

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

# УСПЕХИ ХИМИИ

ВЫПУСК 10

ОКТАБРЬ — 1983

ТОМ LII

МОСКВА

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ  
ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 547.241; 577.15:577.153

## ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАЛОИДОВ И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ — ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗ

*Садыков А. С., Далимов Д. Н., Годовиков Н. Н.*

В обзоре рассмотрены синтез и антихолинэстеразная активность фосфорилированных производных некоторых алкалоидов и азотсодержащих гетероциклов. Показано, что при ингибировании каталитической активности холинэстераз важную роль играют конформационные свойства остатков алкалоидов и азотсодержащих гетероциклов, входящих в состав молекулы фосфорорганического ингибитора (ФОИ). При этом в зависимости от химической структуры изменяется и тип ингибирования холинэстераз.

Библиография — 45 ссылок.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	1602
II. Синтез . . . . .	1603
III. Необратимое ингибирование холинэстераз . . . . .	1604
IV. Сравнительное действие ФОИ, производных лупинина и эпилупинина . . . . .	1615
V. Обратимое ингибирование холинэстераз . . . . .	1616
VI. Заключение . . . . .	1620

### I. ВВЕДЕНИЕ

Для многих эфиров кислот пентавалентного фосфора характерна способность необратимо ингибировать холинэстеразы. Известно, что этот процесс протекает через две основные стадии: сорбцию ингибитора на активной поверхности фермента и фосфорилирование этого центра. Способность ФОИ к сорбции на активной поверхности холинэстераз зависит от наличия в их молекуле каких-либо ионных, дипольных и гидрофобных группировок. Вторая стадия процесса ингибирования определяется электрофильной фосфорилирующей способностью ФОИ, которая обусловлена характером связанных с атомом фосфора заместителей [1—14].

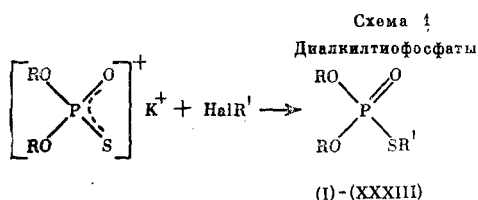
Большинство исследователей, изучающих связь между строением ФОИ и их антихолинэстеразной активностью, главное внимание уделяли именно электрофильной фосфорилирующей способности этих веществ. Сделано много попыток найти взаимосвязь между электрофильной фосфорилирующей способностью ФОИ и их антихолинэстеразными свойствами. Например, гидролизуемостью ФОИ и величинами концентрации ингибитора, понижающими активность холинэстераз на 50% ( $I_{50}$ ); константами скорости ингибирования ( $k_2$ ) с одной стороны и константами Гаммета  $\sigma$ , Тафта  $\sigma^*$ , Кабачника  $\sigma^{\Phi}$  с другой. Однако лишь в немногих случаях наблюдалась прямая зависимость между этими параметрами [1—13].

В работах Кабачника, Бресткина, Михельсона, Розенгарта и Годовикова с сотруд. [15—17] показано, что в процессе ингибирования холинэстераз ФОИ важную, а иногда и решающую роль играют гидрофобные взаимодействия ФОИ с активной поверхностью фермента. Однако до последнего времени не учитывалась роль конформации ФОИ при взаимодействии их с холинэстеразами. Поэтому А. С. Садыковым

с сотр. были предприняты исследования по синтезу и изучению антихолинэстеразной активности фосфорорганических соединений, содержащих остатки алкалоидов. Поскольку алкалоиды могут существовать в различных устойчивых конформационных формах, то это позволило оценить влияние конформации ФОИ на их способность ингибировать холинэстеразы.

## II. СИНТЕЗ

Для изучения выше указанных вопросов были синтезированы фосфорилированные производные алкалоидов и азотсодержащих гетероциклов с логически изменяющейся структурой и изучена их антихолинэстеразная активность. В качестве объектов исследования были выбраны фосфорилированные лупинин, эпилупинин, анабазин, цитизин, декагидрохинолин, тетрагидрохинолин, 8-оксихинолин,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -пипеколины, 2,6-диметилпиперидин, пиперидин и морфолин. Синтез этих веществ осуществляли известными методами (см. схемы 1—3) [18—25].



$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ;  $n\text{-C}_3\text{H}_7$ ;  $n\text{-C}_4\text{H}_9$ ;  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ ;  $\text{изо-C}_3\text{H}_7$ ;  $\text{изо-C}_4\text{H}_9$ ;  $\text{изо-C}_5\text{H}_{11}$

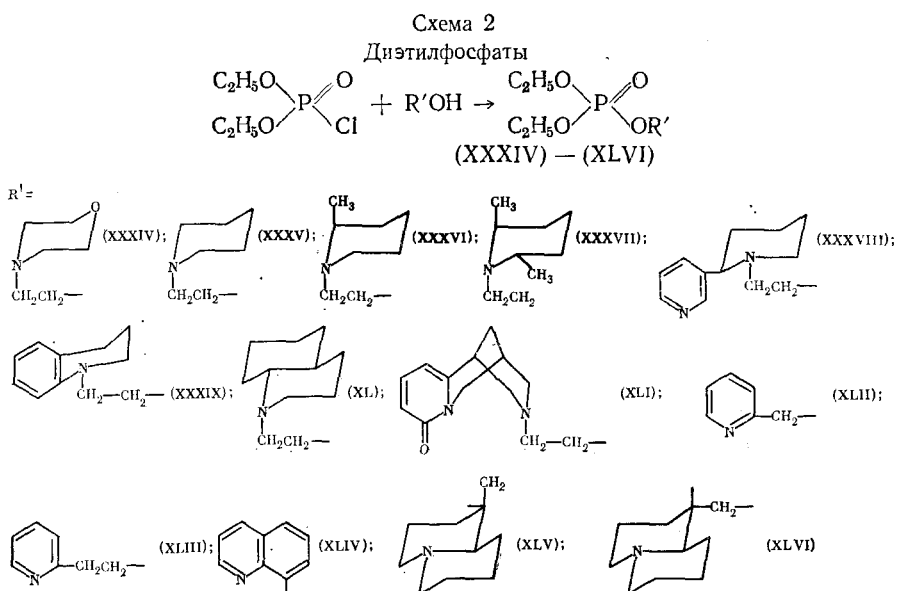
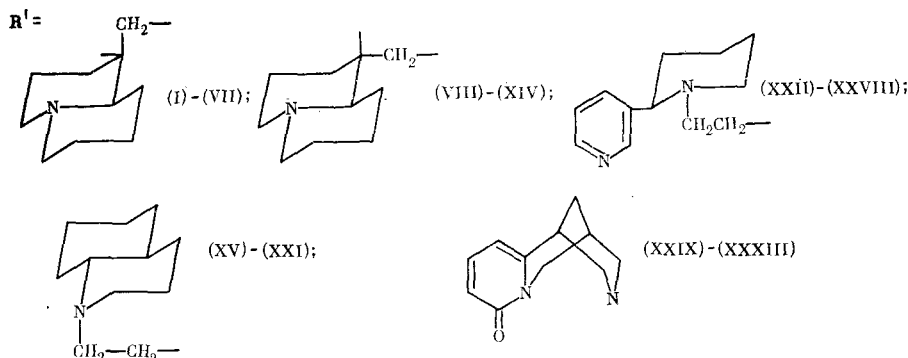
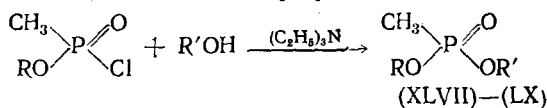
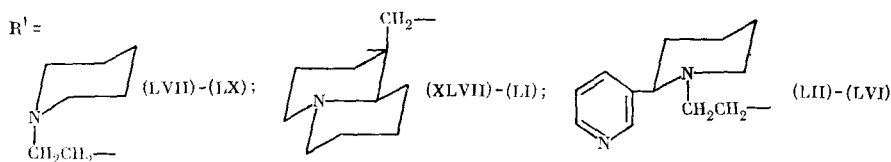


Схема 3

О, О-Диалкилметилфосфонаты


 $\text{R} = \text{C}_3\text{H}_7-\text{C}_6\text{H}_{13}; \text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_n; \text{C}_2\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2)_n;$ 
 $n = 2-5$ 


Для большинства этих соединений получены соответствующие иодметилаты. Физико-химические константы синтезированных веществ приведены в табл. 1—4.

Антихолинэстеразную активность синтезированных соединений определяли на ферментных препаратах: ацетилхолинэстераза эритроцитов крови человека, с удельной активностью 2Е/мг (К.Ф.1.1.7) (АХЭ), бутирилхолинэстераза сыворотки крови лошади с удельной активностью 29Е/мг (К.Ф.3.1.1.8) (БуХЭ). Обратимую и необратимую ингибирующую активность оценивали величинами  $K_i$  (константа равновесия обратимого ингибирования) и  $k_2$  соответственно. Эти константы находили известными методами, описанными в работах [26—28].

### III. НЕОБРАТИМОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ ХОЛИНЭСТЕРАЗ

Наиболее характерным для взаимодействия ФОИ с холинэстеразами является необратимое ингибирование этих ферментов. Как правило, эффектом необратимого ингибирования обладают тиоловые эфиры кислот пятивалентного фосфора. Поэтому был синтезирован ряд диалкилтиофосфатов, содержащих в тиоэфирной группе остатки алкалоидов и изучена их антихолинэстеразная активность.

Так, изучение антихолинэстеразной активности О,О-диалкилтиофосфатов, полученных на основе алкалоидов лупинина и эпилупинина (I) — (XIV) и их иодметилатов (I') — (XIV') показало, что все изученные соединения являются сильными ингибиторами холинэстераз необратимого вида действия [29, 30]. Как видно из табл. 5 и 6 удлинение алкильных радикалов нормального строения от этильного до *n*-амильного в ряду обоих типов ФОИ (I) — (XIV) приводит к усилению антихолинэстеразной активности по отношению к ацетилхолинэстеразе (для лупининовых производных в 27 раз, для эпилупининовых производных в 90 раз). Это указывает на то, что зависимость ингибирующей активности от длины алкильных радикалов для О,О-диалкил-S-лупинантиофосфатов выражена слабее, чем у аналогичных соединений эпилупинина.

