

# СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *N*-*n*-(ДИМЕТИЛАМИНО)-*N'*-(*n*-ДИМЕТИЛАМИНОБЕНЗИЛИДЕН)-*N,N''*-ДИФЕНИЛБЕНЗОГИДРАЗОНОГИДРАЗИДА

© 2022 г. А. Л. Сталинская<sup>а</sup>, З. Т. Шульгау<sup>б</sup>, Ш. Д. Сергазы<sup>б,\*</sup>,  
А. Е. Гуляев<sup>б</sup>, Д. М. Турдыбеков<sup>с</sup>, К. М. Турдыбеков<sup>д</sup>, И. В. Кулаков<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Тюменский государственный университет, ул. Переконская 15а, Тюмень, 625003 Россия

<sup>б</sup> Республиканское государственное предприятие «Национальный центр биотехнологии»  
Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, Нур-Султан, 010000 Казахстан

<sup>с</sup> Карагандинский технический университет, Караганда, 100010 Казахстан

<sup>д</sup> Карагандинский университет имени Е. А. Букетова, Караганда, 100024 Казахстан

\*e-mail: Shynggys.sergazy@gmail.com

Поступило в Редакцию 13 октября 2021 г.

После доработки 3 декабря 2021 г.

Принято к печати 9 декабря 2021 г.

Трехкомпонентной реакцией 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина, *n*-*N*-диметиламинобензальдегида и фенилгидразина в присутствии КОН в этаноле получен продукт конденсации двух молекул *n*-*N*-диметиламинобензальдегида и фенилгидразина – бис(биарилгидразон). Строение полученного производного доказано данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и рентгеноструктурного анализа. Показано, что производное бисбиарилгидразона обладает высокой антирадикальной и цитопротекторной активностью.

**Ключевые слова:** 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридин, производные 4,5-дигидро-1*H*-пиразола, бис(биарилгидразон), рентгеноструктурный анализ, антирадикальная и цитопротекторная активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X22020020

3,5-Диацетил-2,6-диметилпиридин **1**, получаемый окислением соответствующего 1,4-дигидропиридина [1, 2], является лабораторно доступным и весьма привлекательным синтоном для синтеза различных моно- и биспроизводных. Наличие двух реакционноспособных ацетильных групп позволяет проводить разнообразные химические модификации, включая конденсацию Кляйзена–Шмидта, сложноэфирную конденсацию Кляйзена [3] и т. д., продукты реакции которых можно с успехом и далее использовать в синтетических превращениях, включая синтезы различных гетероциклов. Например, получаемые по реакции Кляйзена–Шмидта халконы [4, 5] являются перспективными синтонами для синтеза различных гетероциклов, в том

числе и производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола [6–11], которые обладают антибактериальными, антитуберкулезными, анальгетическими и другими свойствами.

В работе [12] описан синтез на основе бисазахалонов типа **2** производных 3,5-бис[1-ацетил-5-(4-арил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил]-2,6-диметилпиридина **3** с фенильным, 2-, 3-, 4-хлор- и 2,4-дихлорфенильными, 2-фторфенильным, 4-нитрофенильным заместителями. В работе [13] нами была показана возможность синтеза аналогичных биспроизводных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола **3** с иными заместителями (фурильный, тиофеновый, 4-диметиламинофенильный) (схема 1).

Схема 1.

