

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА (Z)-2-АРИЛАМИДО-N-
(1,3-ДИГИДРОКСИ-1-(4-НИТРОФЕНИЛ)-ПРОПАН-2-ИЛ)-3-
АРИЛАКРИЛАМИДОВ**

**А.А. ОГАНЕСЯН¹, С. Р. ТОСУНЯН^{1*}, А.Г. АГАБАБЯН¹, Е. Р. АЛЕКСАНИЯН¹,
Н.А. ОГАНЕСЯН¹, А.Т. МАКИЧЯН^{1,2}, В. О. ТОПУЗЯН¹**

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН
Республики Армения

0014, Армения, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: syuzitos@mail.ru

² Российско-Армянский университет,

0051, Армения, г. Ереван, ул. Овсепя Эмина 123

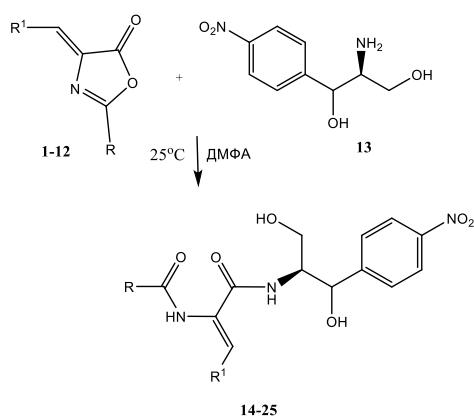
Поступило 22.02.2022

Реакцией ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов с (2S)-2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диолом осуществлен синтез и описаны физико-химические характеристики 1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диол-2-амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот. Приведены результаты их взаимодействия с эритроцитарной ацетилхолинэстеразой (АХЭ) и плазменной бутирилхолинэстеразой (БухЭ) человека. Также исследованы антирадикальные свойства этих соединений. Установлено, что все синтезированные соединения обладают слабой антихолинэстеразной и антирадикальной активностью, исключение составляют производные α,β -дегидротирозина.

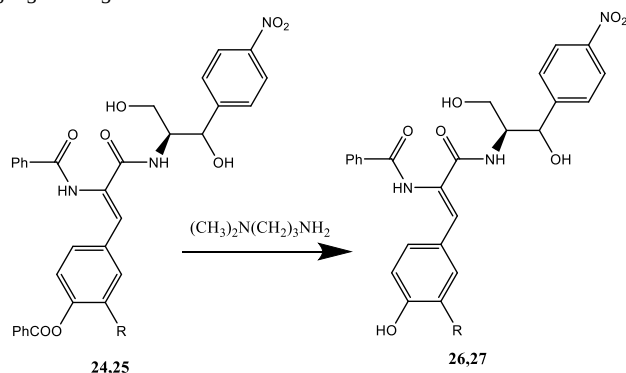
Табл. 2, библиограф. ссылок 18.

D-(-)-трео-1-(4'-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиол (D-треоамин), входящий в состав левомецитина, представляет большой интерес для синтеза биологически активных соединений [1-3]. С другой стороны, известно, что производные α,β -дегидроаминокислот проявляют антихолинэстеразные свойства [4-8]. В связи с этим, с целью создания новых биологически активных соединений, осуществлен синтез некоторых (Z)-2-ариламино-N-(1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)-пропан-2-ил)-3-арилакриламидов **14-25**. Взаимодей-

ствием соответствующих ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов **1-12** с (2S)-2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-дио́лом **13** в среде ДМФА при комнатной температуре осуществлен синтез целевых соединений **14-25**. Реакции контролировались методом ТСХ. Установлено, что процесс, в основном, завершается в течение 24 часов. Целевые продукты **14-25** получены с выходом 51-96 %. Удаление О-бензоильной защитной группы из амидов **24, 25** осуществлено с помощью 3-(диметиламино)-1-пропиламина (ДМАПА) в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 24 ч, или кипячением реакционной смеси в течение 3 часов. В первом случае производные тирозина **26** и **27** получены с выходами 63 и 58%, а при кипячении выходы составили 49 и 53%, соответственно.



1,14: $R=R^1=C_6H_5$; **2,15:** $R=C_6H_5$, $R^1=C_6H_4NO_2$ -3; **3,16:** $R=C_6H_4OCH_3$ -4; $R^1=C_6H_4NO_2$ -4; **4,17:** $R=C_6H_4NO_2$ -3, $R^1=C_6H_4Cl$ -4; **5,18:** $R=C_6H_3Cl_2$ -2,4, $R^1=C_6H_4NO_2$ -3; **6,19:** $R=C_6H_4Br$ -3, $R^1=C_6H_4NO_2$ -4; **7,20:** $R=C_6H_5$, $R^1=C_6H_4OCH_3$ -4; **8,21:** $R=R^1=C_6H_4NO_2$ -3; **9,22:** $R=C_6H_5-CH=CH$, $R^1=4-(4-CH_3C_6H_4SO_2)OC_6H_4$; **10,23:** $R=C_6H_5$, $R^1=C_6H_3O_2CH_2$ -3,4; **11,24:** $R=C_6H_5$, $R^1=4-C_6H_5COOC_6H_4$; **12,25:** $R=C_6H_5$, $R^1=4-C_6H_5COOC_6H_3OCH_3$ -3.



