

**СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ  
ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛАМИДОВ N-БЕНЗОИЛ- $\alpha,\beta$ -  
ДЕГИДРОВАЛИЛ- $\alpha,\beta$ -ДЕГИДРОФЕНИЛАЛАНИНОВ**

**В. О. ТОПУЗЯН и З. Г. АЛЕБЯН**

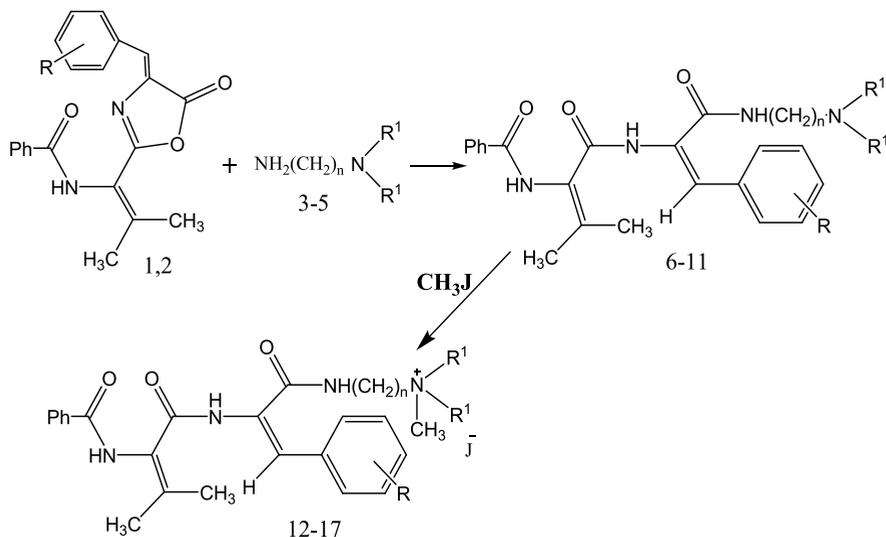
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения  
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26  
E-mail: zarahalebyan@gmail.com

Поступило 2 II 2015

Синтезированы диалкиламиноалкиламиды N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланинов, а также их четвертичные аммониевые соли, определены их физико-химические характеристики. Приведены результаты исследования взаимодействия синтезированных веществ с эритроцитарной ацетилхолинэстеразой (АХЭ) и плазменной бутирилхолинэстеразой (БуХЭ) человека. Определены значения  $IK_{50}$  (ингибирующая концентрация исследуемого соединения, при которой наблюдается 50% торможение скорости холинэстеразного гидролиза 0.1 мМ ацетилтиохолина). Установлено, что все синтезированные соединения проявляют антихолинэстеразные свойства и специфичны по отношению к БуХЭ.

Табл. 1, библиограф. ссылок 7.

Ранее нами было установлено, что холиновые эфиры N-замещенных  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот [1,2] и  $\alpha,\beta$ -дегидропептидов [3] являются обратимыми ингибиторами как ацетилхолинэстеразы (АХЭ КФ 3.1.1.7), так и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ КФ 3.1.1.8). Настоящее сообщение посвящено синтезу и изучению антихолинэстеразных свойств 2-(диалкиламино)алкиламидов N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалилдегидрофенилаланинов и их четвертичных аммониевых солей. Синтез этих соединений осуществлен взаимодействием соответствующих ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов **1,2** с диалкиламиноалкиламинами **3-5**.



R = 3-NO<sub>2</sub> (**1**); 4-Br (**2**); R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 2 (**3**), R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 3 (**4**); R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n = 2 (**5**); R = 3-NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 2 (**6**, **12**); R = 3-NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 3 (**7**, **13**); R = 3-NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n = 2 (**8**, **14**); R = 4-Br, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 2 (**9**, **15**); R = 4-Br, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 3 (**10**, **16**); R = 4-Br, R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n = 2 (**11**, **17**).

Взаимодействием ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов **1** и **2** с диалкиламиноалкиламинами в среде ацетона при комнатной температуре получены аминокамиды **6-11** с выходами в пределах 48-89%. Последние были превращены в четвертичные аммониевые соли.

Для всех синтезированных амидов **6-17** определены значения ИК<sub>50</sub> для эритроцитарной АХЭ и плазменной БуХЭ человека (табл.).

