

**СИНТЕЗ ГИДРОХЛОРИДОВ 1-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1-АЛ-
КИЛ(АРИЛ)-2-ФЕНИЛ-3-ПИРРОЛИДИН-1-ИЛПРОПАН-1-ОЛОВ**

А. У. ИСАХАНИЯН¹, Г. А. ГЕВОРГЯН¹ И Г. А. ПАНОСЯН²

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миндзояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: gyulgev@gmail.com

² Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 25 VII 2011

Аминометилированием 1-(4-метоксифенил)-2-фенилэтан-1-она пирролидином и параформальдегидом в этаноле синтезирован 1-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-он. Взаимодействием последнего с различными реактивами Гриньяра получен ряд третичных аминопропанолов – 1-(4-метоксифенил)-1-алкил(арил)-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-олов, и их гидрохлоридов.

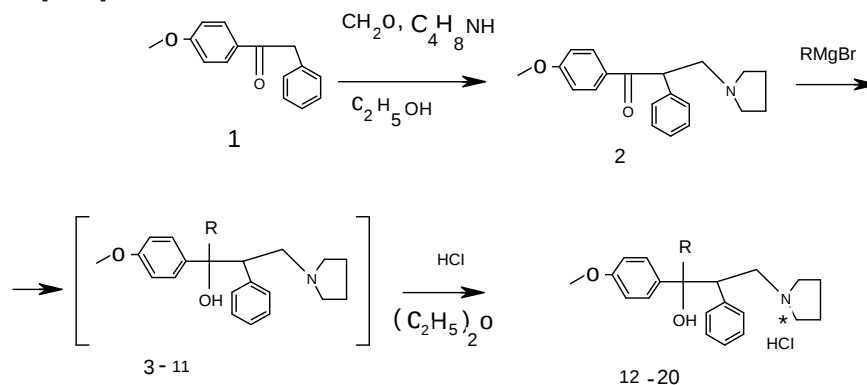
Библ. ссылок 12.

Широкий спектр биологического действия аминокетонов и высокая активность их производных, в частности третичных аминоспиртов, производных циклодола [1], послужили основой для создания новых соединений этого ряда. Настоящая работа представляет интерес в плане выявления связи между строением молекул и их биологическим действием. Благодаря наличию карбонильной группы в аминокетонах в молекулу введены разнообразные фармакофорные фрагменты, позволяющие расширить возможность поиска новых эффективных соединений в этом ряду.

Необходимый для вышеуказанного синтеза 1-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-он(2)[2-5] получен реакцией аминометилирования 1-(4-метоксифенил)-2-фенилэтан-1-она (1) пирролидином и параформальдегидом в среде этанола.

Взаимодействием 2 с различными реагентами Гриньяра с количественными выходами получен новый ряд третичных аминоспиртов 3-11,

представляющих собой маслообразные вещества. С целью изучения биологических свойств аминопропанолы переведены в кристаллические гидрохлориды **12-20** [4-12].



3,12: R = C₂H₅; **4,13:** R = C₃H₇; **5,14:** R = C₄H₉; **6,15:** R = iso-C₄H₉; **7,16:** R = iso-C₅H₁₁; **8,17:** R = C₆H₁₃; **9,18:** R = C₆H₅CH₂; **10,19:** R = C₆H₁₁; **11, 20:** R = 2-CH₃OC₆H₄.

В ИК-спектрах соединений **12-20** наблюдаются полосы поглощений гидроксильной группы (C-OH) 3420-3300 см⁻¹, а в ЯМР¹H спектрах отчетливо видны сигналы OH группы в области 4.70-5.31 м.д.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "NICOLET AVATAR 330 FT-IR", спектры ЯМР ¹H – на "Mercury VX-300" в ДМСО-*d*₆ + CF₃COOD, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления полученных веществ определялись на приборе "Boetius". Индивидуальности полученных соединений подтверждались с помощью ТСХ на пластинках "Silufol-254" в системе бутанол–этанол–уксусная кислота–вода (8:2:1:3) (проявитель – пары йода), а также данными элементного анализа.

1-(4-Метоксифенил)-2-фенилэтан-1-он (1) и 1-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-он (2) получены по методу [2-5].

