

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 60, №5, 2007 Химический журнал Армении

УДК 541.69 + 547.435

СИНТЕЗ ГИДРОХЛОРИДОВ 1-(4-БУТОКСИФЕНИЛ)-1-АЛКИЛ-2-ФЕНИЛ-3-АМИНОПРОПАН-1-ОЛОВ

Г. А. ГЕВОРГЯН, А. У. ИСАХАНИЯН, А. Е. ТУМАДЖЯН и Г. А. ПАНОСЯН

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

Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения, Ереван

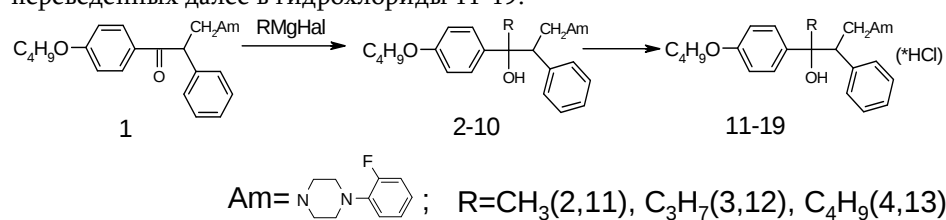
Поступило 20 XII 2006

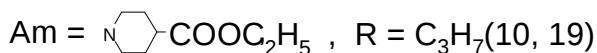
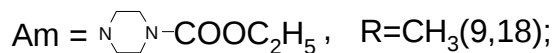
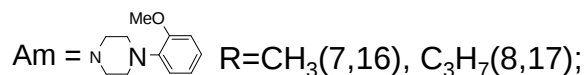
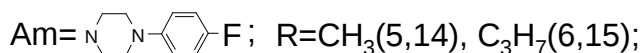
Реакцией аминотилирования 4-бутоксифенилбензилкетона получен ряд α -фенил- β -амино-4-бутоксипропиофенонов. Последние под действием различных реагентов Гриньяра переведены в третичные аминопропанола и их гидрохлориды.

Табл. 2, библиограф. ссылок 3.

Ранее нами были синтезированы β -аминопропиофеноны и третичные аминопропанола – производные замещенных пиперидина и пиперазина. Многие из них проявляли выраженную фармакологическую активность [1-3].

В продолжение исследований в этом направлении взаимодействием α -фенил- β -амино-4-бутоксипропиофенонов (1) с различными реагентами Гриньяра получен ряд третичных аминоспиртов – 1-(4-бутоксифенил)-1-алкил-2-фенил-3-аминопропан-1-олов (2-10), переведенных далее в гидрохлориды 11-19.





Необходимые для синтеза аминопропанолов 2-10 β-аминокетоны 1 получены реакцией аминометилирования – взаимодействием 4-бутоксифенилбензилкетона с параформом и аминами в среде этанола [1].

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена данными ТСХ, ИК спектроскопии и элементного анализа (табл. 1). В ИК спектрах исходных соединений 1 наблюдается полоса поглощения карбонильной группы ($\nu_{\text{C=O}}=1680 \text{ см}^{-1}$); в ИК спектрах аминоспиртов 11-19 она исчезает и появляется полоса поглощения гидроксильной группы ($\nu_{\text{C-OH}}=3300-3250 \text{ см}^{-1}$).

Строение полученных веществ подтверждено методом спектроскопии ЯМР¹H (табл. 2).

Проведены исследования противовоспалительной и анальгетической активности гидрохлоридов 1-(4-бутоксифенил)-1-алкил-2-фенил-3-аминопропан-1-олов(11-19). Результаты экспериментальных данных, полученные при изучении противовоспалительных свойств веществ в дозе 10 и 25 мг/кг, показали, что испытуемые соединения противовоспалительной активностью не обладают. Ни одно из полученных соединений в указанных дозах не подавляет боль.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе “UR-20” в вазелиновом масле. ЯМР¹H спектры регистрировались на приборах “Mercury-300” с использованием ТМС, DMSO-d₆, ГМДС в качестве внутреннего стандарта. Тонкослойная хроматография проводилась на пластинках “Silufol UV-254” в системе, бутанол–этанол–уксусная кислота–вода (8:2:1:3), проявитель – пары йода. Температуры плавления определялись на приборе “Boetius”.

