

DOI: 10.15593/2224-9400/2020.4.08

УДК 547.831 + 66.091.8 + 615.013

**Г.А. Триандафилова<sup>1</sup>, А.А. Ботева<sup>2</sup>, О.П. Красных<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Институт экологии и генетики микроорганизмов,  
филиал ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия<sup>2</sup>Пермский национальный исследовательский  
политехнический университет, Пермь, Россия**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ РАДИКАЛСВЯЗЫВАЮЩЕЙ  
АКТИВНОСТИ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА 6-МЕТИЛ-3-  
ЦИННАМОИЛ-4-ОКСО-1,4-ДИГИДРО-2-  
ХИНОЛИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕГО АНАЛОГОВ**

*Реакция термического декарбонилирования 5-метоксикарбонил-1-(4-метилфенил)-4-циннамоил-1Н-пиррол-2,3-диона (1) приводит к образованию метилового эфира 6-метил-3-циннамоил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбонической кислоты (2), метилового эфира 9-метил-4-оксо-2-фенил-3,4-дигидро-2Н-пирано[3,2-с]хинолин-5-карбоновой кислоты (3), образующегося в результате внутримолекулярной циклизации 2 с участием двойной связи циннамоильного фрагмента и карбонила в положении 4, метилового эфира 9-метил-4-оксо-2-фенил-4Н-пирано[3,2-с]хинолин-5-карбоновой кислоты (4). Соотношение продуктов зависит от температурных условий проведения реакции: при температуре 190 °С выделяются продукты всех трех типов, увеличение температуры до 235 °С способствует образованию термически наиболее стабильного соединения 4.*

*Способность соединений 2 и 3, а также ряда аналогов связывать свободные радикалы оценена в двух тестах: с использованием стабильного радикала DPPH или AAPH (ORAC тест) в качестве генератора радикальных частиц. Исследованные соединения не проявили активности в первом тесте. При оценке радикалсвязывающего действия во втором тесте, основанном на изменении флуоресценции флуоресцеина в присутствии радикальных частиц, наблюдали резкое уменьшение флуоресценции ниже фоновых значений в присутствии соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент. При этом природа заместителей в 4-хинолоне, а также наличие [b]-аннелированного пирролонового фрагмента не оказывают практического влияния на степень проявления данного свойства: снижение флуоресценции флуоресцеина по сравнению с фоном составляет 90–125 %. Исключением является 4-хинолон, содержащий фенилазогруппу в положении 6, который показал 8 % снижения. Установлено, что прямое взаимодействие исследованных замещенных 4-хинолонов с флуоресцеином в условиях эксперимента по оценке радикалсвязывающего действия в тесте с AAPH, по-видимому, отсутствует, однако возможна трансформация соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент, под действием возбуждающего излучения.*

**Ключевые слова:** декарбонилирование, пиррол-2,3-дионы, 3-циннамоил-4-хинолон, циклизация, радикалсвязывающая активность, флуоресценция.

G.A. Triandafilova<sup>1</sup>, A.A. Boteva<sup>2</sup>, O.P. Krasnykh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms,  
Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

<sup>2</sup>Perm National Research Polytechnic University,  
Perm, Russian Federation

## SYNTHESIS AND STUDY OF RADICALTRAPPING ACTIVITY OF METHYL 6-METHYL-3-CINNAMOYL-4-OXO-1,4-DIHYDRO-2- QUINOLINCARBOXYLATE ANT ITS ANALOGUES

*The thermal decarbonylation reaction of 5-methoxycarbonyl-1-(4-methylphenyl)-4-cinnamoyl-1H-pyrrole-2,3-dione (1) leads to the formation of methyl 6-methyl-3-cinnamoyl-4-oxo-1, 4-dihydro-2-quinolinecarboxylate (2), methyl 9-methyl-4-oxo-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrano [3,2-c] quinoline-5-carboxylate (3), formed as a result of intramolecular cyclization of 2 with the participation of the double bond of the cinnamoyl fragment and the carbonyl group at position 4, and methyl 9-methyl-4-oxo-2-phenyl-4H-pyrano [3,2-c] quinoline-5-carboxylate(4). The ratio of the products depends on the temperature conditions of the reaction: at 190°C, products of all three types are obtained while an increase in temperature to 235°C contributes to the formation of the most thermally stable compound 4.*