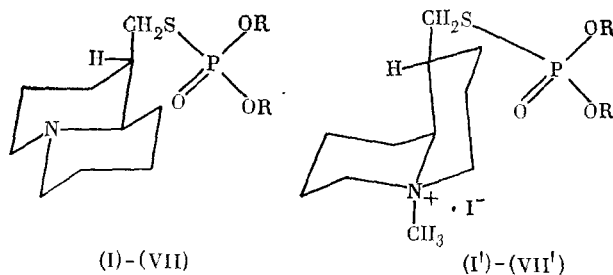


ТАБЛИЦА 1

О,О-Диалкил-S-лупинантиофосфаты (I)–(VII),  
О,О-диалкил-S-эпилупинантиофосфаты (VIII)–(XIV) и их иодметилаты (I')–(VII'), (VIII')–(XIV') [20, 22, 24]

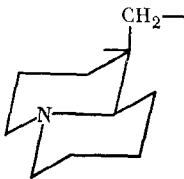
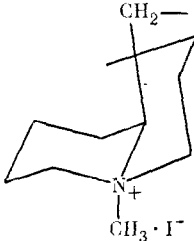
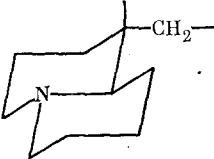
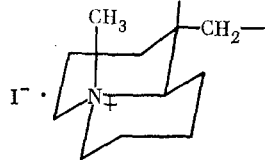
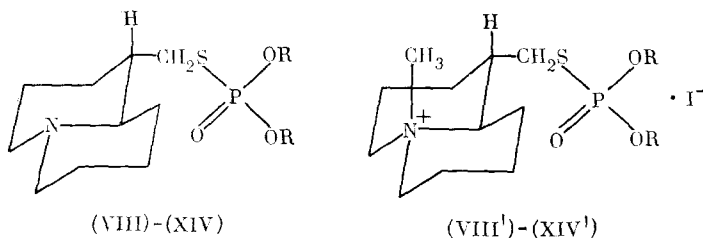
Соединения	R	R'	$n_D^{20}$	$[\alpha]_D^{20}$	Соединения	Иодметилаты		
						R'	$t_{пл}, ^\circ\text{C}$	Выход, %
(I)	$\text{C}_2\text{H}_5$		1,4911	–19,15	(I')		127	90
(II)	$n\text{-C}_3\text{H}_7$		1,4961	–24,10	(II')		107	87
(III)	$n\text{-C}_4\text{H}_9$		1,4921	–16,42	(III')		102	20
(IV)	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$		1,4902	–18,44	(IV')		114	69
(V)	$\text{изо-C}_3\text{H}_7$		1,4944	–9,25	(V')		120	84
(VI)	$\text{изо-C}_4\text{H}_9$		1,4911	–26,03	(VI')		111	75
(VII)	$\text{изо-C}_5\text{H}_{11}$		1,4890	–14,49	(VII')		107	63
(VIII)	$\text{C}_2\text{H}_5$		1,4950	+94,53	(VIII')		131	83
(IX)	$n\text{-C}_3\text{H}_7$		1,4981	+66,08	(IX')		103	67
(X)	$n\text{-C}_4\text{H}_9$		1,5005	+29,64	(X')		133	78
(XI)	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$		1,4853	+54,65	(XI')		96	59
(XII)	$\text{изо-C}_3\text{H}_7$		1,4943	+75,34	(XII')		137	64
(XIII)	$\text{изо-C}_4\text{H}_9$		1,4907	+78,06	(XIII')		119	58
(XIV)	$\text{изо-C}_5\text{H}_{11}$		1,4920	+70,40	(XIV')		105	70

ТАБЛИЦА 2

N-[β-(Диалкоксифосфинил)меркаптоэтил]амины (XV)–(XXXIII)  
и их иодметилаты (XV')–(XXXIII') [21, 23]

Соединения	R	R'	$n_D^{20}$	$t_{пл}$	Выход, %
(XV)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		1,5020		71
(XVI)	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		1,4931	—	53
(XVII)	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		1,4950	—	76
(XVIII)	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		1,4919	—	69
(XIX)	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		1,4900	—	75
(XX)	изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		1,4938	—	81
(XXI)	изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		1,4887	—	67
(XV')	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		—	101	—
(XVI')	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		—	94	75
(XVII')	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		—	117	81
(XVIII')	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		—	110	53
(XIX')	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		—	113	77
(XX')	изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		—	87	83
(XXI')	изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		—	127	61
(XXII)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		1,5201	—	59
(XXIII)	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		1,5156	—	65
(XXIV)	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		1,5001	—	68
(XXV)	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		1,4982	—	65
(XXVI)	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		1,5112	—	74
(XXVII)	изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		1,5061	—	66
(XXVIII)	изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		1,5027	—	58
(XXII')	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		—	104	54
(XXIII')	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		—	117	65
(XXIV')	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		—	121	77
(XXV')	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		—	*	69
(XXVI')	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		—	*	49
(XXVII')	изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		—	*	61
(XXVIII')	изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		—	*	55
(XXIX)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		1,5245	—	51
(XXX)	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		1,5203	—	67
(XXXI)	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		1,5186	—	62
(XXXII)	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		1,5162	—	76
(XXXIII)	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		1,5234	—	71
(XXIX')	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		—	96	70
(XXX')	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		—	109	62
(XXXI')	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		—	115	75
(XXXII')	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		—	141	59
(XXXIII')	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		—	123	51

\* Продукт маслообразный.



Подобные изменения величины  $k_2$  в зависимости от длины алкильных радикалов алкоксильных групп наблюдаются и для соответствующих иодметилатов (I')—(XIV'). Сравнение ингибирующей активности оснований (I)—(XIV) с их иодметилатами (I')—(XIV') показывает, что значения  $k_2$  для всех иодметилатов в 2—8 раз выше, чем для их незаряженных аналогов. Такое сравнительно небольшое повышение антихолинэстеразной активности иодметилатов объясняется тем, что при pH 7,5, при котором проводились опыты, эти соединения находятся в значительной степени в протонированной форме [29].

Из табл. 5, 6 и рис. 1, 2 видно, что для ФОИ, обоих рядов (I)—(XIV), с разветвленными углеводородными радикалами алкоксильных групп, наблюдается непрерывное возрастание антихолинэстеразной активности по отношению к АХЭ. Аналогичная закономерность наблюдается для иодметилатов (I')—(XIV'), но с более высокими значениями  $k_2$ .

Более сильная ингибирующая способность этих соединений по отношению к БухЭ, чем к АХЭ, вероятно, является следствием улучшения условий гидрофобной сорбции алкоксильных групп на соответствующих гидрофобных участках БухЭ. Данный эффект не связан с индуктивным влиянием алкоксильных групп, так как значения  $pK_a$  соответствующих таутомерных кислот очень близки. Величины  $k_2$  иодметилатов (I')—(XIV') в случае БухЭ, по отношению к  $k_2$  оснований (I)—(XIV) увеличиваются незначительно (в 1,5—3 раза) [29, 30].

Определенный интерес представляет сопоставление антихолинэстеразной активности исследованных ФОИ по отношению к АХЭ и БухЭ. При сравнении данных, полученных для АХЭ и БухЭ, можно отметить, что для обоих рядов ФОИ (I)—(XIV) и их иодметилатов (I')—(XIV') способность ингибировать БухЭ сильнее зависит от длины алкильных радикалов алкоксильных групп, чем в случае АХЭ. В то же время по-

ТАБЛИЦА 3

О,О-Диэтил-О-алкилфосфаты (XXIV) — (XLVI) [25]

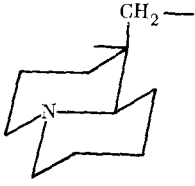
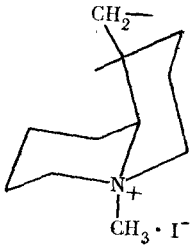
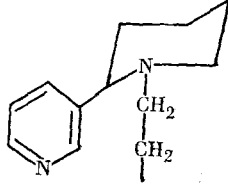
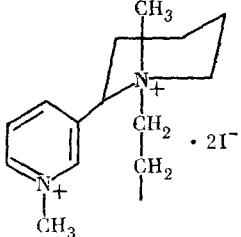
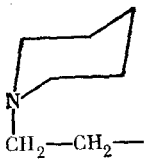
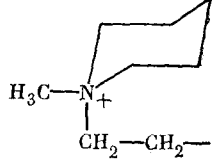
Соединения	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	$MR_D$		Выход, %	$t_{пл}, ^\circ C$
			найдено	вычислено		
(XXXIV)	1,4500	1,1354	63,22	63,76	74	155—156
(XXXV)	1,4512	1,0565	67,03	66,73	71	151—153
(XXXVI)	1,4507	1,0519	71,34	71,35	64	*
(XXXVII)	1,4765	1,0856	76,16	76,48	58	*
(XXXVIII)	1,4868	1,0935	89,92	90,67	62	103—105
(XXXIX)	1,5210	1,1680	81,59	82,12	87	95—96
(XL)	1,4557	1,0510	82,46	83,01	63	*
(XLI)	1,5547	—	—	—	72	53—55
(XLII)	1,4640	1,0970	61,62	61,26	69	*
(XLIII)	1,4895	1,1273	66,38	65,85	58	*
(XLIV)	1,4075	1,0826	63,95	63,28	83	*
(XLV)	1,4674	1,0848	78,04	78,39	76	*
(XLVI)	1,4560	1,0661	77,80	77,39	78	82—84

Примечания.  $MR_D$  — молекулярная рефракция;  $t_{пл}$  — температура плавления иодметилатов; выход иодметилатов близкий к количественному.

\* Продукт маслообразный.

ТАБЛИЦА 4

О,О-Диалкилметилфосфонаты (XLVII)–(LX) и их иодметилаты  
(XLVII')–(LX') [17–19]

Соедине- ния	R	R'	$n_D^{20}$	$t_{пл.} \text{ } ^\circ\text{C}$	$[\alpha]_D^{20}$	Выход, %
(XLVII) (XLVIII) (XLIX) (L) (LI)	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2$ $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2)_2$ $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3$ $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_4$ $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_5$		1,5193 1,5103 1,4920 1,4860 1,4842	— — — — —	13,2 12,4 20,5 20,0 16,0	72 69 55 54 61
(XLVII') (XLVIII') (XLIX') (L') (LI')	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2$ $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2)_2$ $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3$ $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_4$ $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_5$		— — — — —	45–46 48–48,5 128–129 137–138 142–143	— — — — —	* * * * *
(LII) (LIII) (LIV) (LV) (LVI)	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2$ $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2)_2$ $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3$ $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_4$ $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_5$		1,5113 1,5041 1,4985 1,4905 1,4870	— — — — —	47,1 44,0 45,4 40,0 43,3	68 66 56 58 54
(LII') (LIII') (LIV') (LV') (LVI')	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2$ $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2)_2$ $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3$ $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_4$ $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_5$		— — — — —	94–95 113–114 98 104–105 69–70	— — — — —	* * * * *
(LVII) (LVIII) (LIX) (LX)	$\text{C}_3\text{H}_7$ $\text{C}_4\text{H}_9$ $\text{C}_5\text{H}_{11}$ $\text{C}_6\text{H}_{13}$		1,4598 1,4632 1,4697 1,4711	— — — —	— — — —	82 76 79 68
(LVII') (LVIII') (LIX') (LX')	$\text{C}_3\text{H}_7$ $\text{C}_4\text{H}_9$ $\text{C}_5\text{H}_{11}$ $\text{C}_6\text{H}_{13}$		— — — —	81–81,5 70–71 68–68,5 74,5–75,5	— — — —	92 86 88 94