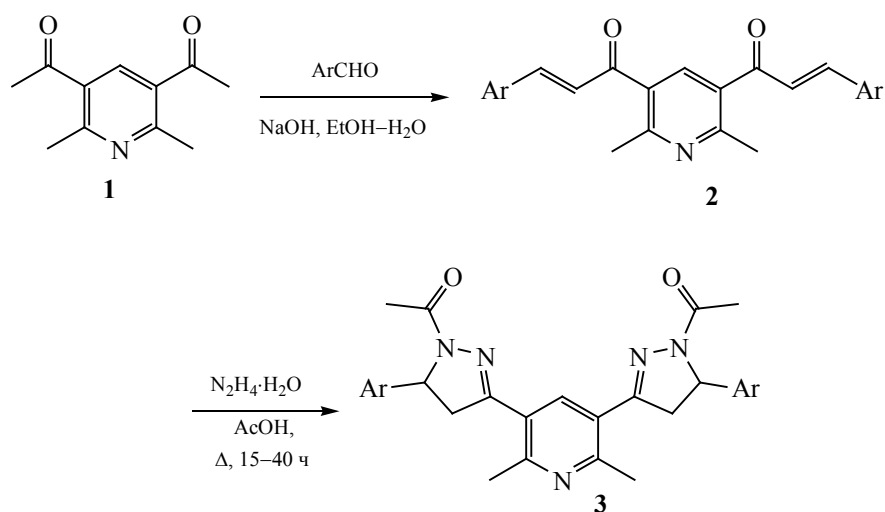
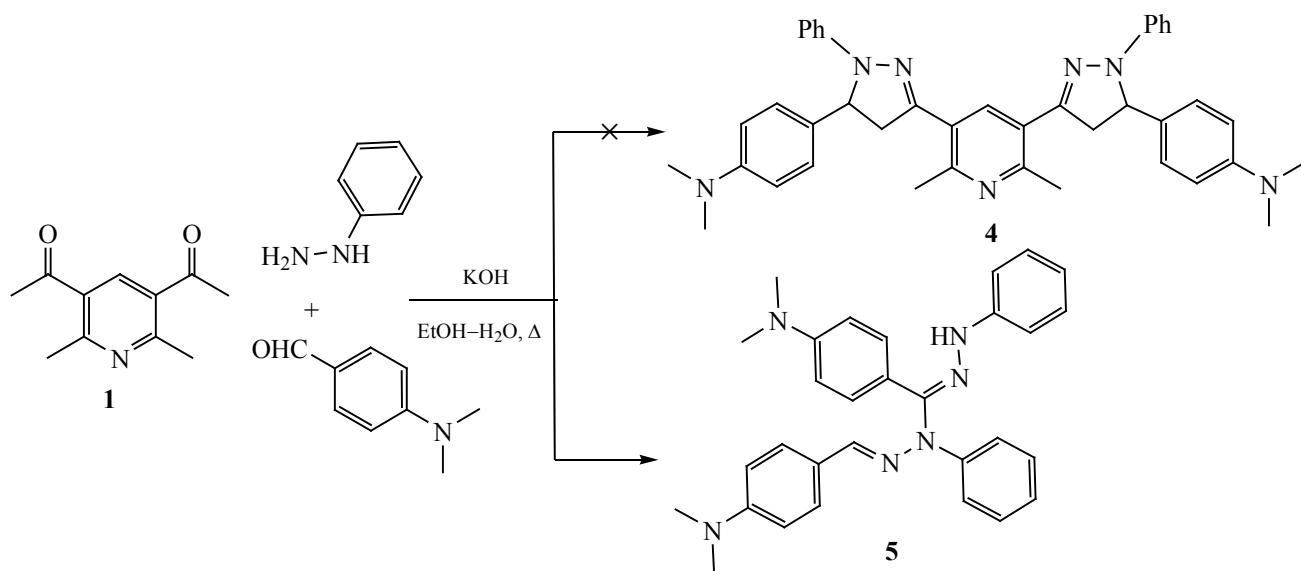


Схема 2.

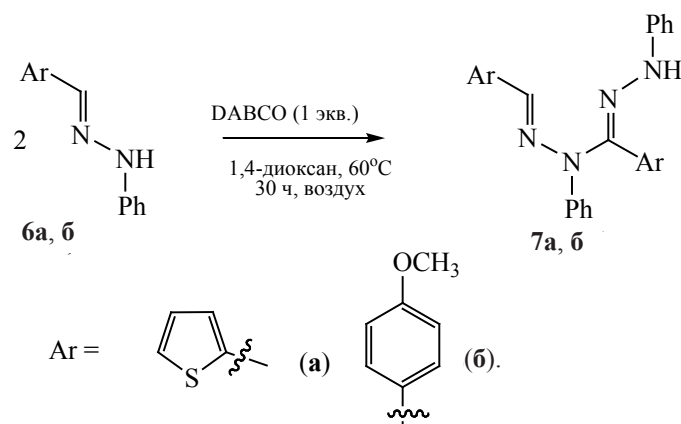


Представляло интерес исследовать на примере 3,5-диацетилпиридина **1** возможность одностадийного синтеза бис(фенилпиразолина) **4** по методике [14] (схема 2). Однако при проведении трехкомпонентной реакции 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина **1**, *n*-N-диметиламинобензальдегида и фенилгидразина в спирто-щелочной среде при кипячении в течение 8–10 ч был выделен с небольшим выходом кристаллический продукт с четкой

температурой плавления. Выделить еще какой-либо продукт не представлялось возможным ввиду сильного осмоления реакционной смеси.