1-(4-Метоксифенил)-1-алкил(арил)-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-олы (3-11) и гидрохлориды (12-20). Общая методика синтеза. К реактиву Гриньяра, приготовленному из 1 г (0.04 моля) металлического магния и 0.044-0.06 моля алкил(арил)галогенида в 30 мл абс. эфира, добавляют по каплям 0.004 моля аминокетона **2** в 20 мл абс. эфира. Содержимое колбы нагревают в течение 6 ч, охлаждают и медленно добавляют по каплям холодную воду. Эфирный слой сливают, остаток дважды промывают эфиром (2(20 мл)). Объединенные эфирные экстракты сушат над безводным карбонатом натрия. После отгонки эфира получают 1-(4-метоксифенил)-1-алкил(арил)-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-олы (**3-11**), представляющие собой густые масла. К эфирному раствору аминопропанолов **3-11** медленно добавляют по каплям эфирный раствор хло-

ристого водорода. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из абс. ацетона. Получают гидрохлориды **12-20**.

1-(4-Метоксифенил)-1-этил-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-ол гидрохлорид (12). Выход 68%, т. пл. 198-199°C, R_f 065, ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (C-OH). Спектр ЯМР¹H, (δ , м.д., Γ): 0.69 (т, 3H, J = 7.2, CH₃); 1.38 (т, 3H, J = 7.0, CH₃); [1.83 (к, 1H, J₁=14.0, J₂=7.2) и 1.91(к, 1H, CH₂, J₁ = 14.0, J₂=7.2) CH₂]; 1.90 [(ш, 4H, 2CH₂)]; [2.32 (ш, 1H) и 3.01 (ш, 3H, N(CH₂)₂); [3.61 (ш, 1H) и 3.74 (ш, 1H, J = 8.0, CH CH₂); 4.00(ш, 1H, CH); 4.98(ш, 1H, OH); [6.65 (д, 2H, J = 8.9) и 6.91 (д, 2H, J = 8.9) C₆H₄]; [6.91 (ш, 2H) и 7.13-7.17 (м, 3H, 5Ar)]; 11.45 (ш, 1H, HCl). Найдено, %: C70.00; H 7.67; N 3.55; Cl⁻ 9.33. C₂₂H₂₉NO₂* HCl. Вычислено, %: C 70.30; H 7.98; N 3.72; Cl⁻ 9.45.

1-(4-Метоксифенил)-1-пропил-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-ол гидрохлорид (13). Выход 59%, т. пл. 154-155°C, R_f 064, ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (O-H). Спектр ЯМР¹H, (δ , м.д., Γ): 0.83 (м, 3H, CH₃); 0.89 (м, 1H) и 1.40 (м, 1H, CH₂); 1.70-1.90 (м, 2H, CH₂); 1.90 [м, 4H, N(CH₂ CH₂)₂]; 2.32 (ш, 1H); 3.00 (ш, 3H, N(CH₂)₂); 3.62 (ш, 1H) и 3.75 (ш, 1H, CH₂); 3.98 (уш, д, 1H, CH, J = 12.7); 5.05(ш, 1H, OH); 6.67[(ш, 2H, J = 9.0) и 6.89 (м, 2H) C₆H₄]; 6.89 [(м, 2H) и 7.15 (м, 3H) C₆H₅]; 11.41 (ш, 1H, HCl). Найдено, %: C70.56; H 8.11; N 3.23; Cl⁻ 9.24. C₂₃H₃₁NO₂* HCl. Вычислено, %: C70.86; H 8.21; N 3.59; Cl⁻ 9.11.

1-(4-Метоксифенил)-1-бутил-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-ол гидрохлорид (14). Выход 61%, т. пл. 164-165°C, R_f 065, ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3320 (O-H). Спектр ЯМР¹H, (δ , м.д., Γ): 0.83 (м, 3H, CH₃); 0.89 (м, 1H) и 1.40 (м, 1H, CH₂); 1.70-1.90 (м, 2H, CH₂); 1.90 [м, 4H, N(CH₂ CH₂)₂]; 2.32 (м, 1H); 3.00 (м, 3H, N(CH₂)₂); 3.62 (м, 1H); 3.75 (м, 1H, N(CH₂)₂); 3.97 (уш, д, 1H, J = 12.7 CH); 5.05(ш, 1H, OH); 6.67[(д, 2H) и 6.89 – 6.95 (м, 4H) C₆H₄]; 6.89 (м, 2H, C₆H₄); 6.95[(м, 2H) и 7.13-7.18(м, 3H) C₆H₅]; 11.41 (ш, 1H, HCl). Найдено, %: C71.24; H 8.12; N 3.22; Cl⁻ 8.68. C₂₄H₃₃NO₂* HCl. Вычислено, %: C71.37; H 8.42; N 3.46; Cl⁻ 8.79.

