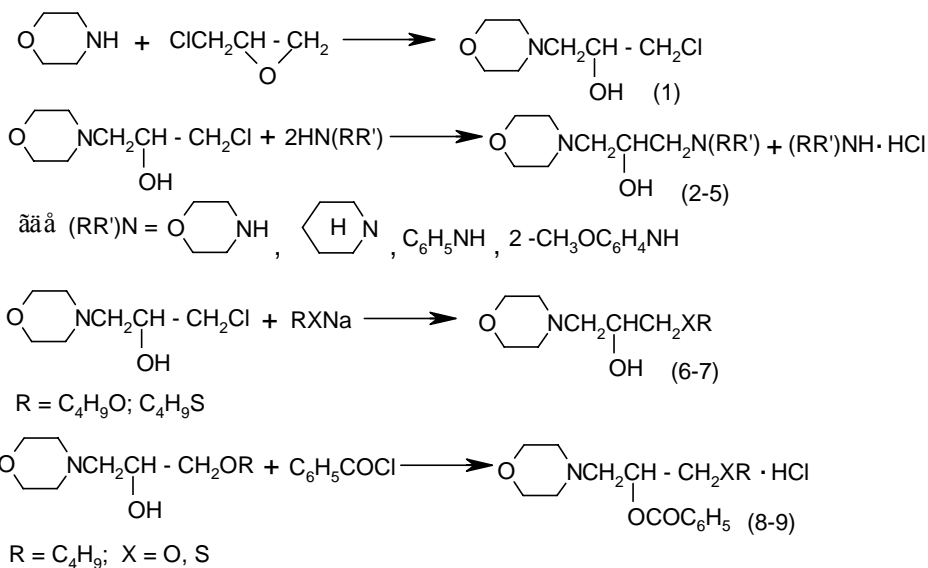


**1-МОРФОЛИНО-3-ХЛОР-2-ПРОПАНОЛ
И ЕГО РАЗЛИЧНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ**¹С.А.ГАМЗАЕВА, ²П.Ш.МАМЕДОВА, ¹Н.Д.САДЫХОВА,¹М.А.АХУНДОВА, ¹М.А.АЛЛАХВЕРДИЕВ¹Бакинский Государственный Университет²Институт химии присадок им. академика А.М.Кулиева

Взаимодействием 1,2-эпокси-3-хлорпропанола и морфолина был получен 1-морфолино-3-хлор-2-пропанол, который является ключевым соединением для синтеза морфолинсодержащих аминоспиртов. Был синтезирован ряд морфолинсодержащих аминоспиртов, их производных и изучена связь между их структурой и антимикробной активностью. При ацилировании бутокси- и бутилзамещенных аминоспиртов бензоилхлоридом были синтезированы и охарактеризованы соответствующие аминоэфир. В результате испытаний синтезированных соединений в качестве антимикробных присадок к маслам ДС-11 было выявлено, что они проявляют противогрибковую и фунгицидную активность и защищают масла ДС-11 от поражения микроорганизмами.

Аминоспирты и их производные, встречающиеся в природе, являются сильнодействующими, биологически активными веществами и играют большую роль в жизнедеятельности организмов. Установление структуры природных аминоспиртов и их производных открыло новые горизонты перед химиками. Так, в настоящее время сотни таких лекарственных препаратов применяются в медицинской практике. В литературе, в частности, патентах имеется обширный материал о применении аминоспиртов и их производных для фармакологических целей. Даже из грубой статистики, напечатанных в литературе данных по аминоспиртам и их производным, ясно, что около 70% работ посвящены использованию их в качестве потенциальных биологически активных соединений. С другой стороны, как известно, системы, содержащие морфолиновый фрагмент, являются потенциальными биологически активными соединениями. Различные производные являются противосудорожными и противотуберкулезными средствами, синтетическими наркотическими анальгетиками, транквилизаторами и благодаря этому некоторые из них широко применяются в медицинской практике. Например, офлоксацин, триоксазин, этмозин, декстроморамид и др. [1].