Таблица

**Антихолинэстеразная активность диалкиламиноалкиламидов  
N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланинов  
и их четвертичных аммониевых солей**

Соединение	ИК <sub>50</sub> , mM		А/Б	Соединение	ИК <sub>50</sub> , mM		А/Б
	АХЭ (А)	БуХЭ (Б)			АХЭ (А)	БуХЭ (Б)	
<b>6</b>	0.19	0.007	27.14	<b>12</b>	0.375	0.0058	64.64
<b>7</b>	0.385	0.0052	74	<b>13</b>	0.435	0.0167	26.05
<b>8</b>	0.427	0.0056	76.8	<b>14</b>	0.368	0.0073	50.4
<b>9</b>	0.298	0.0048	62.58	<b>15</b>	0.343	0.0021	164.7
<b>10</b>	0.418	0.01	41.8	<b>16</b>	0.775	0.0067	116.24
<b>11</b>	0.327	0.01	32.7	<b>17</b>	0.213	0.0095	22.4

Из приведенных в таблице данных видно, что в случае АХЭ наиболее активным ингибитором является 2-(диметиламино)этиламид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-3-NO<sub>2</sub>- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (**6**), а наиболее высокую антибутирилхолинэстеразную активность проявляет йодмети-

лат 3-(диметиламино)пропиламида N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-3-NO<sub>2</sub>- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (**15**). С другой стороны, очевидно, что кватернизация третичных аминогрупп исследованных амидов не всегда способствует увеличению ингибиторных свойств по отношению к БУХЭ, а в случае АХЭ мало влияет на ингибирующую активность соединений.

По данным таблицы, все исследованные вещества проявляют специфичность по отношению к БУХЭ (см. отношения А/Б, где А и Б являются значениями ИК<sub>50</sub> данного вещества для АХЭ и БУХЭ, соответственно). При этом самую высокую селективность по отношению к БУХЭ проявляет 3-(диметиламино)пропиламид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-3-NO<sub>2</sub>- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (**15**; ~164 раза).

### Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР <sup>1</sup>H- на " Varian Mercury-300" в растворе ДМСО-d<sub>6</sub>. ТСХ проведена на пластинках "TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>"; элюент – пропанол – вода, 7:3; проявитель – пары йода и УФ-лучи. Ненасыщенные 5(4Н)-оксазолонны **1** и **2** получены по методу [4].

**Диалкиламиноалкиламида N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил- 3-NO<sub>2</sub> и -4-Вг дегидрофенилаланина.** К раствору 5 ммоль оксазолонны **1** или **2** в 20 мл абсолютного ацетона при перемешивании добавляют 5.5 ммоль диалкиламиноалкиламина и смесь оставляют при комнатной температуре. Через день образовавшийся осадок отфильтровывают, а в его отсутствие через сутки к реакционной смеси прибавляют 100 мл воды, потом фильтруют, сушат на воздухе.

**Диметиламиноэтиламид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-3-нитро- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (**6**).** Выход 84.9%, т. пл. 217-221°C, R<sub>f</sub> 0.51. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1632 (C=C); 1660 (СО-амидн.); 3308 (NH-амидн.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 1.88 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.99 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.21 (6H, с, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.42-2.48 (2H, м, NCH<sub>2</sub>), 3.31-3.38 (2H, м, NHCH<sub>2</sub>); 7.40-7.59 (5H, м, H<sub>Ar</sub> и =CH); 7.87-7.91 (1H, м, H<sub>Ar</sub>); 7.97-8.11 (4H, м, H<sub>Ar</sub> и NHCH<sub>2</sub>); 8.34-8.37 (1H, м, H<sub>Ar</sub>); 9.45 (1H, уш. с, NH); 9.88 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 62.82; Н 6.22; N 14.26. С<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 62.62; Н 6.10; N 14.60.