1-(4-Метоксифенил)-1-изо-бутил-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-ол гидрохлорид (15). Выход 56%, т. пл. 166-167°C, R_f 063, ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3320 (O-H). Спектр ЯМР¹H, (δ , м.д., Γ): 0.61 (д, 3H, J = 6.6, CH₃); 0.92 (д, 3H, J = 6.6, CH₂); 1.38 (т, 3H, J = 7.0, CH₃); 1.50 (м, 1H, CH); 1.79 (д, 2H, J = 6.0, CH₂); 1.92 (ш, 4H, 2CH₂); [2.35 (ш, 1H); 2.88-3.03 (ш, 2H) и 3.17 (ш, 1H, N(CH₂)₂); [3.62 (ш, 1H) и 3.72 (ш, 1H, J = 6.5) CH CH₂]; 3.92 (ш, 1H, CH); 4.99 (ш, 1H, OH); [6.64 (д, 2H, J = 8.9) и 6.90 (д, 2H, J = 8.9) C₆H₄]; [6.88 (ш, 2H) и 7.14-7.18(м, 3H, C₆H₅); 11.32 (ш, 1H, HCl). Найдено, %: C71.22; H 8.10; N 3.20; Cl⁻ 8.65. C₂₄H₃₃NO₂* HCl. Вычислено, %: C71.37; H 8.42; N 3.46; Cl⁻ 8.79.

1-(4-Метоксифенил)-1-изо-амил-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-ол гидрохлорид (16). Выход 58%, т. пл. 178-179°C, R_f 064, ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3320-3330 (O-H). Спектр ЯМР¹H, (δ , м.д., Γ): 0.71 (м, 1H); и 1.29 (м, 1H, CH₂); 0.78(д, 3H, J = 6.9, CH₃); 0.84 (д, 3H, J = 6.6, CH₃); 1.39 (т, 3H, J = 7.0, CH₃); 1.44 (м, 1H, J = 6.6, CH); 1.80 (м, 2H, CH₂); 1.91 (м, 4H, N(CH₂)₂); 2.34 [(м, 1H); 2.97 (к, 2H); 3.10 (м, 1H) N(CH₂)₂]; 3.61 [(м, 1H) и

3.74 (м, 1H) NCH₂]; 4.00 (м, 1H, CH CH₂N); 5.00 (ш, 1H, OH); 6.65[(т, 2H) и 6.88 (т, 2H) C₆H₄]; 6.89 [(т, 2H) и 7.14-7.18 (м, 3H) C₆H₅]; 11.43 (ш, 1H, HCl). Найдено, %: C 71.72; H 8.51; N 3.26; Cl⁻ 8.40. C₂₅H₃₅NO₂* HCl. Вычислено, %: C 71.85; H 8.62; N 3.35; Cl⁻ 8.50.

1-(4-Метоксифенил)-1-гексил-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-ол гидрохлорид (17). Выход 59%, т. пл. 170-171°C, R_f 063, ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3330 (О-Н). Спектр ЯМР¹H, (, м.д., Гц: 0.84 (т, 3H, J = 6.8, CH₃); [0.84 (м, 1H) и 1.11-1.28(м, 7H) 4CH₂]; 1.38(т, 3H, J = 7.0, CH₃); 1.80(м, 2H, CH₂); 1.91(м, 4H, 2CH₂); [2.33(ш, 1H) и 3.01 (ш, 3H) N(CH₂)₂]; [3.62(ш, 1H) и 3.73(ш.д., 1H, J = 8.1, CHCH₂)]; 3.98 (ш, 1H, CH); 5.00(ш, 1H, OH); [6.65 (д, 2H, J = 8.9) и 6.89 (д, 2H, J = 8.9) C₆H₄,]; [6.90 (ш, 2H) и 7.13-7.18(м, 3H) C₆H₅]; 11.43(ш, 1H, HCl). Найдено, %: C 72.19; H 8.67; N 3.22; Cl⁻ 8.20. C₂₆H₃₇NO₂* HCl. Вычислено, %: C 72.30; H 8.80; N 3.24; Cl⁻ 8.22.

