

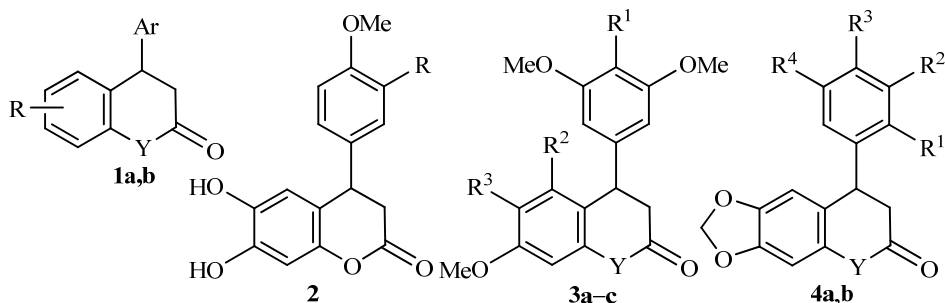
И. Мнериня¹, А. Стикуте¹, М. Юре^{1*}

**СИНТЕЗ И АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА
4-АРИЛ-3,4-ДИГИДРОХИНОЛИН-2(1H)-ОНОВ –
АЗА-АНАЛОГОВ НЕОФЛАВОНОИДОВ**

Предложен удобный одnoreакторный метод синтеза 4-арил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-онон из моноанилидов малоновой кислоты и ароматических альдегидов. Проверена антирадикальная активность (тесты ингибирования 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила и гальвиноксила) синтезированных 4-арил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-онон. Установлено, что наиболее высокую антирадикальную активность проявляют производные сиреневого альдегида; активность остальных соединений средняя или низкая, а в тесте ингибирования 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила сравнима или выше, чем у широко применяемого антиоксиданта ионола.

Ключевые слова: антиоксидант, 4-арил-3,4-дигидрокарбостирил, 4-арил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он, 4-арил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин, моноанилид арилиденмалоновой кислоты, моноанилид малоновой кислоты, антирадикальная активность, гидроарилрование.

4-Арил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-оны **1a** являются аза-аналогами неофлаванонов 4-арил-3,4-дигидрокумаринов **1b**. Будучи гибридами изофлаванонов и кумаринов, 4-арил-3,4-дигидрокумарины **1b** проявляют различную биологическую активность [1], в том числе антиоксидантное [2–5] и противоопухолевое действие [2, 4–7]. Такая активность характерна 4-арил-3,4-дигидрокумаринам, которые подобны антиоксиданту эскулетину или содержат фрагмент пирокатехина, например, как соединения **2** [2], **3b** [7], **3c** и **4b** [6]. 4-Арил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-оны **1a** наиболее известны своим противоопухолевым действием [7–10], например, соединение **3a** [7] и производные **4a** [6, 8, 10]. Исследовалось также антиконвульсантное [11] и антипсихотическое [12] действие соединений **1a**. 4-Арил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-оны **1a** привлекли наше внимание как потенциальные антиоксиданты, поскольку их можно считать циклическими аналогами авенантрамидов [13], однако антирадикальная активность этих соединений до сих пор не изучалась.



1a Y = NH, **b** Y = O; **3a** Y = NH, R¹ = OH, R² = R³ = OMe; **b** Y = O, R¹ = R² = OMe, R³ = H; **c** Y = O, R¹ = OMe, R² = R³ = H; **4a** Y = NH, **b** Y = O

Чаще всего 4-арил-3,4-дигидрохиолин-2(1*H*)-оны **1a** получают гидроарилацией – внутримолекулярной циклизацией анилидов коричной кислоты в присутствии различных кислот Льюиса или протонных кислот (AlCl₃ [14], ZrO₂/SO₄²⁻, цеолитов [15], иодводородной и бромводородной [16], полифосфорной [17], концентрированной серной [18], трифторуксусной [19], трифторметансульфоновой [20] кислот, P₂O₅/CH₃SO₃H [21]). Аналогичная циклизация, катализируемая AlCl₃, осуществлена также с анилидами 2-цианокоричной кислоты; последующим кислотным гидролизом цианогруппы и декарбокисированием были получены 3-незамещённые-4-фенил-3,4-дигидрокарбостирилы [22].

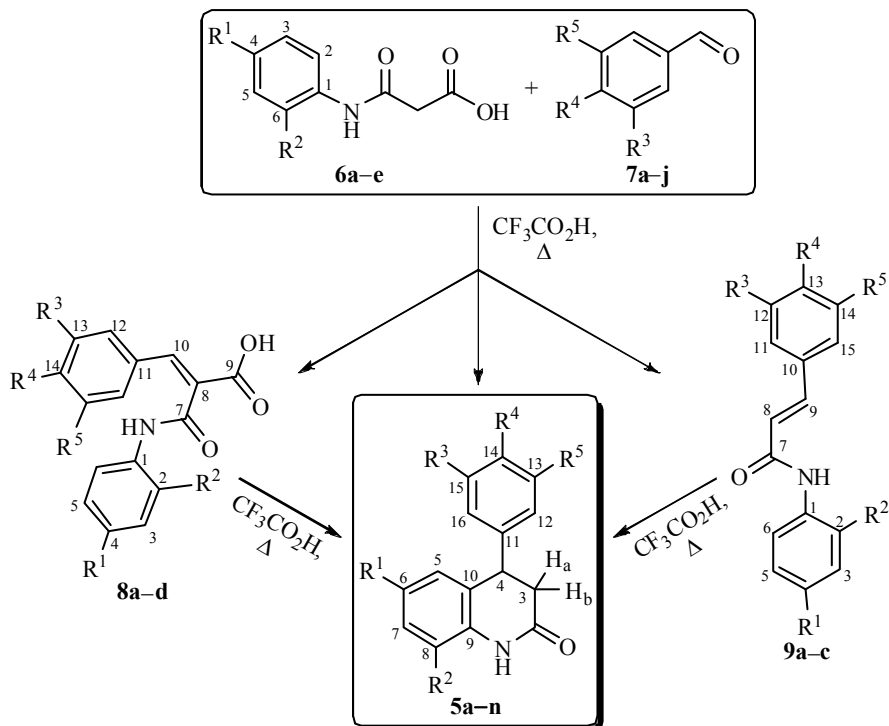
Недостатком вышеописанного классического метода синтеза соединений **1a** является деарилация и образование 4-незамещённых хиолин-2(1*H*)-онов, если реакцию проводят при высокой температуре в полифосфорной кислоте [23, 24] или с AlCl₃ [24–26]; этому способствует наличие электронодонорных заместителей в *para*-положении фенильной группы [23]. При проведении реакции в присутствии P₂O₅/MeSO₃H наряду с циклизацией происходит сульфонирование фенильного кольца с образованием побочного продукта [21].

