

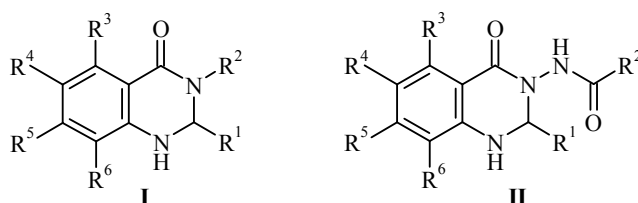
И. Миериня, З. Тетере, Д. Зицане,  
И. Равиня, М. Туркс, М. Юре\*

## СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АНАЛОГОВ QUIN-C1

Конденсацией ароил- и гетероароилгидразидов антраниловой кислоты с коричневым, кротоновым и 4-гидрокси-3-метоксибензойным альдегидами синтезированы новые производные 4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолина – аналоги Quin-C1. Определена антиоксидантная активность полученных соединений.

**Ключевые слова:** (гетеро)ароилгидразиды антраниловой кислоты, 4-гидрокси-3-метоксибензойный альдегид, коричневый альдегид, кротоновый альдегид, хиназолины, антиоксидантная активность.

С 70-х годов прошлого столетия 2-замещённые и 2,3-дизамещённые производные 2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-она **I** (4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолины или 1,2-дигидрохиназолин-4(3*H*)-оны) изучены достаточно широко. В частности, 2-арил-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-оны известны как соединения, обладающие противораковой активностью [1–6]. Тем не менее в литературе содержится немного сведений о синтезе и биологической активности 3-ациламинохиназолинонов **II** [7–10], особенно *N*-(хиназолин-3-ил)амидов гетероарил- [11] и арилкарбоновых кислот [7, 12–17]. Наиболее известный представитель этого ряда – 4-бутоксид-*N*-[2-(4-метокси-фенил)-4-оксо-1,4-дигидро-2*H*-хиназолин-3-ил]бензамид (Quin-C1), который является непептидным антагонистом рецептора FPRL1, участвующего в воспалительных процессах [12, 18, 19].



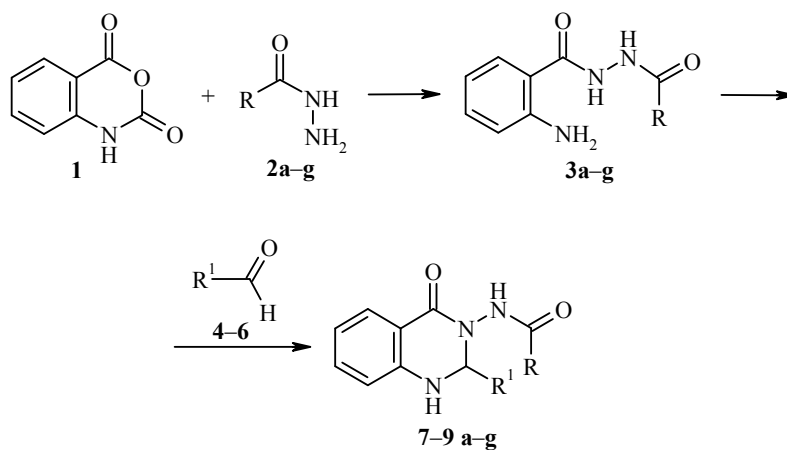
Интенсивные исследования по применению антиоксидантов в лечении рака [20], ишемии [21, 22] и других заболеваний, вызванных окислительным стрессом [23], стимулирует постоянный поиск новых соединений, обладающих этими свойствами. Антиоксидантная активность 3-ацил- и 3-(гетеро)ароиламино-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов **II** до сих пор не изучалась, но имеются данные о наличии таковой у их негидрированных аналогов [24, 25].

Производные **II** чаще всего синтезируют взаимодействием ацилгидразидов ( $R^2$  = алкил) антраниловой кислоты с альдегидами при комнатной температуре или нагреванием в этаноле [7] или ДМФА [8]. Реакцию можно также осуществлять в одну стадию конденсацией антранилового гидразида с ангидридами кислот без выделения промежуточно образующихся ацилгидразидов с последующим нагреванием с альдегидами в ацетонитриле [9].

Бензгидразиды **II** ( $R^2 = \text{арил}$ ) синтезируют аналогично – взаимодействием ароилгидразидов антраниловой кислоты с альдегидами [7, 12, 13]. Недавно опубликовано описание синтеза *N*-(2-арил-4-оксо-1,2-дигидрохиназолин-3(4*H*)-ил)бензамидов **II** растиранием исходных соединений с лимонной кислотой при комнатной температуре без растворителя, выход продуктов составил 85–99% [14]. Реакцией *N,N'*-ди(2-аминобензоил)гидразинов с альдегидами получают димерные 3,3'-бис-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны [15].