*The ability of compounds 2 and 3, as well as a number of analogs, to trap free radicals was evaluated in two test systems: using a stable radical DPPH and AAPH (ORAC test) as generator of radicals. The tested compounds showed no activity in the first test. When evaluating the radical-binding action in the second test (ORAC) which is based on the change in fluorescein fluorescence in the presence of radical particles, a sharp decrease in fluorescence below background values was observed in the presence of compounds containing a 4-quinolone fragment. At the same time, the nature of substituents in 4-quinolone, as well as the presence of the [b]-fused pyrrolone fragment, have no practical effect on the degree of manifestation of this property: the decrease in fluorescein fluorescence compared to the background is 90-125%. An exception is the 4-quinolone containing the phenylazogroup at position 6, which showed an 8% reduction. It has been established that there is apparently no direct interaction of the studied substituted 4-quinolones with fluorescein under the conditions of the experiment, but the transformation of compounds containing the 4-quinolone fragment is possible under the action of exciting radiation.*

**Keywords:** decarbonylation, pyrrole-2,3-dione, 3-cinnamoyl-4-quinolone, cyclization, 3-cinnamoyl-4-quinolone, radical-trapping activity, fluorescence.

Метод синтеза соединений, содержащих 3-ацил-4-хинолоновый фрагмент, путем термического декарбонилирования замещенных 1-арил-4-ацил-1H-пиррол-2,3-дионов (ПД) известен давно и достаточно хорошо изучен [1–4]. Тем не менее он постоянно привлекает внимание исследователей, поскольку позволяет получать 4-хинолоны, содержащие функциональные заместители, которые могут обеспечивать дальнейшие трансформации молекулы и выход на новые гетероцикли-

ческие системы, содержащие или не содержащие 4-хинолоновый фрагмент, а также открывают синтетические возможности получения биологически активных соединений или полупродуктов для синтеза таковых [5–9]. Кроме того, разнообразная функционализация 4-хинолонового фрагмента как таковая является чрезвычайно важной задачей с точки зрения медицинской и синтетической органической химии [10, 11].

Замещенные 4-ацил-4-хинолоны, как правило, устойчивые соединения, являющиеся термически наиболее стабильными продуктами внутримолекулярной циклизации промежуточно образующихся ацил(имидоил)кетенов (АИК). Сравнительно невысокая растворимость 4-хинолонов позволяет успешно отделять их от побочных смолистых продуктов термоллиза и получать с хорошими выходами. Тем не менее для отдельных представителей встает серьезная задача поиска оптимальных условий реакции. В случае близости температуры разложения (и декарбонирования) исходного 1-арил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-диона и температуры разложения образующегося 4-хинолона или – что сложнее – в случае, когда температура декарбонирования ПД выше температуры разложения или дальнейшей трансформации соответствующего 4-хинолона, необходимо искать правильный баланс между скоростями этих двух превращений для подбора оптимальных условий реакции с целью получения 4-хинолонов. Если дальнейшая трансформация 4-хинолона протекает относительно селективно, то ситуацию можно рассматривать с двух сторон: с одной стороны, результат негативный, а именно нарастает количество побочных продуктов термоллиза и уменьшается выход целевого 4-хинолона. С другой стороны, есть позитивный аспект – возможность формирования новых структур. Таким образом, варьирование заместителей в структуре исходного 1-арил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-диона и температурного режима его декарбонирования может обеспечивать синтез совершенно новых типов соединений.

Важность расширения спектра доступных замещенных 4-хинолонов диктуется их разнообразными полезными свойствами, в том числе биологической активностью. Соединения, содержащие 4-хинолоновый фрагмент, широко известны в медицине как антибактериальные препараты [12, 13]. Эта гетероциклическая система служит ключевой в работах по созданию новых антираковых, противовирусных, обезболивающих, антималярийных и других типов агентов [9, 13–15]. Отмечается наличие радикалсвязывающей активности у содержащих

4-хинолоновый фрагмент антиоксидантов, перспективных для лечения нейродегенеративных заболеваний [16]. При этом информация об участии и роли 4-хинолонов в метаболизме активных форм кислорода и азота неоднозначна. В частности, было установлено наличие радикал-связывающей активности у гидроксид-2-фенилхинолин-4(1H)-онов, увеличивающейся с введением в молекулу дополнительных гидроксильных групп [16]. В то же время известно, что антибактериальный эффект фторхинолонов связан не только с ингибированием ДНК-гиразы, но и, в определенной степени, с образованием гидроксильных радикалов [17]. В исследованиях на эритроцитах также отмечалось увеличение продукции АФК в ответ на присутствие хинолонов [18]. Представляется целесообразным установить зависимость способности соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент, связывать активные формы кислорода или азота от природы заместителей вокруг базовой 4-хинолоновой структуры.

Целью данной работы была оптимизация синтеза термически лабильного замещенного 3-циннамоил-4-хинолона и исследование радикал-связывающих свойств его и ряда ранее синтезированных аналогов с целью установления структурных особенностей, влияющих на способность связывать радикалы.

