

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИПЕПТИДОВ, ВКЛЮЧАЮЩИХ N-БЕНЗОИЛ- α,β -ДЕГИДРОТИРОЗИН

© 2022 г. В. О. Топузян^а, А. А. Оганесян^а, А. Т. Макичян^{а,б,*}, Л. С. Унанян^б

^а Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения

^б Российско-Армянский университет, Ереван, 0051 Армения
*e-mail: ani.makichyan@rau.am

Поступило в редакцию 19 января 2022 г.

После доработки 10 февраля 2022 г.

Принято к печати 17 февраля 2022 г.

Реакция 4-[3-алкокси(5-бром)-4-бензоилоксибензилметилден]-2-фенилоксазол-5(4H)-онов с гидрохлоридами метиловых эфиров аминокислот приводит к метиловым эфирам дипептидов, включающих N,O-дibenzoил- α,β -дегидротирозин. O-Бензоильную группу удаляли N,N-диметилпропан-1,3-диамином. Изучены антирадикальные и антихолинэстеразные свойства синтезированных дипептидов.

Ключевые слова: α,β -дегидропептиды, O-бензоилзащитная группа, оксазол-5(4H)-он, антирадикальная активность, антихолинэстеразная активность

DOI: 10.31857/S0044460X22050110, EDN: SKABBC

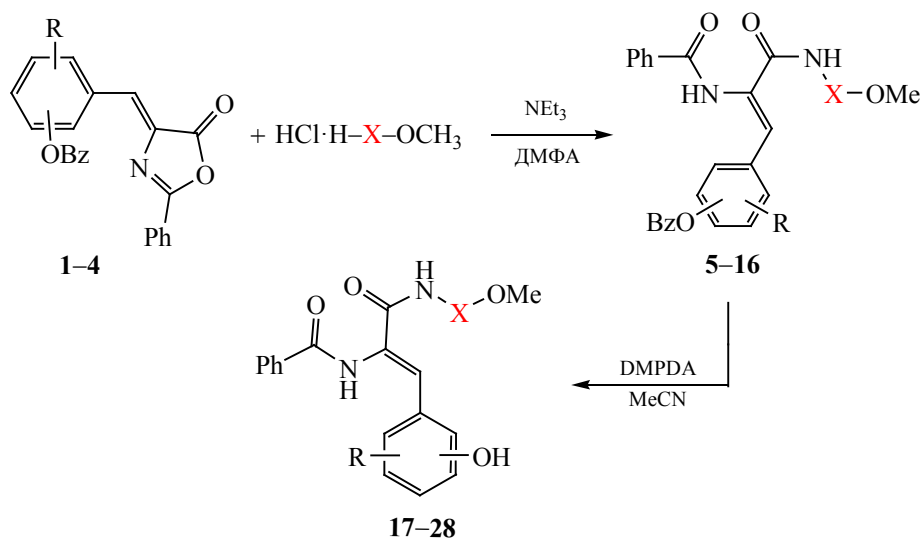
α,β -Дегидропептиды могут использоваться как синтоны для получения гетероциклов, в частности для синтеза азабициклоалканов [1], 7-амино-7,8-дигидро-2H,6H-пиридо[2,1-b][1,3]-тиазин-6-онов [2]. Реакция α,β -дегидропептидов с силилирующими агентами приводит к образованию (Z)-2-арил-4-арилметилден-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-карбоновых кислот [3]. Согласно литературным данным, α,β -дегидропептиды ингибируют пептид-пролил-изомеразу [4], проявляют антивирусный [5, 6], болеутоляющий [7, 8], противовоспалительный [7, 8], антибактериальный [7, 8], антиоксидантный [8], противосудорожный [9, 10] эффекты, а также относятся к антагонистам морфина [9, 10].

С целью изучения антихолинэстеразных и антирадикальных свойств азлактонным методом получены дипептиды, включающие остаток α,β -дегидротирозина (схема 1). Реакция 4-(бензоилоксибензилден)оксазол-5(4H)-онов 1–4 с метиловыми эфирами аминокислот приводит к образо-

ванию O-бензоилзащищенных дипептидов 5–16. O-Бензоильную группу удаляли двумя эквивалентами N,N-диметилпропан-1,3-диамина (DMPDA) в ацетонитриле при комнатной температуре. В спектрах ЯМР ¹H метиловых эфиров дипептидов 5–28 синглетный сигнал протона винильной группы проявляется при 7.09–7.37 м. д., что свидетельствует об их Z-конфигурации.

Исследования антирадикальных свойств соединений 5–28 проводили спектрофотометрическим методом [11], используя их реакцию со стабильным радикалом – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH^{*}) в метаноле при 25°C, соотношение реагентов 1:1. На основании полученных результатов можно заключить, что O-бензоилзащищенные дипептиды 5–16 по антирадикальным свойствам (ингибирование DPPH^{*} 3–14%) уступают дипептидам 17–28, в которых отсутствует защитная бензоильная группа (ингибирование DPPH^{*} 49–88%). Сравнительно высокую антирадикальную активность (табл. 1) проявляет метиловый эфир

Схема 1.



4-OBz, R = H, (**1**, **5–7**), 3-OMe (**2**, **8–10**), 3-OEt (**3**, **11–13**); 2-OBz, R = 5-Br (**4**, **14–16**); 4-OH, R = H (**17–19**), 3-OMe (**20–22**), 3-OEt (**23–25**); 2-OH, R = 5-Br (**26–28**); X = Gly (**5**, **8**, **11**, **14**, **17**, **20**, **23**, **26**), β -Ala (**6**, **9**, **12**, **15**, **18**, **21**, **24**, **27**), D,L-Val (**7**, **10**, **13**, **16**, **19**, **22**, **25**, **28**).

(*Z*)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]- β -аланина **24** (83.5%).

Антихолинэстеразные свойства пептидов **5–28** определяли по методу [12] по отношению как к ацетилхолинэстеразе (AChE), так и бутирилхо-

линэстеразе (BuChE). На активность вещества (табл. 1) влияют структурные изменения Н-концевого аминокислотного остатка и тирозинового остатка. Среди О-бензоилпептидов **5–16** высокую антихолинэстеразную активность по отношению к

Таблица 1. Данные антирадикальных и антихолинэстеразных свойствах пептидов **5–28**

№	Ингибирование, %			№	Ингибирование, %		
	DPPH*	AChE	BuChE		DPPH*	AChE	BuChE
5	5.2	61.5	75.9	17	67.7	73.1	9.5
6	4.9	47	55.8	18	61.1	63.6	28.3
7	5	68.5	64.5	19	77.4	84.7	62.1
8	7.3	71.6	77.5	20	83.0	79.4	14.5
9	3.2	42.6	43.0	21	84.2	67.2	35.6
10	7.5	67.6	77.4	22	88.2	67.4	57.4
11	5.9	83.0	67.0	23	82.3	80.4	43.2
12	5.3	8.3	42.0	24	83.5	69.0	19.7
13	8.3	64.0	31.0	25	82.9	71.4	80.0
14	3.4	43.0	75.9	26	49.0	78.8	59.3
15	7.7	72.2	38.3	27	51.5	78.9	41.0
16	14.4	81.4	42.5	28	74.0	71.1	85.9

обоим ферментам проявляют включающие глицин пептиды (**11** – ингибирование AChE 83%, **8** – ингибирование BuChE – 77%) и соединения с алкокси-группами (MeO или EtO) в тирозиновом остатке. В ряду соединений **17–28** без бензоильной защитной группы выделяются дипептиды **19** (ингибирование AChE – 84%) и **28** (ингибирование BuChE – 86%), включающие валин.

На основе специальных дескрипторов, которые позволяют рассчитать физико-химические и фармакокинетические параметры с использованием платформ SwissADME [13] и ADMETSag [14], получены значения молекулярной массы, которая изменяется в пределах 354–579 г/моль, а также число доноров и акцепторов водородных связей: у соединений **5–7** и **14–16** рассчитано по 2 донора и 6 акцепторов, у соединений **8–13** – по 2 донора и 7 акцепторов, у дипептидов **17–19** и **26–28** – по 3 донора и 5 акцепторов, у соединений **20–25** – по 3 донора и 6 акцепторов. Для предсказания биологической активности рассчитаны значения топологической площади полярной поверхности молекулы (104.73–120.03 TPSA-EI) и липофильности ($\lg P_{ov}$ 0.71–6.06).