В поиске новых путей синтеза 4-арил-3,4-дигидрохиолин-2(1*H*)-онов мы разработали одnoreакторный метод получения соединений **5a–n** этого ряда, основанный на конденсации моноанилидов малоновой кислоты **6a–e** с ароматическими альдегидами **7a–e**, с последующим декарбокисированием и гидроарилацией продуктов конденсации. Эти три реакции можно реализовать кипячением реагентов в трифторуксусной кислоте. Промежуточными продуктами процесса являются моноанилиды арилен-малоновой кислоты и анилиды коричной кислоты, о чём свидетельствует образование соединений **8** и **9** в продуктах реакции в некоторых далее рассмотренных случаях. Реакция ароматических альдегидов с моноанилидами малоновой кислоты в литературе представлена широко [27]: нагревание в присутствии оснований (чаще всего пиридина) даёт анилиды коричной кислоты, тогда как нагревание реагентов без катализатора – моноанилиды арилен-малоновой кислоты; мы впервые провели эту реакцию в кислой среде.

Реакция успешно протекает с различными моноанилидами малоновой кислоты и бензальдегидами, содержащими электронодонорные заместители, – ванилином (**7a**), изованилином (**7e**), сиреневым альдегидом (**7d**), 4-метокси- (**7b**) и 3,4-диметоксибензальдегидом (**7c**); выходы продуктов **5a–n** в некоторых случаях были относительно высокими (выше 70%), иногда средними (табл. 1). Однако в реакционной смеси ванилина (**7a**) и анилидов **6**, содержащих электроноакцепторные группы (*meta*-карбоксо или *meta*-нитро), образование 4-арил-3,4-дигидрохиолин-2(1*H*)-онов **5**, а также соединений **8** и **9** не наблюдалось даже через 20 ч. Наши результаты согласуются с литературными данными относительно циклизации анилидов коричной кислоты: как известно, электронные эффекты заместителей в анилиновом кольце мало влияют на циклизацию, но лучше эта реакция протекает с соединениями, содержащими электронодонорные заместители [17, 19, 21, 28], хотя в трифторметансульфоновой кислоте осуществлена даже циклизация полифторированных анилидов [26].

В литературе [19, 23, 29] отмечено, что циклизация анилидов коричной кислоты лучше протекает с соединениями, содержащими электронодонорные заместители в бензольном кольце фрагмента ArCH=CH. Мы выяснили, что взаимодействие моноанилидов малоновой кислоты **6** с ароматическими альде-

Синтез 4-арил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-онов 5 и соединений 8



7i, j, 9a, b $\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$; 7i, 9a $\text{R}^4 = \text{NMe}_2$; 7j, 9b $\text{R}^4 = \text{NEt}_2$;
 8d, 9c $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{OH}$; 9a, b $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$

Моно-анилид	R^1	R^2	Альдегид	R^3	R^4	R^5	Время реакции, ч	Продукт	Т. пл.*, °C	Выход, %
6c	OMe	H	7a	OMe	OH	H	32	5a	211–212	62
6c	OMe	H	7b	H	OMe	H	34	5b	149–151	64
6c	OMe	H	7c	OMe	OMe	H	19.5	5c	133–135	17
6c	OMe	H	7d	OMe	OH	OMe	23	5d	269–271	56
6c	OMe	H	7e	OH	OMe	H	21.5	5e	221–222	65
6d	H	OMe	7a	OMe	OH	H	22	5f	98–100	70
6b	Br	H	7a	OMe	OH	H	32	5g	230–231	72
6a	H	H	7a	OMe	OH	H	24	5h	184–188	73
6a	H	H	7e	OH	OMe	H	47	5i	207–208	71
6d	H	OMe	7d	OMe	OH	OMe	24	5j	100–102	58
6a	H	H	7d	OMe	OH	OMe	32.5	5k	209–210	48
6e	OH	H	7a	OMe	OH	H	23.5	5l	255–257	51
6b	Br	H	7d	OMe	OH	OMe	26.5	5m	292–293	60
6e	OH	H	7d	OMe	OH	OMe	23.5	5n	271–272	47
6c	OMe	H	7f	H	NO_2	H	15.5	8a	205–206	73
6c	OMe	H	7g	Br	H	H	18.5	8b	200–201	36
6c	OMe	H	7h	H	Cl	H	28	8c	200–201	39

* Соединения 5a–c, e–n перекристаллизованы из смеси EtOH–H₂O, 1:1, соединения 5d, 8a–c – из EtOH.

гидами протекает аналогично: реакция соединения **6c** с бензальдегидами, содержащими электроноакцепторные группы (соединения **7f–h**), дала только продукты конденсации – (2*E*)-3-арил-2-арилкарбамоилпроп-2-еновые кислоты **8a–c**. В то же время с 4-диалкиламинобензальдегидами **7i,j**, судя по данным спектра ЯМР ¹H, мы получили лишь смесь анилидов коричной кислоты **9a** или **9b** и соответствующих хинолин-2(1*H*)-онов, в которой количество последних не превышало 10–20% (эти соединения не были выделены). В случае *n*-гидроксibenзальдегида и моноанилида малоновой кислоты **6c** реакционная смесь после 20 ч содержала, судя по спектру ЯМР ¹H, всего несколько процентов соответствующего 3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она. Подобная инертность отмечена в случае анилида 4-гидроксикоричной кислоты [23]; единственный описанный в литературе пример синтеза 4-(4-гидроксифенил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она осуществлён катализируемой родием реакцией сложного эфира 3-(2-бензиламинофенил)проп-2-еновой кислоты с 4-гидроксифенилборной кислотой [30]. Неудачи в случае бензальдегидов, имеющих в *para*-положении гидрокси- и диалкиламиногруппы, очевидно, связаны с протонированием заместителей в трифторуксусной кислоте и превращением их в электроноакцепторные группы.