Термолиз 5-метоксикарбонил-1-(4-метилфенил)-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-диона (*1*) (рисунок) является интересным примером относительно высокой температуры декарбонилирования исходного пирролдиона и достаточно низкой температуры разложения соответствующего 4-хинолона. Двойная связь циннамоильной группы предоставляет дополнительную возможность трансформации с образованием новых продуктов. Термическое декарбонилирование *1* (см. рисунок) может приводить к образованию трех веществ: продукта циклизации АИК – метилового эфира 6-метил-3-циннамоил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолин-карбоновой кислоты (*2*), метилового эфира 9-метил-4-оксо-2-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пирано[3,2-с]хинолин-5-карбоновой кислоты (*3*), образующегося в результате внутримолекулярной циклизации *2* с участием двойной связи циннамоильного фрагмента и карбонильной группы в положении 4, а также метилового эфира 9-метил-4-оксо-2-фенил-4*H*-пирано[3,2-с]хинолин-5-карбоновой кислоты (*4*) – продукта дегидрирования *3*.

Нами установлено, что соотношение продуктов зависит от температурных условий проведения реакции. При выдерживании пирролдиона *1* в смеси псевдокумола и тридекана при температуре 190–192 °С образуются все три продукта. Проведение реакции при 235 °С

(кипячение суспензии исходного пирролдиона 1 в тридекане или нагревание в даутерме А) способствует образованию термически наиболее стабильного продукта пиранохинолина 4 с небольшими количествами соединений 2 и 3. Структура соединения 3 установлена методом РСА в Институте проблем химической физики РАН. Спектральные характеристики синтезированных соединений соответствуют структурам 2–4.

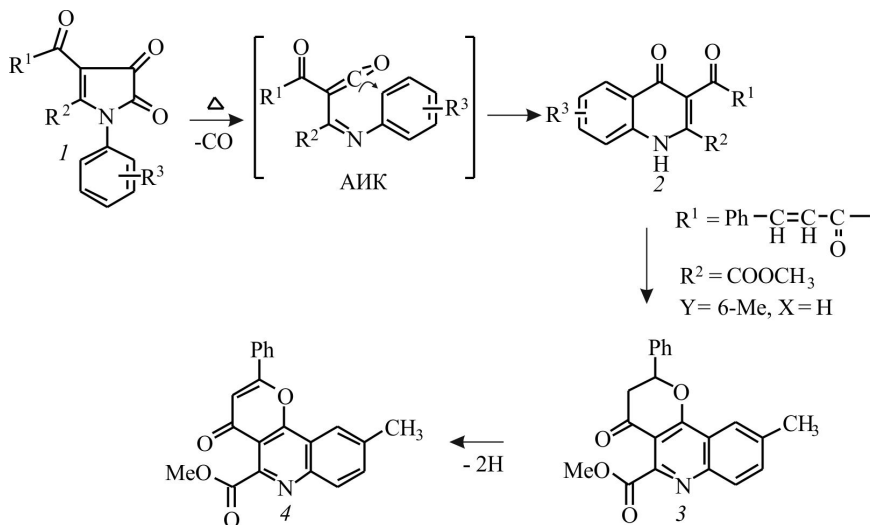


Рис. Синтез соединений 2, 3 и 4

Следует отметить, что легкость реакции декарбонилирования, а также протекание последующей циклизации с участием двойной связи и дегидрирования могут зависеть от природы растворителя, в частности, от его полярности и окислительно-восстановительного потенциала, обеспечивающих образование соответствующих переходных комплексов и промежуточных соединений [2, 19].

Радикалсвязывающая активность соединений 2 и 3, а также синтезированной ранее серии замещенных 2,3-диацил-4-оксо-1,4-дигидрохинолонов и их аналогов [2–4, 6, 9] была оценена с использованием двух тестовых систем. В первом методе антирадикальную активность образца определяли по его способности связывать стабильные радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH<sup>•</sup>) [20].

Ингибирующий эффект (ИЭ) на уровень DPPH<sup>•</sup> рассчитывали согласно формуле

$$\text{ИЭ, \%} = \frac{\text{OD}_{517\text{к}} - \text{OD}_{517\text{и}}}{\text{OD}_{517\text{и}}} \cdot 100, \quad (1)$$

где  $OD_{517к}$  – оптическая плотность контрольной пробы при длине волны 517 нм;  $OD_{517и}$  – оптическая плотность исследуемой пробы при длине волны 517 нм.