Рассчитанные фармакокинетические показатели соединений свидетельствуют о том, что всасываемость через желудочно-кишечный тракт на основе метода оценки проницаемости Эгана [15] высока для всех исследуемых соединений. Что касается перехода через гематоэнцефалический барьер, все соединения показывают отрицательный результат. Коэффициент проницаемости через кожу ($\lg K_p$) изменяется в пределах от –5.54 до –7.96 см/с.

Один из важных критериев, которому соответствуют исследуемые соединения, – это «правила пяти Липински» [16]. Было рассчитано значение биодоступности (0.55) по шкале Abbot (ABS) [17], коэффициент синтетической доступности составил 3.15–4.55 по десятибалльной шкале. Что касается соответствия исследуемых соединений соединению-лидеру, был выявлен отрицательный результат.

Был сделан прогноз возможной токсичности всех соединений. По оценке мутагенности и канцерогенности прогноз отрицателен. По критерию раздражения кожи и глаз у всех исследуемых со-

единений наблюдается отрицательный результат, при этом все они проявляют умеренную гепатотоксичность. Острая оральная токсичность оценена в пределах 0.56–0.75 кг/моль.

По результатам определения экотоксичности, все исследуемые соединения имеют высокое значение коэффициента биоразложения и не являются пестицидами, кроме соединений **7** и **19**, хотя все они могут быть токсичными для рыб, а соединения **7**, **15**, **16**, **19–21**, **23**, **24**, **27**, **28** не токсичны для ракообразных.

По результатам молекулярного докинга выявлено, что все исследуемые соединения входят в активные центры как ацетилхолинэстеразы, так и бутирилхолинэстеразы. Для обоих ферментов преобладает электростатический тип взаимодействия с соединениями, отмечены гидрофобные взаимодействия с аминокислотными остатками, формирующими активный центр фермента, а также наблюдается образование водородных связей. Длина водородной связи не превышает 3.4 Å.

Взаимодействие исследуемых соединений в активном центре AChE установлено со следующими аминокислотными остатками (рис. 1, 2): с TRP286 гидрофобной связью связываются все соединения, за исключением дипептидов **8** и **16**; с TYR124 водородной связью связываются дипептиды **5–10**, **12**, **20**, **21**, **23–26**, а с дипептидами **13**, **27** и **28** возникает электростатическое взаимодействие. Водородные связи образуются у соединений **5**, **6**, **8**, **9**, **12**, **13**, **17–19**, **21**, **22**, **25** с TYR337, а у соединений **7**, **10**, **23** возникают гидрофобные связи с TYR337. С TYR341 связываются все соединения как водородной, так и гидрофобной связями, за исключением дипептидов **13** и **16**.

При комплексообразовании с BuChE обнаружены следующие взаимодействия с аминокислотными остатками (рис. 3, 4): гидрофобные взаимодействия с LEU286 проявляют почти все дипептиды, кроме соединений **14**, **18**, **19**, **21**, **24**; с PHE329 также связываются практически все соединения, кроме дипептидов **7**, **13**, **14**, **17**; с TRP82 не взаимодействуют соединения **16**, **17**; с TYR128 образуют водородную связь соединения **18–22**, **24**, **25**, а с TYR332 – дипептиды **5–16**, **19**, **22**, **25**, **28**. Наблюдаются также взаимодействия с аминокислотными остатками GLY116 и GLY117.

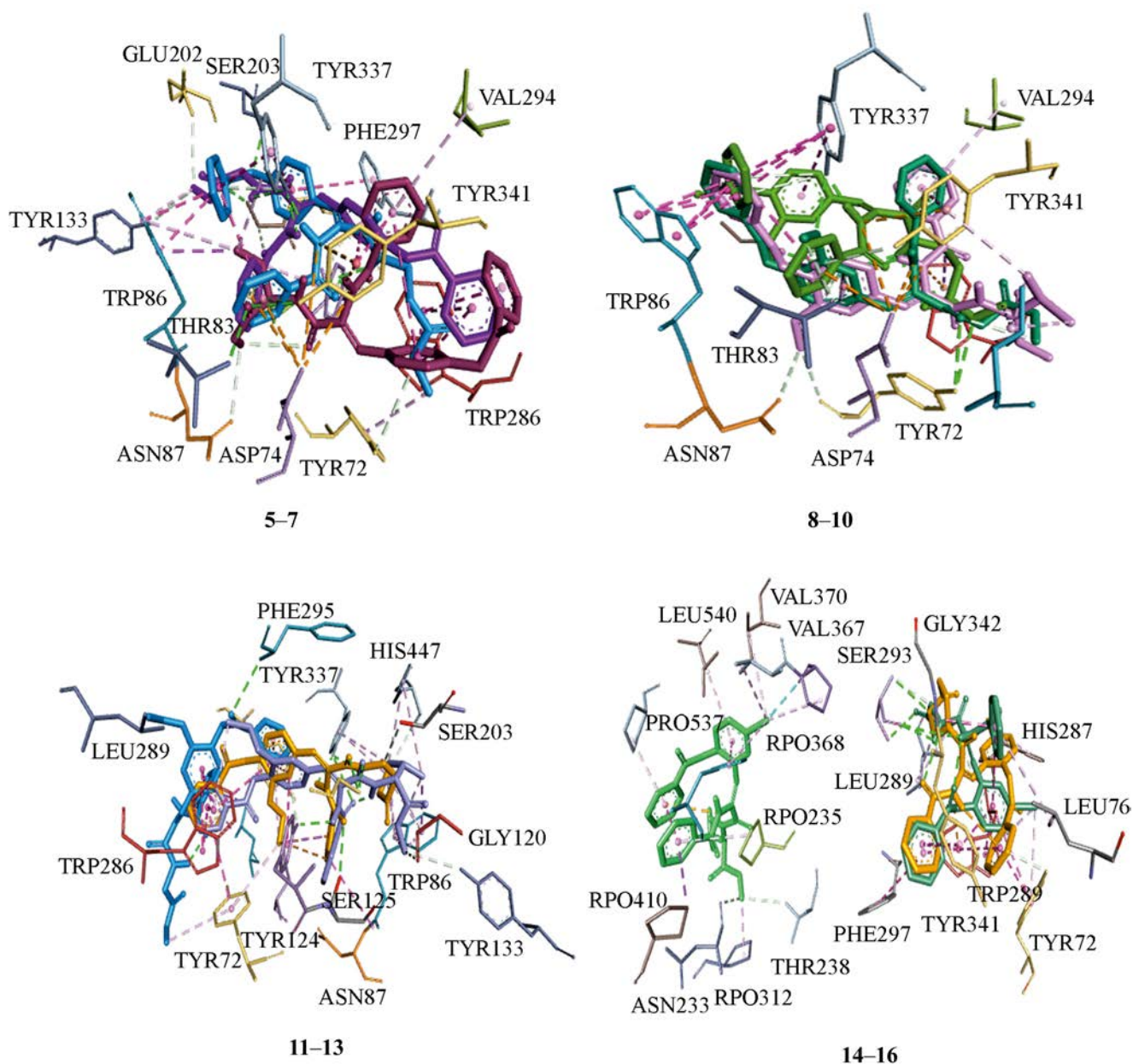


Рис. 1. Взаимодействие соединений 5–16 с активным центром АСhE.

На основании полученных данных были рассчитаны биофизические параметры связывания при комплексообразовании (табл. 2). Соединения **5** и **6** оказались лидерами в исследуемой выборке по аффинности как для АСhE, так и для BuChE, при этом максимальные значения наблюдаются для BuChE.

Таким образом, показана возможность использования *O*-бензоильной защитной группы для син-

теза α,β -дегидротирозинсодержащих пептидов. Установлено, что дипептиды α,β -дегидротирозина проявляют антихолинэстеразную и антирадикальную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измеряли на приборе Voetus (Германия). ИК спектры снимали в вазелиновом масле на спектрометре Specord M-80.