24, 26 $R=H$; **25,27** $R=CH_3O$.

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **14-27** показывают, что синглетный сигнал протона β -положения дегидроаминокислотного остатка проявляется в интервале 6.85-7.26 м.д., что свидетельствует о Z-конфигурации этих соединений [9].

Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений **14-27** исследованы по отношению к ацетилхолинэстеразе (АХЭ) из эритроцитов и к бутирилхолинэстеразе (БуХЭ) из сыворотки крови человека. Полученные данные приведены в табл. 1.

Согласно данным табл.1, все исследованные соединения являются слабыми ингибиторами АХЭ (2-12%). Сравнительно высокую активность проявляют соединения **26** и **27** (21 и 34%), тогда как по отношению к БуХЭ антихолинэстеразная активность колеблется в пределах 2-62%. В этом ряду сравнительно высокую активность (62%) проявляет (Z)-N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-((1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид **23**. Осуществлено докинг-исследование с участием соединения **23** с АХЭ и БуХЭ (табл. 2, рис. 1, 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что комплексообразование соединений с обоими ферментами осуществляется за счет как гидрофобных взаимодействий, так и водородных связей (табл.2).

Таблица 1

Данные антихолинэстеразных и антирадикальных свойств соединений 14-27

Соединение	R	R ¹	Ингибирование, %		
			АХЭ	БуХЭ	ДФПГ
14	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	10.9	45.2	8.16
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	7.8	25.7	6.6
16	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	2.7	2.8	4.5
17	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₆ H ₄ Cl-4	12	57.2	3.52
18	C ₆ H ₃ Cl ₂ -2,4	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	7.9	11	1.75
19	C ₆ H ₄ Br-3	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	7	51.4	3.40
20	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	12.7	16.5	5.31
21	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	9	9.4	2.22
22	C ₆ H ₅ -CH=CH	4-(4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂)OC ₆ H ₄	5.3	11.8	2.59
23	C ₆ H ₅	C ₆ H ₃ O ₂ CH ₂ -3,4	9.4	62.1	7.07
24	C ₆ H ₅	4-C ₆ H ₅ COOC ₆ H ₄	4.4	21.9	2.53
25	C ₆ H ₅	4-C ₆ H ₅ COOC ₆ H ₃ OCH ₃ -3	9.4	20.3	5.43
26	C ₆ H ₅	4-НОС ₆ H ₄	21.6	47.5	74.8
27	C ₆ H ₅	4-ОН-3-CH ₃ OC ₆ H ₃	34	59.8	79.8

Следует отметить, что п-нитрофениловый фрагмент соединения **23** в активных центрах ориентирован на катионный участок обоих ферментов и связывается гидрофобными связями с Trp 86 (АХЭ) и Trp 82 (БуХЭ) остатками. Кроме того, соединение **23** с N-бензоильным остатком и бензольным циклом α,β -дегидроаминокислотного остатка взаимодействует с Trp 286, который расположен у входа горловины активного центра АХЭ.

Надо отметить, что в случае БуХЭ соединение **23** с α,β -дегидроаминокислотным фрагментом лишено каких-либо взаимодействий с аминокислотными остатками активного центра фермента.

Исследованы также антирадикальные свойства соединений **14-27** (табл.1). Исследования проводились с помощью их реакции со свободным стабильным радикалом 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФП $\bullet$) в среде метанола при температуре 25°C и соотношении реагентов 1:1 или 1:2. Измерения проводились спектрофотометрическим методом. При этом установлено, что исследованные соединения **14-25** обладают слабыми антирадикальными свойствами (1-8%). Однако производные тирозина **26** и **27** проявляют высокую активность (74.8 и 79.8 % соответственно), что очевидно является следствием наличия гидроксильной группы.

Таблица 2

Результаты докинг-исследования соединения 23 с ацетилхолинэстеразой и бутирилхолинэстеразой

ACHE		BUCHE	
ASP-74	+	ALA-328	+
GLU-202	++	ASP-70	+
GLY-448	+	GLU-197	++
HIS-447	++	GLY-116	+
LEU-76	+	GLY-439	+
SER-125	++	HIS-438	++
THR-83	++	LEU-286	+
TRP-286	+	PHE-329	+
TRP-86	+	TRP-231	+
TYR-124	++	TRP231	+
TYR-337	++	TRP-82	+
TYR-341	++	TYR-128	++
TYR-72	+	TYR-332	++
VAL-294	+	-	-

* (+) - Гидрофобные взаимодействия, (++) - водородные связи.