В основе второго метода (ORAC) лежит способность радикала  $AAPH\cdot$ , который образуется из 2,2'-азобис(2-метилпропионамидин) дигидрохлорида при 37 °С, разрушать молекулу флуоресцеина. При нагревании азид разлагается, выделяя газообразный азот и оставляя после себя два  $R\cdot$ . В присутствии кислорода  $R\cdot$  почти мгновенно превращаются в реакционноспособные пероксильные радикалы  $ROO\cdot$ , которые могут либо атаковать молекулы-мишени (флуоресцеин), либо реагировать с антиоксидантами. При разрушении флуоресцеина радикалом наблюдается снижение уровня флуоресценции. Вещество, обладающее радикалсвязывающей активностью, способно конкурентно связывать свободный радикал, защищая молекулу флуоресцеина от разрушения. При этом наблюдается сдвиг по времени снижения флуоресценции флуоресцеина [21]. Каждое значение кривой пересчитывали по отношению к первому значению:

$$N_t = \frac{n_t}{n_0} \cdot 100, \quad (2)$$

где  $n_t$  – значение флуоресценции в момент времени  $t$ ;  $n_0$  – значение флуоресценции в нулевой момент времени.

Площадь под кривой (AUC) определяли как сумму площадей, заключенных между двумя соседними точками, рассчитанных по формуле для расчета площади трапеции.

Степень радикалсвязывающей активности вычисляли по формуле

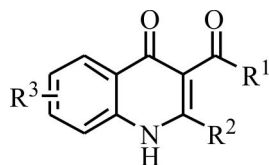
$$PCA, \% = \frac{AUC_{\Pi} - AUC_{AAPH}}{AUC_{\text{ФЛ}} - AUC_{AAPH}} \cdot 100, \quad (3)$$

где  $AUC_{\Pi}$  – площадь под кривой с исследуемым веществом;  $AUC_{AAPH}$  – площадь под кривой с растворителем;  $AUC_{\text{ФЛ}}$  – площадь под кривой с флуоресцеином без AAPH.

При изучении радикалсвязывающей активности соединений CBR-160A, CBR-11, CBR-41, CBR-383 и CBR-43 в тесте с DPPH в концентрациях 0,1–2 мМ ингибирующий эффект не превышал 1,5 %, при этом IC50 для известного антиоксиданта кверцетина составляет 0,02 мМ. Из этого можно сделать вывод, что данные соединения не способны связывать радикал DPPH.

Результаты теста с AAPH приведены в таблице.

Радикалсвязывающая активность исследуемых соединений



Шифр	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	PCA, % 50 мкМ
CBR-160A	t-Bu	COOMe	6-Br	-121,5
CBR-11	Ph	COOMe	H	-115,1
CBR-41	Ph	COOMe	6-Me	-125,7
CBR-383	Ph	COOMe	6-Br	-104,6
CBR-401	Ph	COPh	H	-115,5
CBR-381	<i>n</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOMe	6-N=NPh	-8,0
CBR-103	2-Tyen	COOMe	H	-106,5
CBR-298	2-Fur	COOMe	6-Me	-90,0
CBR-402 (соединение 2)	PhCH=CH	COOMe	6-Me	-103,0
CBR-396				-3,0
CBR-397 (соединение 3)				-1,0
CBR-140				-112
CBR-43				-100,0

В тесте с ААРН получены отрицательные значения для всех соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент, что может свидетельствовать об отсутствии радикалсвязывающего эффекта и /или

о том, что вещества каким-либо образом взаимодействуют с компонентами тестовой системы. Варьирование заместителей вокруг 4-хинолонового остова показало, что замещенные 2,3-диацил-4-хинолоны значительно снижают флуоресценцию флуоресцеина вне зависимости от природы заместителя R1: ароматический (СВР-11, СВР-41 и СВР-383), гетероциклический (СВР-103, СВР-298) или алифатический (СВР-402 и СВР-160А) показали существенное снижение флуоресценции по сравнению с фоном. Соединение СВР-401, содержащее в положении 2 бензоильную группу вместо метоксикарбонильной, также эффективно снижает флуоресценцию флуоресцеина. Не влияет также природа заместителя в положении 6. Исключение составляет соединение СВР-381: введение фенилазогруппы в положение 6 приводит к значительному ослаблению данного эффекта. Трициклические продукты СВР-43 и СВР-140 также в значительной степени снижают флуоресценцию. Ближайшие аналоги замещенных 4-хинолонов СВР-383 и СВР-402 (соединение 2), содержащие хинолиновый фрагмент вместо 4-хинолонового (СВР-396 и СВР-397 (соединение 3) соответственно, свойством уменьшать флуоресценцию флуоресцеина не обладают, что дополнительно подчеркивает отсутствие 4-хинолонового фрагмента в соединении 3 и его наличие в продукте 2.