Анализ выделенного продукта реакции с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  показал, что в спектре отсутствуют протоны пиридинового фрагмента, т. е. в состав выделенного продукта он не вошел. Вместо этого в спектре зарегистрированы две пары N-диметильных протонов (два синглета

Схема 3.



по шесть протонов) в области 2.94 и 2.98 м. д. Также обнаружены дублеты 18 неэквивалентных ароматических протонов с близкими КССВ при 6.63 ( $J$  8.2 Гц), 6.68 ( $J$  8.7 Гц), 7.14 ( $J$  8.7 Гц), 7.52 ( $J$  8.70 Гц), 7.56 м. д. ( $J$  7.3 Гц), а также два мультиплета в области 6.82–6.93 и 7.22–7.31 м. д. Оставшиеся два синглета в области 7.38 и 7.91 м. д. принадлежат протонам при двойной связи и NH-группы. Таким образом, анализ спектра ЯМР  $^1\text{H}$  показал, что выделенное соединение **5** является продуктом конденсации двух молекул *n*-N-диметиламинобензальдегида и двух молекул фенилгидразина.

Рентгеноструктурный анализ (рис. 1) позволил установить строение образовавшегося продукта реакции и окончательно подтвердить структуру бис(биарилгидразона) **5**. Установлено, что длины связей и валентные углы в соединении **5** близки к стандартным [15]. Атом  $\text{N}^5$  диметиламинной группы принимает плоско-тригональную конфигурацию (сумма валентных углов  $359.5^\circ$ ), конфигурация атома  $\text{N}^6$  другой диметиламинной группы несколько отличается от идеальной плоско-тригональной (сумма валентных углов  $355.6^\circ$ ). Конфигурация атома  $\text{N}^3$ , соединяющего через связь  $\text{N}^3\text{--C}^1$  две части молекулы **5**, также несколько отклонена от идеальной плоско-тригональной (сумма валентных углов  $357.4^\circ$ ). Разворот других частей структуры **5** по связи  $\text{N}^3\text{--C}^1$  близок к перпендикулярному. Двугранный угол между плоскостями, составленными атомами  $\text{C}^1$ ,  $\text{N}^3$ ,  $\text{N}^4$  и  $\text{C}^{15}$

( $\pm 0.0498 \text{ \AA}$ ) и атомами  $\text{N}^3$ ,  $\text{C}^1$ ,  $\text{N}^1$  и  $\text{C}^2$  ( $\pm 0.0003 \text{ \AA}$ ), составляет  $98.2^\circ$ .

Анализ Кембриджской базы данных кристаллических структур показал, что из аналогичных соединений известны несколько подобных структур типа **7** [16]. В близком по строению соединении **7б** соответствующий двугранный угол равен  $79.1^\circ$ .

В работе [16] показано, что бис(биарилгидразоны) были выделены в качестве интермедиатов при получении целевых производных 1,2,4-триазолов конденсацией двух молекул арилгидразона **6** при  $60^\circ\text{C}$  в диоксане в присутствии DABCO и ацетата меди(II) (схема 3). Там же и приведен механизм реакции, предполагающий присоединение NH-группы одной молекулы арилгидразона **6** по Михаэлю к двойной связи  $\text{C}=\text{N}$  второй молекулы арилгидразона **6** с последующим окислительным дегидрированием кислородом воздуха.

Помимо этого, в литературе описаны и другие примеры бис(биарилгидразонов) [17–22].

Проведение холостого опыта в отсутствие пиридина **1** показало, что конденсация *n*-N-диметиламинобензальдегида и фенилгидразина при кипячении в диоксане в присутствии 1 экв. KOH либо DABCO протекает также с образованием бис(биарилгидразона) **5** с выходом 45%.

