

**СИНТЕЗ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ  
ГИДРАЗОНОВ N-ЗАМЕЩЕННЫХ  $\alpha,\beta$ -ДЕГИДРОАМИНОКИСЛОТ**

**В. О. ТОПУЗЯН<sup>1</sup>, М. М. ХАЛАТЯН<sup>1</sup>, А. А. ОГАНЕСЯН<sup>1</sup>,  
А. Р. МАНВЕЛЯН<sup>1</sup>, Г. А. ПАНОСЯН<sup>1</sup> и Л. Х. ГАЛСТЯН<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

<sup>2</sup>Ереванский государственный университет

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

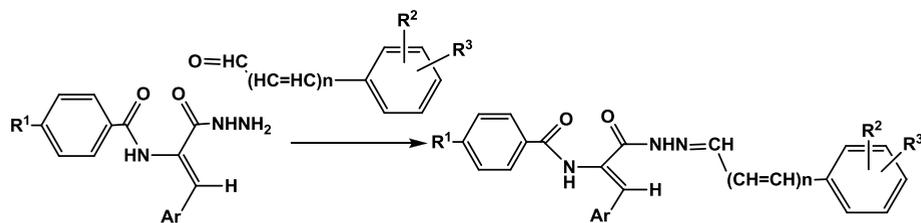
E-mail: vtop@web.am

Поступило 27 XII 2017

Осуществлен синтез гидразонов, содержащих остатки  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот, взаимодействием гидразидов N-замещенных  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот с различными альдегидами. На основании ЯМР <sup>1</sup>H исследований установлено, что в синтезированных соединениях  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислотный остаток имеет Z-конфигурацию, а гидразоновый остаток – антиконфигурацию. Изучены антирадикальные свойства синтезированных гидразонов в реакциях с 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ\*). Рассчитаны первичные скорости реакции и время полунгибирования радикала ДФПГ\* всех гидразонов. Установлено, что соединения, содержащие остаток 3,4-дигидроксibenзальдегида, проявляют сравнительно высокую ингибирующую активность по отношению к стабильному радикалу ДФПГ\*. Определены концентрации, ингибирующие радикал ДФПГ\* на 50% (IC<sub>50%</sub>) соединений, обладающих сравнительно высокой активностью. Исследованные гидразоны превосходят 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол и витамин С, однако уступают галловой кислоте по параметру IC<sub>50%</sub>.

Рис. 2, табл. 2, библиографических ссылок 6.

Ранее нами было установлено, что гидразиды N-замещенных  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот проявляют антирадикальную активность [1]. Настоящая работа посвящена синтезу и изучению антирадикальных свойств N-замещенных  $\alpha$ -аминокоричноилгидразонов ариальдегидов (8-28).



$R^1=H$ ,  $Ar=C_6H_5$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=H$  (8);  $R^1=H$ ,  $Ar=C_6H_5$ ,  $n=0$ ,  $R^2=2-OH$ ,  $R^3=5-Br$  (9);  $R^1=H$ ,  $Ar=C_6H_5$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=3-OH$  (10);  $R^1=H$ ,  $Ar=C_6H_5$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=5-OMe$  (11);  $R^1=H$ ,  $Ar=C_6H_5$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=5-OEt$  (12);  $R^1=H$ ,  $Ar=C_6H_5$ ,  $n=1$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=H$  (13);  $R^1=H$ ,  $Ar=4-HOC_6H_4$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=H$  (14);  $R^1=H$ ,  $Ar=4-HOC_6H_4$ ,  $n=0$ ,  $R^2=3-OH$ ,  $R^3=4-OH$  (15);  $R^1=H$ ,  $Ar=4-HOC_6H_4$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=5-OMe$  (16);  $R^1=H$ ,  $Ar=4-HOC_6H_4$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=5-OEt$  (17);  $R^1=H$ ,  $Ar=4-HOC_6H_4$ ,  $n=0$ ,  $R^2=2-OH$ ,  $R^3=5-Br$  (18);  $R^1=H$ ,  $Ar=4-HOC_6H_4$ ,  $n=1$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=H$  (19);  $R^1=H$ ,  $Ar=4-MeOC_6H_4$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=5-OMe$  (20);  $R^1=H$ ,  $Ar=4-MeOC_6H_4$ ,  $n=0$ ,  $R^2=2-OH$ ,  $R^3=5-Br$  (21);  $R^1=H$ ,  $Ar=3-MeO-4-HOC_6H_3$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=5-OMe$  (22);  $R^1=H$ ,  $Ar=3-MeO-4-HOC_6H_3$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=3-OH$  (23);  $R^1=H$ ,  $Ar=3-EtO-4-HOC_6H_3$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=3-OH$  (24);  $R^1=H$ ,  $Ar=3-O_2NC_6H_4$ ,  $n=0$ ,  $R^2=2-OH$ ,  $R^3=5-Br$  (25);  $R^1=H$ ,  $Ar=3-O_2NC_6H_4$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=5-OMe$  (26);  $R^1=4-Br$ ,  $Ar=4-ClC_6H_4$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=H$  (27);  $R^1=4-Br$ ,  $Ar=4-ClC_6H_4$ ,  $n=0$ ,  $R^2=4-OH$ ,  $R^3=5-OEt$  (28).