Лимитирующей стадией реакции в описанном методе является конденсация моноанилида малоновой кислоты **6** с альдегидом **7**. Об этом свидетельствует тот факт, что, по данным спектра ЯМР ¹H, полная конверсия соединения **8d** в 3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он **5a** при кипячении в трифторуксусной кислоте протекает в 4 раза быстрее, чем в случае реакции соединения **6c** с ванилином (**7a**). Циклизацию и декарбоксилирование моноанилида 2-арилиденмалоновой кислоты **8d** можно осуществить даже при комнатной температуре – в спектре ЯМР ¹H после 20 ч мы идентифицировали сигналы соединения **5a**, но увеличение продолжительности реакции до 9 суток привело к полной конверсии соединения **8d** в 3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он **5a**.

Предполагают, что циклизация анилидов коричной кислоты в присутствии кислот Льюиса протекает с протонированием карбонильной группы [19, 23, 28] или с образованием суперэлектрофильных дикатионов [25]; протеканию реакции способствует наличие двух карбонильных групп в положениях 1 и 3 (как в случае 2-арилиденпроизводного сложного эфира моноанилида малоновой кислоты [31]). Однако сравнение реакционной способности моноанилида арилиденмалоновой кислоты **8d** и анилида **9c** показало, что циклизация последнего протекает значительно легче: с помощью спектроскопии ЯМР ¹H мы констатировали, что после 2.5 ч кипячения исходных соединений в трифторуксусной кислоте реакционная смесь содержит в первом случае 60–62% 3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она **5a**, а во втором случае – только продукт **5a**.

4-Арил-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-оны являются аза-аналогами неофлавоноидов 4-арил-3,4-дигидрокумаринов, многие из которых проявляют антиоксидантную активность [3, 4]. Мы исследовали антирадикальные свойства синтезированных нами соединений **5a–n**, используя два свободных радикала – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (ДФПГ) и гальвиноксил (ГО). Установлено, что 4-арил-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-оны **5a–n** проявляют довольно низкую антирадикальную активность в обоих тестах. В случае ДФПГ антирадикальная активность большинства соединений не превышала 40%, что примерно втрое ниже, чем у аналогичных анилидов коричной

кислоты. В случае гальвиноксидила антирадикальная активность большей части соединений была ниже 15%. Хорошие результаты были получены только с производными сиреневого альдегида – хинолинонами **5d,j,k,m,n**; интересно, что, в отличие от анилидов коричной кислоты, в случае хинолинонов **5a,f-h,l** и **5e,i** – производных ванилина или изованилина, существенных изменений антирадикальной активности не наблюдалось (табл. 2). В случае ДФПГ активность большинства хинолин-2-онов **5** была сравнима или даже выше, чем у широко применяемого антиоксиданта ионола.

Для выяснения механизма действия хинолинонов **5a-n** как антиоксидантов, мы изучили кинетику взаимодействия соединения **5a** и свободного радикала ДФПГ в присутствии уксусной кислоты, пиридина, а также без этих добавок. Так как ни одна из добавок существенно не изменила скорость реакции ДФПГ и хинолинона **5a**, вероятнее всего реакция протекает по механизму переноса атома водорода [32]. Поскольку этот механизм доминирует в случае триглицеридов, соединения **5a,d** мы проверили в экспериментах стабилизации метиловых эфиров рапсового масла (90 мкмоль соединения **5a,d** на 100 г триглицеридов); судя по измерениям перекисного числа, окислительная стабильность сложных эфиров не улучшалась.

Т а б л и ц а 2

Антирадикальная активность 4-арил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-онов **5a-n***

Соединение	Тест ингибирования ДФПГ		Тест ингибирования ГО	
	Ингибирование, %**	IC ₅₀ , мкМ***	Ингибирование, %**	IC ₅₀ , мкМ***
5a	20.1 ± 0.9	> 130	16.1 ± 1.5	572.8 ± 53.2
5b	0.4 ± 0.3	–	1.4 ± 0.1	–
5c	32.3 ± 0.8	– ^{4*}	3.5 ± 0.0	–
5d	92.7 ± 1.6	26.6 ± 1.0	55.9 ± 3.0	72.3 ± 2.2
5e	42.5 ± 5.3	139.9 ± 31.2	3.8 ± 2.1	> 1125
5f	39.1 ± 1.0	151.8 ± 4.6	15.7 ± 0.8	506.8 ± 56.0
5g	37.3 ± 1.4	177.9 ± 31.2	11.6 ± 0.1	696.5 ± 2.1
5h	38.1 ± 0.1	146.6 ± 1.1	12.5 ± 0.7	456.8 ± 15.5
5i	50.6 ± 0.3	97.6 ± 1.1	6.3 ± 0.4	1120.0 ± 17.3
5j	80.3 ± 0.4	37.1 ± 0.9	36.7 ± 4.6	150.6 ± 38.8
5k	83.4 ± 1.0	31.5 ± 0.3	46.1 ± 3.9	110.3 ± 11.2
5l	59.9 ± 0.6	67.0 ± 0.5	16.2 ± 1.0	343.5 ± 26.7
5m	81.6 ± 1.1	34.6 ± 2.7	35.5 ± 0.1	114.1 ± 6.0
5n	85.5 ± 0.1	28.1 ± 0.9	42.4 ± 1.3	80.9 ± 9.2
Ионол	37.8 ± 2.6 [33]	–	58.7 ± 1.2 [33]	–

* Результаты приведены как среднее значение со стандартным отклонением двух независимых экспериментов. В рамках каждого эксперимента измерения произведены три раза.

** Ингибирование свободного радикала ДФПГ или ГО при молярном соотношении радикала и соединения **5** 1:1.

*** Концентрация соединения **5**, необходимая для ингибирования 50% свободного радикала ДФПГ или ГО (начальная концентрация радикала 100 мкМ).

^{4*} В изученном диапазоне концентраций (35–225 мкМ) ингибирование ДФПГ соединением **5c** не менялось (30–33%).