**Диметиламинопропиламид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-3-нитро- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (**7**).** Выход 48.0%, т. пл. 200-202°C, R<sub>f</sub> 0.52. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1619 (C=C); 1650 (СО-амидн.); 3285 (NH-амидн.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma$ : 1.65-1.76 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.89 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.00 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.15 (6H, с, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.29 (2H, т, J=7.2, NCH<sub>2</sub>); 3.23-3.31 (2H, м, NHCH<sub>2</sub>); 7.41 (1H, с, =CH); 7.42-7.59 (4H, м, H<sub>Ar</sub>); 7.86-7.91 (1H, м, H<sub>Ar</sub>); 8.01-8.11 (4H, м, H<sub>Ar</sub> и NHCH<sub>2</sub>); 8.34-8.37 (1H, м, H<sub>Ar</sub>); 9.42 (1H, уш. с, NH); 9.88 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 63.41; Н 6.65; N 14.35. С<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 63.27; Н 6.33; N 14.19.

**Диэтиламиноэтиламинид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-3-нитро- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (8).** Выход 92.6%, т. пл. 184-188°C,  $R_f$  0.52. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1640 (C=C); 1675 (CO-амидн.); 3185, 3332 (NH-амидн.). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma$ : 1.03 (6H, т,  $J=7.1$ ,  $CH_2CH_3$ ); 1.88 (3H, с,  $CH_3$ ); 1.99 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.55 (4H, к,  $J=7.1$ ;  $CH_2CH_3$ ); 2.56-2.61 (2H, м,  $NCH_2$ ); 3.26-3.34 (2H, м,  $NHCH_2$ ); 7.40 (1H, с, =CH); 7.41-7.59 (4H, м,  $H_{Ar}$ ); 7.87-7.91 (1H, м,  $H_{Ar}$ ); 8.00 (1H, уш. т,  $J=5.6$ ,  $NHCH_2$ ); 8.04-8.11 (3H, м,  $H_{Ar}$ ); 8.35-8.37 (1H, м,  $H_{Ar}$ ); 9.44 (1H, уш. с, NH); 9.88 (1, уш. с, NH). Найдено, %: C 63.74; H 6.78; N 13.94.  $C_{27}H_{33}N_5O_5$ . Вычислено, %: C 63.89; H 6.55; N 13.80.

**Диметиламиноэтиламинид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-4-бром- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (9).** Выход 54.0%, т. пл. 219-223°C,  $R_f$  0.53. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1600 (C=C) 1644 (CO-амидн.); 3229, 3276 (NH-амидн.). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma$ : 1.88 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.03 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.21 (6H, с,  $N(CH_3)_2$ ); 2.43 (2H, т,  $J=6.9$ ;  $NCH_2$ ); 3.32 (2H, тд,  $J=6.9$ ,  $J=5.7$ ,  $NHCH_2$ ); 7.24 (1H, с, =CH); 7.38-7.55 (7H, м,  $H_{ar}$ ); 7.89 (1H, уш. т,  $J=5.7$ ,  $NHCH_2$ ); 8.04-8.09 (2H, м, орто- $C_6H_5$ ), 9.28 (1H, с,  $NHCO$ ); 9.78 (1H, с,  $NHCO$ ). Найдено, %: C 58.79; H 5.88; N 10.76; Br 15.42.  $C_{25}H_{29}BrN_4O_3$ . Вычислено, %: C 58.48; H 5.69; N 10.91; Br 15.56.

**Диметиламинопропиламинид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-4-бром- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (10).** Выход 57.8%, т. пл. 216-220°C,  $R_f$  0.18. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1600 (C=C) 1648 (CO-амидн.); 3237 (NH-амидн.). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma$ : 1.64-1.74 (2H, м,  $CH_2$ ); 1.88 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.04 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.15 (3H, с,  $N(CH_3)_2$ ); 2.28 (2H, т,  $J=7.2$ ,  $NCH_2$ ); 3.25 (2H, тд,  $J=7.3$ ,  $J=5.6$ ,  $NHCH_2$ ); 7.23 (1H, с, =CH); 7.38-7.54 (7H, м,  $H_{ar}$ ); 7.96 (1H, уш. т,  $J=5.6$ ,  $NHCH_2$ ); 8.04-8.09 (2H, м,  $o$ -H  $C_6H_5$ ); 9.26 (1H, с,  $NHCO$ ); 9.78(1H, с,  $NHCO$ ). Найдено, %: C 59.51; H 5.75; N 10.84; Br 15.36.  $C_{26}H_{31}BrN_4O_3$ . Вычислено, %: C 59.20; H 5.92; N 10.62; Br 15.15.