Следует отметить, что 4-хинолоны обладают собственной флуоресценцией, что находит широкое применение в различных областях анализа и развития методов исследования живых систем. Характеристики флуоресценции зависят от природы заместителей вокруг 4-хинолонового остова, рН среды и природы растворителя [22]. Флуоресценция соединения СВР-11 в качестве типичного примера 2,3-диацил-4-хинолона в условиях эксперимента не обнаружена.

Снижение флуоресценции флуоресцеина могло быть вызвано химическим взаимодействием с ним исследуемых соединений. Дополнительно установлено, что прямое взаимодействие исследованных замещенных 4-хинолонов с флуоресцеином в условиях эксперимента по оценке радикалсвязывающего действия в тесте с ААРН, по-видимому, не протекает. Однако обнаружено, что при проведении эксперимента возможна трансформация соединений, содержащих 4-хинолиновый фрагмент, под действием возбуждающего излучения. Дополнительное изучение данных свойств может открыть возможности практического применения обнаруженного явления.



**Экспериментальная часть.** Синтез метилового эфира 6-метил-3-циннамоил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновой кислоты (2), метилового эфира 9-метил-4-оксо-2-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пирано[3,2-с]хинолин-5-карбоновой кислоты (3), метилового эфира 9-метил-4-оксо-2-фенил-4*H*-пирано[3,2-с]хинолин-5-карбоновой кислоты (4). Раствор 1 г 5-метоксикарбонил-1-(4-метилфенил)-4-циннамоил-1*H*-пиррол-2,3-диона (1) в смеси псевдокумола и тридекана (1:2) выдерживали при 190–192 °С в течение 22 мин, охладили, выпавший осадок отфильтровали, промыли смесью диэтилового эфира и пентана, высушили.

Методом дробной перекристаллизации из смесей бензола, диэтилового эфира и ацетонитрила выделили целевые продукты. Выходы: соединение 2 – 0,15 г (16 %); 3 – 0,22 г (26 %); 4 – 0,11 г (12 %). Физико-химические и спектральные характеристики (температура плавления; ИК спектры (UR-20, паста в вазелиновом масле); ЯМР <sup>1</sup>H (Bruker AM-300, раствор в ДМСО-d<sub>6</sub>):

соединение 2 – 194–196 °С (с разл.); ИК 3200 (ш), 1755, 1650, 1605; ЯМР 2.45(с), 3.88 (с), 7.65 (гр.с.), 12.68 (с);

соединение 3 – 175–176 °С, ИК 1735, 1690, 1580; ЯМР 2.57 (с), 2.97 (дд), 3.34 (дд), 3.94 (с), 6.03 (дд), 7.5. (гр.с.), 7.82 (гр.с.), 8.01 (с);

соединение 4 – 272–273 °С, ИК 1765, 1660, 1585; ЯМР – 2.70 (с), 3.98 (с), 7.18 (с), 7.66 (м), 7.86 (д), 8.06 (д), 8.20 (гр.с.), 8.41 (с).

**Оценка радикалсвязывающей активности (РСА) исследуемых соединений.**

*Тест 1.* Определение проводили в реакционной смеси, содержащей 3 мл 0.3 мМ этанольного раствора DPPH, 1 мл 50 мМ Tris-HCl буфера (рН 7.4) и 20–200 мкл сток-раствора вещества в диметилсульфоксиде (ДМСО). Контролем служила проба с эквивалентным количеством ДМСО. После 30 мин инкубации при комнатной температуре измеряли поглощение при 517 нм на спектрофотометре Bio-Rad SmartSpec Plus.

*Тест 2.* В лунку 96-луночного планшета вносили 15 мкл фосфатно-солевого буфера (PBS), 120 мкл рабочего раствора флуоресцеина (итоговая концентрация 46,7 нМ), растворенного в PBS, и 5 мкл исследуемого вещества, растворенного в ДМСО. Контролем служила проба с 5 мкл ДМСО. Плашку преинкубировали 15 мин при 37 °С. Затем многоканальной пипеткой вносили 60 мкл раствора ААРН в PBS (итоговая концентрация 40 мМ). Считывали флуоресценцию каждую минуту в течение 120 мин. Длина волны возбуждения – 485 нм, эмиссии – 520 нм.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-34-90016 и при финансовой поддержке Правительства Пермского края в рамках научного проекта № С-26/174.2.*