Поскольку анализ литературы показал, что арилгидразоны типа **6**, являющиеся структурными аналогами нашего соединения, обладают ярко выраженной антирадикальной активностью [23], для

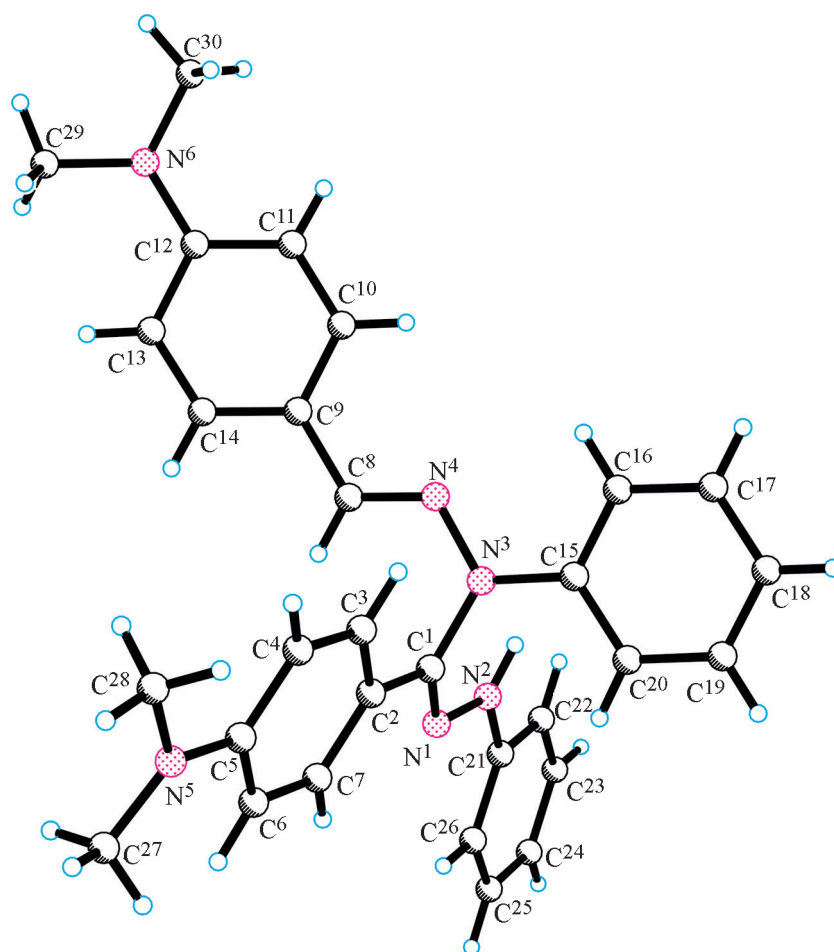


Рис. 1. Общий вид молекулы бис(биарилгидразона) **5** в кристалле.

нас представляло интерес изучение биологических свойств полученного производного **5**, а именно исследование антирадикальной и цитопротекторной активности.

Антирадикальное действие соединения **5** оценивали в отношении к радикалу 2,2-дифенил-1-пикрилгидразида (DPPH•) [24]. В качестве препарата сравнения использовали вещество с

Таблица 1. Значения оптической плотности раствора 100 мкМ. DPPH-радикала после 10-минутной инкубации с соединением **5** при различных концентрациях

| Концентрация соединения <b>5</b> в реакционной смеси, мкМ. | Оптическая плотность |
|--|----------------------|
| 50   | 0.062                |
| 40   | 0.090                |
| 30   | 0.097                |
| 20   | 0.287                |
| 10   | 0.535                |
| 5  | 0.804                |
| 2.5  | 0.918                |
| Контроль (раствор DPPH• без испытуемого образца)           | 1.031                |

**Таблица 2.** Значения оптической плотности раствора 100 мкМ. DPPH-радикала после 10-минутной инкубации с аскорбиновой кислотой при различных концентрациях

| Концентрация аскорбиновой кислоты в реакционной смеси, мкМ. | Оптическая плотность |
|---|----------------------|
| 50  | 0.029                |
| 25  | 0.418                |
| 20  | 0.510                |
| 15  | 0.635                |
| 10  | 0.694                |
| 5   | 0.791                |
| 2.5   | 0.865                |
| Контроль (раствор DPPH• без испытуемого образца)            | 1.028                |

