

АСМИК АГАБАБЯН

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН РА, Институт тонкой органической химии, зав. кафедрой фармацевтической химии
Международного научно-образовательного центра НАН РА,
кандидат химических наук, доцент,*

ГЮЛЬНАРА ГЕВОРГЯН

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН РА, Институт тонкой органической химии,
зав. лабораторией, доктор химических наук, профессор,*

МАРГАРИТА МАЛАКЯН

*Научный центр радиационной медицины и ожогов МЗ РА,
кандидат биологических наук*

ГЕНРИХ ПАНОСЯН

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН РА, Центр исследования строения молекулы,
кандидат химических наук*

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ [3-(ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛ)-3-ОКСОПРОПИЛАМИНО]БЕНЗОЙНЫХ И [4-[3-(4-ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛ)-3-ОКСОПРОПИЛАМИНО]БЕНЗОИЛАМИНО]УКСУСНЫХ КИСЛОТ И ПРОДУКТОВ ИХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Алкилированием 4-аминобензойной, антраниловой и 4-аминогиппуровой кислот гидрохлоридами 4-замещенных 3-диэтиламино-1-фенилпропан-1-онов синтезированы 4(2)-(3-оксо-3-фенилпропиламино)- и 4-[3-(алкоксифенил)-3-оксопропиламино]бензойные, [4-(3-оксо-3-фенилпропиламино)бензоиламино]- и [4-[3-(4-замещенные фенил)-3-оксопропиламино]бензоиламино]уксусные кислоты. Восстановлением последних боргидридом натрия получены [4-[3-гидрокси-3-(4-замещенные фенил)пропиламино]бензоиламино]уксусные кислоты. Изучение биологической активности синтезированных соединений показало, что некоторые из них проявляют антиоксидантную активность.

Цель исследования: синтез новых β-аминопропиофенонов и соответствующих 3-аминопропанолов – производных ароматических аминокислот (4-аминобензойной, антраниловой и 4-аминогип-

пуровой), изучение их биологической активности.

Ключевые слова: β-аминопропиофеноны, 4-аминобензойная, антраниловая и 4-аминогиппуровая кислоты, 3-аминопропанолы, алкилирование, восстановление, антиоксидантная активность, токсичность.

В последнее время возрос интерес к производным аминокислот благодаря их важной роли в физиологических и биологических процессах. Введение фрагментов аминокислот в молекулу с определенной биологической активностью, как правило, приводит к улучшению фармакологических характеристик соединения – ускорению транспорта в биологические системы организма, проявлению антиметаболических свойств и снижению токсичности. Ранее нами были синтезированы β-аминопропиофеноны и 3-аминопропанолы, в которых аминный фрагмент представлен остатками α- и

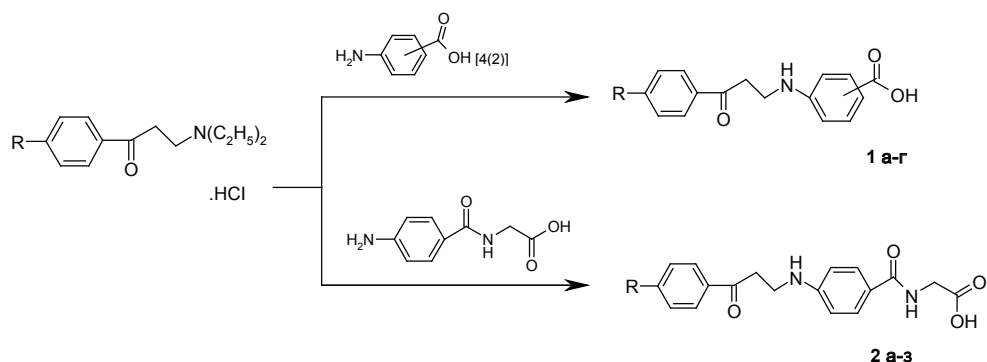
б-аминокислот [1–3]. Некоторые из них проявили выраженную противовоспалительную, жаропонижающую и антибактериальную активность. Авторами [2,4] показано, что в модельных системах *in vitro* в условиях H_2O_2 -стимулированного окислительного стресса эритроцитов многие из аминокислотных производных аминокетонов и аминокспиртов проявляли мембраностабилизирующее действие, препятствуя гемолитическому разрушению клеток.