\* Выход близкий к количественному

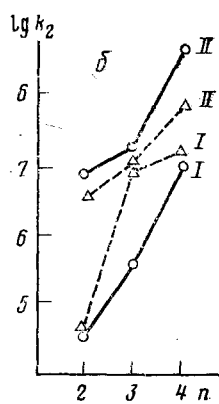
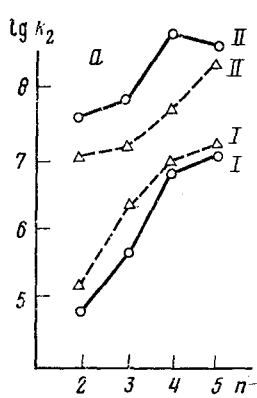
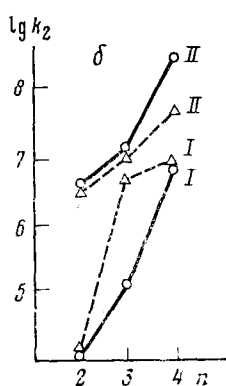
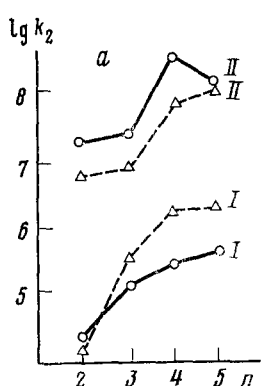


Рис. 1

Рис. 2

Рис. 1. Зависимость  $\lg k_2$  от числа и степени разветвленности углеродных атомов ( $n$ ) в алкильном радикале алкоксильных групп при ингибировании АХЭ (сплошная линия I) и БУХЭ (сплошная линия II) О,О-диалкил-S-лупинантифосфатами при ингибировании АХЭ (пунктир I) и БУХЭ (пунктир II) О,О-диалкил-S-эпилупинантифосфатами [29]; а — ФОИ с нормальными алкильными группами, б — ФОИ с изоалкоксильными группами

Рис. 2. Зависимость  $\lg k_2$  от числа и степени разветленности углеродных атомов ( $n$ ) в алкильном радикале алкоксильных групп при ингибировании АХЭ (сплошная I) и БУХЭ (сплошная II) подметилатами О,О-диалкил-S-лупинантифосфатов и при ингибировании АХЭ (прерывистая I) и БУХЭ (прерывистая II) подметилатами О,О-диалкил-S-эпилупинантифосфатов [29]; а — ФОИ с нормальными алкоксильными группами, б — ФОИ с изоалкоксильными группами

явление ониевой группировки в молекуле ФОИ приводит к резкому повышению ингибирующей активности по отношению к АХЭ. Эти данные еще раз подчеркивают склонность БУХЭ к гидрофобным, а АХЭ к ион-ионным взаимодействиям [15]. Все исследованные соединения

ТАБЛИЦА 5

Константы скорости ингибирования АХЭ и БУХЭ ( $k_2$ , л/моль·мин)  
О,О-диалкил-S-лупинантифосфатами (I)–(VII)  
и их подметилатами (I')–(VII') [29, 30]

Соединения	R	$10^5 \cdot k_2$ (АХЭ)	$10^7 \cdot k_2$ (БУХЭ)	$\frac{k_2 \text{ (БУХЭ)}}{k_2 \text{ (АХЭ)}}$	Соединения	$10^5 \cdot k_2$ (АХЭ)	$10^7 \cdot k_2$ (БУХЭ)	$\frac{k_2 \text{ (БУХЭ)}}{k_2 \text{ (АХЭ)}}$
(I)	$C_2H_5$	0,22	2,40	1000	(I')	0,63	4,20	660
(II)	$n-C_3H_7$	1,50	3,00	200	(II')	5,20	8,40	161
(III)	$n-C_4H_9$	3,50	59,0	1500	(III')	82,00	90,0	109
(IV)	$n-C_5H_{11}$	5,80	1,30	224	(IV')	140,0	49,0	35
(V)	$изо-C_3H_7$	0,10	0,45	450	(V')	0,40	0,92	230
(VI)	$изо-C_4H_9$	1,60	1,20	75	(VI')	4,90	2,80	56
(VII)	$изо-C_5H_{11}$	46,0	33	70	(VII')	150	60	40

ТАБЛИЦА 6

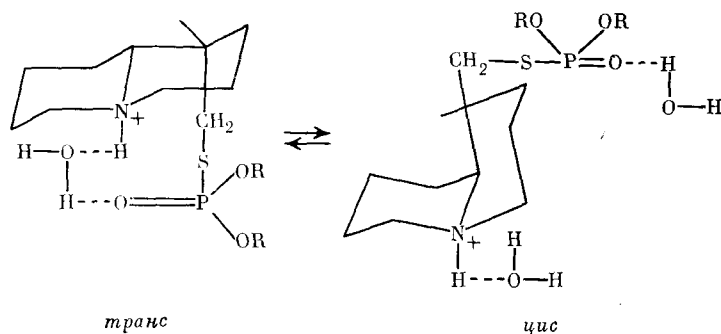
Константы скорости ингибирования АХЭ и БУХЭ ( $k_2$ , л/моль·мин)  
О,О-диалкил-S-эпилупинантифосфатами (VIII)–(XIV) и их подметилатами  
(VIII')–(XIV') [29, 30]

Соединения	R	$10^5 \cdot k_2$ (АХЭ)	$10^6 \cdot k_2$ (БУХЭ)	$\frac{k_2 \text{ (БУХЭ)}}{k_2 \text{ (АХЭ)}}$	Соединения	$10^5 \cdot k_2$ (АХЭ)	$10^7 \cdot k_2$ (БУХЭ)	$\frac{k_2 \text{ (БУХЭ)}}{k_2 \text{ (АХЭ)}}$
(VIII)	$C_2H_5$	0,02	4,80	240	(VIII')	0,16	1,30	81
(IX)	$n-C_3H_7$	0,38	6,00	16	(IX')	2,80	1,80	6
(X)	$n-C_4H_9$	1,90	60,0	31	(X')	10,0	7,10	7
(XI)	$n-C_5H_{11}$	1,80	100,0	55	(XI')	23,0	34,0	15
(XII)	$изо-C_3H_7$	0,014	3,20	235	(XII')	0,04	0,46	109
(XIII)	$изо-C_4H_9$	5,40	7,10	1,3	(XIII')	13,0	1,1	9
(XIV)	$изо-C_5H_{11}$	7,10	47,0	6	(XIV')	16,0	10,0	6



проявили эффект избирательности действия по отношению к БУХЭ. Для производных лупинина (I) — (VII) этот эффект выражен очень ярко, при этом наибольшую избирательность проявляют соединения с этильным (в 1000 раз), *n*-бутильным (в 1500 раз), изопропильным (в 450 раз) радикалами алкоксильных групп. А у аналогичных соединений эпилупинина (VIII) — (XIV) данный эффект выражен только лишь для этильного (в 240 раз) и изопропильного (в 235 раз) производных.

Если сравнить ингибирующую активность по отношению к АХЭ эпилупининовых производных (VIII) — (XIV) с производными лупинина (I) — (VII) то видно, что ФОИ ряда (VIII) — (XIV) проявляют более сильную антихолинэстеразную активность, чем аналогичные соединения типа (I) — (VII). Обратная зависимость от строения отщепляющейся части молекулы ФОИ наблюдается при сравнении антихолинэстеразной активности этих же рядов соединений между собой в случае ингибирования БУХЭ. Следовательно О,О-диалкил-S-лупинантиофосфаты и их иодметилаты проявляют большую избирательность действия по отношению к БУХЭ, чем эпилупининовые аналоги. По-видимому, проявление подобной специфичности действия производных лупинина связано с тем, что в растворе протонированная форма лупининового остатка находится в основном в двух конформационных состояниях: с *транс*-сочлененными хинолизидиновым кольцом и аксиальной оксиметильной группой и *цис*-сочлененным хинолизидиновым кольцом с экваториальной оксиметильной группой [31, 32]. Возможно, *цис*-конформер более адаптирован к сорбции на анионном центре БУХЭ; в результате такой сорбции равновесие между *транс*- и *цис*-формами смещается в сторону образования *цис*-формы, вследствие чего и наблюдается специфичность действия лупининовых производных по отношению к БУХЭ.



Подтверждением вышеизложенного может служить то, что и иодметилаты О,О-диалкил-S-лупинантиофосфатов, для которых известно, что хинолизидиновое кольцо лупининового фрагмента находится в *цис*-сочленении с экваториальной тиофосфорильной группой, проявляют аналогичную специфичность действия по отношению к БУХЭ.

Что касается производных эпилупинина, *транс*-хинолизидиновое кольцо которых при протонировании или иодметилировании остается неизменным, то, по-видимому, оно более подходит к анионному центру АХЭ. Ввиду этого наблюдается большая выраженность действия по отношению к АХЭ [33].

Итак, можно отметить, что проявленная очень высокая специфичность действия О,О-диалкил-S-лупинантиофосфатов и их иодметилатов определяется суммарным эффектом соответствия активному центру БУХЭ алкоксильных групп молекулы ФОИ с одной стороны и лупининового фрагмента с другой. Большая специфичность действия к АХЭ производных эпилупинина, чем лупинина, по всей вероятности, связана с лучшей сорбцией *транс*-хинолизидинового кольца эпилупининового остатка анионным центром АХЭ, а не *цис*-формы хинолизидинового кольца в случае лупининовых производных.

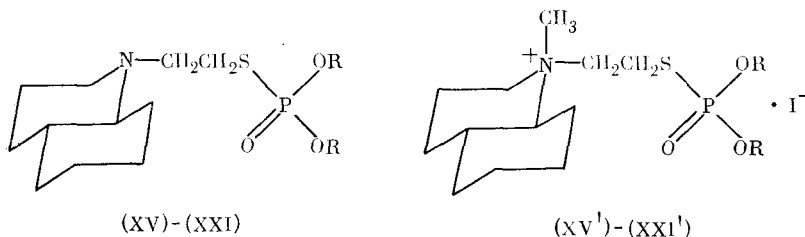
Как было показано выше, ингибирующая активность соединений, со-

Константы скорости ингибирования АХЭ и БуХЭ ( $k_2$ , л/моль·мин)  
 N-[ $\beta$ -(диалкоксифосфинил)меркаптоэтил]декагидрохинолинами  
 (XV)–(XXI) и их иодметилатами (XV')–(XXI') [33, 34]

Соедине- ния	R	$10^7 \cdot k_2$ (АХЭ)	$10^7 \cdot k_2$ (БуХЭ)	$\frac{k_2 \text{ (БуХЭ)}}{k_2 \text{ (АХЭ)}}$	Соединения	$10^7 \cdot k_2$ (АХЭ)	$10^7 \cdot k_2$ (БуХЭ)	$\frac{k_2 \text{ (БуХЭ)}}{k_2 \text{ (АХЭ)}}$
(XV)	$C_2H_5$	1,3	0,98	7	(XV')	0,55	2,1	4,1
(XVI)	<i>n</i> - $C_3H_7$	2,3	1,0	4	(XVI')	1,0	3,4	3,0
(XVII)	<i>n</i> - $C_4H_9$	4,5	3,6	8	(XVII')	3,3	9,0	3,0
(XVIII)	<i>n</i> - $C_5H_{11}$	2,7	3,5	13	(XVIII')	2,2	11,0	5,0
(XIX)	<i>изо</i> - $C_3H_7$	0,021	1,2	582	(XIX')	0,015	3,9	260
(XX)	<i>изо</i> - $C_4H_9$	2,4	26	100	(XX')	2,7	81	30
(XXI)	<i>изо</i> - $C_5H_{11}$	6,5	42	64	(XXI')	5,0	93	18,6

держающих остатки лупинина и эпилупинина, существенно зависит от конформации этих фрагментов.

