

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.787

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГИДРАЗИДОВ (Z)-N-БЕНЗОИЛ- α,β -ДЕГИДРОАМИНОКИСЛОТ

В. О. ТОПУЗЯН¹, М. М. ХАЛАТЯН¹, А. А. ОГАНЕСЯН¹,
Л. Х. ГАЛСТЯН² и А. Р. МАНВЕЛЯН¹

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

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутяна, 26

² Ереванский государственный университет

Армения, 0025, Ереван, ул. А.Манукяна, 1

E-mail: vtop@web.am

Поступило 25 IV 2017

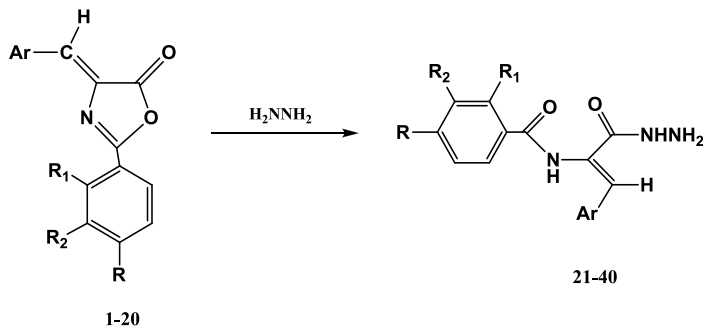
Осуществлен синтез гидразидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот взаимодействием ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов с гидразингидратом. Изучены антирадикальные свойства синтезированных гидразидов их реакцией с 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ). Для всех гидразидов рассчитаны первичные скорости реакции и время полунингибирования радикала ДФПГ. Установлено, что производные N-замещенных α,β -дегидротирозинов проявляют сравнительно высокую ингибирующую активность по отношению к стабильному радикалу ДФПГ.

Рис.1, табл. 2, библиографические ссылки 10.

Известно, что коричная кислота и ее производные (амиды, эфиры) как природного, так и синтетического происхождения проявляют антирадикальные свойства [1-5]. С другой стороны, α -аминокоричная кислота (α,β -дегидрофенилаланин) является полезным прекурсором для синтеза биологически активных соединений [6]. Однако в литературе отсутствуют данные по антирадикальным свойствам соединений, содержащих остатки α,β -дегидроаминокислот. В связи с этим нами взаимодействием ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов (**1-20**) с гидразингидратом в метаноле или этаноле при комнатной температуре были получены целевые гидра-

зиды N-замещенных α,β -дегидрофенилаланинов и α,β -дегидротирозинов (**21-40**) с выходами, колеблющимися от 65 до 90%, а также исследованы их антирадикальные свойства.

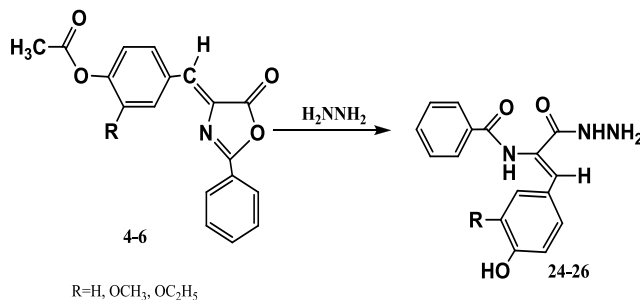
Следует отметить, что, согласно физико-химическим исследованиям синтезированных соединений, реакции оксазолонов **4-6** с гидразин-гидратом сопровождаются двумя параллельно протекающими реакциями — раскрытием азлактонного цикла, приводящим к образованию гидразида, и расщеплением ацетильной группы, приведшим к образованию свободной гидрокисльной группы в боковой ароматической цепи α,β -дегидроаминокислотного остатка.



R = H; Me; Br; Cl. R₁ = H; Br; Cl. R₂ = H; NO₂.

Ar = C₆H₅; 4-MeOC₆H₄; 4-OHC₆H₄; 3-MeO-4-OHC₆H₃; 3-EtO-4-OHC₆H₃;
4-i-PrOC₆H₄; 3,4-CH₂O₂C₆H₃; 4-ClC₆H₄; 3-O₂NC₆H₄; C₄H₃O.