Синтез целевых продуктов **8-28** осуществляли взаимодействием гидразидов N-замещенных  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот (**1-7**) с различными ароматическими альдегидами в среде уксусной кислоты при комнатной температуре. Выходы полученных гидразонов **8-28** колеблются в пределах 45-97%.

ЯМР спектроскопическим методом досконально изучено строение гидразона **21**. Z-конфигурация C=C связи  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислотного остатка и антиконформация C=N связи гидразинового остатка, а также отнесение сигналов в спектре ЯМР  $^1H$  установлены на основании интенсивных сигналов ЯЭО между протонами во фрагментах NH(8)N=CH(9)Ar и NH(8)COC=CH(7), наблюдаемых в спектре 2D-NOESY. Согласно полученным данным, гидразон **21** из четырех возможных изомеров имеет Z,E-конфигурацию (рис. 1).

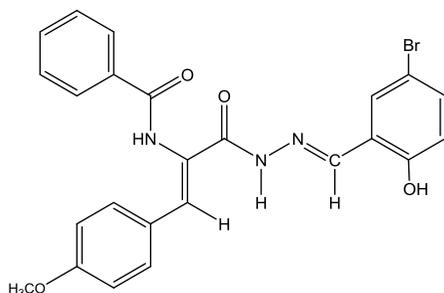


Рис. 1. Строение N-((Z)-3-(2-((E)-5-бром-2-гидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-метоксифенил)-3-оксипроп-1-ен-2-ил)бензамида (**21**).

Исходя из того, что в ЯМР  $^1H$  спектрах всех гидразонов **8-28** синглетный сигнал водородного атома винильной группы  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислотного остатка проявляется при 7.01-7.29 м.д., а синглетный сигнал водородного атома HC=N группы – при 8.16-8.49 м.д., можно

заключить, что в синтезированных гидразонах  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислотный остаток имеет Z-конфигурацию [2], а гидразоновый остаток является антиизомером [3].

Изучены антирадикальные свойства синтезированных гидразонов **8-28** (табл. 1). 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 [4]. Количественная оценка антирадикальной активности (АРА, %) проводилась по формуле 1:

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

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 гидразонов **8-28**, ДВМР, витамина С и галловой кислоты

№	Подавление ДФПГ*, % (АРА, %)						V <sub>нач.</sub> , % в с	T <sub>50%</sub> , мин
	1 мин	5 мин	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин		
<b>8</b>	10.1	25.8	35.2	45.5	51.7	55.9	0.17	28.5
<b>9</b>	3.85	6.1	8.3	11.7	14.8	17.3	0.064	-*****
<b>10</b>	85.5	85.5	85.5	85.5	85.5	85.5	1.43	0.58****
<b>11</b>	42.6	62.1	68.8	73.3	75.2	76.3	0.71	2.7
<b>12</b>	44.7	63.2	68.8	72.0	72.9	73.7	0.75	2.2
<b>13</b>	1.6	1.95	1.95	2.3	2.3	2.3	0.026	-*****
<b>14</b>	24.5	52.5	65.6	76.0	80.4	82.6	0.41	4.7
<b>15</b>	86.6	88.2	88.2	88.2	88.2	88.2	1.44	0.57****
<b>16</b>	60.0	78.7	82.8	85.0	85.8	86.1	1.0	0.83****
<b>17</b>	39.4	61.8	70.7	77.6	81.6	83.1	0.66	2.91
<b>18</b>	28.1	62.1	73.6	81.0	83.5	84.6	0.47	3.58
<b>19</b>	17.6	44.3	58.1	71.1	77.9	80.7	0.29	8.0
<b>20</b>	36.4	58.2	66.9	73.4	76.5	78.0	0.61	6.55
<b>21</b>	3.3	5.2	7.7	11.5	14.7	17.1	0.055	*****
<b>22</b>	78.8	80.4	80.4	80.4	80.4	80.4	1.31	0.63****
<b>23</b>	81.0	84.0	86.9	88.3	88.8	89.1	1.35	0.63****
<b>24</b>	78.5	81.0	84.5	86.2	87.0	87.0	1.31	0.63****
<b>25</b>	3.1	4.4	5.3	7.2	9.6	10.7	0.052	*****
<b>26</b>	49.7	68.4	74.6	79.2	80.8	81.9	0.83	1.4
<b>27</b>	12.7	28.3	37.5	47.2	53.2	56.8	0.21	22.9
<b>28</b>	43.1	63.3	68.7	72.5	75.1	75.7	0.72	4.25
DBMP*	21.5	53.1	67.4	76.5	79.9	80.8	0.36	4,5
VC**	93.5	93.5	93.5	93.5	93.5	93.5	1.57	0.53****
GA***	88.8	88.8	88.8	88.8	88.8	88.8	1.46	0.56****

\* – 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол; \*\* – витамин С; \*\*\* – галловая кислота; \*\*\*\* – максимальный % ингибирования достигается в течение 1 мин, \*\*\*\*\* – 50% ингибирование в течение 40 мин не наблюдается.

