

ISBN 978-83-66216-13-6

Нуркенов О.А., Ибраев М.К., Исабаева М.Б.

# СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ХАЛКОНОВ

МОНОГРАФИЯ

 iScience

Warsaw, Poland - 2019

О.А. НУРКЕНОВ, М.К. ИБРАЕВ, М.Б. ИСАБАЕВА

# **СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ХАЛКОНОВ**

**МОНОГРАФИЯ**

**Warsaw-2019**

УДК 547.94  
ББК 24.57  
Н 82

*Утверждена к печати Ученым советом  
Карагандинского государственного технического университета  
МОН РК*

**Рецензенты:**

**Фазылов С. Д.** - член-корр. НАН РК, доктор хим. наук, профессор  
**Животова Т. С.** - доктор химических наук, профессор.

**Авторы:**

**Нуркенов Оралгазы Актаевич** - доктор химических наук, профессор  
**Ибраев Марат Кирилбаевич** - доктор химических наук, профессор  
**Исабаева Меруерт Бердешевна** - кандидат химических наук, доцент

Синтетические трансформации халконов: Монография / О.А. Нуркенов, М.К. Ибраев, М.Б. Исабаева – Warsaw: iScience Sp. z o. o., 2019. – 74 pp.

В книге обобщен и представлен огромный литературный и экспериментальный материал по синтезу и химической трансформации функционально-замещенных халконов, изучению строения и стереохимии его многочисленных производных, их биологической активности, включая новейшие данные, широко освещенные в известных научных изданиях, а также собственные исследования авторов. В книгу вошли работы многих известных ученых России, Казахстана, Китая, США, занимающихся исследованием халконов.

Книга будет интересна широкому кругу научных специалистов, студентов, магистрантов и докторантов, работающих в области химии тонкого органического синтеза, медицины и фармакологии.

Библиогр. 150 назв. Ил. 9. табл. 6.

ISBN 978-83-66216-13-6

© О.А. Нуркенов, М.К. Ибраев,  
М.Б. Исабаева, 2019  
© iScience Sp. z o. o.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1. ХАЛКОНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ</b> .....	8
1.1. Распространённые природные халконы .....	8
1.2. Методы получения синтетических халконов .....	11
1.3. Реакционная способность халконов .....	15
1.4. Синтез пиразолов на основе $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов.....	19
1.5. Биологическая активность производных халконов.....	23
<b>ГЛАВА 2. ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА НОВЫХ ХАЛКОНОВ</b> .....	28
2.1. Синтез, строение и фармакологические свойства новых функционально-замещенных халконов .....	28
2.2. Прогнозирование биологической активности халконов, пиразолинов и флавонов с помощью компьютерной программы PASS.....	37
2.3. Антирадикальная и противовоспалительная активность некоторых халконов и их производных.....	39
<b>ГЛАВА 3. МЕТОДИКИ СИНТЕЗА НЕКОТОРЫХ ХАЛКОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ</b> .....	56
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	60
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	62

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

БАС	— биологически активные соединения
Гц	— герц
д.	— дублет
д.д.	— дублет дублетов
ДМСО / DMSO	— диметилсульфоксид
ДМФА / DMF	— диметилформамид
EtOH	— этанол
Et <sub>3</sub> N	— триэтиламин
ИК-спектр	— инфракрасный спектр
КССВ	— константа спин-спинового взаимодействия
к.	— квартет
МГц	— мегагерц
МВИ	— микроволновое излучение
м.	— мультиплет
м.д.	— миллионные доли
с.	— синглет
т.	— триплет
T <sub>пл.</sub>	— температура плавления
ТСХ	— тонкослойная хроматография
ТГФ	— тетрагидрофуран
ЯМР	— ядерно-магнитный резонанс
J <sub>отн.</sub>	— относительная интенсивность, %

## ВВЕДЕНИЕ

Халконы представляют значительный интерес для химиков и биохимиков, что обусловлено несколькими факторами: легкостью их синтеза, высокой фармакологической активностью синтетических и природных халконов, а также возможностью использования в качестве ценных синтетических интермедиатов, например, в синтезе различных гетероциклических соединений.

Одним из перспективных направлений в изучении фармакологических свойств производных халконов и флавоноидов является целенаправленный поиск и синтез эффективных антиоксидантных и гепатопротекторных средств. Сопоставляя биологические свойства данных групп соединений с особенностями их строения, можно заметить, что общим для них структурным признаком является циннамольный фрагмент, который, образуя единую цепь сопряжения, определяет ряд особенностей фармакологического действия.

В своей открытой лекции в КазНУ им. Аль-Фараби Президент РК Н. А. Назарбаев определил исследования процессов антиэйджинга (антистарения) как наиболее приоритетные для дальнейшего развития инновационной науки Казахстана. Лекарственные препараты с антиоксидантным действием широко используются в медицине для коррекции избыточной интенсивности свободно-радикального окисления при различных заболеваниях. Антиоксиданты играют важную роль в регуляции протекания свободно-радикальных превращений в организме, существенно влияя на его состояние, поэтому антиоксиданты и исследование антиокислительных свойств соединений в последнее время получили широкое распространение.

Высокая биологическая активность, проявляемая халконами, способствовала развитию исследований по взаимодействию этих соединений с различными биологическими мишенями. Широкая практическая применимость халконов и хромонов обуславливает растущий интерес к этим классам соединений и побуждает разрабатывать эффективные методы их функционализации.

1,3-Диарил(гетерил)проп-2-ен-1-оны или халконы, принадлежат к семейству флавоноидов и имеют различные заместители в ароматических ядрах, прежде всего, гидроксильные группы, метокси-группы, ароматические и непредельные радикалы. Наличие у природных халконов широкого спектра биологической активности – антиоксидантной, противовоспалительной, антимикробной, антифунгальной, антипаразитарной, противовирусной, противоопухолевой обуславливает не только не снижающийся интерес к их выделению и исследованию, но и благодаря хорошо разработанным подходам к химическому

синтезу позволяет осуществлять молекулярный дизайн их аналогов с заданными (прогнозируемым) спектром биологических свойств.

До настоящего времени имеется мало сведений о синтезе и модификации халконов и их гетероциклических производных – пирозолинов, хромонов и т.д., что определило актуальность и перспективность их изучения для изыскания новых биоактивных соединений.

Несмотря на то, что классические методы синтеза находят широкое применение при получении биологически активных веществ, как в ходе научных экспериментов, так и в производстве, они имеют свои недостатки. В частности, при получении халконов, основным методом является конденсация замещенных ацетофенонов с ароматическими альдегидами в присутствии щелочных или кислых реагентов. При этом процесс получения халкона иногда длительный (от нескольких часов до нескольких суток) и образуются низкими выходами.

Известны методы изомеризации 2-гидроксихалконов в соответствующие флаваноны действием горячего этанольного раствора, разбавленной щелочи, соляной и фосфорной кислоты. Однако, условия, которые способствуют смещению равновесия в сторону образования флавонона невозможно предсказать.

Органический синтез в условиях микроволнового облучения в настоящее время является наиболее интенсивно развивающейся областью органического синтеза. Предлагаемое исследование позволит использовать неординарные источники энергии для проведения химической реакции, что поможет решить ряд проблем и позволяет существенно продвинуться в плане разработки новых экологически чистых методов производства лекарственных препаратов.

Необходимо заметить, что процессы в условиях микроволнового облучения характеризуются также низкими ресурс- и энергоёмкостями. Описанные преимущества могут многократно снизить себестоимость продуктов органического синтеза, что сделает многие процессы доступными не только крупным фармацевтическим компаниям, но и представителям малого и среднего бизнеса.

Известны также и несколько зарубежных обзоров, касающихся халконов (Десенко С.М. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов / С.М. Десенко, В.Д. Орлов. - Харьков: Фолио, 1998. - 148 с.; Cheng M.S., Shili R., Kenyon G. A solid phase synthesis of chalcones by Claisen-Schmidt condensations // Chinese Chem. Lett. – 2000. – Vol. 11. – P. 851–854.; Ni L., Meng C.Q., Sikorski J.A. Recent advances in therapeutic chalcones // Expert Opin. Ther. Pat. – 2004. – V. 14. – P. 1669–1691).

Химическая модификация функционально-замещенных халконов обладает большими и все еще полностью не раскрытыми потен-

циальными перспективами и до настоящего времени привлекает усиленное внимание многочисленных исследователей как на территории постсоветского пространства, так и за рубежом, что отражается в ежегодно увеличивающихся публикациях в международных высокорейтинговых журналах (Tetrahedron, Journal of Molecular Structure, Acta Crystallographica, Химия природных соединений, Химия гетероциклических соединений, Известия РАН. Серия Химическая и многих других).

К настоящему времени накоплен экспериментальный материал по химической трансформации функционально-замещенных халконов. Однако, несмотря на огромный и разрозненный материал по химии халконов и его производных, до сих пор отсутствует отдельная обзорная монография, посвященная халконам.

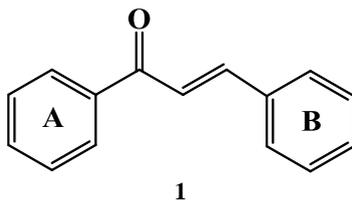
В данной монографии авторами сделана попытка обзора и систематизации многочисленных работ по изучению свойств, региоселективности, методов синтеза и превращений, а также биологической активности производных функционально-замещенных халконов. Наиболее полно представлены данные, полученные авторами.

В первой главе монографии освещены данные по синтезу функционально-замещенных халконов и их производных. Также в этой главе приведены данные о фармакологических свойствах халконов, пиразолинов и флавонов. Несомненный интерес представляет материал второй главы по синтезу и химической трансформации функционально-замещенных халконов, где приведены данные по изучению строения и региоселективности, а также их фармакологической активности. Большое внимание уделяется описанию доказательства структуры исследуемых классов соединений (ЯМР  $^1\text{H}$ -, ИК-спектроскопия). В третьей главе приведены некоторые данные по экспериментальным методикам синтеза некоторых представителей из разного класса халконов и их производных.

## ГЛАВА 1 ХАЛКОНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ.

Важными представителями органических соединений, имеющих препаративное значение, являются  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные карбонильные соединения, среди которых заметное место занимают бензильдиенацетофеноны (халконы). Со времени открытия в 1896 г. халкона [1] интерес к химии его замещённых и гетероциклических аналогов не угасает. Название «халкон» было предложено польским химиком Станиславом Костанеки (Stanisław Kostanecki). Оно происходит от греческого слова «халкос» (*χαλκός*), что означает «медь».

Халконы - 1,3-дифенил-2-пропен-1-оны (1) относятся к соединениям, в которых два ароматических ядра связаны тремя атомами углерода  $\alpha,\beta$ -ненасыщенной карбонильной системы [2]. Халконы могут иметь *цис*- и *транс*- формы, но *транс*-форма термодинамически более устойчива.



### 1.1 Распространённые природные халконы

Халконы довольно широко распространены в природе: содержатся в цветах, плодах, семенах, древесине. Они тесно связаны с целым рядом веществ, которые относятся к классу флавоноидов – это флавоны, флавононы, флавонолы. Большинство представителей халконов встречаются во всех органах растений в виде агликонов и гликозидов и отличаются числом заместителей в кольце А. Так, например, часто встречающийся в семействе сложноцветных халкон бутеин находится в виде 4-гликозида кореопсина *Coreopsis giganiea*, халконарингенин – в виде 2-гликозида изосалипурпозид в *Salix purpyrea* [3, 4]. К настоящему времени известно более 200 различных агликанов халконовой природы. Довольно часто в растениях встречаются дигидрохалконы, у которых трёхуглеродный фрагмент имеет восстановленную двойную связь. Они известны исключительно в гликозидированной форме,

а также метокси- и пиранопроизводных. Так в некоторых видах яблони содержится гликозид флоридин (2'-гликозид, 4',2',4,6-тетраоксидигидрохалкон), вызывающий у человека интенсивное выделение глюкозы из организма (флюридинзовый диабет), сиболдин (3-оксифлоретин-4'-гликозид), азебогенин в виде 2'-гликозида азеботина [4]. Считается, что халконы – предшественники различных групп флавоноидных соединений при биосинтезе.

Многие яркие окраски растительного мира нашей планеты весной, летом и осенью обусловлены соединениями одного флавоноидного класса – халконами. Их называют «антихлоропигментами», это – желтые пигменты цветков, которые в парах аммиака становятся оранжевыми. В частности изменение цвета, содержащихся халкон препаративных форм применяется в области фармацевтики, например, в качестве изменяющего цвет компонента по уходу за ротовой полостью, который может представлять собой фенил-3-метокси-4-гидроксистирилкетон и 3-(4'-гидрокси-3'-метокси)1-фенилпроп-2-ен-1-он [5]. Относительно часто халконы встречаются в одном семействе – *Compositae*, особенно в *Coreopsis* и *Dahlia*. Они найдены также в некоторых *Leguminosae* (*Butia*, *Cylicodiscus*, *Glycyrhiza*, *Plathyenia*, *Ulex*) и в *Dihymocarpus* (*Gesneriaceae*). В таблице 1 приведены некоторые халконы и их производные, выделенные из природного сырья.

Таблица 1. Халконы и их производные, выделенные из природных источников

№ пп	Халконы и их производные	Природные источники	Ссылка
1	2'-гидрокси-2,4,6-триметоксихалкон	<i>Andrographis lin-cate</i> ( <i>Acanthaceae</i> )	[6]
2	2',4'-дигидрокси-4-метоксидигидрохалкон (давидигенин)	<i>Artemisia dracui-culus</i> L. ( <i>Asteraceae</i> )	[7]
3	2',4',4-тригидрокси-3'-[6-гидрокси-3,7-диметил-2(Е)-7-октаденил]халкон	<i>Artocarpus nobilis</i>	[8; 9]
4	2',4',6',4-тетрагидроксихалкон (изо-салипурпол); 2',4',4-тригидроксихалкон (изоликвиритигенин)	<i>Arabidopsis thaliana</i> ( <i>Angiosperm</i> )	[10; 11; 12; 13]
5	халконоарингенин 2'-О-β-D-гликозид-4'-О-β-гентиобиозид; халконоарингенин 2',4'-ди-О-β-D-гликозид	<i>Asarum canadense</i> ( <i>Aristolochiaceae</i> )	[14]
6	2',6'-дигидрокси-4'-метоксихалкон; 2'-гидрокси-4,4'6'-	<i>Boesenbergia pan-durata</i> ( <i>Robx.</i> )	[15]

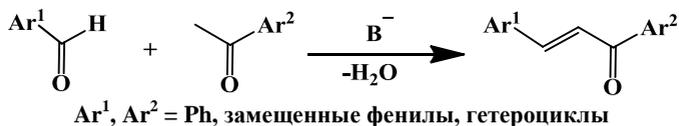
СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ХАЛКОНОВ

	триметоксихалкон		
7	2', 3', 4', 5', 6'-пентагидроксиалкон	<i>Brassica alba (Cruciferae)</i>	[16]
8	2'-гидрокси-2,3,4',6'-тетраметоксихалкон	<i>Caesalpinia pulcherrima L.</i>	[17]
9	4-гидрокси-2',4'-диметоксидигидрохалкон; изоликвиритигенин	<i>Crinum bulbispermum bulbs.</i>	[18]
10	4,4'-бис-а-0-глюкозил-4,2',4'-тригидрокси-6'-метоксихалкон (агликон)	<i>Derodendron phlomidis (Vcrbenaceae)</i>	[19]
11	3'-(3"-метил-3"-гидроксибутил)-2',4,4'-тригидрокси-6'-метоксихалкон; 4'-0-глюкуронил-2,4-дигидрокси-6'-метокси-3'-пренилхалкон; 1-[(2',4'-дигидрокси-3'-изопренил-6'-метокси)-фенил]-[3-(4-гидроксифе-нил)]-2,3-эпоксипропан-1-он; 4-ацетокси-2',4'-дигидрокси-6'-метокси-3'-пренилхалкон; 1-[(2',4'-дигидрокси-3'-изопренил-6'-метокси)-фенил]-[3-(4-гидроксифе-нил)]-2,3-эпоксипропан-1-он	<i>Humulus lupulus L. (Cannabaceae)</i>	[20; 21]
12	4', 6', 4-тригидрокси-5-метоксихалкон; 4', 6'-дигидрокси-4, 5-диметоксихалкон	<i>Iryanthera polyneura (Myristicaceae)</i>	[22]
13	2', 4', 6'-тригидрокси-4-метоксидигидрохалкон; 2'-мегокси-4', 6', 4-тригидрокси-дигидрохалкон; 2', 4-диметокси-4', 6'-дигидрокси-гидрохалкон; 2'-глюкозид-4',6'-дигидрокси-4-метоксидигидрохалкон; 4', 6', 4-тригидрокси-5-метоксидигидрохалкон; 2', 4, 5-триметокси-4', 6'-дигидрокси-гидрохалкон; 4', 4-диметокси-6'-α-дигидрокси-гидрохалкон	<i>Iryanthera virola (Myristicaceae)</i>	[22]
14	Би-2', 4', 6'-тригидрокси-4-метоксидигидрохалкон	<i>Iryanthera sagotiana (Myristicaceae)</i>	[22]
15	2', 4', 6', 4-тетрагидроксиалкон (нарингенин)	<i>Marchantia paleaceae</i>	[10]
16	2', 4', 6'-тригидроксиалкон (пиносембрин); 2', 4', 6', 4-тетрагидроксиалкон (нарингенн)	<i>Medicago sativa L.</i>	[10; 12]

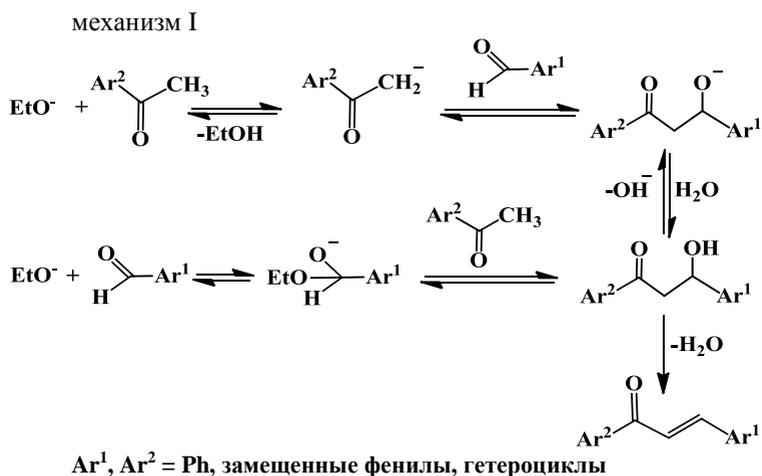
17	4'-геранилокси-4, 2'-дигидроксиалкон	<i>Mellettia ferruginea</i> ( <i>Fabaceae</i> )	[23]
18	2', 4', 6'-тригидроксиалкон (пиносембрин); 2', 4', 6', 4'-тетрагидроксиалкон (нарингенин); хлорогеновая кислота (5-О-каффеоилкю-иновая кислота)	<i>Vitis vinifera</i> ( <i>Angiosperm</i> )	[12; 24]

### *1.2 Методы получения синтетических халконов*

Синтетические халконы представляют значительный интерес для химиков и фармацевтов, что обусловлено несколькими факторами: сравнительная простота химического строения, позволяющая на их основе синтезировать большое разнообразие молекул, обладающих высокой фармакологической активностью, а также возможностью использования в качестве ценных синтетических интермедиатов, например, в синтезе различных гетероциклических соединений. Следует отметить, что  $\alpha, \beta$ -ненасыщенные кетонные группы, вероятно, ответственны за большинство наблюдаемых биологических свойств халконов, поскольку во всех биологически активных молекулах эти группы присутствуют, а их удаление сопряжено с потерей активности [25]. Наличие этого фрагмента многие авторы связывают с различной биологической активностью замещенных халконов: противовоспалительной [26], противотуберкулезной [27], антиоксидантной, противовирусной, антимикробной, противогрибковой и многими другими видами активности [28, 29]. Замещенные халконы являются перспективными противоопухолевыми препаратами [30, 31]. Также они привлекают внимание в качестве препаратов, обладающих селективной активностью против дерматофитов [32]. Замещенные халконы представляют интерес в качестве компонентов для солнечных батарей [33], ион-селективных электродов, молекулярных устройств и фотофункциональных материалов [34-38]. Наиболее значимым методом синтеза халконов, как известно [39], является кротоновая конденсация с участием формил- и ацетилсодержащих соединений. По реакции Кляйзена-Шмидта из 32 замещенных ацетофенонов и 40 ароматических бензальдегидов с помощью методов комбинаторного синтеза было получено 1280 замещенных халконов. Использование этих халконов в 9 реакциях конденсации и циклизации привело к получению 74000 пяти- и шестичленных циклических соединений [40].



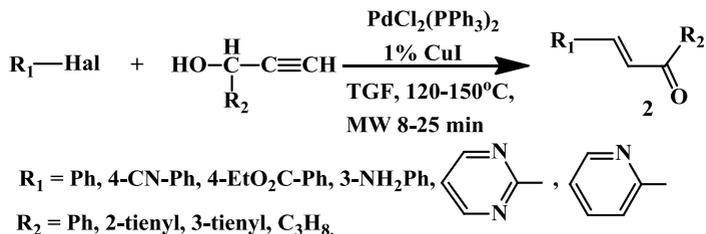
При исследовании реакции Кляйзена-Шмидта с помощью метода УФ спектроскопии, было обнаружено, что взаимодействие замещенных бензальдегидов с ацетофеноном описывается уравнением скорости второго порядка. В связи с этим авторы [41] предложили два механизма реакции. Один – через снятие основанием протона с метильной группы ацетофенона (механизм I), другой – через атаку этилат аниона по углероду карбонильной группы альдегида (механизм II). Используя термодинамические параметры при обсуждении каждой стадии предполагаемых механизмов, авторы пришли к выводу, что механизм II должен быть выгоднее [41]:



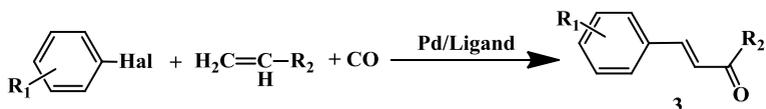
Но, в некоторых случаях, при использовании замещенных халконов этот метод сопровождается побочными окислительно-восстановительными процессами, ведущими к осмолению и понижению выхода целевого продукта. В литературе описано большое количество методик синтеза халконов с использованием приемов гомогенного и гетерогенного катализа [42, 43], среди которых катализ активированным гидроксидом бария [44], соляной кислотой, образованной *in situ* при взаимодействии  $\text{SOCl}_2$  в абсолютном  $\text{EtOH}$  [45],  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  [46], гидроксидом калия, нанесенным на  $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$  в совокупности с ультра-

звуковым облучением, ионными жидкостями [47, 48]. Известны работы с применением микроволнового облучения, с использованием оксидов металлов,  $I_2-Al_2O_3$  без использования растворителей, что позволило сократить время реакции с 3-х часов до 80 сек [49, 50]. Эти условия позволяют избавиться от нежелательных продуктов реакции [51], повысить выход и сократить время проведения реакции до нескольких минут.