В ИК-спектрах гидразидов N-бензоил- α,β -дегидротирозина (**24**), N-бензоил-3-метокси- α,β -дегидротирозина (**25**) и N-бензоил-3-этокси- α,β -дегидротирозина (**26**) отсутствуют полосы поглощений при 1751-1754 см⁻¹ (СО-эфирн.), в то время как они присутствуют в соответствующих ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонах **4-6**. В ЯМР ¹Н спектрах соединений **24-26** отсутствуют сигналы протонов ацетильной группы и наблюдаются синглетные сигналы фенольных водородных атомов при 8.73-9.39 м.д.



В ЯМР ¹Н спектрах гидразидов **21-40** синглетный сигнал водородного атома винильной группы проявляется при 7.12–7.25 м.д., что свидетельствует об их Z-конфигурации. Согласно данным ЯМР ¹Н спектра,

гидразид N-4-бромбензоил-β-стирил-α,β-дегидроаланина (33) является смесью двух стереоизомеров (1: 0.5).

Изучены антирадикальные свойства синтезированных гидразидов **21-40**. Исследования проводились с помощью их реакций со свободным стабильным радикалом — 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ[•]), в среде метанола при температуре 25°C и соотношении реагентов 1:1. Измерения проводились спектрофотометрическим методом [7]. Для количественной оценки антирадикальной активности (АРА%) использовали формулу 1:

$$АРА\% = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100, \quad (1)$$

где A_0 — оптическая плотность раствора в отсутствие ингибитора; A_1 — оптическая плотность раствора на данный момент в присутствии ингибитора.

Таблица 1

Данные антирадикальных свойств гидразидов **21-40**,
витамина С и галловой кислоты

	АРА, %						V _{нач.} , %,с	T _{50%} , мин
	1 мин	5 мин	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин		
21	17.9	47.6	60.9	70.3	73.4	74.4	0.28	5.75
22	5.4	20.4	35.3	52.8	62.8	68.9	0.09	18.25
23	6.8	22.3	36.4	53.7	64.2	69.5	0.11	17.50
24	31.0	63.6	75.8	82.0	83.2	84.0	0.52	3.25
25	91.0	91.0	91.0	91.0	—	—	1.52	0.55***
26	90.0	90.7	90.7	90.7	—	—	1.50	0.56***
27	14.2	42.0	55.4	65.8	70.8	73.1	0.24	7.55
28	6.1	20.7	36.3	55.2	64.7	70.0	0.10	17.0
29	5.8	18.3	30.2	46.1	56.9	63.9	0.10	23.5
30	9.8	36.6	52.2	68.5	75.0	77.0	0.16	9.3
31	11.7	37.9	55.3	70.9	75.7	77.7	0.19	8.0
32	21.2	53.2	68.3	76.4	79.0	79.0	0.35	4.5
33	35.4	67.9	75.9	80.0	86.4	86.7	0.59	2.7
34	22.1	56.9	68.9	72.3	72.3	72.3	0.37	4.2
35	8.6	28.0	43.9	60.0	67.6	71.7	0.14	13.5
36	12.0	30.6	45.3	60.7	67.9	71.2	0.20	12.0
37	7.5	26.3	41.1	58.9	67.8	72.3	0.13	15.0
38	7.9	27.0	42.6	59.7	65.2	70.8	0.13	14.5
39	7.5	26.9	42.9	60.5	68.9	73.6	0.13	14.4
40	27.6	69.4	80.8	82.3	82.3	82.3	0.46	3.1
41	0	0	0	0	—	—	—	—
42	2	2	2	2	—	—	—	—
VC*	93.5	93.5	93.5	93.5	—	—	1.57	0.53***
GA**	88.8	88.8	88.8	88.8	—	—	1.46	0.56***

* — витамин С; ** — галловая кислота; *** — максимальный % ингибирования достигается в течение 1 мин.

Рассчитаны также скорости реакций ДФПГ[•] с гидразидами в начальный момент (через 1 мин) времени. Величину скорости ($V_{\text{нач.}}$) для исследуемых реакций определяли как тангенс угла наклона начального прямолинейного участка кинетической кривой (формула 2). С помощью кинетических кривых было определено время ингибирования ДФПГ[•] на 50% ($T_{50\%}$) под действием соединений **21-40** (табл. 1).

$$V_{\text{нач}} = \frac{I_1}{60}, \quad (2)$$

где I_1 — значение ингибирования ДФПГ[•] данным веществом через 1 мин.