Рассчитаны также скорости реакции ДФПГ\* с гидразонами в начальный момент (до 1 мин) времени. Скорости ( $V_{нач.}$ ) исследуемых реакций определяли как тангенс угла наклона начального прямолинейного участка кинетической кривой (формула 2).

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

где  $I_1$  – значение ингибирования ДФПГ\* данным веществом через 1 мин.

Данные подавления 50% радикала ( $T_{50\%}$ ) рассчитаны построением графика зависимости времени от процента подавления радикалов ДФПГ\*.

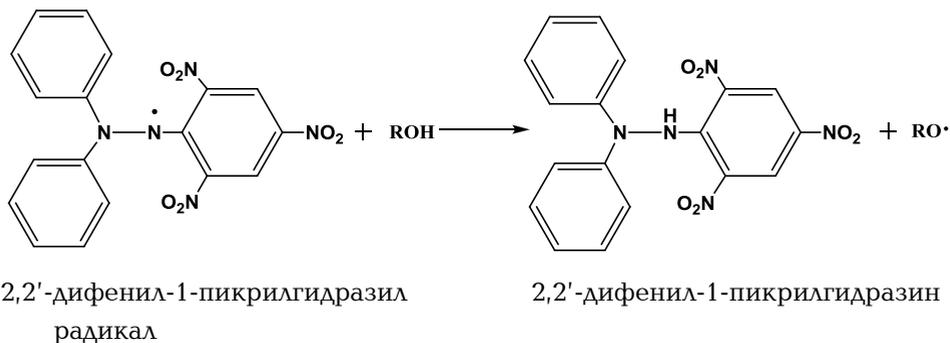
Данные АРА, %,  $V_{нач.}$  и  $T_{50\%}$  соединений **8-28** приведены в табл. 1. Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что все синтезированные соединения, за исключением гидразона **13**, проявляют антирадикальные свойства по отношению к ДФПГ\*. После 40 мин эта активность колеблется в пределах 10.7-89.1%. Из гидразонов **8-28** сравнительно высокими антирадикальными свойствами обладают те соединения, в молекулах которых имеется остаток 3,4-дигидроксибензальдегида (соед. **10, 15, 23, 24**). Отметим, что эти гидразоны как по начальной скорости реакции подавления радикала ДФПГ\* ( $V_{нач.}$ ), так и по времени подавления радикала на 50% ( $T_{50\%}$ ) превосходят известный синтетический антиоксидант 2,4-дитрет-бутил-4-метилфенол (ДВМР) и мало уступают витамину С (VC), а также галловой кислоте (GA). Аналогичные результаты получены для соединения **22**, имеющего 3-метоксифенольный остаток как в  $\alpha, \beta$ -дегидроаминокислотной, так и в альдегидной части гидразона.

Для соединений **10, 15, 17, 23** и **24** определяли величины  $IC_{50\%}$ , которые эквивалентны количеству субстрата, необходимого для восстановления половины радикала [5]. Полученные данные  $IC_{50\%}$  представлены в табл. 2. Расчет проводили построением корреляционной прямой типа  $y=kx+b$ , при этом значение коэффициента достоверной корреляции ( $r^2$ ) находилось в интервале 0.93-0.99, что свидетельствует о высокой достоверности проведенной аппроксимации. Согласно приведенным в табл. 2 данным, гидразоны **10, 15, 23** и **24** по значениям  $IC_{50\%}$  превосходят показатели стандартных веществ – ДВМР и аскорбиновой кислоты, однако уступают галловой кислоте.

Значения  $IC_{50\%}$  гидразонов **10**, **15**, **17**, **23**, **24**, 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенола (DBMP), витамина С (VC) и галловой кислоты (GA)

Соединение	$r^2$	$IC_{50\%}, \mu g \cdot ml^{-1}$
<b>10</b>	0.995	2.73
<b>15</b>	0.978	3.34
<b>17</b>	0.931	21.09
<b>23</b>	0.996	2.97
<b>24</b>	0.997	3.51
DBMP	0.998	16.6
VC	0.986	3.90
GA	0.999	1.97

Обобщая результаты проведенных исследований, следует констатировать, что все исследуемые гидразоны **8-28** реагируют со свободным стабильным радикалом ДФПГ $\cdot$ , и скорости реакций в случае гидразонов различны. Очевидно, что исследуемый процесс протекает с отрывом от гидроксильной группы гидразона атома водорода, сопровождающимся превращением радикала ДФПГ $\cdot$  в 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразин.



Обращает на себя внимание вид кинетических кривых расходования ДФПГ $\cdot$  в реакциях с гидразонами **8-28** (рис. 2). В большинстве случаев в начале реакции наблюдается резкое уменьшение количества ДФПГ $\cdot$ , а затем в ходе реакции концентрации радикала медленно снижаются. Это, вероятно, связано с тем, что в процессе образуется новый радикал (RO $\cdot$ ), который по мере накопления проявляет конкурентность по отношению к ДФПГ $\cdot$ .