Известно, что п-аминобензойная кислота (ПАБК), являясь структурным компонентом большого числа препаратов, продолжает привлекать внимание исследователей в связи с широким спектром биологического действия и низкой токсичностью. Производные 4-аминогиппуровой кислоты также интересны с точки зрения биоорганической и фармацевти-

ческой химии.

В настоящей работе приведен синтез и изучение токсичности и антиоксидантных свойств новых арилалифатических б-аминопропиофенонов, которые, в отличие от синтезированных ранее, в б-положении содержат остаток 4-аминобензойной, антраниловой или (4-аминобензоиламино)уксусной (то есть, 4-аминогиппуровой) кислот.

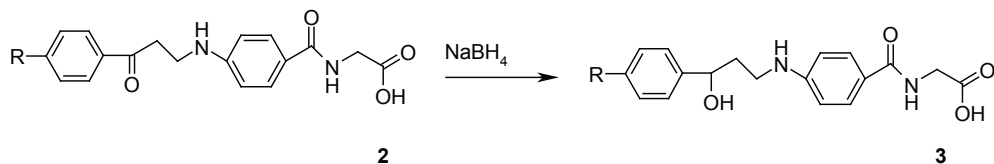
4(2)-(3-Оксо-3-фенилпропиламино)-(1a,r) и 4-[3-(4-алкоксифенил)-3-оксопропиламино]бензойные (1b,v), [4-(3-оксо-3-фенилпропиламино)бензоиламино]- и [4-[3-(4-замещенные фенил)-3-оксопропиламино]бензоиламино]уксусные кислоты (2a-з) синтезированы алкилированием соответствующих кислот гидрохлоридами 3-диэтиламино-1-фенилпропан-1-она или 4-замещенных 3-диэтиламино-1-фенилпропан-1-онов по [1].



1a: R = H; (п-) **1b:** R = C_2H_5O (п-); **1v:** R = C_3H_7O (п-); **1r:** R = H (о-)

2: R = H (**a**); CH_3 (**б**), CH_3O (**в**), C_2H_5O (**г**), C_3H_7O (**д**), $i-C_3H_7O$ (**е**), C_4H_9O (**ж**), $C_5H_{11}O$ (**з**)

Соединения **2б,д** восстановлены боргидридом натрия в смеси вода-этанол с образованием соответствующих аминокпропанолов **3а,б**.



3: R = CH_3 (**а**), C_3H_7O (**б**)

Строение соединений **1–3** доказано методами ИК-спектроскопии, ЯМР¹H-спектроскопии, чистота подтверждена ТСХ и элементным анализом.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре "FT-IR NEXUS". Спектры ЯМР¹H зарегистрированы на приборе "Mercury 300 Varian", рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Тонкослойная хроматография осуществлена на пластинках "Silufol UV-254" в системе н-бутанол-этанол-уксусная кислота-вода (8:2:1:3), проявление пятен – 0,5%-ным спиртовым раствором нингидрина. Температуры плавления определены на приборе "Boetius". Найденные значения С, Н и N соответствуют вычисленным.

4(2)-(3-Оксо-3-фенилпропиламино)-, 4-[3-(4-алкоксифенил)-3-оксопропиламино]бензойные (1), [4-(3-оксо-3-фенилпропиламино)бензоиламино]- и [4-[3-(4-замещенные фенил)-3-оксопропиламино]бензоиламино]уксусные кислоты (2). Общая методика получения. Смесь 0.01 моля 4(2)-аминобензойной или (4-аминобензоиламино)уксусной кислот и 0.01 моля гидрохлорида 3-диэтиламино-1-фенилпропан-1-она или 4-замещенного 3-амино-1-фенилпропан-1-она в 20 мл воды кипятят на водяной бане 1.5–2 ч. После охлаждения отфильтровывают соединение **1**, **2** промывают на фильтре холодной водой, затем этанолом. Из маточного раствора после удаления 1/3 объема растворителя получают еще до 20% общего количества продукта. Перекристаллизовывают из этанола или смеси этанол-вода (1:1).

4-(3-Оксо-3-фенилпропиламино)-бензойная кислота (1a). Выход 59%, т.пл. 145–147°C; R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3362 (NH); 1666 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ , м. д., J, Гц): 3.60 (т, 2H, J = 5.5, CH₂); 3.95 (т, 2H, J = 5.5, NCH₂); 7.55 (м, 2H, C₆H₅); 7.71 (м, 1H, C₆H₅); 7.73 (м, 2H, C₆H₄); 7.96 (м, 2H, C₆H₅); 8.30 (м, 2H, C₆H₄).