Кроме того, производные **II** могут быть получены ацилированием аминогруппы 2-алкил-3-амино-1,2-дигидрохиназолин-4(3*H*)-она **I** [16], а также нуклеофильным присоединением алкиллития к связи  $C=N$  фрагмента 3-ациламино-4(3*H*)-хиназолинона [10]. Восстановлением связи  $C=N$  соответствующего хиназолин-4(3*H*)-она цианборгидридом натрия получен единственный известный на сегодняшний день гетероарильный аналог соединения **II** – *N*-(4-оксо-1,4-дигидро-2*H*-хиназолин-3-ил)амид 5-хлор-2-индолкарбоновой кислоты [11].

Учитывая вышеизложенное, мы синтезировали ряд новых 3-ароил- и 3-гетероароиламино-2-замещённых-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинов, а также определили их антиоксидантную активность.



2, 3, 7-9 **a**  $R = \text{Ph}$ , **b**  $R = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ , **c**  $R = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4$ , **d**  $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , **e**  $R = 2\text{-HO-C}_6\text{H}_4$ ,  
**f**  $R = 3\text{-пиридил}$ , **g**  $R = 4\text{-пиридил}$ ; 4, 7**a-g**  $R^1 = (\text{транс})\text{-HC=CHPh}$ ;  
5, 8**a-g**  $R^1 = (\text{транс})\text{-HC=CHMe}$ ; 6, 9**a-g**  $R^1 = 3\text{-MeO-4-HOC}_6\text{H}_3$

В качестве исходных соединений использовали (гетеро)ароилгидразиды антраниловой кислоты **3a-g**, которые синтезировали из изатового ангидрида **1** и гидразидов бензойной, 4-бромбензойной, 3-бромбензойной, 4-хлорбензойной, салициловой, никотиновой и изоникотиновой кислот **2a-g** по известным методикам [26, 27]. Реакции гидразидов **3a-g** с коричным, кротоновым и 4-гидрокси-3-метоксибензойным альдегидами **4-6** проводили кипячением в этаноле в присутствии избытка альдегида. Наибольшей реакционной активностью обладает коричный альдегид, реакции с кротоновым и 4-гидрокси-3-метоксибензойным альдегидами протекают медленнее.

Полученные 2,3-дизамещённые 4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолины **7-9 a-g** являются кристаллическими веществами, структуры которых подтверждены результатами элементного анализа (табл. 1) и данными спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2), в которых сигналы протонов всех фрагментов молекул имеют ожидаемые сдвиги.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений 7–9 а–г

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N		
<b>7a</b>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>74.87</u>	<u>5.26</u>	<u>11.43</u>	200–201	68
		74.78	5.18	11.37		
<b>7b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>61.90</u>	<u>4.17</u>	<u>9.36</u>	256–257	91
		61.62	4.05	9.37		
<b>7c</b>	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>61.52</u>	<u>4.00</u>	<u>9.34</u>	210–211	79
		61.62	4.05	9.37		
<b>7d</b>	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>68.40</u>	<u>4.50</u>	<u>10.30</u>	247–248	83
		68.40	4.49	10.40		
<b>7e</b>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>71.44</u>	<u>4.88</u>	<u>10.89</u>	239–240	86
		71.67	4.97	10.90		
<b>7f</b>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>71.00</u>	<u>4.88</u>	<u>15.04</u>	236–237	70
		71.34	4.90	15.13		
<b>7g</b>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>71.54</u>	<u>5.01</u>	<u>15.31</u>	224–225	80
		71.34	4.90	15.13		
<b>8a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>70.25</u>	<u>5.65</u>	<u>13.70</u>	199–200	86
		70.34	5.58	13.67		
<b>8b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>56.01</u>	<u>4.08</u>	<u>10.96</u>	220–221	88
		55.97	4.18	10.88		
<b>8c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>55.81</u>	<u>4.23</u>	<u>10.99</u>	186–187	76
		55.97	4.18	10.88		
<b>8d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>63.25</u>	<u>4.70</u>	<u>12.23</u>	176–177	83
		63.25	4.72	12.29		
<b>8e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.61</u>	<u>5.27</u>	<u>12.88</u>	203–204	75
		66.86	5.30	12.99		
<b>8f</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.29</u>	<u>5.28</u>	<u>18.20</u>	125–126	86
		66.22	5.23	18.17		
<b>8g</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.31</u>	<u>5.30</u>	<u>18.21</u>	175–176	89
		66.22	5.23	18.17		
<b>9a</b>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>67.79</u>	<u>4.85</u>	<u>10.68</u>	228–229	94
		67.86	4.92	10.79		
<b>9b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>56.32</u>	<u>3.75</u>	<u>8.87</u>	223–224	74
		56.43	3.87	8.97		
<b>9c</b>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>56.32</u>	<u>3.79</u>	<u>8.89</u>	218–220	88
		56.43	3.87	8.97		
<b>9d</b>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>62.28</u>	<u>4.20</u>	<u>9.86</u>	222–223	64
		62.34	4.28	9.91		
<b>9e</b>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	<u>65.36</u>	<u>4.75</u>	<u>10.11</u>	243–245	95
		65.18	4.72	10.37		
<b>9f</b>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	<u>64.49</u>	<u>4.73</u>	<u>14.44</u>	178–180	63
		64.61	4.65	14.35		
<b>9g</b>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	<u>64.50</u>	<u>4.58</u>	<u>14.27</u>	166–167	83
		64.61	4.65	14.35		

\* Растворители для перекристаллизации: EtOH–вода, 10:1 (соединения **8b–e**), EtOH (остальные соединения).