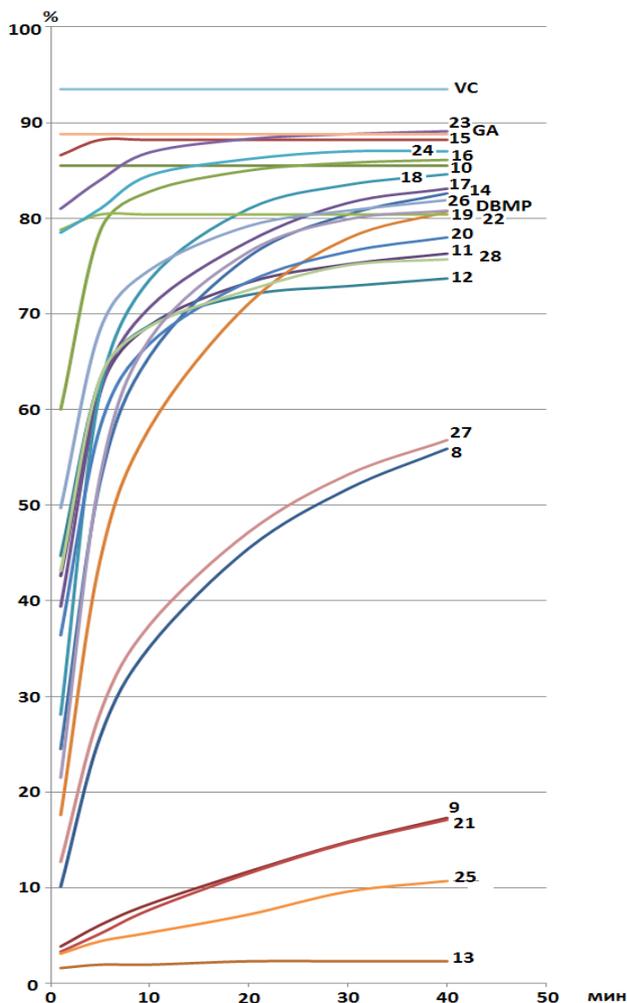


Рис. 2. Кинетические кривые антирадикальной активности гидразонов **8-28**, а также 2,5-дитрет-бутил-4-метилфенола (DBMP), витамина С (VC) и галловой кислоты (GA). Мольное соотношение исследуемых соединений и ДФПГ = 1.

## Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  — на приборе Varian "Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц в растворе ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт — ТМС. ТСХ проведена на пластинках "TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>", элюент — бензол/метанол (5/2), проявитель — УФ-лучи и пары йода. Данные элементного анализа полученных соединений соответствуют вычисленным значениям.

Синтез исходных гидразидов N-замещенных- $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот **1-7** осуществлен по методу, описанному в работе [6].

**Общий способ синтеза гидразонов N-замещенных  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот (8-28).** К смеси 0.005 моля гидразида N-замещенной  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислоты (**1-7**) в 10 мл уксусной кислоты при перемешивании добавляют 0.0051 моля ароматического альдегида и оставляют при комнатной

температуре 12 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Перекристаллизацию проводят из этанола.

**N-((1Z)-3-(2-(4-гидроксibenзилиден)гидразинил)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (8).** Выход 97.0%, т. пл. 288-290°C,  $R_f$  0.70. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1646 (СО-амидн.); 3185, 3291 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.75-6.81 (2H, м,  $C_6H_4$ ); 7.07 (1H, с,  $C=CH$ ); 7.23-7.37 (3H, м,) и 7.42-7.63 (7H, м, Ar); 8.01-8.07 (2H, м,  $C_6H_5$ ); 8.28 (1H, с,  $N=CH$ ); 9.48 (1H, с), 9.92 (1H, с) и 11.37 (1H, уш. с,  $2 \times NH$  и OH).

**N-((1Z)-3-(2-(5-бром-2-гидроксibenзилиден)гидразинил)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (9).** Выход 88.6%, т. пл. 249-251°C,  $R_f$  0.83. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1658 (СО-амидн.); 3315 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma\zeta$ : 6.85 (1H, д,  $J = 8.7$ ,  $C_6H_3$ ); 7.11 (1H, с,  $C=CH$ ); 7.27-7.39 (4H, м), 7.44-7.57 (4H, м,  $C_6H_5$ ) и 7.60-7.65 (2H, м, Ar); 8.03-8.08 (2H, м,  $C_6H_5$ ); 8.49 (1H, с,  $N=CH$ ); 10.04 (1H, уш. с), 11.52 (1H, уш. с) и 12.04 (1H, уш. с,  $2 \times NH$  и OH).

**N-((1Z)-3-(2-(3,4-дигидроксibenзилиден)гидразинил)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (10).** Выход 45.8%, т. пл. 256-259°C,  $R_f$  0.70. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1644 (СО-амидн.); 3308 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma\zeta$ : 6.73 (1H, д,  $J = 8.1$ ,  $C_6H_3$ ); 6.87 (1H, д,  $J = 8.1$ , 1.9,  $C_6H_3$ ); 7.08 (1H, с,  $C=CH$ ); 7.23-7.37 (4H, м), 7.42-7.55 (3H, м), 7.57-7.62 (2H, м) и 8.02-8.07 (2H, м,  $2 \times C_6H_5$  и 1H,  $C_6H_3$ ); 8.20 (1H, с,  $N=CH$ ); 8.78 (1H, уш. с, OH) и 8.91 (1H, уш. с, OH); 9.90 (1H, с, NH) и 11.33 (1H, с, NH).

