

**СИНТЕЗ РЯДА ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 3-(2-БРОМАЦЕТИЛ)-(5H)-
ФУРАН-2-ОНОВ И ИХ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ**

**Լ. Խ. ԳԱԼՏՅԱՆ^ա, Կ. Ս. ԱՎԵՏԻՅԱՆ^ա, Վ. Ս. ԱՐՄԵՆՅԱՆ^ա,
Յ. Գ. ԱԼԵԲՅԱՆ^բ և Վ. Օ. ԹՈՍՅԱՆ^բ**

^աԵրևանский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А.Манукяна,1
E-mail: galstyan_l@ysu.am

^б Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 20 III 2014

На базе функционально замещенных 3-(2-бромацетил)-(5H)-фуран-2-онов синтезирован ряд четвертичных аммониевых солей и изучена их ингибирующая активность по отношению к ацетил- и бутирилхолинэстеразам (АХЭ и БУХЭ). Установлено, что все испытываемые соединения проявляют ингибирующие свойства как по отношению к АХЭ, так и к БУХЭ.

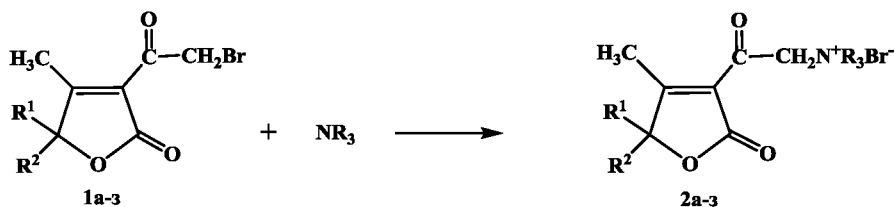
Табл.1, библиограф. ссылок 4.

Известно, что высокая активность холинэстераз, приводящая к гидролизу ацетилхолина, а следовательно, и к его дефициту, является основной причиной болезни Альцгеймера [1]. В связи с этим синтез соединений, обладающих ингибирующими свойствами относительно ацетилхолинэстеразы, является важной задачей.

Известно также, что соединения, содержащие в молекуле фурановое кольцо, обладают широким спектром биологической активности, в том числе антихолинэстеразной [2].

С целью получения новых соединений, обладающих антихолинэстеразной активностью, на базе функционально замещенных 3-(2-бромацетил)-(5H)-фуран-2-онов **1а-з** нами осуществлен синтез ряда четвертичных аммониевых солей **2а-з**. В качестве аминов использованы пиридин,

2,3-, 2,6-лутидины и диметиламиноэтанол. Реакцию проводили в сухом ацетоне при соотношении амин:лактон 1.2:1.



$R^1R^2=C_5H_{10}$, $NR_3 = 2,3$ -лутидин (**2а**); $R^1R^2=C_5H_{10}$, $NR_3 = 2,6$ -лутидин (**2б**);

$R^1=R^2=CH_3$, $NR_3 = 2,3$ -лутидин (**2в**); $R^1=R^2=CH_3$, $NR_3 = 2,6$ -лутидин (**2г**);

$R^1=R^2=CH_3$, $NR_3 =$ пиридин (**2д**); $R^1R^2=C_5H_{10}$, $NR_3 =$ пиридин (**2е**);

$R^1R^2=C_5H_{10}$, $NR_3 = (CH_3)_2N(CH_2)_2OH$ (**2ж**); $R^1=R^2=CH_3$, $NR_3 = (CH_3)_2N(CH_2)_2OH$ (**2з**).

Строение полученных соединений **2а-з** подтверждено данными ИК- и ЯМР 1H спектров, чистота проверена методом ТСХ, состав – элементным анализом.

Исходные бромацетилфураноны **1а-з** синтезированы ранее разработанным нами методом [3].

Изучена ингибирующая активность синтезированных солей **2а-з** по отношению к ацетилхолинэстеразе и бутирилхолинэстеразе, выделенных и очищенных соответственно из эритроцитов и плазмы крови человека. Активность холинэстераз измеряли по модифицированному методу, описанному в [4]. Количественная оценка ингибирующих свойств проведена с помощью значений IC_{50} (концентрация исследуемого соединения, при которой наблюдается 50% торможение скорости холинэстеразного гидролиза) (табл.).