4-[3-(4-Этоксифенил)-3-оксопропиламино]бензойная кислота (1б). Выход 59%, т.пл. 145–147°C; R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3350 (NH); 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ , м. д., J, Гц):

1.35 (т, 3H, J = 6.9, CH₃); 3.25 (т, 2H, J = 6.6, CH₂); 3.44 (т.д., 2H, J₁ = 6.6, J₂ = 5.5, NCH₂); 4.12 (к, 2H, J = 6.9, OCH₂); 6.59 (м, 2H, H-2.6 C₆H₄N); 7.02 (м, 2H, H-3.5 C₆H₄O); 7.67 (м, 3H, H-2.6 C₆H₄O); 7.93 (м, 2H, H-3.5 C₆H₄N); 11.95 (ш, 1H, COOH).

4-[3-(Пропоксифенил)-3-оксопропиламино]бензойная кислота (1в). Выход 80%, т.пл. 229–231°C; R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3386 (NH); 1658 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.06 (т, 3H, J = 7.4, CH₃); 1.82 (т, 2H, CH₃CH₂); 3.21 (т, 2H, J = 6.6, CH₂CH₂N); 3.49 (т.д., 2H, J₁ = 6.6, J₂ = 5.7, NHCH₂); 3.99 (т, 2H, J = 6.5, OCH₂); 5.96 (с, 1H, =CH); 6.04 (т, 1H, J = 5.7, NH); 6.55 (м, 2H, H-2.6 C₆H₄N); 6.91 (м, 2H, H-3.5 C₆H₄O); 7.68 (м, 2H, C₆H₄ NH); 7.90 (м, 2H, H-2.6 C₆H₄O); 11.51 (ш, 1H, COOH).

2-(3-Оксо-3-фенилпропиламино)-бензойная кислота (1г). Выход 42%, т.пл. 170–171°C; R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3480; 3370 (NH); 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 3.34 (т, 2H, J = 6.7, CH₂); 3.63 (т, 2H, J = 6.7, NCH₂); 6.50 (д.д.д., 1H, J₁ = 8.0, J₂ = 7.1, J₃ = 1.0, H-4 C₆H₄); 6.72 (д.д., 1H, J₁ = 8.4, J₂ = 1.0, H-4 C₆H₄); 7.29 (д.д.д., 1H, J₁ = 8.4, J₂ = 7.1, J₃ = 1.7, H-5 C₆H₄); 7.46 (м, 2H, H-3.5 C₆H₅); 7.56 (м, 1H, H-4 C₆H₅); 7.81 (д.д., 1H, J₁ = 8.0, J₂ = 1.7, H-3 C₆H₄); 7.97 (м, 2H, H-2.6 C₆H₅); 7.98 (ш, 1H, NH); 12.04 (ш, 1H, COOH).

[4-(3-Оксо-3-фенилпропиламино)-бензоиламино]уксусная кислота (2a). Выход 67%, т.пл. 201–204°C. R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3400 (NH-арил), 3375 (NH-амид), 1760 (COOH), 1670 (C=O), 1600 (C=O амид). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆+CF₃COOD, δ , м.д., J, Гц): 3.30 (2H, т, J 6.6, COCH₂); 3.52 (2H, т, J 6.6, COCH₂CH₂); 3.88 (2H, д, J 6.6, CH₂COOH); 5.89 (1H, ш, NH-C₆H₄); 6.58 (2H, м) и 7.65 (2H, м, C₆H₄); 7.47 (2H, м); 7.56 (1H, м) и 7.96 (2H, м, C₆H₅); 8.01 (1H, т, J 5.8, CONH); 12.16 (1H, ш, COOH).

[4-[3-(4-Метилфенил)-3-оксопропиламино]бензоиламино]уксусная кислота (2б). Выход 65.5%, т.пл. 204–207°C. R_f 0.61. ИК-спектр, ν , см⁻¹:

3380 пл. (NH-арил), 3360с. (NH-амид), 1763с. (COOH), 1657 (CO), 1600 (C=O амид). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CCl}_4$, δ , м.д., J, Гц): 2.42 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 3.25 (2H, т, J 6.6, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.50 (2H, т, J 6.6, NCH_2CH_2); 3.88 (2H, д, J 5.7, NCH_2CO); 5.86 (1H, ш, NHC_6H_4); 6.57 (2H, м); 7.26 (2H, м, C_6H_4); 7.64 (2H, м) и 7.85 (2H, м, C_6H_4); 8.01 (1H, т, J 5.7, NH); 12.17 (1H, шир, COOH).