**N-((1Z)-3-(2-(4-гидрокси-3-метоксibenзилиден)гидразинил)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (11).** Выход 67.6%, т. пл. 253-257°C,  $R_f$  0.84. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1642 (СО-амидн.); 3196, 3264 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma\zeta$ : 3.89 (3H, с,  $OC_6H_3$ ); 6.78 (1H, д,  $J = 8.1$ ,  $C_6H_3$ ); 7.02 (1H, уш. д,  $J = 8.1$ ,  $C_6H_3$ ); 7.06 (1H, уш. с,  $C=CH$ ); 7.24-7.38 (4H, м, Ar); 7.43-7.56 (3H, м, Ar); 7.58-7.64 (2H, м, Ar); 8.01-8.07 (2H, м, Ar); 8.26 (1H, уш. с,  $N=CH$ ); 8.93 (1H, с), 9.93 (1H, уш. с) и 11.39 (1H, уш. с,  $2 \times NH$  и OH).

**N-((1Z)-3-(2-(4-гидрокси-3-этоксibenзилиден)гидразинил)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (12).** Выход 88.0%, т. пл. 231-234°C,  $R_f$  0.74. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1635 (СО-амидн.); 3189, 3280 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma\zeta$ : 1.45 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $CH_3$ ); 4.12 (2H, к,  $J = 7.0$ ,  $CH_2$ ); 6.79 (1H, д,  $J = 8.2$ ,  $C_6H_3$ ); 7.03 (1H, д,  $J = 8.2$ , 1.9,  $C_6H_3$ ); 7.06 (1H, с,  $C=CH$ ); 7.24-7.38 (4H, м), 7.43-7.56 (3H, м) и 7.58-7.64 (2H, м, Ar); 8.01-8.07 (2H, м,  $C_6H_5$ ); 8.25 (1H, уш. с,  $N=CH$ ); 8.82 (1H, уш. с), 9.92 (1H, уш. с) и 11.35 (1H, уш. с,  $2 \times NH$  и OH).

**N-((1Z)-3-оксо-1-фенил-3-(2-(3-фенилаллилиден)гидразинил)проп-1-ен-2-ил)бензамид (13).** Выход 72.3%, т. пл. 243-241°C,  $R_f$  0.80. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1660 (СО-амидн.); 3234 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma\zeta$ : 6.90 (1H, д,  $J = 16.0$ ,  $=CH$ ); 7.02 (1H, д,  $J = 16.0$ , 8.7,  $=CH$ ); 7.04 (1H, с,  $C=CH$ ); 7.23-7.38 (6H, м, Ar); 7.43-7.56 (5H, м, Ar); 7.58-7.63 (2H, м, Ar); 8.02-8.07 (2H, м,

Ar); 8.19 (1H, уш. д, J = 8.7, N=CH); 9.93 (1H, с, NH); 11.50 (1H, уш. с, NH).

**N-((1Z)-3-(2-(4-гидроксibenзилиден)гидразинил)-1-(4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (14).** Выход 80.0%, т. пл. 271-274°C, R<sub>f</sub> 0.50. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1658 (СО-амидн.); 3186, 3273 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 6.70-6.79 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.04 (1H, с, C=CH); 7.41-7.55 (7H, м) и 8.02-8.08 (2H, м, Ar); 8.25 (1H, уш. с, N=CH); 9.43 (1H, с), 9.44 (1H, уш. с), 9.78 (1H, уш. с), 11.21 (1H, уш. с, 2 × OH и 2 × NH).

**N-((1Z)-3-(2-(3,4-дигидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (15).** Выход 94.1%, т. пл. 185-187°C, R<sub>f</sub> 0.54. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1645 (СО-амидн.); 3209(NH); 3500 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 6.71 (1H, д, J = 8.1, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 6.70-6.75 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.85 (1H, д,д, J = 8.1, 1.9, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.04 (1H, с, =CH); 7.28 (1H, уш. с, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.41-7.46 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.42-7.55 (3H, м) и 8.04-8.09 (2H, м, Ar); 8.17 (1H, уш. с, N=CH); 8.72 (1H, с), 8.90 (1H, уш. с), 9.42 (1H, с), 9.76 (1H, уш. с), 11.17 (1H, уш. с, 3 × OH и 2 × NH).

**N-((1Z)-3-(2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)гидразинил)-1-(4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (16).** Выход 68.8%, т. пл. 246-248°C, R<sub>f</sub> 0.70. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1667 (СО-амидн.); 3263, 3332 (NH); 3504 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 3.87 (3H, с, ОСН<sub>3</sub>); 6.72-6.77 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.77 (1H, д, J = 8.0, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 6.99 (1H, уш. д, J = 8.0, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.04 (1H, с, C=CH); 7.41-7.55 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> и C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.31 (1H, уш. с, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 8.03-8.08 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.24 (1H, уш. с, N=CH); 8.91 (1H, уш. с), 9.45 (1H, с), 9.79 (1H, уш. с) и 11.27 (1H, уш. с, 2 × NH и 2 × OH).