1-(4-Метоксифенил)-1-бензил-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-ол гидрохлорид (18). Выход 60%, т. пл. 246-248°C, R_f 065, ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3380 (О-Н). Спектр ЯМР¹H, (, м.д., Гц: 1.36 (т, 3H, J = 7.0, CH₃); 1.93[(м, 4H, N(CH₂ CH₂)₂]; 2.39(м, 1H), 2.95(м, 1H), 3.15[(м, 2H N(CH₂)₂); 3.16[(д, 1H, J = 14.0) и 3.36(д, 1H, J = 14.0) CH₂C₆ H₅]; 3.63(м, 1H) и 3.98 (м, 2H, CH CH₂ N); 5.29(ш, 1H, OH); 6.58[(ш, 2H) и 6.93(м, 2H) C₆H₄]; 6.97- 7.05[(м, 7H) и 7.16-7.20(м, 3H) 2C₆ H₅]; 11.35(ш, 1H, HCl). Найдено, %: C 74.03; H 7.42; N 3.13; Cl⁻ 8.24. C₂₇H₃₁NO₂* HCl. Вычислено, %: C 74.10; H 7.31; N 3.20; Cl⁻ 8.11.

1-(4-Метоксифенил)-1-циклогексил-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-ол гидрохлорид (19). Выход 59%, т. пл. 155-156°C, R_f 062, ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3290 (О-Н). Спектр ЯМР¹H, (, м.д., Гц: 0.88-1.17 (м, 3H), 1.21-1.30 (м, 3H), 1.49-1.64(м, 3H), 1.83[(м, 1H) и 2.20 (т, 1H) C₆H₁₁]; 1.39 (т, 3H, J = 7.0, CH₃); 1.91 (м, 4H, N(CH₂ CH₂)₂); 2.29 (м, 1H), 2.87-3.08 (т, 3H, N(CH₂)₂); 3.63 (т, 1H) и 3.93(т, 1H, NCH₂); 3.76 (с, 3H, OCH₃); 4.13[(д.д, 1H, J₁ = 8.0, J₂ = 2.3) CH], 4.70 (ш, 1H, OH); 6.68 (м, 2H) и 6.78(т, 2H, C₆H₄); 6.90 (ш, 2H) и 7.18(т, 3H, C₆H₅); 11.51 (ш, 1H, HCl). Найдено, %: C 72.52; H 8.36; N 3.22; Cl⁻ 8.34. C₂₆H₃₅NO₂* HCl. Вычислено, %: C 72.64; H 8.38; N 3.25; Cl⁻ 8.26.

1-(4-Метоксифенил)-1-(2-метоксифенил)-2-фенил-3-пирролидин-1-илпропан-1-ол гидрохлорид (20). Выход 51%, т. пл. 223-225°C, R_f 061, ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3550 (О-Н). Спектр ЯМР¹H, (, м.д., Гц: 1.28 (т, 3H, J = 7.0, CH₃), 1.86 (м, 4H, N(CH₂ CH₂)₂); 2.11[(м, 1H), 2.66 (м, 1H); 2.91(м, 1H) и 3.50 (м, 1H) N(CH₂)₂]; 3.62 (с, 3H, OCH₃); 3.58-3.78 (м, 2H, NCH₂); 4.66 (д, 1H, J = 9.3, CH); 5.31(с, 1H, OH); 6.41[(м, 2H) и 6.78 (м, 2H) C₆H₄]; 6.93 (д.д, 1H, J₁ = 8.2, J₂ = 1.3, CH); 7.05-7.12 (м, 3H, C₆H₅); 7.19 (т.д, 1H, J₁ = 7.6, J₂ = 1.1, H_{Aт}); 8.40 (д.д, 1H, J₁ = 7.6, J₂ = 1.1, H_{Ат}); 12.40 (ш, 1H, HCl). Найдено, %: C 71.38; H 7.11; N 3.13; Cl⁻ 7.75. C₂₇H₃₁NO₃* HCl. Вычислено, %: C 71.44; H 7.05; N 3.08; Cl⁻ 7.82.