**Диэтиламиноэтиламинид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-4-бром- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (11).** Выход 80.0 %, т. пл. 216-220°C,  $R_f$  0.52. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1620 (C=C); 1675 (CO-амидн.); 3214 (NH-амидн.). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma$ : 1.02 (6H, т,  $J=7.1$ ;  $CH_2CH_3$ ); 1.87 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.03 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.50-2.59 (6H, м,  $NCH_2$ ); 3.24-3.32 (2H, м,  $NHCH_2$ ); 7.22 (1H, с, =CH); 7.38-7.54 (7H, м,  $H_{Ar}$ ); 7.89 (1H, уш. т,  $J=5.7$ ,  $NHCH_2$ ); 8.03-8.08 (2H, м,  $H_{Ar}$ ); 9.26 (1H, уш. с, NH); 9.77 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 60.12; H 6.32; N 10.55; Br 14.44.  $C_{27}H_{33}BrN_4O_3$ . Вычислено, %: C 59.98; H 6.14; N 10.35; Br 14.76.

**Йодметилаты диалкиламиноалкиламинов N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-3-NO<sub>2</sub> и 4-Br- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланинов.** К раствору 1.5 ммоль амида в 15 мл абсолютного ацетона или в 20 мл абсолютного спирта при перемешивании добавляют 2.2 ммоль йодистого метила и смесь оставляют при комнатной температуре на ночь. Если образуется осадок, его отфильтровывают, а в его отсутствие к реакционной смеси прибавляют 50 мл диэтилового эфира.

**Йодметилат диметиламиноэтиламида N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-3-нитро- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (12).** Выход 30.8%, т. пл. 202-206<sup>0</sup>С, R<sub>f</sub> 0.15. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1642 (C=C); 1652 (СО-амидн.); 3221; 3352 (NH-амидн.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 1.92 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.06 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.27 (9H, с, N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>); 3.66-3.82 (4H, м, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 7.43 (1H, с, =CH); 7.45-7.64 (4H, м, H<sub>Ar</sub>); 7.93-7.98 (1H, м, H<sub>Ar</sub>); 8.06-8.15 (3H, м, H<sub>Ar</sub>); 8.35-8.38 (1H, м, H<sub>Ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.47 (1H, уш. т, J=5.5, NHCH<sub>2</sub>); 9.62 (1H, уш. с, NH); 10.01 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 50.42; Н 5.52; J 20.08; N 9.33. C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 50.25; Н 5.20; J 20.42; N 9.02.

**Йодметилат диметиламинопропиламида N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-3-нитро- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (13).** Выход 32.6%, т. пл. 160-162<sup>0</sup>С, R<sub>f</sub> 0.15. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1580 (C=C); 1642 (СО-амидн.); 3180 (NH-амидн.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 1.06-1.18 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.92 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.07 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.14 (5H, с, N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>); 3.34-3.52 (4H, м, NHCH<sub>2</sub> и N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>); 7.34 (1H, с, =CH); 7.44-7.62 (4H, м, H<sub>Ar</sub>); 7.90-7.95 (1H, м, H<sub>Ar</sub>); 8.05-8.13(4H, м, H<sub>Ar</sub>); 8.33-8.37 (1H, м, H<sub>Ar</sub>); 9.73 (1H, уш. с, NH); 10.02 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 49.85; Н 5.54; J 19.73; N 11.38. C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 51.03; Н 5.39; J 19.97; N 11.02.

**Йодметилат диэтиламиноэтиламида N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-3-нитро- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (14).** Выход 52.2%, т. пл. 128-132<sup>0</sup>С, R<sub>f</sub> 0.18. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1600 (C=C); 1636 (СО-амидн.); 3250 (NH-амидн.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 1.33 (6H, т, J=7.1, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.51 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.06 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.11 (3H, с, N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>); 3.46-3.56 (6H, м, NCH<sub>2</sub>); 3.70-3.78 (2H, м, NHCH<sub>2</sub>); 7.42 (1H, с, =CH); 7.46-7.63 (4H, м, H<sub>Ar</sub>); 7.92-7.97 (1H, м, H<sub>Ar</sub>); 8.06-8.14 (3H, м, H<sub>Ar</sub>); 8.35-8.38 (1H, м, H<sub>Ar</sub>); 8.44 (1H, уш. т, J=5.7, NH); 9.64 (1H, уш. с, NH); 10.01 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 51.44; Н 5.25; J 19.86; N 10.45. C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 51.78; Н 5.59; J 19.54; N 10.78.