**N-((1Z)-3-(2-(4-гидрокси-3-этоксибензилиден)гидразинил)-1-(4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (17).** Выход 55.0%, т.пл. 262-264°C, R<sub>f</sub> 0.70. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1645 (СО-амидн.); 3246, 3295 (NH); 3460 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 1.44 (3H, т, J = 6.8, СН<sub>3</sub>); 4.10 (2H, к, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 6.71-6.80 (3H, м) и 6.98-7.05 (2H, м, Ar); 7.29 (1H, с, =CH); 7.41-7.55 (5H, м) и 8.01-8.09 (2H, м, Ar); 8.22 (1H, уш. с, N=CH); 8.78 (1H, уш. с), 9.43 (1H, с), 9.78 (1H, уш. с) и 11.23 (1H, уш. с, 2 × NH и 2 × OH).

**N-((1Z)-3-(2-(5-бром-2-гидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (18).** Выход 80.2%, т.пл. 269-271°C, R<sub>f</sub> 0.85. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1661 (СО-амидн.); 3228, 3334 (NH), 3400 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 6.73-6.78 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.84 (1H, д, J = 8.7, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.08 (1H, уш. с, C=CH); 7.30 (1H, д,д, J = 8.7, 2.4, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.44-7.57 (6H, м) и 8.05-8.10 (2H, м, Ar); 8.46 (1H, уш. с, N=CH); 9.50 (1H, с), 9.89 (1H, уш. с), 11.59 (1H, уш. с) и 11.92 (1H, уш. с, 2 × NH и 2 × OH).

**N-((1Z)-1(4-гидроксифенил)-3-оксо-3-(2-(3-фенилаллилиден)гидразинил)проп-1-ен-2-ил)бензамид (19).** Выход 84.7%, т. пл. 295-298°C, R<sub>f</sub> 0.75. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1655 (СО-амидн.); 3228, 3317 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 6.71-6.76 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.88 (1H, д, J = 16.0, C=CHPh); 7.00 (1H, д,д, J = 16.0, 9.0, C=CH); 7.01 (1H, с, C=CH); 7.22-7.28 (1H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

7.30-7.37 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.42-7.53 (7H, м, Ar); 8.04-8.09 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO); 8.16 (1H, уш. д, J = 7.7, N=CH); 9.45 (1H, с), 9.78 (1H, уш. с) и 11.36 (1H, уш. с, 2 × NH и OH).

**N-((1Z)-3-(2-(4-гидрокси-3-метоксисбензилиден)гидразинил)-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (20).** Выход 94.0%, т.пл. 245-248°C, R<sub>f</sub> 0.50. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1652 (СО-амидн.); 3191 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 3.80 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.88 (3H, уш. с, OCH<sub>3</sub>); 6.77 (1H, уш. д, J = 8.1, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 6.85-6.90 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.00 (1H, уш. д, J = 8.1, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.07 (1H, с, C=CH); 7.33 (1H, уш. с, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.43-7.60 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> и C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.02-8.08 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.24 (1H, уш. с, N=CH); 8.96 (1H, уш. с), 9.84 (1H, уш. с) и 11.30 (1H, уш. с, 2 × NH и OH).

**N-((1Z)-3-(2-(5-бром-2-гидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (21).** Выход 87.2 %, т. пл. 254-257°C, R<sub>f</sub> 0.78. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1642 (СО-амидн.); 3265, 3305 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 3.81 (3H, с, OMe); 6.84 (1H, д, J = 8.8, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 6.86-6.91 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe); 7.12 (1H, уш. с, C=CH); 7.30 (1H, д, д, J = 8.8, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.45-7.56 (4H, м, Ar); 7.56-7.61 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.05-8.10 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.47 (1H, уш. с, N=CH); 9.94 (1H, уш. с, NH); 11.56 (1H, уш. с, OH); 11.96 (1H, уш. с, NH).

**N-((1Z)-3-(2-(3-этокси-4-гидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (22).** Выход 57.4%, т. пл. 251-254°C, R<sub>f</sub> 0.51. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1648 (СО-амидн.); 3186, 3305 (NH); 3495 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 1.44 (3H, т, J = 6.9, CH<sub>3</sub>); 3.61 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.11 (2H, уш. к, J = 6.9, CH<sub>2</sub>); 6.75 (1H, д, J = 8.2, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 6.78 (1H, уш. д, J = 8.0, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.01 (1H, уш. д, J = 8.0, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.02 (1H, д, д, J = 8.2, 1.9, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.10 (1H, уш. с, C=CH); 7.25 (1H, д, J = 1.9, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.29 (1H, уш. с, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.43-7.56 (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.07-8.13 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.24 (1H, уш. с, N=CH); 8.79 (1H, уш. с), 8.91(1H, с); 9.83 (1H, уш. с); 11.20 (1H, уш. с, 2 × NH и 2 × OH).