[4-[3-(4-Метоксифенил)-3-оксопропиламино]бензоиламино]уксусная кислота (2в). Выход 57%, т.пл. 214–217°C. R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3390.45 (NH-арил), 3358.80 (NH-амид), 1764.11 (COOH), 1661.23 (C=O), 1609.79 (C=O амид). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д., J, Гц): 3.22 (2H, т, J 6.6, COCH_2); 3.49 (2H, т, J 6.6, COCH_2CH_2); 3.87 (3H, с, OCH_3); 3.88 (2H, д, J 5.8, CH_2COOH); 5.84 (1H, ш, NHC_6H_4); 6.57 (2H, м) и 7.64 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$); 6.94 (2H, м) и 7.92 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$); 8.01 (1H, м, J 5.8, CONH); 12.13 (1H, ш, COOH).

[4-[3-(4-Этоксифенил)-3-оксопропиламино]бензоиламино]уксусная кислота (2г). Выход 54%, т.пл. 202–205 °C. R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3380 (NH-арил), 3340–3320 (NH-амид), 1715 (COOH), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д., J, Гц): 1.40 (3H, т, J 7.0, CH_3); 3.23 (2H, т, J 6.6, COCH_2); 3.46 (4H, т, J 6.6, COCH_2CH_2); 3.85 (2H, д, J 5.8, CH_2COOH); 4.12 (2H, к, J 7.0 CH_2CH_3); 6.03 (1H, ш, NHC_6H_4); 6.57 (2H, м) и 7.63 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$); 6.96 (2H, м) и 7.91 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$); 8.16 (1H, т, J 5.8, CONH); 12.25 (1H, ш, COOH).

[4-[3-(4-Пропоксифенил)-3-оксопропиламино]бензоиламино]уксусная кислота (2д). Выход 68%, т.пл. 198–200°C. R_f 0.58. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3368.74 (NH-арил), 3349.14 (NH-амид), 1734.14 (COOH), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д., J, Гц): 1.06 (3H, т, J 7.4, CH_3); 1.82 (м, 2H, CH_2CH_3); 3.22 (т, 2H, J 6.6 COCH_2); 3.49 (2H, т, J 6.6, COCH_2CH_2); 3.88 (2H, J 5.8, CH_2COOH); 4.00 (2H, т, J 6.5, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5.83 (1H, ш, NHC_6H_4); 6.57 (2H, м) и 7.64 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$);

6.92 (2H, м) и 7.91 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$); 7.99 (1H, т, J 5.8, CH_2NH); 12.2 (ш, 1H, COOH).

[4-[3-(4-Изопропоксифенил)-3-оксопропиламино]бензоиламино]уксусная кислота (2е). Выход 59%, т.пл. 187–189°C. R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3390 (NH-арил), 3350 (NH-амид), 1720 (COOH), 1685 (C=O), 1650 (C=O амид). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д., J, Гц): 1.35 (6H, д, J 6.0, CH_3); 3.21 (3H, т, J 6.6, COCH_2); 3.49 (т, 2H, J 6.6, COCH_2CH_2); 3.88 (2H, д, J 5.8, CH_2COOH); 4.68 (1H, сп, J 6.0, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.82 (1H, ш, NHC_6H_4); 6.57 (2H, м) и 7.64 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$); 6.89 (2H, м) и 7.89 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$); 8.01 (1H, т, J 5.8, CONH); 12.1 (1H, ш, COOH).

[4-[3-(4-Бутоксифенил)-3-оксопропиламино]бензоиламино]уксусная кислота (2ж). Выход 47%, т.пл. 160–163°C. R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3386.06 (NH-арил), 3347.46 (NH-амид), 1730.03 (COOH), 1675 (C=O), 1664.40 (C=O амид). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д., J, Гц): 1.00 (3H, т, J 7.3, CH_3); 1.44–1.57 (2H, м, CH_2); 1.72–1.82 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.21 (2H, т, J 6.6, COCH_2); 3.49 (2H, т, J 6.6, COCH_2CH_2); 3.88 (2H, д, J 5.7, NHCH_2); 4.03 (2H, т, J 6.4, CH_2O); 5.84 (1H, ш, NHC_6H_4); 6.57 (2H, м) и 7.84 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$); 6.91 (2H, м) и 7.90 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$); 8.01 (1H, т, J 5.7, NHCH_2).