α-Фенил-β-амино-4-бутоксипропиофеноны I получены по методу [1].

1-(4-Бутоксифенил)-1-алкил-2-фенил-3-аминопропан-1-олы 2-10. К реагенту Гриньяра, приготовленному из 2,4 г (0,1 моля) магния и 0,11 моля алкилгалогенида в 50 мл абсолютного эфира, прикапывают 0,01 моля α-фенил-β-амино-4-бутоксипропиофенона в 30 мл абсолютного эфира. Содержимое колбы нагревают на водяной бане 5 ч, охлаждают содержимое колбы и прикапывают медленно 10 мл воды. Сливают эфирный слой, остаток промывают эфиром (2x20 мл). Объединенные эфирные слои сушат над безводным карбонатом натрия.

Таблица 1

Характеристики соединений 11-19

Соединение	R'	Am	Выход, %	Т.пл, °C	Rf	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
						N	Cl ⁻		N	Cl ⁻
11	CH ₃	4-(2-фторфенил)пиперазино	32	178-180	0,51	5,45	6,92	C ₃₀ H ₃₇ FN ₂ O ₂ *HCl	5,46	6,92
12	C ₃ H ₇	4-(2-фторфенил)-пиперазино	39	158-160	0,52	5,35	6,29	C ₃₂ H ₄₁ FN ₂ O ₂ *HCl	5,19	6,56
13	C ₄ H ₉	4-(2-фторфенил)-пиперазино	42	185-186	0,50	5,03	6,40	C ₃₃ H ₄₃ FN ₂ O ₂ *HCl	5,04	6,40
14	CH ₃	4-(4-фторфенил)-пиперазино	38	146-147	0,51	5,45	6,91	C ₃₀ H ₃₇ FN ₂ O ₂ *HCl	5,46	6,92
15	C ₃ H ₇	4-(4-фторфенил)-пиперазино	38	165-168	0,51	5,24	6,36	C ₃₂ H ₄₁ FN ₂ O ₂ *HCl	5,19	6,56
16	CH ₃	4-(2-метоксифенил)-пиперазино	30	203-205	0,52	5,32	6,75	C ₃₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ *HCl	5,33	6,71
17	C ₃ H ₇	4-(2-метоксифенил)-пиперазино	34	180-183	0,51	5,42	6,50	C ₃₃ H ₄₄ N ₂ O ₂ *HCl	5,21	6,61
18	CH ₃	4-(4-этоксикарбонил)пиперазино	18	185-187	0,50	5,70	7,22	C ₂₇ H ₃₈ N ₂ O ₄ *HCl	5,70	7,23
19	C ₃ H ₇	4-этоксикарбонил-пиперидино	35	175-176	0,50	2,75	7,00	C ₃₀ H ₃₂ NO ₄ *HCl	2,76	7,00

