43. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$:1685 (C=O), 1605 °C-C аром.).

1-(4-Бромфенил)-1-алкил(арил)-2-(4'-хлорфенил)-3-морфолинопропан-1-олы(*2-11*). К реактиву Гриньяра, приготовленному из 1 *г* (0,04 *моля*) металлического магния, 0,044 *моля* алкил(арил) галогенида в 25 *мл* абсолютного эфира, прикапывают 0,004 *моля* α-(4'-хлорфенил)-β-морфолино-4-бромпропиофенона в 15 *мл* абсолютного эфира. Содержимое колбы нагревают в течение 3 *ч* и оставляют на ночь. Затем после нагревания еще в течение 2 *ч* реакционную смесь охлаждают льдом и медленно прикапывают холодную воду до образования на стенках колбы вазелиноподобной массы. Эфирный слой сливают, остаток дважды промывают эфиром (2x20 *мл*). Объединенные эфирные экстракты сушат над карбонатом натрия. После удаления эфира получают соединения, представляющее собой густую массу.

Гидрохлориды 1-(4-бромфенил)-1-алкил(арил)-2-(4'-хлорфенил)-3-морфолинопропан-1-олов(*12-11*). К эфирным растворам 1-(4-бромфенил)-1-алкил(арил)-2-(4'-хлорфенил)-3-морфолиопропан-1-олов (*2-11*) медленно прикапывают эфирный раствор хлористого водорода до pH1. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают сухим эфиром, перекристаллизовывают из сухого этанола. Константы приведены в табл. 1, спектры ЯМР ^{1}H соединений *12-21* – в табл. 2, а спектры ЯМР ^{13}C соединений *12-20* – в табл. 3.

1-(4-ԲՐՈՄՖԵՆԻԼ)-1-ԱԼԿԻԼ(ԱՐԻԼ)-2-(4’-ՔԼՈՐՖԵՆԻԼ)-3-ՄՈՐՖՈԼԻՆԱՊՐՈՊԱՆ-1-ՈԼՆԵՐԻ ՀԻԴՐՈՔԼՈՐԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ

α-(4-Բրոմֆենիլ)-β-մորֆոլինա-4-բրոմպրոպիոֆենոնը ստացվել է 4-բրոմֆենիլ-4'-քլորբենզիլկետոնի ամինամեթիլացմամբ պարաֆորմալդեհիդով և մորֆոլինով էթանոլի միջավայրում: Գրինյարի տարբեր ռեագենտների հետ փոխազդելով α-(4-բրոմֆենիլ)-β-մորֆոլինա-4-բրոմպրոպիոֆենոնը վեր է ածվել 1-(բրոմֆենիլ)-1-ալկիլ(արիլ)-2-(4՝-քլորֆենիլ)-3-մորֆոլինապրոպան-1-ոլերի հիդրոքլորիդների:

SYNTHESIS OF THE HYDROCHLORIDES OF 1-(4-BROMPHENYL)-1-ALKYL(ARYL)-2- (4'-CHLOROPHENYL)-3-MORPHOLINOPROPAN-1-OLS

G. A. GEVORGYAN

α-[4’-Chlorophenyl]- β -morpholino-4-brompropiophenone have been synthesized by aminomethylation of 4-bromphenyl-4’-chlorobenzylketones with paraformaldehyde and morpholine. 1-(4-Bromphenyl)-1-alkyl(aryl)-2-(4’–chloro-phenyl)-3-morpholino-propanols were synthesized by interaction of α-[4’-chlorophenyl]- β -morpholino-4-ethoxypropiophenones with Grignard reagents.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Геворгян Г.А., Агабабян А.Г., Минджоян О.Л.* // Успехи химии, 1984, т. 53, №6, с. 971.

[2] *Исаханян А.У.* Автореф. дисс. “Синтез и биологическая активность арилалифатических β-аминокетонов и их производных” канд. хим. наук. Ереван, 2005.

[3] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Ч.1, М., Медицина, 1993, с. 168.

[4] *Минджоян О.Л., Геворгян Г.А., Пахлеванян М.З., Асратян С.Н.* // Арм. хим. ж., 1969, т. 22, №8, с. 693.