

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

ДК 547.233+547.59

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФЕНИЛЦИКЛОПЕНТИЛМЕТИЛЗАМЕ-
ЩЕННЫХ АМИНОПРОПАДИОЛОВ

А. А. АГЕКЯН, Г. Г. МКРЯН, Т. Г. ГУКАСЯН, А. С. ЦАТИНЯН, Э. А. ШИРИНЯН,
Т. О. АСАТРЯН, К. Ж. МАРКАРЯН, А. В. ГРИГОРЯН и Э. А. МАРКАРЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
Факс: (28-83-37) E-mail: avagal@mail.ru

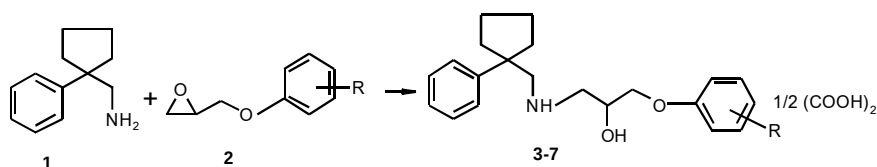
Поступило 2 XII 2009

Взаимодействием фенилциклопентилметиламина с замещенными 2-феноксиметилоксиранами синтезированы соответствующие N-фенилциклопентилметилзамещенные пропандиоламины. На основе 1-фенилциклопентил-1-метанола получено O-фенилциклопентилметилзамещенное производное. Изучена биологическая активность синтезированных соединений.

Библ. ссылок 10.

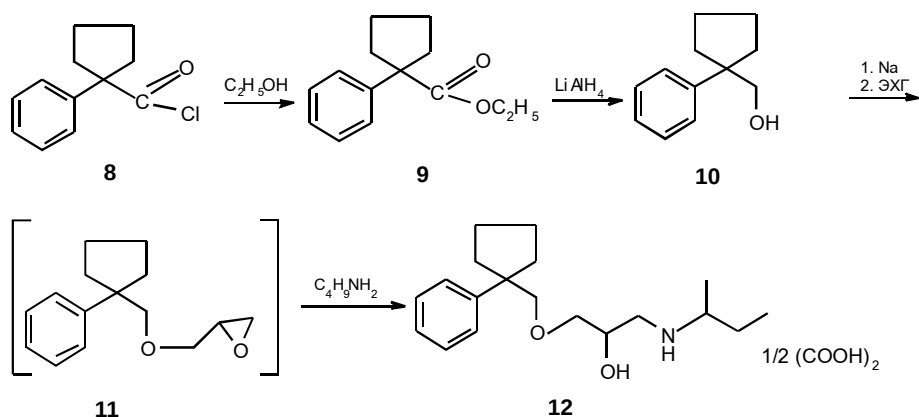
Производные пропандиоламинов как биологически активные вещества известны давно [1,2], однако интерес к подобным структурам не ослабевал. Исследования в этой области продолжаются, не теряя актуальности по сегодняшний день [3].

В продолжение поиска биологически активных веществ среди производных пропандиоламинов [4] в настоящей статье описан синтез замещенных феноксипропаноламинов **3-7**, в которых фенилциклопентилметиловым фрагментом замещена аминогруппа, и соединения **12**, в котором тот же фрагмент связан с аминопропанолом посредством атома кислорода.



3. R=H, 4. R=opmo-Cl, 5. R=napa-Cl, 6. R=opmo-C₃HO, 7. R= napa-C₃H

В первом случае исходным соединением служил фенилциклопентилметиламин (**1**) [5]. Реакцией последнего с различными замещенными по бензольному кольцу оксиранами **2** в результате раскрытия эпоксидного цикла получены N-фенилциклопентилметилпропандиолы **3-7**. Для синтеза O-замещенного производного **12** исходным соединением служил хлорангидрид фенилциклопентанкарбоновой кислоты (**8**) [6], конденсацией которого с этиловым спиртом в среде пиридина получен эфир.



Восстановлением **9** алюмогидридом лития синтезирован 1-(фенилциклопентил)метанол (**10**), переведенный в O-Na-производное. Реакцией последнего с эпихлоргидрином (ЭХГ) получено эпоксидное соединение **11**, введенное без выделения в реакцию со вторбутиламином. В результате выделен O-фенилциклопентилметилзамещенный пропандиоламин **12**, представляющий собой, по данным ЯМР¹H спектра, смесь двух диастереоизомеров в соотношении 1:1.