Изучена антихолинэстеразная активность N-[ $\beta$ -диалкоксифосфинил) меркаптоэтил]декагидрохинолинов (XV)–(XXI) и их иодметилатов (XV')–(XXI'); где декагидрохинолиновый остаток близок по строению с остатками лупинина и эпилупинина, но атом азота здесь находится не между двумя циклами, а в одном из циклов [33, 34].



Все изученные соединения оказались ингибиторами холинэстераз необратимого вида действия (табл. 7). Как видно из табл. 7 производные декагидрохинолина проявляют сильную ингибирующую активность по отношению к АХЭ, при этом длина и степень разветвленности алкоксильного радикала мало влияют на ингибирующую активность. Исключение составляет лишь диизопропоксипроизводное, которое примерно на два порядка менее активно, чем остальные соединения. Аналогичная закономерность наблюдается и для соответствующих иодметилатов (XV')–(XXI').

По отношению к БуХЭ N-[ $\beta$ -(диалкоксифосфинил) меркаптоэтил]декагидрохинолины активнее, чем к АХЭ. При этом зависимость ингибирующей активности от длины нормальных алкильных радикалов приводит к резкому повышению антихолинэстеразной активности. Аналогичная закономерность наблюдается и для иодметилатов. Следует отметить, что наибольший эффект избирательности действия проявляют диизоалкокси производные (диизопропокси — в 582, диизобутокс — в 100, диизопентокс — в 64 раза [33]. При сравнении антихолинэстеразной активности производных декагидрохинолина с соответствующими диалкилтиофосфатами лупинина и эпилупинина видно, что N-[ $\beta$ -(диалкоксифосфинил) меркаптоэтил]декагидрохинолины по отношению к АХЭ являются более сильными ингибиторами, чем О,О-диалкил-S-лупинантиофосфаты. Такую разницу в ингибирующей активности, по-видимому, можно объяснить отличием в строении и конформационном состоянии остатка декагидрохинолина (*транс*-) от лупининового (*цис*-). По отношению к БуХЭ производные декагидрохинолина с нормальными алкоксигруппами по своей ингибирующей активности уступают аналогичным соединениям лупинина. А в ряду ФОИ с *изо*-алкоксигруппами наблюдается обратная зависимость [34].

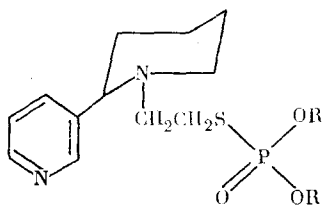
Константы скорости ингибирования АХЭ и БуХЭ ( $k_2$ , л/моль·мин)  
N-[ $\beta$ -(диалкоксифосфинил)меркаптоэтил]анабазинами (XXII)–(XXVIII)  
и их динодметилатами (XXII')–(XXVIII') [35]

Соедине- ния	R	$10^4 \cdot k_2$ (АХЭ)	$10^4 \cdot k_2$ (БуХЭ)	$\frac{k_2 \text{ (БуХЭ)}}{k_2 \text{ (АХЭ)}}$	Соединения	$10^4 \cdot k_2$ (АХЭ)	$10^4 \cdot k_2$ (БуХЭ)	$\frac{k_2 \text{ (БуХЭ)}}{k_2 \text{ (АХЭ)}}$
(XXII)	$C_2H_5$	1,3	0,8	6	(XXII')	0,39	0,15	4
(XXIII)	$n-C_3H_7$	7,4	2,4	3,5	(XXIII')	3,6	0,53	1,5
(XXIV)	$n-C_4H_9$	35	7,1	2	(XXIV')	14	2,5	2
(XXV)	$n-C_5H_{11}$	10	7,7	7	(XXV')	15	4,9	3
(XXVI)	$изо-C_3H_7$	0,53	4,9	93,7	(XXVI')	0,5	1,3	24
(XXVII)	$изо-C_4H_9$	18	10	5,5	(XXVII')	33	6,2	2
(XXVIII)	$изо-C_5H_{11}$	47	90	2	(XXVIII')	50	1,1	0,22

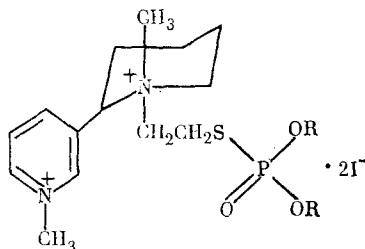
Сравнивая величины  $k_2$  для N- [ $\beta$ -(диалкоксифосфинил) меркапто-этил] декагидрохинолинов с соответствующими О,О-диалкил-S-эпилупинантиофосфатами, можно видеть, что антихолинэстеразная активность по отношению к АХЭ (кроме диэтокси-, диизопропокси производных) для обоих типов соединений мало отличается друг от друга. Однако нодметилаты производных декагидрохинолина являются более сильными ингибиторами АХЭ, чем ФОИ с эпилупининовым фрагментом. Это, видимо, связано с различной степенью основности остатков декагидрохинолина и эпилупинина. В случае БуХЭ более активны N- [ $\beta$ -диизоалкоксифосфинил)меркаптоэтил] декагидрохинолины, чем соответствующие О,О-диизоалкил-S-эпилупинантиофосфаты [33, 34].

Таким образом, введение в  $\beta$ -положение тиоэфирного радикала ФОИ объемистой декагидрохинолиновой группировки, вместо лупининовой и эпилупининовой привело к существенному изменению ингибирующей активности по отношению к обоим типам холинэстераз. Сравнение антихолинэстеразных свойств производных декагидрохинолина с диалкилтиофосфатами лупинина и эпилупинина, показало еще раз чувствительность анионного центра АХЭ к трансойдным насыщенным бициклическим системам. Изменение положения атома азота в бицикле усиливает ингибирующую активность по отношению к АХЭ.

Если выше были рассмотрены ФОИ, имеющие в отщепляющейся части молекулы остатки моноазотистых оснований, то теперь рассмотрим антихолинэстеразные свойства ФОИ, содержащих в  $\beta$ -положении тиоэфирного радикала остаток алкалоида анабазина ( $\alpha$ -пиперидил- $\beta$ -пиридин) и сравним полученные данные с ингибирующей активностью аналогичных производных декагидрохинолина [35].



(XXII)–(XXVIII)



(XXII')–(XXVIII')

Все изученные соединения оказались необратимыми ингибиторами холинэстераз (табл. 8)

Необратимая ингибирующая активность N-[ $\beta$ -(диалкоксифосфинил) меркаптоэтил] анабазинов по отношению к АХЭ повышается при удлинении алкильных радикалов от этильного до  $n$ -бутильного. Далее наблюдается снижение активности.

По отношению к БуХЭ необратимая ингибирующая активность N-[ $\beta$ -(диалкоксифосфинил) меркаптоэтил] анабазинов выше, чем к АХЭ.

Эти различия в значительной степени зависят от длины и степени разветвленности алкоксильных групп. Наименьшее различие наблюдается у дибутильного производного — в два раза, наибольшее у диизопропилового — в 93 раза [17, 35].

Таким образом, появление в отщепляющемся тиоэфирном радикале ФОИ второй азотсодержащей группы, в случае БуХЭ, оказывает большое влияние на антихолинэстеразную активность. Это влияние в значительной степени определяется характером гидрофобных алкильных радикалов алкоксильных групп, сорбирующихся на гидрофобных участках активной поверхности фермента, находящихся в районе эстеразного центра.

Можно сделать вывод, что наличие в отщепляющейся части молекулы ФОИ двух азотсодержащих группировок, которые в условиях опыта (рН 7,5) находятся в значительной степени в протонированной форме, ухудшает условия гидрофобной сорбции ингибитора; алкоксильные и ониеые группировки оказывают несогласованное влияние, что приводит к уменьшению ингибирующей активности [35, 36].

Изученные соединения ониевого типа проявляют очень слабые различия при ингибировании АХЭ и БуХЭ, большинство из них близки по активности для того и другого фермента, за исключением диазопропилового производного, проявляющего избирательность действия по отношению к БуХЭ и диизоамильного производного, проявляющего большую склонность по отношению к АХЭ (табл. 8) [35].

Сопоставление антихолинэстеразной активности изученных N-[ $\beta$ -(диалкоксифосфинил)меркаптоэтил]анабазинов с исследованным ранее N-[ $\beta$ -(диалкоксифосфинил)меркаптоэтил]декагидрохинолинами, в случае АХЭ, показывает, что диалкилтиофосфонаты, содержащие анабазиновую группировку незначительно уступают по своей ингибирующей способности аналогичным производным декагидрохинолина. Исключение составляет N-[ $\beta$ -(диэтоксифосфинил)меркаптоэтил]анабазин, который уступает по антихолинэстеразной эффективности N-[ $\beta$ -(диалкоксифосфинил)меркаптоэтил]декагидрохинолину в 10 раз, а соответствующий диодметилат в 14 раз. Вероятно, в этом случае сказывается различная сорбируемость на анионном центре АХЭ, отщепляющихся частей сопоставляемых ФОИ. То, что дальнейшее удлинение алкоксильных радикалов выравнивает различия в ингибирующей активности между производными декагидрохинолина и анабазина связано, по-видимому, с тем, что с декагидрохинолиновыми аналогами возможно происходит эффект «несогласованной» сорбции на активной поверхности АХЭ [36], вследствие чего для этих соединений наблюдаются малые различия величин  $k_2$  в зависимости от длины и степени разветвленности алкильных радикалов алкоксильных групп (в 2—4 раза). Но так как анабазиновый фрагмент молекулы ФОИ, по сравнению с декагидрохинолиновым, хуже сорбируется на анионном центре АХЭ, то для них, наблюдается тенденция роста антихолинэстеразной активности в зависимости от длины и степени разветвленности алкильных радикалов алкоксильных групп (при переходе от  $C_2H_5$  к  $C_4H_9$  — возрастает в 30 раз). Поэтому незначительные различия в ингибирующей активности ФОИ обоих типов (за исключением диэтоксиналогов) связаны с удлинением и степенью разветвленности алкоксильных групп, с одной стороны, и, с другой стороны, с различием в строении алкильной части. Для N-[ $\beta$ -(диэтоксифосфинил)меркаптоэтил]анабазинов изменения в фосфорильной части молекулы повышают возможность «продуктивной» сорбции, а для N-[ $\beta$ -(диалкоксифосфинил)меркаптоэтил]декагидрохинолинов подобные изменения приводят к усилению «непродуктивной» сорбции на активном центре ацетилхолинэстеразы [17, 33, 35].