**Таблица 3.** Влияние бис(биарилгидразона) **5** на жизнеспособность изолированных клеток MCF-7 в МТТ-тесте

| Исследуемый образец | Оптическая плотность |                  | $\Delta(A_{570} - A_{690})$ | Живые клетки, % |
|---------------------|----------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|
|                     | $\lambda$ 570 нм     | $\lambda$ 690 нм |                             |                 |
| Соединение <b>5</b> | 1.761                | 0.991            | 0.770                       | 458             |
| Контроль            | 0.363                | 0.194            | 0.168                       | 100             |

**Таблица 4.** Влияние бис(биарилгидразона) **5** на жизнеспособность изолированных клеток в тесте с нейтральным красным

| Исследуемый образец | Оптическая плотность |                  | $\Delta(A_{540} - A_{690})$ | Живые клетки, % |
|---------------------|----------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|
|                     | $\lambda$ 540 нм     | $\lambda$ 690 нм |                             |                 |
| Соединение <b>5</b> | 0.198                | 0.624            | 0.074                       | 391             |
| Контроль            | 0.097                | 0.078            | 0.019                       | 100             |

известными антирадикальными свойствами – аскорбиновую кислоту. На основании полученных данных (табл. 1) была построена калибровочная кривая, с помощью которой определили концентрацию бис(биарилгидразона) **5**, способную на 50% снижать оптическую плотность 100 мкМ. раствора DPPH-радикала. Для соединения **5** величина  $IC_{50}(DPPH)$  оказалась равной 11.0 мкМ. Для аскорбиновой кислоты значение  $IC_{50}(DPPH)$  оказалось равным 19.9 мкМ. (табл. 2).

Для многих соединений-антиоксидантов прослеживается прямая корреляция между наличием антиоксидантной активности и цитопротекторной активностью. В связи с этим было решено также изучить цитопротекторную активность соединения **5**, которую мы оценивали методом *in vitro* в

МТТ-тесте на клеточной линии рака молочной железы MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) [25]. Результаты исследования изменения жизнеспособности клеток MCF-7 в условиях *in vitro* под влиянием исследуемого соединения **5** в МТТ-тесте приведены в табл. 3. В таблице представлены показатели жизнеспособности клеток в % относительно взятой за 100% жизнеспособности клеток линии MCF-7 в контроле (клетки без добавления исследуемого соединения).

При инкубации клеток с соединением **5** выявлена его способность повышать жизнеспособность клеток линии MCF-7 до 458%, т. е. выживаемость клеток повысилась почти в 4.5 раза по сравнению с контролем.

Аналогичный эксперимент по исследованию цитопротекторной активности соединения **5** на жизнеспособность клеток MCF-7 в условиях *in vitro* был проведен также и в тесте с нейтральным красным [26]. В табл. 4 представлены показатели жизнеспособности клеток в %, относительно взятой за 100% жизнеспособности клеток линии MCF-7 в контроле (клетки без добавления исследуемого соединения).

Таким образом, нами установлено, что полученный *N-n*-(диметиламино)-*N'*-(*n*-диметиламинобензилиден)-*N,N''*-дифенилбензогидразоногидразид в тесте антирадикальной активности по отношению к радикалу DPPH превосходит по своей активности эталонный антиоксидант – аскорбиновую кислоту. Установлено также, что данное соединение обладает выраженной цитопротекторной активностью, способствуя лучшей выживаемости клеток линии MCF-7, определенной в МТТ-тесте и в тесте с нейтральным красным. Полученные результаты дают нам основания предполагать наличие высокого цитопротекторного потенциала у *N-n*-(диметиламино)-*N'*-(*n*-диметиламинобензилиден)-*N,N''*-дифенилбензогидразоногидразида.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Jeol JNM-ECA 400 (400 и 100 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектр получен на хроматографе Agilent 1260 Infinity II сопряженным с масс-спектрометром высокого разрешения Agilent 6545 LC/Q-TOF с источником ионизации Dual AJS ESI, работающим в режиме регистрации положительных ионов. Температуру плавления определяли на приборе Stuart<sup>TM</sup> Digital Melting Point Apparatus, SMP10 Model.

