

**ДЕЙСТВИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПРОЦЕСС
ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ**

**С. С. ОВАКИМЯН, Э. О. ЧУХАДЖЯН, Л. В. АЙРАПЕТЯН,
А. Г. МЕЛКОНЯН и Н. А. ПАГУТЯН**

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

Поступило 15 VI 2018

В настоящей работе изучена специфика антиоксидантного действия нескольких препаратов, синтезированных в лаборатории аминосоединений ИОХ. Выявлено сильное антиоксидантное действие четырех препаратов из ряда изученных соединений. Описаны методы синтеза этих соединений, а также их ЯМР и ИК-спектры. Эти препараты могут быть применены в медицинской практике.

Табл. 2, библиографических ссылок 22.

Нарушение обмена веществ и энергии, накопление активных агентов, повреждающих или инициирующих повреждения клеток, а также приводящих к развитию разнообразных патологических состояний, наступают вследствие окислительного или оксидативного стресса. Последний имеет место обычно вследствие окисления жирных кислот свободными радикалами, так называемого перекисного окисления липидов.

Изменение баланса между интенсивностью действия прооксидантных факторов и мощностью антиоксидантной системы клетки, приводящее к чрезмерной активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) — окислительному стрессу, является патогенетическим фактором для целого ряда заболеваний. Согласно имеющейся информации [1,2], формирование патогенетических механизмов при различных болезненных состояниях организма во многом обусловлено качественно-количествен-

ными расстройствами эндогенного α -токоферола (α -Т) как основного фактора антирадикальной защиты клетки.

Целью настоящей работы являлось изучение специфики антиоксидантного действия ряда препаратов, синтезированных в лаборатории аминосоединений. К ним относятся AL-1, AL-2, AL-3, AL-34, AL-35, AL-40 и AL-42.

Хлорид 4-гидроксипроп-2-инил(3-*n*-толилпроп-2-инил)морфолина (**AL-1**) получен алкилированием (3-*n*-толилпроп-2-инил)морфолина 1-хлор-4-гидроксипроп-2-инилом [3], представляет собой белые кристаллы с температурой плавления (т. пл.) 158-159°C (из абс. EtOH).

Катализируемой основанием внутримолекулярной циклизацией соли **AL-1** синтезирован хлористый 4-гидроксиметил-6-метилспиро(бензо[*f*]изоиндолин-2,4'-морфолиний) (**AL-2**) [3], который представляет собой белые кристаллы с т. пл. 198-200°C (из абс. EtOH).

Рециклизацией хлорида 2,2-пентаметилен-4-гидроксиметил-6-метил-изоиндолиния в условиях водно-щелочного расщепления получен N-8-метил[1,3дигидронафто[1,2с]фуран-4-илметил]пиперидин [3]. Взаимодействием последнего с газообразным хлористым водородом в среде абс. эфира получен гидрохлорид **AL-3** [3]. Соединение **AL-3** представляет собой сероватые кристаллы с т. пл. 244-245°C (из абс. EtOH).

Бромид диметил(3-фенилпроп-2-енил)(3-фенилпроп-2-инил)аммония (**AL-34**) получен алкилированием диметил(3-фенилпроп-2-енил)амин 3-бром-1-фенилпроп-2-еном [4] (из воды и абс. EtOH). [5] Катализируемой основанием внутримолекулярной циклизацией бромида диметил(3-фенилпроп-2-енил)(3-фенилпроп-2-инил)аммония синтезирован бромид 2,2-диметил-4-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолиния (**AL-35**) [6]. Соль AL-35 представляет собой белые блестящие кристаллы с т. пл. 245-247°C (из H₂O). Известно, что бромиды 2,2-диалкил-3а,4-дигидроизоиндолиния и -бензо[*f*]изоиндолиния обладают выраженным гипертензивным действием и стимулируют дыхание. Их конденсированные аналоги, синтезированные ранее [7], обладают гипотензивной, анальгетической активностью ненаркотического характера, а также антикоагуляционной активностью, защищенной авторскими свидетельствами СССР [8-16] и патентами Республики Армении [17,18].