**1-(4-ՄԵԹՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-1-ԱԼԿԻԼ(ԱՐԻԼ)-2-ՖԵՆԻԼ-3-ՊԻՐՐՈԼԻՆ-1-ԻԼՊՐՈՊԱՆ-1- ՈԼԵՐԻ
ՀԻԴՐՈԳԼՈՐԻԴՆԵՐԻ ՄԻԼԵԶԸ**

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

1-(4-Մեթօքսիֆենիլ)-2-ֆենիլ-3-պիրրոլիդին-1-իլպրոպան-1-ոնը ստացվել է 1-(4-մեթօքսիֆենիլ)-2-ֆենիլէթան-1-ոնի ամինամեթիլացմամբ պիրրոլիդինով և պարաֆորմալդեհիդով էթանոլի միջավայրում: Տարբեր ալկիլ(արիլ)մագնեզիումի հալոգենիդների հետ փոխազդելով 1-(4-մեթօքսիֆենիլ)-2-ֆենիլ-3-պիրրոլիդին-1-իլպրոպան-1-ոնը վեր է ածվել 1-(4-մեթօքսիֆենիլ)-1-ալկիլ(արիլ)-2-ֆենիլ-3-պիրրոլիդին-1-իլպրոպան-1-ոլերի և նրանց հիդրոքլորիդների:

**SYNTHESIS OF HYDROCHLORIDES OF 1-(4-METHOXYPHENYL)-1-
ALKYL(ARYL)-2-PHENYL-3-PYRROLIDIN-1-YL-PROPAN-1-OLS**

A. H. ISAKHANYAN¹, G. A. GEVORGYAN¹ and H. A. PANOSYAN²

¹ The Scientific and Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: gyulgev@gmail.com

² Molecule structure research center
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-3-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on was synthesized by aminomethylation of 1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylethan-1-one with pyrrolidine and paraformaldehyde in ethanol. 1-(4-methoxyphenyl)-1-alkyl(aryl)-2-phenyl-3-pyrrolidin-1-yl-propan-1-ols and hydrochlorides were synthesized by interaction of 1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-3-pyrrolidin-1-yl-propan-1-one with some Grignard reagents, that can be regarded as trihydroxyphenidyl analogs.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007.
- [2] *Геворгян Г.А., Исаханян А.У., Папоян О.А., Паносян Г.А., Тумаджян А.Е.* // Хим.-фарм.ж., 2003, т. 37, №3, с. 45.
- [3] *Гаспарян Н.К., Исаханян А.У., Геворгян, Г.А., Паносян. Г.А.* // Хим.ж.Армении, 2003, т. 56, №4, с. 58.
- [4] *Исаханян А. У.* // Хим.ж.Армении, 2005, т. 58, №3, с. 94.
- [5] *Геворгян Г.А.* // Хим.ж..Армении, 2006, т. 59, №4, с. 137.
- [6] *Halliwel B.* // Lancet, 1994, v. 344, p. 721.
- [7] *Bandyopadhyay U., Das D., Banerjee R.K.* // Current Science, 1999, v. 77, 15, p. 658.
- [8] *TPA Devasagayam, JC Tilak, KK Boloor, Ketaki S Sane, Saroj S Ghaskadbi, RD Lele.* // JAPI, 2004,v.52,p.794
- [9] *Rotilio G., Rossi L., Martino A. De., Da Costa Ferreira Ana Maria., Ciriol M.R.* // J.Braz.Chem.Soc., 1995, v. 6, №3, p. 221.
- [10] *Yu B.P.* // Physiol. Rev., 2005, v. 74(1).
- [11] *Tiwari Ashok K.* // Current Science, 2004, v. 86, №8, p. 1092.
- [12] *Popov I.N.,Lewin G.* //J Biochem Biophysics Methods, 1996, v. 31(1-2), p. 1-81.