Рентгеноструктурное исследование бис(бисарилгидразона) **5** проведено на дифрактометре Xcalibur Ruby (Oxford Diffraction) ( $\text{CuK}\alpha$ , графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $3.63 < \theta < 68.19^\circ$ ) при 293 К. Всего снято 5569 отражений, в том числе 3423 независимых ( $R_{\text{int}}$  0.0395). Кристаллы моноклинные,  $a$  15.8496(7),  $b$  12.1446(4),  $c$  15.2222(6) Å,  $\beta$  112.009(5)°,  $V$  2716.5(2) Å<sup>3</sup>,  $Z$  4 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6$ ), пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $d_{\text{выч}}$  1.160 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  0.553 мм<sup>-1</sup>. Обработку исходного массива измеренных интенсивностей и учет по-

глощения проводили по программе CrysAlisPro ( $T_{\text{min}}$  0.868,  $T_{\text{max}}$  1.000) [27]. Структура расшифрована прямым методом. Позиции неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении полноматричным МНК. Атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения и их позиции уточняли в изотропном приближении с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами (модель *наездника*). В расчетах использовано 3423 отражений независимых отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$ , число уточняемых параметров 334. Окончательные факторы расходимости:  $R_1$  0.0540,  $wR_2$  0.1353 [по отражениям с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $R_1$  0.0921,  $wR_2$  0.1624 (по всем отражениям). Структура расшифрована и уточнена по с использованием программ SHELXS [28] и SHELXL-2018/3 [29]. Данные РСА депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных (CCDC 2120361).

***N-n*-(Диметиламино)-*N'*-(*n*-диметиламинобензилиден)-*N,N''*-дифенилбензогидразоногидразид (**5**).** К раствору 0.19 г (1 ммоль) 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина **1**, 0.33 г (2 ммоль) *n*-диметиламинобензальдегида и 0.32 г (2 ммоль) фенилгидразина гидрохлорида в 20 мл этанола добавляли раствор 0.25 г (2 ммоль) КОН в 2 мл воды. Полученную смесь кипятили 8–10 ч. Осадок отфильтровывали, промывали спиртом и сушили на воздухе. После перекристаллизации из смеси метилен хлористый–петролейный эфир получили 0.18 г (38%) светло-коричневых игольчатых кристаллов, т. пл. 203–205°C. ИК спектр (КВг),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3306 (N–H), 3027–2802 [ $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.94 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.98 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 6.63 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.2), 6.68 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.7), 6.82–6.93 м (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.14 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.7), 7.22–7.31 м (6H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.38 с (1H, =CH), 7.52 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.7), 7.56 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  7.3), 7.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 40.38 ( $\text{CH}_3$ ), 40.48 ( $\text{CH}_3$ ), 112.11, 112.31, 113.30, 114.37, 119.99, 120.19, 120.81, 123.68, 127.61, 128.14, 129.29, 129.49, 133.51 (N–C=N), 139.46 (C–N), 144.25 (C–NH), 144.61 (Ar–C=N), 150.67 [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\underline{\text{C}}$ ], 151.07 [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\underline{\text{C}}$ ]. Найдено, %: C 75.41; H 6.96; N 17.79.  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6$ . Вычислено, %: C 75.60; H 6.77; N 17.63. Масс-спектр,  $m/z$ : 477.2326 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (вычислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6^+$ ): 476.2688 [ $M$ ]<sup>+</sup>.



Антирадикальное действие образцов исследовали в отношении радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH•) по методике [24]. Цитопротекторные свойства соединения **5** исследовали на клеточной культуре MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) – эпителиоподобная клеточная линия, полученная из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека. Клетки выращивали в среде DMEM с добавлением 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамина, 1%-ного гентамицина при 37°C в атмосфере CO<sub>2</sub> (5%). Через 48 ч клетки сеяли в 96-луночный планшет в количестве 100 мкл клеточной суспензии на лунку (10<sup>4</sup> клетки в каждой лунке), помещали в CO<sub>2</sub>-инкубатор. К культуре клеток добавляли тестируемые соединения. 1 мг исследуемого образца растворяли в 1 мл ДМСО. 10 мкл растворенной субстанции добавляли в 100 мкл питательной среды с клетками линии MCF-7. В качестве контроля служили клетки в питательной среде без добавления исследуемых соединений. Клетки инкубировали в течение 24 ч в среде, содержащей исследуемые вещества. Для каждого эксперимента проведены четыре повторности. После инкубации клеток с исследуемыми объектами определяли их жизнеспособность в МТТ-тесте, используя наборы *In Vitro Toxicology Assay Kit*, МТТ based (Sigma) и *In Vitro Toxicology Assay Kit*, Neutral Red based. Степень цитотоксичности рассчитана по следующей формуле: уровень подавления (%) =  $(1 - A_t/A_c) \times 100$ , где  $A_t$  и  $A_c$  были значениями оптической плотности в лунках с исследуемыми веществами и контрольной лунке, соответственно.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сталинская Алена Леонидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-074X>