Таблица

Данные исследования антихолинэстеразной активности четвертичных аммониевых солей 4,5,5-замещенных 3-(2-бромацетил)-(5H)-фуран-2-онов (**2а-з**)

Соединение	IC_{50} , мМ АХЭ (А)	IC_{50} , мМ БуХЭ (Б)	Б/А
2а	0.0027	0.1	37.04
2б	0.0033	0.016	4.85
2в	0.012	0.14	11.67
2г	0.03	0.109	3.63
2д	0.06	0.135	2.25
2е	0.079	0.15	1.89
2ж	0.092	0.022	0.24
2з	0.17	0.37	2.18

Как видно из приведенных в таблице данных, все испытуемые соединения проявляют ингибирующие свойства как по отношению к АХЭ,

так и БуХЭ. Из данных таблицы также следует, что большую активность по отношению к АХЭ независимо от заместителей в 5-ом положении лактонного кольца проявляют соединения, содержащие в аминном остатке солей **2а-з** гетероциклические структурные единицы. Такая же картина наблюдается по отношению к БуХЭ, за исключением соединения **2ж**, содержащего в аминном остатке алкиламинную структурную единицу. Его активность от 4 до 13 раз превосходит активность остальных соединений, что влияет на специфичность по отношению к энзимам. В таблице эта специфичность обозначена как соотношение В/А, где А и В являются значениями IC_{50} данного вещества для АХЭ и БуХЭ, соответственно. Из испытуемых соединений только **2ж** проявляет слабую специфичность по отношению к БуХЭ, в то время как остальные вещества от 1.8 до 37 раз специфичны по отношению к АХЭ.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре "Nicollet Avatar 330 – FI-IR" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H получены на спектрометре "Varian Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц в DMSO-d₆. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проведен на пластинках "Silufol UV-254", элюент – ДМСО-вода (2:1), проявление – парами йода.

Общий метод синтеза четвертичных аммониевых солей 4,5,5-замещенных 3-(2-бромацетил)-(5H)-фуран-2-онов (2а-з). К раствору 0.0024 моля амина в 4 мл сухого ацетона прибавляют 0.002 моля соответствующего 3-(2-бромацетил)-(5H)-фуран-2-она (**1а-з**) в 4 мл сухого ацетона. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре в течение 48 ч (или нагревают при 40°C 2 ч¹). Из образовавшегося маслообразного вещества растворитель декантируют (или образовавшийся осадок отфильтровывают², остаток многократно протирают сухим эфиром и пересаждают из смеси ацетон-эфир или этанол-эфир в соотношении 1:3.

2,3-Диметил-1-(2-(4-метил-2-оксо-1-оксаспиро[4,5]дец-3-ен-3-ил)-2-оксоэтил)пиридиний бромид (2а). Выход 63%, т.пл. 106-108°C, R_f 0.30. Найдено, %: Вг 19.98. C₁₉H₂₄NO₃Br. Вычислено, %: Вг 20.27. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3450-3260 (N⁺Br⁻), 1743 (C=O эф.), 1670 (C=O кет.), 1612 (C=N), 1580 (C=C лакт.). Спектр ЯМР 1H (DMSO-d₆), δ , м.д.: 1.43-1.80 (м, 10H, (CH₂)₅); 1.82 (с, 3H, CH₃-C=C), 2.34 (с, 3H, CH₃-C=C, лутид.), 2.91 (с, 3H, CH₃-C=N), 4.97 (к, 2H, CH₂-C=O), 7.97-8.95 (м, 3H, лутид.).

2,6-Диметил-1-(2-(4-метил-2-оксо-1-оксаспиро[4,5]дец-3-ен-3-ил)-2-оксоэтил)пиридиний бромид (2б). Выход 79%, т.пл. 74-76°C, R_f 0.32. Найдено, %: Вг 20.01. C₁₉H₂₄NO₃Br. Вычислено, %: Вг 20.27. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3500-3270 (N⁺Br⁻), 1749 (C=O эф.), 1637 (C=O кет.), 1620 (C=N), 1590 (C=C

¹ соединения **2а, 2б.**

² соединения **2д, 2е, 2з.**

лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.47-1.75 (м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$); 1.80 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 2.90 (с, 6H, $\text{CH}_3\text{-C-N}=\text{C-CH}_3$), 4.80 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 8.27-9.01 (м, 3H, лутид.).