[4-[3-(4-Пентилоксифенил)-3-оксопропиламино]бензоиламино]уксусная кислота (2з). Выход 62%, т.пл. 201–204°C. R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3388.34 (NH-арил), 3345 (NH-амид), 1722 (COOH), 1675 (C=O), 1665 (C=O амид). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д., J, Гц): 0.93 (3H, т, J 6.9, CH_3); 1.32–1.49 (м, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.77 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.21 (2H, м, J 6.6, COCH_2); 3.48 (2H, т, J 6.6, COCH_2CH_2); 3.86 (2H, с, CH_2COOH); 4.0 (2H, т, J 6.4, OCH_2); 6.00 (1H, ш, NHC_6H_4); 6.60 (2H, м) и 7.64 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$); 6.90 (2H, м) и 7.88 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$); 8.06 (1H, ш, CONH).

[4-[3-Гидрокси-3-(4-замещенные фенил)пропиламино]бензоиламино]уксусные кислоты (3) получены аналогично [5]. К суспензии 0,005 моль ами-

нокетонов **2б,д** в 10–12 мл воды или смеси этанол–вода (1:1) при перемешивании медленно прибавляют по каплям раствор 0,6 г (0,0158 моль) боргидрида натрия и 0,7 г (0,0051 моль) карбоната калия в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 6–7 ч., оставляют на ночь, подкисляют разбавленной соляной кислотой (1:1) до нейтральной реакции (рН 7), выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизуют из смеси этанол–вода.

[4–(3-Гидрокси-3-п-толилпропиламино)бензоиламино]уксусная кислота (3а). Выход 97%, т.пл. 120–123°C. R_f 0.59. ИК–спектр, ν , см⁻¹: 3441(NH–амид), 3344 (с., OH), 1684 (C=O амид), 1640.

[4–[3-Гидрокси-3-(4-пропоксифенил)пропиламино]бензоиламино]уксусная кислота (3б) получена по методике [6] из соединения **II д**. Выход 94%, т.пл. 128–130°C. R_f 0.54. ИК–спектр, ν , см⁻¹: 3441, 3344 (с.), 1684, 1640. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆+CF₃COOD, δ , м.д., J, Гц): 0.97(3H, т, 7.4, CH₃); 1.71(2H, скс, 7.4, CH₂CH₃); 1.84(2H, м, OCHCH₂); 3.09(2H, т, NCH₂CH₂); 3.85(2H, т, 5.9, CH₂COOH); 3.90(2H, т, 6.5, OCH₂); 4.62(1H, дт, 7.5, 4.5, OCH); 5.14(1H, д, 4.5, OH); 6.15(1H, т, 5.2, NHCH₂); 6.52(2H, м) и 7.24(2H, м, C₆H₄O); 6.87(2H, м) и 7.62(2H, м, C₆H₄N); 8.30(1H, т, 5.9, NHCH₂COO); 12.42(1H, ш, COOH).

Экспериментальная биологическая часть

В модельных системах *in vitro* исследованы токсичность и антиоксидантная активность (АОА) синтезированных соединений **1а–г**, **2а–е** и **3а,б**.

Токсичность соединений оценивалась по методу определения летальности **жаброногого рачка** *Artemia salina* L. по [5] через 24 ч. после инкубации на фоне изучаемых веществ в концентрации 10⁻²М, 10⁻³М и 10⁻⁴М. Результаты тестирования выявили зависимость выживаемости *Artemia salina* L. от концентрации веществ в инкубационной среде. Так, при наиболее высокой концентрации в 10⁻²М была зарегистрирована наименьшая выживаемость рачков, причем в случае соединений **1б** и **2а,в** наблюдались их полная гибель (рис.1).

С уменьшением концентрации веществ в инкубационной среде увеличивалось число науплий, оставшихся в живых после 24-часовой инкубации, причем имела 100%-ная выживаемость на фоне аминокетона **2б** и аминпропанолов **3а,б** в концентрации 10⁻⁴ М.

Таким образом, можно констатировать, что токсичность исследуемых соединений является концентрационно зависимой и что соединения **2б** и **3а,б** являются малотоксичными веществами.