Как видно из табл. 1, все синтезированные гидразиды N-замещенных α,β -дегидроаминокислот проявляют способность подавлять стабильный радикал ДФПГ[•]. Из рассмотрения данных $V_{\text{нач.}}$ и $T_{50\%}$ гидразидов с различными α,β -дегидроаминокислотными остатками очевидно, что активность увеличивается в ряду О-метил- α,β -дегидротирозина (**22**, 0.09 и 18.25) < 3,4-диоксиметил- α,β -дегидрофенилаланина (**23**, 0.11 и 17.5) < 3-нитрофенилаланина (**27**, 0.24 и 7.55) < α,β -дегидрофенилаланина (**21**, 0.28 и 5.75) < α,β -дегидротирозина (**24**, 0.52 и 3.25) < 3-этокси- α,β -дегидротирозина (**26**, 1.50 и 0.56) < 3-метокси- α,β -дегидротирозина (**25**, 1.52 и 0.55). Аналогичная картина наблюдается при переходе от гидразида **20** к гидразидам 4-бромбензоил- β -стирил- α,β -дегидроаланина (**33**, $V_{\text{нач.}}$ = 0.59% в с и $T_{50\%}$ = 2.7 мин) и 4-бромбензоил- β -фурил- α,β -дегидроаланина (**34**, $V_{\text{нач.}}$ = 0.37 % в с и $T_{50\%}$ = 4.2 мин).

При сравнении структурных особенностей гидразидов N-замещенных О-метил- α,β -дегидротирозинов (**22**, **28**, **30**, **35**, **37**) легко убедиться, что введение как электронодонорной (метилзамещенные соединения **22** и **28**), так и электроноакцепторной (Cl, Br, NO₂-содержащие соединения **30**, **35** и **37**) групп в бензольное кольцо N-заместителя благоприятно влияют на величины $V_{\text{нач.}}$ и $T_{50\%}$ (табл. 1). Очевидно также, что введение алкоксигруппы в положение 3 бензольного кольца α,β -дегидротирозинового остатка (сравнить данные соединений **25** и **26** с **24**) значительно способствует подавлению гидразидом стабильного радикала ДФПГ[•]. Следует отметить также, что гидразиды **25** и **26** по величинам $V_{\text{нач.}}$ и $T_{50\%}$ не уступают известным антиоксидантам — витамину С и галловой кислоте.

Для сравнительно более активных гидразидов **25** и **26** были определены также $IC_{50\%}$, т.е. концентрации веществ, подавляющие ДФПГ[•] на 50% (табл. 2). Как видно из табл. 2, значения $IC_{50\%}$ соединений **25** и **26** близки к данным витамина С, но уступают значениям $IC_{50\%}$ галловой кислоты.

Значения $IC_{50\%}$ соединений 25, 26, витамина С и галловой кислоты

Соединение	r^2	$IC_{50\%}, \mu g\ ml^{-1}$
25	0.999	4.55
26	0.999	4.77
витамин С	0.986	3.90
галловая кислота	0.999	1.97

Обобщая результаты проведенных исследований, следует констатировать, что все исследуемые гидразиды **21-40** реагируют со свободным стабильным радикалом ДФПГ $\cdot$, и скорости реакций в случае различных гидразидов отличаются друг от друга. Очевидно, что исследуемый процесс протекает с отрывом от аминогруппы гидразида (GH) атома водорода, который превращает радикал ДФПГ $\cdot$ в 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразин.