Строение соединений подтверждено данными ИК- и ЯМР¹H спектрами, чистота – хроматографически.

С целью изучения биологических свойств синтезированные соединения переведены в оксалаты.

В *in vivo* экспериментах исследовались свойства синтезированных соединений воздействовать на адренорецепторные структуры сердца и сосудов (β_1 - и β_2 -адреноблолирующие свойства), а также изменять поведенческие реакции крыс при моделировании стрессорной ситуации [7-9]. В *in vitro* опытах на семявыносящем потоке крыс изучались симпатолитические и адренопозитивные свойства соединений [7].

Выявлено, что все соединения обладают той или иной биологической активностью. Так, у соединений **3** и **7** выявлено сильно выраженное (до 90%) кратковременное симпатолитическое действие, сопровождающееся значительным адреномиметическим действием, а внутривенное введение соединения **6** в дозе 5 мг/кг приводит к 50% блокаде β_2 -адренорецепторов сосудов.

Изучено действие соединений на поведенческие реакции животных – продолжительность периодов неподвижности (депрессия поведения) и различных видов мышечной активности (исследовательское поведение), в условиях плавательного стресса. Было показано, что соединения **4** и **5**, как при внутрибрюшинном введении (25-50 мг/кг), так и при их введении внутрь (per os), почти в два раза увеличивали периоды исследовательского поведения животных, что указывает на перспективность изучения подобных соединений в качестве корректоров поведенческих реакций при депрессивных состояниях и экстремальных условиях.

Изучено также действие синтезированных соединений на хлоридкальциевой и аконитиновой моделях аритмии у белых крыс обоего пола массой 180-220 г [10]. Эксперименты показали, что соединения почти не влияли на аконитиновую аритмию, а на хлоридкальциевой модели значительную антиаритмическую активность проявили соединения **3** и **6**. Они предупреждали гибель животных от фибрилляции желудочков сердца в 100 и 83,3% опытов, соответственно.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР¹H сняты на приборе “Varian Mercury-300” с рабочей частотой 300 МГц в DMSO-d₆, внутренний стандарт – ТМС. ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле. ТСХ проведена на пластине “Silufol UV-254” в системе бутанол–уксусная кислота–вода (5:3:3): проявитель – пары йода.

Общая методика получения оксалатов замещенных пропандиоламинов 3-7. Смесь 3.5 г (0.02 моля) амина **1**, 0.022 моля замещенного 2-феноксиметилоксирана **2** и 2-3 капель H₂O в 50 мл изопропилового спирта кипятят 20 ч. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в 50 мл разбавленной HCl и экстрагируют избыток эпоксида бензолом (2(30 мл)). Кислый раствор подщелачивают 10% NaOH и экстрагируют бензолом (3(50 мл)). Экстракт промывают H₂O, сушат Na₂SO₄ и отгоняют растворитель. Остаток растворяют в эфире, и действием эфирного раствора сухой щавелевой кислоты получают оксалат.

Оксалат 1-[(1-фенилциклопентил)метиламино]-3-феноксипропан-2-ола(3). Выход 41%, т. пл. 166-167°C (спирт-ацетон, 1:2). R_f 0.56. Найдено, %: С 71.55; Н 7.62; N 3.90. C₂₁H₂₇NO₂·1/2(COOH)₂. Вычислено, %: С 71.35; Н 7.57; N 3.78. Спектр ЯМР ¹H, ν , м.д., Гц: 1.60-1.85 (м, 4H) и 1.95-2.13 (м, 4H, C₅H₈); 2.72 (дд, 1H, J₁=12.6, J₂=9.1, NCH₂) и 2.91 (дд, 1H, J₁=12.6, J₂=3.4, NCH₂); 3.16 (с, 2H, C_{H2}-C₅H₈); 3.76 (дд, 1H, J₁=9.7, J₂=5.8, OCH₂), 3.87 (дд, 1H, J₁=9.7, J₂=5.0, OCH₂); 4.07 (дддд, 1H, J₁=9.1, J₂=5.8, J₃=5.0, J₄=3.4,

ОСН); 6.70 (м, 4Н, ОН, NH, COOH); 6.80-6.89 (м, 3Н); 7.16-7.24 (м, 3Н); 7.30 (м, 2Н) и 7,38 (м, 2Н, C₆H₅).