Мы проверили антиоксидантную активность синтезированных 3-ароил- и 3-гетероароиламино-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинов **7–9**. Среди множества методов определения антиоксидантной активности [28] для характеристики соединений **7–9** был выбран тест с использованием 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ) в качестве окислителя.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений 7–9 а–г

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. ( <i>J</i> , Гц)
1	2
<b>7a</b>	5.65 (1H, д, <i>J</i> = 7.7, H-2); 6.45 (1H, д. д, <i>J</i> = 15.6, <i>J</i> = 7.7, =CH); 6.72 (1H, д, <i>J</i> = 15.6, =CH); 6.77 (1H, т, <i>J</i> = 7.7, H-6(7)); 6.84 (1H, д, <i>J</i> = 7.7, H-5(8)); 7.26 (1H, с, H-1); 7.26–7.35 (3H, м, H Ph); 7.35 (1H, т, <i>J</i> = 7.7, H-7(6)); 7.44 (2H, д, <i>J</i> = 7.0, H Ph); 7.47 (2H, т, <i>J</i> = 7.7, H Ph); 7.56 (1H, т, <i>J</i> = 7.7, H Ph); 7.69 (1H, д, <i>J</i> = 7.7, H-8(5)); 7.84 (2H, д, <i>J</i> = 7.7, H Ph); 10.72 (1H, с, NHCO)
<b>7b</b>	5.66 (1H, д, <i>J</i> = 7.6, H-2); 6.44 (1H, д. д, <i>J</i> = 15.6, <i>J</i> = 7.6, =CH); 6.71 (1H, д, <i>J</i> = 15.6, =CH); 6.76 (1H, т, <i>J</i> = 6.9, H-6(7)); 6.84 (1H, д, <i>J</i> = 6.9, H-5(8)); 7.23 (1H, уш. с, H-1); 7.23–7.38 (4H, м, H-7(6), H Ph); 7.44 (2H, д, <i>J</i> = 6.9, H Ph); 7.69 (3H, д, <i>J</i> = 8.5, H-8(5), H Ar); 7.78 (2H, д, <i>J</i> = 8.5, H Ar); 10.83 (1H, с, NHCO)
<b>7c</b>	5.65 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-2); 6.42 (1H, д. д, <i>J</i> = 15.8, <i>J</i> = 7.8, =CH); 6.74 (1H, д, <i>J</i> = 15.8, =CH); 6.77 (1H, т, <i>J</i> = 7.8, H-6(7)); 6.83 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-5(8)); 7.27 (1H, уш. с, H-1); 7.28–7.38 (4H, м, H-7(6), H Ph); 7.45 (3H, т, <i>J</i> = 7.8, H Ph, H Ar); 7.68 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-8(5)); 7.78 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H Ar); 7.83 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H Ar); 7.99 (1H, с, H Ar); 10.84 (1H, с, NHCO)
<b>7d</b>	5.62 (1H, д, <i>J</i> = 7.7, H-2); 6.42 (1H, д. д, <i>J</i> = 15.8, <i>J</i> = 7.7, =CH); 6.72 (1H, д, <i>J</i> = 15.8, =CH); 6.75 (1H, т, <i>J</i> = 7.7, H-6(7)); 6.82 (1H, д, <i>J</i> = 7.7, H-5(8)); 7.26 (1H, уш. с, H-1); 7.28–7.35 (4H, м, H-7(6), H Ph); 7.41 (2H, д, <i>J</i> = 7.8, H Ar); 7.54 (2H, д, <i>J</i> = 8.6, H Ph); 7.65 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-8(5)); 7.83 (2H, д, <i>J</i> = 7.7, H Ar); 10.81 (1H, с, NHCO)