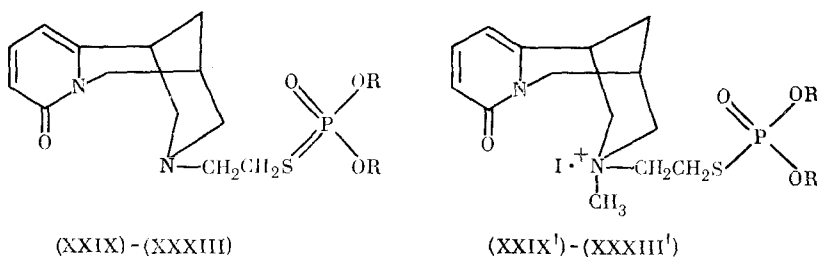
При сравнении антихолинэстеразных свойств диалкилтиофосфатов анабазина с аналогичными соединениями декагидрохинолина по отношению к БуХЭ видно, что N-[ $\beta$ -(диэтоксифосфинил)меркаптоэтил]анабазин и его диодметилат уступают (в 12—13 раз) по активности ана-

Константы скорости ингибирования АХЭ и БУХЭ  
 N-[β-(диалкоксифосфинил)меркаптоэтил]цитизинол (XXIX) — (XXXIII)  
 и их иодметилатов (XXIX') — (XXXIII') [37] \*

Соедине- ния	R	АХЭ			БУХЭ			
		$10^4 \cdot k_a$ л/моль·мин	$10^{-1} \cdot K_{1r}$ моль/л	$10^{-1} \cdot K_{1s}$ моль/л	$10^4 \cdot k_a$ л/моль·мин	$10^{-1} \cdot K_{1r}$ моль/л	$10^{-1} \cdot K_{1s}$ моль/л	$k_a$ (БУХЭ)/ $k_a$ (АХЭ)
(XXIX)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,63	710	15	0,35	43	5,0	5,5
(XXX)	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1,2	9,6	6,5	3,3	3,7	0,18	2,7
(XXXI)	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	35	1,3	2,3	9,0	4,8	2,1	2,6
(XXXII)	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	74	1,3	4,8	9,6	3,6	5,4	13,2
(XXXIII)	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,35	12	7,4	5,1	4,6	0,2	145
(XXIX')	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,1	66	1,5	0,61	3,1	0,5	5,4
(XXX')	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3,1	6,0	0,21	8,0	0,41	0,62	2,7
(XXXI')	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	11,0	2,2	0,21	14	0,15	0,31	1,2
(XXXII')	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	23	4,5	0,64	17	0,1	0,91	8,2
(XXXIII')	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,64	490	0,17	7,0	0,2	0,75	105,9

\* Обозначения  $k_a$ ,  $K_{1r}$  и  $K_{1s}$  см. в работе [36].

логичным производным декагидрохинолина. По всей вероятности, активные центры АХЭ, как и БУХЭ, реагируют на различия в строении отщепляющейся части молекул обоих типов ФОИ. Удлинение алкоксильных групп в некоторой степени сближают ингибирующую активность сравниваемых соединений. Но здесь, как и в случае АХЭ, производные анабазина в 4—5 раз уступают аналогичным диалкилтиофосфатам декагидрохинолина. Таким образом, появление в отщепляющейся части молекулы ФОИ второй азотсодержащей группировки в случае БУХЭ влияет на активность больше, чем в случае АХЭ. Интересно было проследить изменение антихолинэстеразной активности N-[β-(диалкоксифосфинил)меркаптоэтил]цитизинол (XXIX) — (XXXIII) и их иодметилатов (XXIX') — (XXXIII'), в которых конформационное состояние остатка цитизина резко отличается от конформационных состояний лупинина, эпилупинина, декагидрохинолина и анабазина [37].



Как видно из табл. 9, все исследованные соединения оказались ингибиторами комбинированного типа действия<sup>1</sup>. По отношению к АХЭ необратимая ингибирующая способность при удлинении алкильных радикалов до n-бутильного производного растет, далее наблюдается снижение. Замена нормальных алкильных радикалов на изопропильный приводит к резкому падению истинной величины необратимого торможения фермента ингибитором ( $k_a$ ), что, видимо, обусловлено недостаточной комплементарностью диизопропокси производного к активному центру АХЭ [33, 37].

По отношению к БУХЭ исследованные соединения более активны, чем к АХЭ. Удлинение алкильных радикалов алкоксильных групп приводит к повышению ингибирующей активности. В отличие от АХЭ БУХЭ

<sup>1</sup> Этому виду ингибирования посвящен ряд работ, которые обобщены в обзоре [36].

малочувствительна к замене нормальных алкильных радикалов на изо-пропильный. Следует отметить, что наибольшую избирательность по отношению к БУХЭ проявляет N-[ $\beta$ -диизопропоксифосфинил]меркапто-этил]цитизин (в 145 раз). Вероятно, такая избирательность действия связана с худшей сорбцией диизопропоксипроизводного на активной поверхности АХЭ.

Обратимая ингибиторная активность для АХЭ при переходе от этильного производного к пропильному возрастает, дальнейшее удлинение алкильных радикалов мало влияет на обратимую ингибиторную способность исследованных фосфорорганических соединений. Следует подчеркнуть, как обратимые ингибиторы, производные цитизина, проявляют избирательность действия по отношению к БУХЭ.

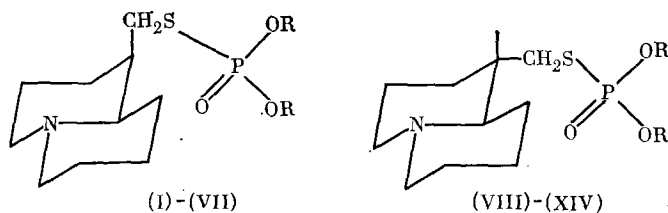
Кватернизация атома азота в случае обоих ферментов приводит к незначительному повышению антихолинэстеразной активности (в 2—3 раза), но избирательность при этом, по отношению к БУХЭ падает. Из изложенного следует, что по сравнению с предыдущими соединениями N- [ $\beta$ -(диалкоксифосфинил)меркаптоэтил]цитизины и их иодметилаты оказались существенно более слабыми ингибиторами необратимого действия. Ухудшение ингибирующей активности производных цитизина, возможно связано со стерическими затруднениями, которое оказывает остаток цитизина при сорбции ингибитора на активной поверхности фермента [37].

#### IV. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФОИ, ПРОИЗВОДНЫХ ЛУПИНИНА И ЭПИЛУПИНИНА

В табл. 10 приведены данные по изучению действия на холинэстеразы разных видов млекопитающих и членистоногих О,О-диалкил-S-лупинантиофосфатов и О,О-диалкил-S-эпилупинантиофосфатов [30, 38], которые позволяют выявить ряд закономерностей. В подавляющем большинстве случаев изученные ФОИ оказались более сильными ингибиторами АХЭ голов мух, чем АХЭ млекопитающих. В особенности это относится к первым членам рядов соединений, содержащих как нормальные, так и разветвленные радикалы. Например, для О,О-диэтил-S-лупинантиофосфата АХЭ голов мух оказалась в 15000 раз чувствительнее, чем к АХЭ эритроцитов человека; а для диизопропильного производного лупинина — всего в 250 раз. В случае производных эпилупинина

ТАБЛИЦА 10

Константы скорости ингибирования ( $10^5 \cdot k_2$ , л/моль · мин) АХЭ различного происхождения О,О-диалкил-S-лупинантиофосфатами (I)–(VII) и О,О-диалкил-S-эпилупинантиофосфатами (VIII)–(XIV) [42]



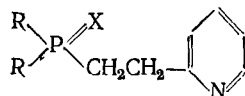
R	(I)–(VII)			(VIII)–(XIV)		
	из мозга мышь	из эритроци- тов кролика	из голов мух	из мозга мышь	из эритроци- тов кролика	из голов мух
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,21	0,11	3400	0,24	0,77	110
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,36	75	1200	1,4	4,5	190
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3,6	25	290	4,1	3,6	17
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	0,12	0,52	28	4,1	3,6	17
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,002	0,16	25	0,12	0,04	140
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0,28	2,1	120	7,0	1,2	19
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	3,0	3,8	34	12	6,6	62

на соотношение было обратным, различие между чувствительностью АХЭ голов мух и АХЭ эритроцитов человека более выражено для диизопропильного соединения (в 1000 раз), чем для этильного (в 550 раз). Следует отметить, что некоторые из исследованных соединений обладали уникальной способностью угнетать АХЭ голов мух: абсолютные величины бимолекулярной константы скорости ингибирования достигали  $\sim 10^8$  л/моль·мин. У производных лупинина удлинение нормального алкильного радикала заметно усиливало антихолинэстеразное действие на фермент млекопитающих. В отличие от этого чувствительность АХЭ голов мух к ФОИ резко снижалось при удлинении алкильного радикала. Так, соединение с радикалом  $C_5H_{11}$  оказалось в 120 раз менее активным, чем этильное производное. Удлинение *изо*-радикалов усиливало способность угнетать АХЭ млекопитающих, но практически не влияло на АХЭ голов мух. У производных эпилюпининов удлинение алкильного радикала нормального строения очень незначительно и неопределенно влияло на способность ингибировать АХЭ голов мух. В действии на АХЭ млекопитающих производные эпилюпинина не отличались от аналогичных соединений лупинина; при удлинении как нормального, так и разветвленного алкильного радикалов антихолинэстеразная активность существенно возрастала. Наиболее наглядно это проявилось на примере АХЭ, эритроцитов крови человека, при переходе от  $C_2H_5$  к  $C_5H_{11}$ , активность возрастала в 90 раз, а также от *изо*- $C_3H_7$  к *изо*- $C_5H_{11}$  более чем в 500 раз. Перечисленные факты свидетельствуют о существенных различиях в строении активной поверхности холинэстераз млекопитающих и мух. В работе [39] отмечалось, что в холинэстеразе насекомых расстояние между анионным и эстеразным центрами больше, чем у млекопитающих. Однако только этими различиями трудно объяснить полученные данные. Большой интерес представляют сведения о том, что гидрофобная область вокруг анионного центра АХЭ голов мух объемнее, шире, чем в АХЭ эритроцитов человека. Не исключено, что именно этим можно обосновать предположение о большей комплементарности объемного гетероциклического остатка изученных ФОИ к анионному центру холинэстераз мух по сравнению с ферментом млекопитающих. Вполне вероятно, что именно с этим связан и тот факт, что очень небольшие конформационные различия между лупинином и эпилюпинином оказываются достаточными для оказания выраженного влияния на антихолинэстеразный эффект ФОИ. Что касается резкого снижения антихолинэстеразной активности ФОИ по отношению к АХЭ голов мух, с удлинением углеводородного радикала, то здесь, вне всякого сомнения, причина заключается в различии гидрофобного окружения эстеразного центра фермента млекопитающих и насекомых. Возможно, в этом районе активной поверхности фермента насекомых гидрофобные области не очень велики и сразу за ними расположены гидрофильные участки, которые не только способствуют, но, напротив, активно препятствуют сорбции крупных углеводородных радикалов, что и приводит к выраженному снижению антихолинэстеразного эффекта.

