

3-甲基-5-苯基-2-芳基-2-吗啉醇盐酸盐的合成

肖新荣¹,何军¹,胡艾希²,祝良勇¹,陈孟辉¹ (1.南华大学化学化工学院,湖南 衡阳 421001; 2.湖南大学化学化工学院,长沙 410082)

摘要:目的 合成 3-甲基-5-苯基-2-芳基-2-吗啉醇盐酸盐。方法 以安非他酮在人体内的活性代谢物羟基安非他酮为先导化合物,利用化合物 2-苯基-2-氨基-1-乙醇与 2-溴-3-氯苯丙酮, 2-溴苯丙酮, 6-甲氧基-2-(2-溴丙酰基)萘反应,合成了吗啉环上 5 位含苯基的新型吗啉醇类化合物 3-甲基-5-苯基-2-(3-氯苯基)-2-吗啉醇, 3-甲基-2,5-二苯基-2-吗啉醇, 3-甲基-5-苯基-2-(6-甲氧基-2-萘基)-2-吗啉醇,经氯化氢酸化后得到其盐酸盐。结果 总收率分别为 72.5%, 78.6%, 68.4%,目标化合物结构经 IR, ¹H-NMR, MS 确证。结论 本法合成 2-芳基-2-吗啉醇类化合物反应时间短,溶剂无毒性,具有较高的应用价值,为开发新的 2-芳基-2-吗啉醇类抗抑郁症药物提供了一条新的合成工艺。

关键词: 2-苯基-2-氨基-1-乙醇;吗啉醇;合成

中图分类号: TQ460.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-7693(2006)06-0461-03

基金项目:湖南省科技计划资助项目(04SK3053-3)

作者简介:肖新荣 男,42岁,副教授,从事药物中间体及药物的合成。

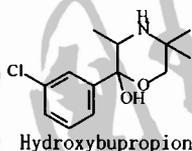
Synthesis of 2-Aryl-3-methyl-5-phenyl-2-morpholinol hydrochloride

XIAO Xin-rong¹, HE Jun¹, HU Ai-xi², ZHU Liang-yong¹, CHEN Meng-hui¹ (1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Nanhua University, Hengyang 421001, China; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize 2-Aryl-3-methyl-5-phenyl-2-morpholinol hydrochloride. **METHODS** 2-Aryl-3-methyl-5-phenyl-2-morpholinol were synthesized via the reactions of 2-amino-2-phenyl-1-alcohol with 2-bromo-3-chloropropiophenone, 2-bromopropiophenone, 6-methoxy-2-(2-Bromopropionyl) naphthalene, 2-Aryl-3-methyl-5-phenyl-2-morpholinol reacted with hydrochloride to obtain the hydrochloride salts; **RESULTS** The total yield amounted to 72.5%, 78.6%, 68.4%, respectively, the structures of target compounds were confirmed by IR, ¹H-NMR, MS spectra. **CONCLUSION** The synthesis method of 2-aryl-2-morpholinol in the article have advantages of shortening reaction time, low-toxicity. And it provide a new synthesis method for developing new antidepressant drugs of 2-aryl-2-morpholinol.

KEY WORDS: 2-amino-2-phenyl-1-alcohol; morpholinol; synthesis

羟基安非他酮 (hydroxybupropion) 属 2-芳基-2-吗啉醇类化合物, 是安非他酮在体内的主要活性代谢物^[1]。安非他酮 (bupropion) 在美国作为抗抑郁症常用治疗药物上市。1997年又获美国 FDA 批准用于戒烟药。Kelley 等^[2]发现 2-芳基-2-吗啉醇类化合物 3,5-二甲基-2-(3',5'-二氯苯基)-2-吗啉醇具有选择性去甲肾上腺素再吸收的阻断作用, 因而具有较好的抗抑郁药活性, 有望成为一种新型的抗抑郁症药物。2-芳基-2-吗啉醇类化合物其结构和作用机制与经典的三环类抗抑郁症药物不同。因此, 以羟基安非他酮为先导化合物, 合成新的 2-芳基-2-吗啉醇类化合物, 对开发新型抗抑郁症药物具有重要意义。



笔者以芳基烷基酮为起始反应物, 用溴化铜为溴化剂合成 2-溴代芳基烷基酮, 其与外消旋化合物 2-苯基-2-氨基-1-乙醇反应, 首次合成出吗啉环 5 位上含苯基的新型 2-芳基-2-吗啉醇类化合物, 再经氯化氢酸化后得到其盐酸盐, 合成路线见图 1。