<b>7e</b>	5.66 (1H, д, <i>J</i> = 7.7, H-2); 6.49 (1H, д. д, <i>J</i> = 15.8, <i>J</i> = 7.7, =CH); 6.74 (1H, д, <i>J</i> = 15.8, =CH); 6.76–6.89 (3H, м, H-5(8),6(7), H Ar); 6.93 (1H, д, <i>J</i> = 8.2, H Ar); 7.27–7.45 (8H, м, H-1,7(6) хин., H Ph, H Ar); 7.70 (1H, д, <i>J</i> = 7.5, H-8(5)); 7.85 (1H, д, <i>J</i> = 7.5, H Ar); 10.76 (1H, с, OH); 11.69 (1H, с, NHCO)
<b>7f</b>	5.65 (1H, д, <i>J</i> = 7.7, H-2); 6.45 (1H, д. д, <i>J</i> = 15.6, <i>J</i> = 7.7, =CH); 6.73 (1H, д, <i>J</i> = 15.6, =CH); 6.81 (1H, т, <i>J</i> = 7.7, H-6(7)); 6.85 (1H, д, <i>J</i> = 7.7, H-5(8)); 7.23–7.38 (5H, м, H-1,7(6), H Ph); 7.45 (2H, д, <i>J</i> = 7.5, H Ph); 7.53 (1H, д. д, <i>J</i> = 7.9, <i>J</i> = 4.9, H Ar); 7.70 (1H, д, <i>J</i> = 7.5, H-8(5)); 8.18 (1H, д, <i>J</i> = 7.9, H Ar); 8.72 (1H, д, <i>J</i> = 4.9, H Ar); 8.98 (1H, с, H Ar); 10.95 (1H, с, NHCO)
<b>7g</b>	5.62 (1H, д, <i>J</i> = 7.7, H-2); 6.42 (1H, д. д, <i>J</i> = 15.6, <i>J</i> = 7.7, =CH); 6.71 (1H, д, <i>J</i> = 15.6, =CH); 6.73–6.84 (2H, м, H-5(8),6(7)); 7.24–7.35 (5H, м, H-1,7(6), H Ph); 7.41 (2H, д, <i>J</i> = 5.8, H Ph); 7.65–7.72 (3H, м, H-8(5), H Ar); 8.71 (2H, д, <i>J</i> = 5.8, H Ar); 11.01 (1H, с, NHCO)
<b>8a</b>	1.65 (3H, д, <i>J</i> = 5.7, CH <sub>3</sub> ); 5.44 (1H, д, <i>J</i> = 7.4, H-2); 5.67 (1H, д. д, <i>J</i> = 16.2, <i>J</i> = 7.4, =CH); 5.77 (1H, д. кв, <i>J</i> = 16.2, <i>J</i> = 5.7, =CH); 6.75 (1H, т, <i>J</i> = 7.4, H-6(7)); 6.78 (1H, д, <i>J</i> = 8.1, H-5(8)); 7.04 (1H, с, H-1); 7.29 (1H, т, <i>J</i> = 7.4, H-7(6)); 7.48 (2H, т, <i>J</i> = 8.3, H Ph); 7.53 (1H, т, <i>J</i> = 8.3, H Ph); 7.66 (1H, д, <i>J</i> = 8.1, H-8(5)); 7.89 (2H, д, <i>J</i> = 8.3, H Ph); 10.64 (1H, с, NHCO)
<b>8b</b>	1.64 (3H, д, <i>J</i> = 6.1, CH <sub>3</sub> ); 5.41 (1H, д, <i>J</i> = 7.6, H-2); 5.66 (1H, д. д, <i>J</i> = 15.8, <i>J</i> = 7.6, =CH); 5.80 (1H, д. кв, <i>J</i> = 15.8, <i>J</i> = 6.1, =CH); 6.75 (1H, т, <i>J</i> = 7.6, H-6(7)); 6.81 (1H, д, <i>J</i> = 7.6, H-5(8)); 7.08 (1H, с, H-1); 7.32 (1H, т, <i>J</i> = 7.6, H-7(6)); 7.65 (1H, д, <i>J</i> = 7.6, H-8(5)); 7.72–7.81 (4H, м, H Ar); 10.72 (1H, с, NHCO)
<b>8c</b>	1.65 (3H, д, <i>J</i> = 6.2, CH <sub>3</sub> ); 5.42 (1H, д, <i>J</i> = 7.5, H-2); 5.68 (1H, д. д, <i>J</i> = 15.0, <i>J</i> = 7.5, =CH); 5.82 (1H, д. кв, <i>J</i> = 15.0, <i>J</i> = 6.2, =CH); 6.75 (1H, т, <i>J</i> = 8.1, H-6(7)); 6.81 (1H, д, <i>J</i> = 8.1, H-5(8)); 7.09 (1H, с, H-1); 7.32 (1H, т, <i>J</i> = 8.1, H-7(6)); 7.49 (1H, т, <i>J</i> = 7.9, H Ar); 7.65 (1H, д, <i>J</i> = 7.9, H-8(5)); 7.80 (1H, д, <i>J</i> = 8.1, H Ar); 7.85 (1H, д, <i>J</i> = 7.9, H Ar); 8.02 (1H, с, H Ar); 10.76 (1H, с, NHCO)