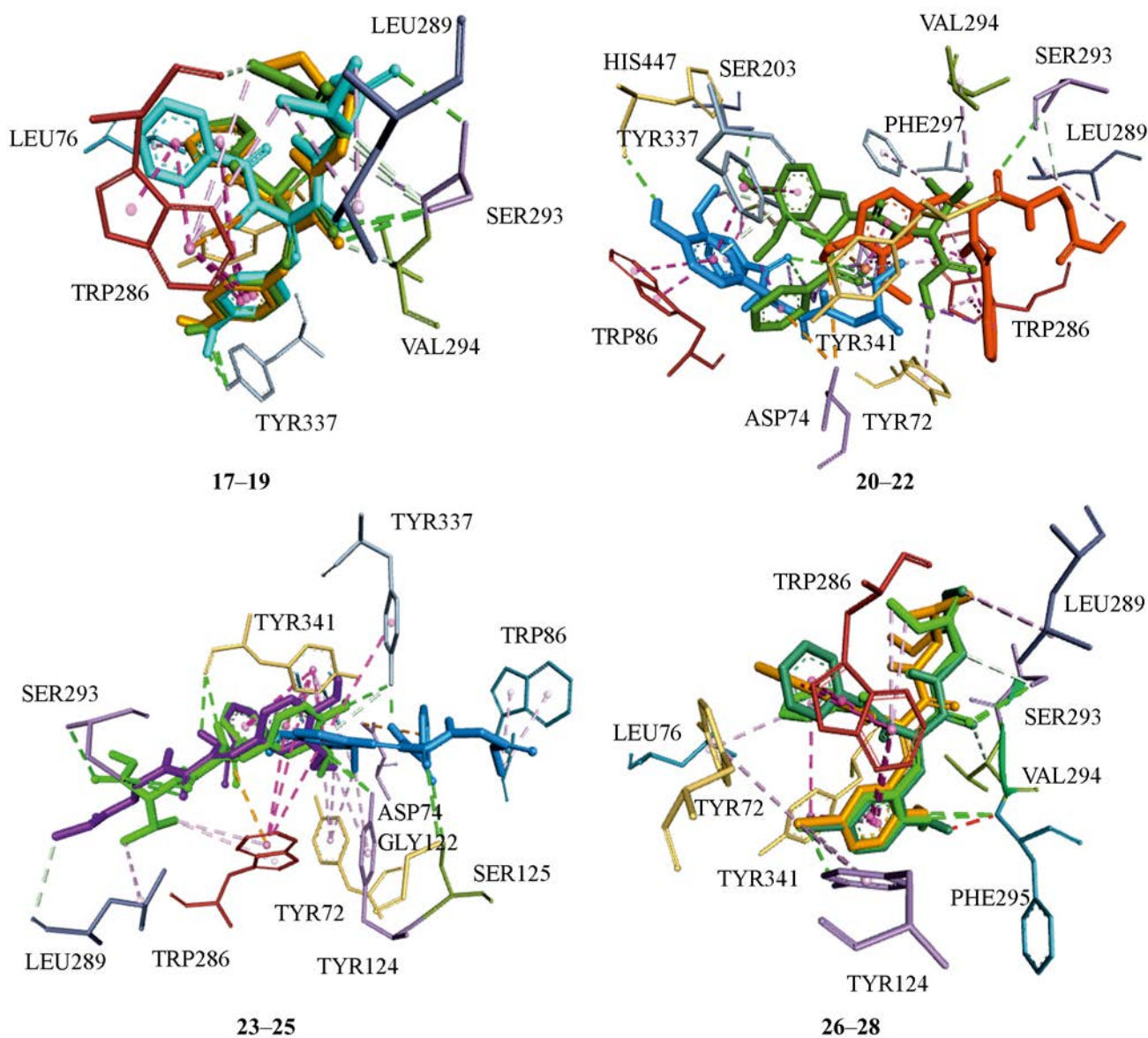


Рис. 2. Взаимодействие соединений 17–28 с активным центром АСhЕ.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов соединений получали на спектрометре Mercury-300 (300 МГц) в $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$, 1:3. Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroEA3000 CHNS-O. Чистоту полученных соединений определяли методом ТСХ (на пластинах AlugramXtraSILG/UV) в системе растворителей $\text{C}_6\text{H}_6\text{-MeOH-CH}_3\text{COOH}$, 5:2:1, проявление в УФ лучах.

Замещенные 1,3-оксазол-5(4*H*)-оны 1–4 получали по методу [18], метиловые эфиры аминокислот – по методу [19].

Метиловые эфиры N-[2-(бензоиламино)-3-(бензилоксифенил)проп-2-еноил]аминокислот (5–16). К раствору 4 ммоль соответствующего 1,3-оксазол-5(4*H*)-она 1–4 и 4 ммоль гидрохлори-

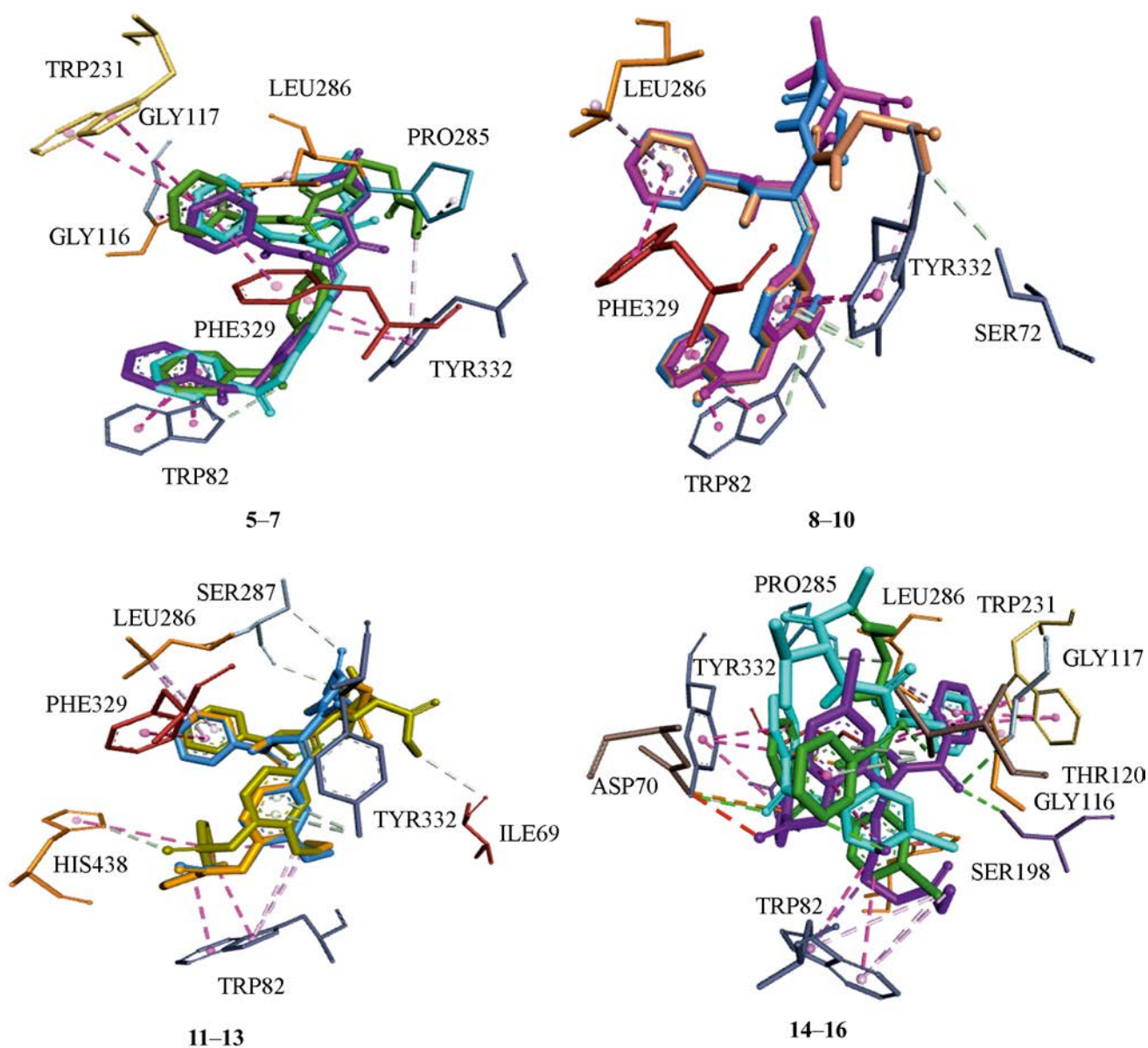


Рис. 3. Взаимодействие соединений 5–16 с активным центром BuChE.