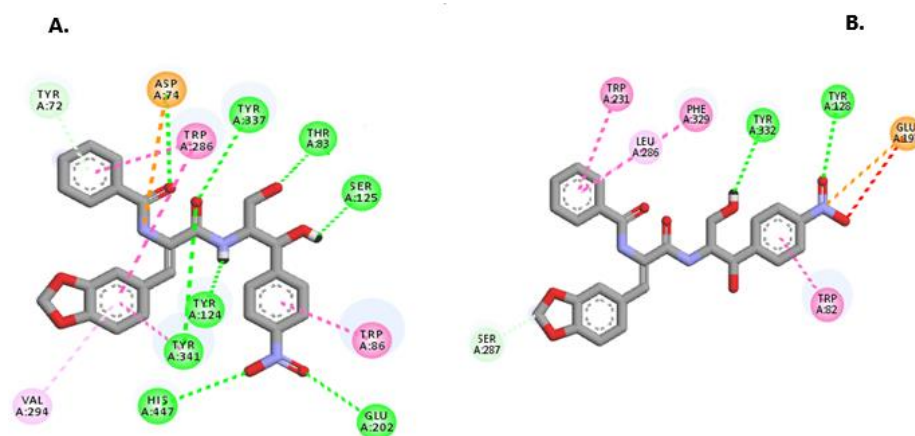


Рис. 1. Карта комплексообразования соединения (23) с АХЭ (А) и БУХЭ (Б).

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и C^{13} – на приборе "Varian Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт – ТМС. ТСХ проведена на пластинках "TLC Silica gel 60 F_{254} ", элюент – бензол-метанол, (5:2), проявитель – УФ-лучи. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям. Синтез исходных ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов (1-12) проведен по [10]. Антихолинэстеразные и антирадикальные свойства синтезированных соединений 14-25 определены по методам, описанным в [11,12] соответственно.

Общая методика получения (14-25). К смеси 0.004 моля соответствующего 5(4Н)-оксазолона 1-12 в 20 мл диметилформамида добавляют 0.9 г (0.004 моля) амина 13, смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч. К реакционной смеси добавляют 100 мл подкисленной воды (рН~3), выпавший при этом осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Общая методика получения амидов α,β -дегидротирозина 26, 27. К раствору 0.0008 моля соответствующего амида 24, 25 в 5 мл ацетонитрила добавляют 0.16 г (0.2 мл, 0.0016 моля) 3-(диметиламино)-1-пропиламина и оставляют при комнатной температуре на 24 ч (А) или кипятят в течение 3 ч с обратным холодильником (Б). К реакционной смеси добавляют 100 мл подкисленной воды (рН~3), образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат на воздухе.

(Z)-N-(3-((1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (14). Выход 79%, т. пл. 101-104°C, Rf 0.68. ИК- спектр, ν , cm^{-1} : 1633 (C=C), 1652 (CONH-

амидн.), 3386 (NH), 3420 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.43-3.5 м (1H, OCH₂), 3.53-3.64 м (1H, OCH₂), 4.04-4.14 м (1H, CHN), 4.54-4.63 м (1H, OH), 5.06-5.11 м (1H, CH), 5.63 д (1H, J=5.17, OH), 7.12 с (1H, CH=C), 7.18-7.38 м (3H, C₆H₅), 7.30 д (1H, J=7.6, NH), 7.42-7.58 м (5H, C₆H₅), 7.60-7.66 м (2H, C₆H₄), 7.98-8.06 м (2H, C₆H₅), 8.03 д (1H, J=7.26, NH), 8.06-8.13 м (2H, C₆H₄), 9.83 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 56.7; 60.1; 69.2; 122.4; 127.0; 127.7; 127.8; 127.9; 128.0; 129.1; 129.1; 129.7; 131.1; 133.3; 133.9; 146.2; 150.9; 164.7; 165.7. Найдено, %; C 65.45; H 5.27; N 8.76. C₂₅H₂₃N₃O₆. Вычислено, %: C 65.07; H 5.02; N 9.11.

(Z)-N-(3-((1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-1-(4-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (15). Выход 74%, т. пл. 177-180° С, Rf 0.67. ИК- спектр, ν , см⁻¹: 1637 (C=C), 1652 (CONH-амидн.), 3264 (NH), 3541 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.14-3.53 м (1H, OCH₂), 3.54-3.66 м (1H, OCH₂), 4.06-4.16 м (1H, NCH), 4.54-4.60 м (1H, OH), 5.02-5.11 м (1H, OCH), 5.62 д (1H, J=5.0, OH), 7.21 с (1H, CH=C), 7.41-7.61 м (5H, C₆H₅), 7.61-7.66 м (2H, C₆H₄), 7.90 д (1H, J=7.8, NH), 7.94-8.02 м (2H, C₆H₄), 8.05-8.14 м (3H, C₆H₄), 8.42-8.46 м (1H, C₆H₄), 9.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 56.9; 60.2; 69.5; 122.3; 122.4; 123.3; 126.3; 127.1; 127.7; 127.9; 129.1; 131.3; 131.9; 133.3; 135.0; 135.9; 146.3; 147.7; 150.9; 164.4; 165.7. Найдено, %; C 59.05; H 4.23; N 11.41. C₂₅H₂₂N₄O₈. Вычислено, %: C 59.29; H 4.38; N 11.06.