1	2
<b>8d</b>	1.68 (3H, д, $J = 6.2$ , CH <sub>3</sub> ); 5.56 (1H, д, $J = 7.7$ , H-2); 5.71 (1H, д, д, $J = 15.2, J = 7.7$ , =CH); 5.84 (1H, д, кв, $J = 15.2, J = 6.2$ , =CH); 6.66 (1H, д, $J = 8.1$ , H-5(8)); 6.86 (1H, т, $J = 7.7$ , H-6(7)); 7.24 (1H, уш. с, H-1); 7.26–7.36 (3H, м, H-7(6), H Ar); 7.75 (2H, д, $J = 8.1$ , H Ar); 7.89 (1H, д, $J = 8.1$ , H-8(5)); 9.86 (1H, с, NHCO)
<b>8e</b>	1.64 (3H, д, $J = 6.0$ , CH <sub>3</sub> ); 5.45 (1H, д, $J = 7.5$ , H-2); 5.70 (1H, д, д, $J = 16.5, J = 7.5$ , =CH); 5.81 (1H, д, кв, $J = 16.5, J = 6.0$ , =CH); 6.73 (1H, д, $J = 7.5$ , H-5(8)); 6.80 (1H, т, $J = 7.9$ , H-6(7)); 6.93–7.03 (2H, м, H Ar); 7.12 (1H, с, H-1); 7.33 (1H, т, $J = 7.5$ , H-7(6)); 7.46 (1H, д, $J = 7.5$ , H Ar); 7.65 (1H, д, $J = 7.9$ , H Ar); 7.87 (1H, д, $J = 7.9$ , H-8(5)); 10.68 (1H, с, NHCO); 11.73 (1H, с, OH)
<b>8f</b>	1.67 (3H, д, $J = 6.2$ , CH <sub>3</sub> ); 5.44 (1H, д, $J = 7.5$ , H-2); 5.67 (1H, д, д, $J = 15.8, J = 7.5$ , =CH); 5.82 (1H, д, кв, $J = 15.8, J = 6.2$ , =CH); 6.73–6.83 (2H, м, H-5(8),6(7)); 7.12 (1H, с, H-1); 7.33 (1H, т, $J = 7.5$ , H-7(6)); 7.54–7.61 (1H, м, H Ar); 7.67 (1H, д, $J = 7.5$ , H-8(5)); 8.20 (1H, д, $J = 7.5$ , H Ar); 8.78 (1H, д, $J = 3.6$ , H Ar); 9.00 (1H, с, H Ar); 10.87 (1H, с, NHCO)
<b>8g</b>	1.65 (3H, д, $J = 6.2$ , CH <sub>3</sub> ); 5.55 (1H, д, $J = 7.6$ , H-2); 5.69 (1H, д, д, $J = 16.2, J = 7.6$ , =CH); 5.84 (1H, д, кв, $J = 16.2, J = 6.2$ , =CH); 6.66 (1H, д, $J = 8.1$ , H-5(8)); 6.86 (1H, т, $J = 7.3$ , H-6(7)); 7.28 (1H, с, H-1); 7.31 (1H, т, $J = 6.9$ , H-7(6)); 7.59–7.63 (2H, м, H Ar); 7.86 (1H, д, $J = 6.9$ , H-8(5)); 8.54 (2H, д, $J = 5.8$ , H Ar); 10.55 (1H, с, NHCO)
<b>9a</b>	3.74 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.09 (1H, с, H-2); 6.73 (1H, д, $J = 8.1$ , H-5(8)); 6.77 (1H, т, $J = 8.1$ , H-6(7)); 6.84 (1H, д, $J = 8.1$ , H Ar); 6.87 (1H, д, д, $J = 8.1, J = 1.9$ , H Ar); 7.14 (1H, д, $J = 1.9$ , H Ar); 7.26 (1H, с, H-1); 7.35 (1H, т, $J = 8.4$ , H-7(6)); 7.42 (2H, м, H Ph); 7.50–7.62 (3H, м, H Ph); 7.72 (1H, д, $J = 7.7$ , H-8(5)); 9.14 (1H, с, OH); 10.33 (1H, с, NHCO)
<b>9b</b>	3.72 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.05 (1H, с, H-2); 6.70 (1H, д, $J = 8.1$ , H-5(8)); 6.76 (1H, т, $J = 8.1$ , H-6(7)); 6.82 (1H, д, $J = 7.5$ , H Ar); 6.85 (1H, д, д, $J = 7.5, J = 1.9$ , H Ar); 7.12 (1H, д, $J = 1.9$ , H Ar); 7.26 (1H, с, H-1); 7.34 (1H, т, $J = 8.1$ , H-7(6)); 7.52 (2H, д, $J = 8.1$ , H Ar); 7.58–7.75 (2H, м, H Ar); 7.85 (1H, д, $J = 8.1$ , H-8(5)); 9.13 (1H, с, OH); 10.41 (1H, с, NHCO)