**N-((1Z)-3-(2-(3,4-дигидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (23).** Выход 73.0%, т. пл. 269-272°C, R<sub>f</sub> 0.30. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1640 (СО-амидн.); 3190, 3278 (NH); 3420 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 3.60 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.72 (1H, д, J = 8.1, =CH); 6.74 (1H, д, J = 8.3, =CH); 6.85 (1H, д, д, J = 8.1, 1.8, =CH); 7.01 (1H, д, д, J = 8.3, 1.8, =CH); 7.12 (1H, с, =CH); 7.24 (1H, д, J = 1.8, =CH); 7.28 (1H, д, J = 1.8, =CH); 7.43-7.56 (3H, м, Ph); 8.08-8.14 (2H, м, Ph); 8.19 (1H, уш. с, N=CH); 8.74 (1H, с), 8.90 (2H, уш. с), 9.81 (1H, уш. с) и 11.15 (1H, уш. с, 2 × NH и 3 × OH).

**N-((1Z)-3-(2-(3,4-дигидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-гидрокси-3-этоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (24).** Выход 53.0%, т. пл. 245-248°C, R<sub>f</sub> 0.31. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1645 (СО-амидн.); 3190, 3227 (NH); 3503 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 1.23 (3H, т, J = 7.0, CH<sub>3</sub>); 3.78 (2H, к, J = 7.0, OCH<sub>2</sub>); 6.72 (1H, д, J = 8.1, =CH); 6.75 (1H, д, J = 8.3, =CH); 6.85

(1H, д,д, J = 8.1, 1.8, =CH); 6.99 (1H, д,д, J = 8.3, 1.8, =CH); 7.12 (1H, с, C=CH); 7.22 (1H, д, J = 1.8, =CH); 7.28 (1H, д, J = 1.8, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.43-7.56 (3H, м, Ph); 8.08-8.13 (2H, м, Ph); 8.19 (1H, уш. с, N=CH); 8.76 (1H, уш. с), 8.80 (1H, с), 8.91 (1H, уш. с), 9.80 (1H, уш. с) и 11.16 (1H, уш. с, 2×NH и 3×OH).

**N-((1Z)-3-(2-(5-бром-2-гидроксибензилиден)гидразинил)-1-(3-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (25).** Выход 82.0%, т. пл. 242-245°C, R<sub>f</sub> 0.80. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1665 (СО-амидн.); 3237 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma$ : 6.85 (1H, д, J = 8.7, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.23 (1H, с, C=CH); 7.32 (1H, д,д, J = 8.7, 2.5, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.46-7.58 (4H, м, Ar); 7.62 (1H, т, J = 8.0, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.98-8.05 (3H, м, Ar); 8.14 (1H, д,д,д, J = 8.2, 2.3, 1.0, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.51-8.53 (2H, м), 10.18 (1H, уш. с), 11.41 (1H, с) и 12.09 (1H, уш. с, 2×NH и OH).

**N-((1Z)-3-(2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)гидразинил)-1-(3-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (26).** Выход 88.0%, т. пл. 248-250°C, R<sub>f</sub> 0.60. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1661 (СО-амидн.); 3211 (NH); 3644 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma$ : 3.89 (3H, с, ОСН<sub>3</sub>); 6.79 (1H, д, J = 8.1, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.03 (1H, д,д, J = 8.1, 1.7, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.18 (1H, с, C=CH); 7.34 (1H, д, J = 1.7, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.43-7.55 (3H, м, Ar); 7.60 (1H, т, J = 8.0, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.95-8.04 (3H, м, Ar); 8.11 (1H, д,д,д, J = 8.3, 2.3, 1.0, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.28 (1H, с, N=CH); 8.49 (1H, уш. с, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.99 (1H, уш. с), 10.09 (1H, уш. с) и 11.48 (1H, уш. с, 2×NH и OH).

**4-Бром-N-((1Z)-1-(4-хлорфенил)-3-(2-(4-гидроксибензилиден)гидразинил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (27).** Выход 66.0%, т. пл. 274-277°C, R<sub>f</sub> 0.66. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1661 (СО-амидн.); 3209, 3335 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 6.75-6.80 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.07 (1H, с, C=CH); 7.29-7.34 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.49-7.65 (6H, м, Ar); 7.93-8.00 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br); 8.27 (1H, уш. с, N=CH); 9.48 (1H, с), 9.99 (1H, уш. с) и 11.37 (1H, уш. с, 2×NH и OH).

**4-Бром-N-((1Z)-1-(4-хлорфенил)-3-(2-(3-этокси-4-гидроксибензилиден)гидразинил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (28).** Выход 57.5%, т. пл. 237-239°C, R<sub>f</sub> 0.80. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1676 (СО-амидн.); 3210 (NH); 3425 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma$ : 1.45 (3H, т, J = 6.9, СН<sub>3</sub>); 4.12 (2H, к, J = 6.9, СН<sub>2</sub>); 6.79 (1H, д, J = 8.1, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.03 (1H, уш. д, J = 8.1, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.06 (1H, с, C=CH); 7.28-7.35 (3H, м, Ar); 7.55-7.65 (4H, м, Ar); 7.94-8.00 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br); 8.24 (1H, уш. с, N=CH); 8.83 (1H, уш. с), 10.00 (1H, уш. с) и 11.38 (1H, уш. с, 2×NH и OH).