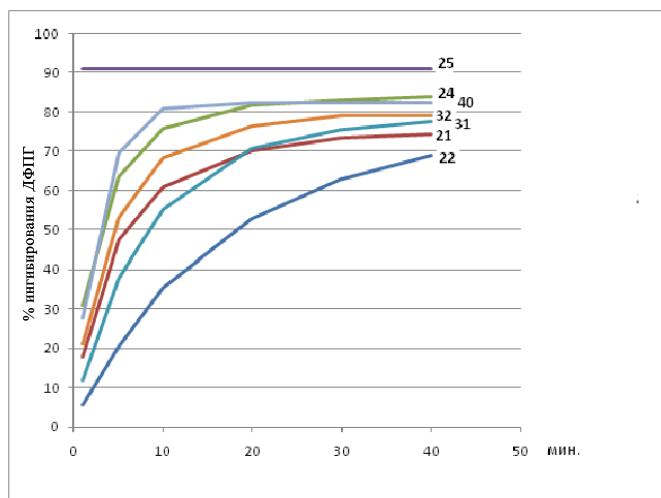
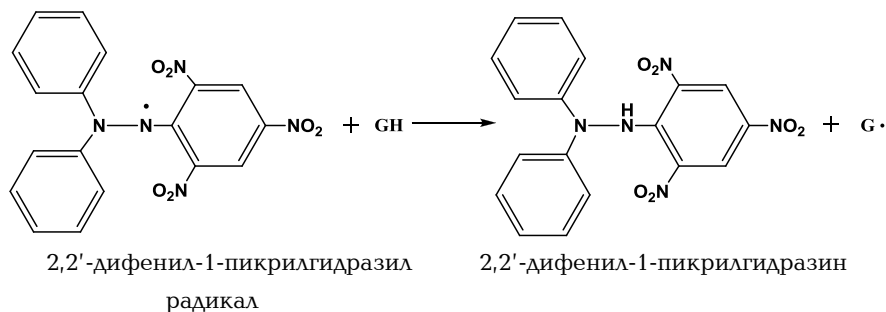
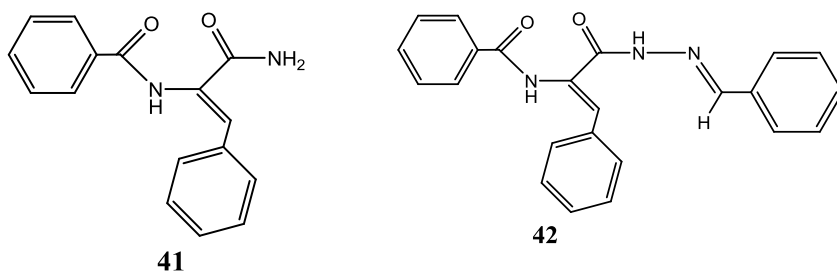


Рис. Кинетические кривые ингибирования радикала ДФПГ $\cdot$ в реакциях с некоторыми гидразидами (**21,22,24,25,31,32** и **40**) N-замещенных α,β -дегидроаминокислот.

Обращает на себя внимание вид кинетических кривых расходования ДФПГ* в реакциях с гидразидами (некоторые кинетические кривые см. в рисунке). В большинстве случаев в начале реакции наблюдается резкое уменьшение количества ДФПГ*, а затем в ходе реакции концентрация радикала медленно снижается. Этот факт, по-видимому, обусловлен образованием нового радикала ($G\cdot$), который по мере накопления проявляет конкурентность по отношению к ДФПГ*.

Сравнительно высокие значения АРА гидразидов **24-26**, по данным как $V_{нач}$, так и по $T_{50\%}$, вероятно, можно объяснить наличием гидроксильной группы в этих соединениях. В связи с этим можно предположить, что, если в гидразидах донором протона является аминогруппа гидразидного остатка исследуемого соединения, то в случае соединений **24-26** эту роль выполняет фенольная гидроксильная группа боковой цепи аминокислотного остатка. Такое предположение подтверждается как данными работы [1], где АРА производных гидроксикоричной кислоты объясняется наличием гидроксильной группы, так и нашими исследованиями АРА амида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (**41**) и фенилгидразона соединения **21** (**42**), согласно которым, они практически лишены этой активности (табл. 1).



Таким образом, нами найден новый ряд соединений — гидразиды N-замещенных α,β -дегидроаминокислот, проявляющие антирадикальные свойства.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле, спектры ЯМР 1H — на приборе "Varian Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц в растворе $DMCO-d_6$, внутренний стандарт — ТМС. ТСХ проведена на пластинках "TLC Silica gel 60 F₂₅₄", элюент — $C_6H_6:MeOH$, 5:1 (А), $C_6H_6:MeOH$, 5:2 (Б), проявитель — УФ-лучи и пары йода. Данные элементного анализа соответствуют численным значениям. Синтез исходных ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов **1-20** проводился по [8], амида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (**41**) — по [9] и фенилгидразона **42** — по [10].

Общий способ синтеза гидразидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот 21-40. К смеси 0.01 моля 2-арил-4-арилиден-5(4Н)-оксазолон в 10 мл метанола или этанола при перемешивании добавляют 0.02 моля 98% гидразингидрата и оставляют при комнатной температуре на 5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Перекристаллизацию проводят из этанола.