<b>9c</b>	3.73 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.04 (1H, с, H-2); 6.71 (1H, д, $J = 7.9$ , H-5(8)); 6.77 (1H, т, $J = 7.9$ , H-6(7)); 6.81 (1H, д, $J = 8.1$ , H Ar); 6.85 (1H, д, д, $J = 8.1, J = 1.6$ , H Ar); 7.12 (1H, д, $J = 1.6$ , H Ar); 7.27 (1H, с, H-1); 7.33 (1H, т, $J = 8.1$ , H-7(6)); 7.39 (1H, т, $J = 8.1$ , H Ar); 7.58 (1H, д, $J = 7.9$ , H-8(5)); 7.69 (1H, д, $J = 8.1$ , H Ar); 7.71–7.75 (2H, м, H Ar); 9.15 (1H, с, OH); 10.42 (1H, с, NHCO)
<b>9d</b>	3.72 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.05 (1H, с, H-2); 6.70 (1H, д, $J = 7.9$ , H-5(8)); 6.75 (1H, т, $J = 7.9$ , H-6(7)); 6.82 (1H, д, $J = 7.9$ , H Ar); 6.84 (1H, д, д, $J = 7.9, J = 1.9$ , H Ar); 7.13 (1H, д, $J = 1.9$ , H Ar); 7.26 (1H, с, H-1); 7.32 (1H, д, т, $J = 7.7, J = 1.5$ , H-7(6)); 7.57–7.61 (2H, м, H Ar); 7.70 (1H, д, д, $J = 7.7, J = 1.5$ , H-8(5)); 7.93 (2H, д, $J = 8.6$ , H Ar); 9.14 (1H, с, OH); 10.42 (1H, с, NHCO)
<b>9e</b>	3.71 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.06 (1H, с, H-2); 6.70 (1H, д, $J = 7.9$ , H-5(8)); 6.77 (1H, т, $J = 7.9$ , H-6(7)); 6.85 (1H, д, $J = 7.9$ , H Ar); 6.88 (1H, д, $J = 7.9$ , H Ar); 7.13 (1H, с, H Ar); 7.48 (1H, д, $J = 7.9$ , H-8(5)); 7.61 (1H, д, д, $J = 7.5, J = 1.1$ , H Ar); 7.65–7.74 (2H, м, H-7(6), H Ar); 7.85 (1H, д, $J = 7.9$ , H Ar); 7.97 (2H, т, $J = 7.9$ , H-1, H Ar); 9.15 (1H, с, OH); 10.38 (1H, с, NHCO); 11.66 (1H, с, OH)
<b>9f</b>	3.73 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.06 (1H, с, H-2); 6.71 (1H, д, $J = 8.1$ , H-5(8)); 6.75 (1H, т, $J = 6.8$ , H-6(7)); 6.80 (1H, д, $J = 8.1$ , H Ar); 6.84 (1H, д, д, $J = 8.1, J = 1.8$ , H Ar); 7.13 (1H, д, $J = 1.8$ , H Ar); 7.23 (1H, с, H-1); 7.33 (1H, д, т, $J = 7.2, J = 1.2$ , H-7(6)); 7.46 (1H, т, $J = 7.2$ , H Ar); 7.69 (1H, д, д, $J = 7.9, J = 1.2$ , H-8(5)); 7.92 (1H, д, $J = 8.1$ , H Ar); 8.64 (1H, д, $J = 6.8$ , H Ar); 8.68 (1H, д, д, $J = 6.8, J = 1.7$ , H Ar); 9.16 (1H, с, OH); 10.53 (1H, с, NHCO)
<b>9g</b>	3.73 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.06 (1H, с, H-2); 6.70 (1H, д, $J = 8.1$ , H-5(8)); 6.78 (1H, т, $J = 7.7$ , H-6(7)); 6.83 (1H, д, $J = 8.1$ , H Ar); 6.86 (1H, д, д, $J = 8.1, J = 1.5$ , H Ar); 7.12 (1H, д, $J = 1.5$ , H Ar); 7.30 (1H, с, H-1); 7.34 (1H, т, $J = 7.7$ , H-7(6)); 7.44 (2H, д, д, $J = 6.0, J = 1.3$ , H Ar); 7.70 (1H, д, $J = 8.1$ , H-8(5)); 8.65 (2H, д, д, $J = 6.0, J = 1.3$ , H Ar); 9.16 (1H, с, OH); 10.62 (1H, с, NHCO)