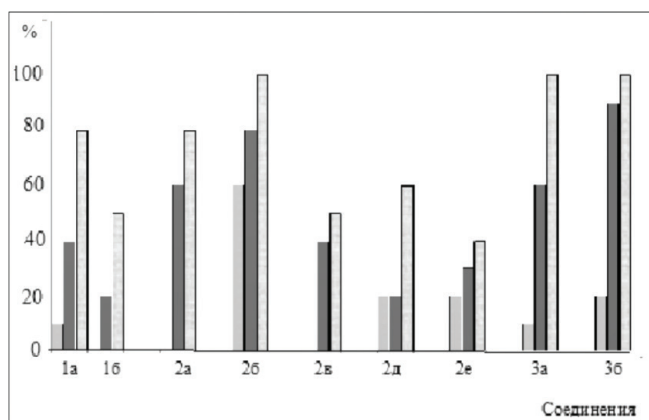


Рис.1. Количество живых науплий *Artemia salina* L. (%) через 24 ч. после инкубации на фоне испытуемых веществ в концентрации 10⁻² М, 10⁻³ М и 10⁻⁴ М.

■ 10⁻² М, ■ 10⁻³ М; ■ 10⁻⁴ М

При исследовании АОА веществ в системе аскорбатзависимого Fe(II)–стимулируемого перекисного окисления, где активные формы кислорода представлены в основном гидроксильными радикалами (ОН•) с высокой реакционной способностью [6], было обнаружено, что почти все аминокетоны ряда 4–аминогиппуровой кислоты (**2а–з**) не только не проявляют АОА, а наоборот, усиливают интенсивность формирования в реакционной среде малонового диальдегида (МДА) – одного из конечных продуктов пе-

рекисного окисления, что указывает на прооксидантные свойства тестируемых веществ (табл.1). Определенные прооксидантные эффекты проявляли также аминокетон из ряда п–аминобензойной кислоты (**1а**) и аминокетон пропанол – производное 4–аминогиппуровой кислоты (**3а**).

Однако некоторые вещества выделялись высоким показателем АОА, составив исключение среди тестируемых соединений. Это соединение **3б** из группы аминокетон пропанолов, на фоне которого почти на 60% уменьшалось образование МДА, и аминокетон **1б**, который проявлял умеренную АОА и способствовал снижению уровня МДА в пределах 16.5% (табл. 1).

Таблица 1. Изменение степени формирования малонового диальдегида (%) в модельной системе аскорбатзависимого Fe(II)–стимулируемого перекисного окисления на фоне соединений **1а–в**, **2а–з** и **3а,б** в концентрации 10⁻³ М (↓–подавление, или ↑– усиление)

Соединение	% изменения МДА, (↓) или (↑)
4–(3–Оксо–3–фенилпропиламино) и 4–[3–(алкоксифенил)–3–оксопропиламино] бензойные кислоты	
1а	11.0↑
1б	16.5↓
1в	5.5↓
[4–[3–(4–Замещенные фенил)–3–оксопропиламино]бензоиламино]уксусные кислоты	
2а	103.0↑
2б	1.1↓
2д	63.0↑
2е	30.0↑
2з	28.0 ↑
[4–[3–Гидрокси–3–(4–пропоксифенил)пропиламино]бензоиламино]– и [4–(3–гидрокси–3–п–толилпропиламино)бензоиламино]уксусные кислоты	
3а	14.0↑
3б	60.1↓

Согласно результатам исследования АОА синтезированных соединений по фотохемилюминесцентному методу анализа, их активность находилась в диапазоне измеряемости лишь при условии, если в реакционной среде они присутствовали в количестве 40наномолей, что в 4 раза превосходит количество контрольного препарата – бутилированного гидрокситолуола (БГТ, 10наномолей): только в этом случае АОА испытуемых соединений и БГТ могла быть сравнима с активностью стандарта Тролокса (рис.2).