Гидразид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (21). Выход 72.4%, т.пл. 163-165°C, $R_f(B)$ 0.68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (СО-амидн.), 3246, 3295 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 4.19 (2H, уш. с, NH_2); 7.17 (1H, уш. с, =CH); 7.20-7.33 (3H, м, C_6H_5); 7.41-7.56 (5H, м, C_6H_5) и 7.98-8.03 (2H, м, C_6H_5); 9.32 (1H, уш. с, NH); 9.67 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-бензоил-O-метил- α,β -дегидротирозина (22). Выход 83.7%, т.пл. 160-162°C, $R_f(A)$ 0.62. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (СО-амидн.), 3224, 3265 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.77 (3H, с, OCH_3); 4.18 (2H, уш. с, NH_2); 6.80-6.85 (2H, м, C_6H_4); 7.17 (1H, уш. с, =CH); 7.42-7.55 (5H, м, C_6H_5); 8.00-8.05 (2H, м, C_6H_4); 9.21 (1H, с, NH); 9.60 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-бензоил-3,4-диоксиметилен- α,β -дегидрофенилаланина (23). Выход 65.0%, т.пл. 168-170°C, $R_f(A)$ 0.65. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1661 (СО-амидн.), 3305, 3410 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 4.13 (2H, уш. с, NH_2); 5.96 (2H, с, OCH_2O); 6.77 (1H, д, $J = 8.1$, C_6H_3); 7.03 (1H, дд, $J = 8.1, 1.7$, C_6H_3); 7.12 (1H, д, $J = 1.7$, C_6H_3); 7.14 (1H, уш. с, =CH); 7.42-7.55 (3H, м, C_6H_5); 7.99-8.04 (2H, м, C_6H_5); 9.26 (1H, уш. с, NH); 9.61 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-бензоил- α,β -дегидротирозина (24). Выход 69.5%, т.пл. 224-227°C, $R_f(B)$ 0.57. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1662 (СО-амидн.), 3279, 3319 (NH); 3405 (OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 4.13 (2H, уш. с, NH_2); 6.67-6.71 (2H, м, C_6H_4); 7.13 (1H, уш. с, =CH); 7.35-7.40 (2H, м, C_6H_4); 7.42-7.55 (3H, м, C_6H_5); 8.00-8.05 (2H, м, C_6H_5); 9.12 (1H, уш. с, NH); 9.39 (1H, уш. с, OH); 9.55 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-бензоил-3-метокси- α,β -дегидротирозина (25). Выход 68.0%, т.пл. 210-213°C, $R_f(B)$ 0.56. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1662 (СО-амидн.), 3275, 3323 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 3.53 (3H, с, OCH_3); 4.17 (2H, уш. с, NH_2); 6.71 (1H, д, $J = 8.2$, C_6H_3); 6.95 (1H, дд, $J = 8.2, 2.0$, C_6H_3); 7.18 (1H, д, $J = 2.0$, C_6H_3); 7.19 (1H, с, =CH); 7.42-7.54 (3H, м, C_6H_5); 8.05-8.10 (2H, м, C_6H_5); 8.81 (1H, уш. с, NH); 9.17 (1H, уш. с, NH); 9.61 (1H, с, OH).

