

**ПОВЕДЕНИЕ 4-(2'-ХЛОРЕТИЛ)МОРФОЛИНА В СПИРТОВЫХ
РАСТВОРАХ ЕДКОГО КАЛИ**

Г. А. БАГДАСАРЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт органической химии
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: baghdasaryangayane@rambler.ru

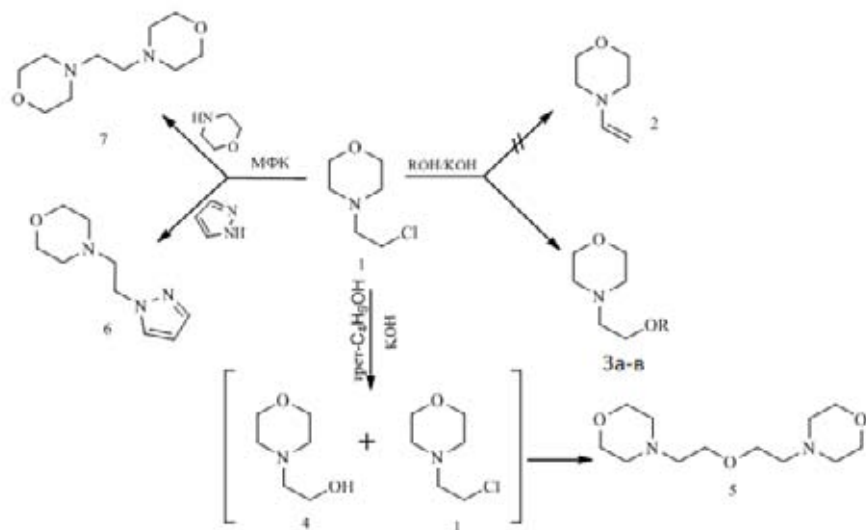
Поступило 23 IX 2016

Установлено, что 4-(2'-хлорэтил)морфолин реагирует со спиртовыми растворами едкого кали с образованием, вместо ожидаемого 4-винилморфолина, продуктов нуклеофильного замещения атома хлора соответствующими алкоголят-ионами.

Библ. ссылок 8.

Основной метод синтеза 4-винилморфолина основан на прямом винилировании морфолина ацетиленом при высоких температурах под давлением в присутствии в качестве катализаторов едкого кали [1].

Недавно нами был осуществлен синтез 4-(2'-хлорэтил)морфолина **1** непосредственным алкилированием морфолина 1,2-дихлорэтаном [2]. С целью синтеза 4-винилморфолина **2** из соединения **1** последнее было вовлечено в реакцию со спиртовыми растворами едкого кали. Однако вместо ожидаемого 4-винилморфолина **2** были получены эфиры **3а, б, в**. Полученные результаты свидетельствуют о доминировании реакции нуклеофильного замещения хлора в соединении **1** под действием алкоголят-ионов по сравнению с возможной реакцией дегидрохлорирования.



а) R=CH₃; б) R=C₂H₅; в) R=изо-C₃H₇

Аналогично работе [3], нами были также осуществлены реакции соединения **1** с морфолином и пиразолом в условиях МФК, приведшие к образованию бис-продуктов **6** и **7** с выходами 63-74%. При сопоставлении данных спектров ЯМР ¹H хлорэтилпиразола [4] и хлорэтилморфолина **1** отмечено, что при переходе от одного к другому электронная плотность на протонах группы N-CH₂ увеличивается, и экранирование составляет 1.11 м. д., т. е. депротонирование хлорэтилморфолина **1** под воздействием щелочи затруднено.

Следует отметить, что попытка дегидрохлорирования соединения **1** в трет-бутиловом спирте (с учетом того, что трет-бутиловый спирт препятствует образованию простых эфиров [5]), привела к образованию соответствующего спирта **4**, который в условиях реакции алкилируется хлоридом **1** с образованием бис-(морфолино)диэтилового эфира **5**.

Таким образом, нами установлено, что при кипячении 4-(2'-хлорэтил)морфолина **1** в спиртовых растворах щелочи, в отличие от хлорэтилазолов [6, 7], процесс замещения хлора доминирует над реакцией элиминирования и может быть причислен к ряду классических реакций замещения.

Экспериментальная часть

ИК-спектры получены на спектрофотометре "Nevus Termo Nicolet Corporation" (USA), спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе "Varian Mercury-300" (300 МГц) в (DMCO-d₆/CCl₄ : 1/3).