(Z)-N-(3-((1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-1-(4-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)-4-метоксибензамид (16). Выход 90%, т. пл. 117-120° С, Rf 0.65. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1641 (C=C), 1660 (CONH-амидн.), 3365 (NH), 3450 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.46 дд (1H, J₁=10.6, J₂=5.5, OCH₂), 3.59 дд (1H, J₁=10.6, J₂=7.2, OCH₂), 3.88 с (3H, CH₃O), 4.04-4.15 м (1H CHN), 4.49 м (1H, OH), 5.07 д (1H, J=3.0, CH), 5.60 м.с (1H, OH), 6.94-7.03 м (2H, C₆H₄), 7.09 с (1H, CH=C), 7.43 д (1H, J=8.4, NH), 7.59-7.66 м (2H, C₆H₄), 7.68-7.76 м (2H, C₆H₄), 7.89-8.00 м (2H, C₆H₄), 8.02-8.19 м (4H, C₆H₄), 9.78 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 54.9; 56.9; 60.1; 69.4; 113.1; 113.2; 122.4; 122.9; 125.2; 125.5; 127.1; 129.7; 133.2; 141.1; 146.3; 146.4; 150.9; 162.1; 164.6; 165.1. Найдено, %; C 57.95; H 4.21; N 10.11. C₂₆H₂₄N₄O₉. Вычислено, %: C 58.21; H 4.51; N 10.44.

(Z)-N-(1-(4-хлорфенил)-3-((1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)-3-нитробензамид (17). Выход 94%, т. пл. 132-135° С, Rf 0.65. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1630 (C=C), 1649 (CONH-амидн.), 3265 (NH), 3498 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.40-3.50 м (1H, OCH₂), 3.55-3.65 м (1H, OCH₂), 4.05-4.15 м (1H, CHN), 4.55 дд (1H, J₁=6.4, J₂=5.3, OH), 5.08 дд (1H, J₁=5.0, J₂=3.3, OCH), 5.59 д (1H, J=5.31, OH), 7.09 с (1H, CH=C), 7.27-7.33 м (2H, C₆H₄), 7.41

д (1H, J=8.6, NH), 7.47-7.55 м (2H, C₆H₄), 7.58-7.67 м (2H, C₆H₄), 7.79 т (1H, J=8.0, C₆H₄), 8.06-8.14 м (2H, C₆H₄), 8.40 и 8.41 д (1H и 1H, J=8.0, C₆H₄), 8.86-8.97 м (1H, C₆H₄), 10.21 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 56.8; 60.1; 69.4; 122.4; 122.6; 125.7; 127.1; 127.8; 128.1; 129.4; 129.9; 130.5; 132.5; 133.3; 133.9; 134.8; 146.3; 147.7; 150.9; 163.5; 164.4. Найдено, %; С 55.05; Н 3.55; Cl 6.88; N 9.77. C₂₅H₂₁ClN₄O₈. Вычислено, %: С 55.51; Н 3.91; Cl 6.55; N 10.36.

(Z)-2,4-дихлор-N-(3-((1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-1-(3-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (18). Выход 52%, т. пл. 185-188° С, Rf 0.65. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1652 (C=C), 1668 (CONH-амидн.), 3220 (NH), 3430 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 3.43-3.55 м (1H, OCH₂), 3.56-3.68 м (1H, OCH₂), 4.10-4.22 м (1H, CHN), 4.62-4.69 м (1H, OH), 5.11-5.16 м (1H, OH), 5.73 д (1H, J=4.9, CHO), 7.26 с (1H, CH=C), 7.32-7.47 м (2H, C₆H₄), 7.49-7.57 м (2H, C₆H₄), 7.58-7.72 м (3H, C₆H₄, C₆H₃), 7.90 д (1H, J=7.8, NH), 8.06-8.20 м (3H, C₆H₄), 8.40-8.47 м (1H, C₆H₃), 10.09 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 56.7; 60.2; 69.1; 122.4; 122.5; 123.1; 126.7; 127.0; 127.2; 128.9; 129.1; 129.9; 130.3; 131.4; 134.4; 135.2; 135.4; 135.7; 146.3; 147.7; 150.9; 163.4; 164.3. Найдено, %; С 52.47; Н 3.74; Cl 12.03; N 9.67. C₂₅H₂₀ClN₄O₈. Вычислено, %: С 52.19; Н 3.50; Cl 12.32; N 9.74.