Помимо реакции Кляйзена-Шмидта в литературе описываются альтернативные пути синтеза замещенных халконов, позволяющие получать их с высокими выходами в мягких условиях. В некоторых случаях методы позволяют избежать нежелательных окислительно-восстановительных процессов или получать соединения, недоступные для классической реакции Кляйзена-Шмидта. Однако, при этом, как правило, требуются дорогостоящие реагенты, использование микроволнового или ультразвукового воздействия и инертной атмосферы. Так, для синтеза халконов **2** использовали реакцию сочетания Соногаширы в микроволновых условиях между арилгалогенидом и замещенным пропаргиловым спиртом, которая позволила получать целевые продукты с высокими выходами за короткое время [26]. Показано, реакция идет только в случае наличия электроноакцепторной группы в качестве заместителя в ароматическом ядре  $R_1$ .



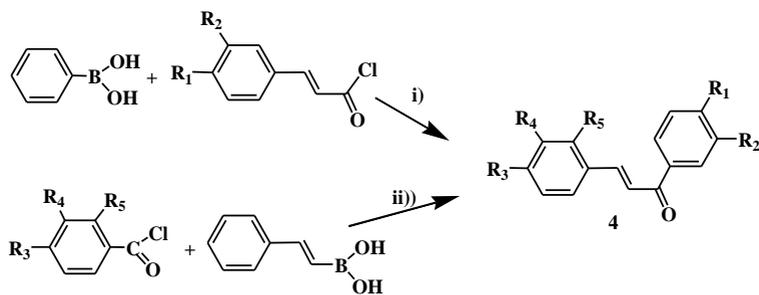
В [52] представлены данные по реакции сочетания-карбонилирования Хека с участием арилгалогенида и стирола или замещенного винила в присутствии монооксида углерода с использованием палладиевого катализатора приводящие к образованию халконов **3**. Показано, что выходы продукта **3** составляли 41-90% в зависимости от использования лиганда и заместителя в ароматическом кольце халкона.



$R_1 = \text{H}, 4\text{-CH}_3, 2\text{-}t\text{-Bu}, 2\text{-CH}_3, 4\text{-CF}_3, 4\text{-Br}, 4\text{-Cl}, 4\text{-CO}_2\text{Me}, 4\text{-OCH}_3, 3,4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}, 4\text{-OEt}$

$R_2 = \text{Ph}, 4\text{-}t\text{-BuPh}, 3\text{-CH}_3\text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{OPh}, 4\text{-ClPh}, 4\text{-FPh}, \text{-C(O)-O-nBu}, \text{-O-nBu}$

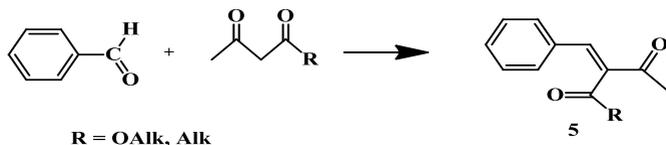
Авторами работы [53] получены халконы **4** в мягких условиях с использованием несколько вариантов реакции Сузуки: первый - с использованием циннамоил хлорида и фенилборной кислоты и другой вариант - с бензоилхлоридом и фенилвинилборной кислоты. Обе реакции привели к желаемому продукту **4**.



$R_1 = \text{H}, \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}, \text{NO}_2, \text{OCH}_3;$   
 $R_3 = \text{H}, \text{OCH}_3; R_4 = \text{H}, \text{CF}_3, \text{NO}_2, \text{OCH}_3; R_5 = \text{H}, \text{CF}_3$

i):  $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}(0), \text{Cs}_2\text{CO}_3, \text{toluol. Yield 40-50\%}$   
 ii):  $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}(0), \text{Cs}_2\text{CO}_3, \text{toluol. Yield 70-95\%}$

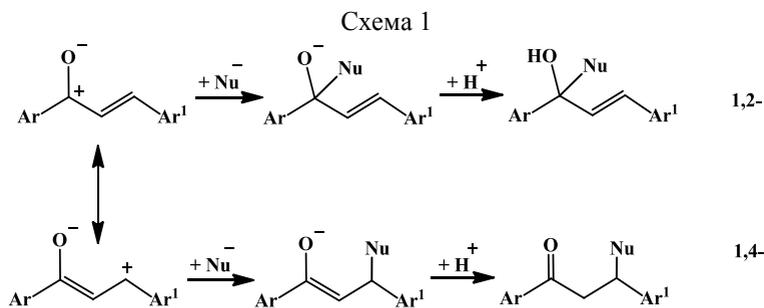
Халконы можно получать также конденсацией Кнёвенагеля, т.е. взаимодействием альдегидов или кетонов с соединениями, имеющими активный метиленовый компонент, например, ацетоуксусный эфир в условиях основного катализа [39]. Данная реакция при взаимодействии бензальдегида с АУЭ приводит к образованию халкона **5**.



Несмотря на большое количество литературы, посвященной оптимизации методов синтеза халконов, многие авторы используют исключительно традиционный метод синтеза - конденсацию Кляйзена-Шмидта (перемешивание в основных условиях в этаноле в течение 3-48 часов) [31, 34-37, 54].

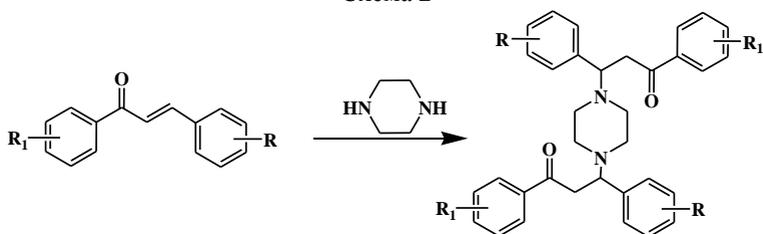
### 1.3 Реакционная способность халконов

Халконы обладают высокой реакционной способностью. Это связано с наличием в их молекуле двух электрофильных центров - карбонильной группы и  $\beta$ -атома углерода сопряженной с ней двойной связи [1]. Халконы могут реагировать как амбидентные электрофилы в результате делокализации электронной плотности в сопряженной системе  $C=C=O$ . При взаимодействии с халконом нуклеофил атакует либо атом углерода карбонильной группы (1,2-присоединение), либо  $\beta$ -атом углерода (1,4-присоединение); механизм реакций приведен на схеме 1. Природа этих двух электрофильных центров в халконах различна, что отражается в высокой региоселективности реакций с моно- и бинуклеофилами.



Взаимодействие халконов с пиперазином обычно приводит к образованию бис-аза- аддуктов Михаэля. Эти реакции, проводимые в различных условиях, неоднократно описаны в литературе как пример формирования связи углерод-азот [55-57]. Так, халконы - как незамещенный, так и замещенные - реагируют с безводным пиперазином в толуоле, давая соответствующие бис-аза-аддукты Михаэля [55]. Подобным же образом протекает реакция в смеси циклогексан-эфир (1:2) в присутствии прокаленного карбоната калия [56]. При ультразвуковом облучении халкон взаимодействует с пиперазином в воде, также образуя бис-аза-аддукт Михаэля с высоким выходом [57] (схема 2).

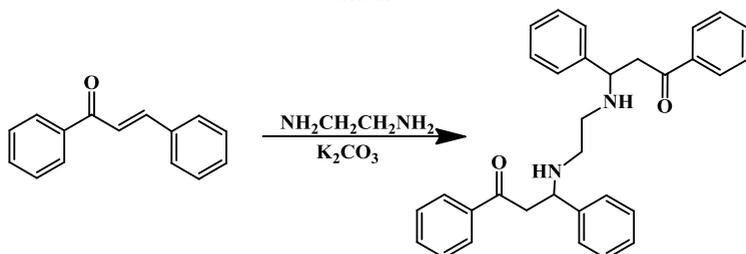
Схема 2



$R_1=R=H$ ;  $R_1=H$ ,  $R=3-NO_2$ ;  $R_1=H$ ,  $R=2-Cl$ ;  $R_1=4-Cl$ ,  $R=H$ ;  $R_1=H$ ,  $R=4-Cl$ ;  $R_1=R=4-Cl$ ;  
 $R_1=4-Br$ ,  $R=H$ ;  $R_1=H$ ,  $R=4-Me$ ;  $R_1=4-Me$ ,  $R=H$ ;  $R_1=H$ ,  $R=4-OMe$ ;  $R_1=R=4-Me$ ;  
 $R_1=4-Me$ ,  $R=4-OMe$ ;  $C_6H_5CH_3$ .

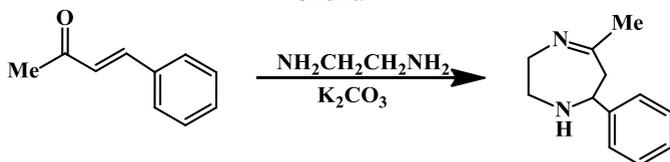
Реакции халконов с этилендиамином могут протекать с образованием бис-аза-аддуктов Михаэля [56] или diaзепинов [58, 59]. Так, взаимодействие незамещенного халкона с этилендиамином в малополярных растворителях происходит по пути присоединения к  $\beta$ -атому углерода и приводит к бис-аза-аддукту Михаэля [56] (схема 3).

Схема 3



Однако образование бис-аза-аддуктов Михаэля является не единственным путем протекания реакции. В работе [58] реакцией халкона с этилендиамином был получен тетрагидродиазепин с выходом 59% (схема 4).

Схема 4

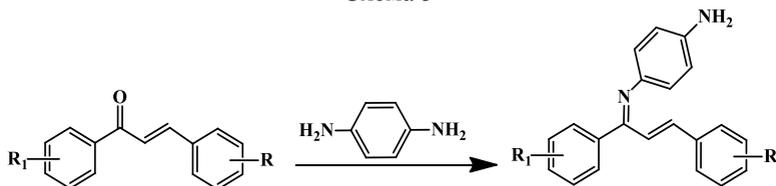


Механизм этой реакции в литературе не приводится, однако можно предположить, что она протекает двухстадийно - сначала обра-

зуется аза-аддукт Михаэля, затем происходит его циклизация путем атаки второй аминогруппы по атому углерода карбонильной группы.

Взаимодействие халконов с *p*-фенилендиамином приводит к образованию оснований Шиффа, которые далее могут быть использованы в синтезе флавонов. Синтез флавонов и их производных привлекает значительное внимание в связи с их высокой антиоксидантной [60-63], анксиолитической [64], противоопухолевой [65] и противовоспалительной [66, 67] активностью. В работе [68] сообщается о синтезе иминофлавонов методом окислительной циклизации халкониминов. Одной из стадий этого синтеза является взаимодействие халконов с замещенными анилинами, в частности, *p*-фенилендиамином, и образование соответствующего имина с высоким выходом. Основания Шиффа, обладающие антибактериальной активностью, были получены также в работе [69] реакцией халконов с *p*-фенилендиамином в водноспиртовой щелочи (схема 5).

Схема 5



$R_1=2\text{-OH}, 5\text{-Br}, R=4\text{-OMe}$ .

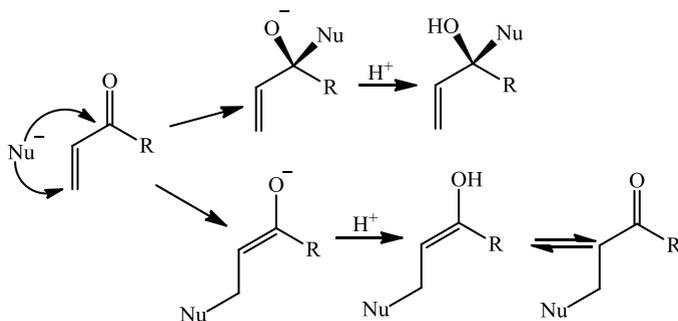
$R_1=R=H, R_1=H, R=4\text{-OMe}; R_1=2\text{-OH}, R=4\text{-NMe}_2; R_1=H, R=4\text{-NMe}_2; R_1=2\text{-OH}, 5\text{-Cl}, R=4\text{-OMe};$

$R_1=2\text{-OH}, 5\text{-Cl}, R=H; R_1=2\text{-OH}, 5\text{-Cl}, R=4\text{-NMe}_2; R_1=2\text{-OH}, 5\text{-Me}, R=4\text{-NMe}_2.$

Известно, что  $\alpha,\beta$ -непредельные карбонильные соединения позволяют удовлетворить практически любые фантазии синтетика в формировании трех-, четырех-, пяти-, шести-, семичленных карбо- и гетероциклов с различными заместителями [1]. Поэтому халконы чрезвычайно популярны в качестве ключевых интермедиатов в комбинаторной химии [70]. Наличие двух электрофильных центров в халконах при взаимодействии с бинуклеофилами приводит к формированию гетероциклов, в том числе аннелированных [1].

Среди многочисленных реакций, в которых могут участвовать халконы, особый интерес представляет взаимодействие с бинуклеофильными реагентами, приводящее к разнообразным карбо- и гетероциклическим соединениям, в частности к замещенным циклогексанонам и пиримидинам, которые также обладают широким спектром биологической активности.

Взаимодействие  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений (альдегидов, кетонов (халконов), кислот, эфиров) с нуклеофилами приводит к формированию новой C-C или C-N связи. Новая связь образуется между донором и вторым или четвертым углеродным атомом акцептора. Первый тип реакции представляет собой простое присоединение по карбонильной группе, во втором случае при присоединении нуклеофила, электронная пара перемещается от углерода донора к кислороду акцептора.



Факторы, определяющие направление данного процесса - это взаимодействие зарядов и орбитальное соответствие, которые тесно связаны с понятиями о жесткости и мягкости кислот и оснований. Взаимодействие жесткой кислоты с жесткими основаниями определяется взаимодействием зарядов, в то время как реакция мягкой кислоты с мягким основанием протекает под орбитальным контролем [71]. Относительная реакционная способность карбанионов в реакциях 1,2- и 1,4-присоединения рассматривалась с позиций теории возмущения молекулярных орбиталей. В рамках этой теории, с учетом электронного строения фрагмента, максимальный положительный эффективный заряд на карбонильном углероде, максимальная локализация НСМО - при  $\beta$ -углеродном атоме. Присоединение по карбонильной группе идет под зарядовым контролем, а 1,4-присоединение - под орбитальным. Как следствие, при прочих равных условиях, процессу присоединения нуклеофила по карбонильной группе благоприятствует локализация заряда на нуклеофильном центре, понижение энергии ВЗМО. Наоборот, увеличение степени делокализации заряда, повышение уровня ВЗМО нуклеофила способствует протеканию орбитально-контролируемого 1,4-присоединения [1].

Условия баланса между двумя направлениями реакций настолько чувствительны к различным воздействиям (растворитель,

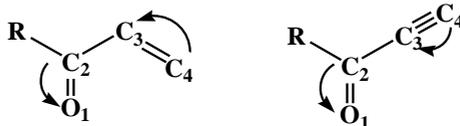
катализатор, температура), что сравнительно небольшие изменения оказываются достаточным для того, чтобы сделать один из процессов доминирующим.

Поэтому как достоинством, так и недостатком данной реакции является различная реакционная способность нуклеофильных центров, так как от условий будет зависеть не только строение продуктов реакции, но и их выход и чистота. Развитие подходов к получению различных продуктов, в зависимости от условий реакции, привлекает внимание синтетиков в последние годы. Такие процессы называют «реакциями с переключаемой селективностью». Они получили широкое распространение в последнее время, особенно для синтеза биологически активных соединений. Методами «переключения», кроме вышеперечисленных (растворитель, катализатор, температура), могут быть микроволновое или ультразвуковое воздействие [72, 73].

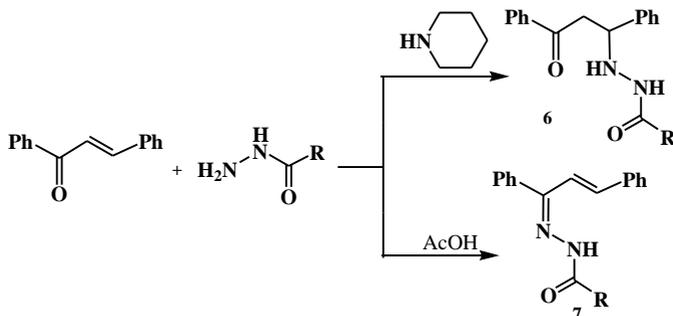
#### 1.4 Синтез пиразолов на основе $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов

Реакции циклоконденсации гидразинов к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетонами является важным методом синтеза 1,2-азолов. Пиразолы, привлекающие внимание как биологически активные вещества, проявляют свойства анальгетиков и ингибиторов агрегации тромбоцитов [74], обладают сильным антибактериальным [75-77] и анестезирующим [78, 79] действием. N-замещенные пиразолы используются как нестероидные противовоспалительные агенты (препарат *lonazolac*), а также применяются при лечении ревматоидного артрита (препарат *pirazolac*).

Наличие в молекулах ненасыщенных соединений электроноакцепторной карбонильной группы значительно облегчает атаку нуклеофильных реагентов. Сопряжение с карбонилем проявляется в тех случаях, когда стоящий рядом заместитель имеет  $\pi$ -связи, заполненные, вакантные или полувакантные p- орбитали, находящиеся при атоме углерода в состоянии  $sp^2$ - или  $sp$ - гибридизации. Электронное смещение осуществляется как для двойных, так и для тройных связей, однако в втором случае в силу большей подвижности электронов ацетиленовых углеродных атомов имеет место большая поляризация [80, 81].

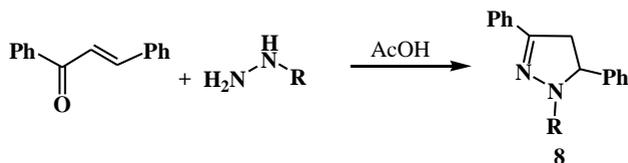


Известно, что гидразины являются более сильными нуклеофилами, по сравнению с первичными и вторичными аминами. В зависимости от условий проведения реакции атака реагента может протекать как по карбонильной группе (1,2-присоединение), так и по двойной или тройной связи (3,4-присоединение) ненасыщенных кетонов. Различная регионаправленность взаимодействия 1,3-дизамещенных пропенонов с гидразинами органических кислот отмечалась в монографии С. Л. Десенко и В. Д. Орлова [81].



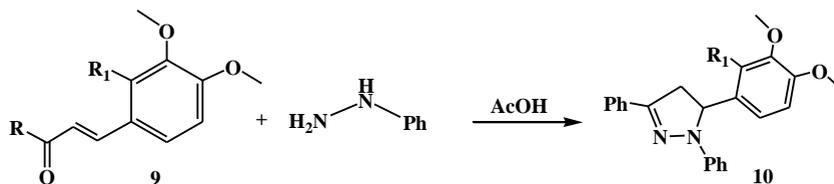
Показано, что в условиях кислотного катализа присоединение ацилгидразинов к халкону идет исключительно по карбонильной группе **7**, а проведение реакции в пиперидине приводит к образованию аддуктов по двойной связи **6**.

Образующиеся гидразоны **6** легко могут изомеризоваться в пиразолы **8**. Это наблюдалось авторами работ [82, 83], в реакции халконов с небольшим избытком арилгидразинов под действием каталитических количеств уксусной кислоты в этиловом спирте. Выход продуктов 3-арил-1-*R*-5-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **8** в этом случае составил 72-85%.

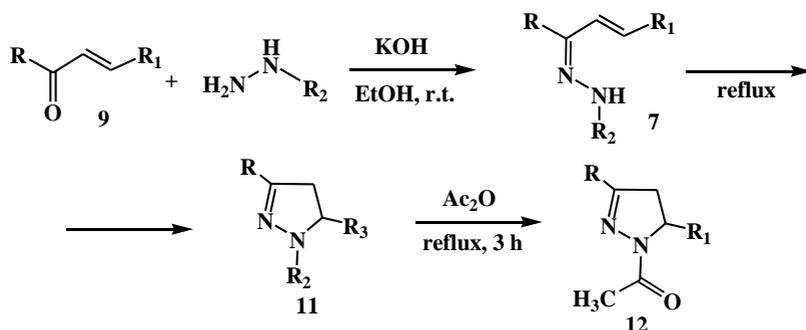


При кипячении 1,3-диарилпентен-1-онов **9** с фенилгидразином в ледяной уксусной кислоте образуются те же пиразолы **10**, выход их достигает 90% и выше в случае электроноакцепторных заместителей (*R*) (схема 21) [84]. Установлено, что продукты реакции – 3-(арил)-5-(2-*R*-1,3,4-диметоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **10**

проявляют антидепрессантную активность, причем введение электронодонорной метильной группы в фенильное кольцо положения 4 значительно усиливает, а электроноакцепторы снижают эту активность.



Авторами [85] показано, что халконы **9** с избытком гидразинов в этанольном растворе  $KOH$ , образуют пиразолы **11**.

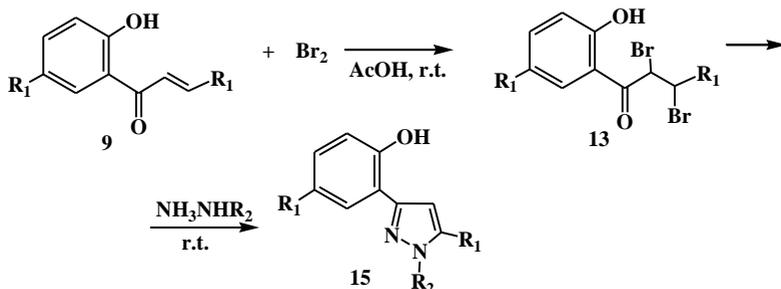


Гидразоны **7** были получены при перемешивании халконов **9** с фенилгидразином в уксусной кислоте при комнатной температуре. Необходимо отметить, что наличие электронодонорной метокси-группы значительно стабилизируют образующиеся гидразоны. Дальнейшая изомеризация до пиразолинов проходит при продолжительном нагревании. В этой же работе, пиразолины вводили в реакцию N-ацилирования (кипячение с уксусным ангидридом в течение 3 ч.), в результате чего, почти с количественным выходом были синтезированы N-ацильные производные **12**.