2,3-Диметил-1-(2-оксо-2-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этил)пиридиний бромид (2в). Выход 67%, т.пл. 108-110°C, R_f 0.31. Найдено, %: Br 22.14. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Br}$. Вычислено, %: Br 22.56. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3440-3270 (N^+Br^-), 1755 ($\text{C}=\text{O}$ эф.), 1660 ($\text{C}=\text{O}$ кет.), 1620 ($\text{C}=\text{N}$), 1575 ($\text{C}=\text{C}$ лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.03 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.27 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-C}=\text{C}$); 1.81 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 2.34 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$, лутид.), 2.91 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{N}$), 5.21 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 7.81-8.87 (м, 3H, лутид.).

2,6-Диметил-1-(2-оксо-2-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этил)пиридиний бромид (2г). Выход 81%, т.пл. 77-79°C, R_f 0.30. Найдено, %: Br 22.31. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Br}$. Вычислено, %: Br 22.56. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3500-3250 (N^+Br^-), 1740 ($\text{C}=\text{O}$ эф.), 1650 ($\text{C}=\text{O}$ кет.), 1625 ($\text{C}=\text{N}$), 1595 ($\text{C}=\text{C}$ лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.04 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.26 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-C}=\text{C}$); 1.82 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 2.91 (с, 6H, $\text{CH}_3\text{-C-N}=\text{C-CH}_3$), 4.97 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 8.23-9.00 (м, 3H, лутид.).

1-(2-Оксо-2-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этил)пиридиний бромид (2д). Выход 75%, т.пл. 107-109°C, R_f 0.33. Найдено, %: Br 24.22. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Br}$. Вычислено, %: Br 24.50. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3435-3270 (N^+Br^-), 1750 ($\text{C}=\text{O}$ эф.), 1690 ($\text{C}=\text{O}$ кет.), 1638 ($\text{C}=\text{N}$), 1625 ($\text{C}=\text{C}$ лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.03 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.28 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-C}=\text{C}$); 1.80 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 5.22 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 8.22-9.06 (м, 5H, пирид.).

1-(2-(4-Метил-2-оксо-1-оксаспиро[4,5]дец-3-ен-3-ил)-2-оксоэтил)пиридиний бромид (2е). Выход 73%, т.пл. 194-196°C, R_f 0.33. Найдено, %: Br 21.44. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Br}$. Вычислено, %: Br 21.82. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3430-3280 (N^+Br^-), 1753 ($\text{C}=\text{O}$ эф.), 1697 ($\text{C}=\text{O}$ кет.), 1636 ($\text{C}=\text{N}$), 1630 ($\text{C}=\text{C}$ лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.49-1.80 (м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$); 1.81 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 5.20 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 8.20-9.00 (м, 5H, пирид.).

N-(2-Гидроксиэтил)-N,N-диметил-2-(4-метил-2-оксо-1-оксаспиро[4,5]дец-3-ен-3-ил)-2-оксоэтанаммоний бромид (2ж). Выход 55%, т.пл. 93-95°C, R_f 0.35. Найдено, %: Br 21.12. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{Br}$. Вычислено, %: Br 21.24. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3600-3500 (ОН), 3400-3250 (N^+Br^-), 1750 ($\text{C}=\text{O}$ эф.), 1640 ($\text{C}=\text{O}$ кет.), 1630 ($\text{C}=\text{N}$), 1600 ($\text{C}=\text{C}$ лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.44-1.79 (м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$); 1.82 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 3.30 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-N}$), 3.43 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.97 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.65 (ш.с, 1H, ОН).