Учитывая вышеизложенное, нами была поставлена цель синтезировать ряд морфолинсодержащих аминоспиртов, их производных и изучить связь между их структурой и антимикробной (8-9) активностью. Синтез морфолинсодержащих аминоспиртов (2-7) и их аминоэфиров был осуществлен по нижеследующей схеме:



Ключевым соединением для синтеза морфолинсодержащих аминоспиртов (2-7) служит 1-морфолино-3-хлор-2-пропанол (1), который был получен при взаимодействии 1,2-эпокси-3-хлорпропана с морфолином при охлаждении [2].

Аминоспирты (2-5) были синтезированы взаимодействием 1-морфолино-3-хлор-2-пропанола (1) с двукратным избытком свежеперегнанных аминов. Обычно реакция между хлоргидрином (1) и аминами протекает в мягких условиях. По-видимому, легкость замещения хлора в молекуле 1-морфолино-3-хлор-2-пропанола (1) нуклеофильным реагентом связана с быстрым образованием реакционноспособного промежуточного продукта под влиянием соседней гидроксильной группы. С другой стороны, основность полученных аминоспиртов ниже, чем у взятых в реакцию аминов [3], вследствие чего выделяющийся хлористый водород быстро присоединяется к избыточному амину. Полученные аминоспирты при фильтровании очень легко отделялись от кристаллической хлористоводородной соли амина.

Аминоспирты (6-7) были синтезированы при взаимодействии 1-морфолино-3-хлор-2-пропанола (1) с бутилатом и бутилмеркаптидом натрия.

Морфолинсодержащие аминоэфиры (8-9) были синтезированы взаимодействием соответствующих оснований аминоспиртов (6-7) со свежеперегнанным хлористым бензоилом при охлаждении в среде сухого бензола. Реакция протекает гладко, сложные эфиры были выделены в виде гидрохлорида с высоким выходом. Физико-химические константы синтезированных соединений приведены в таблице.

Структуры синтезированных соединений доказаны ИК- и ^1H , ЯМР-спектроскопией, а чистота проверена методом тонкослойной хроматографии.

В жидких пленках ИК-спектров всех синтезированных аминоспиртов (1-7) обнаружена широкая полоса поглощения в области $3460\text{-}3420\text{ см}^{-1}$, которая относится к валентным колебаниям связанной вторичной гидроксильной группы. Однако, широкой полосы поглощения в ИК-спектре при $3360\text{-}3380\text{ см}^{-1}$, соответствующей первичным гидроксильным группам, не была обнаружена [3]. В спек-

трах (1-7) также имеется полоса поглощения в области 1125-1135 см^{-1} , относящаяся к колебаниям связи С-О вторичного гидроксила. Следует отметить, что полоса, характеризующая первичную гидроксильную группу, проявляется в области 1090 см^{-1} [3].

В ^1H ЯМР-спектре 1-морфолино-3-фениламино-2-пропанола (4) в самом сильном поле с центром химического сдвига в области 2,3-2,5 м.д. в виде мультиплета проявляются сигналы шести протонов $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ -фрагмента. Сигналы трех протонов CH_2NH -фрагмента проявляются в виде двух дублетов в областях 3,10 и 3,35 м.д. Сигналы четырех протонов в $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -фрагменте были обнаружены в виде триплета в области 3,58 м.д. Единственный протон метильной группы был обнаружен в области 4,05 м.д. Широкий дублет с центром химического сдвига в области 4,85 м.д. соответствует сигналу протона гидроксильной группы. В области 4,98 м.д. проявляется широкий синглет NH-групп. В самом слабом поле проявляются неэквивалентные ароматическому кольцу протоны в виде мультиплета в областях 6,52, 6,50, 7,00 м.д.

^1H ЯМР-спектры остальных соединений аналогичны рассмотренным спектрам. В ИК-спектрах гидрохлоридов аминокислот (8-9) обнаружена интенсивная полоса поглощения при 1735-1720 см^{-1} , относящаяся к валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ связи. Полоса поглощения в области 1615 и 1580 см^{-1} соответствует колебаниям ароматического кольца, в области 1270 см^{-1} – связи С-О, а в области 2550 см^{-1} – связи NH^+ .