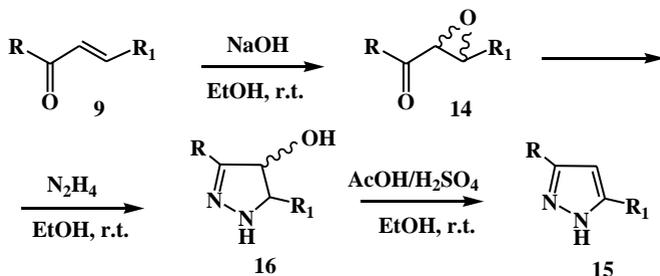
Синтез замещенных пиразолинов на основе ароматических непредельных кетонов может включать предварительное превращение халконов в соответствующие дибромиды **13** (реакция Габриэля) или  $\alpha$ -окиси **14**.

Кетоны **9** гладко бромруются в среде уксусной кислоты с образованием соответствующих дибромидов **13**, которые затем действи-

ем двукратного избытка гидразингидрата или фенилгидразина превращаются в 3,5-диарил-1*H*-пиразолы и 1,3-диарил-5-фенил-1*H*-пиразолы **15** с выходом 65–80% [86].



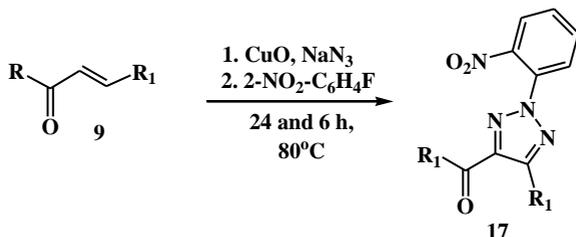
Аналогично к 3,5-диарил-1*H*-пиразолам (71–83%) приводит каталитическая дегидратация 3,5-диарил-4-гидрокси-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **16**, смесью уксусной и серной кислот. Соединения **16** получают из соответствующих эпоксидов **14** при действии на них небольшого избытка гидразингидрата в этиловом спирте [87].



Одним из методов построения 1,2,3-триазольных гетероцилических систем является реакции дипольного циклоприсоединения к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетонам. Этиленовые и, в особенности ацетиленовые, кетоны являются активными дипольярофилами и присоединяют такие диполи, как диазосоединения и азиды.

Авторами работы [88] установлено, что халконы **9** вступают в реакцию с азидом натрия по типу окислительного циклоприсоединения в присутствии медных катализаторов. В качестве исходного соединения для оптимизации методики был выбран 1-фенил-3-(4-хлорфенил)-проп-2-ен-1-он **9**, который вводился в реакцию с азидом натрия в присутствии различных медных катализаторах в DMFA при разных температурах. Было установлено, что данная реакция протекает только в присутствии  $\text{CuO}$  (1 mol. equiv.) и температуре 80 оС и

выше в течение 24 часов. Полученный триазол нагревали еще 6 часов при той же температуре с 1-фтор-2-нитробензолом в результате чего с 93% выходом получен [5-(4-хлорфенил)-2-(2-нитрофенил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил]-фенил-метанон **17**.



Здесь же показано, что повышение температуры до 120°C приводит к снижению выхода продукта до 71 %. Уменьшение количества катализатора до 0.5 и 0.2 моль эквивалентов так же приводило к снижению урожайности до 68 и 81 %, примечательно, что увеличение количества катализатора так же привело к снижению выхода (2 mol. equiv. - 76%). Как правило пропеноны **9**, содержащие электрон-дефицитные группы, в особенности в положении (R), дают более приемлемые выходы (75-97 %), для донорных заместителей выход составляет 28-71 %.

### 1.5 Биологическая активность производных халконов

Соединения с халконовым фрагментом проявляют различные виды биологической активности. Например, они проявляют значительную активность в отношении разнообразных опухолей и имеют хемопротекторные свойства. Это можно связать с их антиоксидантной активностью [89-92]. Другими важными свойствами халконов являются способность ингибировать рост бактерий [93], а также проявление противогрибковой и антивирусной активности [94]. Кроме того, они обладают способностью укреплять капилляры и могут использоваться в качестве противовоспалительных средств [95]. Помимо указанных видов активности выявлены противомаларийная [96-100], противораковая [101-103], ларвицидная [104], иммуномодулирующая [105], антигипергликемическая, антитуберкулезная [106], антипротозойная и антимиотическая активности [107], а также возможность применения их в качестве антибактериальных [108, 109] и противогрибковых [110, 111] средств. Показано также ингибирующее действие на ферменты, особенно на альфа-амилазы млекопитающих [112], циклооксигеназы

(ЦОГ) [113], моноаминоксидазы (МАО) [114], лейкотриен В [115], тирозиназы [116], редуктазы альдозы [117] и др. Высокая биологическая активность, проявляемая халконами, способствовала развитию исследований по взаимодействию этих соединений с различными биологическими мишенями. О функциях халконов в растениях имеются многочисленные экспериментальные данные, позволяющие утверждать, что многие халконы играют активную физиологическую роль в растительном организме. Они могут сравнительно легко окисляться или восстанавливаться и их окислительно-восстановительный потенциал свидетельствует о том, что они принимают участие в обмене веществ. Некоторые соединения халконовой структуры выполняют защитную функцию [110], функции дыхательных катализаторов и участвуют в окислительно-восстановительных процессах при дыхании растительных клеток.

Соединения с электронодонорными заместителями, например метокси-, гидроксигруппами, показывают наибольшую противомикробную активность [118]. Халконы, содержащие один-два атома хлора или фтора, проявляют высокую противогрибковую и противомикробную активность. Среди халконов, содержащих фрагмент оксатиолона [119], найдены соединения, проявляющие цитотоксичность в отношении раковых клеток человека, а также в отношении *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Micobacterium tuberculosis* H Rv.

К интересным свойствам халконов также относятся инициирование апоптоза раковых клеток [120], угнетение их митохондриального дыхания. Авторами статьи [121] отмечено, что халконы с меньшим количеством гидроксильных групп в кольцах А и В являются более эффективными в этом отношении по сравнению с халконами, содержащими больше гидроксильных групп. Такую разницу в активности объясняют кислотностью фенольных ОН-групп. Одним из широко известных механизмов, согласно которому халконы проявляют цитотоксическую активность, является взаимодействие халконов в фазе митоза. Nam N.H. с соавторами [121] изучили активность производных 2',5'-дигидроксиалконов и обнаружили, что большинство халконов проявляют цитотоксическую активность против различных линий опухолевых клеток.

Дигидроксопроизводные халконов проявляют антиоксидантную активность, которая зависит от структуры соединения [122]. Механизм антиоксидантной активности халконов обсуждается в работе [123]. При взаимодействии молекулы халкона с радикалом образуется феноксидный радикал, при этом *орто*- и *пара*-

дигидроксилированные системы бензольного кольца являются системами с делокализованными электронами, а поэтому образующиеся из них феноксидные радикалы легко переходят в стабильные семихиноновые радикалы, которые далее превращаются в хиноны. *Мета*-дигидроксилированная система бензольного кольца менее эффективна для делокализации электронов, вследствие чего феноксидные радикалы не способны вступать в дальнейшие превращения. Установлено, что халконы с *орто*- (т.е. 2',3'- и 3',4'-) и *пара*- (т.е. 2',5'-) заместителями проявляют очень высокую антиоксидантную активность (80–90 % в сравнении с контролем при концентрации 50  $\mu\text{M}$ ), которая сравнима с активностью аскорбиновой кислоты и  $\alpha$ -токоферола. С другой стороны, халконы с *мета*- (т.е. 2',4'- и 3',5'-) заместителями показывают достаточно резкое снижение активности (25 % в сравнении с контролем) при концентрации 200  $\mu\text{M}$  ( $\text{IC}_{50} > 200 \mu\text{M}$ ). Эти данные показывают, что положение двух гидроксильных групп в ядре В является важным структурным фактором их антирадикальной активности, при этом *пара*-замещенные соединения проявляют большую активность, чем *орто*-замещенные. Вариация заместителей в *пара*-положении в кольце А сильно не влияет на антирадикальную активность. Это указывает на то, что электронные эффекты *пара*-заместителя бензольного кольца не влияют на антирадикальную активность.

Потенциальная антиоксидантная активность некоторых гидроксихалконов была оценена благодаря их способности ингибировать 1,1-дифенил-2-пикрилгидразильные радикалы и свободные гидроксильные радикалы [123]. Для нарингенина и флоретина не обнаружена антипролиферативная активность в отношении клеточной линии рака молочной железы (MCF-7). Но другие халконы (включая 2'-гидроксихалкон) показали антипролиферативную активность при высоких концентрациях (10,50  $\mu\text{M}$ ), а при низких концентрациях (0,01–1  $\mu\text{M}$ ) они ускоряли клеточный рост.

За проявление противовоспалительной активности халконов ответственна  $\alpha,\beta$ -ненасыщенная карбонильная функциональная группа. Н.Л. Yadav с сотрудниками [124] синтезировали серию из пяти производных халконов и исследовали их противовоспалительную активность на крысах, у которых был смоделирован каррагениновый отек задней лапы. Производные халконов в дозе 25 мг/кг, введенные перорально, значительно ингибировали развитие отека. Результаты изучения противовоспалительной активности халконов также приведены в статье [50]. Активированные макрофаги играют

ключевую роль в противовоспалительных откликах и высвобождении разнообразных медиаторов, включая оксид азота (NO), который является потенциальным сосудорасширяющим агентом, облегчающим миграцию лейкоцитов и образование отека, а также активность лейкоцитов и образование цитокина. Халконы с заместителями, повышающими электронную плотность В-кольца, например, MeO-, BuO-, Me N-группы, не проявляют существенной активности в ингибировании процесса образования NO [125].

S.J. Won с соавторами [126] показали, что 2',4-дигидроксиалкон, 2'-гидрокси-2-тиенилалкон, 2'-гидрокси-3-тиенилалкон и 2',5'-дигидрокси-индол-3-ил-алкон являются потенциальными противовоспалительными агентами.

Гипергликемическая активность халконов исследована в работе [127]. Неинсулинозависимый диабет (диабет II типа) является хроническим метаболическим заболеванием, характеризующимся инсулино-устойчивостью, гипергликемией и гиперинсулинемией. Из *Broussonetia papyrifera* были выделены замещенные халконы, которые селективно ингибируют ферменты протеинтирозинфосфатазы (PTP1B) и редуктазы альдозы. Их антиоксидантные свойства позволяют рассматривать их в качестве гипергликемических агентов, т.к. окислительный стресс также играет важную роль у диабетиков. 3,4-Диметоксипроизводные проявляют значительный антигипергликемический эффект, в то время как монометоксипроизводные показывают пониженную активность.

Хлорсодержащие халконы проявляют значительную антиплазмодальную активность, а халконы с триазольным, пиррольным и бензотриазольным кольцами – антипаразитарную активность. Найдено, что хлорпроизводные халконов с морфолиновым циклом обладают наименьшей активностью. Соединения, содержащие триазольное кольцо и хлор, имеют наибольшую антиплазмодальную активность, подтверждая тот факт, что небольшие по размеру липофильные группы, содержащие один или несколько атомов азота, могут увеличивать антималярийную активность *in vitro*.

Исследования *in vitro* антиплазмодальной активности замещенных халконов [(4-Cl, 4-MeO, 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>] показали, что небольшие и средние по размеру липофильные группы, содержащие атомы азота или амин во фрагменте ацетофенона, являются потенциальными противомаларийными агентами. Такие соединения могут обеспечивать дополнительное связывание за счет водородных связей с гистидиновым остатком, присутствующим в активном центре энзима цистеинпротеазы. Антимальшманальная активность [128, 129]

характерна для халконов с более гидрофильным характером, т.е. для НО-производных халконов, а также для халконов с нафталиновым и пиридиновым фрагментами в ядре А. Изучена ингибирующая активность тиразиназы ряда халконов в отношении реакций образования меланина и их антиоксидантные возможности [130]. Положение ОН групп в ароматических ядрах А и В имеет очень большое значение, поскольку гидроксирование по кольцу В приводит к значительно большей способности ингибировать тиразиназу, чем гидроксирование по кольцу А.

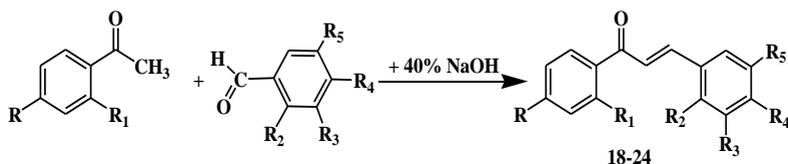
## ГЛАВА 2. ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА НОВЫХ ХАЛКОНОВ

Халконы представляют значительный интерес, обусловленный легкостью их синтеза, высокой фармакологической активностью, а также возможностью использования в качестве синтонов в синтезе многих биологически активных гетероциклических соединений, в частности, пиразолинов и флавонов. Наличие проп-2-ен-1-онового фрагмента в молекулах, синтезированных халконов делает этот ряд соединений весьма перспективным для дальнейшей функционализации. Два неравнозначных реакционных центра позволяют синтезировать неконденсированные бициклические системы и тем самым варьировать биологическую активность всего соединения. Поскольку ряд примеров присоединения по пропенонному фрагменту халконов различных бифункциональных нуклеофильных реагентов весьма разнообразен (образование пиразолов, изооксазолов, бензодиазепинов, флавонов и т.д.), вариантов таких взаимодействий может быть очень много.

### *2.1 Синтез, строение и фармакологические свойства новых функционально-замещенных халконов*

В последнее время в литературе появилось большое количество данных о ключевой роли свободно-радикального окисления, протекание которого связано прежде всего с активными формами кислорода – свободными радикалами, обладающими высокой окислительной способностью [131]. Эти радикалы, накапливаясь в клетке, приводят к токсическому состоянию, которое принято называть окислительным стрессом. Особая роль в связывании и уменьшении воздействия свободных радикалов отводится веществам – антиоксидантам. Поиск соединений с антиоксидантной активностью среди халконов и их гетероциклических производных является одной из важных прикладных задач современной медицинской химии. Следует отметить, что соединения с халконовым фрагментом имеют значительную противоопухолевую, антибактериальную, противогрибковую, противовирусную, противомаларийную, гипогликемическую, противовоспалительную и иммуномодулирующую активности, а также проявляют хемопротекторные и антиоксидантные свойства [132-142]. Кроме того, некоторые халконовые производные обладают способностью укреплять капилляры [143].

В настоящей работе нами в условиях конденсаций Кляйзена-Шмидта изучены реакции взаимодействия гидроксилзамещенных ацетофенонов с замещенными ароматическими альдегидами в присутствии водно-спиртового раствора щелочи. Установлено, что реакция протекает с невысокой скоростью и завершается в течение 62-85 часов. Реакционную смесь перемешивали на электромагнитной мешалке при комнатной температуре, Полученные халконы (**1-4**) представляют собой порошки от светло-желтого до оранжевого цвета, растворимые в бензоле, спирте.



**R = HO; R<sub>1</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>O; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H (18).**

**R = H; R<sub>1</sub> = HO; R<sub>2</sub> = HO; R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H (19).**

**R = HO; R<sub>1</sub> = HO; R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>O; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H (20).**

**R = HO; R<sub>1</sub> = HO; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H; R<sub>4</sub> = HO (21).**

**R = H; R<sub>1</sub> = HO; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H; R<sub>4</sub> = HO (22).**

**R = H; R<sub>1</sub> = HO; R<sub>2</sub> = R<sub>5</sub> = H; R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O; R<sub>4</sub> = HO (23).**

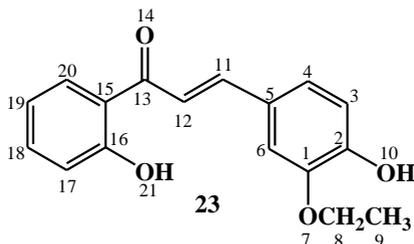
**R = Br; R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = HO; R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H; R<sub>5</sub> = Br (24).**

Строение синтезированных халконов (**18-24**) доказано методами ИК и ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии.

В ИК спектре халконов (**18-24**) наблюдаются достаточно интенсивные полосы поглощения в области 1595-1582 см<sup>-1</sup>, которые соответствуют колебаниям связи C=C, сопряженной с карбонильной группой.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения (**23**) проявляется сильнополюсный высокоинтенсивный триплетный сигнал с химическим сдвигом 1.33 м.д. с <sup>3</sup>J 6.9 Гц и интенсивностью 3H, относящийся к протонам метильной группы CH<sub>3</sub><sup>9</sup>. Квадруплетный сигнал при 4.11 м.д. с <sup>3</sup>J 6.9 Гц с содержанием 4H относится к метиленовой группе CH<sub>2</sub><sup>8</sup>. В слабополюсной части спектра при 6.83 м.д. с <sup>3</sup>J 8.2 Гц с интенсивностью 1H резонировали протоны ароматической системы H<sup>17</sup>. Соседний ароматический протон H<sup>18</sup> сигнализировал при 7.27 м.д. дублетом дублетов с интегральной интенсивностью 1H (<sup>3</sup>J 8.2, 1.8 Гц). Протон H<sup>3</sup> выделялся при 6.93 м.д. триплетом с интенсивностью 1H с <sup>3</sup>J 8.2 Гц. Остальные ароматические протоны H<sup>4,6</sup> и H<sup>19,20</sup> давали мультиплетные сигналы при 7.50 и 7.75 м.д. соответственно с интегральной интенсивностью 2H

каждая. Протоны при  $sp^2$ -гибридизованных углеродных атомах  $H^{11}$  и  $H^{12}$  дают дублетные сигналы при 8.19 и 6.97 м.д. с интенсивностью 1H с одинаковой константой спин-спинового взаимодействия ( $^3J$  7.8 Гц).



В спектре ЯМР  $^{13}C$  исследуемого соединения **23** в сильно-полюной части спектра наблюдаются сигналы, принадлежащие атомам углерода этоксигруппы в области 15.26 ( $C^9$ ) и 64.82 ( $C^8$ ) м.д. В области слабого поля отмечены остальные сигналы ядер  $^{13}C$  исследуемой молекулы. Атомы бензольного ядра этоксифенильного радикала резонировали при 114.1 ( $C^4$ ), 118.45 ( $C^3$ ), 126.16 ( $C^5$ ), 136.67 ( $C^6$ ), 147.77 ( $C^1$ ) и 153.13 ( $C^2$ ) м.д. Углеродные атомы другого бензольного ядра резонировали при 116.37 ( $C^{17}$ ), 119336 ( $C^{20}$ ), 121.14 ( $C^{15}$ ), 125.35 ( $C^{18}$ ), 146.59 ( $C^{19}$ ) и 162.59 ( $C^{16}$ ) м.д. Сигналы при 118.06 и 131.28 м.д. можно отнести к  $sp^2$ -гибридизованным атомам  $C^{11}$  и  $C^{12}$ . Наиболее слабopольный сигнал при 194.17 м.д. принадлежит карбонильному атому  $C^{13}$ .

Строение соединения **23** было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР COSY ( $^1H$ - $^1H$ ) и HMQC ( $^1H$ - $^{13}C$ ), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции в молекуле **23** представлены на рисунке 1. В спектрах  $^1H$ - $^1H$ COSY соединения **23** наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов соседних метиленовых групп двух ароматических систем  $H^{17}$ - $H^{18}$ ,  $H^{19}$ - $H^{20}$ ,  $H^3$ - $H^4$  и водородов при двойной связи атомов  $H^{11}$ - $H^{12}$ . Все простые взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены с помощью спектроскопии  $^1H$ - $^{13}C$ HMQC.

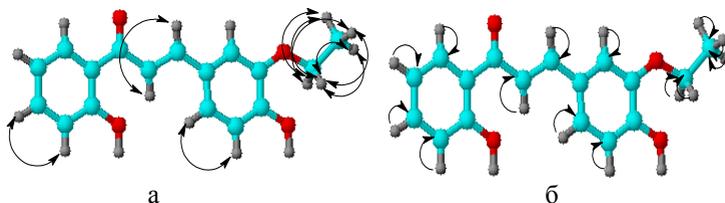


Рис. 1. Схема корреляций в спектрах COSY (а) и HMQC (б) соединения **23**

Следует отметить, что процесс получения халкона **18** длительный (62 ч) и образуется с низким выходом. С целью повышения выхода и оптимизации процесса получения халкона была проведена реакция конденсации между 4-гидроксиацетофеноном и анисимовым альдегидом в условиях ультразвукового излучения (сонохимическая активация). Синтез 1-(4-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-проп-2-ен-1-она (**18**) проводили в условиях разных выходных мощностей ультразвукового (УЗ) излучения, т.к. применение УЗ воздействия в химических процессах связано на его способности в десятки и сотни раз ускорять скорости химических реакций, вызывать быстрый объемный нагрев жидких и твердых образцов.

Исследовательская работа была проведена на приборе «Ultrasonic Homogenizer» на модели JY92-IIDN для лабораторных исследований воздействия ультразвука на жидкие среды в кавитационном, ударно-волновом и клеточно-дробильном режиме. Потребляемая мощность 20-900 Вт. Условия проведения реакции ультразвукового воздействия, т.е. сонохимической активации подбирали варьированием времени (от 10 до 40 минут) и мощности излучения (от 162,5 до 357,5 Вт). Ход протекания реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии. На рисунке 2 приведена лабораторная ультразвуковая установка, использованная в работе.



Рис. 2 – Ультразвуковая установка Ultrasonic Homogenizer

Для определения степени влияния ультразвука на выход продуктов была проведена серия экспериментов (таблица).

Таблица 2. Сравнительные данные выходов продукта **18** от мощности и времени образования продуктов

№	Название соединений	Ультразвуковое воздействие		
		Мощность УЗВ, V(Вт);	Время, мин.	Выход, %
1	1-(4-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-проп-2-ен-1-она ( <b>18</b> )	25 (162,5)	30	-
		35 (227,5)	30	-
		55 (357,5)	40	30

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод, что мощность сонохимической активации оказывает влияние на скорость реакции: чем выше мощность излучения, тем выше скорость реакции и выход целевого продукта - 1-(4-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-проп-2-ен-1-она (**18**). При этом выход продукта **1** увеличивается с 11% до 30%, а продолжительность процесса сокращается с 62 ч до 40 минут, т.е. в 93 раз по сравнению с классическим синтезом.