**Определение антирадикальных свойств.** Кинетику реакций гидразонов **8-28**, а также 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенола, витамина С и галловой кислоты с ДФПГ<sup>•</sup> при 25°C исследовали спектрофотометрически на спектрофотометре "Specord UV-VIS" (Германия) по изменению во времени оптической плотности ДФПГ<sup>•</sup> при 520 нм. Исходные концентрации ДФПГ<sup>•</sup> – 0.025 × 10<sup>-5</sup> моль/л, соединений **8-28** – 1.25 × 10<sup>-5</sup> 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 способом варьированием соотношений ДФПГ\* – исследуемое соединение от 1/1 до 1/0.025, при этом использованы данные измерений через 10 мин после приготовления смеси.

## **N-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ $\alpha,\beta$ -ԴԵՆԻԴՐՈԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ՆԻԴՐԱԶՈՆՆԵՐԻ ՄԻՆՈՒԹՆ ՈՒ ՆԱԿԱՌ-ԱԴԻԿԱԼԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

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

*N-Տեղակալված  $\alpha,\beta$ -դեհիդրոամինաթթուների հիդրազիդները տարբեր պլոններով հետ փոխազդեցությունները իրականացվել է  $\alpha,\beta$ -դեհիդրոամինաթթվային մնացորդ պարունակող հիդրազոնների սինթեզ: ՄՄՌ հետազոտությունների միջոցով որոշվել է, որ սինթեզված միացություններում  $\alpha,\beta$ -դեհիդրոամինաթթվային մնացորդն ունի Z-կոնֆիգուրացիա, իսկ հիդրազոնային մնացորդը հանդես է գալիս անտիրադիկալ և ձևով: Հետազոտվել է սինթեզված միացությունների հակառադիկալային հատկությունը, ելնելով նրանց և 2,2-դիֆենիլ-1-պիրիլհիդրազի կայուն ռադիկալի (ԴՖՊՀ\*) փոխազդեցությունից: Բորր հիդրազոնների համար հաշվարկված են ռեակցիայի առաջնային արագությունը և ԴՖՊՀ\* ռադիկալի կիսաջեզոքացման ժամանակը: Պարզված է, որ հիդրազոնային հատվածում 3,4-դիհիդրօքսիբենզալդեհիդային մնացորդ պարունակող միացությունները ցուցաբերում են համեմատաբար բարձր ընդունակություն մարելու ԴՖՊՀ\* կայուն ռադիկալը: Համեմատաբար բարձր ակտիվությունը օժտված միացությունների համար որոշվել է ԴՖՊՀ\* ռադիկալը 50%-ով մարող կոնցենտրացիան ( $IC_{50\%}$ ): Այս պարամետրով հետազոտվող հիդրազոնները գերազանցում են 2,6-դիտրետ-բուտիլ-4-մեթիլֆենոլին և վիտամին C-ին, սակայն զիջում են գալաթթվին:*

## **SYNTHESIS AND ANTIRADICAL ACTIVITY OF HYDRAZONES OF N – SUBSTITUTED $\alpha,\beta$ -DEHYDROAMINOACIDS**

**V. O. TOPUZYAN<sup>1</sup>, M. M. KHALATYAN<sup>1</sup>, A. A. HOVHANNISYAN<sup>1</sup>,  
A. R. MANVELYAN<sup>1</sup>, H. A. PANOSYAN<sup>1</sup> and L. Kh. GALSTYAN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Scientific Technological Center of Organic  
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia

<sup>2</sup>Yerevan State University

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

E-mail: vtop@web.am

The synthesis of hydrazones containing residue of  $\alpha,\beta$ -dehydroaminoacids has been carried out by interaction of the hydrazides of N – substituted  $\alpha,\beta$ -dehydroaminoacids with different aldehydes. Based on NMR study, it is determined that  $\alpha,\beta$ -dehydroaminoacid residue has Z – configuration, while the hydrazone residue is anti – isomer in the synthesized compounds. The antiradical activity of the synthesized

hydrazones has been investigated under their interaction with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH<sup>•</sup>) stable radical. The primary velocity of the reaction and the time of the semi – deceleration of DPPH<sup>•</sup> radical have been computed for all synthesized hydrazones. It is determined that the compounds containing the residue of 3,4-dihydroxybenzaldehyde demonstrate relatively high inhibitive activity towards DPPH<sup>•</sup> stable radical. The concentration inhibiting DPPH<sup>•</sup> radical by 50 % (IC<sub>50%</sub>) is determined for the compounds which have relatively high antiradical activity. According to this parameter (IC<sub>50%</sub>) the studied hydrazones have higher value of IC<sub>50%</sub> than 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol (DBMP) and vitamin C, while they have less value of IC<sub>50%</sub> than gallic acid.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Топузян В.О., Халатян М.М., Оганесян А.А., Галстян Л.Х., Манвелян А.Р. // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №3, с. 357.
- [2] Morgenstern A.P., Schutig C., Nanta Th.H. // Chem. Commun., 1969, №7, p. 321.
- [3] Рутавичюс А., Валюлене С., Куодис З. // ХГС, 2000, №7, с. 966.
- [4] Molyneux P. // Songklanakarin J.Sci.Technol., 2004, v. 26, p. 211.
- [5] Huang D., Ou B., Prior R.L. // J.Agric.Food Chem., 2005 v. 53, №6, p. 1841.
- [6] Nalepa K., Bekarek V., Slouka J. // J. Prakt. Chem., 1972, v. 314, p. 851.