(Z)-3-бром-N-(3-((1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-1-(4-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (19). Выход 78%, т. пл. 112-115° С, Rf 0.65. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1651 (C=C), 1670 (CONH-амидн.), 3363 (NH), 3420 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 3.40-3.50 м (1H, OCH₂), 3.56-3.66 м (1H, OCH₂), 4.06-4.16 м (1H, CHN), 4.52-4.58 м (1H, OH), 5.05-5.11 м (1H, OH), 5.6 д (1H, J=5.25, CHO), 7.12 с (1H, CH=C), 7.39-7.56 м (2H, C₆H₄), 7.60-7.77 м (5H, C₆H₄), 7.96 д (1H, J=8.3, NH), 8.07-8.21 м (5H, C₆H₄), 10.04 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 56.9; 60.1; 69.5; 121.8; 122.4; 123.0; 125.9; 126.7; 127.1; 129.8; 129.9; 130.6; 132.7; 134.2; 135.2; 140.9; 146.3; 146.5; 150.9; 164.1; 164.3. Найдено, %; С 51.13; Н 3.44; Br 13.24; N 9.78. C₂₅H₂₁BrN₄O₈. Вычислено, %: С 51.3; Н 3.62; Br 13.65; N 9.57.

(Z)-N-(3-((1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (20). Выход 85%, т. пл. 122-124° С, Rf 0.67. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1626 (C=C), 1672 (CONH-амидн.), 3393 (NH), 3419 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 3.41-3.51 м (1H, OCH₂), 3.51-3.61 м (1H, OCH₂), 3.78 с (3H, OCH₃), 4.00-4.12 м (1H, CHN), 4.51-4.63 м (1H, OH) 5.05-5.10 м (1H, OH), 5.62 д (1H, J=5.12, CHO), 6.80-6.87 м (2H, C₆H₄), 7.13 с (1H, CH=C), 7.16 д (1H, J=8.61, NH), 7.41-7.64 м (7H, C₆H₅, C₆H₄); 8.06-8.11 м (4H, C₆H₄), 9.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 54.7; 56.7; 60.2; 69.3; 113.6; 122.5; 126.3; 127.1; 127.3; 127.7; 127.9; 129.8; 130.9; 131.2 133.5; 146.3; 151.1;

159.5; 164.9; 165.7. Найдено, %; С 63.88; Н 4.95; N 8.34. $C_{26}H_{25}N_3O_7$. Вычислено, %: С 63.54; Н 5.13; N 8.55.

(Z)-N-(3-((1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-1-(3-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)-3-нитробензамид (21). Выход 95%, т. пл. 113-116° С. Rf 0.65. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=C), 1653 (CONH-амидн.), 3347 (NH), 3430 (OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 3.39-3.51 м (1H, OCH₂), 3.56-3.69 м (1H, OCH₂), 4.06-4.21 м (1H, CHN), 4.52-4.63 м (1H, OH), 5.04-5.14 м (1H, OH), 5.61 д (1H, J=5.33, CHO), 7.23 с (1H, CH=C), 7.49-7.84 м (5H, C₆H₄), 7.91 д (1H, J=7.86, NH), 8.04-8.16 м (3H, C₆H₅), 8.33-8.46 м (3H, C₆H₄, C₆H₅), 8.81-8.93 м (1H, C₆H₅), 10.32 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 56.9; 60.1; 69.6; 122.4; 122.6; 123.3; 125.8; 126.6; 127.1; 129.2; 129.5; 131.6; 133.9; 134.8; 135.0; 135.8; 146.3; 147.7; 150.9; 163.6; 164.2. Найдено, %; С 54.28; Н 3.58; N 12.54. $C_{25}H_{21}N_5O_{10}$. Вычислено, %: С 54.45; Н 3.84; N 12.70.

4-((Z)-2-циннамидо-3-((1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фенил-4-метилбензолсульфонат (22). Выход 86%, т. пл. 102-104° С, Rf 0.6. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1625 (C=C), 1656 (CONH-амидн.), 3354 (NH), 3450 (OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 2.43 с (3H, CH₃), 3.40-3.50 м (1H, OCH₂), 3.53-3.64 м (1H, OCH₂), 4.01-4.15 м (1H, CHN), 4.44-4.61 м (1H, OH), 5.02-5.13 м (1H, OH), 5.59 д (1H, J=5.25, CHO), 6.85 с (1H, CH=C), 6.93-7.02 м (2H, C₆H₄), 7.25-7.32 д (1H, J=8.8, NH), 7.32-7.44 м (5H, C₆H₅, C₆H₄), 7.45-7.55 м (3H, C₆H₄), 7.56-7.73 м (5H, C₆H₄, C₆H₅), 8.10-8.18 м (2H, C₆H₄), 9.67 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 56.8; 60.1; 69.5; 120.6; 121.9; 122.4; 125.2; 127.1; 127.5; 127.9; 128.4; 129.2; 129.5; 130.4; 130.5; 131.9; 133.0; 134.6; 140.6; 144.9; 146.3; 148.5; 150.9; 164.4; 164.6. Найдено, %; С 62.47; Н 4.33; N 6.55; S 4.74. $C_{34}H_{31}N_3O_9S$. Вычислено, %: С 62.09; Н 4.75; N 6.39; S 4.87.