Ниже приводим общую методику получения солей **AL-40** и **AL-42**, а также их ЯМР и ИК-спектры, которые ранее не были опубликованы.

К раствору, состоящему из 15 ммоль [3-(α -нафтил)проп-2-инил]пирролидина и -пиперидина [19], полученных по реакции Манниха, MeCN и абс. эфира (6 и 5 мл, соответственно), добавляют 4.4 г (22.5 ммоль) 3-бром-1-фенилпроп-2-ена[4]. Реакция протекает с умеренным саморазогреванием, а для полного осаждения полученной соли прибавляется новая порция абс. эфира и фильтрованием выделяются соли **AL-40**, **AL-42**.

Бромид (3-фенилпроп-2-енил)[3-(4-нафтил)проп-2-инил]пирролидиния (AL-40). Выход 6.3 г (97.5%), белые кристаллы, т. пл. 143-145 °С (абс. EtOH). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 705, 740, 780 (ди-, 1,2,3-замещенное бензольное кольцо), 1580, 3050 (ароматическое кольцо), 2220 (двухзамещенная ацетиленовая связь). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$), δ , м. д., Гц: 2.26-2.39 (4H, м, $\beta\text{-CH}_2$); 3.89-4.02 (4H, м, $-\text{CH}_2$); 4.55 (2H, д, $J=7.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$); 4.98 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C C}$); 6.66 (1H, дт, $J=15.6$, 7.5 , $\text{CH}=\text{CHCH}_2$); 7.10 (1H, д, $J=15.6$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$); 7.26-7.37 (3H, м, Ar); 7.49 (1H, дд, $J=8.2$, 7.2 , Ar); 7.53-7.64 (4H, м, Ar); 7.84 (1H, дд, $J=7.2$, 1.2 , Ar); 7.92 (1H, дд, $J=8.0$, 1.4 , Ar); 7.96 (1H, уш.д, $J=8.2$ Ar); 8.27 (1H, уш.д, $J=8.1$ Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$), δ , м. д.: 21.9 ($-\text{CH}_2$); 51.0 (CH_2); 61.0 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 62.6 (CH_2); 82.8 (C C); 87.5 (C C); 116.5 (CH); 117.9; 124.7 (CH); 125.1 (CH); 126.1 (CH); 126.9 (2-CH); 126.9 (CH); 128.0 (2-CH); 128.0 (2-CH); 128.3 (CH); 129.6 (CH); 131.3 (CH); 132.5; 132.6; 134.9; 140.9. Найдено, %: С 72.49; Н 6.18; Br 18.65; N 3.33. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrN}$. Вычислено, %: С 72.22; Н 6.06; Br 18.48; N 3.22.