Таблица 2

Параметры спектров ЯМР¹Н соединений 3,6,8,11,13,14 и 16 для растворов DMSO-d₆

Соединение	Химические сдвиги (δ) м.д., КССВ(Г) Гц
3	0.84 (1H,м) и 1.39(1H,м,CH ₂); 0.87(3H,м,CH ₃); 1.01(3H,т,7.3,CH ₃); 1.47 – 1.81 (6H,м,3хCH ₂); 2.30(1H,дд,12.6 и 2.7, NCH ₂); 2.57(2H,м, N CH ₂); 2.83(1H,дд,12.6 и 11.5NCH ₂); 2.92(2H,м,NCH ₂); 3.19(4H,ш,N(CH ₂) ₂); 3.30(1H,дд,11.5 и 2.7, CH); 3.93(2H,т,6.4,ОCH ₂); 6.68(2H,д,8.6,H _{Ar}); 6.77(2H,м,H _{Ar}); 6.84(2H, д,8.3, H _{Ar}); 6.89-7.07(4H,м,H _{Ar}); 7.13-7.17(3H,м,H _{Ar}); 7.43(1H,ш,ОН)
6	0.78 (3H,м, CH ₃); 0.82(1H, м) и 1.38(1H,м, CH ₂); 1.01 (3H,т,7.3 CH ₃); 1.46 – 1.81 (6H,м,3CH ₂); 2.28(1H,дд,12.7 и 2.8, NCH ₂); 2.55(2H,м, NCH ₂); 2.84(1H,дд,12.7 и 11.5,NCH ₂); 2.90(2H,м,N CH ₂); 3.21(4H,тд, 6.6 и 3.5,N(CH ₂) ₂); 3.30(1H,дд,11.5 и 2.8, CH); 3.93(2H,т, 6.4,ОCH ₂); 6.66-6.97(8H,м,H _{Ar}); 7.08-7.21(5H,м,H _{Ar}); 7.35(1H,ш,ОН)
8	0.78(3H,м,CH ₃); 0.85(1H,м) и 1.39(1H,м,CH ₂); 1.01(3H,т,7.3CH ₃); 1.53(2H,с,с,с,7.3CH ₂); 1.60-1.81(4H,м,2хCH ₂); 2.28(1H,уш,д,12.4, NCH ₂); 2.55(2H,ш,NCH ₂); 2.82(1H,уш,т,12.2,NCH ₂); 2.88(2H,ш,NCH ₂); 3.14(4H,ш,N(CH ₂) ₂); 3.30(1H, уш,д,11.5,CH); 3.82(3H,с,ОCH ₃); 3.93(2H,т,6.3,ОCH ₂); 6.67(2H,д,8.6H _{Ar}); 6.74-6.93(7H,м,H _{Ar}); 7.12-7.18(3H,м,H _{Ar}); 7.61(1H,ш,ОН)
11	0.99(3H,т,7.3, CH ₃); 1.49 (2H,м, CH ₂); 1.60 (3H,с, CH ₃); 1.72 (2H,м,CH ₂); 2.80(1H,м); 3.13-3.29 (4H, м)и 3.34-3.60(4H,м,N CH ₂); 3.84-3.96 (2H,м,N(CH ₂ ,CH); 3.89 (2H,т,6.3,ОCH ₂); 3.97(1H, м,ОН); 6.63 (2H,д,8.7,H _{Ar}); 6.92-7.08 (8H,м,H _{Ar}); 7.12-7.16(3H, м,H _{Ar}); 12.04 (1H,м,HCl)
13	0.82(3H,т,7.2,CH ₃); 1.00(3H,т,7.3,CH ₃); 0.85(1H,м) и 1.14 –1.43 (3H,м,2·CH ₂); 1.51(2H,с,с,с,7.3,CH ₂); 1.74(2H,м,CH ₂); 1.85(2H,уш,т,7.6,CH ₂); 2.7-3.7(9H,м,NCH ₂); 3.85(2H,ш,NCH ₂ CH); 3.91(2H,т,6.4,ОCH ₂); 5.08(1H,ш,ОН); 6.65(2H,д,8.8,H _{Ar}); 6.84-7.09(8H,м,H _{Ar}); 7.16-7.19(3H,м,H _{Ar}); 11.72(1H,ш,HCl)
14	0.99(3H,т,7.4, CH ₃); 1.49 (2H,с,с,с, 7.4, CH ₂); 1.60 (3H,с, CH ₃); 1.72 (2H,тт,7.4 и 6.4,CH ₂); 2.81(1H,ш); 3.11-3.26 (3H, м) и 3.37-3.59 (5H, м, NCH ₂); 3.84(1H,дд,7.2 и 2,1CH); 3.89 (2H,т,6.4,ОCH ₂); 3.93(1H,дд,13.2 и 2.1NCH ₂); 5.20 (1H,ш,ОН); 6.64 (2H,д,8.8,H _{Ar}); 6.91-6.99(8H, м,H _{Ar}); 7.13-7.16(3H,м,H _{Ar}); 11.97 (1H,ш,HCl)
16	0.99(3H,т,7.4, CH ₃); 1.49 (2H,с,с,с, 7.4CH ₂); 1.60 (3H,с, CH ₃); 1.73 (2H,тт,7.4 и 6.4CH ₂); 2.82(1H,ш)м; 3.13-3.58 (8H,м,NCH ₂); 3.79(3H,с,ОCH ₃); 3.87(1H,ш,NCH ₂); 3.89 (2H,т,6.4,ОCH ₂); 3.96(1H,ш,CH); 5.22 (1H,ш,ОН); 6.64 (2H,д,8.8,H _{Ar}); 6.82-6.87 (2H, H _{Ar}); 6.91-6.99(6H, м,H _{Ar}); 7.13-7.16(3H,м,H _{Ar}); 11.97 (1H, ш,HCl)