Строение синтезированных халкона (**18**), полученного в условиях сонохимической активации, доказано методом ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **18** в дейтерированном ДМСО проявляется высокоинтенсивный синглетный сигнал с химическим сдвигом 3,76 м.д. и интенсивностью 3H, относящийся к протонам метокси-группы  $\text{OCH}_3$ <sup>8</sup>. Эквивалентные протоны метоксифенильного фрагмента  $\text{H}^{2,6}$  и  $\text{H}^{3,5}$  резонировали дублетными сигналами при 6.95 (2H,  $^3\text{J}$  8.5 Гц) и 7.77 м.д. (2H,  $^3\text{J}$  8.6 Гц) соответственно. Протоны при двойной связи  $\text{H}^9$  и  $\text{H}^{10}$  дают дублетные сигналы при 7.74 и 7.62 м.д. с интенсивностью 1H с расщеплением  $^3\text{J}$  17.1 и 15.3 Гц соответственно. Эквивалентные СН-протоны группы другой ароматической системы проявлялись дублетными сигналами с интенсивностью 2H при 6.86 ( $\text{H}^{15,17}$ ,  $^3\text{J}$  9.2 Гц) и 8.03 м.д. ( $\text{H}^{14,18}$ ,  $^3\text{J}$  8.5 Гц). Уширенный синглетный сигнал при 10.39 м.д. свидетельствовал о наличии в соединении фенольного гидроксила.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  исследуемого соединения **18** сигнал метокси-группы наблюдается при 55.83 м.д. Атомы углерода ароматических систем дают сигналы при 114.87 ( $\text{C}^{2,6}$ ), 115.88 ( $\text{C}^{15,17}$ ), 131.05 ( $\text{C}^{3,5}$ ), 131.57 м.д. ( $\text{C}^{14,18}$ ). Четвертичным углеродным атомам соответствуют сигналы с химическими сдвигами 161.62 ( $\text{C}^1$ ), 128,04 ( $\text{C}^4$ ), 129.84 ( $\text{C}^{13}$ ), и 162.61 ( $\text{C}^{16}$ ) м.д. Сигналы при 120.08 и 143.21 м.д. можно отнести к атомам углерода, связанным кратной связью  $\text{C}^9$  и  $\text{C}^{10}$  соответственно. Наиболее слабый сигнал при 187.57 м.д. соответствует атому  $\text{C}^{11}$  карбонильной группы.

Строение соединения **18** было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) и HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции в молекуле **18** представлены на рисунках 3 и 4.

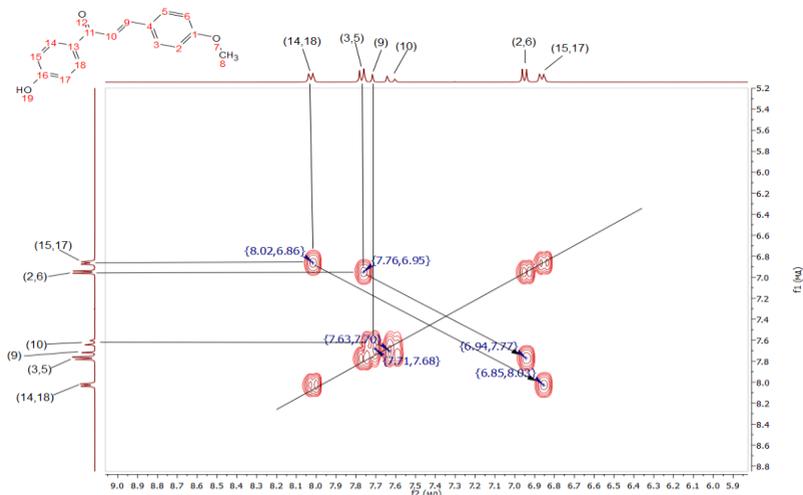


Рис. 3. ЯМР COSY спектр соединения **18**

В спектрах  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY соединения **18** наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов ароматических систем, а также олефиновых протонов  $\text{H}^9$  и  $\text{H}^{10}$  (рисунок 5а). Простые взаимодействия протонов с атомами углерода были установлены с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC (рисунок 5б).

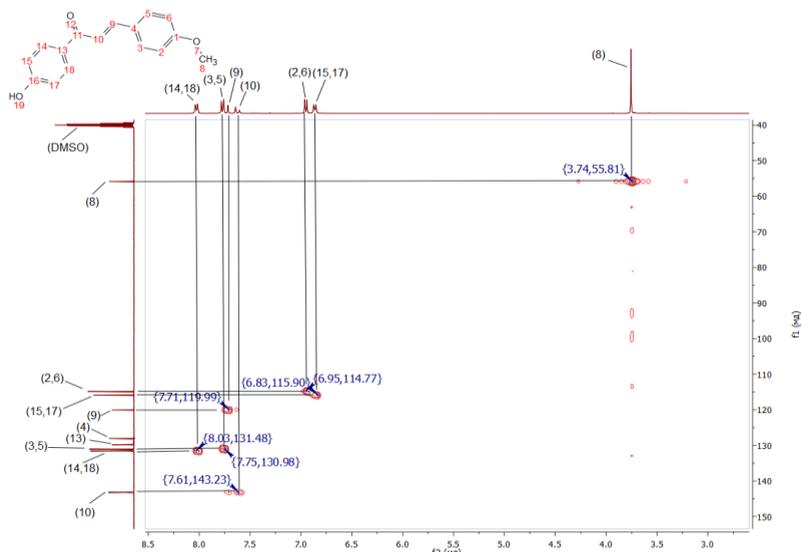


Рис. 4. ЯМР НМРС спектр соединения 18

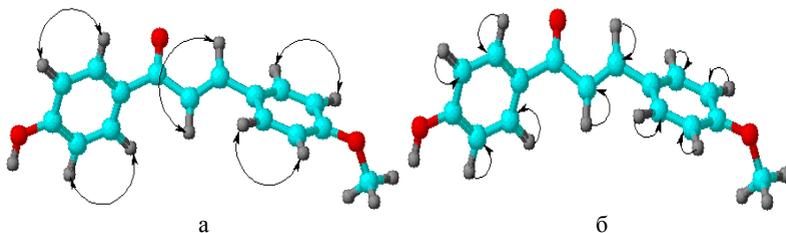
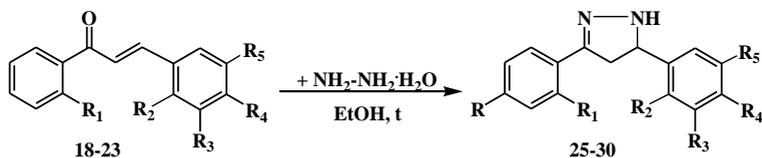


Рис. 5. Схема корреляций в спектрах COSY (а) и НМРС (б) соединения 18

С целью дальнейшей функционализации полученных халконов **18-23** нами изучено их взаимодействие с гидразингидратом. Обнаружено, что при кипячении халконов с гидразингидратом в этаноле происходит внутримолекулярная циклоконденсация промежуточного гидразона с образованием соответствующих производных пиразола **25-30**.



$R = \text{HO}; R_1 = \text{H}; R_4 = \text{CH}_3\text{O}; R_2 = R_3 = R_5 = \text{H}$  (25).

$R = \text{H}; R_1 = \text{HO}; R_2 = \text{HO}; R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$  (26).

$R = \text{HO}; R_1 = \text{HO}; R_4 = \text{CH}_3\text{O}; R_2 = R_3 = R_5 = \text{H}$  (27).

$R = \text{HO}; R_1 = \text{HO}; R_2 = R_3 = R_5 = \text{H}; R_4 = \text{HO}$  (28).

$R = \text{H}; R_1 = \text{HO}; R_2 = R_3 = R_5 = \text{H}; R_4 = \text{HO}$  (29).

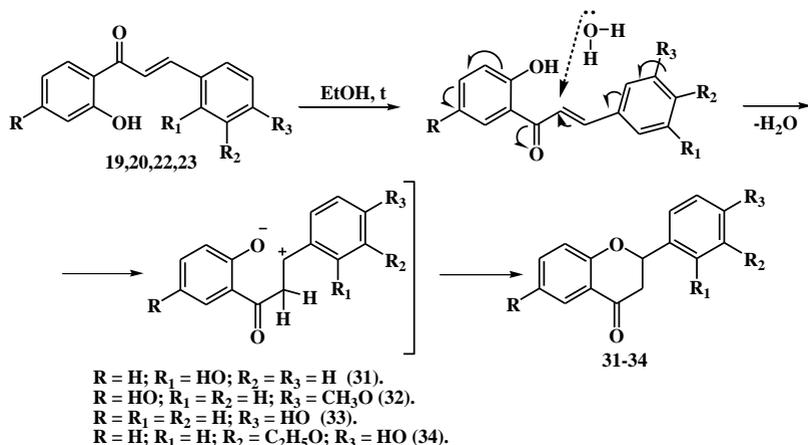
$R = \text{H}; R_1 = \text{HO}; R_2 = R_5 = \text{H}; R_3 = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}; R_4 = \text{HO}$  (30).

Структура соединений **25-30** подтверждена методами ИК, ЯМР спектроскопии. Так, в спектрах ИК пиразолинов **25-30** отчетливо проявляется полоса средней интенсивности группы  $\text{C}=\text{N}$  пиразолинового ядра в области  $1601-1605 \text{ см}^{-1}$ .

В спектре ЯМР<sup>1</sup>H 4-(5-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)бенз-1,3-диола (**27**) наблюдаются сигналы метиленовой ( $\delta(\text{Ha})=2,84$  м.д.,  $\delta(\text{Hб})=3,43$  м.д.) и метиновой (4,68 м.д.) групп пятичленного азотистого цикла. Трехпротонный сигнал с химическим сдвигом 3,70 м.д. можно отнести к протонам метокси-заместителя бензольного кольца. В слабopольной части спектра (6,27-7,32 м.д.) отмечено резонирование СН-групп ароматических систем.

В спектре ЯМР<sup>13</sup>C соединения **27** вторичный и третичный углеродные атомы диазocиклической системы дают сигналы при 41,59 и 61,86 м.д. соответственно. Сигнал метоксигруппы наблюдается при 55,62 м.д. Эквивалентные атомы углероды метоксифенильного радикала резонируют при 114,35 и 128,39 м.д. сигналы с химическими сдвигами 102,92, 107,50 и 129,40 м.д. можно отнести к метиновым группам ароматического кольца. Четвертичные атомы дают сигналы при 109,44, 134,76, 153,87, 159,09, 159,74 и 162,10 м.д.

С учетом общности ряда механизмов биохимических процессов халконов и биогенетически связанных с ними флавоноидов представляется интересным сочетание структурных особенностей данных соединений в одной молекуле для получения высокоэффективных биологически активных веществ. В связи с этим, нами были получены флавононы **31-34** из синтезированных 2-гидроксил содержащих халконов под действием этилового спирта и каталитических количеств триэтиламина. Продолжительное кипячение в 95%-ном этаноле приводит к изомеризации халконов **19, 20, 22, 23** в флавононы **31-34**. Показано, что процесс изомеризации халконов в флавононы в спирте катализируется молекулами воды.



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  флавонона **33** характеризуется присутствием в сильнополюной области спектра при 2.73 м.д. дублета дублетов интенсивностью 1Н с  $^2\text{J}$  16.9 Гц и  $^3\text{J}$  3.2 Гц аксиального протона метиленовой группы конденсированной системы  $\text{H}^{\text{ax}}$ . Экваториальный протон метиленовой группы шестичленного цикла  $\text{H}^{\text{3eq}}$  также претерпевает спин-спиновые взаимодействия через 2 и 3 связи и проявляется в более слабом поле по сравнению с аксиальным атомом при 3.18 м.д. дуплетом дублетов с содержанием 1Н и с  $^2\text{J}$  16.5 Гц и  $^3\text{J}$  12.8 Гц. Соседний с метиленовой группой протон  $\text{H}^2$  резонирует дуплетом дублетов при 5.48 м.д. с интегральной интенсивностью 1Н и с  $^3\text{J}$  12.8, 2.8 Гц. Эквивалентные протоны ароматической системы  $\text{H}^{13,15}$  и  $\text{H}^{12,16}$ , имеющие возле себя по одному атому водорода, способствующих расщеплению спектра, проявились дублетными сигналами при 6.77 ( $^3\text{J}$  8.2 Гц) и 7.30 ( $^3\text{J}$  8.3 Гц) м.д. с интенсивностями 2Н. Протон  $\text{H}^{11}$  рассматриваемого ароматического цикла, не имеющий по соседству атомов водорода, сигнализировал синглетом при 6.71 м.д. с интенсивностью 1Н. Несимметричные ароматические протоны  $\text{H}^{7,9}$  проявились в виде мультиплетного сигнала в области 7.00-7.05 м.д. с интегральной интенсивностью 2Н. Оставшиеся протоны  $\text{H}^8$  и  $\text{H}^{10}$  проявились триплетом при 7.52 м.д. ( $^3\text{J}$  8.2 Гц) и дублетом при 7.75 м.д. ( $^3\text{J}$  7.9 Гц) с интегральной интенсивностью 1Н каждая. Протоны гидроксильной группы  $\text{OH}^{18}$  проявились в виде уширенного синглета в наиболее слабополюной части спектра при 9.48 м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **33** сигналы метиленовой и метиновой групп гетероцикла проявляются при 43.94 ( $\text{C}^3$ ) и 79.40 ( $\text{C}^2$ ) м.д. соответственно. Сигналы с химическими сдвигами при 115.82

(C<sup>13</sup>), 115.92 (C<sup>15</sup>), 118.76 (C<sup>7,9</sup>), 121.19 (C<sup>5</sup>), 128.54 (C<sup>12</sup>), 128.91 (C<sup>16</sup>), 129.69 (C<sup>11</sup>), 136.80 (C<sup>8</sup>), 158.19 (C<sup>14</sup>) и 161.77 (C<sup>6</sup>) м.д. принадлежат углеродным ядрам двух ароматических колец. В наиболее слабopольной области спектра при 192.40 м.д. резонировал карбонильный атом углерода C<sup>4</sup>.

Строение соединения **33** было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР COSY (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) и HMQC (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции в молекуле представлены на рисунке 6. В спектрах <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY соединения **16** наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов соседних метиленовых групп H<sup>7,9</sup>-H<sup>8,10</sup>, H<sup>12,15</sup>-H<sup>13,16</sup> и H<sup>2</sup>-H<sup>3</sup>. Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMQC для всех присутствующих в соединении пар: H<sup>2</sup>-C<sup>2</sup>, H<sup>12,16</sup>-C<sup>12,16</sup>, H<sup>13</sup>-C<sup>13</sup>, H<sup>15</sup>-C<sup>15</sup>, H<sup>7,9</sup>-C<sup>7,9</sup>, H<sup>8</sup>-C<sup>8</sup> и H<sup>10</sup>-C<sup>10</sup>.

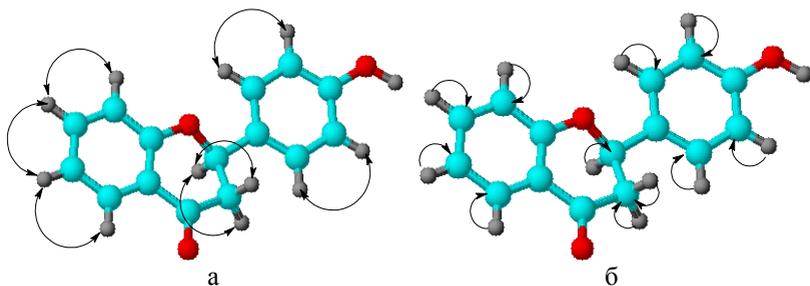


Рис. 6. Схема корреляций в спектрах COSY (а) и HMQC (б) соединения **33**

## 2.2 Прогнозирование биологической активности халконов, пиразолинов и флавонов с помощью компьютерной программы PASS

Важным компонентом современных подходов к поиску и разработке новых фармакологически активных веществ являются информационные технологии, которые позволяют сократить число веществ, исследуемых в биологических экспериментах, и рационализировать схемы их изучения. Одно из направлений использования информационных технологий при поиске фармакологически активных веществ - компьютерное прогнозирование биологической активности веществ по их химической структуре.

Компьютерная система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), разработанная в НИИ биомедицинской химии РАМН [144-147] для прогнозирования спектра биологической активности, основана на извлечении знаний о взаимосвязях «структура-активность» в обучающей выборке химических соединений, тщательно классифицированных по принадлежности к классам веществ с разными видами биологической активности. Основными элементами PASS являются представление химической структуры веществ в виде набора дескрипторов, описание биологической активности, база данных структур и активностей веществ и знаний о взаимосвязях «структура-активность» (SAR Base), алгоритм оценки вероятностей наличия/отсутствия у исследуемого вещества различных видов биологической активности. Для прогноза спектра биологической активности вещества по его структурной формуле вычисляют вероятности принадлежности к классам соединений, проявляющих/не проявляющих определенный вид биологической активности. Биологическая активность описывается в PASS качественным образом (да/нет). Выдаваемые результаты прогноза помимо названий активности включают в себя оценки вероятностей (P<sub>a</sub>) «быть активными» и вероятность (P<sub>i</sub>) «быть неактивной», имеющие значения от 0 до 1. Поскольку эти вероятности рассчитываются независимо, их сумма не равна единице. Прогнозируется также так называемое лекарственное подобие (drug-likeness), т.е. вероятность того, что вещество относится к классу известных лекарственных веществ.

Использованием программы PASS для предсказания спектра фармакологической активности осуществлено прогнозирование биологической активности по структуре синтезированных гидразонов с помощью логико-комбинаторных методов, использующих банк данных по субстанциям лекарственных средств и биологически активных соединений.

В таблице 3 приведены данные биопргноза гидразонов изоникотиновой кислоты, которые свидетельствуют о том, что синтезированные соединения могут оказаться перспективными в качестве противотуберкулезных, антимикробных, антивирусных, антибактериальных средств, а также ингибиторов таурине дегидрогеназы.

**2.3 Антирадикальная и противовоспалительная активность некоторых халконов и их производных**

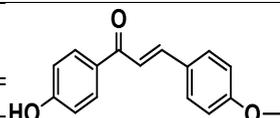
*Антирадикальная активность*

С целью исследования фармакологической активности синтезированных соединений (**20,22,23,25,27,33,34**) был проведен скрининг антирадикальной активности, основанный на взаимодействии соединений со стабильным хромоген-радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидра-зил (ДФПГ или DPPH\*).

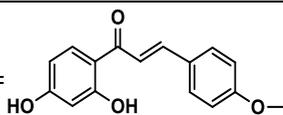
Для оценки антирадикальной активности исследуемых образцов в тесте с ДФПГ-радикалом использовали метанольный раствор ДФПГ (100 мМ). Для отбора веществ с выраженной антирадикальной активностью смешивали 2 мл 100 мМ метанольного раствора ДФПГ с 20 мкл исследуемого объекта, растворенного в метаноле в концентрации 5 мМ. Таким образом, финальная концентрация испытуемого вещества в реакционной смеси составляла 50 мМ.

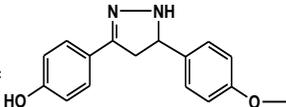
Таблице 3. Компьютерный биопрогноз некоторых новых синтезированных соединений по программе Prediction of Activity Spectra for Substance PASS

Pa	Pi	Прогнозируемая активность соединения 18:
0,947	0,002	Feruloyl esterase inhibitor
0,939	0,004	Membrane integrity agonist
0,925	0,004	Aspulinone dimethylallyltransferase inhibitor
0,914	0,004	Mucomembranous protector
0,908	0,003	JAK2 expression inhibitor
0,905	0,002	1-Acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase inhibitor
0,898	0,005	Chlordecone reductase inhibitor
0,889	0,002	Carminative
0,859	0,004	Caspase 3 stimulant
0,851	0,002	GABA aminotransferase inhibitor
0,847	0,018	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,807	0,003	Monophenol monooxygenase inhibitor
0,799	0,004	Preneoplastic conditions treatment
0,780	0,004	MMP9 expression inhibitor

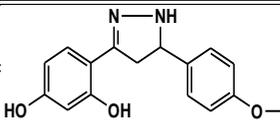


0,783	0,021	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,761	0,004	Beta-carotene 15,15'-monooxygenase inhibitor
0,756	0,004	Insulysin inhibitor
0,754	0,003	Choleretic
0,784	0,040	CYP2C12 substrate
0,744	0,002	Antiinflammatory, intestinal
0,766	0,025	Antiseborrheic
0,738	0,004	MAP kinase stimulant
0,738	0,007	Antiprotozoal (Leishmania)
0,735	0,012	Fibrinolytic
0,711	0,002	Vanillyl-alcohol oxidase inhibitor
0,728	0,019	GST A substrate
0,717	0,010	Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor
0,704	0,004	Beta glucuronidase inhibitor
0,712	0,014	Apoptosis agonist
0,702	0,004	Interleukin antagonist
0,717	0,032	Membrane permeability inhibitor
0,704	0,020	HIF1A expression inhibitor
0,709	0,047	CYP2J substrate
<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>Прогнозируемая активность соединения 20:</b>
0,942	0,002	1-Acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase inhibitor
0,921	0,006	Membrane integrity agonist
0,913	0,004	Mucomembranous protector
0,912	0,004	Feruloyl esterase inhibitor
0,907	0,002	Monophenol monooxygenase inhibitor
0,904	0,007	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
0,897	0,005	Chlordecone reductase inhibitor
0,881	0,004	JAK2 expression inhibitor
0,872	0,004	Caspase 3 stimulant
0,858	0,003	Carminative
0,837	0,002	Choleretic

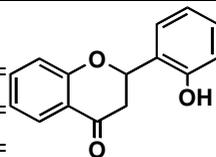


0,841	0,020	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,806	0,002	NOS2 expression inhibitor
0,800	0,003	Beta-carotene 15,15'-monoxygenase inhibitor
0,792	0,009	Apoptosis agonist
0,778	0,001	Chalcone isomerase inhibitor
0,777	0,004	MMP9 expression inhibitor
0,785	0,013	HIF1A expression inhibitor
0,766	0,004	Insulysin inhibitor
0,766	0,006	Antiprotozoal (Leishmania)
0,754	0,003	Beta glucuronidase inhibitor
0,755	0,004	APOA1 expression enhancer
0,753	0,005	Preneoplastic conditions treatment
0,752	0,005	Antimutagenic
0,744	0,001	Breast cancer-resistant protein inhibitor
0,761	0,026	Antiseborrheic
0,738	0,004	GABA aminotransferase inhibitor
0,737	0,004	Interleukin antagonist
0,736	0,004	MAP kinase stimulant
0,730	0,002	Skin whitener
0,733	0,005	Antihypoxic
0,749	0,033	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,727	0,014	Fibrinolytic
0,714	0,002	CYP1A1 inhibitor
0,726	0,022	Antineoplastic
0,704	0,037	Membrane permeability inhibitor
<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>Прогнозируемая активность соединения 25:</b>
0,850	0,003	Antineoplastic (non-small cell lung cancer) 
0,832	0,025	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
0,757	0,045	Membrane integrity agonist
0,690	0,042	Chlordecone reductase inhibitor