Бромид (3-фенилпроп-2-енил)[3-(4-нафтил)проп-2-инил]пиперидиния (AL-42). Выход 6.4 г (95%), белые кристаллы, т. пл. 165-167 °С (абс. EtOH). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 715, 730, 770 (ди-, 1,2,3-замещенное бензольное кольцо), 1580, 3050 (ароматическое кольцо), 2230 (двухзамещенная ацетиленовая связь). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$), δ , м. д., Гц: 1.70-1.87 (2H, м, $\gamma\text{-CH}_2$ пипер.); 1.98-2.19 (4H, м, $\beta, \beta'\text{-CH}_2$ пипер.); 3.82-3.88 (4H, м, $\alpha, \alpha'\text{-CH}_2$ пипер.); 4.59 (2H, д, $J=7.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$); 5.07 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C C}$); 6.64 (1H, дт, $J=15.6$, 7.4 , $\text{CH}=\text{CHCH}_2$); 7.13 (1H, д, $J=15.6$, $=\text{CHPh}$); 7.24-7.35 (3H, м, Ar); 7.48 (1H, дд, $J=8.2$, 7.2 , C_{10}H_7); 7.53-7.64 (4H, м, Ar); 7.84 (1H, дд, $J=7.2$, 1.2 , Ar); 7.92 (1H, дд, $J=8.0$, 1.4 , Ar); 7.96 (1H, уш.д, $J=8.2$, Ar); 7.51-7.62 (4H, м, Ar); 7.82 (1H, дд, $J=7.2$, 1.2 , C_{10}H_7); 7.88-7.96 (2H, м, Ar); 8.25 (1H, уш.д, $J=8.1$, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$), δ , м. д.: 19.2 ($\beta, \beta'\text{-CH}_2$ пипер.); 20.3 ($\gamma\text{-CH}_2$ пипер.); 49.7 (NCH_2 , уш.с); 57.3 ($\alpha, \alpha'\text{-CH}_2$ пипер.); 61.4 (NCH_2 , уш.с); 81.9 и 88.5 (C C); 115.2 (CH); 117.9 (CH); 124.7 (CH); 125.1 (CH); 126.1 (CH); 126.9 (CH); 127.0 (2-CH); 127.9 (2-CH); 128.0 (CH); 128.2 (CH); 129.5 (CH); 131.4 (CH); 132.4; 132.6; 135.0; 141.2. Найдено, %: С 72.33; Н 6.17; Br 18.06; N 3.03. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{BrN}$. Вычислено, %: С 72.64; Н 6.32; Br 17.9; N 3.14.

Материалы и методы. Исследования проводились на беспородных белых крысах-самцах массой 200-220 г, содержащихся на обычном пищевом рационе. После декапитации изолировали головной мозг и печень, промывали физ.раствором, очищали от кровеносных сосудов и гомогенизировали в трис-НСl буфере (рН-7.4). Уровень липидных перекисей определяли в неферментативной (аскорбатзависимой) системе перекисления по выходу конечного продукта — малонового диальдегида (МДА), образующего с тиобарбитуровой кислотой комплексное соединение в виде розового хромогена, интенсивность окраски которого ре-

гистрировалась спектрофотометрически (при длине волны 535 нм) и соответствовала количеству образовавшейся перекиси[20-21]. Об антиокислительной активности (АОА) испытуемых соединений судили по процентным изменениям количества МДА в опытных пробах по сравнению с контрольными из расчета на 1 г предварительно определенного количества белка[22].

Результаты и обсуждение. Как видно из табл. 1, исследуемые соединения проявляют существенную АОА, подавляя процесс СРО липидов в разных процентных соотношениях.

Таблица 1

Влияние исследуемых препаратов на содержание МДА (нМ/мг белка) в печени белых крыс в опытах in vivo

Наименование соединений	Контроль	Опыт	% разницы от контроля, %
AL-1	7.36±0.15	5.12±0.14	30.04
AL-2	7.36±0.15	5.85±0.24	20.5
AL-3	7.36±0.15	6.95±0.23	5.6
AL-34	7.36±0.15	6.64±0.25	9.8
AL-35	7.36±0.15	7.88±0.31	7.06
AL-40	5.24±0.31	3.12±0.27	40.4
AL-42	5.24±0.31	3.74±0.26	28.6

Таблица 2

Влияние исследуемых препаратов на содержание МДА (нМ/мг белка) в мозгу белых крыс в опытах in vivo.

Наименование соединений	Контроль	Опыт	% разницы от контроля, %
AL-1	11.24±0.22	7.86±0.3	30.07
AL-2	11.24±0.22	8.72±0.16	22.4
AL-3	11.24±0.22	10.87±0.20	3.3
AL-34	11.24±0.22	10.28±0.21	8.5
AL-35	11.24±0.22	12.0±0.11	6.76
AL-40	10.58±0.15	6.51±0.15	38.5
AL-42	10.58±0.15	7.48±0.25	29.3

Препараты **AL-1**, **AL-2**, **AL-40** и **Al-42** являются сильными, а **AL-3** и **AL-34** — слабыми антиоксидантами. Только препарат **AL-35** проявляет слабое прооксидантное действие (≈7.06%).