Отгоняют эфир. Соединения 2,4,5,7,9 и 10 представляет собой густые масла, а 3, 6 и 8 – кристаллические вещества, перекристаллизация из этанола. Параметры спектров ЯМР¹H соединений 3, 6 и 8 для растворов ДМСО-d₆ приведены в табл. 2

Гидрохлориды 1-(4-бутоксифенил)-1-алкил-2-фенил-3-аминопропанолов 11-19. К эфирному раствору 1-(4-бутоксифенил)-1-алкил-2-фенил-3-аминопропанолов медленно прикапывают эфирный раствор хлористого водорода. Осадок отфильтровывают, перекристаллизуют из абсолютного ацетона. Физико-химические характеристики приведены в табл. 1. Параметры спектров ЯМР¹H соединений 11, 13, 14 и 16 в растворе DMSO-d₆ приведены в табл. 2.

1-(4-ԲՈՒՏՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-1-ԱԼԿԻԼ-2-ՖԵՆԻԼ-3-ԱՄԻՆՈՊՐՈՊԱՆ-1-ՕԼԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Հ. ԻՍԱԽԱՆՅԱՆ, Հ. Ե. ԹՈՒՄԱԶՅԱՆ և Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

Բուտօքսիֆենիլբենզիլկետոնի ամինամերիլացմամբ ստացվել են մի շարք β-ամինալկետոններ: Վերջինների փոխազդեցության մեջ դնելով Գրինյարի տարբեր ռեակտիվների հետ ստացել ենք երրորդային ամինապրոպանոլներ:

SYNTHESIS OF HYDROCHLORIDES OF 1-(4-BUTOXIPHENYL)-1-ALKYL-2-PHENYL-3-AMINOPROPAN-1-OLS

G. A. GEVORGYAN, A. H. ISAKHANYAN, H. E. TUMADJYAN and H. A. PANOSYAN

α-Phenyl-β-amino-4-butoxypropionophenones were synthesized by the aminomethylation of 4-butoxyphenylbenzyl ketones. These compounds with Grignard reagents yielded the tertiary aminopropanols – cyclodolum analogues were synthesized. In the row of hydrochlorides aminopropanols the new biologically active compounds are revealed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Геворгян Г.А., Исаханян А.У., Папоян О.А., Тумаджян А.Е.* //Хим.- фарм.ж., 2003, т.37, №3, с.45.
- [2] *Гаспарян Н.К., Геворгян Г.А., Исаханян А.У., Паносян Г.А.* // Хим.ж .Армении, 2003, т.56, №1-2, с.78.
- [3] *Гаспарян Н.К., Исаханян А.У., Геворгян Г.А., Паносян Г.А.* // Хим.ж. Армении, 2003, т.56, №4, с.58.