Гидразид N-бензоил-3-этоксид- α,β -дегидротирозина (26). Выход 69.9%, т.пл. 226-228°C, $R_f(B)$ 0.71. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (СО-амидн.), 3317 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 1.18 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 3.71 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 4.18 (2H, уш. с, NH_2); 6.71 (1H, д, $J = 8.1$, C_6H_3); 6.93 (1H, дд, $J = 8.1, 1.9$, C_6H_3); 7.16 (1H, д, $J = 1.9$, C_6H_3); 7.18 (1H, уш. с, =CH); 7.42-7.55 (3H, м, C_6H_5); 8.04-8.09 (2H, м, C_6H_5); 8.73 (1H, уш. с, OH); 9.16 (1H, уш. с, NH); 9.59 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-бензоил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (27). Выход 90.0%, т.пл. 204-205°C, R_f (A) 0.54. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1643 (СО-амидн.), 3262, 3333 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 4.26 (2H, уш. с, NH_2); 7.25 (1H, уш. с, =CH); 7.42-7.53 (3H, м, C_6H_5); 7.56 (1H, дд, $J = 8.2$, 7.9, C_6H_4); 7.90 (1H, уш. д, $J = 7.9$, C_6H_4); 7.95-8.00 (2H, м, C_6H_5); 8.07 (1H, ддд, $J = 8.2$, 2.3, 0.9, C_6H_4); 8.43 (1H, дд, $J = 2.3$, 1.6, C_6H_4); 9.53 (1H, уш. с, NH); 9.83 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-4-метилбензоил-О-метил- α,β -дегидротирозина (28). Выход 76.4%, т.пл. 223-225°C, R_f (A) 0.41. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1632 (СО-амидн.), 3202, 3313 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.43 (3H, с, CH_3); 3.77 (3H, с, OCH_3); 4.18 (2H, уш. с, NH_2); 6.79-6.84 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 7.15 (1H, уш. с, =CH); 7.23-7.27 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 7.46-7.50 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 7.89-7.93 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 9.16 (1H, уш. с, NH); 9.49 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-2-бромбензоил- α,β -дегидрофенилаланина (29). Выход 78.5%, т.пл. 225-227°C, R_f (B) 0.78. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1656 (СО-амидн.), 3215, 3335 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.23 (2H, уш. с, NH_2); 7.13 (1H, уш. с, =CH); 7.24-7.45 (5H, м, C_6H_5); 7.59-7.65 (4H, м, C_6H_4); 9.12 (1H, уш. с, NH); 9.72 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-4-бромбензоил-О-метил- α,β -дегидротирозина (30). Выход 84.7%, т.пл. 208-210°C, R_f (B) 0.70. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1634 (СО-амидн.), 3220, 3355 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.77 (3H, с, OCH_3); 4.18 (2H, уш. с, NH_2); 6.79-6.84 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 7.19 (1H, уш. с, =CH); 7.44-7.49 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 7.58-7.63 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 7.94-7.99 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 9.26 (1H, с, NH); 9.67 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-4-бромбензоил-3,4-диоксиметилен- α,β -дегидрофенилаланина (31). Выход 86.2%, т.пл. 128-130°C, R_f (B) 0.48. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1659 (СО-амидн.), 3183, 3292, 3393 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 4.19 (2H, уш. с, NH_2); 5.96 (2H, с, OCH_2); 6.76 (1H, д, $J = 8.1$, C_6H_3); 7.01 (1H, дд, $J = 8.1$, 1.7, C_6H_3); 7.08 (1H, д, $J = 1.7$, C_6H_3); 7.15 (1H, уш. с, =CH); 7.58-7.63 (2H, м, C_6H_4); 7.93-7.98 (2H, м, C_6H_4); 9.31 (1H, уш. с, NH); 9.68 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-4-бромбензоил-4-хлор- α,β -дегидрофенилаланина (32). Выход 86.9%, т.пл. 209-211°C, R_f (A) 0.83. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1642 (СО-амидн.), 3169, 3250, 3291 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.22 (2H, уш. с, NH_2); 7.17 (1H, уш. с, =CH); 7.25-7.30 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.47-7.52 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.58-7.62 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 7.91-7.95 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 9.44 (1H, уш. с, NH); 9.76 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-4-бромбензоилстирил- α,β -дегидроаланина (33). Выход 73.5%, т.пл. 212-214°C, R_f (B) 0.66. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1637 (СО-амидн.), 3262, 3333 (NH).

Гидразид N-4-бромбензоилфурил- α,β -дегидроаланина (34). Выход 65.1%, т.пл. 206-209°C, R_f (B) 0.46. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1677 (СО-амидн.), 3249, 3314 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 4.22 (2H, уш. с, NH_2); 6.44