да метилового эфира аминокислоты (глицина, β -аланина, D,L-валина) в 40 мл диметилформаида добавляли 0.57 мл (0.4 г, 9 ммоль) триэтиламина, смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 100 мл разбавленного раствора соляной кислоты (рН \approx 4). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе, перекристаллизовывали из этилацетата.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензоплоксифенил)проп-2-енол]глицинат (5). Выход 60%, т. пл. 168–170°C, R_f 0.79. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3285 (N–H), 1732 (C=O, эфир), 1664 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.72 с (3H, OCH₃), 3.95 д (2H, NCH₂, J 5.9 Гц), 7.15–7.22 м (2H, C₆H₄), 7.32 с (1H, CH=C), 7.42–7.57 м (5H, C₆H₅, C₆H₄), 7.62–7.71 м (3H, C₆H₅), 7.98–8.17 м (4H, C₆H₅), 8.30 т (1H, NH, J 5.8 Гц), 9.83 с (1H, NH). Спектр

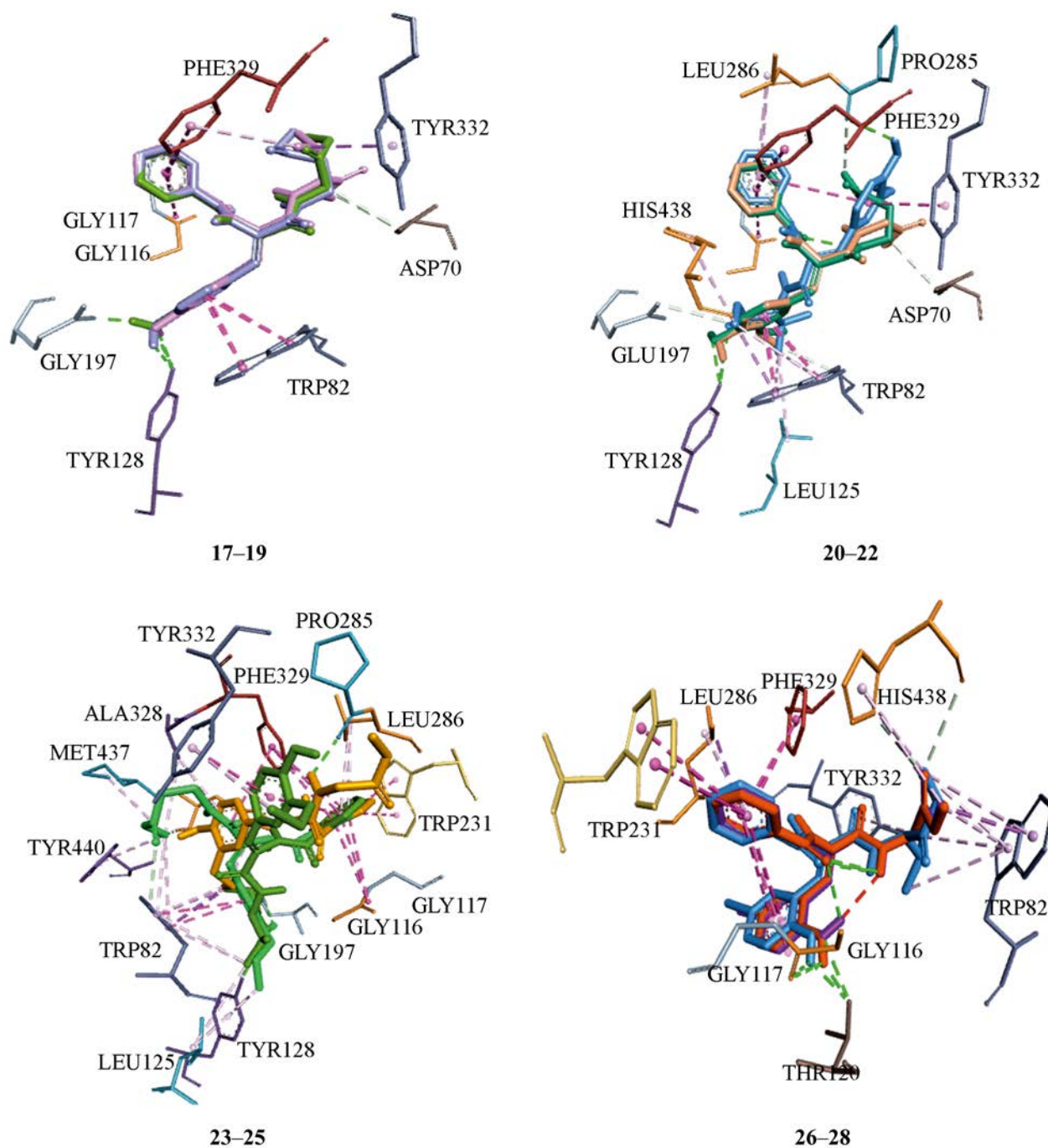


Рис. 4. Взаимодействие соединений 17–28 с активным центром BuChE.

ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 51.1, 121.3, 127.6, 127.8, 128.1, 128.7, 128.8, 129.4, 129.5, 130.2, 131.8, 133.1, 133.5, 150.3, 163.6, 165.0, 169.7. Найдено %, С 67.61; Н 5.34; N 6.61. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 68.11; Н 4.84; N 6.11.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензоилоксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (6). Выход 87%, т. пл. 114–117° С, R_f 0.8. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3281 (N–H), 1729 (C=O, эфир), 1678 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.56 т (2H, CH_2CO , J 4.6 Гц), 3.47 к (2H, NCH_2 , J 6.60 Гц), 3.64 с (3H,

Таблица 2. Рассчитанные биофизические параметры (ΔG – энергия связывания, K_c – константа связывания) пептидов 5–28

№	AChE		BuChE		№	AChE		BuChE	
	ΔG , ккал/моль	K_c , моль ⁻¹	ΔG , ккал/моль	K_c , моль ⁻¹		ΔG , ккал/моль	K_c , моль ⁻¹	ΔG , ккал/моль	K_c , моль ⁻¹
5	-9.70	1.2×10 ⁷	-9.99	1.9×10 ⁷	17	-7.75	4.0×10 ⁵	-8.72	2.0×10 ⁶
6	-9.45	8.0×10 ⁶	-9.88	1.6×10 ⁷	18	-7.36	2.0×10 ⁵	-8.31	1.0×10 ⁶
7	-8.77	2.0×10 ⁶	-9.74	1.0×10 ⁷	19	-7.51	3.0×10 ⁵	-8.81	3.0×10 ⁶
8	-8.65	2.0×10 ⁶	-9.89	2.0×10 ⁷	20	-7.37	2.0×10 ⁵	-8.43	1.0×10 ⁶
9	-8.94	3.0×10 ⁶	-9.60	1.0×10 ⁷	21	-7.20	2.0×10 ⁵	-8.50	2.0×10 ⁶
10	-8.85	3.0×10 ⁶	-9.68	1.1×10 ⁷	22	-7.70	4.0×10 ⁵	-8.71	2.0×10 ⁶
11	-8.19	9.0×10 ⁵	-9.70	1.2×10 ⁷	23	-6.98	1.0×10 ⁵	-8.27	1.0×10 ⁶
12	-8.68	2.0×10 ⁶	-9.50	8.0×10 ⁶	24	-6.97	1.0×10 ⁵	-8.25	1.0×10 ⁶
13	-9.10	4.0×10 ⁶	-9.42	7.0×10 ⁶	25	-7.32	2.0×10 ⁵	-8.72	2.0×10 ⁶
14	-7.71	4.0×10 ⁵	-9.10	4.0×10 ⁶	26	-7.30	2.0×10 ⁵	-8.22	1.0×10 ⁶
15	-7.55	3.0×10 ⁵	-9.71	1.0×10 ⁷	27	-7.46	3.0×10 ⁵	-8.22	1.0×10 ⁶
16	-6.80	9.0×10 ⁴	-9.72	1.0×10 ⁷	28	-7.34	2.0×10 ⁵	-8.80	3.0×10 ⁶