4-(2'-Метоксиэтил)морфолин (3а) (R=CH₃). Смесь 4.2 г (0.025 моля) соединения **1** и 2.8 г (0.05 моля) едкого кали в 25 мл метанола нагревают с

обратным холодильником 2 ч. После охлаждения смесь фильтруют, метанол удаляют в вакууме. К остатку прибавляют 20 мл воды и экстрагируют 3 × 15 мл эфиром, сушат над сульфатом магния. После удаления эфира остаток перегоняют под вакуумом. Получают 2.5 г (69%) соединения **3а** ($R=CH_3$) с т. кип. 92-93°C/30 мм рт ст, n_D^{20} 1.4451. Найдено, %: С 57.68; Н 10.58; N 9.51. $C_7H_{15}NO_2$. Вычислено, %: С 57.93; Н 10.34; N 9.65. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 2.38 (м, 4Н, N-(CH₂)₂ морф.); 2.44 (т, 2Н, N-CH₂, $J=5.6$); 3.24 (с, 3Н, OCH₃); 3.39 (т, 2Н, OCH₂, $J=5.6$); 3.58 (м, 4Н, O-(CH₂)₂ морф.).

4-(2'-Этоксиптил)морфолин (3б) ($R=C_2H_5$). Аналогично предыдущему из 4.2 г (0.025 моля) соединения **1** и 25 мл этанола получили 2.9 г (72.0%) соединения **3б** ($R=C_2H_5$) с т. кип. 108-110°C/30 мм рт ст, n_D^{20} 1.4480. Найдено, %: С 60.21; Н 10.91; N 8.41. $C_8H_{17}NO_2$. Вычислено, %: С 60.37; Н 10.69; N 8.80. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.19 (т, 3Н, CH₂CH₃, $J=7$); 2.47 (м, 4Н, N-(CH₂)₂ морф.); 2.53 (т, 2Н, N-CH₂, $J=5.8$); 3.46 (к, 2Н, OCH₂-CH₃, $J=7.0$); 3.51 (т, 2Н, OCH₂, $J=5.8$); 3.66 (м, 4Н, O-(CH₂)₂, морф.).

4-(2'-Изопропокси)этил)морфолин (3в) ($R=iso-C_3H_7$). Аналогично предыдущему из 4.2 г (0.025 моля) соединения **1** и 25 мл изопропилового спирта получили 3.1 г (70%) соединения **3в** ($R=iso-C_3H_7$) с т. кип. 115°C/30 мм рт ст, n_D^{20} 1.4420. Найдено %: С 62.71, Н 10.71, N 8.25. $C_9H_{19}NO_2$. Вычислено %: С 62.43, Н 10.98, N 8.09. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.10 (д, 6Н, C-CH₃(CH₃) $J=6.1$), 2.46 (м, 4Н, N-(CH₂)₂ морф.), 2.52 (т, 2Н, N-CH₂, $J=6.1$), 3.5 (т, 2Н, OCH₂, $J=6.1$), 3.51 (сп, 1Н, OCH, $J=6.1$), 3.66 (м, 4Н, O-(CH₂)₂, морф.).

4,4'-(Оксибис(этан-2,1-дил))диморфолин (5). Аналогично предыдущему из 4.2 г (0.025 моля) соединения **1** и 25 мл трет-бутилового спирта получили 2.0 г (64%) соединения **5** с т. кип. 170°C/15 мм рт ст, n_D^{20} 1.4750. Найдено, %: С 59.32; Н 10.11; N 11.59. $C_{12}H_{24}N_2O_3$. Вычислено, %: С 59.01; Н 9.83; N 11.47. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 2.31 (м, 8Н, 2N-(CH₂)₂ морф.), 2.37 (т, 4Н, 2N-CH₂, $J=5.8$), 3.38 (т, 4Н, 2O-CH₂, $J=5.8$), 3.49 (м, 8Н, 2O-(CH₂)₂, морф.).

4-(2-(1Н-Пиразол-1-ил)этил)морфолин (6). Смесь 3.4 г (0.05 моля) пиразола, 3.0 г (0.075 моля) едкого натра, 25 мл бензола и 0.5 г ТЭБАХ при интенсивном перемешивании нагревали до 65-70°C и в течение 2 ч подавали 4.2 г (0.05 моля) 4-хлорэтилморфолина **1** в 20 мл бензола. После подачи 4-хлорэтилморфолина **1** перемешивание продолжали еще 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали. После удаления бензола остаток перегоняли в вакууме. Получили 3.1 г (67.3%) соединения **6** с т. кип. 120°C/1 мм рт ст, n_D^{20} 1.5045. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1520 (Ar). 1100-1200 (C-O-C). Найдено, %: С 59.35; Н 8.48; N 23.51. $C_9H_{15}N_3$. Вычислено, %: С 59.66; Н 8.29; N 23.20. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 2.41 (м, 4Н, N-(CH₂)₂ морф.), 2.09 (т, 2Н, N-CH₂, морф., $J=5.8$), 3.62 (м, 4Н, O(CH₂)₂

морф.), 4.21 (т, 2H, N-CH₂, пиразол, $J = 5.8$), 6.19 (дд, 1H, 4-H, $J = 2.2$ и 1.8), 7.41 (д, 1H, 3-H, пиразол, $J = 1.8$), 7.51 (д, 1H, 5-H, пиразол, $J = 2.2$).