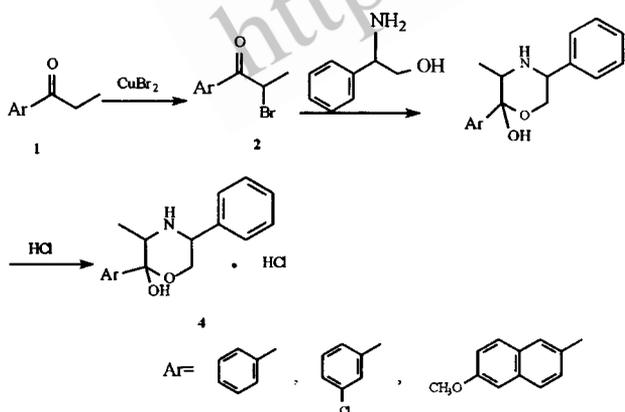


图 1 3-甲基-5-苯基-2-芳基-2-吗啉醇盐酸盐的合成

Fig 1 Synthesis of 2-Aryl-3-methyl-5-phenyl-2-morpholinol hydrochloride

1 实验仪器

X-4 数字显示显微熔点测定仪; VARIAN INOVA-400 核磁共振仪, ¹H 的核磁共振频率为 400MHz, TMS 为内标; LCQ-Advantage 液质联用仪, AVATAR360FT 红外光谱仪, KBr 压片。

1.2 2-溴代芳基烷基酮 (2) 的合成

在装有回流冷凝管、温度计、电动搅拌器和 HBr 气体吸收装置的三口烧瓶中, 加入 0.1 mol 的芳基烷基酮, 0.2 mol 溴化铜, 75 mL 乙酸乙酯和 75 mL 的三氯甲烷。加热回流反应 20 min 后, 加入 20 mL 无水乙醇, 继续加热搅拌 3 h, 停止反应后, 趁热过滤, 用二氯甲烷洗滤饼, 回收溴化亚铜, 滤液和洗涤液合并, 用稀盐酸洗涤至水层清亮为止, 分出有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏, 回收溶剂, 干燥, 得 2, 其 IR, ¹H-NMR, MS 数据如下。

1-(3-氯苯基)-2-溴丙酮 (2a): 黄色液体, 收率 92.5%, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.76 (d, 3H, CH₃), 5.22 (q, 1H, CHBr), 7.41-8.02 (m, 4H, ArH), MS m/z: 248 (M+1), 139 (基峰), 111, 175。

1-苯基-2-溴丙酮 (2b): 浅黄色液体, 收率 93.8%, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.88 (d, 3H, CH₃), 5.25 (t, 1H, CHBr), 7.50-8.1 (m, 5H, ArH), MS m/z: 212 (M+), 77, 51。

1-(6-甲氧基-2-萘基)-2-溴丙酮 (2c): 灰白色固体, mp: 79-81°C, 收率 90.6%, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.95 (d, 3H, CH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 5.41 (q, 1H, CHBr), 7.12-8.48 (m, 6H, ArH). IR (KBr) ν_{cm⁻¹}: 3020, 2929, 1678, 1618, 1508, 1481, 1275, 1027, 525. MS m/z: 294 (M+1), 293, 263。

1.3 3-甲基-5-苯基-2-芳基-2-吗啉醇盐酸盐 (4) 的合成

向带搅拌装置、冷凝回流管和温度计的 250 mL 四口烧瓶内加入 0.04 mol 2-苯基-2-氨基-1-乙醇、15 mL NMP (非质子极性溶剂), 搅拌溶解均匀, 加入 0.01 mol 2-溴芳基烷基酮, 控温 50~60°C 反应 1 h。反应结束后, 加入 30 mL 水, 30 mL 乙醚, 搅拌 5 min, 分液, 水层用 (15 mL × 3) 乙醚提取后与有机层合并, 有机层用 (10 mL × 3) 水洗涤, 洗涤液用 (10 mL × 2) 乙醚提取后, 并入有机层, 无水硫酸钠干燥 24 h。滤去硫酸

钠,滤液于冰浴中冷却,搅拌,慢慢通入干燥的 HCl 气体呈酸性,析出浅黄色固体,过滤,丙酮洗涤,真空干燥得白色固体 4,其 IR, ¹H-NMR, MS 数据如下。

3-甲基-5-苯基-2-(3-氯苯基)-2-吗啉醇盐酸盐 (4a): mp: 189-191 °C 收率 78.4%, ¹H-NMR (CD₃SOCD₃) δ: 1.075 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 3.668 (q, 1H, 吗啉环 3-H), 3.718 (m, 1H, 吗啉环 5-H), 4.227 (m, 2H, 吗啉环 6-H); 7.387-7.677 (m, 9H, C₆H₅, C₆H₄Cl); 7.828 (s, 1H, OH); 8.973 (br, 1H, NH)。

10.478 (br, 1H, HCl); IR (KBr) ν_{cm⁻¹}: 3168, 2968, 2708, 1607, 1564, 1484, 1391, 1268, 1089, 1058 cm⁻¹; ESI-MS *m/z* 305 (M⁺ + 2-HCl); 304 (M⁺ + 1-HCl); 286 (M⁺ + 1-H₂O-HCl)。