OCH₃), 7.17 с (1H, CH=C), 7.15–7.22 м (2H, C₆H₄), 7.41–7.57 м (5H, C₆H₅), 7.60–7.70 м (3H, C₆H₅), 7.98 т (1H, NH, *J* 5.9 Гц), 8.00–8.08 м (2H, C₆H₅), 8.09–8.16 м (2H, C₆H₄), 9.81 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 33.3, 35.1, 50.7, 121.3, 127.2, 127.6, 127.8, 128.1, 128.8, 129.5, 130.1, 130.2, 130.8, 131.9, 133.1, 133.5, 150.1, 163.7, 164.8, 165.4, 171.2. Найдено %, С 68.43; Н 5.32; N 6.43. C₂₇H₂₄N₂O₆. Вычислено, %: С 68.63; Н 5.12; N 5.93.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензоилоксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (7). Выход 63%, т. пл. 112–116°C, *R_f* 0.9. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3217 (N–H), 1741 (C=O, эфир), 1685 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.95 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 0.98 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 2.12–2.24 м (1H, CH), 3.72 с (3H, OCH₃), 4.39 к (1H, CH, *J* 4.9 Гц), 7.18–7.25 м (2H, C₆H₄), 7.23 с (1H, CH=C), 7.43–7.59 м (5H, C₆H₅), 7.62–7.72 м (3H, C₆H₅), 7.75–7.82 м (1H, C₆H₅), 8.03 д (1H, NH, *J* 6.9 Гц), 8.10–8.16 м (2H, C₆H₄), 9.87 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 18.0, 18.8, 30.1, 51.1, 57.4, 121.3, 127.6, 127.7, 128.2, 128.8, 129.5, 129.7, 130.3, 130.9, 131.8, 133.2, 133.4, 150.3, 163.6, 164.8, 165.6, 171.5. Найдено %, С 70.59; Н 5.14; N 6.1. C₂₉H₂₈N₂O₆. Вычислено, %: С 69.59; Н 5.64; N 5.60.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензоилокси-3-метоксифенил)проп-2-еноил]глицинат (8). Выход 80%, т. пл. 152–154°C, *R_f* 0.85.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3338 (NH), 1752 (C=O, эфир), 1650 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.58 с (3H, OCH₃), 3.72 с (3H, OCH₃), 3.95 д (2H, CH₂, *J* 6.5 Гц), 7.06–7.21 м (2H, C₆H₃), 7.36 с (1H, CH=C), 7.39–7.56 м (6H, C₆H₃, C₆H₅), 7.61–7.68 м (1H, C₆H₅), 8.05–8.13 м (4H, C₆H₅), 8.31 т (1H, NH, *J* 5.8 Гц), 9.90 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 51.1, 54.9, 112.8, 122.3, 127.6, 127.8, 128.1, 128.7, 129.2, 129.4, 129.5, 130.9, 132.8, 132.9, 133.4, 139.5, 150.4, 163.2, 164.9, 165.4, 169.7. Найдено %, С 66.89; Н 4.45; N 6.23. C₂₇H₂₄N₂O₇. Вычислено, %: С 66.39; Н 4.95; N 5.73.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензоилокси-3-метоксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (9). Выход 71.9%, т. пл. 152–154°C, *R_f* 0.75. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3267 (N–H), 1740 (C=O, эфир), 1688 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.56 т (2H, CH₂CO, *J* 6.9 Гц), 3.47 к (2H, NCH₂, *J* 6.6 Гц), 3.59 с (3H, OCH₃), 7.05–7.19 м (2H, C₆H₃), 7.21 с (1H, CH=C), 7.36–7.56 м (5H, C₆H₅), 7.98 т (1H, NH, *J* 5.8 Гц), 8.02–8.14 м (4H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 33.3, 35.1, 50.7, 54.9, 112.8, 122.1, 122.2, 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.7, 129.5, 129.9, 130.9, 132.9, 133.0, 133.4, 139.3, 150.4, 163.2, 164.7, 165.4, 171.2. Найдено %, С 66.42; Н 5.72; N 5.07. C₂₈H₂₆N₂O₇. Вычислено, %: С 66.92; Н 5.22; N 5.57.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензо-

илокси-3-метоксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (10). Выход 80.2%, т. пл. 192–194°C, R_f 0.87. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3232 (N–H), 1743 (C=O, эфир), 1647 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.96 д. д (6H, CH_3 , J_1 7.1, J_2 7.1 Гц), 2.10–2.25 м (1H, CH), 3.63 с (3H, OCH₃), 3.71 с (3H, OCH₃), 4.39 д. д (1H, CH, J_1 6.3, J_2 6.4 Гц), 7.07–7.23 м (2H, C_6H_3), 7.26 с (1H, CH=C), 7.38–7.57 м (6H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.61–7.69 м (1H, C_6H_5), 7.74–7.81 м (1H, C_6H_5), 8.06 д (1H, NH, J 7.3 Гц), 8.09–8.13 м (2H, C_6H_5), 9.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 18.0, 18.8, 30.1, 51.1, 54.9, 57.4, 112.9, 122.2, 122.3, 127.6, 127.7, 128.1, 128.7, 128.9, 129.5, 131.0, 132.8, 132.9, 133.3, 139.5, 150.4, 163.2, 164.8, 165.6, 171.5. Найдено %, C 67.41; H 5.2; N 5.78. $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C 67.91; H 5.70; N 5.28.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензилокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]глицинат (11). Выход 91%, т. пл. 84–86°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3240 (N–H), 1744 (C=O, эфир), 1647 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.10 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 3.72 с (3H, OCH₃), 3.79 к (2H, OCH₂, J 7.0 Гц), 3.96 д (2H, CH_2CO , J 5.8 Гц), 7.06–7.20 м (2H, C_6H_3), 7.36 с (1H, CH=C), 7.37–7.40 м (1H, C_6H_3), 7.43–7.56 м (5H, C_6H_5), 7.59–7.69 м (1H, C_6H_5), 8.04–8.16 м (4H, C_6H_5), 8.30 т (1H, NH, J 5.8 Гц), 9.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.1, 51.1, 63.4, 113.8, 122.3, 122.5, 127.6, 127.9, 128.1, 128.9, 129.1, 129.5, 129.6, 130.9, 132.7, 132.9, 133.4, 139.9, 149.8, 163.3, 164.9, 165.5, 169.7. Найдено %, C 66.42; H 5.72; N 5.07. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C 66.92; H 5.22; N 5.57.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензилокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (12). Выход 84%, т. пл. 141–144°C, R_f 0.81. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3197 (N–H), 1741 (C=O, эфир), 1640 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.11 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 2.56 т (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 3.47 к (2H, CH_2 , J 6.6 Гц), 3.64 с (3H, OCH₃), 3.80 к (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 7.05–7.16 м (2H, C_6H_3), 7.21 с (1H, CH=C), 7.30–7.37 м (1H, C_6H_3), 7.42–7.57 м (5H, C_6H_5), 7.60–7.68 м (1H, C_6H_5), 7.96 т (1H, NH, J 5.1 Гц), 8.04–8.13 м (4H, C_6H_5), 9.83 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.0, 33.3, 35.1, 50.7, 63.4, 113.7, 122.2, 122.3, 127.5, 127.8, 128.0, 128.1, 128.9, 129.5, 129.9, 130.9, 132.8, 132.9, 133.4, 139.8, 149.7, 163.3, 167.7, 171.2. Найдено %, C 66.93; H 5.96; N 4.92. $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C 67.43;

H 5.46; N 5.42.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-бензилокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (13). Выход 88.2%, т. пл. 188–189°C, R_f 0.82. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3221 (N–H), 1745 (C=O, эфир), 1644 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.95 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 0.98 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.13 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 3.72 с (3H, OCH₃), 3.84 к (2H, OCH₂, J 7.0 Гц), 4.39 д. д (1H, CH, J_1 6.4, J_2 6.4 Гц), 7.07–7.21 м (2H, C_6H_3), 7.25 с (1H, CH=C), 7.34–7.56 м (6H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.60–7.68 м (1H, C_6H_5), 7.74 д (1H, NH, J 8.4 Гц), 7.99–8.15 м (4H, C_6H_5), 9.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.0, 18.0, 18.8, 30.2, 51.1, 57.3, 63.4, 113.9, 122.2, 122.3, 127.6, 127.7, 128.0, 128.8, 128.9, 129.4, 129.5, 130.9, 132.6, 132.9, 133.3, 139.5, 149.7, 163.2, 164.8, 165.6, 171.5. Найдено %, C 67.87; H 6.42; N 4.64. $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C 68.37; H 5.92; N 5.14.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(2-бензилокси-5-бромфенил)проп-2-еноил]глицинат (14). Выход 100%, т. пл. 92–94°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3234 (N–H), 1739 (C=O, эфир), 1685 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.63 с (3H, OCH₃), 3.89 д (2H, CH_2 , J 5.9 Гц), 7.21 с (1H, CH=C), 7.23–7.27 м (1H, C_6H_3), 7.43–7.62 м (6H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.67–7.74 м (1H, C_6H_5), 7.89–8.00 м (3H, C_6H_5), 8.16–8.21 м (2H, C_6H_5), 8.39 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 51.0, 117.9, 120.7, 124.2, 127.6, 127.7, 128.3, 129.2, 129.7, 130.9, 131.4, 131.6, 132.3, 133.4, 133.5, 147.6, 163.4, 164.4, 165.5, 169.5. Найдено %, C 57.61; H 4.44; Br 14.37; N 4.71. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 58.11; H 3.94; Br 14.87; N 5.21.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(2-бензилокси-5-бромфенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (15). Выход 60%, т. пл. 166–168°C, R_f 0.88. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3211 (N–H), 1736 (C=O, эфир), 1679 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.48 т (2H, CH_2CO , J 6.0 Гц), 3.40 к (2H, NCH₂, J 6.5 Гц), 3.56 с (3H, OCH₃), 7.09 с (1H, CH=C), 7.17–7.24 м (1H, C_6H_3), 7.40–7.64 м (6H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.66–7.75 м (1H, C_6H_5), 7.87–8.05 м (4H, C_6H_5 , NH), 8.14–8.22 м (1H, C_6H_5), 3.56 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 33.1, 34.9, 50.6, 117.9, 119.1, 124.1, 127.5, 127.7, 128.3, 128.4, 129.7, 130.9, 131.1, 131.6, 132.9, 133.4, 133.5, 147.6, 163.4, 164.0, 165.4, 171.0. Найдено %, C 58.61; H 4.7; Br 14.99; N 4.58.

