

Синтез и молекулярное связывание фенилэтиламина

Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, Челябинск, Российская Федерация

β -фенилэтиламин – биогенный амин, исходное соединение для синтеза в организме дофамина и адреналина. Как лекарственный препарат, он применяется при лечении неврологических дисфункций и поведенческих расстройств. В организме вещество подвергается быстрой ферментативной трансформации под действием моноаминоксигеназы, N-метилтрансферазы и допамин- β -гидроксилазы, обуславливая краткий период полураспада амина (6-16 мин.) и понижение фармакологического действия экзогенного препарата [2].

Защита от ферментативного воздействия и повышение биодоступности экзогенного препарата может быть достигнута путем инкапсуляции препарата внутрь полости молекулы – хозяина. В качестве такого соединения может быть использован β -циклодекстрин – циклический олигосахарид, хорошо зарекомендовавший себя для данных целей благодаря наличию внутренней гидрофобной полости и набора гидроксильных групп, обрамляющих полость [1].

Целью работы является изучение возможности связывания β -фенилэтиламина молекулой β -циклодекстрина.

На первом этапе проведен направленный синтез β -фенилэтиламина двумя путями: и декарбоксилированием натриевой соли фенилаланина.

Первый путь – восстановлением фенилацетонитрила проводили в водно-спиртовом растворе боргидридом натрия при двукратном мольном избытке восстановителя. После экстракции при стоянии на возду-

хе вещество быстро твердеет, переходя в карбонат фенилэтиламина. Выход продукта составил 47%.

Синтез по второму пути проводили путем декарбоксилирования, сплавляя натриевую соль фенилаланина с двукратным мольным избытком гидроксида натрия. Выход продукта составил 43%.

Структура полученных соединений подтверждена методом спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H . Спектры регистрировали на приборе JEOLCXC-400 на частоте 399.78 МГц относительно сигнала тетраметилсилана в дейтерированном диметилсульфоксиде. В спектре полученного соединения фиксируются сигналы протонов всех групп фенилэтиламина. В спектре соединения, получаемого по второму способу, помимо сигналов протонов фенилэтиламина наблюдаются дополнительные сигналы протонов 3,6-дибензилпиперазин-2,5-диона – продукта конденсации фенилаланина.

Для получения соединения включения амина с циклодекстрином использовали β -циклодекстрин фирмы Sigma, предварительно высушенный в пистолете Фишера над P_2O_5 . В качестве гостя использовали продукт, полученный по второму способу. Соединение включения получали из водной суспензии при эквимольных соотношениях циклодекстрин : амин при перемешивании смеси в течение 48 часов. Продукт высаживали и промывали ацетоном, сушили в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . В спектре ЯМР на ядрах ^1H полученного соединения фиксируются сигналы протонов всех групп как циклодекстрина, так и амина, что может свидетельствовать о связывании гостя – амина молекулой хозяина – циклодекстрина

Анализ интегральных интенсивностей протонов $\text{C}^1\text{-H}$ циклодекстринового остова и протонов аминогруппы амина показывает, что в связанную форму перешло 65% амина (соотношение циклодекстрин : амин 3:2).

Таким образом, показано, что фенилэтиламин может быть синтезирован путем восстановления фенилацетонитрила и декарбоксилированием натриевой соли фенилаланина с близкими выходами целевого продукта. Процесс по первому пути может завершаться образованием соли амина, а по второму пути образуется большое количество побочного продукта конденсации.

β -циклодекстрин может рассматриваться в качестве молекулярного контейнера для инкапсуляции 2-фенилэтиламина. Связывание происходит в водной суспензии, при этом в связанную форму переходит 65% амина.

Литература

Республиканская конференция с международным участием, посвященная 80-летию со дня рождения Т. С. Морозкиной: ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ КАК ОСНОВА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ, Минск, 29 мая 2020 г.

1. Никитин, Н.А. Циклодекстрины и их комплексы включения (обзор литературы) / Н.А. Никитин. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015. № 6. С. 3-11
2. Xie, Z. Beta-phenylethylamine alters monoamine transporter function via trace amine-associated receptor 1: implication for modulatory roles of trace amines in brain / Z. Xie, G.M. Miller // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2008. – № 325(2). – p. 617-628