(Z)-N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-((1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (23). Выход 96%, т. пл. 152-155° С, Rf 0.68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1646 (C=C), 1675 (CONH-амидн.), 3250 (NH), 3451 (OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 2.63-3.33 м (1H, OH), 3.40-3.50 м (1H, OCH₂), 3.52-3.63 м (2H, OCH₂OH), 4.00-4.13 м (1H, CHN), 5.07 д (1H, J=2.78, CHO), 5.96 с (2H, OCH₂O), 6.73-6.81 м (1H, C₆H₄), 6.97-7.05 м (2H, C₆H₃), 7.10 с (1H, CH=C), 7.14-7.23 м (1H, C₆H₃), 7.47-7.56 м (3H, C₆H₅), 7.57-7.62 м (2H, C₆H₄, C₆H₅), 7.99-8.05 м (2H, C₆H₄, C₆H₅), 8.06-8.10 м (2H, C₆H₄, C₆H₅), 9.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 57.3; 60.8; 69.9; 101.4; 108.4; 109.0; 122.9; 125.2; 127.6; 128.2; 128.3; 128.5; 128.5; 130.3; 131.8; 134.0; 146.9; 147.9; 148.1; 151.6; 165.4; 166.2. Найдено, %; С 61.34; Н 4.81; N 8.17. $C_{26}H_{23}N_3O_8$. Вычислено, %: С 61.78; Н 4.59; N 8.31.

(Z)-4-(2-бензамидо-3-((1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)про-

пан-2-ил)амино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фенилбензоат (24). Выход 81%, т. пл. 113-116° С, Rf 0.64. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1652 (C=C), 1670 (CONH-амидн.), 1732 (COO-эстерн.), 3306 (NH), 3390 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.42-3.53 м (1H, OCH_2), 3.54-3.66 м (1H, OCH_2), 4.04-4.16 м (1H, CHN), 4.55-4.64 м (1H, OH), 5.05-5.12 м (1H, OH), 5.63 д (1H, $J=5.13$, CHO), 7.14 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.16-7.23 м (2H, C_6H_4), 7.29 д (1H, $J=8.95$, NH), 7.48-7.58 м (5H, C_6H_5), 7.59-7.69 м (5H, C_6H_5), 8.00-8.16 м (6H, C_6H_5 , C_6H_4), 9.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 56.7; 60.1; 69.3; 121.3; 122.3; 127.0; 127.7; 127.8; 127.9; 128.2; 128.8; 129.5; 129.9; 130.2; 131.1; 131.7; 133.2; 133.3; 146.2; 150.3; 150.9; 163.7; 164.6; 165.7. Найдено, %; С 65.88; Н 4.39; N 7.47. $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8$. Вычислено, %: С 66.09; Н 4.68; N 7.23.

(Z)-4-(2-бензамидо-3-((1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-метоксифенилбензоат (25). Выход 96%, т. пл. 111-113° С, Rf 0.66. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1649 (C=C), 1680 (CONH-амидн.), 1742 (COO-эстерн.), 3338 (NH), 3450 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.44-3.53 м (2H, OCH_2 , OH), 3.54-3.65 м (5H, OCH_2 , OH, OCH_3), 4.05-4.15 м (1H, CHN), 5.09 д (1H, $J=3.08$, CHO), 7.05-7.17 м (2H, C_6H_4), 7.18 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.24-7.36 м (2H, C_6H_5), 7.45-7.57 м (5H, C_6H_5), 7.59-7.66 м (3H, C_6H_5), 8.03-8.16 м (6H, C_6H_5 , C_6H_4), 9.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.0; 56.7; 60.1; 69.3; 112.9; 122.1; 122.4; 127.0; 127.7; 127.8; 128.1; 128.7; 128.8; 129.6; 129.7; 131.2; 132.7; 133.0; 133.1; 139.5; 146.2; 150.5; 150.9; 163.2; 164.6; 165.7. Найдено, %; С 64.54; Н 4.59; N 6.71. $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8$. Вычислено, %: С 64.81; Н 4.78; N 6.87.

(Z)-N-(3-(1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-1-(4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (26). Выход 63% (А), 49% (Б), т. пл. 200-204° С, Rf 0.47. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1603 (C=C), 1658 (CONH-амидн.), 3306 (NH), 3520 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.39-3.61 м (2H, OCH_2), 3.99-4.11 м (1H, CHN), 4.57 т (1H, $J=5.86$ OH), 5.06 к (1H, $J=2.6$ OH), 5.62 д (1H, $J=5.13$ CH), 6.66-6.73 м (2H, C_6H_4), 7.07-7.14 м (2H, $\text{CH}=\text{C}$, C_6H_4), 7.32-7.40 м (2H, C_6H_4), 7.46-7.62 м (5H, C_6H_5), 7.99-8.11 м (4H, C_6H_4 , NH), 9.45 с (1H, OH), 9.73 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 56.6; 60.1; 69.2; 115.1; 122.3; 124.5; 126.2; 126.9; 127.6; 127.8; 130.1; 130.8; 131.0; 133.5; 146.2; 150.9; 158.1; 164.9; 165.6. Найдено, %; С 62.95; Н 4.53; N 8.45. $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8$. Вычислено, %: С 62.89; Н 4.85; N 8.8.