(1H, дд, $J = 3.4, 1.8$, C_4H_3O); 6.58 (1H, д, $J = 3.4$, C_4H_3O); 7.14 (1H, уш. с, =CH); 7.53 (1H, дд, $J = 1.8, 0.7$, C_4H_3O); 7.60-7.64 (2H, м, C_6H_4Br); 7.96-8.00 (2H, м, C_6H_4Br); 9.35 (1H, уш. с, NH); 9.60 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-2-хлорбензоил-О-метил- α,β -дегидротирозина (35). Выход 81.4%, т.пл. 176-178°C, R_f (Б) 0.80. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1661 (СО-амидн.), 3224, 3294 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.81 (3H, с, OCH_3); 4.23 (2H, уш. с, NH_2); 6.85-6.90 (2H, м, C_6H_4OMe); 7.14 (1H, уш. с, =CH); 7.36-7.47 (3H, м, C_6H_4Cl); 7.55-7.60 (2H, м, C_6H_4OMe); 7.66-7.70 (1H, м, C_6H_4Cl); 9.00 (1H, уш. с, NH); 9.61 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-2-хлорбензоил-3,4-диоксиметилен- α,β -дегидрофенилаланина (36). Выход 90.0%, т.пл. 203-204°C, R_f (А) 0.70. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (СО-амидн.), 3172, 3228, 3324 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 4.20 (2H, уш. с, NH_2); 6.00 (2H, с, OCH_2); 6.80 (1H, д, $J = 8.1$, C_6H_3); 7.06 (1H, дд, $J = 8.2, 1.7$, C_6H_3); 7.08 (1H, уш. с, =CH); 7.26 (1H, д, $J = 1.7$, C_6H_3); 7.35-7.46 (3H, м, C_6H_4); 7.64-7.68 (1H, м, C_6H_4); 9.03 (1H, с, NH); 9.61 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-2,4-дихлорбензоил-О-метил- α,β -дегидротирозина (37). Выход 82.5%, т.пл. 119-121°C, R_f (А) 0.38. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (СО-амидн.), 3187, 3275, 3321 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 3.81 (3H, с, OCH_3); 4.20 (2H, уш. с, NH_2); 6.84-6.89 (2H, м, C_6H_4); 7.12 (1H, с, =CH); 7.40 (1H, дд, $J = 8.3, 1.9$, C_6H_3); 7.48 (1H, д, $J = 1.9$, C_6H_3); 7.52-7.57 (2H, м, C_6H_4); 7.74 (1H, д, $J = 8.3$, C_6H_3); 9.10 (1H, уш. с, NH); 9.67 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-3-нитробензоил- α,β -дегидрофенилаланина (38). Выход 87.6%, т.пл. 207-209°C, R_f (А) 0.36. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (СО-амидн.), 3307, 3336 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 4.22 (2H, уш. с, NH_2); 7.22-7.33 (3H, м, C_6H_5); 7.24 (1H, уш. с, =CH); 7.50-7.55 (2H, м, C_6H_5); 7.73 (1H, т, $J = 8.0$, C_6H_4); 8.35-8.41 (2H, м, C_6H_4); 8.93 (1H, уш. с, C_6H_4); 9.49 (1H, уш. с, NH); 10.12 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-3-нитробензоил-О-изопропил- α,β -дегидротирозина (39). Выход 84.1%, т.пл. 214-216°C, R_f (А) 0.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (СО-амидн.), 3270, 3328 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 1.29 (6H, д, $J = 6.0$, CH_3); 4.21 (2H, уш. с, NH_2); 4.56 (1H, сеп., $J = 6.0$, OCH); 6.75-6.80 (2H, м, C_6H_4); 7.22 (1H, с, =CH); 7.43-7.48 (2H, м, C_6H_4); 7.74 (1H, дд, $J = 8.2, 7.8$, $C_6H_4NO_2$); 8.37 (1H, ддд, $J = 8.2, 2.3, 1.0$, $C_6H_4NO_2$); 8.42 (1H, уш. д, $J = 7.8$, $C_6H_4NO_2$); 8.95 (1H, дд, $J = 2.3, 1.2$, $C_6H_4NO_2$); 9.38 (1H, уш. с, NH); 10.03 (1H, уш. с, NH).

Гидразид N-3-нитробензоил-3-нитро- α,β -дегидрофенилаланина (40). Выход 75.4%, т.пл. 203-204°C, R_f (А) 0.42. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1649 (СО-амидн.), 3184, 3310 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 4.31 (2H, уш. с, NH_2); 7.36 (1H, уш. с, =CH); 7.56 (1H, дд, $J = 8.2, 7.8$, $C_6H_4NO_2$); 7.75 (1H, т, $J = 8.0$, $C_6H_4NO_2$); 7.90 (1H, уш. д, $J = 7.8$, $C_6H_4NO_2$); 8.08 (1H, ддд, $J = 8.2, 2.3, 1.0$, $C_6H_4NO_2$); 8.35-8.42 (3H, м, $C_6H_4NO_2$); 8.89 (1H, дд, $J = 2.3, 1.5$, $C_6H_4NO_2$); 9.67 (1H, уш. с, NH); 10.25 (1H, уш. с, NH).

Определение антирадикальных свойств. Кинетику взаимодействия гидразидов **21-40** и соединений **41, 42**, а также витамина *C* и галловой кислоты с ДФПГ[•] при 25°C исследовали спектрофотометрически на спектрофотометре "Specord UV-VIS" (Германия) по изменению оптической плотности ДФПГ[•] во времени при 520 нм. Исходные концентрации ДФПГ[•] – 0.0255×10^{-5} моль/л, соединений **21-42** – 1.25×10^{-5} моль/л.