### Список литературы

1. Briehl H., Lukosch A., Wentrup C. Reactive nitrogenous molecules from Meldrum's acid derivatives, pyrrole-2,3-diones, and isoxazolones. // *Org. Chem.* – 1984. – Vol. 49, № 15. – С. 2772–2779.
2. Исследование механизмов термолитического разложения и нуклеофильных реакций замещения 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов / Ю.С. Андрейчиков, А.П. Козлов, А.Н. Масливец, О.П. Красных, Л.А. Перевозчиков, Л.И. Смирнова // Тез. докл. IV Всесоюз. конф. по химии азотсодержащих гетероциклических соединений. – Новосибирск, 1987. – С. 221.
3. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XXII. Термолитический разрыв 1-арил-4-арил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов / А.Н. Масливец, О.П. Красных, Л.И. Смирнова, Ю.С. Андрейчиков // *ЖОрХ.* – 1989. – Т. 25, вып. 5. – С. 1045–1053.
4. Синтез, молекулярная и кристаллическая структура метил-3-арил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоксилатов / А.А. Ботева, И.В. Фефилова, О.П. Красных, Е.Б. Бабушкина, П.А. Слепухин // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2014. – № 3. – С. 731–738.
5. A synthesis of 4-quinolone-3-carboxylic acids via pyrolysis of N-aryldioxolones / K. Mohri, A. Kanie, Y. Horiguchi, K. Isobe // *Heterocycles.* – 1999. – Vol. 51, № 10. – P. 2377–2384.
6. Термолитические реакции замещенных 4,5-диацил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов: новые данные / О.П. Красных, Н.А. Девяткина, А.А. Ботева, А.Н. Масливец // *Стратегия и тактика органического синтеза: тез. докл. Третьего Всерос. симп. по орг. химии.* – Ярославль, 2001. – С. 31.
7. 1Н-Пирроло[3,4-*b*]хинолин-3,9(2Н,4Н)-дионы, обладающие противотуберкулезной активностью и способ их получения: пат. 2457208 Рос. Федерация / Ботева А.А., Красных О.П., Солонников С.Ю., Францблук С., Ван Б. – № 2009125914/04; заявл. 06.07.09; опубл. 27.07.12. Бюл. № 21 – 10 с.
8. Филимонов В.О. Синтез, термолитические и нуклеофильные превращения 5-метоксикарбонил-4-циннамоил-1Н-пиррол-2,3-дионов: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03. – Пермь, 2014. – 158 с.
9. Анальгезирующее средство: пат. 2634618 Рос. Федерация / Ботева А.А., Фефилова И.В., Красных О.П., Триандафилова Г.А., Маслова В.В., Солонников С.Ю. – № 2018141130; заявл. 22.11.18, опубл. 24.01.20. Бюл. № 3. – 12 с.
10. Ghosh P., Das S. Synthesis and Functionalization of 4-Quinolones – A Progressing Story // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – № 28. – P. 4466–4516.

11. Approaches for introducing high molecular diversity in scaffolds: Fast parallel synthesis of highly substituted 1H-quinolin-4-one libraries / V. Kuznetsov, S. Gorohovsky, A. Levy, S. Meir, V. Shkoulev, N. Menashe, M. Greenwald, A. Aizikovich, D. Ofer, G. Byk, G. Gellerman // *Molecular Diversity*. – 2004. – № 8. – P. 437–448.
12. Hooper D.C., Rubinstein E. *Quinolone antimicrobial agents*. – 3rd ed. – Washington, ASM Press, 2003. – 592 p.
13. Yadav V., Talwar P. Repositioning of fluoroquinolones from antibiotic to anti-cancer agents: An underestimated truth // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol.111. – P. 934–946.
14. Abeer Ahmed, Mohsen Daneshtalab. Nonclassical biological activities of quinolone derivatives // *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2012. – Vol. 15(1). – P. 52–72.
15. ICI 56,780 Optimization: Structure–Activity Relationship Studies of 7-(2-Phenoxyethoxy)-4(1H)-quinolones with Antimalarial Activity / J. Maignan, C. Lichorowic, J. Giarrusso, L. Blake, D. Casandra, T. Mutka, A. LaCrue, J. Burrows, P. Willis, D. Kyle, R. Manetsch // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59. – P. 6943–6960. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00759
16. Antioxidant properties of 4-quinolones and structurally related flavones / J. Greeff, J. Joubert, S. Malan, S. Dyk // *Bioorganic Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, № 2. – P. 809–818.
17. Wang X., Zhao X. Contribution of oxidative damage to antimicrobial lethality // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – Vol. 53, № 4. – P. 1395–1402.
18. Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiological Implications / K. Michalak, A. Sobolewska, M. Włodarczyk, J. Sobolewska, P. Wozniak, B. Sobolewski // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–15. doi.org/10.1155/2017/8023935
19. Synthesis of 2-aryloxyfuro[3,2-c]quinolines from quinolone-based chalcones and evaluation of their antioxidant and anticholinesterase activities / J. Ferreira, S. Cardoso, F. Paz, A. Silva, V. Silva // *New J. Chem.* – 2020. – Vol. 44. – P. 6501–6509.
20. Marinova G., Batchvarov V. Evaluation of the methods for determination of the free radical scavenging activity by DPPH // *Bulg. J. Agric. Sci.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 11–24.
21. Ou B. Development and Validation of an Improved Oxygen Radical Absorbance Capacity Assay Using Fluorescein as the Fluorescent Probe // *Journal Agric. Food Chem.* – 2001. – № 49. – P. 4619–4626.
22. Novel stable fluorophore, 6-methoxy-4-quinolone, with strong fluorescence in wide pH range of aqueous media, and its application as a fluorescent labeling reagent / J. Hirano, K. Hamase, K. Fukuda, H. Tomita, K. Zaitzu // *Journal of Chromatography A*. – 2004. – P. 225–231.