Таким образом, нами предложен новый удобный одnoreакторный метод синтеза 4-арил-3,4-дигидрохиолин-2(1*H*)-онов, обладающий рядом преимуществ по сравнению с описанными ранее методами. Разработанный нами метод является более простым, быстрым, безопасным, объединяет три стадии в одnoreакторный процесс, что исключает необходимость предварительного синтеза анилидов коричной кислоты, необходимых в классическом способе получения 4-арил-3,4-дигидрохиолин-2(1*H*)-онов. Исходные моноанилиды малоновой кислоты можно легко и с хорошими выходами синтезировать в воде из ароматических аминов и сравнительно дешёвой кислоты Мельдрума. Установлено, что большинство синтезированных 4-арил-3,4-дигидрохиолин-2(1*H*)-онов проявляет низкую или среднюю антирадикальную активность; наиболее высокую активность проявляют производные сиреневого альдегида.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Perkin Elmer модель Spectrum BX в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 300 (300 и 75 МГц соответственно) в DMSO-d_6 . В качестве внутреннего стандарта использованы остаточные сигналы растворителя (δ 2.50 и 39.4 м. д. соответственно). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Agilent 1290 Infinity с детектором Agilent 6230 TOF LC/MS, ионизация электро-распылением. Абсорбция света растворов определена с помощью спектрофотометра CamSpec M501 Single Beam Scanning UV/Visible. Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo-Erba Instruments Element Analyzer, модель EA1108. Температуры плавления определены с помощью аппарата STUART melting point SMP10 и не исправлены. Контроль за ходом реакций осуществлён с помощью ТСХ. Ароматические альдегиды и амины, кислота Мельдрума и свободные радикалы – коммерческие (Aldrich и Acros).

Синтез соединения **5b** описан ранее, его спектр ЯМР ^1H соответствует литературным данным [19]. Моноанилиды малоновой кислоты **6a–e** получены из кислоты Мельдрума и замещённых анилинов по ранее описанной методике [34]. Моноанилиды малоновой кислоты **6a** [35], **6b** [36], **6c** [37] и **6d** [38] известны, их спектры ЯМР ^1H совпадают с литературными данными.

2-(4-Гидроксифенил)карбамоилуксусную кислоту (6e) получают из кислоты Мельдрума и 4-аминофенола согласно методике [34]: 5.00 г (34.7 ммоль) кислоты Мельдрума и 3.78 г (34.7 ммоль) 4-аминофенола кипятят в 50 мл воды в течение 1 ч, смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок фильтруют, растворяют в 10% растворе KOH, фильтруют и фильтрат подкисляют раствором 10% HCl, осадок фильтруют и сушат. Выход 3.25 г (48%). Белые кристаллы. Т. пл. 171–172 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3315 (OH, NH), 1710 (COOH), 1660 (CONH), 1435 (CH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.33 (2H, с, CH_2); 6.70 (2H, д, *J* = 8.8, H-3,5); 7.35 (2H, д, *J* = 8.8, H-2,6); 9.20 (1H, уш. с, OH); 9.85 (1H, с, NH); 12.48 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 43.8 (CH_2); 115.2 (C-3,5); 120.1 (C-2,6); 130.7 (C-1); 153.4 (C-4); 163.9 (COOH), 169.4 (CONH). Найдено, %: C 55.34; H 4.58; N 7.11. $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 55.39; H 4.65; N 7.18.

Получение 4-арил-3,4-дигидрохиолин-2(1*H*)-онов 5a–п (общая методика). Смесь 0.6 ммоль моноанилида **6a–e** и 0.6 ммоль ароматического альдегида **7a–h** кипятят в 2 мл трифторуксусной кислоты; реакцию контролируют методом ТСХ (элюент CHCl_3 –EtOH, 5.7:1). По окончании реакции (табл. 1) смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают на 40 г измельчённого льда. После того как лёд растает, осадок фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из EtOH или смеси EtOH– H_2O , 1:1.

4-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-6-метокси-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он (5a). Выход 111 мг (62%). Белые с жёлтоватым оттенком кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3470 (OH), 3180 (NH), 1660 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.69 (2H, д, $J = 6.7$, 3- CH_2); 3.63 (3H, с, CH_3); 3.71 (3H, с, CH_3); 4.10 (1H, т, $J = 6.7$, 4-CH); 6.47–6.52 (2H, м, H-12,16); 6.69 (1H, д, $J = 8.1$, H-15); 6.76 (1H, д, $J = 8.7$, $J = 2.7$, H-7); 6.81 (1H, д, $J = 2.7$, H-5); 6.84 (1H, д, $J = 8.7$, H-8); 8.84 (1H, уш. с, OH); 10.01 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.5 (C-3); 41.3 (C-4); 55.7 (OCH₃); 56.2 (OCH₃); 112.4 (C-8); 113.0 (C-7); 114.2 (C-5); 115.9 (C-12); 116.6 (C-15); 120.1 (C-16); 128.8 (C-10); 131.9 (C-11); 133.5 (C-9); 145.8 (C-14); 148.1 (C-13); 155.1 (C-6); 169.4 (CONH). Найдено, m/z : 300.1204 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_4$. Вычислено, m/z : 300.1230.

4-(3,4-Диметоксифенил)-6-метокси-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он (5c). Выход 32 мг (17%). Светло-коричневые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3190 (NH), 1670 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.73 (2H, д, $J = 6.5$, 3- CH_2); 3.64 (3H, с, CH_3); 3.71 (3H, с, CH_3); 3.72 (3H, с, CH_3); 4.21 (1H, т, $J = 6.5$, 4-CH); 6.53 (1H, д, $J = 2.0$, H-12); 6.62 (1H, д, $J = 8.6$, H-15); 6.78 (1H, д, $J = 8.6$, $J = 2.0$, H-16); 6.84–6.90 (3H, м, H-5,6,7); 10.05 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.0 (C-3); 40.9 (C-4); 55.3 (OCH₃); 55.6 (2OCH₃); 111.6 (C-8); 111.9 (C-7); 112.6 (C-5); 113.8 (C-15); 116.2 (C-12); 119.3 (C-16); 128.2 (C-10); 131.5 (C-11); 134.7 (C-9); 147.7 (C-13/14); 148.8 (C-13/14); 154.7 (C-6); 168.9 (CONH). Найдено, m/z : 314.1387 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4$. Вычислено, m/z : 314.1387.

4-(4-Гидрокси-3,5-диметоксифенил)-6-метокси-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он (5d). Выход 77 мг (56%). Белые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3190 (NH), 1670 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.66 (1H, д, $J = 15.8$, $J = 7.0$) и 2.76 (1H, д, $J = 15.8$, $J = 7.0$, 3- CH_2); 3.63 (3H, с, CH_3); 3.69 (6H, с, 2 CH_3); 4.15 (1H, т, $J = 7.0$, 4-CH); 6.47–6.50 (3H, м, H-5,12,16); 6.77 (1H, д, $J = 8.6$, $J = 2.7$, H-7); 6.85 (1H, д, $J = 8.6$, H-8); 8.28 (1H, с, OH); 10.05 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.4 (C-3); 41.7 (C-4); 55.7 (OCH₃); 56.5 (2OCH₃); 105.8 (C-12,16); 113.0 (C-8); 114.2 (C-7); 116.7 (C-5); 128.9 (C-10); 131.9 (C-14); 132.5 (C-11); 135.0 (C-9); 148.5 (C-13,15); 155.1 (C-6); 169.5 (CONH). Найдено, m/z : 330.1325 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_5$. Вычислено, m/z : 330.1336.