N-(2-Гидроксиэтил)-N,N-диметил-2-оксо-2-(4,5,5-триметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)этанаммоний бромид (2з). Выход 60%, т.пл. 138-140°C, R_f 0.31. Найдено, %: Br 23.46. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{Br}$. Вычислено, %: Br 23.77. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3500-3400 (ОН), 3400-3250 (N^+Br^-), 1755 ($\text{C}=\text{O}$ эф.), 1630 ($\text{C}=\text{O}$ кет.), 1610 ($\text{C}=\text{N}$), 1600 ($\text{C}=\text{C}$ лакт.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.06 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$); 1.29 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-C}=\text{C}$), 3.28 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-N}$), 3.38 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.90 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.63 (ш.с, 1H, ОН).

ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՏԵՂԱԿԱԿԱԾ 3-(2-ԲՐՈՄԱՅԵՏԻՆ)-(5H)-ՖՈՒՐԱՆ-2-ՈՆՆԵՐԻ ՄԻ ՇԱՐՔ ՉՈՐՐՈՂԱՑԻՆ ԱՂԵՐԻ ՄԻՆՈՒԶՁԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՆԱԿԱՆՈՒԻՆԷՍՈՒԵՐԱԶԱՑԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Լ. Խ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ, Կ. Ս. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Վ. Ս. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Զ. Գ. ՆԱԼԵԲՅԱՆ և Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ**

Ֆունկցիոնալ տեղակալված 3-(2-բրոմացետիլ)-(5H)-ֆուրան-2-ոնների բազայի վրա սինթեզվել են մի շարք չորրորդային ամոնիումային աղեր: Ուսումնասիրվել է վերջիններիս հակախոլինէսթերազային ակտիվությունը մարդու էրիտրոցիտայինացետիլխոլինէսթերազայի (ԱՆԷ) և պլազմայի բուտիրիլխոլինէսթերազայի (ԲուՆԷ) հանդեպ: Սինթեզված բոլոր միացությունների համար որոշվել են IC₅₀ արժեքները: Համաձայն ստացված արդյունքների՝ սինթեզված բոլոր միացությունները ցուցաբերում են հակախոլինէսթերազային ակտիվություն ինչպես ԱՆԷ-ի, այնպես էլ ԲուՆԷ-ի հանդեպ և հիմնականում ԱՆԷ-ընտրողական ինհիբիտորներ են:

SYNTHESIS AND ANTICHOLESERASE PROPERTIES OF A NUMBER OF QUATERNARY AMMONIUM SALTS OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTED 3-(2-BROMOACETYL)-(5H)-FURAN-2-ONES

**L. Kh. GALSTYAN^a, K. S. AVETISYAN^a, V. S. HARUTYUNYAN^a,
Z. G. HALEBYAN^b and V. O. TOPUZYAN^b**

^aYerevan State University

1, A. Manoukyan Str., 0025, Yerevan, Armenia

E-mail: galstyan_l1@ysu.am

^bThe Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

The synthesis of a number of quaternary salts 1-(2-oxo-2-(4,5,5-trimethyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)ethyl)-, 1-(2-(4-methyl-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-3-yl)-2-oxoethyl)pyridinium bromides and N-(2-hydroxyethyl)-N,N-dimethyl-2-oxo-2-(4,5,5-trimethyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)ethanaminium and -2-(4-methyl-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-3-yl)-2-oxoethanaminium bromides, on the basis of 3-(2-bromoacetyl)-(5H)-furan-2-ones was carried out. The anticholinesterase properties of these compounds towards human erythrocytic acetylcholinesterase (AChE) and plasmic butyrylcholinesterase (BuChE) were studied. For all synthesized compounds the values of IC₅₀ were determined. According to the obtained data, all synthesized compounds showed anticholinesterase activity towards both AChE and BuChE, and they are mainly AChE-specific inhibitors.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Gauthier S., Gelinas I., Gauthier L. // Int. Psychogeriatr., 1997, v. 9, p. 163.
- [2] Carolan C.G., Dillon G.P., Gaynor J.M., Reidy S., Ryber S.A., Khau D., Marguez J.F., Gilmer J.F. // J.Med.Chem., 2008, v. 51, №20, p. 6400.
- [3] Ավետիսյան Կ.Ս., Գալստյան Լ.Խ. // ЖОрХ, 2013, т. 49, вып. 6, с. 949.
- [4] Elman G.L., Coutney K.D., Andres V.Ir., Feather-Stone R.M. // Biochem. Pharmacol., 1961, v. 7, p. 88.