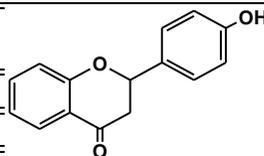
0,678	0,069	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,641	0,045	Taurine dehydrogenase inhibitor
0,628	0,034	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist
0,668	0,081	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,609	0,030	JAK2 expression inhibitor
0,640	0,067	CYP2C12 substrate
0,586	0,017	Amine dehydrogenase inhibitor
0,578	0,020	MAP kinase stimulant
0,585	0,027	Preneoplastic conditions treatment
0,600	0,045	Antineoplastic
0,549	0,014	UGT2B12 substrate
0,570	0,038	Aldehyde oxidase inhibitor
0,587	0,079	Acrocyllindropepsin inhibitor
0,587	0,079	Chymosin inhibitor
0,587	0,079	Saccharopepsin inhibitor
0,544	0,049	Calcium channel (voltage-sensitive) activator
0,525	0,032	Neurotransmitter antagonist
0,556	0,072	Phosphatase inhibitor
0,497	0,020	CYP2D15 substrate
0,500	0,028	Nicotine dehydrogenase inhibitor
0,509	0,038	Peroxidase inhibitor
0,533	0,075	TP53 expression enhancer
0,497	0,043	Pin1 inhibitor
0,487	0,034	Octopamine antagonist
0,479	0,032	Histidine kinase inhibitor
0,489	0,056	2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor
0,462	0,032	Steroid N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
0,494	0,073	Antiseborrheic
0,460	0,040	APOA1 expression enhancer
0,436	0,019	CF transmembrane conductance regulator agonist
0,436	0,022	Retinoic acid metabolism inhibitor

Pa	Pi	Прогнозируемая активность соединения 27:	
0,834	0,003	Antineoplastic (non-small cell lung cancer)	
0,834	0,028	Membrane integrity agonist	
0,786	0,038	Aspulinone dimethylallyltransferase inhibitor	
0,785	0,038	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	
0,754	0,029	Chlordecone reductase inhibitor	
0,680	0,009	Histidine kinase inhibitor	
0,674	0,030	Antineoplastic	
0,644	0,045	Taurine dehydrogenase inhibitor	
0,584	0,011	UGT2B12 substrate	
0,602	0,032	Aldehyde oxidase inhibitor	
0,634	0,069	Membrane permeability inhibitor	
0,576	0,021	MAP kinase stimulant	
0,620	0,070	CYP2C12 substrate	
0,591	0,044	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist	
0,635	0,098	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	
0,532	0,007	CF transmembrane conductance regulator agonist	
0,526	0,019	Plastoquinol-plastocyanin reductase inhibitor	
0,565	0,061	TP53 expression enhancer	
0,523	0,022	APOA1 expression enhancer	
0,537	0,044	JAK2 expression inhibitor	
0,494	0,002	Heat shock protein antagonist	
0,518	0,037	Peroxidase inhibitor	
0,522	0,045	Preneoplastic conditions treatment	
0,521	0,051	HIF1A expression inhibitor	
0,493	0,036	Kinase inhibitor	
0,495	0,044	Pin1 inhibitor	
0,452	0,019	RELA expression inhibitor	
0,522	0,093	Phosphatase inhibitor	
0,421	0,002	Heat shock protein 90 antagonist	
0,494	0,083	Calcium channel (voltage-sensitive) activator	

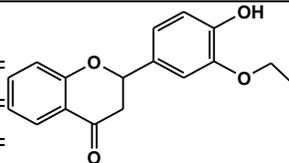
0,464	0,055	Neurotransmitter antagonist
0,483	0,076	Antiseborrheic
0,398	0,006	Alkaline phosphatase inhibitor
0,502	0,112	Acrocyllindropepsin inhibitor
0,502	0,112	Chymosin inhibitor
0,502	0,112	Saccharopepsin inhibitor
<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>Прогнозируемая активность соединения 31:</b>
0,942	0,004	Membrane integrity agonist
0,872	0,005	CYP1A substrate
0,878	0,017	CYP2C12 substrate
0,861	0,004	CYP1A1 substrate
0,842	0,003	Cytochrome P450 stimulant
0,825	0,003	HMOX1 expression enhancer
0,825	0,004	UGT1A substrate
0,835	0,024	Aspulinone dimethylallyltransferase inhibitor
0,813	0,003	UGT1A10 substrate
0,816	0,007	CYP2B6 substrate
0,828	0,023	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,816	0,017	Chlordecone reductase inhibitor
0,813	0,015	Mucomembranous protector
0,802	0,004	UGT1A9 substrate
0,796	0,007	UDP-glucuronosyltransferase substrate
0,795	0,010	Aldehyde oxidase inhibitor
0,793	0,011	Membrane permeability inhibitor
0,786	0,005	CYP1A2 substrate
0,799	0,019	Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor
0,782	0,004	P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor
0,782	0,004	Histidine kinase inhibitor
0,763	0,004	Pin1 inhibitor
0,756	0,004	CYP2A4 substrate
0,765	0,014	HIF1A expression inhibitor



0,760	0,009	CYP3A4 inducer
0,753	0,004	UGT1A3 substrate
0,748	0,004	Aryl-alcohol dehydrogenase (NADP+) inhibitor
0,741	0,009	Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor
0,738	0,009	CYP2B substrate
0,733	0,010	CYP3A inducer
0,732	0,010	27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor
0,726	0,006	Cholestanetriol 26-monooxygenase inhibitor
0,714	0,005	Lipid peroxidase inhibitor
0,713	0,004	CYP1A inhibitor
0,710	0,004	Nitrite reductase [NAD(P)H] inhibitor
0,743	0,041	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>Прогнозируемая активность соединения 33:</b>
0,954	0,003	Membrane integrity agonist
0,924	0,004	CYP1A1 substrate
0,917	0,004	CYP1A substrate
0,898	0,003	HMOX1 expression enhancer
0,876	0,002	Cytochrome P450 stimulant
0,866	0,004	CYP1A2 substrate
0,862	0,005	CYP2B6 substrate
0,874	0,018	CYP2C12 substrate
0,846	0,004	UGT1A9 substrate
0,846	0,009	Mucomembranous protector
0,820	0,004	UGT1A substrate
0,817	0,005	CYP2B substrate
0,835	0,024	Aspulinone dimethylallyltransferase inhibitor
0,803	0,003	UGT1A10 substrate
0,809	0,011	HIF1A expression inhibitor
0,813	0,018	Chlordecone reductase inhibitor
0,800	0,007	CYP3A4 inducer
0,801	0,009	Aldehyde oxidase inhibitor



0,794	0,003	UGT1A3 substrate
0,793	0,003	CYP1B substrate
0,793	0,007	UDP-glucuronosyltransferase substrate
0,788	0,004	CYP1A inhibitor
0,799	0,019	Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor
0,780	0,002	CYP1A1 inhibitor
0,786	0,012	Membrane permeability inhibitor
0,775	0,004	P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor
0,769	0,003	UGT1A7 substrate
0,767	0,008	CYP3A inducer
0,760	0,004	UGT1A1 substrate
0,756	0,004	CYP2A4 substrate
0,750	0,004	Pectate lyase inhibitor
0,748	0,003	Cytoprotectant
0,760	0,016	Feruloyl esterase inhibitor
0,782	0,039	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,746	0,005	Antimutagenic
0,750	0,013	CYP2C substrate
<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>Прогнозируемая активность соединения 34:</b>
0,943	0,003	CYP1A1 substrate
0,940	0,004	Membrane integrity agonist
0,939	0,004	CYP1A substrate
0,907	0,004	CYP1A2 substrate
0,903	0,011	CYP2C12 substrate
0,891	0,002	Cytochrome P450 stimulant
0,892	0,004	CYP2B6 substrate
0,875	0,005	Aldehyde oxidase inhibitor
0,872	0,005	CYP2B substrate
0,863	0,002	CYP1B substrate
0,860	0,003	CYP1A inhibitor
0,852	0,005	Membrane permeability inhibitor
0,840	0,003	CYP2A4 substrate



0,838	0,002	UGT1A10 substrate
0,838	0,003	HMOX1 expression enhancer
0,832	0,008	CYP2C substrate
0,823	0,006	CYP3A4 inducer
0,821	0,004	UGT1A substrate
0,815	0,004	UGT1A9 substrate
0,804	0,007	UDP-glucuronosyltransferase substrate
0,796	0,002	CYP1A1 inhibitor
0,805	0,017	Mucomembranous protector
0,788	0,004	CYP2C19 substrate
0,787	0,007	CYP3A inducer
0,783	0,004	CYP1A2 inhibitor
0,786	0,008	Membrane integrity antagonist
0,776	0,004	Lipid peroxidase inhibitor
0,776	0,005	Antihypercholesterolemic
0,779	0,009	Respiratory analeptic
0,765	0,004	UGT1A3 substrate
0,783	0,023	Chlordecone reductase inhibitor
0,760	0,003	Цытопротектант
0,749	0,004	Pectate lyase inhibitor
0,750	0,008	Vasoprotector
0,744	0,010	Fibrinolytic
0,747	0,017	Feruloyl esterase inhibitor
0,732	0,003	UGT1A7 substrate

Через 10 минут после добавления раствора испытуемого соединения к раствору ДФПГ-радикала измеряли снижение оптической плотности при 515 нм. Для веществ, способных снижать оптическую плотность более чем на 50%, проводили тест на взаимодействие с ДФПГ-радикалом в финальных концентрациях исследуемых веществ 50, 25, 20, 15, 10, 5 и 2.5  $\mu\text{M}$ . После чего определяли концентрацию испытуемого вещества, способную на 50% снижать оптическую плотность –  $\text{IC}_{50}(\text{ДФПГ})$ . Результаты исследований биологической активности халконов **20**, **22**, **23**, пиразолинов **25**, **27** и флавононов **33**, **34** показаны в таблице 4.

Таблица 4. Значения оптической плотности раствора 100  $\mu\text{M}$  ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с испытуемыми веществами **20,22,23,25,27,33,34** в финальной концентрации 50  $\mu\text{M}$

№	Соединение	Оптическая плотность
1	<b>20</b>	0,856
2	<b>22</b>	0.941
3	<b>23</b>	0.188
4	<b>25</b>	0,851
5	<b>27</b>	0.120
6	<b>33</b>	0.911
7	<b>34</b>	1.005
8	Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца)	0.852

Из таблицы 4 мы видим, что соединения **23** и **27** снижают оптическую плотность исходного раствора ДФПГ-радикала более чем на 50%, а значит являются перспективными для дальнейших исследований. Остальные соединения не проявили выраженной антирадикальной активности в условиях данной тест-системы.

Во второй серии экспериментов мы изучили способность соединений **23** и **27** в различных концентрациях (от 2.5 до 50  $\mu\text{M}$ ) взаимодействовать с ДФПГ-радикалом. Результаты исследований антирадикальной активности соединений **23** и **27** показаны в таблице 5.

С помощью построенных калибровочных кривых, которые показаны на рисунке 7, определили концентрации веществ **23** и **27**, способных на 50% снижать оптическую плотность 100  $\mu\text{M}$  раствора ДФПГ-радикала. Для **23**  $\text{IC}_{50}(\text{DRPH})$  оказалась равной 38,4  $\mu\text{M}$ , для **27**  $\text{IC}_{50}(\text{DRPH})$  оказалась равной 19,8  $\mu\text{M}$ .

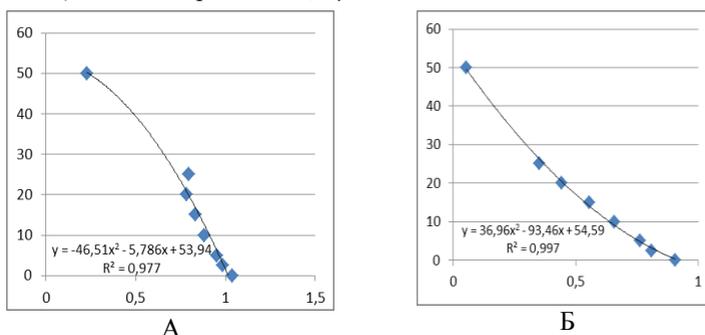


Рис. 7. Зависимости оптической плотности раствора ДФПГ-радикала от концентраций **23** (А) и **27** (Б)

Таблица 5. Значения оптической плотности раствора 100  $\mu\text{M}$  ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с веществами **23** и **27** в финальных концентрациях в реакционной смеси 50, 25, 20, 15, 10, 5 и 2.5  $\mu\text{M}$

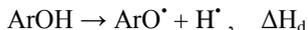
№	Финальная концентрация <b>23</b> и <b>27</b> в реакционной смеси, $\mu\text{M}$	Оптическая плотность	
		соед. <b>23</b>	соед. <b>27</b>
1.	50	0.230	0.055
2.	25	0.794	0.351
3.	20	0.784	0.444
4.	15	0.835	0.557
5.	10	0.884	0.658
6.	5	0.951	0.763
7.	2.5	0.985	0.811
	Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца)	1.038	0.907

По литературным данным [148]  $\text{IC}_{50}(\text{DPPH})$  ( $\mu\text{M}$ ) для аскорбиновой кислоты – 27, для глутатиона – 49, для гидрохинона – 27, для тролокса – 28, для  $\alpha$ -токоферола – 28, для кверцетина – 8. Таким образом, активность образцов **23** и **27** сопоставима с активностью известных антиоксидантов.

Согласно общепринятым представлениям [149], взаимодействие с ДФПГ-радикалом соединений, имеющих фенольные гидроксильные группы, происходит в результате гомолитического разрыва связи O-H, т.е. через промежуточное образование феноксильного радикала:

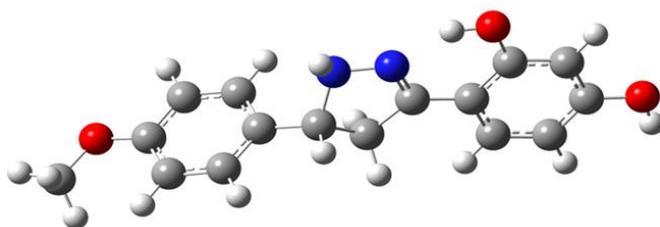


Эта стадия является лимитирующей [150], поэтому реакционная способность потенциального антиоксиданта ArOH с ДФПГ-радикалом должна во многом определяться энергией гомолитической диссоциации связи O-H:

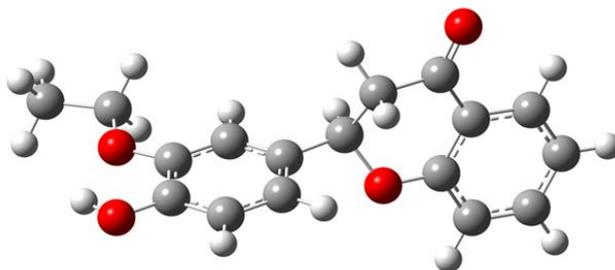


Для проверки этого предположения мы выполнили расчеты изменения энтальпии  $\Delta\text{H}_d$  в качестве меры энергии диссоциации связи O-H в соединениях **20,22,23,25,27,33,34** квантовохимическим методом функционала плотности B3LYP/6-31+G(d,p) с учетом влияния растворителя (метанола) в рамках модели РСМ. В результате оптимизации геометрии были найдены минимумы на поверхностях потенциальной

энергии (ППЭ) соединений **20,22,23,25,27,33,34**, а также всех возможных феноксильных радикалов, образованных из этих молекул. Следует отметить, что в случае молекул **20, 22, 23, 27**, содержащих по два фенольных гидроксила, более устойчивые радикалы  $\text{ArO}^\bullet$  образуются при диссоциации связи O-H в положении *4* соответствующего бензольного кольца. Энергии именно этих относительно стабильных радикалов были взяты за основу при расчете величин  $\Delta H_d$  соединений **20, 22, 23, 27**. Наиболее глубокие минимумы на ППЭ отвечают структурам, в которых возможно образование внутримолекулярных водородных связей  $\text{OH}\cdots\text{N}$  или  $\text{OH}\cdots\text{O}$  (см. примеры на рис. 8). Геометрическое строение радикалов  $\text{ArO}^\bullet$ , согласно результатам расчетов, лишь незначительно отличается от строения соответствующих исходных молекул.



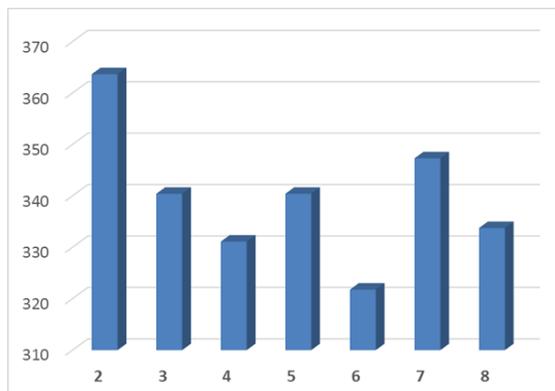
А



Б

**Рис. 8.** Строение соединений **6** (А) и **8** (Б) в растворе метанола по результатам оптимизации геометрии методом функционала плотности

Энергии диссоциации связей O-H, оцененные как энтальпии  $\Delta H_d$ , для исследуемых соединений оказались равными 363.7 (**20**), 340.4 (**22**), 331.1 (**23**), 340.4 (**25**), 321.8 (**27**), 347.3 (**33**), 333.8 кДж/моль (**34**) (рис. 9).



**Рис. 9.** Теплоты образования феноксильных радикалов  $\Delta H_d$  (кДж/моль) из соединений **20,22,23,25,27,33,34** по данным квантовохимических расчетов

Феноксильные радикалы наиболее легко образуются из соединений **23** и **27**, что согласуется с наблюдаемой для них антирадикальной активностью (табл. 1). Замещенный 4,5-дигидропиразол **27**, проявляющий самые выраженные антирадикальные свойства среди исследуемых халконов и их производных, имеет величину  $\Delta H_d$  на 20-40 кДж/моль меньше, чем неактивные соединения **20**, **22**, **25**, **33**. Таким образом, повышенная склонность к гомолитической диссоциации связи O-H может являться одной из главных причин наблюдаемой антирадикальной активности соединений **23** и **27**. Вместе с тем, для неактивного флавонона **34** изменение энтальпии  $\Delta H_d$  лишь на 2.7 кДж/моль превышает энергию образования феноксильного радикала из весьма активного халкона **23**. По-видимому, это объясняется стерическим эффектом этоксильной группы, препятствующим взаимодействию близко расположенного гидроксила (рис. 4 Б) с ДФПГ-радикалом. Другой возможной причиной отсутствия антирадикальных свойств у соединения **34** может быть его специфическая сольватация метанолом, не учитываемая в рамках модели РСМ.

Квантовохимические расчеты выполняли с помощью программы Gaussian 09w (Revision D.01) методом функционала плотности (DFT). Использовали гибридный функционал B3LYP с базисным набором 6-31+G(d,p). Влияние растворителя учитывали в рамках модели поляризуемого континуума (PCM).

*Противовоспалительная и цитотоксическая активность некоторых халконов и их производных*

Пять халконов (**18**, **20-23**), три пиразолина (**26-28**) и три флавонона (**31**, **33**, **34**) были исследованы для оценки их противовоспалительной и цитотоксической активностей на культурах человеческих моноцитарных линий клеток MonoMac-6 и THP-1Blue. Результаты исследований биологической активности халконов (**18**, **20-23**), пиразолинов (**26-28**) и флавононов (**31**, **33**, **34**) показаны в таблице 6.

Таблица 6. Противовоспалительная активность (*in vitro*), цитотоксичность и физико-химические параметры исследованных халконов, пиразолинов и флавононов.

Соед.	Клетки MonoMac-6			Клетки THP-1Blue		S, Å <sup>2</sup>	lg P	E <sub>b</sub> , ккал/моль
	ФНО <sup>6</sup>	ИЛ6 <sup>6</sup>	Токсичность	ЩФ	Токсичность			
	IC <sub>50</sub> , мкМ							
Халконы								
<b>18</b>	9.9 (A)	24.2 (A)	Н.Т.	Н.А.	82.1	430.9	3.14	-11.97
<b>20</b>	15.6 (A)	18.5 (A)	75.0	51.2	36.5	430.5	2.85	-17.49
<b>21</b>	Н.А. (N)	Н.А. (N)	Н.Т.	Н.А.	Н.Т.	386.2	2.82	-22.66
<b>22</b>	10.9 (A)	19.7 (A)	69.5	53.0	71.2	368.4	3.11	-16.12
<b>23</b>	17.4 (-)	Н.А. (-)	32.1	48.4	27.8	442.5	3.20	-15.62
Пиразолины								
<b>26</b>	Н.А. (N)	9.6 (A)	>60	Н.А.	Н.Т.	311.8	2.90	-12.95
<b>27</b>	52.0 (N)	33.8 (N)	Н.Т.	Н.А.	Н.Т.	406.1	2.64	-18.76
<b>28</b>	Н.А. (N)	Н.А. (N)	Н.Т.	Н.А.	Н.Т.	361.3	2.61	-23.90
Флавононы								
<b>31</b>	35.0 (N)	15.5 (A)	Н.Т.	Н.А.	Н.Т.	308.9	2.56	-8.78
<b>33</b>	51.0 (N)	50.0 (N)	Н.Т.	Н.А.	Н.Т.	334.7	2.56	-10.86
<b>34</b>	24.5 (-)	9.0 (-)	35.5	>50	34.1	412.1	2.65	-10.43
<sup>a</sup> Н.А или Н.Т., нет подавления продукции или цитотоксичности при концентрациях <100 мкМ. ЩФ, щелочная фосфатаза; S, lg P, E <sub>b</sub> , соответственно площадь молекулярной поверхности, липофильность и энергия гидратации, оцененные с помощью программы HyperChem 7. <sup>6</sup> В скобках отмечены соединения, считавшиеся активными (A, IC <sub>50</sub> <30 мкМ) или условно неактивными (N, IC <sub>50</sub> >30 мкМ) при проведении классификационного анализа. Соединения 6 и 17, обладающие высокой токсичностью, не использовались в классификационном анализе.								