В ЯМР ^1H спектре гидрохлорида 1-бутилтио-2-бензоилокси-3-морфолинопропана (9) в самом сильном поле при 0,85 м.д. расположен сигнал трех протонов метильной группы в виде синглета. В области 1-2,3 м.д. проявляются сигналы четырех протонов двух метиленовых групп в бутилтио-радикале. Две метиленовые группы, связанные с серой, были обнаружены в различных областях. Так, сигналы двух протонов метильной группы в бутилтио-радикале под влиянием соседней метиленовой группы проявляются в виде триплета в области 2,57 м.д. А сигналы двух протонов других метиленовых групп, связанных с метильным протоном, обнаружены в виде дублета в области 2,95 м.д. Три метиленовые группы, связанные с атомом азота, дают сигналы в области 3,0-3,9 м.д. Сигнал при 5,69 м.д. принадлежит метильному протону, который появляется в виде квинтета за счет взаимодействия с соседними метиленовыми протонами. В областях 7-8 м.д. расположены сигналы неэквивалентных ароматическому кольцу протонов. В самом низком поле – 12,10 м.д. появляется сигнал протона ^1NH группы, который уширен и лишен мультиплетной структуры вследствие квадрупольной релаксации ядер азота [5]. Отнесение сигналов подтверждается интегральной кривой. ЯМР-спектр другого гидрохлорида аминокислоты (8) подобен рассмотренным спектрам.

В результате испытаний синтезированных соединений в качестве анти-микробных присадок к маслам ДС-11 было выявлено, что они проявляют противогрибковую и фунгицидную активность и защищают масла ДС-11 от поражения микроорганизмами.

Экспериментальная часть

ИК-спектры были сняты на приборе Specord IR-75 в жидких пленках или в вазелиновом масле, ЯМР ^1H – на приборе Bruker-300 МГц системы AVANCE.

Тонкослойную хроматографию соединений проводили на пластинках Silufol UV-254, в качестве элюента использовали изопропиловый спирт и гексан (1:3). Антимикробные свойства соединений исследовались методом лунки на агаровой среде по ГОСТ 9.052-88 и ГОСТ 9.082-77. Для испытаний использовали широко распространенные в нефтепродуктах и являющиеся их агрессивными разрушителями чистые культуры следующих видов плесневых грибов: *Aspergillus niger*, *Cladosporium resinae*, *Penicillium chroosegenum*, *Chaetomium globosum*.

Указанные микроорганизмы выращивали при температуре $28 \pm 2^\circ\text{C}$ в специально установленном термостате с 90-100% влажностью: грибы – в течение 5-7 суток. В качестве питательной среды для грибов был использован сусло-агар (СА).

1-Морфолино-3-хлор-2-пропанол (1). К 8,7 г (0,1 моль) морфолина при охлаждении добавляют 10 мл воды. Реакционную смесь охлаждают до -5°C и по каплям добавляют 9,3 г (0,1 моль) охлажденного 1,2-эпокси-3-хлорпропана. Затем содержимое колбы при температуре $(-5)-0^\circ\text{C}$ перемешивают в течение 10 часов. Воду отгоняют в водяном насосе. Остаток перегоняют в вакуумном насосе. Получают 12,6 г 1-морфолино-3-хлор-2-пропанола. Выход составляет 70%. $T_{\text{кип.}} = 62-63^\circ\text{C}$ (5,2 мм). n_D^{20} 1,4995. $R_f = 0,48$.

1-Морфолино-3-фениламино-2-пропанол (4). К нагретому до 120°C 18,6 г (0,2 моль) анилина при перемешивании медленно прибавляют 8,9 г (0,05 моль) 1-морфолино-3-хлор-2-пропанола (1). При той же температуре реакционную смесь нагревают в течение 5 ч на масляной бане. После этого продукт реакции охлаждают и осадок промывают несколько раз сухим эфиром. Растворитель отгоняют и остаток перекристаллизовывают из этилового спирта. Получают 14 г 1-морфолино-3-фениламино-2-пропанола (4). Выход составляет 75%. $R_f = 0,45$. Найдено, %: С 66,28; Н 8,43; N 11,96. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 66,07; Н 8,63; N 11,85.