Шульгау Зарина Токтамысовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-0816>

Сергазы Шынгыс Даулетханулы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6030-620X>

Кулаков Иван Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5772-2096>

Гуляев Александр Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5098-4675>

Турдыбеков Дастан Мухтарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0245-022X>

Турдыбеков Кобланды Муборякович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-0919>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектрофотометрические исследования проведены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Рациональное природопользование и физико-химические исследования» Тюменского государственного университета.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант «Определение цитопротекторного потенциала у фармакологически активных соединений с ранее установленной высокой антиоксидантной активностью», ИРН AP09562310).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Palecek J., Vondra K., Kuthan J.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1969. Vol. 34. P. 2991.
2. *Құлаков И.В., Карбаинова А.А., Шульгау З.Т., Сеилханов Т.М., Гатиллов Ю.В., Фисюк А.С.* // ХГС. 2017. Т. 53. № 10. С. 1094; *Kulakov I.V., Karbainova A.A., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M., Gatilov Y.V., Fisyuk A.S.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. N. 10. P. 1094. doi 10.1007/s10593-017-2178-6
3. *Pi Y., Wang D.-J., Liu H., Hu Y.-J., Wei X.-H., Zheng J.* // Spectrochim. Acta (A). 2014. Vol. 131. P. 209. doi 10.1016/j.saa.2014.04.078
4. *Kozmik V., Lhotak P., Odlerova Z., Palecek J.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1998. Vol. 63. N 5. P. 698. doi 10.1135/cccc19980698
5. *Lhotak P., Kurfuerst A.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1992. Vol. 57. N 9. P. 1937. doi 10.1135/cccc19921937
6. *Десенко С.М., Орлов В.Д.* Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. Харьков: Фолио, 1998. 148 с.
7. *Chebanov V.A., Desenko S.M., Gurley T.W.* Azaheterocycles Based on  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyls. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. 210 p.
8. *Abdel-Latif N. A., Sabry N.M., Mohamed A.M., Abdulla M.M.* // Monatsh. Chem. 2007. Vol. 138. N 7. P. 715. doi 10.1007/s00706-007-0656-8
9. *Stalinskaya A.L., Weber D.F., Seilkhanov T.M., Kulakov I.V.* // Monatsh. Chem. 2021. Vol. 152. N 3. P. 337. doi 10.1007/s00706-021-02751-5
10. *Lone I.H., Khan K.Z., Fozdar B.I.* // Med. Chem. Res. 2014. Vol. 23. N 1. P. 363. doi 10.1007/s00044-013-0643-z

11. Sowmya P.V., Poopathy B., Revanasiddappa B.C., Vijayakumar M., Nikil P., Kumar V. // *Res. Chem. Intermed.* 2017. Vol. 43. N 12. P. 7399. doi 10.1007/s11164-017-3083-4
12. Zhang J., Zhang M., Cao W., Song L., Qian Q., Tan J. // *Heteroatom Chem.* 2009. Vol. 20. N 3. P. 123. doi 10.1002/hc.20522
13. Олеицук А.Л., Карбаинова А.А., Криворучко Т.Н., Шульгау З.Т., Сеилханов Т.М., Кулаков И.В. // *ХГС.* 2019. Т. 55. № 1. С. 47; Oleshchuk A.L., Karbainova A.A., Krivoruchko T.N., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M., Kulakov I.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55. N 1. P. 47. doi 10.1007/s10593-019-02417-5
14. Красовицкий Б.М., Афанасиади Л.М. *Препаративная химия органических люминофоров.* Харьков: Фолио, 1997. С. 117.
15. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* 1987. P. S1. doi 10.1039/p298700000s1
16. Guru M.M., Punniyamurthy T. // *J. Org. Chem.* 2012. Vol. 77. N 11. P. 5063. doi 10.1021/jo300592t
17. Milligan T.W., Minor B.C. // *J. Org. Chem.* 1962. Vol. 27. N 12. P. 4663. doi 10.1021/jo01059a517
18. Barton D.H.R., Ducker J.W., Lord W.A., Magnus P.D. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1976. Vol. 1. P. 38. doi 10.1039/P19760000038
19. Великородов А.В. // *ЖОрХ.* 2004. Т. 40. Вып. 10. С. 1539; Velikorodov A.V. // *Russ. J. Org. Chem.* 2004. Vol. 40. N 10. P. 1490. doi 10.1007/s11178-005-0047-8
20. Бузыкин Б.И., Газетдинова Н.Г. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1980. Т. 7. С. 1616; Buzykin B.I., Gazetdinova N.G. // *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.* 1980. Vol. 29. N 7. P. 1159.
21. Жмурова И.Н., Юрченко Р.И. // *ЖОХ.* 1977. Т. 47. С. 1010; Zhmurova I.N., Yurchenko R.I. // *J. Gen. Chem.* 1977. Vol. 47. P. 927.
22. Woodward R.B., Wintner C. // *Tetrahedron Lett.* 1969. Vol. 10. N 32. P. 2697. doi 10.1016/S0040-4039(01)88246-0
23. Hegarty A.F., Kearney J.A., Scott F.L. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* 1973. Vol. 10. P. 1422. doi 10.1039/P29730001422
24. Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C. // *Lebensm. Wiss. Technol.* 1995. Vol. 28. P. 25. doi 10.1016/S0023-6438(95)80008-5
25. Sergazy Sh., Gulyayev A., Amangeldiyeva A., Nurgozhina A., Nurgazyev M., Shulgau Z., Chulenbayeva L., Khassenbekova Z., Kushugulova A., Aljofan M. // *Front. Pharmacol.* 2021. Vol. 12. Article 687763. doi 10.3389/fphar.2021.687763
26. Bacanlı M., Anlar H.G., Basaran A.A., Basaran N. // *Turk. J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 14. N 2. P. 95. doi 10.4274/tjps.07078
27. CrysAlisPro. Yarnton, Oxfordshire, England: Agilent Technologies Ltd., 2014.
28. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
29. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

## Synthesis, Structure and Biological Activity of *N*-*p*-(Dimethylamino)-*N'*-(*p*-dimethylaminobenzylidene)- *N,N''*-diphenylbenzohydrazonohydrazide

A. L. Stalinskaya<sup>a</sup>, Z. T. Shulgau<sup>b</sup>, Sh. D. Sergazy<sup>b,\*</sup>, A. E. Gulyaev<sup>b</sup>, D. M. Turdybekov<sup>c</sup>,  
K. M. Turdybekov<sup>d</sup>, and I. V. Kulakov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Tyumen State University, Tyumen, 625003 Russia

<sup>b</sup> Republican State Enterprise "National Center for Biotechnology" of the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, 010000 Kazakhstan

<sup>c</sup> Karaganda Technical University, Karaganda, 100010 Kazakhstan

<sup>d</sup> E.A. Buketov Karaganda University, Karaganda, 100024 Kazakhstan

\*e-mail: Shynggys.sergazy@gmail.com

Received October 13, 2021; revised December 3, 2021; accepted December 9, 2021

A three-component reaction of 3,5-diacetyl-2,6-dimethylpyridine, *p*-*N*-dimethylaminobenzaldehyde and phenylhydrazine in the presence of KOH in ethanol gave the condensation product of two *p*-*N*-dimethylaminobenzaldehyde and phenylhydrazine molecules, namely bis(biarylhydrazone). Structure of the obtained derivative was proved by the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis data. It was shown that the bis(biarylhydrazone) derivative has high antiradical and cytoprotective activity.

**Keywords:** 3,5-diacetyl-2,6-dimethylpyridine, 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole derivatives, bis(biarylhydrazone), X-ray diffraction analysis, antiradical and cytoprotective activity