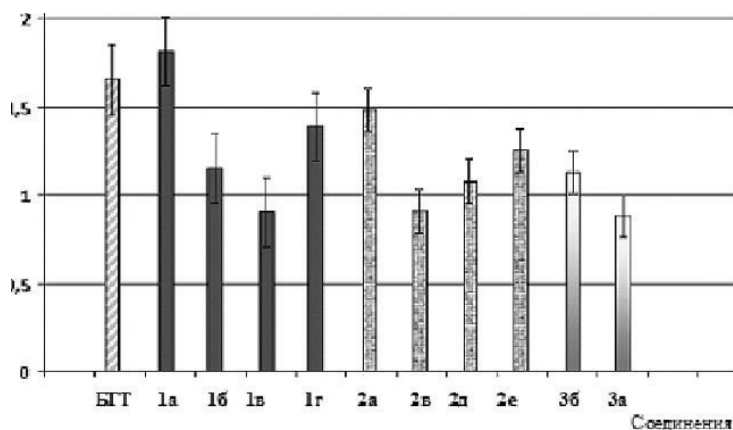


Рисунок 2. Антиоксидантная активность 10 наномолей БГТ и 40 наномолей соединений **1a–г, 2a–е и 3a,б**, выраженная в у.е., равных количеству наномолей Тролокса с эквивалентной активностью.

Исходя из этого, можно сделать вывод о низкой эффективности производных [4–[3–(4–замещенных фенил)–3–оксопропиламино]бензоиламино]уксусных кислот **1a,г, 2a,в,г,е и 3a,б** в нейтрализации радикалов супероксидного аниона $O_2^{\cdot-}$. Однако можно выделить три соединения, а именно, **1a,г и 2a**, которые имели относительно высокую активность. Примечательно, что все они не содержат радикала R в бензольном ядре.

Обобщая результаты исследования, можно заключить, что производные замещенных 2(3,4)–(3–оксо–3–фенилпропиламино)бензойных и [4–(3–оксо–3–фенилпропиламино)бензоиламино]уксусных кислот представляют собой малотоксичные вещества, причем их токсичность является концентрационно зависимой. Эти соединения в основном лишены АОА и не обладают способностью нейтрализовать радикалы $OH^{\cdot}$ супероксидного аниона $O_2^{\cdot-}$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Тумаджян А.Е., Акопян Р.А., Аристакесян С.А., Синтез и противовоспалительная активность N–[b–(p–замещенных бензоил)этил]аминокислот, Хим.–фарм.ж., 2009, т.43, N1, с.14–16
2. Папоян О.А., Агабабян А.Г., Мелконян М.А., Геворгян Г.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Малакян М.Г., Вардеванян Л.А., Синтез N–[b–(4–метилбензоил)–, (4–метоксибензоил)этил]– и N–[3–гидрокси–3–(4–метилфенил)–, (4–метоксифенил)–1–пропил]аминокислот; их биологическая активность, Глобус науки, 2010, N 9, с.51–55
3. Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Авакян А.П., Тумаджян А.Е., Пароникян Р.Г., Паносян Г.А., Синтез и биологическая активность N–[3–(4–замещенных фенил)–3–гидроксипропил]валинов, триптофанов и 3–[[3–гидрокси–3–(4–замещенных фенил)пропил]амино]–3–фенилпропановых кислот, Хим.–фарм. журн., 2013, т.47, N7, с.22–25
4. Малакян М.Г., Вардеванян Л.А., Егиазарян Л.А., Григорян Д.С., Баджиян С.А., Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Антирадикальные и мембранотропные свойства новых аминокислотных производных аминокислот, Хим.–фарм.ж., 2010, т.44, N8, с.19–22
5. Alluri V. Krishnarajua, Tayi V. N. Raoa, Dodda Sundararajua, Mulabagal Vanisreeb, Hsin–Sheng Tsayb, Gottumukkala V. Subbarajua, Assessment of Bioactivity of Indian Medicinal Plants Using Brine Shrimp (*Artemia salina*) Lethality Assay, Int. J. Appl. Sci. Eng., 2005, v. 3, N 2, p. 125–134.
6. Благородов С.Г., Шепелев А.П., Дмитриева Н.А., Чернавская Л.Н., Коблик А.В., Суздаев К.Ф., Холодова Н.В., Кузнецов Е.В., Брень Ж.В., Цхададзе К.А., Брень В.А., Определение антиоксидантной активности химических соединений, Хим.–фарм.ж., 1987, №3, с. 292–294

SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF [3-(4-SUBSTITUTED PHENYL)-3-
OXOPROPYLAMINO]BENZOIC, [4-[3-(4-SUBSTITUTED PHENYL)-3-
OXOPROPYLAMINO] BENZOYL-AMINO]ACETIC ACIDS AND CORRESPONDING
AMINO ALCOHOLS

HASMIK AGHABABYAN

*Institute of Fine Organic Chemistry of Scientific-Technological Center of Organic and Pharmaceutical
Chemistry, PhD of Chemical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical
Chemistry, International Scientific-Educational Center of NAS RA*