Оксалат 1-[(1-фенилциклопентил)метиламино]-3-(о-хлорфенокси)пропан-2-ола (4). Выход 37%, т. пл. 155-156°C (спирт). R_f 0.58. Найдено, %: С 65.41; Н 6.52; Cl 8.61; N 3.58. C₂₁H₂₆ClNO₂·1/2(COOH)₂. Вычислено, %: С 65.27; Н 6.67; Cl 8.78, N 3.46. Спектр ЯМР ¹H, ν, м.д., Гц: 1.60-1.86 (м, 4Н) и 1.95-2.13 (м, 4Н, C₅H₈); 2.79 (дд, 1Н, J₁=12.4, J₂=8.8, NCH₂) и 2.97 (дд, 1Н, J₁=12.4, J₂=2.6, NCH₂); 3.17 (с, 2Н, CH₂-C₅H₈); 3.86 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=5.9, ОСН₂); 3.98 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=4.6, ОСН₂); 4.13 (м, 1Н, ОСН); 6.89 (м, 4Н, ОН, NH, COOH); 6.87 (тд, 1Н, J₁=7.6, J₂=1.2); 7.01 (дд, 1Н, J₁=8.3, J₂=1.4); 7.14-7.23 (м, 2Н); 7.26-7.32 (м, 3Н) и 7,35-7.40 (м, 2Н, Нарил).

Оксалат 1-[(1-фенилциклопентил)метиламино]-3-(п-хлорфенокси)пропан-2-ола (5). Выход 41.7%, т. пл. 184-186°C (спирт). R_f 0.60. Найдено, %: С 65.43; Н 6.58; Cl 8.59; N 3.60. C₂₁H₂₆ClNO₂·1/2(COOH)₂. Вычислено, %: С 65.27; Н 6.67; Cl 8.61, N 3.46. Спектр ЯМР ¹H, ν, м.д., Гц: 1.60-1.85 (м, 4Н) и 1.95-2.13 (м, 4Н, C₅H₈); 2.71 (дд, 1Н, J₁=12.5, J₂=8.7, NCH₂) и 2.89 (дд, 1Н, J₁=12.5, J₂=2.6, NCH₂); 3.16 (с, 2Н, CH₂-C₅H₈); 3.77 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=5.5, ОСН₂); 3.85 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=4.8, ОСН₂); 4.06 (м, 1Н, ОСН); 6.84 (м, 2Н) и 7.19 (м, 2Н, C₆H₄); 6.88 (м, 4Н, ОН, NH, COOH); 7.19 (м, 1Н, пара-CH); 7.30 (м, 2Н, мета-CH) и 7,38 (м, 2Н, орто-CH, C₆H₅).

Оксалат 1-[(1-фенилциклопентил)метиламино]-3-(о-метоксифенокси)пропан-2-ола (6). Выход 42%, т. пл. 143-145°C (спирт). R_f 0.58. Найдено, %: С 69.12; Н 7.68; N 3.61. C₂₂H₂₉NO₃·1/2(COOH)₂. Вычислено, %: С 69.00; Н 7.50; N 3.50. Спектр ЯМР ¹H, ν, м.д., Гц: 1.60-1.86 (м, 4Н) и 1.96-2.13 (м, 4Н, C₅H₈); 2.78 (дд, 1Н, J₁=12.6, J₂=9.0, NCH₂) и 2.99 (дд, 1Н, J₁=12.6, J₂=3.4, NCH₂); 3.20 (с, 2Н, CH₂-C₅H₈); 3.75 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=6.1, ОСН₂); 3.79 (с, 3Н, ОСН₃); 3.88 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=4.8, ОСН₂); 4.09 (дддд, 1Н, J₁=9.0, J₂=6.1, J₃=4.8, J₄=3.4, ОСН); 6.32 (м, 4Н, ОН, NH, COOH); 6.79-6.89 (м, 4Н, C₆H₄); 7.17 (м, 1Н, пара-CH, C₆H₅); 7.29 (м, 2Н, мета-CH, C₆H₅); 7,38 (м, 2Н, орто-CH, C₆H₅).