#### V. ОБРАТИМОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ ХОЛИНЭСТЕРАЗ

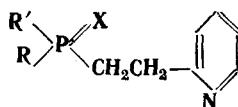
Менее характерным для фосфорорганических ингибиторов является обратимое ингибирование каталитической активности холинэстераз.

Впервые чисто обратимое торможение холинэстераз фосфорорганическими соединениями показано [40] на примере ряда окисей и тиоокисей  $\beta$ -(2-пиридил) этилфосфинов (табл. 11).



В дальнейшем показано, что О-алкиловые эфиры кислородных кислот пентавалентного фосфора способны ингибировать холинэстеразы только обратимо [41—44].

ТАБЛИЦА 11

Константы обратимого ингибирования ( $K_i$ , моль/л [40]) холинэстераз соединениями

R	R'	X	$K_i$ , моль/л	
			БухЭ	АХЭ
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	2,6 · 10 <sup>-4</sup>	5,0 · 10 <sup>-4</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	2,6 · 10 <sup>-4</sup>	32 · 10 <sup>-3</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S	4,2 · 10 <sup>-5</sup>	6,2 · 10 <sup>-4</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	3,7 · 10 <sup>-5</sup>	4,6 · 10 <sup>-3</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S	3,6 · 10 <sup>-6</sup>	3,8 · 10 <sup>-4</sup>
Пиридин	—	—	1,2 · 10 <sup>-2</sup>	2,5 · 10 <sup>-2</sup>

ТАБЛИЦА 12

Антихолинэстеразные свойства эфиров О,О-диэтилфосфорной кислоты, содержащих гетероциклические радикалы [25]

Соединения	АХЭ	БухЭ	Соединения	АХЭ	БухЭ
	$K_i$ , моль/л	$K_i$ , моль/л		$K_i$ , моль/л	$K_i$ , моль/л
(XXXIV)	0	0	(XLI) *	19%	2,6 · 10 <sup>-4</sup>
(XXXV)	1,15 · 10 <sup>-3</sup>	2,60 · 10 <sup>-5</sup>	(XLII) **	2,50 · 10 <sup>3</sup>	1,4 · 10 <sup>4</sup>
(XXXVI) *	27%	6,70 · 10 <sup>-5</sup>	(XLIII) **	4,90 · 10 <sup>3</sup>	2,9 · 10 <sup>5</sup>
(XXXVIII)	6,60 · 10 <sup>-4</sup>	2,70 · 10 <sup>-4</sup>	(XLIV)	2,60 · 10 <sup>-4</sup>	4,8 · 10 <sup>-6</sup>
(XXXIX)	3,60 · 10 <sup>-3</sup>	6,70 · 10 <sup>-3</sup>	(XLV)	1,15 · 10 <sup>-3</sup>	1,4 · 10 <sup>-4</sup>
(XL)	3,10 · 10 <sup>-4</sup>	7,1 · 10 <sup>-4</sup>	(XLVI)	2,20 · 10 <sup>-4</sup>	1,1 · 10 <sup>-5</sup>

\* Приведен % ингибирования при концентрации 7,2 · 10<sup>-3</sup> М.\*\* Эти вещества оказались необратимыми ингибиторами и оценены биомолекулярными константами взаимодействия  $k_2$ .

Аналогичный эффект обнаружен для замещенных алкиловых эфиров фосфорной и метилфосфоновой кислот, содержащих остатки алкалоидов и некоторых гетероциклов.

Так, изучение антихолинэстеразной активности О,О-диэтилфосфатов: морфолина, пиперидина,  $\alpha$ -пипеколина, анабазина, тетрагидрохинолина, декагидрохинолина, цитизина,  $\alpha$ -оксиметилпиридина,  $\alpha$ -оксиэтилпиридина, 8-оксихинолина, лупинина, эпилупинина (соединения (XXXIV) — (XLVI), кроме (XXXVII)) показало, что все исследованные соединения являются конкурентными обратимыми ингибиторами АХЭ (табл. 12). Зависимость ингибиторной активности от структуры катионной группы фосфорорганического ингибитора выглядит весьма сложно. Так морфолиновое производное вообще не тормозит каталитическую активность ацетилхолинэстеразы, переход к пиперидиновому,  $\alpha$ -пипеколиновому, далее к анабазиновому производным приводит к возрастанию ингибиторной активности. Однако введение к пиперидиновому кольцу циклогексильного, бензольного колец (декагидрохинолиновое, тетрагидрохинолиновое производные) не приводит к существенному изменению антихолинэстеразной активности. Во всех этих соединениях атом азота находится в одном цикле, введение же его между двумя циклами приводит к снижению ингибиторной активности веществ (лупининовое, эпилупининовое производные). Наиболее активным обратимым ингибитором среди этой серии веществ является производное 8-оксихинолина. По-видимому, такая активность обусловлена соответствием расстояния между атомом фосфора и азота в ингибиторе и между карбонильным углеродом азота в ацетилхолине. Слабые ингибиторные свойства по отношению к ацетилхолинэстеразе, по-видимому, объясняются тем, что фосфатная группа ингибитора не комплементарна к активному центру этого фермента [25].

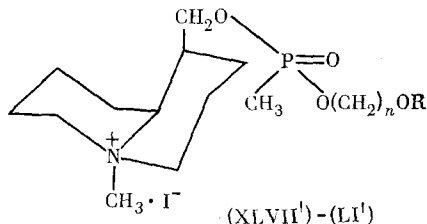
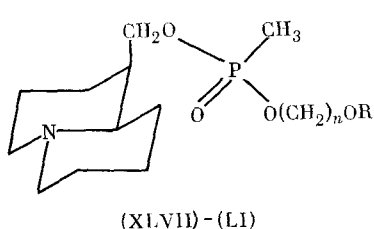


Константы обратимого ингибирования ( $K_i$ , моль/л) холинэстераз соединениями (XLVII)—(LI) и (XLVII')—(LI') [45]

Соединения	R	n	$10^4 \cdot K_i$ (АХЭ)	$10^4 \cdot K_i$ (БуХЭ)	Соединения	$10^3 \cdot K_i$ (АХЭ)	$10^3 \cdot K_i$ (БуХЭ)
(XLVII)	CH <sub>3</sub>	2	3,61	2,5	(XLVII')	4,2	1,25
(XLIX)	CH <sub>3</sub>	3	2,87	1,2	(XLIX')	1,30	0,72
(L)	CH <sub>3</sub>	4	2,02	0,93	(L')	0,74	0,65
(LI)	CH <sub>3</sub>	5	1,32	0,53	(LI')	0,63	0,47
(XLVIII)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	2,94	1,8	(XLVIII')	2,42	1,04

Как видно из вышеприведенного, фосфаты оказались очень слабыми обратимыми ингибиторами обоих типов ферментов. Хотя при этом они и проявили определенную избирательность по отношению к бутирилхолинэстеразе. Поэтому, учитывая тот факт, что производные метилфосфоновой кислоты проявляют большую специфичность действия по отношению к ацетилхолинэстеразе, для которой менее характерны гидрофобные взаимодействия, были исследованы на антихолинэстеразную активность производные метилфосфоновой кислоты, содержащие в неотщепляющей части молекулы гидрофильную группировку, а в отщепляемой части — остатки алкалоидов анабазина, лупинина и пиперидина. При этом полагали, что специфическое строение остатков анабазина и лупинина, имеющих у атома азота значительное гидрофобное окружение, будет способствовать образованию сравнительно устойчивых фермент-ингибиторных комплексов [17, 18].

Так, изучение ингибиторной активности (О-алкоксалкил) метил-О-лупинанфосфонатов (XLVII)—(LI) показало, что по отношению к АХЭ и БуХЭ с удлинением алкоксильной группировки наблюдается, хотя и в небольшой степени, тенденция к увеличению ингибиторной активности (табл. 13, рис. 3) [45].



Есть все основания полагать, что отмеченное изменение в ингибиторной активности связано с некоторым увеличением способности ФОИ сорбироваться на активной поверхности ферментов за счет гидрофобной сорбции. Однако наличие гидрофильного атома кислорода в ал-

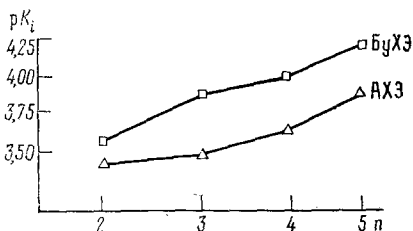


Рис. 3

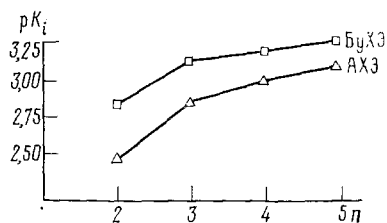


Рис. 4

Рис. 3. Зависимость величины константы ингибирования ( $pK_i$ ) от длины алкоксильного радикала для соединений типа (V) [17, 45]

Рис. 4. Зависимость величины  $pK_i$  от длины алкоксильного радикала для соединений типа (VI) [17, 45]

ТАБЛИЦА 14

Константы обратимого ингибирования ( $K_i$ , моль/л) холинэстераз  
N-β-[метил(ω)-алкоксиалкокси]фосфинилоксиэтил]анабазинами  
(LVII)–(LX) и их диодметилатами (LVII')–(LX') [17, 45]

Соединения	R	n	$10^4 \cdot K_i$ (АХЭ)	$10^4 \cdot K_i$ (БуХЭ)	Соединения	$10^4 \cdot K_i$ (АХЭ)	$10^4 \cdot K_i$ (БуХЭ)
(LII)	CH <sub>3</sub>	2	9,6	1,88	(LII')	6,4	2,96
(LIV)	CH <sub>3</sub>	3	5,4	1,01	(LIV')	3,6	3,08
(LV)	CH <sub>3</sub>	4	3,7	0,735	(LV')	3,08	4,6
(LVI)	CH <sub>3</sub>	5	2,85	0,545	(LVI')	5,50	2,94
(LIII)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	7,62	1,265	(LIII')	4,30	1,24