4-(3-Гидрокси-4-метоксифенил)-6-метокси-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он (5e). Выход 117 мг (65%). Белые с жёлтоватым оттенком кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3320 (NH), 3210 (OH), 1670 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.58 (1H, д, $J = 15.6$, $J = 6.2$) и 2.74 (1H, д, $J = 15.6$, $J = 6.2$, 3- CH_2); 3.65 (3H, с, CH_3); 3.73 (3H, с, CH_3); 4.13 (1H, т, $J = 6.2$, 4-CH); 6.52–6.58 (3H, м, H-12,15,16); 6.78 (1H, д, $J = 8.7$, $J = 2.7$, H-7); 6.82–6.87 (2H, м, H-5,8); 8.91 (1H, с, OH); 10.01 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.4 (C-3); 40.9 (C-4); 55.7 (OCH₃); 56.1 (OCH₃); 112.9 (C-8); 113.0 (C-7); 114.4 (C-5); 115.2 (C-12); 116.6 (C-15); 118.4 (C-16); 128.5 (C-10); 131.9 (C-11); 135.5 (C-9); 147.0 (C-13,14); 155.0 (C-6); 169.2 (CONH). Найдено, m/z : 300.1224 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_4$. Вычислено, m/z : 300.1230.

4-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-8-метокси-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он (5f). Выход 126 мг (70%). Светло-коричневые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3480 (OH), 3320 (NH), 1650 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.75 (2H, д, $J = 6.7$, 3- CH_2); 3.71 (3H, с, CH_3); 3.81 (3H, с, CH_3); 4.18 (1H, т, $J = 6.7$, 4-CH); 6.50 (1H, д, $J = 8.1$, $J = 1.8$, H-16); 6.53–6.57 (1H, м, H-6); 6.69 (1H, д, $J = 8.1$, H-15); 6.82 (1H, д, $J = 1.8$, H-12); 6.87–6.92 (2H, м, H-5,7); 8.89 (1H, с, OH); 9.19 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.6 (C-3); 41.1 (C-4); 56.1 (OCH₃); 56.3 (OCH₃); 110.3 (C-7); 112.4 (C-12); 115.8 (C-15); 120.1 (C-16); 120.4 (C-5); 122.9 (C-6); 127.0 (C-10); 128.3 (C-9); 133.4 (C-11); 145.8 (C-14); 146.7 (C-13); 148.1 (C-8); 169.4 (CONH). Найдено, m/z : 300.1218 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_4$. Вычислено, m/z : 300.1230.

6-Бром-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он (5g). Выход 150 мг (72%). Светло-коричневые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200 (NH, OH), 1660 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.71 (1H, д, $J = 16.2$, $J = 7.0$) и 2.79 (1H, д, $J = 16.2$, $J = 7.0$, 3- CH_2); 3.73 (3H, с, CH_3); 4.23 (1H, т, $J = 7.0$, 4-CH); 6.53 (1H, д, $J = 8.1$, $J = 1.8$, H-16); 6.73 (1H, д, $J = 8.1$, H-15); 6.85 (1H, д, $J = 1.8$, H-12);

6.88 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.04 (1H, д, $J = 1.9$, H-5); 7.36 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 1.9$, H-7); 8.90 (1H, с, OH); 10.32 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 37.5 (C-3); 40.3 (C-4); 55.7 (OCH₃); 112.0 (C-12); 113.7 (C-15); 115.5 (C-6); 117.4 (C-16); 119.7 (C-8); 129.8 (C-7); 130.2 (C-10); 130.3 (C-5); 132.4 (C-11); 137.5 (C-14); 145.5, 147.8 (C-9,13); 169.2 (CONH). Найдено, m/z : 348.0203 [M+H]⁺. C₁₆H₁₅BrNO₃. Вычислено, m/z : 348.0230.

4-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (5h). Выход 118 мг (73%). Белые кристаллы. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3320 (NH), 3200 (OH), 1670 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.71 (1H, д, д, $J = 15.8$, $J = 6.9$) и 2.78 (1H, д, д, $J = 15.8$, $J = 6.9$, 3-CH₂); 3.72 (3H, с, CH₃); 4.19 (1H, т, $J = 6.9$, 4-CH); 6.51 (1H, д, д, $J = 8.1$, $J = 1.9$, H-16); 6.70 (1H, д, $J = 8.1$, H-15); 6.82 (1H, д, $J = 1.9$, H-12); 6.87–6.94 (3H, м, H-5,6(7),8); 7.12–7.19 (1H, м, H-7(6)); 8.87 (1H, с, OH); 10.18 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.6 (C-3); 41.1 (C-4); 56.1 (OCH₃); 112.4 (C-12); 115.7 (C-8); 115.9 (C-15); 120.1 (C-16); 122.6 (C-6); 127.5 (C-10); 128.0 (C-7); 128.4 (C-5); 133.5 (C-11); 138.4 (C-14); 145.8 (C-13); 148.1 (C-9); 169.9 (CONH). Найдено, m/z : 270.1144 [M+H]⁺. C₁₆H₁₆NO₃. Вычислено, m/z : 270.1125.

4-(3-Гидрокси-4-метоксифенил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (5i). Выход 115 мг (71%). Светло-коричневые кристаллы. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3320 (NH), 3200 (OH), 1670 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.64 (1H, д, д, $J = 16.4$, $J = 6.4$) и 2.77 (1H, д, д, $J = 16.4$, $J = 6.4$, 3-CH₂); 3.72 (3H, с, CH₃); 4.15 (1H, т, $J = 6.4$, 4-CH); 6.55 (1H, д, д, $J = 8.3$, $J = 2.1$, H-16); 6.58 (1H, д, $J = 2.1$, H-12); 6.84 (1H, д, $J = 8.3$, H-15); 6.87–7.00 (3H, м, H-5,6(7),8); 7.16 (1H, т, д, $J = 9.4$, $J = 1.8$, H-7(6)); 8.88 (1H, с, OH); 10.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.1 (C-3); 41.3 (C-4); 56.7 (OCH₃); 112.4 (C-12); 114.7 (C-15); 115.3 (C-5); 118.0 (C-16); 122.1 (C-7); 126.7 (C-8); 127.5 (C-9); 128.1 (C-16); 135.1 (C-11); 137.9 (C-14); 146.4 (C-10); 146.5 (C-13); 169.2 (CONH). Найдено, %: C 71.18; H 5.60; N 5.12. C₁₆H₁₅NO₃. Вычислено, %: C 71.36; H 5.61; N 5.20.