**Йодметилат диметиламиноэтиламида N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-4-бром- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (15).** Выход 58.8%, т. пл. 166-170<sup>0</sup>С, R<sub>f</sub> 0.52. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1600 (C=C); 1648 (СО-амидн.); 3252; 3410 (NH-амидн.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 1.90 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.06 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.26 (9H, с, N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>); 3.64-3.79 (4H, м, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 7.24 (1H, с, =CH); 7.40-7.60 (7H, м, H<sub>Ar</sub>); 8.06-8.11 (2H, м, H<sub>Ar</sub>); 8.39 (1H, уш. т, J=5.5, NHCH<sub>2</sub>); 9.46 (1H, уш. с, NH); 9.91 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 47.34; Н 5.37; Br 12.58; J 19.23; N 6.68. C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 47.65; Н 5.02; Br 12.19; J 19.36; N 6.41.

**Йодметилат диметиламинопропиламида N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидровалил-4-бром- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (16).** Выход 64.0%, т. пл. 237-240<sup>0</sup>С, R<sub>f</sub> 0.16. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1600 (C=C); 1642 (СО-амидн.); 3260; 3301 (NH-амидн.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 1.92 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.09 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.01-2.13 (2H, м, CH<sub>3</sub>); 3.14 (9H, с, N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.38-3.52 (4H, м, CH<sub>2</sub>NH); 7.15 (1H, с, =CH); 7.39-7.59 (7H, м, H<sub>Ar</sub>); 8.02 (1H, уш. т, J=5.9, NHCH<sub>2</sub>); 8.06-8.11

(2H, м, орто-Н C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9.58 (1H, с, NHCO); 9.94 (1H, с, NHCO). Найдено, %: С 48.66; Н 5.47; J 18.65; Br 11.74; N 8.02. C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>BrJN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 48.45; Н 5.12; N 8.37; Br 11.94; J 18.96.

**Йодметилат диэтиламиноэтиламида N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидроваллил-4-бром- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (17).** Выход 37.2%, т. пл. 132-136<sup>0</sup>С, R<sub>f</sub> 0.52. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1600 (C=C); 1643 (СО-амидн.); 3258(NH-амидн.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 1.32 (6H, т, J=7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.90 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.07 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.10 (3H, с, N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>); 3.49 (4H, к, J=7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.51 (2H, т, J=6.5, N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>); 3.67-3.75 (2H, м, NHCH<sub>2</sub>); 7.23 (1H, с, =CH); 7.39-7.59 (7H, м, H<sub>Ar</sub>); 8.05-8.11 (2H, м, H<sub>Ar</sub>); 8.36 (1H, уш. т, J=5.6, NHCH<sub>2</sub>); 9.48 (1H, уш. с, NH); 9.93 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 49.58; Н 5.65; N 8.01; Br 11.42; J 18.19. C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>BrJN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 49.21; Н 5.31; N 8.20; Br 11.69; J 18.57.

Для определения значений ИК<sub>50</sub> в работе применялись эритроцитарная АХЭ [5] и плазменная БуХЭ человека [6].

Активность АХЭ измеряли по модифицированному методу [7]. Реакционная среда в 2.5 мл конечного объема содержала реагенты в следующих концентрациях: фосфатного буфера 0.1 М, рН 7.6; 5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислоты (ДТНБ) 0.4 мМ, ацетилтиохолина (АТХ) 0.1 мМ (ДТНБ и АТХ производства "Alfa Aesar", США) и фермента в необходимом количестве. Реакцию проводили в термостатируемой ячейке спектрофотометра "Specord UV-VIS" (ГДР) при температуре 25<sup>0</sup>С. Начальную скорость реакции определяли по наклону касательной к кривой поглощения продукта, образовавшегося в результате реакции гидролиза АТХ [1].

Активность БуХЭ измеряли аналогичным образом, используя в качестве субстрата АТХ. Антихолинэстеразную активность – величину ИК<sub>50</sub>, определяли в условиях постоянной концентрации субстрата – АТХ (0.1 мМ) при вариации концентрации испытуемых соединений. Величины значений ИК<sub>50</sub> определяли по графической зависимости подавления скорости ферментативного гидролиза АТХ от концентрации ингибитора.