Антиоксидантная активность соединений 7–9 а–g по отношению к ДФПГ

Соединение	Активность, %	Соединение	Активность, %	Соединение	Активность, %
7a	9.47±3.14	8a	1.29±1.50	9a	21.21±4.87
7b	–	8b	3.05±0.52	9b	16.79±4.32
7c	0.59±1.05	8c	0.92±0.35	9c	20.75±3.65
7d	–	8d	2.73±0.77	9d	19.38±3.91
7e	0.02±0.56	8e	2.95±1.67	9e	12.55±2.55
7f	2.04±0.50	8f	0.95±1.72	9f	23.43±5.44
7g	0.64±1.38	8g	0.02±2.54	9g	17.90±3.89

Антиоксидантная активность соединений определялась при молярном соотношении с ДФПГ 1:1 и выражена как процент ингибирования свободного радикала ДФПГ. Проверенные соединения проявили слабую активность (табл. 3). Наибольший эффект показали соединения **9a–g** (15–25% ингибирования ДФПГ), что очевидно связано с наличием в их структуре 4-гидрокси-3-метоксибензойного фрагмента. Активность этих производных достигла 62% от действия широко применяемого антиоксиданта бутилгидрокситолуола (37.79±2.56%).

Таким образом, из ароилгидразидов антраниловой кислоты и коричневого, кротонного и 4-гидрокси-3-метоксибензойного альдегидов синтезированы новые 3-ациламино-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-оны и определена их антиоксидантная активность. Установлено, что наибольшей активностью обладают соединения, содержащие 4-гидрокси-3-метоксифенильный фрагмент.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker 300 (300 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$  (соединения **7a–g**; **8a–c,e,f**; **9a–g**) или  $\text{CDCl}_3$  (соединения **8d,g**), внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ проведён на анализаторе EA1108 (Carlo-Erba Instruments). Температуры плавления определены на приборе Fisher Digital melting point analyzer (Model 355). Протекание реакций и чистоту синтезированных соединений проверяли методом ТСХ на пластинах Merck silica gel 60 F254 в системе растворителей  $\text{CHCl}_3$ –MeOH, 9:1.

Ацилгидразиды **3a,e–g** синтезированы по методике [26], соединение **3c** – по методике [27].

Производные **3b,d** получены аналогичным образом, как указано в [26], из 10 ммоль изотопного ангидрида и эквимольного количества гидразидов 4-хлор- и 4-бромбензойных кислот **2b,d**.

***N*'**–[(2-Аминофенил)карбонил]–4-бромбензоилгидразид (**3b**). Выход 2.28 г (67%). Т. пл. 224–225 °С (EtOH) (т. пл. 216–218 °С (EtOH–H<sub>2</sub>O) [7]). Спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  согласуются с литературными. Найдено, %: С 50.14; Н 3.70; N 12.72.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 50.32; Н 3.62; N 12.57.

***N*'**–[(2-Аминофенил)карбонил]–4-хлорбензоилгидразид (**3d**). Выход 2.23 г (69%). Т. пл. 225–226 °С (EtOH) (т. пл. 225 °С [29]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.44 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 6.56 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-4'(5')); 6.74 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-3'(6')); 7.20 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-5'(4')); 7.58–7.63 (3H, м, H-6'(3'), H Ar); 7.93–7.98 (2H, м, H Ar); 10.22 (1H, уш. с, NH); 10.48 (1H, с, NH). Найдено, %: С 58.24; Н 4.27; N 14.58.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 58.04; Н 4.17; N 14.50.

***N*'**–{4-Оксо-2-[(*E*)-2-фенилэтенил]-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-3-ил}амиды **7a–g** (общая методика). Суспензию 1.1 ммоль ацилгидразида **3a–g** и 0.15 мл (1.3 ммоль) коричневого альдегида **4** в 5 мл EtOH доводят до кипения. Через несколько минут

ацилгидразиды **3b,c,d** растворяются и начинается выпадение осадка производных хиназолина **7b,c,d**, после чего кипячение прекращают, смесь охлаждают, перемешивают в течение 1 ч и фильтруют. В случае ацилгидразидов **3e,g** смесь кипятят в течение 2 ч, а ацилгидразидов **3a,f** – 4 ч. После охлаждения соединения **7a,e,g** отделяют на фильтре. К реакционному раствору, содержащему хиназолин **7f**, перед фильтрованием прибавляют равное количество воды.

*N*-{4-Оксо-2-[(1*E*)-проп-1-ен-1-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-3-ил}амиды **8a–g** (общая методика). Суспензию 0.74 ммоль ацилгидразида **3a–g** и 0.8 мл (1.00 ммоль) кротонового альдегида (**5**) в 5 мл EtOH кипятят до исчезновения исходных ацилгидразидов в течение ~6 ч. Кипячение прекращают, к горячему раствору добавляют 1 мл H<sub>2</sub>O и оставляют до начала кристаллизации, выдерживают 3 ч и фильтруют. Для получения хиназолина **8f** растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают.

*N*-[2-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-3-ил]-амиды **9a–g** (общая методика). Суспензию 0.75 ммоль ацилгидразида **3a–g** и 0.12 г (0.80 ммоль) 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида (**6**) в 8 мл EtOH кипятят до исчезновения исходных ацилгидразидов: **3a** – 1 ч, **3d** и **3g** – 3 ч, **3e** и **3f** – 4 ч, **3c** – 5 ч, **3b** – 6 ч. После кипячения реакционную смесь охлаждают, перемешивают в течение 3 ч, фильтруют, осадок промывают EtOH.

**Определение антиоксидантной активности синтезированных соединений 7–9 a–g.** Смесь этанольных растворов ДФПГ и соответствующего соединения **7–9 a–g** (2 мл, концентрация 200 мкМ) выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего измеряют абсорбцию раствора при 515 нм. Все измерения повторяют трижды. Антиоксидантная активность (АА) выражена как способность ингибировать ДФПГ согласно уравнению:

$$AA = ((I_{ДФПГ} - I_{соед}) / I_{ДФПГ}) \cdot 100\%,$$

где  $I_{ДФПГ}$  – абсорбция образца ДФПГ, не содержащего исследуемое соединение;

$I_{соед}$  – абсорбция образца содержащего ДФПГ и исследуемое соединение **7–9 a–g**.