Аналогичным образом были синтезированы другие представители аминок спиртов (2-5), физико-химические константы которых представлены в таблице.

1-Бутилтио-3-морфолино-2-пропанол (6). 2,3 г (0,1 моль) натрия растворяют в 9 г (0,1 моль) бутилового меркаптана и после его полного растворения прибавляют по каплям 17,8 г (0,1 моль) 1-морфолино-3-хлор-2-пропанола (1). Реакционную смесь энергично перемешивают в течение 3 часов. По истечении этого времени отделяют жидкую фазу от выпавшего хлористого натра. Остаток перегоняют в вакууме. Получают 15 г 1-бутилтио-3-морфолино-2-пропанола (6). Выход составляет 65%. $T_{\text{кип.}} = 122-123^\circ\text{C}$ (0,5 мм). n_D^{20} 1,4997. $R_f = 0,65$. Найдено, %: С 56,91; Н 10,27; N 5,96; S 13,23. $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 56,61; Н 9,93; N 6,00; S 13,74.

Аналогичным путем было получено соединение (7), физико-химические константы которого приведены в таблице.

Гидрохлорид 1-бутилтио-2-бензоилокси-3-морфолинопропана (9). К раствору 4,6 г (0,02 моль) 1-бутилтио-3-морфолино-2-пропанола (7) в 20 мл безводного бензола при охлаждении по каплям прибавляют 5,6 г (0,04 моль) свежеперегнанного хлористого бензола. К полученному раствору добавляют 20 мл сухого ацетона. Выпавшие белые кристаллы гидрохлорида 1-бутилтио-2-бензоилокси-3-морфолинопропана (9) отфильтровывают и промывают 50 мл абсолютного эфира. Затем перекристаллизовывают из сухого ацетона. По-

лучают 6,7 г 1-бутилтио-2-бензоилокси-3-морфолинопропана (9). Выход составляет 90%. $T_{пл} = 95-96^{\circ}C$. $R_f = 0,57$. Найдено, %: С 57,61; Н 7,43; N 3,45; S 8,21. $C_{18}H_{27}NO_3S \cdot HCl$. Вычислено, %: С 57,82; Н 7,55; N 3,74; S 8,57.

Таблица

Выход, константы и данные элементного анализа морфолинсодержащих аминспиртов (1-9)

№	$T_{кпл}$ ($^{\circ}C$), p (мм.рт.ст)	Выход, %	n_D^{20}	R_f	Найдено, %				Формула	Вычислено, %			
					C	H	N	S		C	H	N	S
1	62-63 (5,2)	72	1,4995	0,48	46,59	7,97	7,65	-	$C_7H_{14}NO_2Cl$	46,80	7,85	7,80	-
2	80-81 (5,1)	80	1,4675	0,61	66,32	10,48	11,28	-	$C_7H_{13}NO$	66,11	10,30	11,01	-
3	175-176 (5,1)	78	1,4978	0,55	57,16	9,41	12,35	-	$C_{11}H_{22}N_2O_3$	57,37	9,63	12,17	-
4*	123-124	75	-	0,45	66,28	8,43	11,96	-	$C_{13}H_{20}N_2O_2$	66,07	8,63	11,85	-
5	210-211 (0,5)	78	1,5617	0,52	62,86	8,47	10,29	-	$C_{14}H_{22}N_2O_3$	63,14	8,33	10,52	-
6	117-118 (1,3)	69	1,4642	0,63	60,58	10,43	6,27	-	$C_{11}H_{23}NO_3$	60,79	10,66	6,45	-
7	122-123 (1,3)	65	1,4997	0,65	56,91	10,27	5,96	13,28	$C_{11}H_{23}NO_3S$	56,61	9,93	6,00	13,74
8	119-120	91	-	0,62	60,52	7,63	4,15	-	$C_{18}H_{27}NO_4 \cdot HCl$	60,41	7,89	3,91	-
9	95-96	90	-	0,57	57,61	7,43	3,45	8,21	$C_{18}H_{27}NO_3S \cdot HCl$	57,82	7,55	3,74	8,57

* Соединение 4 плавится при $123-124^{\circ}C$

Аналогичным образом было синтезировано соединение (8), физико-химические константы которого приведены в таблице.