ТАБЛИЦА 15

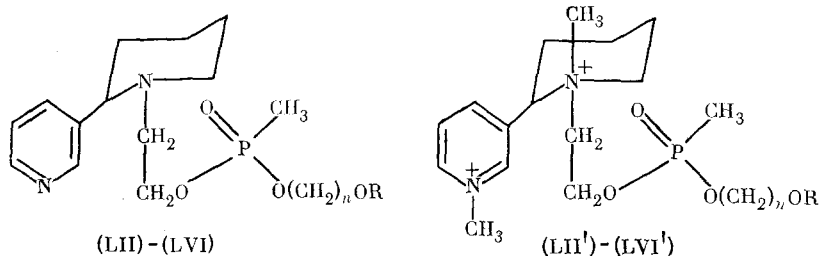
Константы обратимого ингибирования ( $K_i$ , моль/л) холинэстераз  
N-β-(метилалкоксифосфинилоксиэтил)пиперидинов (LVII)–(LX)  
и их подметилатов (LVII')–(LX') [17, 45]

Соединения	R	$10^4 \cdot K_i$ (АХЭ)	$10^4 \cdot K_i$ (БуХЭ)	Соединения	$10^4 \cdot K_i$ (БуХЭ)
(LVII)	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4,26	1,47	(LVII')	1,32
(LVIII)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3,21	1,61	(LVIII')	1,05
(LIX)	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2,06	1,015	(LIX')	0,677
(LX)	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	1,55	0,307	(LX')	0,364

кильном радикале алкоксильной группы затрудняет этот процесс и тем самым понижает эффективность ингибиторов.

Иодметилаты метил- (О-алкоксиалкил)фосфиниллупининов являются менее активными обратимыми ингибиторами АХЭ и БуХЭ по сравнению с незаряженными аналогами. Очевидно, заряд, взаимодействуя на анионном пункте, не обеспечивает лучшей гидрофобной сорбции (рис. 4). Интересно отметить, что ингибиторная активность обоих типов соединений зависит не только от расстояния атома кислорода до атома фосфора, но и от положения первого в алкильном радикале алкоксильной группы. Наличие атома кислорода в β-положении алкоксильного радикала в известной степени мешает гидрофобной сорбции.

N- β- [Метил- (ω-алкоксиалкокси) фосфинилоксиэтил] анабазины (LII)–(LVI) и их диодметилаты (LII')–(LVI') оказались обратимыми ингибиторами конкурентного типа действия [45].



Удлинение алкильного радикала алкоксильной группы приводит к небольшому (в три раза) увеличению ингибиторной активности как в случае ацетилхолинэстеразы, так и в случае бутирилхолинэстеразы.

Увеличение общей длины алкоксильного радикала в случае обоих ферментов сопровождается увеличением ингибиторной активности, которая очень мала в случае бутирилхолинэстеразы и заметно проявляется в случае ацетилхолинэстеразы (табл. 14, рис. 5).

N- β- (Метилалкоксифосфинилоксиэтил)пиперидины (LVII)–(LX) являются обратимыми ингибиторами холинэстераз конкурентного типа действия.

В случае бутирилхолинэстеразы, изученные вещества по активности уступают аналогичным производным анабазина и лупинина. Средняя величина  $K_i$  равна  $1 \cdot 10^{-4}$  моль/л и в ряду исследованных веществ уменьшается почти в пять раз (табл. 15).

В случае ацетилхолинэстеразы производные пиперидина также оказались более слабыми ингибиторами, чем соответствующие производные анабазина и лупинина.

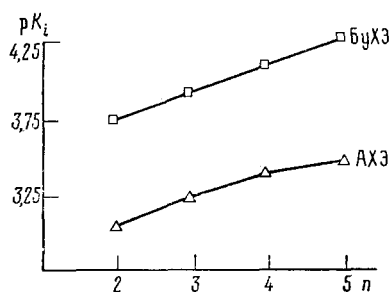


Рис. 5

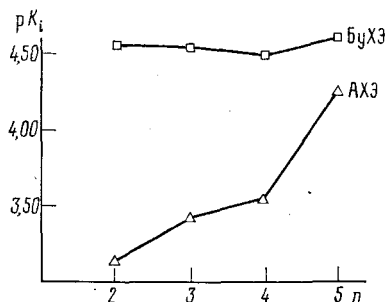


Рис. 6

Рис. 5. Зависимость величины  $pK_i$  от длины алкоксильного радикала для соединений типа (LII)–(LVI) [17, 45]

Рис. 6. Зависимость величины  $pK_i$  от длины алкоксильного радикала для соединений типа (LVII)–(LX) [17, 45]

Иодметилаты N-  $\beta$ - (метилалкоксифосфинилоксиэтил) пиперидинов (LVII')–(LX') как ингибиторы бутирилхолинэстеразы, оказывают такое же влияние как и незаряженные аналоги (табл. 15, рис. 6).

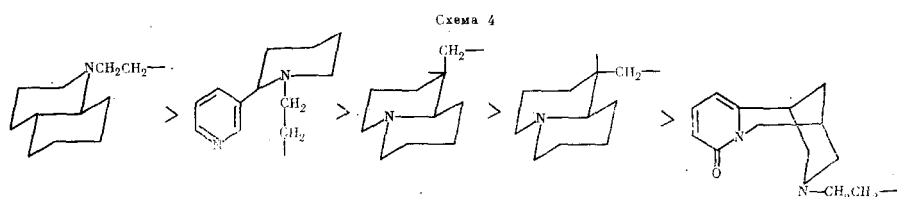
Таким образом, при взаимодействии обратимых ингибиторов как имеющих, так и не имеющих в молекуле положительные заряды, наличие в алкильной части атома кислорода заметно влияет на характер взаимодействия с холинэстеразами. Необходимо отметить, что как в случае производных лупинина, так и в случае производных анабазина, закономерности изменения антихолинэстеразной активности сходны. На основании этого можно сделать вывод, что введение в алкоксильную группу обратимого фосфорорганического ингибитора гидрофильного кислородного атома, в общем снижает ингибиторную активность. Кроме того, следует также отметить, что обратимая ингибиторная активность, существенным образом зависит и от строения остатка гетероцикла, который находится в отщепляющейся части молекулы ФОИ.

## VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

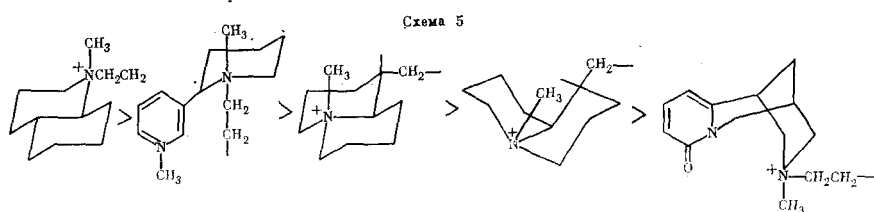
Таким образом, при сопоставлении антихолинэстеразной активности изученных нами О,О-диалкилтиофосфатов, содержащих в алкильной части молекулы фосфорорганического ингибитора остатки алкалоидов лупинина, эпилупинина, анабазина, цитизина и декагидрохинолина, выявлено, что все изученные соединения проявляют большую склонность к взаимодействию с бутирилхолинэстеразой сыворотки крови лошади, чем с ацетилхолинэстеразой эритроцитов крови человека. Подобные свойства диалкилтиофосфатов были известны и ранее, однако в наших исследованиях избирательность действия по отношению к бутирилхолинэстеразе зависит не только от строения фосфорильной части, но также и от объема и конформационных возможностей отщепляемой части молекулы ингибитора. Диалкилтиофосфаты, содержащие остаток лупинина оказались более высокоспецифичными ингибиторами бутирилхолинэстеразы, чем производные эпилупинина. При одинаковых условиях опыта и при идентичности строения фосфорильной части производных лупинина и эпилупинина причиной проявления избирательности действия по отношению к бутирилхолинэстеразе уместно считать раз-

личия в конформационных состояниях протонированных форм лупинина и эпилупинина в растворе [17, 37]. Протонированная форма О,О-диалкил-S-лупинантиофосфатов, как в случае ациллупинанов, по-видимому, находится в двух конформационных состояниях: с *транс*-сочлененным хинолизидиновым кольцом и аксиальной оксиметильной группой и *цис*-сочлененным хинолизидиновым кольцом с экваториальной оксиметильной группой. Эти два конформера находятся в динамическом равновесии. Возможно *цис*-конформер более адаптирован к сорбции на анионном центре бутирилхолинэстеразы, в результате такой сорбции равновесие смещается в сторону образования *цис*-формы, и вследствие этого наблюдается специфичность действия производных лупинина по отношению к бутирилхолинэстеразе. Конформация производных эпилупинина в условиях опыта при pH 7,5—7,8 находится в неизменной форме, т. е. с *транс*-сочленением хинолизидинового кольца и экваториальной оксиметильной группой [29, 30, 33, 38].

Сопоставление антихолинэстеразной активности диэтилтиофосфатов, содержащих остатки вышеуказанных алкалоидов, а также цитизина, анабазина и декагидрохинолина позволило составить ряд относительной ингибирующей активности в зависимости от строения отщепляющейся части исследованных фосфорорганических ингибиторов (величины  $k_2$  по отношению к АХЭ голов мух для N- [β- (диэтоксифосфинил) меркаптоэтил] анабазина— $9,3 \cdot 10^5$ , N- [β- (диэтоксифосфинил) меркаптоэтил] цитизина— $1,8 \cdot 10^4$ , N- [β- (диэтоксифосфинил) меркаптоэтил] декагидрохинолина— $1,3 \cdot 10^6$  л/моль·мин. Так, по силе необратимого ингибирования ацетилхолинэстеразы эритроцитов крови человека, ингибиторы  $(C_2H_5O_2)P(O)SR$  расположились в следующий ряд в зависимости от радикала:



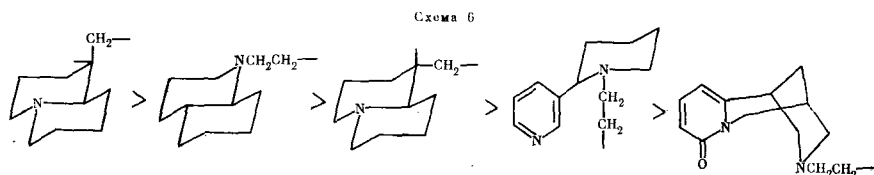
А иодметилаты этих соединений расположились в следующем порядке:



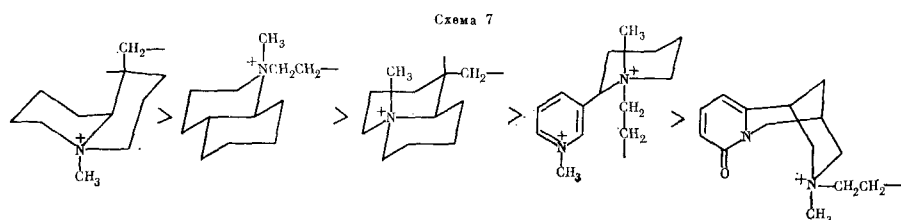
Из этих двух рядов видно, что усложнение пиперидинового кольца исследованных веществ в случае эритроцитарной ацетилхолинэстеразы приводит к сильному понижению необратимой ингибирующей активности, что служит подтверждением слабо выраженного гидрофобного обрамления анионного центра ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека. Во втором ряду иодметилат О,О-диэтил-S-лупинантиофосфата уступает по своей активности аналогичному производному эпилупинина, по-видимому, здесь повлияло конформационное изменение лупининового остатка при иодметилировании [33].