(Z)-N-(3-1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)амино)-1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (27). Выход 58% (А), 53% (Б), т. пл. 122-124° С, Rf 0.53. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1601(C=C), 1649 (CONH-амидн.), 3303 (NH), 3510 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.40-3.50 м (1H, CHO), 3.51-3.62 м (4H, OCH_3 , CHO),

4.01-4.12 м (1H, NH), 4.59 ш. с (1H, OH), 5.07 ш. с (1H, OH), 5.63 ш. с (1H,CHO), 6.67-6.75 м (1H, C₆H₄), 6.89-6.98 м (1H, C₆H₄), 7.08-7.18 м (3H, CH=C, C₆H₃), 7.43-7.63 м (5H, C₆H₅, C₆H₃), 7.99-8.14 м (4H, C₆H₄, C₆H₅, NH), 8.90 ш. с. (1H, OH), 9.78 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 54.8; 56.6; 60.2; 69.3; 112.5; 115.1, 122.4; 123.8; 124.9; 126.1; 127.0; 127.6; 127.9; 130.7; 131.2; 133.3; 146.2; 146.7; 147.0; 147.7; 151.0; 164.9; 165.6. Найдено, %; С 61.13; Н 4.59; N 8.55. С₃₃H₂₉N₃O₈. Вычислено, %: С 61.53; Н 4.96; N 8.28.

Определение антихолинэстеразных свойств (14-27). Процент ингибирования АХЭ и БуХЭ амидами **14-27** определяли при 25°С на спектрофотометре “SpecordUV-VIS” (Германия) модифицированным методом Элмана [11]. Исходные концентрации 5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислоты (ДТНБ)- 5×10^{-3} моль/л, ацетилтиохолина (АТХ) - 5×10^{-3} моль/л соединений **14-27** - 1×10^{-2} моль/л в диметилсульфоксиде.

К смеси 0.02 мл ДТНБ в 1.25 мл воды, 1.0 мл фосфатного буфера и 0.02 мл фермента добавляют 0.05 мл АТХ и через 10 мин измеряют оптическую плотность (А₀) при 420 нм. То же измерение проводят в присутствии 0.02 мл раствора исследуемого вещества (А₁). На основании полученных данных по формуле 1 рассчитывают проценты ингибирования (ингибирование %) АХЭ или БуХЭ соединениями **14-27**.

Ингибирование % = $(A_0 - A_1 / A_0) \times 100$

Определение антирадикальных свойств (14-27). Кинетику взаимодействия амидов **14-27**, витамина С и галловой кислоты с ДФПГ• при 25°С исследовали спектрофотометрически на спектрофотометре “Specord UV-VIS” (Германия) по изменению оптической плотности ДФПГ• во времени при 520 нм. Исходные концентрации ДФПГ•- 0.025×10^{-5} моль/л, соединений **14-27** - 1.25×10^{-5} моль/л.

К 2.0 мл раствора ДФПГ• в абсолютном метаноле добавляли 0.04 мл метанольного раствора исследуемого вещества и после перемешивания измеряли оптическую плотность смеси от 1 до 40 мин.

Построение молекулярных моделей исследуемых соединений. Трехмерная молекулярная модель была построена с помощью программы ChemOffice версии 13.0 [13]. Минимизацию и стабилизацию полученной 3D структуры проводили с использованием силовых полей MM2 [14]. Молекулярная модель исследуемого соединения была сохранена в формате *.PDB и *.SMILES. Молекулярные модели АХЭ и БуХЭ были взяты из базы данных RCSB [15].

Докинг анализ проводился с использованием программных пакетов AutoDockVina и AutoDockTools [16], использовалась методика “слепой способ”. Статистическая достоверность результатов докинга обеспечивалась 5-кратной повторяемостью 20-и начальных конфор-

маций с объемом пространственного поиска, не превышающей 27000 Å³. Значение континуума исчислений равно 500.

Конформационный анализ осуществлялся с использованием программы Discovery Studio Visualizer v19.1.0.18287 [17]. Определение физико-химических и фармакокинетических параметров для исследуемых соединений проводилось с использованием онлайн платформы SwissADME [18].

**(Z)-2-ԱՐԻԼԱՄԻԴՈ-Ն-(1,3-ԴԻԴՐՈԳՐՈՒ-1-(4-ՆԻՏՐՈՖԵՆԻԼ)-ՊՐՈՊԱՆ-2-
ԻԼ)-3-ԱՐԻԼԱԿՐԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵԼՍՍԲԱՆԱԿԱՆ
ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

**Ա.Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Ս.Ր. ԹՈՍՈՒՆՅԱՆ, Ա.Գ. ԱԳԱԲՅԱՆ, Ե.Ր. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ,
Ն.Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Ա.Տ. ՄԱԿԻՉՅԱՆ, Վ.Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ**

Իրականացվել է չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների և (2S)-2-ամինո-1-(4-նիտրոֆենիլ)պրոպան-1,3-դիոլի սինթեզ, և ուսումնասիրվել են N-տեղակալված α,β-դեհիդրոամինաթթուների ամիդների ֆիզիկաքիմիական հատկությունները: Ներկայացված են մարդկային էրիթրոցիտային ագետիվիտիվներազի և պլազմային բուրբիրիլիտիվներազի հետ նրանց ռեակցիաների արդյունքները: Ուսումնասիրվել են նաև այդ միացությունների հակառադիկալային հատկությունները: Պարզվել է, որ բոլոր սինթեզված նյութերն ունեն թույլ հակախտլիններազային և հակառադիկալային ակտիվություն, բացառությամբ α,β-դեհիդրոթիրոզինի ածանցյալների:

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF (Z)-2-ARYLAMIDO-N-(1,3-DIHYDROXY-1-(4-NITROPHENYL)-PROPANE-2YL)-3-ARYLACRYLAMIDES

A.A. HOVHANNISYAN¹, S.R. TOSUNYAN¹, H.G. AGABABYAN¹, Y.R. ALEKSANYAN¹, N.A. HOVHANNISYAN¹, A.T. MAKICHYAN^{1,2}, V.O. TOPUZYAN¹

¹The 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: syuzitos@mail.ru

²Armenian-Russian University, Yerevan, Armenia
123, H. Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia

The reaction of unsaturated 5(4H)-oxazolones with (2S)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol resulted in the synthesis of 1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol-2-amides of N-substituted α,β-dehydroamino acids. The physicochemical characteristics of the latter have been studied. The results of the study of their interaction with erythrocytic acetylcholinesterase (AChE) and plasmic butyrylcholinesterase (BuChE) of humans were presented. The antiradical properties of these compounds have also been studied. It was found that all synthesized substances had weak anticholinesterase and antiradical activity, the exception were derivatives of α,β-dehydro-tyrosine.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Шарипова С.Х., Зайцев В.А. // Хим.-фарм.ж., 1986, N7, с. 858.
- [2] Мирскова А.Н., Адамович С.Н., Виноградов Е.Я., Мирсков Р.Г. // Бюлл. ВЦНС СО РАМН, 2012, N5(87), част 1, с. 276.
- [3] Tsirogiani A., Kournoutou G.G, Bougas A., Sidropoulou E.P., Dinos G., Athanassopoulos C.M. // Antibiotics (Basel), 2021, 10(4), p. 394. DOI: 10.3390/antibiotics10040394.
- [4] Григорян А.А., Амбарцумян А.А., Мкртчян М.В., и др. // Хим.-фарм.ж., 2006, 40(3), с. 18.
- [5] Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrтчyan M.V.et al. // NAS RA Electronic Journal of Natural Sciences, 2006, 1(6), p. 14.
- [6] Grigoryan H.A., Hambardzumyan A.A., Mkrтчyan M.V. et al. // Chemico-Biological Interactions, 2008, 171(1), p. 108.
- [7] Спасов А.А., Яковлев Д.С., Суздаев Л.Ф. // Хим.-фарм.ж., 2012, 46(10), p. 14.
- [8] Kawasaki A., Meakawa K., Kubo K. et al. // Tetrahedron, 2004, 60(42), p. 9517.
- [9] Morgenstern A.P., Schutij C., Nauta W.Th. // Chem. Commun., 1969, N7, p. 321.
- [10] Топузян В.О., Тосунян С.Р. // Арм. хим. ж., 2012, т. 65, N3, с. 369.
- [11] Ellman G.I., Courtney K.D., Andres V., Featherstone R.M. // Biochem. Pharm. 1961, v.7, N2, p. 88.
- [12] Топузян В.О., Халатян М.М., Оганесян А.А., Галстян Л.Х., Манвелян А.Р. // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, N3, с. 357.
- [13] Narayanaswamy V.K., Rissdörfer M. and Odhav B. // IJTAS, 2013, 5(2), p. 43.
- [14] Evans M.J., Moore J.S. // J. Chem. Educ., 2011, 88, p. 764.
- [15] Goodsell D.S., Zardecki C., Costanzo L.D., Duarte J.M., Hudson B.P., Persikova I., Segura J., Shao C., Voigt M., Westbrook J. D., Burley S.K. // Protein Sci., 2020, 29, p. 52.
- [16] Trott O., Olson A.J. // J. Comput. Chem., 2010, 31(2), p. 455.
- [17] BIOVIA D.S. BIOVIA Discovery Studio (2017) R2: A comprehensive predictive science application for the Life Sciences // San Diego, CA, USA// <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>.
- [18] Daina A., Michielin O., Zoete V. // Scientific Reports, 2017, 7, Art num: 42717.