Антиоксиданты широко используются в медицине. Фармакологическое действие антиоксидантов обусловлено их способностью связывать свободные радикалы (активные биомолекулы, разрушающие генетический аппарат клеток и структуру их мембран) и уменьшать интенсивность окислительных процессов в организме.

Антиоксиданты являются высокоэффективными средствами, препятствующими возникновению и прогрессированию атеросклероза, т.к. препятствуют формированию тромбов и атеросклеротических бляшек на стенках сосудов. Они являются лучшими "чистильщиками" кровеносных сосудов, и их использование позволяет в несколько раз снизить риск заболеваний гипертонией, стенокардией, инфарктом миокарда и инсультом, а также варикозным расширением вен и тромбофлебитами.

ԱԶՈՏ ՊԱՐՈՒՆԱԿԱՂ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԳԵՐՕՔՍԻԴԱՑՄԱՆ ՎՐԱ

Ս. Ս. ՆՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Է. Ն. ՉՈՒԽԱՋՅԱՆ, Լ. Վ. ԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ,
Ա. Գ. ՄԵԼԿՈՆՅԱՆ և Ն.Ա. ՊԱԿՈՒԹՅԱՆ

Իրականացվել են ամինոմիացությունների լաբորատորիայում սինթեզված 7 միացություններում հակաօքսիդանտային ակտիվություն ցուցաբերելու ուղղությամբ տարվող հետազոտություններ: Նկարագրված է աղերի ստացման ընդհանուր մեթոդաբանությունը, բերված են վերջիններիս կառուցվածքը հաստատող ՄՄՊ-ի և ԻԿ սպեկտրալ տվյալները: Հաստատվել է, որ ուսումնասիրությունների մեջ ներառված 7 միացություններից չորսը՝ AL-1, AL-2, AL-40 և AL-42, ցուցաբերում են ուժեղ արտահայտված հակաօքսիդանտային ակտիվություն և կարող են դառնել լայն կիրառություն բժշկության մեջ տարբեր բնույթի սրտանոթային հիվանդությունների բուժման համար (հիպերտոնիա, կրծքային հեղձուկ, սրտամկանի ինֆարկտ, կաթված, թրոմբոֆլեբիտ):

Անհրաժեշտ է նշել, որ AL-1 և AL-2 միացությունները չլիթայական և կառուցվածքային իզոմերներ են: AL-1-ը սինթեզվել է (3-պ-տոլիլպրոպ-2-ինիլ)մորֆոլինի ալկիլացմամբ 1-քլոր-4-հիդրօքսիբուտ-2-ինիլով, վերջինիս ներմոլեկուլային ցիկլացմանը հիմնային կատալիզի պայմաններում ստացվել է AL-2: AL-40 և AL-42 միացությունները սինթեզվել են [3-(α -նավթիլ)պրոպ-2-ինիլ]պիրոլիդինի և -պիպերիդինի ալկիլացմամբ 3-բրոմ-1-ֆենիլպրոպ-2-ենով:

THE EFFECT OF NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS ON THE PROCESS OF LIPID PEROXIDATION

S. S. OVAKIMYAN, E. O. CHUKHAJYAN, L. V. AYRAPETYAN,
A. G. MELKONYAN and N. A. PAGUTYAN

The Scientific Technological Center of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: itsallright@list.ru

The specificity of the antioxidant effect of 7 compounds synthesized in the Laboratory of Amino Compounds has been studied. Methods of these compounds synthesis, as well as their NMR and IR spectra that proved their structure, were described. It is noted that 4 of them (AL-1, AL-2, AL-40 and AL-42) are strong antioxidants and can be used in medical practice for treatment of various cardiovascular diseases (hypertension, angina pectoris, myocardial infarction, stroke, thrombophlebitis).