*Работа выполнена при содействии Европейского социального фонда в рамках проекта "Поддержка развития докторантуры РТУ" и гранта 09.1617 Латвийского Совета по науке.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. J. Yale, M. Kalkstein, *J. Med. Chem.*, **10**, 334 (1967).
2. G. L. Neil, L. H. Li, H. H. Buskirk, T. E. Moxley, *Cancer Chemother. Rep.*, **56**, 163 (1972).
3. E. Hamel, C. M. Lin, J. Plowman, H.-K. Wang, K.-H. Lee, K. D. Paull, *Biochem. Pharmacol.*, **51**, 53 (1996).
4. S.-C. Kuo, M. J. Hour, L.-J. Huang, K.-H. Lee, US Pat. Appl. 6479499.
5. A. Kamal, E. V. Bharathi, J. S. Reddy, M. J. Ramaiah, D. Dastagiri, M. K. Reddy, A. Viswanath, T. L. Reddy, T. B. Shaik, S. N. C. V. L. Pushpavalli, M. P. Bhadra, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 691 (2011).
6. K. B. Gudasi, S. A. Patil, M. V. Kulkarni, M. Nethaji, *Transition Met. Chem.*, **34**, 325 (2009).
7. G. A. Smirnov, E. P. Sizova, O. A. Luk'yanov, I. V. Fedyanin, M. Y. Antipin, *Russ. Chem. Bull.*, **52**, 2444 (2003).
8. D. Zicāne, I. Raviņa, Z. Tetere, M. Petrova, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 894 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 755 (2007).]
9. L. Y. Ukhin, L. G. Kuz'mina, *Russ. Chem. Bull.*, **55**, 1229 (2006).
10. K. Smith, G. A. El-Hiti, M. F. Abdel-Megeed, M. A. Abdo, *J. Org. Chem.*, **61**, 647 (1996).
11. T. Nakamura, M. Takagi, N. Ueda, EP Pat. Appl. 1452526.

12. C. Zhou, S. Zhang, M. Nanamori, Y. Zhang, Q. Liu, N. Li, M. Sun, J. Tian, P. P. Ye, N. Cheng, R. D. Ye, M.-W. Wang, *Mol. Pharmacol.*, **72**, 976 (2007).
13. G. Heller, *J. Prakt. Chem.*, **131**, 82 (1931).
14. Q.-S. Ding, J.-L. Zhang, J.-X. Chen, M.-C. Liu, J.-C. Ding, H.-Y. Wu, *J. Heterocycl. Chem.*, **49**, 375 (2012).
15. H. Kohl, N. J. DeSouza, J. Patel, DE Pat Appl. 2232532; *Chem. Abstr.*, **80**, 121007 (1974).
16. A. Y. Ershov, N. A. Lovushkina, V. V. Shamanin, I. V. Lagoda, S. I. Yakimovich, I. V. Zerova, V. V. Pakal'nis, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1214 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 965 (2009).]
17. G. M. Reddy, P. S. N. Reddy, *Rasayan J. Chem.*, **1**, 179 (2008).
18. M. Nanamori, X. Cheng, J. Mei, H. Sang, Y. Xuan, C. Zhou, M.-W. Wang, R. D. Ye, *Mol. Pharmacol.*, **66**, 1213 (2004).
19. M. He, N. Cheng, W. W. Gao, M. Zhang, Y. Y. Zhang, R. D. Ye, M. W. Wang, *Acta Pharmacol. Sin.*, **32**, 601 (2011).
20. H. Singh Chawda, *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.*, **2**, 888 (2011).
21. I. Margail, M. Plotkine, D. Lerouet, *Free Radical Biol. Med.*, **39**, 429 (2005).
22. J. T. Weber, J. E. Slemmer, J. J. Shacka, M. I. Sweeney, *Curr. Med. Chem.*, **15**, 404 (2008).
23. F. J. Pashkow, *Int. J. Inflammation*, **2011**, Article ID 514623 (2011).
24. M. A. Al-Omar, A. S. El-Azab, H. A. El-Obeid, S. G. Abdel-Hamide, *J. Saudi Chem. Soc.*, **10**, 113 (2006).
25. A. Kumar, P. Sharma, P. Kumari, B. L. Kalal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 4353 (2011).
26. Л. А. Шемчук, В. П. Черных, О. С. Крыськив, *Журн. орган. химии*, **42**, 768 (2006).
27. D. Zicāne, I. Rāviņa, Z. Tetere, M. Turks, *Scientific Journal of Riga Technical University. Series: Material Science and Applied Chemistry*, **25**, 22 (2012).
28. I. Mieriņa, M. Jure, *Latv. J. Chem.*, **3/4**, 221 (2010).
29. S. K. Modi, K. V. Miss, K. S. Narang, *Indian J. Chem.*, **8**, 710 (1970).

Рижский технический университет,  
ул. Калькю, 1, Рига LV-1658, Латвия  
e-mail: mara@ktfrtu.lv

Поступило 25.05.2012