GYULNARA GEVORGYAN

*Institute of Fine Organic Chemistry of Scientific-Technological Center of Organic and Pharmaceutical
Chemistry, Head of Laboratory, Doctor of Chemical Sciences, Professor*

MARGARITA MALAKYAN

Scientific Center of Radiation Medicine and Burns, Ministry of Health of RA, PhD of Biological Sciences

HENRIK PANOSYAN

*Institute of Fine Organic Chemistry of Scientific-Technological Center of Organic and Pharmaceutical
Chemistry, Molecule Structure Research Center, PhD of Chemical Sciences*

4(2)-(3-Oxo-3-phenylpropylamino)- and 4-[3-(alkoxyphenyl)-3-oxopropylamino]benzoic, [4-(3-oxo-3-phenylpropylamino)benzoylamino]- and [4-[3-(4-substituted phenyl)-3-oxopropylamino]benzoylamino]acetic acids have been synthesized by means of alkylation of 4-aminobenzoic, anthranilic or (4-aminobenzoylamino)acetic acids by 4-substituted 3-diethylamino-1-phenylpropane-1-ones. Sodium borohydride reduction of (4-aminobenzoylamino)acetic acid derivatives results in [4-[3-hydroxy-3-(4-substituted phenyl)propylamino]benzoylamino]acetic acids. Some of the synthesized compounds possess antioxidant activity.

[3-(4-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՖԵՆԻԼ)-3-ՕՔՍՈՊՐՈՊԻԼԱՄԻՆՈ] ԲԵՆԶՈՎԱՆ,
[4-[3-(4-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՖԵՆԻԼ)-3-ՕՔՍՈՊՐՈՊԻԼԱՄԻՆՈ]
ԲԵՆԶՈՒԼԱՄԻՆՈ] ՔԱՅԱԽԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԵՎ ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆ
ԱՄԻՆՈՍՊԻՐՏՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

ՀԱՍՄԻԿ ԱՂԱԲԱԲՅԱՆ

ՀՀ ԳԱԱ օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտաբանությունների
և նյութաբանական քիմիայի ինստիտուտ, քիմիական գիտությունների թեկնածու
ՀՀ ԳԱԱ գիտակրթական միջազգային կենտրոնի
դեղագործական քիմիայի ամբիոնի վարիչ, դոցենտ

ԳՅՈՒԼՆԱՐԱ ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ

ՀՀ ԳԱԱ օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտաբանությունների
և նյութաբանական քիմիայի ինստիտուտ, քիմիական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր, լաբորատորիայի վարիչ

ՄԱՐԳԱՐԻՏԱ ՄԱԼԱԲՅԱՆ

ՀՀ ԱՆ ռադիացիոն բժշկության և այրվածքաբանության գիտական կենտրոն,
կենսաբանական գիտությունների թեկնածու

ՀԵՆՐԻԿ ՓԱՆՈՍՅԱՆ

ՀՀ ԳԱԱ օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտաբանությունների
և նյութաբանական քիմիայի ինստիտուտ, քիմիական գիտությունների թեկնածու
Մոլեկուլի կառուցի ուսումնասիրության կենտրոն,
քիմիական գիտությունների թեկնածու

4-Ամինոբենզոական թթվի, անտրանիլաթթվի և 4-ամինոհիպուրաթթվի ալկիլացումով 4-տեղակալված 3-դիէթիլամինո-1-ֆենիլպրոպան-1-օնների հիդրոքլորիդների միջոցով սինթեզվել են 4(2)-(3-օքսո-3-ֆենիլպրոպիլամինո)- և 4-[3-(ալկոքսիֆենիլ)-3-օքսոպրոպիլամինո]բենզոական, [4-(3-օքսո-3-ֆենիլպրոպիլամինո)բենզոիլամինո]- և [4-[3-(4-տեղակալված ֆենիլ)-3-օքսո-3-պրոպիլամինո]բենզոիլամինո] քացալսաթթուներ: Վերջիններիս վերականգնումով ստացվել են [4-[3-հիդրօքսի-3-(4-տեղակալված ֆենիլ)պրոպիլամինո]բենզոիլամինո]քացալսաթթուներ: Սինթեզված որոշ միացություններ ցուցաբերում են հակաօքսիդանտային ակտիվություն: