



дуальности вещества проводили с помощью ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системе бутанол – этанол – уксусная кислота – вода (8:2:1:3), проявитель — пары йода.

**4-Фторфенилбензил кетон (I)** получен по методу [2].

**$\alpha$ -Фенил- $\beta$ -морфолино-4-фторпропиофенон (II)** получен по методу [3].

**Гидрохлориды 1-(4-фторфенил)-1-алкил-2-фенил-3-морфолинопропан-1-олы (IVa – з).**

Общая методика. К реактиву Гриньяра, приготовленному из 2,4 г (0,1 моль) магния и 0,11 моль алкилгалогенида в 50 мл абсолютного эфира, прикапывали (0,01 моль)  $\alpha$ -фенил- $\beta$ -морфолино-4-фторпропиофенона в 30 мл абсолютного эфира. Содержимое колбы нагревали на водяной бане в течение 5 ч. Затем при охлаждении медленно прикапывали 10 мл воды. Эфирный слой сливали, остаток промывали эфиром (2 × 20 мл). Объединенные эфирные вытяжки сушили над безводным карбонатом натрия. Отгоняли эфир. Полученные продукты — 1-(4-фторфенил)-1-алкил-2-фенил-3-морфолинопропан-1-олы (III) — густые масла. Затем к эфирному раствору последних медленно прикапывали эфирный раствор хлористого водорода. Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из абсолютного ацетона (табл. 1).

**Гидрохлорид 3-(4-фторфенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилпентан-3-ола (IVa).** Выход 70 %, т. пл. 233 – 235 °С,  $R_f$  0,64. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3290 (СОН). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0,69 (т, 3H, J 7,3,  $\text{CH}_3$ ); 1,48 (дк, 2H,  $J_1$  11,2,  $J_2$  7,3,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,62 (м, 1H), 3,00 – 3,13 (м, 3H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,43 (д, 1H, J = 11,5); 3,70 (д, 1H, J 12,6); 3,81 – 4,09 (м, 5H,  $\text{CHCH}_2$  и  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 5,14 (ш, 1H, OH); 6,85 (м, 2H) и 6,99 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 6,89 (м, 2H) и 7,12 – 7,17 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 12,00 (ш, 1H, HCl).  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FNO}_2 \times \text{HCl}$ .

**Гидрохлорид 3-(4-фторфенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилгексан-3-ола (IVб).** Выход 76 %, т. пл., 215 – 217 °С,  $R_f$  0,65. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3366 (СОН). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3,02 (м, 2H), 3,14 (м, 1H), 3,70 (м, 1H  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,80 – 4,08 (м, 5H)  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ , CH; 2,63 (м, 1H), 3,43 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 5,20 (ш, OH); 6,84 (м, 2H), 6,98 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$ ); 6,89 (м, 2H), 7,13 – 7,17 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 11,96 (ш, HCl); 0,84 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0,84 (м, 1H) и 1,40 (м, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,90 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ).  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_2 \times \text{HCl}$ .

**Гидрохлорид 3-(4-фторфенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилгептан-3-ола (IVв).**

Выход 77 %, т. пл. 208 – 210 °С,  $R_f$  0,65. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3370 (СОН). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3,02 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 3,70 (м, 1H)  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ; 3,80 – 4,08 (м, 5H)  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ , CH; 2,62 (м, 1H), 3,43 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 5,20 (ш, OH); 6,84 (м, 2H), 6,97 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$ ); 6,88 (м, 2H), 7,13 – 7,17 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 12,01 (ш, HCl); 0,83 (т, 3H, J 6,6,  $\text{CH}_3$ ), 0,78 (м, 1H) и 1,13 – 1,45 (м, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,92 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FNO}_2 \times \text{HCl}$ .

**Гидрохлорид 3-(4-фторфенил)-5-метил-1-морфолин-4-ил-2-фенилгексан-3-ол (IVг).** Выход 76 %, т. пл. 200 – 202 °С,  $R_f$  0,62. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3400

(СОН). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0,62 (д, 3H, J 6,7,  $\text{CH}_3$ ), 0,93 (д, 3H, J 6,7,  $\text{CH}_3$ ), 1,47 (м, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,87 (дд, 1H,  $J_1$  14,4,  $J_2$  6,7) и 1,92 (дд, 1H,  $J_1$  14,4,  $J_2$  5,2,  $\text{CH}_2$ ), 2,64 (м, 1H), 2,89 – 3,13 (м, 3H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,45 (д, 1H, J 12,0,  $\text{CH}_2$ ), 5,69 – 3,91 (м, 4H) и 3,96 – 4,08 (м, 2H,  $\text{CHCH}_2$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 5,24 (ш, 1H, OH); 6,81 – 6,88 (м, 4H), 6,98 (м, 2H) и 7,14 – 7,18 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 11,86 (ш, 1H, HCl).  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FNO}_2 \times \text{HCl}$ .

**Гидрохлорид 3-(4-фторфенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилоктан-3-ола (IVд).** Выход 56 %, т. пл. 203 – 205 °С,  $R_f$  0,64. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3380 (СОН). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3,03 (м, 2H), 3,10 (м, 1H), 3,71 (м, 1H)  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ; 3,80 – 4,08 (м, 5H)  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ , CH; 2,62 (м, 1H), 3,43 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 5,18 (ш, OH); 6,84 (м, 2H), 6,96 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$ ); 6,88 (м, 2H), 7,13 – 7,18 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 12,01 (ш, HCl); 0,79 (д, 3H, J 6,6,  $\text{CH}_3$ ), 0,86 (д, 3H, J 6,6,  $\text{CH}_3$ ), 1,46 (н, 1H, J 6,6, CH); 0,65 (м, 1H) и 1,30 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 1,92 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FNO}_2 \times \text{HCl}$ .

**Гидрохлорид 3-(4-фторфенил)-6-метил-1-морфолин-4-ил-2-фенилгептан-3-ол (IVе).** Выход 62 %, т. пл. 205 – 207 °С,  $R_f$  0,63. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3390 (СОН). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0,65 (м, 1H) и 1,29 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 0,78 (д, 3H, J 6,6,  $\text{CH}_3$ ), 0,85 (д, 3H, J 6,6,  $\text{CH}_3$ ), 1,45 (м, 1H, J 6,6,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,92 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,65 (м, 1H), 2,95 – 3,18 (м, 3H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3,42 (д, 1H, J 11,5), 3,67 – 4,10 (м, 6H,  $\text{CHCH}_2$  и  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 5,17 (ш, 1H, OH); 6,84 (м, 2H) и 6,96 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 6,88 (м, 2H) и 7,13 – 7,17 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 11,82 (ш, 1H, HCl).  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FNO}_2 \times \text{HCl}$ .

**Гидрохлорид 3-(4-фторфенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилнонан-3-ола (IVж).** Выход 65 %, т. пл. 195 – 197 °С,  $R_f$  0,65. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3385 (СОН). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3,01 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 3,70 (м, 1H)  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ; 3,80 – 4,08 (м, 5H),  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ , CH; 2,62 (м, 1H), 3,43 (м, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 5,16 (ш, OH); 6,84 (м, 2H), 6,97 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$ ); 6,88 (м, 2H), 7,13 – 7,17 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 12,00 (ш, HCl); 0,84 (т, 3H, J 6,8,  $\text{CH}_3$ ), 0,77 (м, 1H), 1,13 – 1,28 (м, 6H) и 1,38 (м, 1H,  $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ), 1,90 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{FNO}_2 \times \text{HCl}$ .

**Гидрохлорид 3-(4-фторфенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилдекан-3-ол (IVз).** Выход 60 %, т. пл. 185 – 187 °С,  $R_f$  0,65. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3410 (СОН). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0,77 (м, 1H) и 1,38 (м, 1H,

**Антиоксидантная активность новых соединений IVa – з из ряда 1-(4-фторфенил)-1-алкил-2-фенил-3-морфолинопропан-1-олов**

Соединение	АОА соединений IVa – з, эквивалентная активность Тролокса, нмоль
БГТ	1,643 ± 0,054
IVa	0,958 ± 0,082
IVб	0,287 ± 0,088
IVв	0,497 ± 0,044
IVг	0,474 ± 0,026
IVд	0,847 ± 0,072
IVе	0,805 ± 0,085
IVж	1,773 ± 0,035
IVз	1,000 ± 0,102

CH<sub>2</sub>); 0,84 (т, 3H, J 6,8, CH<sub>3</sub>); 1,14 – 1,28 (м, 8H, 4CH<sub>2</sub>); 1,90 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 2, 63 (м, 1H), 2,95 – 3,05 (м, 2H) и 3,13 (м, 1H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3,42 (д, 1H, J 11,9), 3,70 (д, 1H, J 12,5), 3,79 – 4,07 (м, 5H, CHCH<sub>2</sub>N и O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 5,17 (ш, 1H, OH); 6,84 (м, 2H) и 6,97 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,88 (м, 2H) и 7,13 – 7,17 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 11,96 (ш, 1H, HCl). C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>FNO<sub>2</sub> × HCl.

#### Экспериментальная оценка АОА (*in vitro*)

Для измерения АОА гидрохлоридов 1-(4-фторфенил)-1-алкил-2-фенил-3-морфолинпропан-1-олов (IVa – з) в нашей работе использован фотохемилюминесцентный метод анализа (*in vitro*). Исследования проводили на приборе “PHOTOSHEM” компании Analytic Jena AG (Германия) с применением ACL-кита, предназначенного для определения АОА жирорастворимых соединений. Данный метод сочетает в себе очень быструю фотохимическую активацию образования радикалов с высокочувствительным люминометрическим детектированием: свободные радикалы регистрируются по их реакции с хемилюминесцентным веществом за счет измерения излучаемого света. В присутствии соединений, действующих как “ловушки радикалов”, происходит подавление интенсивности фотохемилюминесценции. АОА изучаемых веществ представляется в эквивалентных единицах концентрации Тролокса в наномолях, производящей равнозначное ингибирование фотохемилюминесценции [6].

При проведении тестирования на анализаторе “PHOTOSHEM” было выявлено, что только в условиях присутствия в реакционной среде 10 наномоль количества вещества активность изучаемых соединений IVa – з находилась в диапазоне измеряемости и могла быть сравнима с активностью Тролокса. В качестве контрольного препарата был выбран итрей-бутил гидрокситолуол (БГТ), активность которого в подавлении фотохемилюминесценции также испытывалась при 10 наномоль количества вещества.

Для получения достоверного результата определение АОА каждого образца производных 1-(4-фторфенил)-1-алкил-2-фенил-3-морфолинпропан-1-олов

проводили не менее 3 раз. Статистическую обработку полученных результатов проводили на основе вычисления среднего арифметического значения и стандартной ошибки.

#### Результаты и их обсуждение

Результаты исследования АОА соединений IVa-з приведены в таблице.

Согласно полученным данным, выраженное подавление фотоиндуцированного сигнала было зарегистрировано в случае гидрохлорида 3-(4-фторфенил)-3-(2-метоксифенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилпропан-3-ола (IVж). АОА этого соединения была эквивалентна активности 1,773 ± 0,035 наномоль Тролокса при том, что АОА 10 наномоль БГТ была равнозначна активности 1,643 ± 0,054 нмоль Тролокса. Существенный антиоксидантный эффект проявляли также соединения IVa, IVд, IVе и IVз. По данному методу исследования антиоксидантные свойства соединений IVб, IVв и IVг оценены как весьма слабые. Можно заметить, что, начиная с соединения IVб, при удлинении алкильной цепи, т.е. при переходе от пропокси- к гексилоксирадикалу, антиоксидантная активность новых третичных аминок спиртов повышается. Однако далее у гептилоксипроизводного АОА начинает снижаться.

Таким образом, можно заключить, что гидрохлориды 1-(4-фторфенил)-1-алкил-2-фенил-3-морфолинпропан-1-олов (IVa – з) могут проявлять антиоксидантную активность, выраженность которой зависит от длины алкильной цепи в *para*-положении бензольного кольца.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2007)
2. Г. А. Геворгян, А. У. Исаханян, О. А. Папоян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(3), 45 (2003).
3. Н. К. Гаспарян, А. У. Исаханян, Г. А. Геворгян, Г. А. Паносян, *Хим. журн. Армении*, **56**(4), 58 (2003).
4. А. У. Исаханян, *Хим. журн. Армении*, **58**(3), 94 (2005).
5. Г. А. Геворгян, *Хим. журн. Армении*, **59**(4), 137 (2006).
6. I. N. Popov, G. Lewin, *J. Biochem. Biophys. Methods.*, **31**(1 – 2), 1 – 8 (1996).

Поступила 18.05.10

### SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF HYDROCHLORIDES OF 1-(4-FLUOROPHENYL)-L-ALKYL-2-PHENYL-3-MORFOLYNOPROPAN-1-OLS

A. U. Isakhanyan<sup>1</sup>, G. A. Gevorgyan<sup>1\*</sup>, N. Z. Akobyan<sup>1</sup>, M. H. Malakyan<sup>2</sup>, L. A. Vardevanyan<sup>2</sup>, S. A. Badjinyan<sup>2\*\*</sup>, and G. A. Panosyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mndjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan 0014, Armenia;

<sup>2</sup> Scientific Center of Radiation Medicine and Burns, Ministry of Public Health of Armenia, Yerevan 0048, Armenia;

<sup>3</sup> Molecular Structure Research Center, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan 0014, Armenia;

e-mail: \* gylgev@gmail.com; \*\* bsergeifeweb.am;

The reactions of 4-fluorophenyl-β-morpholinopropiophenones with various Grignard reagents in the medium of absolute ether were used to synthesize a series of new tertiary alcohols, 1-(4-fluorophenyl)-1-alkyl-2-phenyl-3-morpholinopropane-1-ols, that can be regarded as trihexylphenidyl (cyclodol) analogs. With the help of the photochemiluminescence method of analysis, the antioxidant properties of the synthesized compounds obtained were studied. It is established that the synthesized compounds exhibit antioxidant activity, the intensity of which depends on the length of alkyl chain in *para*-position in benzene ring.

**Key words:** Antioxidant activity, trihexylphenidyl (cyclodol) analogs, Grignard reagent, tertiary alcohols