Таким образом, нами были синтезированы морфолинсодержащие аминспирты и их аминоэфиры. Синтезированные соединения были испытаны как присадки к маслам ДС- 11. При этом было выявлено, что они проявляют противогрибковую и фунгицидную активность, а также защищают масла ДС -11 от поражения микроорганизмами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, т. 1, 2002, с.253-263, 385; т.2, с.295, 303, 362.
2. Дрюк В.Г., Карцев В.Г., Войцеховская М.А.. Оксираны – синтез и биологическая активность. М.: 1999, с. 260.
3. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.Б.. Органическая химия. М.: 2004, т. 3, с.282.
4. В.Гятаутис, М.Дашкявичене, И.Паулаускайте, А.Станишаускайте. // Химия гетероциклических соединений. 2005, № 4, с. 505.
5. Мадесклер М., Кудер П., Зайцев В.П., Зайцева Ю.В. // Химия гетероциклических соединений. 2004, № 10, с. 1518.

1-MORFOLİN-3-XLOR-2-PROPANOL VƏ ONUN MÜXTƏLİF TÖRƏMƏLƏRİ

S.A.HƏMZƏYEVA, P.Ş.MƏMMƏDOVA, N.D.SADIXOVA,
M.Ə.AXUNDOVA, M.Ə.ALLAHVERDİYEV

XÜLASƏ

1,2-Ерокси-3-хлорпропан ilə морфолинin qarşılıqlı təsirindən морфолинсaxlayan аминспиртlərin sintezi üçün ən əsas olan 1-морфолин-3-хлор-2-пропанол alınmışdır. Bir sıra морфолинсaxlayan аминспиртlər və onların төрəмələri sintez edilmiş, onların quruluşu və antimikrob aktivliyi arasında olan əlaqəsi öyrənilmişdir.

Natrium butilat və natrium butilmerkaptidin 1-морфолин-3-хлор-2-пропанол ilə reaksiyasından butoksi- və butiltiоөвəzli аминспиртlər alınmış və onların

benzilxlorid ilə asilləşməsindən müvafiq aminspirtlər sintez və xarakterizə edilmişdir.

Sintez edilmiş birləşmələrin DS-11 markalı yağlarına antimikrob aşqar kimi sınağı nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, onlar göbələyə qarşı və fungusid aktivlik göstərərək DS-11 markalı yağlarını mikroorqanizmlərdən müdafiəsi üçün çox yararlı aşqar kimi tətbiq edilə bilər.

1-MORPHOLINO-3-CHLORO-PROPANOLE AND ITS DIFFERENT DERIVATIVES

**S.A.GAMZAYEVA, P.Sh.MAMEDOVA, N.D.SADIGHOVA,
M.A.AKHUNDOVA, M.A.ALLAKHVERDIYEV**

SUMMARY

From the interaction between 1,2-epoxy-3-chloropropanole and morpholine has been obtained the 1-morpholino-3-chloro-propanole, which is a key compound for the synthesis of morpholinocontained aminoalcohols. The range of morpholinocontained aminoalcohols and their derivatives has been synthesized and has been studied the connection their structure and antimicrobial activity.

From reaction of butylate and butylmercaptide have been received the butoxy- and butylsubstituted aminoalcohols. During acylation by benzene chloride the corresponding aminoethers have been synthesized and characterized. During investigations of synthesized compounds as antimicrobial additives to the DS-11 oils have been detected that they have antifungal and fungicidal activity and protected DS-11 oils from affection by microorganisms.