4-(4-Гидрокси-3,5-диметоксифенил)-8-метокси-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (5j). Выход 80 мг (58%). Белые кристаллы. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3200 (NH), 3070 (OH), 1670 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.70 (1H, д, д, $J = 15.9$, $J = 7.1$) и 2.82 (1H, д, д, $J = 15.9$, $J = 7.1$, 3-CH₂); 3.68 (6H, с, 2CH₃); 3.81 (3H, с, CH₃); 4.18 (1H, т, $J = 7.1$, 4-CH); 6.53 (2H, с, H-12,16), 6.50–6.55 (1H, м, H-5(7)); 6.87–6.92 (2H, м, H-7(5),6); 8.24 (1H, с, OH); 9.17 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.0 (C-3); 41.1 (C-4); 55.9 (OCH₃); 56.1 (OCH₃); 105.4 (C-12,16); 110.0 (C-7); 119.9 (C-5); 122.3 (C-6); 126.7 (C-10); 128.0 (C-9); 132.1 (C-14); 134.6 (C-11); 146.2 (C-13,15); 148.0 (C-8); 169.0 (CONH). Найдено, m/z : 330.1320 [M+H]⁺. C₁₈H₂₀NO₅. Вычислено, m/z : 330.1336.

4-(4-Гидрокси-3,5-диметоксифенил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (5k). Выход 86 мг (48%). Светло-коричневые кристаллы. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3195 (NH), 3060 (OH), 1665 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.69 (1H, д, д, $J = 16.0$, $J = 6.2$) и 2.82 (1H, д, д, $J = 15.9$, $J = 7.1$, 3-CH₂); 3.69 (6H, с, 2CH₃); 4.18 (1H, т, $J = 6.2$, 4-CH); 6.48 (2H, с, H-12,16), 6.87–6.94 (3H, м, H-5(8),6,7); 7.11–7.20 (1H, м, H-8(5)), 8.24 (1H, с, OH); 9.18 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.0 (C-3); 41.0 (C-4); 56.0 (OCH₃); 105.4 (C-12,16); 115.3 (C-8); 122.1 (C-6); 127.1 (C-10); 127.4 (C-7); 127.9 (C-5); 132.1 (C-14); 134.5 (C-11); 137.9 (C-13,15); 148.0 (C-9); 169.5 (CONH). Найдено, m/z : 300.1225 [M+H]⁺. C₁₇H₁₈NO₄. Вычислено, m/z : 300.1230.

6-Гидрокси-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (5l). Выход 87 мг (51%). Белые кристаллы. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3260 (OH, NH), 1650 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.60 (1H, д, д, $J = 15.6$, $J = 5.9$) и 2.71 (1H, д, д, $J = 15.6$, $J = 5.9$, 3-CH₂); 3.72 (3H, с, CH₃); 4.08 (1H, т, $J = 5.9$, 4-CH); 6.29 (1H, д, $J = 1.8$, H-12); 6.50–6.59 (2H, м, H-7,8(15),16); 6.68–6.76 (2H, м, H-7,15(8),16); 6.81 (1H, с, H-5); 6.85 (1H, с, OH); 6.95 (1H, с, OH); 9.91 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.2 (C-3); 40.9 (C-4); 55.7 (OCH₃); 112.1 (C-8); 113.9 (C-7); 114.6 (C-5); 115.4 (C-12); 116.1 (C-15); 119.9 (C-16); 128.5 (C-10); 130.0 (C-11); 133.0 (C-8); 145.4 (C-14); 147.6 (C-13); 152.5 (C-12); 169.1 (CONH). Найдено, m/z : 286.1075 [M+H]⁺. C₁₆H₁₆NO₄. Вычислено, m/z : 286.1074.

6-Бром-4-(4-гидрокси-3,5-диметоксифенил)-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он (5m). Выход 136 мг (60%). Белые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200 (OH), 3080 (NH), 1670 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.69 (1H, д. д., $J = 16.1, J = 6.6$) и 2.84 (1H, д. д., $J = 16.1, J = 6.6$, 3- CH_2); 3.70 (6H, с, 2 CH_3); 4.21 (1H, т, $J = 6.6$, 4-CH); 6.50 (2H, с, H-12,16); 6.87 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.00 (1H, д, $J = 1.6$, H-5); 7.35 (1H, д. д., $J = 8.5, J = 1.6$, H-7); 8.30 (1H, с, OH); 10.31 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 37.4 (C-3); 40.8 (C-4); 56.1 (2 OCH_3); 105.3 (C-12,16); 113.6 (C-6); 117.2 (C-8); 129.8 (C-10); 130.1 (C-5,7); 131.4 (C-14); 134.7 (C-11); 137.4 (C-9); 148.1 (C-13,15); 169.3 (CONH). Найдено, %: C 53.79; H 4.17; N 3.68. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$. Вычислено, %: C 53.99; H 4.26; N 3.70.

6-Гидрокси-4-(4-гидрокси-3,5-диметоксифенил)-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он (5n). Выход 89 мг (47%). Светло-коричневые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (NH, OH), 1655 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.58 (1H, д. д., $J = 15.0, J = 6.0$) и 2.77 (1H, д. д., $J = 15.0, J = 6.0$, 3- CH_2); 3.70 (6H, с, 2 CH_3); 4.08 (1H, т, $J = 6.0$, 4-CH); 6.27 (1H, д, $J = 2.5$, H-5); 6.49 (2H, с, H-12,16); 6.55 (1H, д. д., $J = 8.4, J = 2.5$, H-7); 6.73 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 8.24 (1H, с, OH); 8.93 (1H, с, OH); 9.92 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.0 (C-3); 41.4 (C-4); 56.0 (2 CH_3); 105.5 (C-12,16); 113.9 (C-8); 114.4 (C-7); 116.0 (C-5); 128.5 (C-10); 130.0 (C-14); 132.0 (C-11); 134.5 (C-9); 148.1 (C-13,15); 152.5 (C-6); 168.9 (CONH). Найдено, m/z : 316.1196 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_5$. Вычислено, m/z : 316.1179.