## References

1. Briehl H., Lukosch A., Wentrup C. Reactive nitrogenous molecules from Meldrum's acid derivatives, pyrrole-2,3-diones, and isoxazolones. *J. Org. Chem.*, 1984, no. 15, pp. 2772–2779.
2. Issledovaniye mekhanizmov termoliza i nukleofil'nykh reaktsiy zameshcheniya 2,3-digidro-2,3-pirroldionov. [Investigation of the mechanisms of thermolysis and nucleophilic substitution reactions of 2,3-dihydro-2,3-pyrroldiones]. Andreychikov Yu.S., Kozlov A.P., Masliwets A.N., Krasnykh O.P., Perevozchikov L.I., Smirnova L.I. IV Vsesojuznajz konferencija po himii azotsoderzhashih geterociklicheskih soedinenij [IV All-union conference in chemistry of nitrogencontaining heterocyclic compounds. Book of abstracts], Tezisi dokladov, Novosibirsk, 1987, p. 221.
3. Maslivets A.N., Krasnykh O.P., Smirnova L.I., Pyatichlennye dioksoheterotsikly. XII. Termoliz 1-aril-4-aroil-5-metoksikarbonil-2,3-digidro-2,3-pirroldionov [Five-membered 2,3-dioxoheterocycles. Thermolysis of 1-aryl-4-aroil-5-methoxycarbonyl-2,3-dihydro-2,3-pyrroldione]. *Zhurnal organicheskoy himii*, 1989, no. 2, pp. 1045-1053
4. Boteva A.A., Fefilova I.V., Krasnykh O.P., Babushkina E.B., Slepuhin P.A. Sintez, molekulyarnaya i kristallicheskaya struktura metil-3-aroil-4-okso-1,4-digidro-2-hinolinkarboksilatov [Synthesis, molecular and crystal structure of methyl-3-aroil-4-oxo-1,4-dihydro-2-quinolinecarboxylates]. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya*, 2014, no. 3, pp. 731–738.
5. Mohri K., Kanie A., Horiguchi Y., Isobe K. A synthesis of 4-quinolone-3-carboxylic acids via pyrolysis of N-aryldioxopyrrolines. *Heterocycles*, 1999, no.10, pp. 2377-2384.
6. Krasnykh O.P., Devjatkina N.A., Boteva A.A., Masliwets A.N. Termoliticheskie reakcii zameshennih 4,5-diacil-2,3-digidro-2,3-pirroldionov: novie dannie. Tezisi dokladov Tretjego Vserossijskogo simpoziuma “Strategija i taktika organicheskogo sinteza” [Thermolytical reactions of substituted 4,5-diacyl-2,3-dihydro-2,3-pyrroldiones: novel data. Book of abstracts of Third All-Russia symposium “Strategy and tactics of organic synthesis”], Jaroslavl, 2001, p. 31.
7. Boteva A.A., Krasnykh O.P., Solodnikov S.Yu., Francblau S., Van B. 1H-Pirrolo[3,4 – b]hinolin – 3,9(2H,4H) – diony, obladayushchie protivotuberkuleznoj aktivnost'yu i sposob ih polucheniya [1H-pyrrolo[3,4-b]quinoline-3,9(2H,4H)-diones exhibiting antituberculosis activity and method for preparing them]. Patent Rossiiskaia Federatsiia no. 2009125914/04 (2012).
8. Filimonov V.O. Sintez, termoliticheskie i nukleofilnie prevrasheniya 5-metoksikarbonil-4-cinnamoil-1H-pirrol-2,3dionov: diss. kand. him. nauk [Synthesis, thermolytical and nucleophilic transformations of 5-methoxycarbonyl-4-cinnamoyl-1H-pyrrole-2,3-diones, PhD theses], 2014, 158 pp.
9. Boteva A.A., Fefilova I.V., Krasnykh O.P., Lyushina G.A., Maslova V.V., Solodnikov S.Yu. Anal'geziruyushchee sredstvo [Analgesic means]. Patent Rossiiskaia Federatsiia no. 2016117456 (2017).