It is necessary to note that compounds AL-1 and AL-2 are linear and structural isomers. AL-1 is synthesized by alkylation of (3-p-tolylprop-2-ynyl)morpholine with 1-

chloro-4-hydroxybut-2-ynyl. Base-catalyzed intramolecular cyclization of **AL-1** resulted in formation of compound **AL-2**. The compounds **AL-40** and **AL-42** are synthesized by alkylation of [3-(α -naphthyl)prop-2-ynyl]pyrrolidine and -piperidine with 3-bromo-1-phenylprop-2-en.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Казарян А.В., Овакимян С.С., Карагезян К.Г. // ДНАН РА, 2006, т. 106, №1, с. 72.
- [2] Мартиросян А.А., Секоян Э.С. // Аллергология и иммунология, Афины, 2005, т.6, №3, с. 368.
- [3] Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. // ХГС, 2010, №2, с. 187. [Chem. Heterocycl. Compd., 48, 1314 (2012).]
- [4] Mitsch R.A., Crowell N.H. // J. Org. Chem., 1960, v. 25, p. 11719.
- [5] Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. // ХГС, 2012, №9, с. 1410. [Chem. Heterocycl. Compd., 48, 1314 (2012)].
- [6] Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. // ХГС, 2013, №9, с. 1367. [Chem. Heterocycl. Compd., 49, 1274 (2013)].
- [7] Чухаджян Э.О. // ХГС, 1993, с. 435. [Chem. Heterocycl. Compd., 29, 363 (1993)].
- [8] Бабаян А.Т., Акопян В.П., Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г. / А. с. СССР 849744.
- [9] Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Саратиков А.С., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Лившиц С., Симак Л.В. / А. с. СССР 961310.
- [10] Бабаян А.Т., Акопян В.П., Мирзоян С.А., Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г. / А. с. СССР 860455.
- [11] Бабаян А.Т., Акопян В.П., Мирзоян С.А., Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г. / А. с. СССР 1009095.
- [12] Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Лазарева Д.Н., Абдулина Р.Н., Зарудий Ф.С. / А. с. СССР 1045590.1374
- [13] Бабаян А.Т., Габриелян Э.С., Акопян В.П., Чухаджян Э.О., Манасян Л.А., Балян Л.С. / А. с. СССР 930881.
- [14] Бабаян А.Т., Габриелян Э.С., Акопян В.П., Чухаджян Э.О., Манасян Л.А., Балян Л.С. / А. с. СССР 959395.
- [15] Бабаян А.Т., Алексанян Р.А., Чухаджян Э.О., Габриелян Г.Л., Асатрян Т.О. / А. с. СССР 718445; Бюлл. изобрет., №8, 98 (1980).
- [16] Бабаян А.Т., Алексанян Р.А., Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Габриелян Г.Л., Асатрян Т.О. / А. с. СССР 767096; Бюлл. изобрет., №36, 117 (1980).
- [17] Пат. РА 573 / Чухаджян Э., Шахатуни К., Чухаджян Эл., Бабаян А., Самвелян В., Акопян В., Джанполадян Е., Хоемян Е.
- [18] Пат. РА 574 / Чухаджян Э., Шахатуни К., Чухаджян Эл., Акопян В., Самвелян В., Геворкян Н., Акопян А., Балян Л., Едигарова Л.
- [19] Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл.О., Бабаян А.Т. // ХГС, 1989, р. 615. [Chem. Heterocycl. Compd., 25, 512 (1989)].
- [20] Владимиров Ю.А., Азизова О.А. Свободные радикалы в живых системах. М., Ин-т науки и техники. ВИНТИ, 1991, т. 29, с. 126.
- [21] Владимиров Ю.А. Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972, 252 с.
- [22] Lowry D.H., Razenbough N.J., Farr A.L., Rohdall R.J. // J. Biol. Chem., 1951, v. 193, p. 265.