Установлено, что халкон **21** и соединение **28** являются нецитотоксичными и неактивными при концентрациях <100 мкМ. Халкон **23** и флавонон **34** были цитотоксичными в отношении моноцитарных клеток MonoMac-6, и поэтому мы не можем корректно оценить их противовоспалительный потенциал в этой клеточной культуре. Хотя пиразолин **27** и флавонон **33** подавляли продукцию провоспалительных цитокинов интерлейкин-6 (ИЛ6) и фактор некроза опухоли (ФНО), вряд ли

эти соединения могут рассматриваться как перспективные из-за их низкой активности ( $IC_{50} > 30$  мкМ). Халконы **18**, **20**, **22**, пиразолин **26**, а также флавои **31** подавляли продукцию ФНО и/или ИЛ6. Механизм подавления продукции ИЛ6 и ФНО этими соединениями, по-видимому, не зависит от транскрипционной активности NF-κB, так как ингибирование активности NF-κB, оцениваемой по уровню продукции щелочной фосфатазы в клетках THP-1Blue, было очень низким (соединения **20** и **22**) или отсутствовало (соединения **18**, **26**, **31**). Эти соединения, а также их близкие аналоги могут быть рекомендованы для последующего исследования противовоспалительной активности, поскольку они не обладали (**18**, **34**) или практически не обладали (**20**, **22**, **26**) цитотоксической активностью в зоне концентраций с найденными  $IC_{50}$  в тесте подавления продукции цитокинов.

С целью сопоставления биологической активности с характеристиками соединений (SAR-анализ) мы рассчитали ряд физико-химических параметров молекул по аддитивным схемам, используемым в программе HyperChem 7. Были рассчитаны молекулярная поверхность S, логарифм коэффициента распределения октанол-вода (липофильность lg P), энергия гидратации  $E_h$  (см. таблицу), а также молекулярный объем V и поляризуемость  $\alpha$ . В соответствии с величинами каждого из двух видов биологической активности, полученными на клетках MonoMac-6, исследуемые соединения были разбиты на два класса – активные (A) и неактивные (или условно неактивные, N) (таблица) для проведения линейного дискриминантного анализа (ЛДА) с помощью программы STATISTICA 8. Соединение считалось активным, если для него величина  $IC_{50}$  не превышала 30 мкМ. Соединения **23** и **34** проявляли токсичность по отношению к клеткам MonoMac-6, поэтому данные два соединения не использовались в процедуре ЛДА. Для остальных халконов, пиразолинов и флавоионов метод ЛДА позволил найти наиболее важные признаки, согласно которым соединение может быть отнесено к одному из двух классов (A или N) по каждому из рассматриваемых видов активности (ФНО и ИЛ6). Несмотря на малое число соединений, были найдены статистически достоверные коэффициенты классификационных функций ( $p < 0.05$ ).

Для активности ФНО:

$$\text{ФНО(A)} = -292.45 + 0.333 S + 147.11 \lg P \quad (1)$$

$$\text{ФНО(N)} = -224.96 + 0.287 S + 129.85 \lg P \quad (2)$$

Согласно общим принципам ЛДА, смысл полученных классификационных функций (1) и (2) заключается в следующем. Для конкретного соединения подставляются его значения S и lg P в уравнения (1) и (2), и рассчитываются значения обеих функций. Затем, если

ФНО(А) > ФНО(Н), то соединение относится к классу активных по фактору некроза опухоли, иначе его следует отнести к классу неактивных. Приведенные уравнения правильно классифицируют все 9 соединений (как активных, так и неактивных), для которых экспериментально определены классы ФНО в таблице. Из выражений (1) и (2) видно, что увеличение как молекулярной поверхности, так и липофильности способствуют возрастанию активности, оцениваемой по величине подавления продукции ФНО, т.к. соответствующие коэффициенты имеют более высокие значения в уравнении (1), чем в уравнении (2).

Аналогично, все 9 соединений правильно классифицируются в отношении активности ИЛ6 с помощью классификационных функций (3) и (4):

$$\text{ИЛ6(А)} = -124.74 + 1.012 E_h + 89.95 \lg P \quad (3)$$

$$\text{ИЛ6(Н)} = -99.28 + 0.535 E_h + 77.94 \lg P \quad (4)$$

Физико-химические параметры V и  $\alpha$ , также участвовавшие в поиске наилучших функций (1)-(4), оказались статистически незначимыми для классификации соединений. Для активности, оцениваемой по величине подавления продукции ИЛ6 важной вновь оказалась величина липофильности, а также энергия гидратации  $E_h$  (менее отрицательные значения  $E_h$  способствуют повышению активности).

Одним из главных параметров, влияющим на оба вида биологической активности, определенных на клетках MonoMac-6, является липофильность исследованных халконов, пиразолинов и флавононов. Интересно, что для величин  $-\lg IC_{50}$ (ФНО) соединений **18**, **20**, **22**, **27**, **31**, **33** наблюдается удовлетворительная линейная корреляция (5) со значениями  $\lg P$ :

$$\begin{aligned} -\lg IC_{50}(\text{ФНО}) &= 1.327 + 0.948 \lg P \\ r &= 0.95, F = 35.7; s = 0.117 \end{aligned} \quad (5)$$

Полученные данные могут свидетельствовать о существенном вкладе биодоступности (например, способности проникать через клеточные мембраны) в оба вида биологической активности, определенных на клетках MonoMac-6.

Таким образом, приведены данные по синтезу функционально замещенных халконов и их производных. Исследовано строения синтезированных соединений методами ЯМР  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии, а также данными двумерных спектров COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) и HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ). Определены значения химических сдвигов, мультиплетность и интегральная интенсивность сигналов  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  в одномерных спектрах ЯМР. С помощью спектров в форматах COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) и HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) установлены гомо- и гетероядерные взаимодействия, подтвер-

ждающие структуру исследуемых соединений. Приведены данные по антирадикальной активности синтезированных халконов, пиразолинов и флавононов. Установлено, что среди серии новых соединений производные (Е)-1-(2-гидроксифенил)-3-(3-этокси-4-гидроксифенил)проп-2-ен-1-он и 4-[5-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-ил]бенз-1,3-диол показали высокую антирадикальную активность в отношении DPPH радикала. Результаты изучения антирадикальной активности согласуются с энергиями гомолитической диссоциации связей О-Н, рассчитанными квантовохимическим методом функционала плотности.

Приведены данные по противовоспалительной активности синтезированных халконов, пиразолинов и флавононов. Установлено, что (Е)-1-(4-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он, (Е)-1-(2,4-дигидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он, (Е)-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-гидроксифенил)проп-2-ен-1-он, 2,2'-(4,5-дигидро-1Н-пиразол-3,5-диил)фенол, а также 2-(2-гидроксифенил)флаво-4-он подавляли продукцию провоспалительных цитокинов фактор некроза опухоли (ФНО) и/или интерлейкин-6 (ИЛ6) по механизму, не зависящему от подавления транскрипционной активности NF-κB. Одним из важных физико-химических параметров, определяющих биологическую активность ФНО и ИЛ6, является липофильность соединений.

ГЛАВА 3.  
МЕТОДИКИ СИНТЕЗА НЕКОТОРЫХ ХАЛКОНОВ  
И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

**Общая методика получения халконов 18-24.**

К 20 мл 40%-ного раствора гидроксида натрия при перемешивании и комнатной температуре прикапывали раствор 0,013 моль замещенного ацетофенона и 0,013 моль ароматического альдегида в 20 мл этанола. По мере прибавления альдегида реакционная смесь приобретала желтую окраску. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 62-95 часов. Затем реакционную смесь подкисляли разбавленной соляной кислотой до нейтральной среды и оставляли на ночь в холодильнике (при температуре  $-15^{\circ}\text{C}$ ). Выпавший светло-коричневый порошок отфильтровали, высушили и перекристаллизовывали из бензола.

**(E)-1-(4-Гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (18).** Выход продукта **18** составил 36 %, т. пл.  $186-187^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.76 с (3H, H<sup>8</sup>), 6.86 д (2H, H<sup>15,17</sup>,  $^3\text{J}$  9.2 Гц), 6.95 д (2H, H<sup>2,6</sup>,  $^3\text{J}$  8.5 Гц), 7.62 д (1H, H<sup>10</sup>,  $^3\text{J}$  15.3 Гц), 7.74 д (1H, H<sup>9</sup>,  $^3\text{J}$  17.1 Гц), 7.77 д (2H, H<sup>3,5</sup>,  $^3\text{J}$  8.6 Гц), 8.03 д (2H, H<sup>14,18</sup>,  $^3\text{J}$  8.5 Гц), 10.39 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 55.83 (C<sup>8</sup>), 114.87 (C<sup>2,6</sup>), 115.88 (C<sup>15,17</sup>), 120.08 (C<sup>9</sup>), 128.04 (C<sup>4</sup>), 129.84 (C<sup>13</sup>), 131.05 (C<sup>3,5</sup>), 131.57 (C<sup>14,18</sup>), 143.21 (C<sup>10</sup>), 161.62 (C<sup>1</sup>), 162.61 (C<sup>16</sup>), 187.57 (C<sup>11</sup>).

**(E)-1,3-Бис(2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-он (19).** Выход продукта **19** составил 84 %, т. пл.  $154-155^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.85 т (H, H<sup>14</sup>,  $^3\text{J}$  8.7 Гц), 6.90-6.98 м (3H, H<sup>4,6,10</sup>), 7.26 т (1H, H<sup>15</sup>,  $^3\text{J}$  8.2 Гц), 7.51 т (1H, H<sup>5</sup>,  $^3\text{J}$  7.8 Гц), 7.81 д (1H, H<sup>17</sup>,  $^3\text{J}$  9.6 Гц), 7.89 д (1H, H<sup>16</sup>,  $^3\text{J}$  15.6 Гц), 8.07-8.13 м (2H, H<sup>3,10</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 116.75 (C<sup>14</sup>), 118.04 (C<sup>10</sup>), 119.87 (C<sup>6</sup>), 121.03 (C<sup>4</sup>), 121.11 (C<sup>16</sup>), 121.45 (C<sup>2</sup>), 121.83 (C<sup>12</sup>), 129.55 (C<sup>17</sup>), 131.08 (C<sup>3</sup>), 132.80 (C<sup>15</sup>), 136.64 (C<sup>5</sup>), 140.95 (C<sup>11</sup>), 158.10 (C<sup>13</sup>), 194.44 (C<sup>8</sup>).

**(E)-1-(2,4-Дигидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (20).** Выход продукта **20** составил 23,4%, т. пл.  $175-176^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.78 с (3H, H<sup>20</sup>), 6.08 д (1H, H<sup>6</sup>,  $^4\text{J}$  2.3 Гц), 6.26 дд (1H, H<sup>4</sup><sub>аром.</sub>,  $^3\text{J}$  2.1, 8.9 Гц), 6.97 д (2H, H<sup>15,17</sup>,  $^3\text{J}$  8.7 Гц), 7.69-7.77 м (2H, H<sup>11,12</sup>), 7.79 д (2H, H<sup>14,18</sup>,  $^3\text{J}$  8.7 Гц), 8.01 д (1H, H<sup>3</sup>,  $^3\text{J}$  9.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 55.88 (C<sup>20</sup>), 110.54 (C<sup>6</sup>), 111.51 (C<sup>4</sup>), 114.91 (C<sup>2</sup>), 114.92 (C<sup>15,17</sup>), 119.52 (C<sup>11</sup>), 128.06 (C<sup>13</sup>), 131.21 (C<sup>14,18</sup>), 133.08 (C<sup>12</sup>), 142.94 (C<sup>3</sup>), 161.73 (C<sup>16</sup>), 166.92 (C<sup>1</sup>), 167.30 (C<sup>5</sup>), 190.52 (C<sup>8</sup>).

**(E)-1-(2,4-Дигидроксифенил)-3-(4-гидроксифенил)проп-2-ен-1-он (21).** Выход продукта **21** составил 33 %, т. пл.  $137-138^{\circ}\text{C}$ .

**(E)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(4-гидроксифенил)проп-2-ен-1-он (22).** Выход продукта **22** составил 37 %, т. пл. 155-156°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.82 д (2H,  $\text{H}^{13,17}$ ,  $^3\text{J}$  8.7 Гц), 6.94 м (1H,  $\text{H}^4$ ), 6.96 д (1H,  $\text{H}^{11}$ ,  $^3\text{J}$  11.9 Гц), 7.49 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 7.69-7.75 м (2H,  $\text{H}^{5,6}$ ), 7.72 д (2H,  $\text{H}^{14,16}$ ,  $^3\text{J}$  8.7 Гц), 8.5 д (1H,  $\text{H}^{10}$ ,  $^3\text{J}$  7.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 116.37 ( $\text{C}^{13}$ ), 116.67 ( $\text{C}^{17}$ ), 118.39 ( $\text{C}^{11}$ ), 119.60 ( $\text{C}^4$ ), 121.20 ( $\text{C}^2$ ), 126.17 ( $\text{C}^{12}$ ), 131.05 ( $\text{C}^{10}$ ), 131.87 ( $\text{C}^{14}$ ), 131.94 ( $\text{C}^{16}$ ), 136.53 ( $\text{C}^3$ ), 146.10 ( $\text{C}^{5,6}$ ), 161.12 ( $\text{C}^{15}$ ), 162.51 ( $\text{C}^1$ ), 194.13 ( $\text{C}^8$ ).

**(E)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(3-этокси-4-гидроксифенил)проп-2-ен-1-он (23).** Выход продукта **23** составил 72 %, т. пл. 151-152°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.33 т (3H,  $\text{H}^9$ ,  $^3\text{J}$  6.9 Гц), 4.11 к (2H,  $\text{H}^8$ ,  $^3\text{J}$  6.9 Гц), 6.83 д (1H,  $\text{H}^{17}$ ,  $^3\text{J}$  8.2 Гц), 6.93 т (1H,  $\text{H}^3$ ,  $^3\text{J}$  8.2 Гц), 6.97 д (1H,  $\text{H}^{12}$ ,  $^3\text{J}$  7.8 Гц), 7.27 дд (1H,  $\text{H}^{18}$ ,  $^3\text{J}$  8.2, 1.8 Гц), 7.50 м (2H,  $\text{H}^{4,6}$ ), 7.75 м (2H,  $\text{H}^{19,20}$ ), 8.19 д (1H,  $\text{H}^{11}$ ,  $^3\text{J}$  7.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.26 ( $\text{C}^9$ ), 64.82 ( $\text{C}^8$ ), 114.11 ( $\text{C}^4$ ), 116.39 ( $\text{C}^{17}$ ), 118.06 ( $\text{C}^{11}$ ), 118.45 ( $\text{C}^3$ ), 119.36 ( $\text{C}^{20}$ ), 121.14 ( $\text{C}^{15}$ ), 125.35 ( $\text{C}^{18}$ ), 126.16 ( $\text{C}^5$ ), 131.28 ( $\text{C}^{12}$ ), 136.67 ( $\text{C}^6$ ), 146.59 ( $\text{C}^{19}$ ), 147.77 ( $\text{C}^1$ ), 153.13 ( $\text{C}^2$ ), 162.59 ( $\text{C}^{16}$ ), 194.17 ( $\text{C}^{13}$ ).

**(E)-1-(4-Бромфенил)-3-(5-бром-2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-он (24).** Выход продукта **24** составил 35 %, т. пл. 184-185°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.84 д (1H,  $\text{H}^3$ ,  $^3\text{J}$  9.2 Гц), 7.37 дд (1H,  $\text{H}^2$ ,  $^3\text{J}$  8.7, 2.3 Гц), 7.73 д (2H,  $\text{H}^{15,17}$ ,  $^3\text{J}$  7.4 Гц), 7.86-7.96 м (2H,  $\text{H}^{6,10}$ ), 8.05 д (2H,  $\text{H}^{14,18}$ ,  $^3\text{J}$  8.3 Гц), 8.11 д (1H,  $\text{H}^9$ ,  $^3\text{J}$  2.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 111.40 ( $\text{C}^1$ ), 118.85 ( $\text{C}^3$ ), 121.99 ( $\text{C}^{10}$ ), 124.05 ( $\text{C}^5$ ), 127.85 ( $\text{C}^{16}$ ), 130.85 ( $\text{C}^6$ ), 132.35 ( $\text{C}^{15,17}$ ), 134.97 ( $\text{C}^2$ ), 137.07 ( $\text{C}^{13}$ ), 138.47 ( $\text{C}^9$ ), 178.78 ( $\text{C}^{11}$ ).

### Общая методика получения замещенных пиразолинов 25-30.

К 0,002 моль замещенного халкона в 10 мл этанола прибавили 0,02 моль гидразингидрата. Смесь нагревали при температуре 70-80°C в течение 4 часов, затем охладили и разбавили в 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промыли водой и перекристаллизовывали из этанола.

**4-[5-(4-Метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]фенол (25).** Выход продукта **25** составил 53 %, т. пл. 119-120°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.68 дд (1H,  $\text{H}^{4\text{ax}}$ ,  $^2\text{J}$  16.3 Гц,  $^3\text{J}$  11.0 Гц), 3.27 дд (1H,  $\text{H}^{4\text{eq}}$ ,  $^2\text{J}$  16.5 Гц,  $^3\text{J}$  10.5 Гц), 3.67 с (1H,  $\text{H}^{20}$ ), 4.68 т (1H,  $\text{H}^5$ ,  $^3\text{J}$  10.1 Гц), 6.72 д (2H,  $\text{H}^{8,10}$ ,  $^3\text{J}$  8.7 Гц), 6.84 д (2H,  $\text{H}^{14,16}$ ,  $^3\text{J}$  8.7 Гц), 7.21 д (2H,  $\text{H}^{13,17}$ ,  $^3\text{J}$  8.7 Гц), 7.40 д (2H,  $\text{H}^{7,11}$ ,  $^3\text{J}$  8.2 Гц), 9.67 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 41.42 ( $\text{C}^4$ ), 55.55 ( $\text{C}^5$ ), 63.51 ( $\text{C}^{20}$ ), 114.22 ( $\text{C}^{14,16}$ ), 115.84 ( $\text{C}^{8,10}$ ), 124.92 ( $\text{C}^6$ ), 127.52 ( $\text{C}^{13,17}$ ), 128.28 ( $\text{C}^{7,11}$ ), 135.51 ( $\text{C}^{12}$ ), 149.71 ( $\text{C}^3$ ), 158.16 ( $\text{C}^{15}$ ), 158.86 ( $\text{C}^9$ ).

**2,2'-(4,5-Дигидро-1*H*-пиразол-3,5-диил)фенол (26).** Выход продукта **26** составил 72 %, т. пл. 124-125°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.88 дд (1H,  $\text{CH}^{4\text{ax}}$ ,  $^2\text{J}$  16.5 Гц,  $^3\text{J}$  10.1 Гц), 3.53 дд (1H,  $\text{CH}^{4\text{eq}}$ ,  $^2\text{J}$  16.7 Гц,  $^3\text{J}$  10.7 Гц), 5.00 т (1H,  $\text{CH}^5$ ,  $^3\text{J}$  10.5 Гц), 6.72-6.87 м (4H,  $\text{CH}^{8,10,14,16}$  аром), 7.03-7.07 м (1H,  $\text{CH}^{11}$  аром), 7.15-7.18 м (1H,  $\text{CH}^{17}$  аром), 7.25 т (2H,  $\text{CH}^{9,15}$  аром,  $^3\text{J}$  7.8 Гц), 7.50 уш. с. (1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 40.01 ( $\text{C}^4$ ), 57.67 ( $\text{C}^5$ ), 115.63 ( $\text{C}^8$ ), 115.91 ( $\text{C}^{14}$ ), 116.41 ( $\text{C}^{10}$ ), 117.45 ( $\text{C}^{16}$ ), 119.50 ( $\text{C}^{6,12}$ ), 127.38 ( $\text{C}^{17}$ ), 128.06 ( $\text{C}^{15}$ ), 128.54 ( $\text{C}^9$ ), 130.00 ( $\text{C}^{11}$ ), 153.46 ( $\text{C}^3$ ), 155.33 ( $\text{C}^{13}$ ), 157.28 ( $\text{C}^7$ ).

**4-[5-(4-Метоксифенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил]бенз-1,3-диол (27).** Выход продукта **27** составил 37 %, т. пл. 149-150°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.84 дд (1H,  $\text{H}^{4\text{ax}}$ ,  $^2\text{J}$  11.0 Гц,  $^3\text{J}$  11.0 Гц), 3.43 дд (1H,  $\text{H}^{4\text{eq}}$ ,  $^2\text{J}$  5.3 Гц,  $^3\text{J}$  10.5 Гц), 3.70 с (3H,  $\text{H}^{21}$ ), 4.68 т (1H,  $\text{H}^5$ ,  $^3\text{J}$  10.5 Гц), 6.27 м (2H,  $\text{H}^{8,10}$ ), 6.87 д (2H,  $\text{H}^{14,16}$ ,  $^3\text{J}$  8.7 Гц), 7.05 д (1H,  $\text{H}^{11}$ ,  $^3\text{J}$  8.7 Гц), 7.27 д (2H,  $\text{H}^{13,17}$ ,  $^3\text{J}$  8.7 Гц), 11.22 уш. с. (1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 41.59 ( $\text{C}^4$ ), 55.62 ( $\text{CH}_3$ ), 61.86 ( $\text{C}^5$ ), 102.92 ( $\text{C}^8$ ), 107.50 ( $\text{C}^{10}$ ), 109.44 ( $\text{C}^6$ ), 114.35 ( $\text{C}^{14,16}$ ), 128.39 ( $\text{C}^{13,17}$ ), 129.40 ( $\text{C}^{11}$ ), 134.76 ( $\text{C}^{12}$ ), 153.87 ( $\text{C}^3$ ), 159.09 ( $\text{C}^9$ ), 159.74 ( $\text{C}^{15}$ ), 162.10 ( $\text{C}^7$ ).

**4-[5-(4-Гидроксифенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил]бенз-1,3-диол (28).** Выход продукта **28** составил 50 %, т. пл. 179-180°C.

**2-[5-(4-Гидроксифенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]фенол (29).** Выход продукта **29** составил 89 %, т. пл. 110-111°C.

**4-[3-(2-Гидроксифенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]фенол (30).** Выход продукта **30** составил 93 %, т. пл. 89-90°C.