(2E)-3-Арил-2-арилкарбамоилпроп-2-еновые кислоты 8a–с получают аналогично методике получения соединений **5a–п**.

(2E)-[2-(4-Метоксифенил)карбамоил]-3-(4-нитрофенил)проп-2-еновая кислота (8a). Выход 150 мг (73%). Жёлтые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3270 (NH), 1700 (CO), 1650 (CH=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.73 (3H, с, CH_3); 6.91 (2H, д, $J = 8.8$, H-3,5); 7.51 (2H, д, $J = 8.8$, H-2,6); 7.74 (1H, с, H-10); 7.85 (2H, д, $J = 8.8$, H-12,16); 8.25 (2H, д, $J = 8.9$, H-13,15); 10.40 (1H, с, NH), 13.40 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.2 (OCH_3); 114.0 (C-3,5); 121.1 (C-2,6); 123.9 (C-13,15); 130.5 (C-12,16); 131.7 (C-8); 134.0 (C-1); 136.7 (C-10); 140.0 (C-11); 147.8 (C-14); 155.7 (C-4); 163.3 (C-9); 165.6 (C-7). Найдено, %: C 59.70; H 4.03; N 8.13. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 59.65; H 4.12; N 8.18.

(2E)-3-(3-Бромфенил)-2-[(4-метоксифенил)карбамоил]проп-2-еновая кислота (8b). Выход 81 мг (36%). Белые с желтоватым оттенком кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3270 (NH), 3130 (OH), 1695 (CO), 1650 (CH=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.73 (3H, с, CH_3); 6.92 (2H, д, $J = 9.0$, H-3,5); 7.36 (1H, т, $J = 7.9$, H-15); 7.51 (2H, д, $J = 9.0$, H-2,6); 7.57–7.63 (3H, м, H-10,12,14), 7.84 (1H, д, $J = 1.4$, H-12); 10.36 (1H, с, NH); 13.19 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.2 (OCH_3); 114.0 (C-3,5); 121.1 (C-2,6); 122.1 (C-13); 128.4 (C-16); 130.9, 131.7 (C-12,15); 131.8 (C-8); 132.0 (C-1); 132.7 (C-14); 135.7 (C-11); 137.4 (C-10); 155.7 (C-4); 163.7 (C-9); 165.7 (C-7). Найдено, %: C 54.62; H 3.70; N 3.66. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$. Вычислено, %: C 54.28; H 3.75; N 3.72.

(2E)-[2-(4-Метоксифенил)карбамоил]-3-(4-хлорфенил)проп-2-еновая кислота (8c). Выход 77 мг (39%). Белые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3320 (NH); 3130 (OH), 1700 (CO), 1650 (CH=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.73 (3H, с, CH_3); 6.91 (2H, д, $J = 9.0$, H-3,5); 7.48 (2H, д, $J = 8.6$, H-13,15); 7.53 (2H, д, $J = 9.0$, H-2,6); 7.60–7.64 (3H, м, H-10,12,16); 10.34 (1H, с, NH); 13.13 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.2 (OCH_3); 113.9 (C-3,5); 120.9 (C-2,6); 129.0 (C-13,15); 131.1 (C-12,16); 131.2 (C-8); 131.9 (C-1); 132.2 (C-14); 134.9 (C-11); 137.7 (C-10); 155.6 (C-4); 163.8 (C-9); 165.9 (C-7). Найдено, m/z : 332.0690 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClNO}_4$. Вычислено, m/z : 332.0684.

(2E)-3-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-2-[(4-метоксифенил)карбамоил]проп-2-еновая кислота (8d). Смесь 130 мг (0.6 ммоль) 2-[(4-метоксифенил)карбамоил]-уксусной кислоты (**6c**) и 90 мг (0.6 ммоль) ванилина (**7a**) нагревают при 75 °C в 1 мл уксусной кислоты в течение 12.5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем выливают на 40 г измельчённого льда. Осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$, 2:1. Выход 169 мг (82%). Белые с бежеватым оттенком кристаллы. Т. пл. 188–190 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} :

3390 (NH), 3120 (OH), 1650 (CO), 1620 (CH=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.54 (3H, с, CH_3); 3.73 (3H, с, CH_3); 6.78 (1H, д, $J = 8.2$, H-15); 6.91 (2H, с, $J = 8.8$, H-3,5); 7.08 (1H, д, $J = 8.2$, H-16); 7.21 (1H, с, H-12); 7.49 (1H, с, H-10); 7.61 (2H, д, $J = 8.8$, H-2,6); 9.72 (1H, уш. с, OH); 10.31 (1H, с, NH); 12.80 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.6 (OCH_3); 55.7 (OCH_3); 113.0 (C-12); 114.3 (C-3,5); 116.0 (C-15); 121.0 (C-16); 124.9 (C-1); 125.3 (C-2,6); 127.5 (C-8); 132.8 (C-11); 140.0 (C-10); 148.0 (C-14); 149.7 (C-13); 155.9 (C-4); 165.3 (COOH); 166.8 (CONH). Найдено, m/z : 344.1136 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_6$. Вычислено, m/z : 344.1129.

(2E)-3-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-N-(4-метоксифенил)проп-2-енамид (9c) синтезирован из 100 мг (0.3 ммоль) пропеновой кислоты **8d** кипятят в 1 мл пиридина в течение 1.5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают на 20 г измельчённого льда и подкисляют раствором 10% HCl. Осадок фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из смеси EtOH–H₂O, 2:1. Выход 61 мг (68%). Белые кристаллы. Т. пл. 185–188 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3430 (OH), 3270 (NH), 1650 (CO), 1620 (CH=C), 1600 (CH=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.73 (3H, с, CH_3); 3.82 (3H, с, CH_3); 6.60 (1H, д, $J = 15.6$, H-8); 6.82 (1H, д, $J = 8.1$, H-11); 6.89 (2H, д, $J = 9.0$, H-3,5); 7.05 (1H, д, $J = 8.1$, $J = 1.4$, H-14); 7.17 (1H, д, $J = 1.4$, H-15); 7.45 (1H, д, $J = 15.6$, H-9); 7.61 (2H, д, $J = 9.0$, H-2,6); 9.50 (1H, с, OH); 9.95 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.6 (OCH_3); 56.0 (OCH_3); 111.2 (C-11); 114.4 (C-3,5); 116.2 (C-14); 119.5 (C-15); 121.0 (C-2,6); 122.3 (C-8); 126.8 (C-4); 133.3 (C-10); 140.5 (C-9); 148.3 (C-13); 149.0 (C-12); 155.6 (C-1); 164.0 (CONH). Найдено, m/z : 300.1243. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_4$. Вычислено, m/z : 300.1230.