Оксалат 1-[(1-фенилциклопентил)амино]-3-(р-толилокси)пропан-2-ола (7). Выход 43.5%, т. пл. 170-172°C (спирт). R_f 0.57. Найдено, %: С 71.61; Н 7.65; N 3.78. C₂₂H₂₉NO₂·1/2(COOH)₂. Вычислено, %: С 71.88; Н 7.81; N 3.64. Спектр ЯМР ¹H, ν, м.д., Гц: 1.60-1.85 (м, 4Н) и 1.95-2.13 (м, 4Н, C₅H₈); 2.74 (дд, 1Н, J₁=12.4, J₂=8.8, NCH₂) и 2.92 (дд, 1Н, J₁=12.4, J₂=2.6, NCH₂); 3.17 (с, 2Н, CH₂-C₅H₈); 3.84 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=5.9, ОСН₂); 3.96 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=4.6, ОСН₂); 4.12 (м, 1Н, ОСН); 6.35 (м, 4Н, ОН, NH, COOH); 6.78 (м, 2Н) и 7.13 (м, 2Н, C₆H₄); 7.25 (м, 1Н, пара-CH); 7.36 (м, 2Н, мета-CH); 7,40 (м, 2Н, орто-CH, C₆H₅).

Синтез этилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты (9). К раствору 50 мл абс. спирта и 20 мл пиридина при охлаждении льдом по каплям прибавляют 7 г (0.033 моля) хлорангидрида 8. Выливают смесь в ледяную воду и, охлаждая льдом и солью, подкисляют 10% HCl. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают раствором Na₂CO₃, H₂O, сушат. Выход 5 г (68.5%), т. пл. 65-67°C (гексан).

R_f 0.58 (бензол). Найдено, %: С 77.21; Н 8.39. С₁₄Н₁₈О₂. Вычислено, %: С 77.06; Н 8.26. ИК-спектр, (, см⁻¹: 1730 (ОС=О); 1600, 1590 (С=С аром.).

Синтез (1-фенилциклопентил)метанола (10). К 2 г (0,05 моля) алюмогидрида лития в 60 мл абс. эфира прибавляют по каплям 5 г (0,023 моля) эфира **9** в 100 мл бензола и смесь кипятят 5 ч. Разлагают водой, отфильтровывают, фильтрат сушат Na₂SO₄, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Выход соединения **10** 3 г (75%). т.кип. 220-225°C/мм, т.пл. 50°C (гексан). R_f 0.49 (бензол:ацетон, 1:1). Найдено, %: С 81.98; Н 9.22. С₁₂Н₁₆О. Вычислено, %: С 81.82; Н 9.09. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3400 (ОН); 1600, 1580 (С=С аром.).

Синтез оксалата 1-(вторбутиламино)-3-[(1-фенилциклопентил)метокси]пропан-2-ола (12). В колбе расплавляют 0.46 г (0.02 г(ат) металлического натрия в 50 мл кипящего толуола, затем по каплям прибавляют 3.5 г (0.02 моля) спирта **10** в 50 мл толуола и продолжают кипятить 10 ч. Добавляют 1.9 г (0.02 моля) эпихлоргидрина и кипятят еще 10 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и фильтрат отгоняют. Остаток растворяют в 50 мл изопропилового спирта, добавляют 1.5 г (0.02 моля) вторбутиламина и 2 капли воды. Смесь кипятят 12 ч, после чего отгоняют растворитель. К остатку прибавляют 50 мл разбавленного HCl и непрореагировавшие компоненты экстрагируют толуолом. Кислый раствор подщелачивают 10% NaOH и экстрагируют бензолом (2(50 мл)), сушат Na₂SO₄, растворитель отгоняют, маслообразное основание растворяют в абс. эфире, добавляют эфирный раствор щавелевой кислоты. Выпавшие кристаллы оксалата отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси спирт-ацетон, 1:2. Выход 2.1 г (30%), т. пл. 133-135°C. R_f 0.61. Найдено, %: С 68.57; Н 9.14; N 4.00. С₁₉Н₃₁NO₂·1/2(СООН)₂. Вычислено, %: С 68.71; Н 9.28; N 4.12. Спектр ЯМР ¹H, (, м.д., Гц: 0.91 (т, 1.5Н) и 0.91 (т, 1.5Н, J=7.4, СН₃СН₂); 1.09 (д, 1.5Н) и 1.10 (д, 1.5Н, J=6.4, СН₃СН); 1.30ч1.46 (м, 1Н), 1.55ч1.90 (м, 7Н) и 1.95ч2.05 (м, 2Н, С₅Н₈ и СН₂СН₃); 2.46 (дд, 1Н, J₁=12.0, J₂=8.7) и 2.64 (дд, 0.5Н, J₁=12.0, J₂=3.0) и 2.67 (дд, 0.5Н, J₁=12.0, J₂=3.0, NCH₂); 2,77 (м, 1Н, СНСН₃); 3.16 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=6.8) и 3.31 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=4.7, ОСН₂СН); 3.39 (д, 1Н) и 3.42 (д, 1Н, J=9.0, СН₂-С₅Н₈); 3.79 (м, 1Н, ОСН); 6.31 (м, 4Н, ОН, NH, СООН), 7.10 (м, 1Н, пара-СН); 7.21 (2Н, м, мета-СН) и 7.27 (м, 2Н, орто-СН, С₆Н₅). Смесь двух диастереоизомеров, 1:1.