#### Общая методика получения флаванонов 31-34.

Реакционную смесь из 0,001 моль замещенного халкона и каталитического количества триэтиламина в 15 мл 95 %-ного этанола нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. Выпавший осадок отфильтровали. Сушили при комнатной температуре.

**2-(2-Гидроксифенил)флаван-4-он (31).** Выход продукта **31** составил 94 %, т. пл. 147-148°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.76 дд (1H,  $\text{H}^{3\text{ax}}$ ,  $^2\text{J}$  16.7 Гц,  $^3\text{J}$  2.7 Гц), 3.14 дд (1H,  $\text{H}^{3\text{eq}}$ ,  $^2\text{J}$  17.0 Гц,  $^3\text{J}$  13.3 Гц), 5.75 дд (1H,  $\text{H}^2$ ,  $^3\text{J}$  13.3, 2.8 Гц), 6.77-6.83 м (3H,  $\text{H}^{13,14,15}$ ), 7.05 д (1H,  $\text{H}^{16}$ ,  $^3\text{J}$  7.8 Гц), 6.86 д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $^3\text{J}$  8.2 Гц), 7.13 т (1H,  $\text{H}^{10}$ ,  $^3\text{J}$  8.2 Гц), 7.49 т (1H,  $\text{H}^8$ ,  $^3\text{J}$  7.8 Гц), 7.54 т (1H,  $\text{H}^9$ ,  $^3\text{J}$  6.9 Гц), 8.09 с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 43.02 ( $\text{C}^3$ ), 74.85 ( $\text{C}^2$ ), 116.31 ( $\text{C}^{13}$ ), 118.27 ( $\text{C}^5$ ), 118.71 ( $\text{C}^7$ ), 119.78 ( $\text{C}^{15}$ ), 121.64 ( $\text{C}^8$ ), 122.07 ( $\text{C}^9$ ), 125.58 ( $\text{C}^{16}$ ), 126.89 ( $\text{C}^{10}$ ), 127.34 ( $\text{C}^{14}$ ), 130.04 ( $\text{C}^{11}$ ), 136.79 ( $\text{C}^{12}$ ), 154.84 ( $\text{C}^6$ ), 162.03 ( $\text{C}^4$ ).

**7-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)флаван-4-он (32).** Выход продукта **32** составил 76 %, т. пл. 146-147°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.59 дд (1H,  $\text{H}^{3\text{ax}}$ ,  $^2\text{J}$  16.9 Гц,  $^3\text{J}$  2.8 Гц), 3.08 дд (1H,  $\text{H}^{3\text{eq}}$ ,  $^2\text{J}$  16.7 Гц,  $^3\text{J}$

16.1 Гц), 3.71 с (3H, H<sup>20</sup>), 5.45 дд (1H, H<sup>2</sup>, <sup>3</sup>J 12.8, 2.3 Гц), 6.29 с (1H, H<sup>7</sup>), 6.46 д (1H, H<sup>9</sup>, <sup>3</sup>J 8.0 Гц), 6.97 д (2H, H<sup>13,15</sup>, <sup>3</sup>J 8.2 Гц), 7.39 д (2H, H<sup>12,16</sup>, <sup>3</sup>J 8.7 Гц), 8.14 д (1H, H<sup>10</sup>, <sup>3</sup>J 8.7 Гц), 10.62 уш. с (1H, OH<sup>18</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 43.67 (C<sup>3</sup>), 55.65 (C<sup>20</sup>), 79.25 (C<sup>2</sup>), 103.09 (C<sup>7</sup>), 111.08 (C<sup>9</sup>), 114.33 (C<sup>13,15</sup>), 114.94 (C<sup>5</sup>), 128.74 (C<sup>12,16</sup>), 131.54 (C<sup>10</sup>), 133.51 (C<sup>11</sup>), 159.85 (C<sup>14</sup>), 165.16 (C<sup>6</sup>), 166.34 (C<sup>8</sup>), 190.59 (C<sup>4</sup>).

**2-(4-Гидроксифенил)флавои-4-ои (33).** Выход продукта **33** составил 95 %, т. пл. 184-185°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.73 дд (1H, H<sup>3ax</sup>, <sup>2</sup>J 16.9 Гц, <sup>3</sup>J 3.2 Гц), 3.18 дд (1H, H<sup>3eq</sup>, <sup>2</sup>J 16.5, Гц, <sup>3</sup>J 12.8 Гц), 5.48 дд (1H, H<sup>2</sup>, <sup>3</sup>J 12.8, 2.8 Гц), 6.77 д (2H, H<sup>13,15</sup>, <sup>3</sup>J 8.2 Гц), 7.30 д (2H, H<sup>12,16</sup>, <sup>3</sup>J 8.3 Гц), 7.00-7.05 м (2H, H<sup>7,9</sup>), 7.52 т (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J 8.2 Гц, 7.75 д (1H, H<sup>10</sup>, <sup>3</sup>J 7.9 Гц), 9.48 уш. с (1H, OH<sup>18</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 43.94 (C<sup>3</sup>), 79.40 (C<sup>2</sup>), 115.82 (C<sup>13</sup>), 115.92 (C<sup>15</sup>), 118.76 (C<sup>7,9</sup>), 121.19 (C<sup>5</sup>), 128.54 (C<sup>12</sup>), 128.91 (C<sup>16</sup>), 129.69 (C<sup>11</sup>), 136.80 (C<sup>8</sup>), 158.19 (C<sup>14</sup>), 161.77 (C<sup>6</sup>), 192.40 (C<sup>4</sup>).

**2-(3-Этокси-4-гидроксифенил)флавои-4-ои (34).** Выход продукта **34** составил 96 %, т. пл. 127-128°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.29 т (3H, H<sup>20</sup>, <sup>3</sup>J 6.9 Гц), 2.71 дд (1H, H<sup>3ax</sup>, <sup>2</sup>J 17.0 Гц, <sup>3</sup>J 2.7 Гц), 3.26 дд (1H, H<sup>3eq</sup>, <sup>2</sup>J 17.0 Гц, <sup>3</sup>J 13.3 Гц), 4.00 к (2H, H<sup>19</sup>, <sup>3</sup>J 6.9 Гц), 5.47 дд (1H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 12.8, 2.8 Гц), 6.78 д (1H, H<sup>16</sup>, <sup>3</sup>J 8.2 Гц), 6.89 д (1H, H<sup>12</sup>, <sup>3</sup>J 8.2 Гц), 7.02-7.06 м (3H, H<sup>7,10,15</sup>), 7.53 т (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J 8.2 Гц), 7.76 т (1H, H<sup>9</sup>, <sup>3</sup>J 7.8 Гц), 9.00 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 15.29 (C<sup>20</sup>), 44.03 (C<sup>3</sup>), 64.55 (C<sup>19</sup>), 79.57 (C<sup>2</sup>), 113.10 (C<sup>12</sup>), 115.86 (C<sup>15</sup>), 118.57 (C<sup>7</sup>), 120.20 (C<sup>16</sup>), 121.15 (C<sup>5</sup>), 121.81 (H<sup>9</sup>), 126.81 (C<sup>10</sup>), 130.18 (C<sup>11</sup>), 136.71 (C<sup>8a</sup>), 147.20 (C<sup>14</sup>), 147.77 (C<sup>13</sup>), 161.76 (C<sup>6</sup>), 192.47 (C<sup>4</sup>).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Халконы представляют значительный интерес для химиков и биохимиков, что обусловлено несколькими факторами: легкостью их синтеза, высокой фармакологической активностью синтетических и природных халконов, а также возможностью использования в качестве ценных синтетических интермедиатов, например, в синтезе различных гетероциклических соединений.

Одним из перспективных направлений в изучении фармакологических свойств производных халконов и флавоноидов является целенаправленный поиск и синтез эффективных антиоксидантных и гепатопротекторных средств. Сопоставляя биологические свойства данных групп соединений с особенностями их строения, можно заметить, что общим для них структурным признаком является циннамольный фрагмент, который, образуя единую цепь сопряжения, определяет ряд особенностей фармакологического действия.

Модифицированные производные халконов представляют большой научный и практический интерес, поскольку многие из них обладают ярко выраженной биологической активностью широкого спектра действия. Целый ряд производных халконов находит широкое применение в медицине и сельском хозяйстве, например, в качестве эффективных фармацевтических и пестицидных препаратов. Все это определяет интерес к синтетической химии модификации функционально-замещенных халконов.

Все вышеизложенное в полной мере можно отнести и к одному из самых распространенных на территории Казахстана растительному алкалоиду цитизину, которому и посвящена данная монография.

За последнее время, благодаря интенсивным исследованиям отечественных и зарубежных ученых, накоплен значительный материал по методам синтеза, физико-химическим свойствам и биологической активности многих производных халконов и их производных – пиразолинов и флавонов.

Несмотря на успехи, достигнутые в области синтеза и изучения свойств производных халконов, возможности его химической модификации далеко не исчерпаны и имеют широкие перспективы в плане создания на его основе новых биологически активных соединений, что и определило постановку задач в данной области исследования.

На основании вышеизложенного материала можно сделать заключение о целесообразности дальнейшего направленного поиска

новых функционально-замещенных халконов и их производных, обладающих возможностью практического использования, что указывает на целесообразность и перспективу проведения новых работ в этом направлении.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Десенко С. М. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов / С. М. Десенко, В. Д. Орлов. - Харьков: Фолио, 1998. - 148 с.
2. Sahu, N. K., Balbhadra S. S., Choudhary J., Kohli D. V. Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – V.19. – P. 209–225.
3. Аверьянова Е. В., Школьникова М. Н., Егорова Е. Ю. Физиологически активные вещества растительного сырья: учебное пособие. Бийск: Алт. гос. техн. ун-т, 2010. - 80 с.
4. Бондакова М. В. Разработка рецептуры и технологии производства косметических изделий с использованием экстракта винограда: дисс. ... к.т.н. - М., 2014. - 115 с
5. Шеффер-Корбило Л., Шевчик Г., Дю-Гюмм Л. Изменение цвета содержащих халкон препаративных форм по уходу за ротовой полостью. Патент РФ 2524631. Заявка: 06.01.2011. Опубликовано: 27.07.2014. Бюллетень № 21.
6. Kishore P. H., Reddy M. B., Gunasekar M., Caux C., Bodo B. Flavonoids from *Andrographis lineata* // *Phytochemistry.* - No. 63. - P. 457-461.
7. Logendra S., Ribnicky D. M., Yang H., Poulev A., Ma J., Kennelly E. J., Raskin I. Bioassay-guided Isolation of Aldose Reductase Inhibitors from *Artemisia dra-cunculus* // *Phytochemistry.* - 2006. - No. 67. - P. 1539-1546.
8. Jayasinghe L., Balasooriya B. A. I. S., Padmini W. C., Hara N., Fujimoto Y. Geranyl Chalcone Derivatives with Antifungal and Radical Scavenging Properties from the Leavers of *Artocarpus nobilis* // *Phytochemistry.* - 2004. - No. 65. - P. 1287-1290.
9. Jayasinghe L., Rupasinghe G., Hara N., Fujimoto Y. Geranylated Phenolic Constituents from the Fruits of *Artocarpus nobilis* // *Phytochemistry.* - 2006. - No. 67. - P. 1353-1358.
10. Jiang C., Schommer C. K., Kim S. Y., Suh D.-Y. Cloning and Characterization of Chalcone Synthase from the Moss, *Physcomitrella patens* // *Phytochemistry.* - 2006. - No. 67. - P. 2531-2540.
11. Meazza G., Scheffler B. E., Tellez M. R., Rimando A. M., Romagni J. G., Duke S. O., Nanayakkara D., Khan I. A., Abourashed E. A., Dayan F. E. The Inhibitory Activity of Natural Products on Plant P-hydroxyphenyl pyruvate Dioxygenase // *Phytochemistry.* - 2002. -No. 59. - P. 281-288.
12. Samappito S., Page J. E., Schmidt J., De-Eknamkul W., Kutchan T. M. Aromatic and Pyrone Polyketides Synthesized by a Stilbene Synthase

- from *Rheum tataricum* // *Phytochemistry*. - 2003. - No. 62. - P. 313-323.
13. Willits M G., Giovanni M., Prata R. T. N., Kramer C. M., De Luca V., Steffens J. C., Graser G. Biofermentation of Modified Flavonoids: an Example of in vivo Diversification of Secondary Metabolites // *Phytochemistry*. - 2004. - No. 65. - P. 31-41.
  14. Iwashina T., Kitajima J. Chalcone and Flavonol Glycosides from *Asarum canadense* (Aristolochiaceae) // *Phytochemistry*. - 2000. - No. 55. - P. 971-974.
  15. Tuchinda P., Reutrakul V., Claeson P., Pongprayoon U., Sematong T., Santisuk T., Taylor W. C. Anti-inflammatory Cyclohexenyl Chalcone Derivatives in *Boesenbergia pandurata* // *Phytochemistry*. - 2002. - No. 59. - P. 169-173.
  16. Ponce M. A., Scervino J. M., Balsells R. E., Ocampo J. A., Godeas A. M. Flavonoids from Shoots and Roots of *Trifolium repens* (White Clover) Grown in Presence or Absence of the Arbuscular Mycorrhizal Fungus *Glomus intraradices* // *Phytochemistry*. - 2004. - No. 65. - P. 1925-1930.
  17. Srinivas K V. N. S., Koteswara Rao Y., Mahender I, Das B., Rama Krishna K V. S., Hara Kishore K., Murty U. S. N. Flavonoids from *Caesalpinia pulcherrima* // *Phytochemistry*. - 2003. - No. 63. - P. 789-793.
  18. Ramadan M. A., Kamel M. S., Ohtani K., Kasai R., Yamasaki K. Minor Phenolics from *Crinum bulbispermum* Bulbs // *Phytochemistry*. - 2000. - No. 54. - P. 891-896.
  19. Реферативный журнал химии. -2000. - № 2. - С. 208.
  20. Nookandeh A., Frank N., Steiner F., Ellinger R., Schneider B., Gerhauser C., Becker H. Xanthohumol Metabolites in Faeces of Rats // *Phytochemistry*. - 2004. - No. 65. - P. 561-570.
  21. Stevens J. F., Page J. E. Xanthohumol and Related Prenylflavonoids from Hops and Beer: to Your Good Health // *Phytochemistry*. - 2004. - No. 65. - P. 1317-1330.
  22. Martinez Valderrama J. C. Distribution of Flavonoids in the Myristicaceae // *Phytochemistry*. - 2000. - No. 55. - P. 505-511.
  23. Abe I, Watanabe T., Noguchi H. Enzymatic Formation of Long-Chain Polyketide Pyrones by Plant Type III Polyketide Synthases // *Phytochemistry*. - 2004. - No. 65. - P. 2447-2453.
  24. Lambert S. G., Asenstorfer R. E., Williamson N. M., Hand P.G., Jones G.P. Copigmentation between Molvidin-3-glucoside and Some Wine Constituents and Its Importance to Colour Expression in Red Wine // *Food Chemistry*. - 2011. - No. 125. - P. 106-115.

25. Ni L., Meng C.Q., Sikorski J.A. Recent advances in therapeutic chalcones // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2004. – V. 14. – P. 1669–1691.
26. Herencia F. Synthesis and anti-inflammatory activity of chalcon derivatives Original Research Article / F. Herencia, M.L. Ferrandiz, A. Ubeda, J.N. Dommguez, J.E. Charris, G.M. Lobo, M.J. Alcaraz // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* - 1998. - V.8. - I.10. - P. 1169-1174. DOI: 10.1016/S0960-894X(98)00179-6.
27. Sivakumar P. M. Synthesis, antimycobacterial activity evaluation, and QSAR studies of chalcone derivatives / P.M. Sivakumar, S.P. Seenivasan, V.Kumar., D. Mukesh // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* - 2007. - V.17. - I.6. - P. 1695-1700. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.12.112.
28. Matos M.J. Potential pharmacological uses of chalcones: a patent review (from June 2011-2014) / M.J. Matos, S.V. Rodriguez, E. Uriarte, L. Santana // *Expert opinion. Ther. Patents.* - 2014. – V. 25(3). - P. 1-16. DOI: 10.1517/13543776.2014.995627.
29. Suwito H. Chalcones: Synthesis, structure diversity and pharmacological aspects / Hery Suwito, Jumina, Mustofa, Alfinda Novi Kristanti, Ni Nyoman Tri Puspaningsih // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* - 2014. - V. 6(5). - P. 1076-1088.
30. Kamal, A. Synthesis and anti-cancer activity of chalcone linked imidazolones / A. Kamal, F. Ramakrishna, P. Raju, A. Viswanath, M. J. Ramaiah, G. Balakishan, M. Pal-Bhadra // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* - 2010. - V. 20. - I. 16. - P. 4865-4869. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.06.097.
31. Kamal A. Solid-phase synthesis of new pyrrolobenzodiazepine-chalcone con-jugates: DNA-binding affinity and anticancer activity / A. Kamal, N. Shankaraiah, S. Prabhakar, Ch. Ratna Reddy, N. Markandeya, K. Laxma Reddy, V. Devaiah // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* - 2008. - V. 18. - I. 7. - P. 2434-2439. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.02.047.
32. Lopez S.N. In vitro antifungal evaluation and structure-activity relationships of new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall / S.N. Lopez, M.V. Castelli, S.A. Zacchino, J.N. Dominguez and etc. // *Bioorganic and medicinal chemistry.* - 2001. - V. 9. - P. 1999-2013. DOI: 10.1016/S0968- 0896(01)00116-X.
33. Rajakumar P. Photophysical properties and dye-sensitized solar cell studies on thiadiazole-triazole-chalcone dendrimers / P. Rajakumar, A. Thirunarayanan, S. Raja, S. Ganesan, P. Maruthamuthu // *Tetrahedron Let.* - 2012. - V. 53. - I. 9 - P. 1139-1143. DOI:

- 10.1016/j.tetlet.2011.12.098.
34. Luboch E. Bis(benzocrown ethes)s with polymethylene bridges and their application in ion-selective electrodes / E. Luboch, A. Cygan, J.F. Biernat // *Tetrahedron*. - 1991. - V. 47. - P. 4101-4112. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)86447-4.
  35. Cibir F.R. Synthesis of ditopic cyclophane based on the cyclobutane ring by chalcone photocycloaddition / F.R. Cibir, G. Doddi, P. Mencarelli // *Tetrahedron*. - 2003. - V. 59. - P. 3455-3459. DOI: 10.1016/S0040-4020(03)00475-7.
  36. Cibir F.R. Photocycloaddition of chalcones to yield cyclobutyl ditopic cyclophanes / F.R. Cibir, N. Di Bello, G. Doddi, V. Fares, P. Mencarelli, E. Ullucci // *Tetrahedron*. - 2003. - V. 59. - P. 9971-9978. DOI: 10.1016/j.tet.2003.10.026.
  37. Rao M.L.N. Novel synthesis of macrocycles with chalcone moieties through mixed aldol reaction / M.L.N. Rao, H. Houjou, K. Hiratani // *Tetrahedron Lett*. - 2001. - V. 42. - P. 8351-8355. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)01793-2.
  38. Громов С. П. Молекулярная фотоника краунсодержащих красителей / С.П. Громов // *Российские нанотехнологии*. - 2006. - Т. 1. - №1,2. - С. 29-45.
  39. Ли Дж. Дж. Именные Реакции. Механизмы органических реакций / Дж. Дж. Ли - Москва: Бинوم. Лаборатория знаний, 2006. - 456 с.
  40. Powers D.G. Automated parallel synthesis of chalcone-based screening libraries / D.G. Powers, D. S. Casebier, D. Fokas, W. J. Ryan, J. R. Troth, D. L. Coffen // *Tetrahedron*. - 1998. - V. 54. - P. 4085-4096. DOI: 10.1016/S0040-4020(98)00137-9.
  41. Yamin L.J. Synthesis and structure of 4-X-chalcones / L. J. Yamin, E. I. Gasull, S. E. Blanco, F. H. Ferretti // *Journal of molecular structure (Theochem)*. - 1998. - V. 428. - P. 167-174. DOI: 10.1016/S0166-1280(97)00274-1.
  42. Climent M.J. Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest / M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, A. Velty // *Journal of catalysis*. - 2004. - V. 221. - P. 474-482. DOI: 10.1016/j.jcat.2003.09.012.
  43. Hora L. Aldol condensation of furfural and acetone over Mg-Al layered double hydroxides and mixed oxides // L. Hora, V. Kelbichova, O. Kikhtyanin, O. Bortnovskiy, D. Kubicka // *Catalysis today*. - 2014. - V. 223. - P. 138-147. DOI: 10.1016/j.cattod.2013.09.022.
  44. Sinisterra J.V. An improved procedure for the Claisen-Schmidt reaction / J. V. Sinisterra, A. Garcia-Raso // *Synthesis*. - 1984. - P. 502-504. DOI: 10.1055/s-1984-30882.

45. Petrov O. SOCl<sub>2</sub>/EtOH: Catalytic system for synthesis of chalcones / O. Petrov, Y. Ivanova, M. Gerova // *Catalysis Communications*. -2008. - V. 9. - P. 315-316. DOI: 10.1016/j.catcom.2007.06.013.
46. Narender T.A. Simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate / T. Narender, K. Papi Reddy // *Tetrahedron Lett.* -2007. - V. 48. - P. 3177-3180. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.03.054.
47. Shen J. Bronsted acidic ionic liquids as dual catalyst and solvent for environmentally friendly synthesis of chalcone / J. Shen, H. Wang, H. Liu, Y. Sun, Zh. Liu // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. - 2007. - V. 280. - P. 24-28. DOI: 10.1016/j.molcata.2007.10.021.
48. Parvulescu V. I. Catalysis in ionic liquids / V.I. Parvulescu, C. Hardacre // *Chem. Rev.* - 2007. - V. 107. - P. 2615-2665. DOI: 10.1021/cr050948h.
49. Saravanamurugan S. Solvent free synthesis of chalcone and flavanone over zinc oxide supported metal oxide catalysts / S. Saravanamurugan, M. Palanichamy, B. Arabindoo, V. Murugesan // *Catalysis Communications*. - 2005. - V. 6. - P. 399-403. DOI: 10.1016/j.catcom.2005.03.005
50. Kakati D. Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3-diphenylpropanones / D. Kakati, J. Sarma // *Chemistry central journal*. - 2011. - V.5(8). - P. 1-5. DOI: 10.1186/1752-153X-5-8.
51. Yanagisawa A. One-pot synthesis of 1,5-diketones catalyzed by barium isopropoxide / A. Yanagisawa, H. Takahashi, T. Arai // *Tetrahedron* - 2007. - V. 63. - P. 8581-8585. DOI: 10.1016/j.tet.2007.04.079.
52. Wu X. Development of general palladium-catalyzed carbonylative Heck reaction of aryl halides / X. Wu, H. Neumann, A. Spannenberg, T. Schulz, H. Jiao, M. Beller // *J. Am. Chem. Soc.* - 2010. - V. 132. - P. 14596-14602. DOI: 10.1021/ja1059922
53. Eddarir S. An efficient synthesis of chalcones based on Suzuki reaction / S. Eddarir, N. Cotelle, Y. Bakkour, C. Rolando // *Tetrahedron Lett.* - 2003. - V. 44. - P. 5359-5363. DOI: 10.1016/S0040-4039(03)01140-7
54. Deshmukh M.B. Synthesis of dibenzo-18-crown-6 ether containing pyrimidine derivatives / M.B. Deshmukh, K.N. Alasundkar, S.M. Salunkhe, D.K. Salunkhe, S.A. Sankpal, D.R. Patil, P.V. Anbhule // *Indian Journal of Chemistry*. - 2008. - V. 47B. - P. 1915-1917.
55. Stewart V.E., Pollard C.B. Derivatives of piperazine. IX. Addition to conjugate systems. I // *J. Am. Chem. Soc.* - 1936. - Vol. 58. - № 10. - P. 1980-1981.
56. Hideg K., Lloyd D. Reaction products from  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and aliphatic diamines or dithiols // *J. Chem. Soc. C.* - 1971. - P. 3441-3445.