1,2-Диморфолиноэтан (7). Опыт проводился аналогично предыдущему. Из 4.4 г (0.05 моля) морфолина и 4.2 г (0.05 моля) 4-хлорэтилморфолина 1 получили 3.8 г (74%) соединения 7 с т. кип. 110°C/1 мм рт ст, т. пл. 63-64°C (гексан). Найдено, %: С 59.75; Н 10.34; N 13.85. C₁₀H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: С 60.00; Н 10.00; N 14.00. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.38 (м, 8H, 2N(CH₂)₂, морф.), 2.40 (с, 4H, 2N-CH₂, 3.56 (м, 8H, 2(OCH₂)₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 53.5 (N(CH₂)₂) 55.4 (N-CH₂), 65.9 (O(CH₂)₂).

4-(2'-ՔԼՈՐԷԹԻԼ)ՄՈՐՓՈԼԻՆԻ ՎԱՐՔԸ ԿԱԼԻՈՒՄԻ ՆԻԴՐՕՔՍԻԴԻ ՍՊԻՐՏԱՅԻՆ ԼՈՒԾՈՒՅԹՆԵՐՈՒՄ

Գ. Ա. ԲԱԴՅԱՍԱՐՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է 4-(2'-քլորէթիլ)մորֆոլինի ղեհիզրոքլորացումը սպիրտների ներկայությամբ, որը կարող էր բերել 4-վինիլմորֆոլինի առաջացմանը:

Այնուամենայնիվ, բոլոր ղեպքերում, անկախ սպիրտի կառուցվածքից, ռեակցիան ընթանում է համապատասխան պարզ եթերների առաջացմամբ: 4-(2'-Քլորէթիլ)մորֆոլինի ղեհիզրոքլորացումը երրորդային բուտիլ սպիրտում բերում է բիս-(մորֆոլինա)դիէթիլ եթերի առաջացմանը:

THE BEHAVIOR OF 4-(2'-CHLOROETHYL)MORPHOLINE IN THE ALCOHOLIC SOLUTIONS OF POTASSIUM HYDROXIDE

G. A. BAGHDASARYAN

The Scientific Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
Institute of Organic Chemistry
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: baghdasaryangayane@rambler.ru

The main method of synthesis of 4-vinyl morpholine is the direct vinylation of morpholine by acetylene at the high pressures and temperatures. The alkalis are used as catalysts in the reactions.

Recently we have shown the possibility of synthesis of 4-(2'-chloroethyl)morpholine by direct alkylation of morpholine with 1,2-dichloroethane. The dehydrochlorination of the latter could allow to obtain 4-vinylmorpholine without the use of explosive acetylene. The conversion of 4-(2'-chloroethyl)morpholine to 4-vinylmorpholine was meant to be realized by the treatment with alcoholic solutions of alkalis according to the following scheme:

However, as it was revealed, in all cases, independently of the nature of alcohol the reaction proceeded with the formation of corresponding morpholine ethers. The reaction of 4-(2'-chloroethyl)morpholine in *tret*-butyl alcohol (considering that *tret*-butyl alcohol would prevent the formation of ethers) leads to the formation of dimorpholinodiethyl ether.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Пивненко В.П. // ХГС, 1971, №8, с. 1027.
- [2] Маркосян А.Дж., Багдасарян Г.А., Оганнесян Г.П., Атнарян О.С., Асратян Г.В. // ЖОХ, 2012, т. 82, вып. 2, с. 344.
- [3] Khanum S.A., Begum B.A., Girich V., Khanum N.F. // Int. j. Biomed Sci., 2010, v. 6, №1, p. 60.
- [4] Атнарян О.С., Мацолян С.Г., Мартиросян С.С. // ХГС, 2005, №4, с. 533.
- [5] Атнарян О.С., Асратян Г.В., Элиазян Г.А., Паносян Г.А., Киноян Ф.С., Дарбинян Э.Г. // ХГС, 1989, №4, с. 497.
- [6] Arnold C.Jr., Thatcher D.N. // J. Org. Chem., 1969, v. 34, p. 1141.
- [7] Hopff H., Lippay M. // Macromol. chem., 1963, v. 66, p. 157.