10. Ghosh P., Das S. Synthesis and Functionalization of 4-Quinolones – A Progressing Story. *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, no. 28, pp. 4466–4516.
11. Kuznetsov V., Gorohovsky S., Levy A., Meir S., Shkoulev V., Menashe N., Greenwald M., Aizikovich A., Ofer D., Byk G., Gellerman G. Approaches for introducing high molecular diversity in scaffolds: Fast parallel synthesis of highly substituted 1H-quinolin-4-one libraries. *Molecular Diversity*, 2004, no.8, pp. 437–448.
12. Hooper D.C., Rubinstein E. Quinolone antimicrobial agents. 3rd ed. Washington, ASM Press, 2003, 592 p.
13. Yadav V., Talwar P. Repositioning of fluoroquinolones from antibiotic to anti-cancer agents: An underestimated truth. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, pp. 934-946.
14. Abeer Ahmed, Mohsen Daneshtalab. Nonclassical biological activities of quinolone derivatives. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2012, no.1, pp 52– 72.
15. Maignan J., Lichorowic C., Giarrusso J., Blake L., Casandra D., Mutka T., LaCrue A., Burrows J., Willis P., Kyle D., Manetsch R. ICI 56,780 Optimization: Structure–Activity Relationship Studies of 7-(2-Phenoxyethoxy)-4(1H)-quinolones with Antimalarial Activity. *J. Med. Chem.*, 2016, pp. 6943–6960. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00759
16. Greeff J., Joubert J., Malan S., Dyk S. Antioxidant properties of 4-quinolones and structurally related flavones. *Bioorganic Med. Chem.*, 2012, no. 2, pp. 809–818.
17. Wang X., Zhao X. Contribution of oxidative damage to antimicrobial lethality. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, no. 4, pp. 1395–1402.
18. Michalak K., Sobolewska A., Wlodarczyk M., Sobolewska J., Wozniak P., Sobolewski B. Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiochemical Implications.. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2017, pp. 1-15. doi.org/10.1155/2017/8023935
19. Ferreira J., Cardoso S., Paz F., Silva A., Silva V. Synthesis of 2-aryloxyfuro[3,2-c]quinolines from quinolone-based chalcones and evaluation of their antioxidant and anticholinesterase activities. *New J. Chem.*, 2020, pp. 6501-6509.
20. Marinova G., Batchvarov V. Evaluation of the methods for determination of the free radical scavenging activity by DPPH. *Bulg. J. Agric. Sci.*, 2011, no. 1., pp. 11–24.
21. Ou B. Development and Validation of an Improved Oxygen Radical Absorbance Capacity Assay Using Fluorescein as the Fluorescent Probe. *J. Agric. Food Chem.*, 2001, no. 49, pp. 4619-4626.
22. Hirano J., Hamase K., Fukuda K., Tomita H., Zaitsev K. Novel stable fluorophore, 6-methoxy-4-quinolone, with strong fluorescence in wide pH range of aqueous media, and its application as a fluorescent labeling reagent. *Journal of Chromatography A.*, 2004, pp. 225–231.

Получено 01.11.2020

### **Об авторах**

**Триандафилова Галина Андреевна** (Пермь, Россия) – аспирант Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (614081, г. Пермь, ул. Голева, 13; e-mail: lindick@ya.ru).

**Ботева Анастасия Андреевна** (Пермь, Россия) – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры химии и биотехнологии Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: anastasiaquinolone@gmail.com).

**Красных Ольга Петровна** (Пермь, Россия) – кандидат химических наук, доцент кафедры химии и биотехнологии Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: ol.krasnykh@gmail.com).

### **About the authors**

**Galina A. Triandafilova** (Perm, Russian Federation) – Postgraduate Student of Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of Russian Academy of Sciences (13, Goleva str., Perm, 614081; e-mail: lindick@ya.ru).

**Anastasia A. Boteva** (Perm, Russian Federation) – Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Chemistry and Biotechnology, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990; e-mail: anastasiaquinolone@gmail.com).

**Olga P. Krasnykh** (Perm, Russian Federation) – Ph.D. in Chemical Sciences, Associate Professor, Department of Chemistry and Biotechnology, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990; e-mail: ol.krasnykh@gmail.com).