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

Определение значений IC_{50%} осуществляли вышеуказанным методом варьированием соотношения ДФПГ[•]-исследуемые соединения от 1:1 до 1:0.025. При этом использованы данные измерений через 10 мин после приготовления смеси.

(Z)-N-ԲԵՆԶՈՒԼ- α,β -ԴԵՀԻԴՐՈԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ՆԻԴՐԱԶԻԴՆԵՐԻ ՄԻՆՈՒԵԶՆ ՈՒ ՆԱԿԱՌ-ԱԴԻԿԱԼԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ, Մ. Մ. ԽԱԼԱԹՅԱՆ, Ա. Ա. ՆՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ,
Լ. Խ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ և Ա. Ռ. ՄԱՆՎԵԼՅԱՆ

Ձևագրված 5(4H)-օքսազոլոնների և հիդրազինհիդրատի փոխազդեցությամբ իրականացվել է N-տեղակալված α,β -դեհիդրոամինաթթուների հիդրազինների սինթեզը: Ուսումնասիրվել է վերջինների հակառադիկալային ակտիվությունը նրանց փոխազդեցությամբ դիֆենիլ-1-պիկրիլհիդրազի կայուն ռադիկալի (ԴՖՊԶ) հետ: Բոլոր սինթեզված հիդրազինների համար հաշվարկվել են ռեակցիայի առաջնային արագություններն ու ռադիկալի կիսաարգելակման ժամանակը: Պարզվել է, որ N-տեղակալված α,β -դեհիդրոտիրոզինի ածանցյալները ցուցաբերում են համեմատաբար բարձր արգելակիչ հատկություն ԴՖՊԶ-ի հանդեպ:

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIRADICAL ACTIVITY OF HYDRAZIDES OF (Z)-N-BENZOYL- α,β -DEHYDROAMINO ACIDS

V. O. TOPUZYAN¹, M. M. KHALATYAN¹, A. A. HOVHANNISYAN¹,
L. Kh. GALSTYAN² and A. R. MANVELYAN¹

¹The Scientific Technological Center of
Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

²Yerevan State University
1, A. Manoukian Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: vtop@web.am

A series of corresponding hydrazides of N-substituted α,β -dehydroamino acids have been obtained by interaction of unsaturated 5(4H)-oxazolones and hydrazine hydrate. The antiradical activity of the hydrazides of N-substituted α,β -dehydroamino acids has been investigated by their interaction with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazide

stable radical (DPPH). The primary velocity of the reaction and the time of the semi-deceleration of the radical have been computed for all synthesized hydrazides. IC_{50} was determined for relatively active hydrazides – N-benzoyl-3-methoxy- α,β -dehydrotyrosine and N-benzoyl-3-ethoxy- α,β -dehydrotyrosine. IC_{50} is the concentration of a substance at which 50% of DPPH is inhibited. According to our findings, IC_{50} of these two hydrazides are sufficiently close to the IC_{50} of Vitamin C, while they are less than the IC_{50} of gallic acid. It is also considered that the donor of the proton is amino group of the hydrazide residue.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Машенцева А.А., Сейтенбетов Т.С. // Журнал сибирского федерального университета. Сер. хим., 2010, т. 3, №2, с. 183.
- [2] Karamac M., Kosinska A., Pegg R.B. // Polish Journal of Food and Nutrition Sciences, 2005, v. 14, №2, p. 165.
- [3] Velez-Gonzalez F., Ortegon-Reyna D., Ramos-Organillo A.A. // Arkivoc, 2008, p. 55.
- [4] Агаджанян В.С., Оганесян Э.Т., Абаев В.Т. // Хим.-фарм.ж., 2010, т. 44, №7, с. 21.
- [5] Wei Q.Y., Jiang H., Zhang J.X. // Med. Chem. Res., 2012, v. 21, p. 1905.
- [6] Топузян В.О. // Хим. ж. Армении, 2007, т.60, №4, с.731.
- [7] Alonso A.M., Domiangué Z.C., Guilleán D., Barroso C.B. // J. Agric. Food Chem., 2002, v.50, p.3112.
- [8] Топузян В.О., Тосунян С.Р. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №3, с. 369.
- [9] Топузян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А. // ЖОрХ, 2007, т. 43, вып. 6, с. 870.
- [10] Топузян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А., Паносян Г. // ЖОрХ, 2008, т. 44, вып. 3, с. 474.