Активность полученных соединений. Тест ингибирования ДФПГ проведён по ранее описанному методу [33]. Тест ингибирования ГО: к 2 мл 200 мкМ EtOH раствора вещества добавляют 2 мл 20 мкМ EtOH раствора ГО; образец выдерживают в течение 4 ч в темноте и измеряют абсорбцию при 428 нм. Образцы с другой концентрацией вещества приготавливаются аналогичным образом.

Работа выполнена при содействии Европейского социального фонда в рамках проекта "Поддержка развития докторантуры РТУ" и АО "Olainfarm".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Barontini, R. Bernini, I. Carastro, P. Gentili, A. Romani, *New J. Chem.*, **38**, 809 (2014).
2. J. Sun, W. Ding, Y. Gao, L. Gao, Y. Wu, Y. Zou, *Chin. J. Med. Chem.*, **20**, 19 (2011).
3. X. Zhang, H. Wang, Y. Song, L. Nie, L. Wang, B. Liu, P. Shen, Y. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 949 (2006).
4. J.-M. Lee, T.-H. Tseng, Y.-J. Lee, *Synthesis*, 2247 (2001).
5. Y. Zou, J. Sun, W. Ding, K. Zhang, Y. Gao, L. Gao, CN Pat. Appl. 101906090.
6. S. Luqman, A. Meena, P. Singh, T. P. Kondratyuk, L. E. Marler, J. M. Pezzuto, A. S. Negi, *Chem. Biol. Drug Des.*, **80**, 616 (2012).
7. P. Singh, U. Faridi, S. Srivastava, J. K. Kumar, M. P. Darokar, S. Luqman, K. Shanker, C. S. Chanotiya, A. Gupta, M. M. Gupta, A. S. Negi, *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 242 (2010).
8. U. Hansen, S. Schaus, T. Grant, J. Bishop, J. Kavouris, I. M. Christadore, WO Pat. Appl. 2012050985.
9. D. W. End, M. G. Venet, P. R. Angibaud, G. C. Sanz, WO Pat. Appl. 9716443.
10. M. Hansen, EP Pat. Appl. 2616453.
11. L. P. Guan, Q. H. Jin, G. R. Tian, K. Y. Chai, Z. S. Quan, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **10**, 254 (2007).
12. J. M. Singer, B. M. Barr, L. L. Coughenour, T. F. Gregory, M. A. Walters, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4560 (2005).
13. D. M. Peterson, *J. Cereal Sci.*, **33**, 115 (2001).

14. E. Lee, S. Han, G. H. Jin, H. J. Lee, W.-Y. Kim, J.-H. Ryu, R. Jeon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 3976 (2013).
15. K. Yu. Koltunov, S. Walspurger, J. Sommer, *Chem. Commun.*, 1754 (2004).
16. G. W. Perold, F. V. K. Von Reiche, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 465 (1957).
17. K. M. Johnston, *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 847 (1969).
18. J. M. Kraus, H. B. Tatipaka, S. A. McGuffin, N. K. Chennamaneni, M. Karimi, J. Arif, C. L. M. J. Verlinde, F. S. Buckner, M. H. Gelb, *J. Med. Chem.*, **53**, 3887 (2010).
19. K. Li, L. N. Foresse, J. A. Tunge, *J. Org. Chem.*, **70**, 2881 (2005).
20. F. D. King, S. Caddick, *Tetrahedron*, **69**, 8592 (2013).
21. B. Kaboudin, Y. Abedi, *Org. Prep. Proced. Int.*, **41**, 229 (2009).
22. E. Ziegler, Th. Wimmer, *Monatsh. Chem.*, **96**, 1252 (1965).
23. K. M. Johnston, *Tetrahedron*, **24**, 5595 (1968).
24. S. R. Inglis, C. Stojkoski, K. M. Branson, J. F. Cawthray, D. Fritz, E. Wiadrowski, S. M. Pyke, G. W. Booker, *J. Med. Chem.*, **47**, 5405 (2004).
25. K. M. Johnston, R. M. Luker, G. H. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1648 (1972).
26. L. Yu. Safina, G. A. Selivanova, K. Yu. Koltunov, V. D. Shteingarts, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 5245 (2009).
27. S. P. Kamat, S. J. Parab, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **46B**, 2074 (2007).
28. R. T. Conley, W. N. Knopka, *J. Org. Chem.*, **29**, 496 (1964).
29. L. Hazai, G. Deák, P. Sohár, G. Tóth, J. Tamás, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 919 (1991).
30. J. O. Park, S. W. Youn, *Org. Lett.*, **12**, 2258 (2010).
31. X. Liu, Q. Zhang, D. Zhang, X. Xin, R. Zhang, F. Zhou, D. Dong, *Org. Lett.*, **15**, 776 (2013).
32. G. Litwinienko, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.*, **70**, 8982 (2005).
33. D. Zicane, Z. Tetere, I. Mierina, M. Turks, I. Ravina, A. Leonciks, *J. Chem. Pharm. Res.*, **6**, 1153 (2014).
34. I. Mierina, A. Stikute, M. Jure, in *Organic Chemistry. Proceedings of Scientific Conference*, Kaunas, Lithuania, 2012, p. 61.
35. R. E. Dolle, G.-H. Chu, M. Gu, US Pat. Appl. 2005107355.
36. N. S. Reddy, K. Gumireddy, M. R. Mallireddigari, S. C. Cosenza, P. Venkatapuram, S. C. Bell, E. P. Reddy, M. V. P. Reddy, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 3141 (2005).
37. В. И. Ахмеджанова, И. А. Бессонова, С. Ю. Юнусов, *Химия природ. соединений*, 320 (1976). [*Chem. Nat. Compd.*, **12**, 282 (1976).]
38. O. M. Saavedra, S. W. Claridge, L. Zhan, F. Raepfel, A. Vaisburg, S. Raepfel, R. Deziel, M. Mannion, N. Z. Zhou, F. Gaudette, L. Isakovic, A. Wahhab, M.-C. Granger, N. Bernstein, US Pat. Appl. 2007004675.

¹ Рижский технический университет,
Ул. Паула Валдена, 3, Рига LV-1048, Латвия
e-mail: mara@ktf.rtu.lv

Поступило 11.02.2014
После доработки 11.06.2014