Иная картина наблюдается при действии этих же ингибиторов на бутирилхолинэстеразу. Как известно, бутирилхолинэстераза склонна к гидрофобным взаимодействиям и гидрофобное обрамление анионного центра этого фермента более обширно, чем у ацетилхолинэстеразы. Данный ряд показывает, что анионный центр бутирилхолинэстеразы имеет определенную границу и склонен к сорбции лабильных бициклических систем, а переход к системам, имеющим в своем составе такие

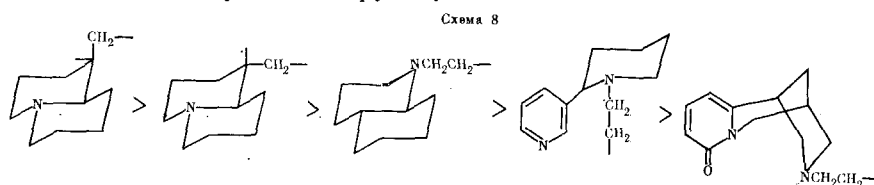
группы, как пиридиновую или хинолизидоновую, приводит к резкому снижению необратимой ингибирующей активности.



Аналогичная закономерность наблюдается и в случае иодметилатов исследованных соединений:



Изученные нами соединения оказались очень сильными ингибиторами холинэстеразы голов мух, за исключением цитизинового производного, который при взаимодействии со всеми изученными ферментами проявил очень слабую ингибирующую способность:



Из сопоставления этих рядов относительной ингибирующей активности этих соединений, а именно при взаимодействии с бутирилхолинэстеразой, в последнем ряду видно, что первые четыре члена являются очень сильными ингибиторами как ацетилхолинэстеразы голов мух, так и бутирилхолинэстеразы. Это позволяет сделать предположение о том, что по всей видимости гидрофобное обрамление анионного центра бутирилхолинэстеразы сыворотки крови лошади и ацетилхолинэстеразы голов мух имеют определенное сходство по своему пространственному строению [33].

При изучении антихолинэстеразной активности О,О-диалкил-S-лупинан и эпилупинантиофосфатов нормального ряда на ацетилхолинэстеразе голов мух показано, что для производных лупинина наблюдается резкое снижение ингибирующей активности при удлинении радикалов алкоксильных групп молекул ингибитора; аналогичная закономерность, но менее выраженная наблюдается и для производных эпилупинина. По-видимому, гидрофобная область в районе эстеразного центра ацетилхолинэстеразы голов мух по сравнению с ферментом млекопитающих невелика и сразу за ней расположены гидрофильные участки, которые препятствуют сорбции крупных углеводородных радикалов, что и приводит к снижению антихолинэстеразной активности. Таким образом, в результате проведенного исследования получены данные, которые позволили выявить различия в строении активного центра холинэстераз млекопитающих и ацетилхолинэстеразы голов мух.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кабачник М. И., Бресткин А. П., Михельсон М. Я. «О механизме физиологического действия фосфорорганических соединений». Докл. на IX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии. М.: Наука, 1965.
2. Kabachnik M. J., Brestkin A. P., Godovikov N. N., Michelson M. J., Rozengart E. V., Rozengart V. J. Pharmacol. Rev., 1970, v. 22, p. 355.

3. Голиков С. Н., Розенгарт В. И. Холинэстеразы и антихолинэстеразные вещества. Л.: Медицина, 1964.
4. Яковлев В. А. Кинетика ферментативного катализа. М.: Наука, 1965.
5. Неймышева А. А., Савчук В. И., Ермолаева М. В., Кнунянц И. Л. Изв. АН СССР, Сер. хим., 1968, с. 2222.
6. Кабачник М. И. Вестн. АН СССР, 1968, № 5, с. 86.
7. O'Brien R. O. In: Toxic Phosphorus Esters. New York: Acad. Press, 1961.
8. Heath D. In: Organophosphorus Poisons. New York: Pergamon Press, 1961.
9. Лошадикин Н. А. В кн.: Токсичные эфиры кислот фосфора. М.: Изд-во Мир, 1964.
10. Аникиенко К. А., Скрипач Т. К., Родионова Н. П., Баранов М. К. Кинетика и катализ, 1965, т. 6, с. 196.
11. Марков С. М., Лошадикин Н. А., Чистова М. А., Кнунянц И. Л. В кн.: Механизм и кинетика ферментативного катализа. М.: Наука, 1964, с. 35.
12. Прозоровский В. Б., Саватеев Н. В. Неантихолинэстеразные действия антихолинэстеразных средств. Л.: Медицина, 1976.
13. Фукуто Т. Бюл. ВОЗ, 1972, т. 44, № 1—3, с. 33.
14. Hobbiger F. Brit. J. Pharm., 1954, p. 159.
15. Кабачник М. И., Абдувахобов А. А., Агабекова И. И., Бресткин А. П., Волкова Р. И., Годовиков Н. Н., Годына Е. И., Михайлов С. С., Михельсон М. Я., Розенгарт В. И., Розенгарт Н. В., Ситкевич Р. В. Успехи химии, 1970, т. 39, с. 1050.
16. Годовиков Н. Н. Дис. на соис. уч. ст. докт. хим. наук. М.: ИНЭОС АН СССР, 1969.
17. Абдувахобов А. А. Дис. на соис. уч. ст. докт. хим. наук. М.: ИНЭОС АН СССР, 1979.
18. Годовиков Н. Н., Абдувахобов А. А., Асланов Х. А., Ауелбеков С. А., Кабачник М. И., Садыков А. С. Ж. общ. химии, 1974, т. 44, с. 687.
19. Годовиков Н. Н., Ауелбеков С. А., Абдувахобов А. А., Кабачник М. И. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1974, с. 1900.
20. Абдувахобов А. А. и др. Там же, 1976, с. 632.
21. Абдувахобов А. А., Далимов Д. Н., Асланов Х. А. Докл. АН УзССР, 1976, № 7, с. 45.
22. Абдувахобов А. А., Далимов Д. Н., Асланов Х. А. Там же, 1977, № 7, с. 40.
23. Далимов Д. Н. и др. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1978, с. 480.
24. Далимов Д. Н. и др. Там же, 1977, с. 2808.
25. Каримов Д. Т., Далимов Д. Н., Абдувахобов А. А. Узб. хим. ж. 1982, № 1, с. 31.
26. Березин И. В., Клецов А. А. В кн.: Практический курс химической и ферментативной кинетики. М.: Изд. МГУ, 1976, с. 77.
27. Яковлев В. А., Волкова Р. И. Докл. АН СССР, 1959, т. 128, с. 843.
28. Ellman G. L. и др. Biochem. Pharmacol., 1961, v. 7, p. 88.
29. Абдувахобов А. А., Далимов Д. Н., Асланов Х. А., Садыков А. С., Розенгарт В. И., Михайлов С. С., Годовиков Н. Н. Докл. АН СССР, 1978, т. 239, с. 1346.
30. Балашова Е. К., Кукушева Л. И., Розенгарт В. И., Шерстобитов О. Е., Васильева Т. И., Савченко К. И., Абдувахобов А. А., Далимов Д. Н. Ж. эволюц. биохимии и физиол., 1980, т. 16, с. 244.
31. Абдувахобов А. А., Асланов Х. А., Торемуратов К., Леонтьев В. Б., Мухамедханова С. И., Садыков А. С. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1973, с. 219.
32. Рахматулина В. У., Абдувахобов А. А., Юнусов Т. К., Леонтьев В. Б., Асланов Х. А., Садыков А. С. Химия природн. соедин. 1974, № 2, с. 187.
33. Далимов Д. Н. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Ташкент: ИБОХ АН УзССР, 1980.
34. Далимов Д. Н., Абдувахобов А. А., Асланов Х. А., Годовиков Н. Н., Садыков А. С. Изв. АН СССР. Сер. хим. 1978, с. 2600.
35. Далимов Д. Н., Абдувахобов А. А., Асланов Х. А., Садыков А. С., Михайлов С. С., Щербак И. Г., Годовиков Н. Н. Докл. АН СССР, 1978, т. 243, с. 240.
36. Бресткин А. П., Годовиков Н. Н. Успехи химии, 1978, т. 18, с. 1609.
37. Далимов Д. Н. Докл. АН УзССР, 1978, № 9, с. 39.
38. Балашова Е. К., Кукушева Л. И., Розенгарт В. И., Шерстобитов О. Е., Васильева Т. И., Савченко К. Н., Абдувахобов А. А., Далимов Д. Н. В сб.: Химия физиологически активных веществ. /Под ред. Н. Н. Годовикова. Нальчик: Изд. КБГУ, 1980, с. 193.
39. Розенгарт В. И., Шерстобитов О. Е. Избирательная токсичность фосфорорганических инсектоакарицидов. Л.: Наука, 1980.
40. Бресткин А. П., Брик И. Л., Камай Г. Х., Крутский Л. Н., Ткаченко С. С., Цивунин В. С. Реакционная способность органических соединений, т. 7, Тарту, 1970, с. 23.
41. Берхамов М. Х., Кузамышев В. М., Годовиков Н. Н., Агабекян Р. С., Киреева Е. Г., Жасминова В. Г., Гурдалиев Х. Х., Кабачник М. И. Изв. АН СССР, Сер. хим., 1977, с. 2095.
42. Годовиков Н. Н., Агабекян Р. С., Кузамышев В. М., Берхамов М. Х., Захарова Л. М., Печова З. К., Кабачник М. И. Там же, 1977, с. 1606.
43. Беканов М. Х. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. М.: ИНЭОС АН СССР, 1974.
44. Агабекян Р. С., Беканов М. Х., Берхамов М. Х., Годовиков Н. Н., Кабачник М. И. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1974, с. 874.
45. Абдувахобов А. А., Холбеков О. Х., Ауелбеков С. А., Годовиков Н. Н. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1981, с. 2606.

Институт биоорганической химии АН УзССР, Ташкент  
 Институт элементоорганических соединений  
 чм. А. Н. Несмеянова АН СССР, Москва