$C_{27}H_{23}BrN_2O_6$. Вычислено, %: С 58.81; Н 4.20; Br 14.49; N 5.08.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(2-бензоилокси-5-бромфенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (16). Выход 50.4%, т. пл. 162–165°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3245 (N–H), 1742 (C=O, эфир), 1655 (C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.84 д (2H, CH_3 , J 6.8 Гц), 0.88 д (2H, CH_3 , J 6.9 Гц), 2.03–2.16 м (1H, CH), 3.62 с (3H, OCH_3), 4.30 д. д (1H, CH, J_1 6.4, J_2 6.3 Гц), 7.12 с (1H, CH=C), 7.20–7.27 м (1H, C_6H_3), 7.42–7.62 м (6H, C_6H_3 , C_6H_5), 7.64–7.73 м (1H, C_6H_5), 7.91–8.02 м (4H, C_6H_5), 8.19 д (1H, NH, J 7.8 Гц), 9.89 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 17.9, 30.0, 50.9, 57.3, 117.9, 119.6, 124.2, 127.5, 127.6, 128.3, 128.4, 129.2, 129.7, 130.9, 131.3, 131.6, 132.7, 133.3, 133.4, 147.5, 163.4, 164.5, 165.6, 171.3. Найдено %, С 59.91; Н 5.2; Br 13.29; N 5.33. $C_{29}H_{27}BrN_2O_6$. Вычислено, %: С 60.11; Н 4.70; Br 13.79; N 4.83.

Метилвые эфиры (Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(гидроксифенил)проп-2-еноил]пептидов (17–28). К раствору 1 ммоль соответствующего N,O-дibenzoilпроизводного **5–16** в 5 мл ацетонитрила добавляли 0.26 мл (0.21 г, 2 ммоль) N,N-диметилпропан-1,3-диамина, смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 24 ч к реакционной смеси добавляли 50 мл водного раствора соляной кислоты до pH \approx 2. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидроксифенил)проп-2-еноил]глицинат (17). Выход 79%, т. пл. 138–141°C, R_f 0.79. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3565 (O–H), 3255 (N–H), 1749 (C=O, эфир), 1644 (C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.69 с (3H, OCH_3), 3.92 д (2H, NCH_2 , J 5.9 Гц), 6.69–6.75 м (2H, C_6H_4), 7.26 с (1H, CH=C), 7.36–7.42 м (2H, C_6H_4), 7.43–7.57 м (3H, C_6H_5), 7.98–8.13 м (3H, C_6H_5 , NH), 9.45 с (1H, OH), 9.68 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 51.0, 115.1, 124.6, 125.8, 127.6, 127.8, 130.8, 130.9, 133.7, 158.1, 165.3, 165.4, 169.8. Найдено %, С 64.9; Н 4.62; N 7.41. $C_{19}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: С 64.40; Н 5.12; N 7.91.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидроксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (18). Выход 66%, т. пл. 118–121°C, R_f 0.8. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3374 (OH), 3238 (NH), 1736 (C=O, эфир), 1719

(C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.53 т (2H, CH_2CO , J 5.8 Гц), 3.43 к (2H, NCH_2 , J 6.6 Гц), 3.62 с (3H, OCH_3), 6.67–6.73 м (2H, C_6H_4), 7.11 с (1H, CH=C), 7.34–7.40 м (2H, C_6H_4), 7.42–7.56 м (3H, C_6H_5), 7.75 т (1H, NH, J 5.9 Гц), 8.00–8.06 м (2H, C_6H_5), 9.41 с (1H, OH), 9.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 33.4, 34.9, 50.7, 115.1, 124.7, 126.6, 127.6, 127.7, 129.3, 130.8, 133.7, 157.9, 165.1, 165.2, 171.2. Найдено %, С 64.71; Н 5.97; N 7.1. $C_{20}H_{20}N_2O_5$. Вычислено, %: С 65.21; Н 5.47; N 7.60.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидроксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (19). Выход 51%, т. пл. 112–115°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3221 (N–H), 1736 (C=O, эфир), 1646 (C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.91 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 0.95 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.08–2.21 м (1H, CH), 3.70 с (3H, OCH_3), 4.36 д. д (1H, NCH, J_1 6.0 Гц, J_2 6.1 Гц), 6.67–6.77 м (1H, C_6H_3), 7.18 с (1H, CH=C), 7.36–7.58 м (6H, C_6H_3 , C_6H_5 , NH), 7.97–8.06 м (2H, C_6H_5), 9.44 с (1H, OH), 9.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 17.9, 18.7, 30.2, 51.0, 57.2, 115.1, 124.5, 125.9, 127.6, 127.7, 130.5, 130.8, 130.9, 133.6, 158.2, 165.1, 165.5, 171.5. Найдено %, С 66.15; Н 6.6; N 6.57. $C_{23}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.10; N 7.07.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)проп-2-еноил]глицинат (20). Выход 55%, т. пл. 183–185°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3349 (O–H), 3310 (N–H), 1717 (C=O, эфир), 1670 (C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.54 с (3H, OCH_3), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.93 д (2H, NCH_2 , J 5.7 Гц), 6.69–6.77 м (1H, C_6H_3), 6.93–7.02 м (1H, C_6H_3), 7.17–7.23 м (1H, C_6H_3), 7.31 с (1H, CH=C), 7.41–7.58 м (3H, C_6H_5), 8.04–8.21 м (3H, C_6H_5 , NH), 8.92 с (1H, OH), 9.74 с (1H, NH). Найдено %, С 62.99; Н 4.74; N 6.79. $C_{20}H_{22}N_2O_6$. Вычислено, %: С 62.49; Н 5.24; N 7.29.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (21). Выход 56%, т. пл. 146–148°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3383 (OH), 3242 (NH), 1734 (C=O, эфир), 1722 (C=O, амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.53 т (2H, CH_2CO , J 6.9 Гц), 3.44 к (2H, NCH_2 , J 6.6 Гц), 3.55 с (3H, OCH_3), 3.62 с (3H, OCH_3), 6.68–6.75 м (1H, C_6H_3), 6.92–6.99 м (1H, C_6H_3), 7.15–7.19 м (1H, C_6H_3), 7.17 с (1H, CH=C), 7.40–7.57 м (3H, C_6H_5), 7.78 т (1H, NH, J 6.6 Гц), 7.99–8.13 м (2H, C_6H_5), 8.83 с (1H, OH), 9.66 с (1H, NH). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.8, 33.4, 35.0, 50.7, 54.8, 64.8, 112.4, 114.9, 123.7, 125.1, 126.5, 127.5, 127.7, 129.9, 130.8, 133.6, 146.9, 147.5, 164.9, 165.2, 171.2. Найдено %, С 62.81; Н 6.07; N 6.63. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 63.31; Н 5.57; N 7.03.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (22). Выход 83.3%, т. пл. 151–153°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3529 (O–H), 3216 (N–H), 1747 (C=O, эфир), 1641 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.92 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 0.96 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.08–2.22 м (1H, CH), 3.59 с (3H, OCH_3), 3.70 с (3H, OCH_3), 4.38 д. д (1H, NCH, J_1 6.2, J_2 6.1 Гц), 6.70–6.78 м (1H, C_6H_3), 6.96–7.05 м (1H, C_6H_3), 7.17–7.26 м (2H, C_6H_3 , CH=C), 7.41–7.58 м (4H, C_6H_5 , NH), 7.99–8.14 м (2H, C_6H_5), 8.89 с (1H, OH), 9.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 17.9, 18.8, 30.2, 51.1, 54.8, 57.2, 112.5, 115.0, 123.9, 124.9, 125.9, 127.6, 127.7, 130.9, 133.5, 146.9, 147.7, 165.0, 165.5, 171.5. Найдено %, С 64.28; Н 6.65; N 6.07. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 64.78; Н 6.15; N 6.57.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]глицинат (23). Выход 52%, т. пл. 136–137°C, R_f 0.83. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3375 (O–H), 3256 (N–H), 1754 (C=O, эфир), 1653 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.19 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.71 к (2H, OCH_2 , J 6.9 Гц), 3.93 д (2H, NCH_2 , J 5.8 Гц), 6.68–6.78 м (1H, C_6H_3), 6.92–7.01 м (1H, C_6H_3), 7.16–7.22 м (1H, C_6H_3), 7.30 с (1H, CH=C), 7.40–7.58 м (3H, C_6H_5), 7.98–8.18 м (3H, C_6H_5 , NH), 8.78 с (1H, OH), 9.72 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 51.0, 51.1, 63.3, 87.26, 113.5, 114.9, 124.1, 124.9, 125.6, 127.5, 127.8, 130.8, 131.3, 133.6, 146.1, 147.9, 165.3, 169.8. Найдено %, С 62.81; Н 7.15; N 7.53. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 63.31; Н 5.57; N 7.03.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (24). Выход 75%, т. пл. 163–165°C, R_f 0.8. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3385 (O–H), 3255 (N–H), 1732 (C=O, эфир), 1650 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20 т (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 3.53 т (2H, CH_2CO , J 7.2 Гц), 3.44 к (2H, NCH_2 , J 6.2 Гц), 3.62 с (3H, OCH_3), 3.73 к (2H, OCH_2 , J 7.3 Гц), 6.69–6.76 м (1H, C_6H_3), 6.90–6.97 м (1H, C_6H_3), 7.12–7.21 м (2H, C_6H_3 , CH=C), 7.39–7.58 м (3H, C_6H_5), 7.78 т