3-甲基-2,5-二苯基-2-吗啉醇盐酸盐 (4b): mp: 186-188 °C, 收率 83.7%, ¹H-NMR (CD₃SOCD₃) δ: 0.988 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃); 3.314 (q, 1H, 吗啉环 3-H); 3.456 (m, 1H, 吗啉环 5-H); 3.791-3.918 (m, 2H, 吗啉环 6-H), 7.214 ~ 7.634 (m, 10H, C₆H₅); 7.798 (s, 1H, OH) 8.312 (br, 1H, NH), 10.156 (br, 1H, HCl); IR (KBr) ν_{cm⁻¹}: 3254, 2982, 2764, 2453, 1576, 1534, 1455, 1385, 1286, 1098, 1065; ESI-MS *m/z* 271 (M⁺ + 2-HCl); 270 (M⁺ + 1-HCl), 252 (M⁺ + 1-HCl-H₂O)。

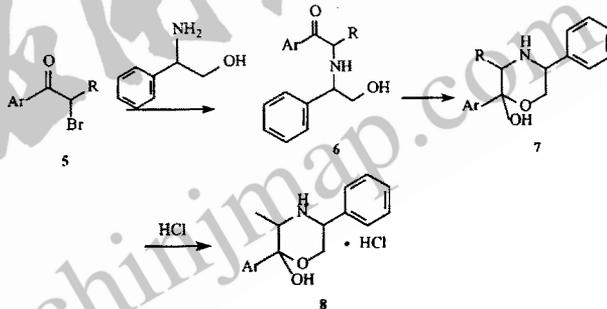
3-甲基-5-苯基-2-(6-甲氧基-2-萘基)-2-吗啉醇盐酸盐 (4c): 207-209 °C 收率 75.5%, ¹H-NMR (CD₃SOCD₃) δ: 1.102 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃); 3.683-3.876 (m, 2H, 吗啉环 3,5-H); 4.143-4.439 (m, 6H, 吗啉环 6-H, OCH₃), 7.367-7.945 (m, 11H, C₁₀H₆, C₆H₅); 8.085 (s, 1H, OH); 9.351, 10.443 (br, d, 2H, NH, HCl); IR (KBr) ν_{cm⁻¹}: 3184, 2984, 2740, 2404, 1621, 1609, 1547, 1483, 1438, 1385, 1295, 1087, 1007, 855, 809, 754. ESI-MS *m/z* 351 (M⁺ + 2-HCl); 350 (M⁺ + 1-HCl), 332 (M⁺ + 1-HCl-H₂O)。

3 结果与讨论

α-溴代芳基烷基酮的胺化反应,属于亲核取代反应,反应体系的溶剂对反应活性影响较大,Meta 等^[3]在乙腈溶液中室温下进行 α-溴代芳基烷基酮的胺化,环合反应,需反应数天才制得 2-芳基-2-吗啉醇。Asselin 等^[4]则以苯为溶剂,于

80 °C 下进行 α-溴代芳基烷基酮的胺化,环合反应,需反应 20 h 制得 2-芳基-2-吗啉醇。本实验选择 NMP 非质子极性溶剂反应体系,在常温下仅反应 1 h,胺化产物的收率达到 80%。

α-溴代芳基烷基酮与 2-苯基-2-氨基-1-乙醇反应首先生成非环中间体 (6), (6) 经过环合反应形成化合物 (7)。(7) 是碱性化合物,通入干燥的 HCl 气体酸化后生成目标化合物 (8),酸化有利于目标化合物 (8) 的生成。在酸化通入干燥的 HCl 气体过程中, HCl 气体不能太过量,酸化必需在低温下进行,否则很容易发生氧化降解而产生各种杂质化合物。



环状化合物,目标化合物 (8) 的红外光谱没有出现羰基的特征峰, 2400 ~ 3000 cm⁻¹ 区域出现铵盐的 N⁺-H 特征峰。质谱数据与目标化合物相符, ESI-MS (*m/z*) 出现 (M⁺ + 2-HCl); (M⁺ + 1-HCl), (M⁺ + 1-HCl-H₂O) 特征峰。

参考文献

- [1] SOROKO F E, METHTA N B, MAXWELL R A, *et al.* J Pharm Pharmacol, 1977, 29: 767.
- [2] KELLEY J L, MUSSO D L, BOSWELL G E. Heterocyclic pharmaceutical compounds and use: US, 5104870 [P]. 1992-04-14.
- [3] META N M, SMYSER T S. Heterocyclic pharmaceutical compounds preparations and use: EP, 0170430 [P]. 1986-02-05.
- [4] ASSELIN A A, HUMBER Le G. 2-Morpholinol derivatives: US, 4044131 [P]. 1977-08-23.