Таким образом, установлено, что аминокамиды N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидродипептидов и их четвертичные аммониевые соли проявляют ингибирующие свойства как по отношению к АХЭ, так и БуХЭ, проявляя специфичность по отношению к БуХЭ.

**N-ԲԵՆՉՈՒԼ- $\alpha,\beta$ -ԴԵՆՏԻԴՐՈՎԱԼԻԼ- $\alpha,\beta$ -ԴԵՆՏԻԴՐՈՖԵՆԻԼԱԼԱՆԻՆՆԵՐԻ  
ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆՈԱԿԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՆ ՈՒ  
ՆԱԿԱՆՈՒԽՆԷՍԹԵՐԱԶԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ և Զ. Ղ. ՆԱԼԵԲՅԱՆ**

*Իրականացվել է N-բենզոյլ- $\alpha,\beta$ -դեհիդրոֆենիլ- $\alpha,\beta$ -դեհիդրոֆենիլալանինների դիալկիլամինոալկիլամինների, նրանց չորրորդային ամոնիումային աղերի սինթեզը: Հետազոտվել է սինթեզված միացությունների փոխազդեցությունը մարդու էրիթրոցիտային ացետիլխոլինէսթերազի (ԱՆԷ) և պլազմային բուտիրիլխոլինէսթերազի (ԲուՆԷ) հետ: Բոլոր միացությունների համար որոշված է այն կոնցենտրացիան, որի դեպքում դիտվում է 0.1 մՄ ացետիլխոլինի ֆերմենտային հիդրոլիզի 50% արգելակում: Ստացված տվյալների համաձայն, բոլոր սինթեզված միացությունները ցուցաբերում են հակախոլինէսթերազային հատկություններ և ընտրողական են ԲուՆԷ հանդեպ:*

**SYNTHESIS AND ANTICHOLINESTERASE ACTIVITY  
OF DIALKYLAMINOALKYL AMIDES OF N-BENZOYL- $\alpha,\beta$ -  
DEHYDROVALYL- $\alpha,\beta$ -DEHYDROPHENYLALANINES**

**V. O. TOPUZYAN and Z. G. HALEBYAN**

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: zarahalebyan@gmail.com

Dialkylaminoalkyl amides of N-benzoyl- $\alpha,\beta$ -dehydrovalyl- $\alpha,\beta$ -dehydrophenylalanines and their quaternary ammonium salts have been synthesized. Interaction of synthesized compounds with human erythrocytic acetylcholinesterase (AChE) and plasmic butyrylcholinesterase (BuChE) has been studied. For all synthesized compounds IC<sub>50</sub> values (concentration of the test compound at which 50% inhibition of the rate of cholinesterase hydrolysis of 0.1 mM acetylthiocholine is observed) were determined. According to the data obtained all synthesized compounds have anticholinesterase properties and are mainly specific towards BuChE.

**ЛИТЕРАТУРА**

- [1] Григорян А.А., Амбарцумян А.А., Мкртчян М.В., Топузян В.О., Алебян Г.П., Асатрян Р.С. // Хим.-фарм.ж., 2006, т. 40, №3, с. 18.
- [2] Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrтчyan M.V., Topuzyan V.O., Halebyan G.P., Asatryan R.S. // Chem.-Biol. Interaction, 2008, v. 171, issue 1, p. 108.
- [3] Григорян А.А., Амбарцумян А.А., Мкртчян М.В., Топузян В.О., Алебян Г.П., Оганесян А.А., Овсепян М.С. // Биотехнология, 2005, №4, с. 59.
- [4] Алебян З.Г. // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №4, с.418.
- [5] Fairbanks G., Stec T.L., Wallach D.F. // Biochemistry, 1971, v. 10, issue 13, p. 2606.
- [6] La Du B.N., Bartels C.F., Noguera C.P., Hajra A., Lightstone H., Vanderspek A., Lockridge O. // Clin. Biochem., 1990, v. 23, p. 423.
- [7] Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V. Jr, Feather-Stone R.M. // Biochem. Pharmacol., 1961, v. 7, p. 88.