(1H, NH, J 5.4 Гц), 7.98–8.14 м (2H, C_6H_5), 8.75 с (1H, OH), 9.65 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 33.4, 35.1, 50.7, 63.3, 113.5, 114.9, 123.9, 125.1, 126.4, 127.5, 127.7, 129.9, 130.8, 133.6, 146.1, 147.8, 165.0, 165.2, 171.3. Найдено %, С 64.57; Н 5.37; N 6.29. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 64.07; Н 5.87; N 6.79.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(4-гидрокси-3-этоксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (25). Выход 62%, т. пл. 158–160°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3541 (OH), 3228 (NH), 1750 (C=O, эфир), 1655 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.91 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 0.95 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.08–2.22 м (1H, CH), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.77 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 4.37 д. д (1H, CH, J_1 5.9, J_2 5.8 Гц), 6.71–6.77 м (1H, C_6H_3), 6.92–7.03 м (1H, C_6H_3), 7.14–7.26 м (2H, C_6H_3 , CH=C), 7.41–7.59 м (4H, C_6H_5), 8.02–8.12 м (2H, C_6H_5 , NH), 8.79 с (1H, OH), 9.75 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 17.9, 18.8, 30.2, 51.1, 57.2, 63.4, 113.7, 115.1, 124.1, 124.9, 125.9, 127.6, 127.7, 130.9, 131.1, 133.5, 146.2, 148.0, 165.1, 165.5, 171.6. Найдено %, С 64.94; Н 6.91; N 5.86. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 65.44; Н 6.41; N 6.36.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(5-бром-2-гидроксифенил)проп-2-еноил]глицинат (26). Выход 63%, т. пл. 174–177°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340 (O–H), 3230 (NH), 1746 (C=O, эфир), 1647 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.70 с (3H, OCH_3), 3.94 д (2H, NCH_2 , J 5.8 Гц), 6.83–6.90 м (1H, C_6H_3), 7.37 с (1H, CH=C), 7.41–7.55 м (3H, C_6H_5), 7.59–7.63 м (1H, C_6H_3), 7.91–7.99 м (2H, C_6H_5), 8.27 т (1H, NH, J 5.9 Гц), 9.71 с (1H, NH), 10.17 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 51.2, 110.1, 117.5, 123.3, 123.4, 127.6, 127.7, 129.6, 130.9, 131.3, 131.6, 133.8, 154.6, 165.1, 165.4, 169.8. Найдено %, С 53.17; Н 4.46; Br 17.94; N 5.97. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 52.67; Н 3.96; Br 18.44; N 6.47.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(5-бром-2-гидроксифенил)проп-2-еноил]- β -аланинат (27). Выход 53%, т. пл. 197–200°C, R_f 0.87. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3440 (O–H), 3310 (NH), 1725 (C=O, эфир), 1660 (C=O, амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.55 т (2H, CH_2CO , J 6.9 Гц), 3.45 к (2H, NCH_2 , J 6.6 Гц), 3.63 с (3H, OCH_3), 6.80–6.86 м (1H, C_6H_3), 7.11–7.18 м (2H, C_6H_3 , CH=C), 7.40–7.54 м (3H, C_6H_5), 7.55–7.58 м (1H, C_6H_3), 7.88 т (1H, NH,

J 6.0 Гц), 7.90–8.0 м (2H, C₆H₅), 9.63 с (1H, NH), 10.14 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 33.2, 34.9, 50.7, 110.0, 117.4, 121.5, 123.4, 127.5, 127.6, 129.6, 130.6, 130.8, 131.2, 131.4, 133.7, 154.2, 164.7, 171.2. Найдено %, С 54.21; Н 3.78; Вг 17.36; N 6.76. C₂₀H₁₉BrN₂O₅. Вычислено, %: С 53.71; Н 4.28; Вг 17.86; N 6.26.

Метил-(Z)-N-[2-(бензоиламино)-3-(5-бром-2-гидроксифенил)проп-2-еноил]-D,L-валинат (28). Выход 57%, т. пл. 101–103°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3218 (NH, OH), 1736 (C=O, эфир), 1645 (C=O, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.92 д (3H, CH₃, J 6.8 Гц), 0.96 д (3H, CH₃, J 6.9 Гц), 2.09–2.23 м (1H, CH), 3.70 с (3H, OCH₃), 4.38 д. д (1H, NCH, J_1 6.4, J_2 6.2 Гц), 6.69–6.81 м (2H, C₆H₃), 7.21 с (1H, CH=C), 7.36–7.59 м (6H, C₆H₃, C₆H₅, NH), 7.98–8.11 м (2H, C₆H₅), 9.49 уш. с (1H, NH), 9.73 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 17.9, 18.8, 30.3, 51.2, 57.3, 115.3, 124.6, 126.1, 127.6, 127.8, 130.7, 130.9, 131.0, 133.6, 158.3, 165.3, 165.7, 171.6. Найдено %, С 55.18; Н 5.28; Вг 16.38; N 5.49. C₂₂H₂₃BrN₂O₅. Вычислено, %: С 55.59; Н 4.88; Вг 16.81; N 5.89.

Антирадикальные свойства соединений 5–28. Взаимодействие соединений 5–28, а также витамина С и галловой кислоты с DPPH• при 25°C исследовали спектрофотометрически на спектрофотометре SpecordUV-VIS (Германия) по изменению оптической плотности DPPH• во времени при 520 нм. Исходные концентрации DPPH• 0.025×10⁻⁵ моль/л, соединений 5–28 – 1.25×10⁻⁵ моль/л. К 2.0 мл раствора DPPH• в абсолютном метаноле добавляли 0.04 мл раствора исследуемого вещества в метаноле и после перемешивания измеряли оптическую плотность смеси через 40 мин. Ингибирующую активность соединения определяли по формуле (1).

$$\text{Ингибирование} = \frac{\text{Контроль} - \text{Тест}}{\text{Контроль}} \times 100, \quad (1)$$

где Контроль – поглощение контрольного опыта, Тест – поглощение тестового опыта через 40 мин.

Антихолинэстеразные свойства соединений 5–28. Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли с применением метода, описанного в работе [12]. В исследованиях

применяли эритроцитарную АСhE и плазменную BuChE человека. Измерения проводили в термостатируемой ячейке спектрофотометра Specord UV-Vis при 412 нм. В опытах в 2.5 мл конечного объема реакционной среды находились реагенты в следующих количествах: дистиллированная вода 1.25 мл, 0.1 М. фосфатный буфер – 1 мл, pH 7.6±0.1, 0.005 М. раствор 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислоты) – 0.02 мл, 0.005 М. раствор ацетилтиохолина – 0.005 мл, соответствующий фермент – 0.01 мл, 0.01 М. раствор исследуемого вещества в ДМСО – 0.02 мл. В контрольных опытах раствор фермента и 5,5'-дитиобис(2-нитробензойную кислоту) инкубировали 10 мин при 25°C, измеряли поглощение, после чего добавляли ацетилтиохоллин, смесь инкубировали 20 мин при 25°C и повторно измеряли поглощение раствора. Тестовые опыты проводили аналогично в присутствии исследуемого соединения. Ингибирующую активность (%) соединения определяли по формуле (1), результат поглощения тестового опыта был рассмотрен через 20 мин.

Построение молекулярных моделей исследуемых соединений. Трехмерные молекулярные модели были построены с помощью программы ChemOffice версии 13.0 [20]. Минимизацию и стабилизацию полученных трехмерных структур проводили с использованием силовых полей MM2 [21]. Молекулярные модели исследуемых соединений были сохранены в формате *.PDB и *.SMILES. Молекулярные модели ферментов АСhE и BuChE взяты из базы данных RCSB [22].

Докинг-анализ проводили с использованием программных пакетов AutoDockVina и AutoDockTools [23], использовали методику «слепой способ». Статистическая достоверность результатов докинга обеспечена 5-кратной повторяемостью 20 начальных конформаций для каждого соединения с объемом пространственного поиска, не превышающего 27000 Å³. Значение континуума исчислений 500.

Конформационный анализ проводили с использованием программы Discovery Studio Visualizer v19.1.0.18287 [24], физико-химические и фармакокинетические параметры исследуемых соединений определяли с использованием онлайн платформы SwissADME [13].

Статистический анализ результатов исследования проводили на основе комплексного применения стандартных статистических методов, включающих вычисления стандартных отклонений, средних значений, стандартных средних ошибок.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Топузьян Виген Оникович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1721-1993>

Оганесян Армен Арамович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-6800>

Макичян Ани Тиграновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0615-2542>

Унанян Лерник Сурикович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6913-0175>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Manzoni L., Colombo M., Scolastico C. // *Tetrahedron Lett.* 2004. Vol. 45. P. 2623. doi 10.1016/j.tetlet.2004.01.126
- Berry J.M., Doyle P.M., Young D.W. // *Tetrahedron Lett.* 2002. Vol. 43. P. 8963. doi 10.1016/S0040-4039(02)02141-X
- Топузьян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х. // *ЖОрХ.* 2018. Т. 54. Вып. 9. С. 1355; Топузьян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х. // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 54. N 9. P. 1369. doi 10.1134/S1070428018090178
- Lu K.W.P., Boxer M.B., Davis M.I., Pragani R., Shen M., Simeonov A.M., Wei Sh., Zhou X.Z. *Pat. US* 2013/044747 (WO2013/185055 A1) (2013).
- Gao H., Greene M. L., Gross R.J., Nugent R.A., Pfefferkorn J.A. *Pat. WO* 2004002977 (A1) (2004).
- Pfefferkorn J.A., Nugent R., Gross R.G., Greene M., Mitchell M.A., Reding M.T., Funk L.A., Anderson R., Wells P.A., Shelly J.A., Anstadt R., Finzel B.C., Harris M.S., Kilkuskie R.E., Kopta L.A., Schwende F.J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. Vol. 15. P. 2812. doi 10.1016/j.bmcl.2005.03.106
- Haseena banu B., Prasad K.V.S.R.G., Bharathi K. // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 78. P. 72. doi 10.1016/j.ejmech.2014.03.037
- Rajitha G., Prasad K.V.S.R.G., Bharathi K. // *Asian J. Chem.* 2010. Vol. 22. N 2. P. 1197.
- Топузьян В.О., Несунц Н.С., Мнджоян О.Л., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Е.В., Пароникян Р.В., Чаушян К.А., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З. // *Хим.-фарм. ж.* 1992. Т. 26. № 7–8. С. 31; Топузьян В.О., Несунц Н.С., Мнджоян О.Л., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Е.В., Пароникян Р.В., Чаушян К.А., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З. // *Pharm. Chem. J.* 1992. Vol. 26. P. 579. doi 10.1007/BF00777134
- Топузьян В.О., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Е.В., Пароникян Р.В., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З. // *Хим.-фарм. ж.* 1995. Т. 29. № 3. С. 42; Топузьян В.О., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Е.В., Пароникян Р.В., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З. // *Pharm. Chem. J.* 1995. Vol. 29. P. 200. doi 10.1007/BF02219068
- Zhu Q.Y., Hackman R.M., Ensunsa J.L. // *J. Agric. Food Chem.* 2002. Vol. 50. P. 6929. doi 10.1021/jf0206163
- Ellman G., Courtney K., Andres V.Jr, Feather-Stone R. // *Biochem. Pharm.* 1961. Vol. 7. P. 88. doi 10.1016/0006-2952(61)90145-9
- Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article no. 42717. doi 10.1038/srep42717
- Cheng F., Liu C., Jiang J., Lu W., Li W., Liu G., Zhou W., Huang J., Tang Y. // *PLoS Comput. Biol.* 2012. doi 10.1371/journal.pcbi.1002503
- Egan W.J., Merz Jr K.M., Baldwin J.J. // *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43. N 21. P. 3867. doi 10.1021/jm000292e
- Lipinski C. // *Drug Discovery Today: Technologies.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
- Martin Y.C. // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 3164. doi 10.1021/jm0492002
- Abdel-Galil E., Moawad E.B., El-Mekabaty A., Said G.E. // *J. Heterocyclic Chem.* 2018. Vol. 55. P. 1092. doi 10.1002/jhet.3139
- Оганесян А.А., Макичян А.Т., Топузьян В.О., Оганесян Н.А. // *Хим. ж. Арм.* 2021. Т. 74 № 4. С. 381.
- Narayanaswamy V.K., Rissdörfer M. and Odhav B. // *Int. J. Theor. Appl. Sci.* 2013. Vol. 5. N 2. P. 43.
- Evans M.J., Moore J.S. // *J. Chem. Educ.* 2011. Vol. 88. P. 764. doi 10.1021/ed100517g
- Burley S.K., Bhikadiya Ch., Bi Ch., Bittrich S., Chen Li, Crichlow G.V., Christie C.H., Dalenberg K.,

- Costanzo L.Di, Duarte J.M., Dutta Sh., Feng Z., Ganesan S., Goodsell D.S., Ghosh S., Green R.K., Guranović V., Guzenko D., Hudson B.P., Lawson C.L., Liang Y., Lowe R., Namkoong H., Peisach E., Persikova I., Randle Ch., Rose A., Rose Y., Sali A., Segura J., Sekharan M., Shao Ch., Tao Y.-P., Voigt M., Westbrook J.D., Young J.Y., Zardecki C., Zhuravleva M. // Nucl. Acids Res. 2021. Vol. 49. P. D437. doi 10.1093/nar/gkaa1038*
23. *Trott O., Olson A.J. // J. Comput. Chem. 2010. Vol. 31. N 2. P. 455. doi 10.1002/jcc.21334*
24. BIOVIA Discovery Studio. 2017. R2: A comprehensive predictive science application for the Life Sciences. San Diego, USA. <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>

Synthesis and Some Pharmacological Properties of *N*-Benzoyl- α,β -dehydrotyrosine-Containing Dipeptides

V. O. Topuzyan^a, A. A. Hovhannisyanyan^a, A. T. Makichyan^{a,b,*}, and L. S. Hunanyan^b

^a *Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

^b *Russian-Armenian University, Yerevan, 0051 Armenia*

**e-mail: ani.makichyan@rau.am*

Received January 19, 2022; revised February 10, 2022; accepted February 17, 2022

The reaction of 2-phenyl-4-(4-benzoyloxyarylidene)-5(4*H*)-oxazolones the corresponding amino acids with hydrochlorides of methyl esters afforded *N,O*-dibenzoyl- α,β -dehydrotyrosylpeptides methyl esters. From the latter, *O*-benzoyl protecting group was removed with 3-(dimethylamino)-1-propylamine. The antiradical and anticholinesterase properties of the synthesized α,β -dehydrotyrosylpeptides were studied.

Keywords: α,β -dehydropeptides, *O*-protecting group, 5(4*H*)-oxazolone, antiradical activity, anticholinesterase activity