**ՖԵՆԻԼՑԻԿԼՈՊԵՆՏԻԼՄԵԹԻԼ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՄԻՆԱՊՐՈՊԱՆԴԻՈԼՆԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Գ. Գ. ՄԿՐՅԱՆ, Տ. Գ. ՂՈՒԿԱՍՅԱՆ, Ա.Ս. ԾԱՏԻՆՅԱՆ,
Է. Ա. ՇԻՐԻՆՅԱՆ, Տ. Օ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ, Կ. Ժ. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ,
Ա. Վ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ**

Ֆենիլցիկլոպենտիլմեթիլամինի և տեղակալված 2-ֆենօքսիմեթիլօքսիրանների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են համապատասխան N-ֆենիլցիկլոպենտիլմեթիլտեղակալված պրոպանդիոլամիններ: 1-Ֆենիլցիկլոպենտիլմեթիլ-1-մեթանոլի հիման վրա ստացվել է O-ֆենիլցիկլոպենտիլմեթիլ տեղակալված ածանցյալը: Հետազոտվել է սինթեզված միացությունների կենսաբանական ակտիվությունը:

**SYNTHESIS AND STUDIES OF BIOLOGICAL PROPERTIES
OF PHENYLCYCLOPENTYLMETHYL SUBSTITUTED
AMINOPROPANDIOLES**

**A. A. AGHEKYAN, G. G. MKRYAN, T. G. GUKASYAN, A. S. TSATINYAN,
E. A. SHIRINYAN, T. O. ASATRYAN, K. Zh. MARGARYAN,
A. V. GRIGORYAN and E. A. MARGARYAN**

The Scientific 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: avagal@mail.ru

By the interaction of phenylcyclopentylmethanamine with the substituted 2-(phenoxyethyl)oxiranes corresponding N-phenylcyclopentylmethylpropandiols have been synthesized. On the basis of 1-(phenylcyclopentyl)methanol O-phenylcyclopentylmethyl substituted derivative is obtained. The biological properties are investigated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Авакян О.М.* Вещества, действующие на симпато-адреналовую систему. Ереван, 1980.
- [2] *Глюзман О.М., Орлова Э.К., Агавелян Э.С., Исмаилов Ш.И., Неробкова А.Б., Воронина Т.А., Загоревский В.А.* // Хим.-фарм ж., 1987, т. 21, №3, с. 309.
- [3] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007.
- [4] *Агемян А.А., Назарян В.М., Пирджанов Л.Ш., Маркарян Э.А.* // Арм. хим. ж., 1988, т. 41, №11, с. 713.
- [5] *Мнджоян А.Л., Татевосян Г.Т.* // ДАН Арм. ССР, ХН, 1958, т. 17, №2, с. 93.
- [6] *Мнджоян А.Л., Цинкер М.Г., Акопян Н.Е.* // Арм. хим. ж., 1969, т. 22, №3, с. 314.
- [7] *Авакян А.Л.* Симпато-адреналовая система. Л., Наука, 1977.
- [8] *Porsolt R.D.* // Biomedicine, 1979, v.30, №3, p.139.
- [9] *Ширинян Э.А.* Авт. свид. СССР, 1990, №1582192.
- [10] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С.* // Хим.-фарм ж., 2000, т. 34, №12, с. 5.