57. Bandyopadhyay D., Mukherjee S., Turrubiartes L.C., Banik B.K. Ultrasoundassisted aza-Michael reaction in water: A green procedure // *Ultrasonics Sonochem.* - 2012. - Vol. 19. - P. 969-973.
58. Zhelyazkov L., Bizhev A. Diazepine derivatives with probable pharmacological activity // *Godishnik na Visshiya Khimikotekhnologicheski Institut. Sofiya* - 1974. - Vol. 20. № 1. - P. 251-258.
59. Lloyd D., Scheibelein W., Hideg K. Further studies of the mixture obtained from reactions between conjugated enones and ethylenediamine, and from conjugated enones and 1-aminopropane // *J. Chem. Res. (S).* - 1981. - P. 62-63.
60. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids // *Free Radical Biol. Med.* - 1996. - Vol. 20. - № 7. - P. 933-956.
61. Rice-Evans C.A. Flavonoid antioxidants // *Curr. Med. Chem.* - 2001. - Vol. 8. - № 7. - P. 797-807.
62. Pietta P.G. Flavonoids as antioxidants // *J. Nat. Prod.* - 2000. - Vol. 63. - № 7. - P. 1035-1042.
63. Chan E.C., Patchareewan P., Owen L.W.J. Relaxation to flavones and flavonols in rat isolated thoracic aorta: mechanism of action and structure-activity relationships // *Cardiovasc. Pharmacol.* - 2000. - Vol. 35. - № 2. - P. 326-333.
64. Zanolini P., Avallone R., Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin // *Fitoterapia* - 2000. - Vol. 71. - № 1. - P. 117-123.
65. Liu Y.I., Ho D.K., Cassady J.M., Cook V.M., Baird W.M. Isolation of potential cancer chemopreventive agents from *Eriodictyon californicum* // *J. Nat. Prod.* - 1992. - Vol. 13. - P. 357-363.
66. Fishkin R.J., Winslow J.T. Endotoxin-induced reduction of social investigation by mice: interaction with amphetamine and anti-inflammatory drugs // *Psychopharmacology.* - 1997. - Vol. 132. - № 4. - P. 335-341.
67. Dao T.T., Chi Y.S., Kim J., Kim H.P., Kim S., Park H. Synthesis and inhibitory activity against COX-2 catalyzed prostaglandin production of chrysin derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2004. - Vol. 14. - № 5. - P. 1165-1167.
68. Patil S.G., Utale P.S., Ghose S.B., Thakur S.D., Pande S.V. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of 6-bromo-4-methoxy-4-(substituted phenyl) iminoflavone // *J. Chem. Pharm. Res.* - 2012. - Vol. 4. - № 1. - P. 501-507.
69. Kedar R.M. Synthesis and antimicrobial activity of new Schiff bases //

- Ori-ental J. Chem. - 2000. - Vol. 16. - № 2. - P. 335-338.
70. Marzinzik A.L. Key Intermediates in Combinatorial Chemistry: Access to Various Heterocycles from  $\alpha,\gamma$ -Unsaturated Ketones on the Solid Phase / A. L. Marzinzik, E. R. Felder // J. Org. Chem. - 1998. - V. 63. - P. 723-727. DOI: 10.1021/jo971620u
  71. Ласло П. Логика органического синтеза. - М.: Мир, 1998. - Том 1. - 229 с.
  72. Chebanov V.A. Switchable multicomponent heterocyclizations for diversity oriented synthesis / V.A. Chebanov, S.M. Desenko // Diversity Oriented Synth. - 2014. - V. 1. - P. 43-63. DOI: 10.2478/dos-2014-0003
  73. Chebanov V.A. Multicomponent heterocyclization reactions with controlled selectivity / V.A. Chebanov, S.M. Desenko // Chemistry of Heterocyclic Compounds. -2012. - V. 48. - N. 4. - P. 566-568. DOI: 10.1007/s10593-012-1030-2
  74. Takagi K., Tanaka M., Murakami Y., Morita H., Aotsuka T. // Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1986. -V21. - P. 65.
  75. Mandal N.K., SinhaR., Banerjee K.P. // Chem.Abstr. 1986. -V4. - P.340.
  76. Ankhwala M.D., NaikH.B. // Chem.Abstr. 1991. -V4. - P. 816.
  77. Shivarama Holla B., Akberali P.M., Shivananda M.K. // Il Farmac. 2000. -V55 - P. 256.
  78. Al-Farkh Y.A., Al-Hajjar F.H., Al-Shamali F.S., Hamoud H.S. // Chem. And Pharm. Bull. 1979. -V1 - P. 257-261.
  79. Kaname T., Masaaki T., Hikari M., Kuniyoshi O.,Katsuyuki I., Naoki N., Masayuki O. // Eur. J. Med. Chem. 1987. -V22 - P. 239-244. 89
  80. Большедворская Р.Л., Верещагин Л.И. // Успехи химии. 1973. -N3 - С. 513.
  81. Десенко С.М., Орлов В.Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. Харьков: Фолио, 1998, 148 с.
  82. Latif N., Mishriky N., Basyouni Yi. // Heterocycles. 1984. - V 2 - P. 459-463.
  83. Jun W., Yun F., Zhang J., Shan-Yong C., Xiao-Qi Y. // Tetrahedron. 2011. - V67 - P. 9618-9623.
  84. Palaska E., Erol G., Hayat S. // J. Am. Chem. Soc. 1984. - V29 - P. 225.
  85. Nitin N.A., Soni P.A. // J. Indian Chem. 2007. - V46B - P. 532-536.
  86. Bhat V.A., Puri S.C., Qurishi M. A., Dhar K. L. // Synth.Commun. 2006. - V35 - P. 1135-1139.
  87. Верещагин Л.И., Коршунов С.П., Скобликова В.И., Липович Т.В. // ЖОрХ. 1965. - N6 - С. 1089-1093.
  88. Yuanhing Z., Xiaolong L., Jihui L., Jinying C. // Org. Letters. 2012. - N 1. - P. 26-29.

89. Miranda C. L., Aponso G. L.M., Stevens J. F., Deinzer M. L., Buhler D.R. Antioxidant and prooxidant action of prenylated and nonprenylated chalcones and flavanones in vitro // *J. Agric. Food Chem.* – 2000. – № 48. – P. 3876–3884.
90. Sivakumar P. M., Prabhakar P. K., Doble M. Synthesis, antioxidant evaluation and quantitative structureactivity relationship studies of chalcones // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20. – № 4. – P. 482–492.
91. Vasil'ev R. F., Kancheva V. D., Fedorova G. F., Batovska D. I., Trofimov A.V. Antioxidant activity of chalcones: The chemiluminescence determination of the reactivity and the quantum chemical calculation of the energies and structures of reagents and intermediates // *Kinetics and Catalysis.* – 2010. – Vol. 51. – № 4. – P. 507–515.
92. Vogel S., Ohmayer S., Brunner G., Heilmann J. Natural and non-natural prenylated chalcones: Synthesis, cytotoxicity and antioxidative activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – № 8. – P. 4286–4293.
93. Tiwari K.N., Monserrat J.-P., Arnaud Hequet A., Ganem-Elbaz C., Cresteil T., Jaouen G., Vessières A., Hil-lard E.A. Jolival C. In vitro inhibitory properties of ferrocene-substituted chalcones and auronones on bacterial and human cell cultures // *Dalton Trans.* – 2012. – Vol. 41. – P. 6451–6457.
94. Dao T.T., Nguyen P.H., Lee H.S., Kim E., Park J., Lim S., Oh W.K. Chalcones as novel influenza A (H1N1) neuraminidase inhibitors from *Glycyrrhiza inflata* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – № 1. – P. 294–298.
95. Hsieh H.K., Tsao L.T., Wang J.P. Synthesis and antiinflammatory effect of chalcones // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 52. – № 2. – P. 163–171.
96. Awasthi S.K., Mishra N., Kumar B., Sharma M., Bhattacharya A., Mishra L.C., Bhasin V.K. Potent antimalarial activity of newly synthesized substituted chalcone analogs in vitro // *Med. Chem. Res.* – 2009. – Vol. 18. – № 6. – P. 407–420.
97. Cheng M.S., Shili R., Kenyon G. A solid phase synthesis of chalcones by Claisen-Schmidt condensations // *Chinese Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 11. – P. 851–854.
98. Lim S.S., Kim H.S., Lee D.U. In vitro antimalarial activity of flavonoids and chalcones // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2495–2497.
99. Liu M., Wilairat P., Go L.M. Antimalarial alkoxyated and hydroxylated chalcones: structure-activity relationship analysis // *J. Med. Chem.* –

2001. – Vol.44. – P. 4443–4452.
100. Motta L.F., Gaudio A.C., Takahata Y. Quantitative structure–activity relationships of a series of chalcone derivatives (1,3-diphenyl-2-propen-1-one) as anti-plasmodium falciparum agents (anti-malaria agents) // *Int. Electronic J. Mol. Des.* – 2006. – Vol. 5. – № 12. – P. 555–569.
  101. Achanta G., Modzelewska A., Feng L., Khan S.R., Huang P.A. A boronic-chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome // *Mol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 70. – P. 426–433.
  102. Echeverria C., Santibanez J.F., Donoso-Tauda O., Escobar C.A., Tagle R.R. Structural Antitumoral Activity Relationships of Synthetic Chalcones // *Int. J. Mol. Sci.* – 2009. – Vol. 10. – № 1. – P. 221–231.
  103. Romagnoli R., Baraldi P.G, Carrion M.D, Cara C.L., Cruz-Lopez O., Preti D. Design, synthesis, and biological evaluation of thiophene analogues of chalcones // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – № 10. – P. 5367–5376.
  104. Begum N.A., Roy N., Laskar R.A., Roy K. Mosquito larvicidal studies of some chalcone analogues and their derived products: structure–activity relationship analysis // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20. – № 2. – P. 184–191.
  105. Barford L., Kemp K., Hansen M., Kharazmi A. Chalcones from Chinese liquorice inhibit proliferation of T cells and production of cytokines // *Int. Immunopharmacol.* – 2002. – Vol. 2. – P. 545–550.
  106. Satyanarayama M., Tiwari P., Tripathi K., Srivastava A.K., Pratap R. Synthesis and antihyperglycemic activity of chalcone based aryloxypropanolamines // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12. – № 5. – P. 883–889.
  107. Lunardi F., Guzela M., Rodrigues A.T., Corre R., Eger-Mangrich I., Steindel M., Grisard E.C., Assreuy J., Calixto J.B., Santos A.R. Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones // *Antimicrobial Agents and Chemotherap.* – 2003. – Vol. 47. – P. 1449–1451.
  108. Bhatia N.M., Mahadik K.R., Bhatia M.S. QSAR analysis of 1,3-diaryl-2-propen-1-ones and their indole analogs for designing potent antibacterial agents // *Chem. Papers.* – 2009. – Vol. 63. – № 4. – P. 456–463.
  109. Hamdi N., Fischmeister C., Puerta M.C., Valerga P. A rapid access to new coumarinyl chalcone and substituted chromeno[4,3-c]pyrazol-4(1H)-ones and their anti-bacterial and DPPH radical scavenging activities // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20. – № 4. – P. 522–530.

110. Bag S., Ramar S., Degani M.S. Synthesis and biological evaluation of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketone as potential antifungal agents // *Med. Chem. Res.* – 2009. – Vol. 18. – № 4. – P. 309–316.
111. Lahtchev K.L., Batovska D.I., Parushev S.P., Ubiyvovk V.M., Sibirny A.A. Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast strains // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43. – № 10. – P. 2220–2228.
112. Najafian M., Ebrahim-Habibi A., Hezareh N., Yaghmaei P., Parivar K., Larijani B. Trans-chalcone: a novel small molecule inhibitor of mammalian alpha-amylase // *Mol. Biol. Rep.* – 2010. – Vol. 10. – P. 271–274.
113. Zarghi A., Zebardast T., Hakimion F., Shirazi F.H., Rao P.N.P., Knaus E.E. Synthesis and biological evaluation of 1, 3-diphenylprop-2-en-1-ones possessing a methanesulfonamido or an azido pharmacophore as cyclooxygenase-1/2 inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – № 20. – P. 7044–7050.
114. Chimenti F., Fioravanti R., Bolasco A., Chimenti P., Secci D., Rossi F., Yanez M., Francisco O.F., Ortuso F., Alcaro S. Chalcones: a valid scaffold for monoamine oxidases inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol.49. – № 16. – P. 4912–4925.
115. Deshpande A.M., Argade N.P., Natu A.A. Synthesis and screening of a combinatorial library of naphthalene substituted chalcones inhibitors of leukotriene B4 // *Bioorg. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 7. – № 6. – P. 1237–1240.
116. Khatib S., Nerua O., Musa R., Shmnel M., Tamir S., Vaya J. Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the importance of a 2,4-substituted resorcinol moiety // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13. – № 2. – P. 433–441.
117. Severi F., Benvenu S., Constantino L., Vampa G., Melegari M., Antolini L. Synthesis and activity of a new series of chalcones as aldose reductase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 33. – № 11. – P. 859–866.
118. Konieczny M.T., Konieczny W., Sabisz M., Skladanowski A., Wakieć R., Augustynowicz-Kopeć E., Zwolska Z. Acid-catalyzed synthesis of oxathiolone fused chalcones. Comparison of their activity toward various microorganisms and human cancer cells line // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42. – № 5. – P. 729–733.
119. Reddy M.V.B., Su Ch.R., CHiou W.I., Lee K.H., Wua T.S. Design, synthesis, and biological evaluation of Mannich bases of heterocyclic chalcone analogs as cytotoxic agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – № 15. – P. 7358–7380.

120. Sabzevarib O., Galati G., Moridani M.Y., Siraki A., O'Brien P.J. Molecular cytotoxic mechanisms of anticancer hydroxychalcones // *Chem-Biol. Interactions.* – 2004. – Vol. 148. – № 1–2. – P. 57–67.
121. Nam N.H., Kim Y., You Y.J., Hong D.H., Kim H.M., Ahn B.Z. Cytotoxic 2',5'-dihydroxychalcones with unexpected antiangiogenic activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 38. – № 2. – P. 179–187.
122. Beom-Tae Kim, Kwang-Zoong O., Jae-Chul Chun, Ki-Jun Hwang. Synthesis of dihydroxylated chalcone derivatives with diverse substitution patterns and their radical scavenging ability toward DPPH free radicals // *Bull. Korean. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 29. – № 6. – P. 1125–1130.
123. Calliste C.A., Le Bail J.C., Trouilas P., Pouget C., Habrioux G., Chulia A.J. Chalcones: structural requirements for antioxidant, estrogenic and antiproliferative activities.// *Anticancer Res.* – 2001. – Vol. 21. – № 6A. – P. 3949–3956.
124. Yadav H.L., Gupta P., Pawar P.S., Singour P.K., Patil U.K. Synthesis and biological evaluation of anti-inflammatory activity of 1,3-diphenylpropanone derivatives // *Med. Chem. Res.* – 2010. – Vol. 19. – № 1. – P. 1–8.
125. Rojas J., Dominguez M.P.J.N., Ferrándiz M.L. The synthesis and effect of fluorinated chalcone derivatives on nitric oxide production // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – Vol. 12. – № 15. – P. 1951–1954.
126. Won S.J., Liu C.T., Tsao L.T., Weng J.R., Ko H.H., Wang J.P., Lin C.N. Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 40. – № 1. – P. 103–112.
127. Anderson A. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes // *J. Am. Coll Nutr.* – 2001. – Vol. 20. – № 4. – P. 327–336.
128. Jun N., Hong G., Jun K. Synthesis and evaluation of 2',4',6'-trihydroxychalcones as a new class of tyrosinase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – № 6. – P. 2396–2402.
129. Liu M., Wiliarat P., Croft S.L. Structure activity relationships of antileishmanial and antimalarial chalcones // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – № 13. – P. 2729–2738.
130. Meng C.Q., Zheng X.S., Ni L., Ye Z., Simpson J. E., Worsencroft K. J., Hotema M. R., Weingarten M. D., Skudlarek J. W., Gilmore J.M., Hoong L.K., Hill R.R., Marino E.M., Suen K.L., Kunsch C., Wasserman M. A., Sikorski J. A. Discovery of novel heteroarylsubstituted chalcones as inhibitors of TNF-R-induced VCAM-1 expression // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – № 6. – P. 1513–1517.

131. Литвиненко В. И. Природные флавоноиды. - Харьков: ГНЦЛС, 1995. - 56 с.
132. Miranda C. L., Aponso G. L. M., Stevens J. F., Deinzer M. L., Buhler D. R. Antioxidant and prooxidant action of prenylated and nonprenyated chalcones and flavanones in vitro // *J. Agric. Food Chem.* – 2000. – N 48. – P.3876–3884.
133. Sivakumar P. M., Prabhakar P. K., Doble M. Synthesis, antioxidant evaluation and quantitative structure activity relationship studies of chalcones // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20. – N 4. – P. 482–492.
134. Tiwari K.N., Monserrat J.P., Arnaud Hequet A., Ganem-Elbaz C., Cresteil T., Jaouen G., Vessières A., Hillard E. A. Jolival C. In vitro inhibitory properties of ferrocene substituted chalcones and aurones on bacterial and human cell cultures // *Dalton Trans.* – 2012. – Vol. 41. – P.6451–6457.
135. Dao T.T., Nguyen P.H., Lee H.S., Kim E., Park J., Lim S., Oh W.K. Chalcones as novel influenza A (H1N1) neuraminidase inhibitors from Glycyrrhizinflavone // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – N 1. – P. 294–298.
136. Hsieh H. K., Tsao L.T., Wang J.P. Synthesis and anti-inflammatory effect of chalcones // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 52. – N 2. – P. 163–171.
137. Awasthi S.K., Mishra N., Kumar B., Sharma M., Bhattacharya A., Mishra L.C., Bhasin V. K. Potent antimalarial activity of newly synthesized substituted chalcone analogs in vitro // *Med. Chem. Res.* – 2009. – Vol. 18. – N 6. – P. 407–420.
138. Achanta G., Modzelewska A., Feng L., Khan S.R., Huang P. A. A boronic-chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome // *Mol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 70. – P.426–433.
139. Barford L., Kemp K., Hansen M., Kharazmi A. Chalcones from Chinese liquorice inhibit proliferation of T cells and production of cytokines // *Int. Immunopharmacol.* – 2002. – Vol. 2. – P.545–550.
140. Satyanarayana M., Tiwari P., Tripathi K., Srivastava A. K., Pratap R. Synthesis and antihyperglycemic activity of chalcone based aryloxypropanolamines // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12. – N 5. – P.883–889.
141. Hamdi N., Fischmeister C., Puerta M.C., Valerga P. A rapid access to new coumarinylchalcone and substituted chromeno[4,3-c]pyrazol-4(1H)-ones and their anti-bacterial and DPPH radical scavenging activities // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20, N 4. – P.522–530.
142. Lahtchev K. I., Batovska D. I., Parushev S. P., Ubivovk V. M., Sibirny

- A. A. Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast strains // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, N 10. – P. 2220–2228.
143. Daskiewicz J. B., Comte G., Barron D., Di Pietro A., Thomasson F. // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40. – P. 7095.
144. Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D. et al. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances // *Bioinformatics.* – 2000. – Vol. 16, № 8. – P. 747-748. DOI: 10.1093/bioinformatics/16.8.747.
145. Stepanchikova A. V., Lagunin A. A., Filimonov D. A. et al. Prediction of biological activity spectra for substances: evaluation on the diverse set of drug-like structures // *Current Medicinal Chemistry* – 2003. – № 10. – P. 225–233. DOI: 10.2174/0929867033368510.
146. Anzali S., Barnickel G., Cezanne B. et al. Discriminating between drugs and nondrugs by Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2001. – Vol. 44, № 15. – P. 2432-2437. DOI: 10.1021/jm0010670.
147. Филимонов Д. А., Поройков В. В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // *Российский Химический Журнал.* – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66-75.
148. Plattner S. et al. Studying the reducing potencies of antioxidants with the electrochemistry in herently present in electrospray ionization-mass spectrometry // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2014. – 406 (1). – P. 213–224.
149. Bondet W., Brand-Williams W., Berset C. Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using the DPPH free radical method // *Lebensm.-Wiss. u.-Technol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 609-615.
150. Волков В. А., Дорофеева Н. А., Пахомов П. М. Кинетический метод анализа антирадикальной активности экстрактов растений // *Хим.-фарм. ж.* – 2009. – Т. 43, № 6. – С. 27-31.

**МОНОГРАФИЯ**

Нуркенов Оралгазы Актаевич  
Ибраев Марат Кирымбаевич  
Исабаева Меруерт Бердешевна

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ХАЛКОНОВ**

Subscribe to print 19/05/2019. Format 60×90/16.  
Edition of 500 copies.  
Printed by “iScience” Sp. z o. o.  
Warsaw, Poland  
08-444, str. Grzybowska, 87  
info@sciencecentrum.pl, <https://sciencecentrum.pl>



ISBN 978-83-66216-13-6



9 788366 216136