КАРАГАНДИНСКИЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК: 547.7/.8:547.057
МРНТИ 31.21.27 + 31.21.19

# Синтез и изучение новых биологически активных производных халконов

Караганда 2020

РЕФЕРАТ

Объектом исследования являются халконы и их производные, которые привлекают внимание исследователей всего мира, занимающихся поиском новых антиоксидантных, антиэйджинговых средств, что обусловлено их широким применением и синтетическими возможностями.

Целью научного проекта является разработка рациональных и оптимальных методов и условий синтеза новых халконов и их производных, исследование возможных механизмов реакций их образования, а также полное установление их строения и проведение биологических испытаний синтезированных соединений на различные виды биологической активности.

Способ эффективного достижения цели проекта заключается в научно-обоснованном выборе потенциально доступных и наиболее перспективных для модификации халконов; детальном и качественном изучении методов их направленной модификации, изучении проведении биоскрининга синтезированных веществ в аттестованных лабораториях.

Основные результаты. Для реализации поставленной цели в рамках данного проекта будут выполнены следующие задачи:

1. Разработаны методы получения и оптимальные условия синтеза халконов в условиях классического синтеза, микроволновой и ультразвуковой активации.

2. получен ряд новых производных халконов и изучены их физико-химические и спектральные характеристики новых синтезированных веществ современными методами анализа.

3. Проведен биоскрининг активности новых функционально-замещенных халконов и их производных на различные виды активности.

При выполнение задач проекта будет проведен большого объема экспериментальных исследований по синтезу и химической трансформации халконов, установление строение синтезированных биологически активных веществ с использованием современных физико-химических методов анализа (ИК-, ЯМР-спектроскопия и др.). В рамках реализации проекта разработаны и предложены эффективные технологии получения фармакологических средств на основе халконов. Кроме традиционных источников в качестве инновационных лабораторных методов были использованы такие способы активации, как микроволновое и ультразвуковое. При применении этих альтернативных способов активации, результаты большинства химических превращений в несколько раз превосходят результаты, полученные при использовании традиционных методик.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….. 7

1 Разработка методов получения и оптимальных условий синтеза халконов и их производных, исследование возможных механизмов реакций их образования, установление строения…… 9

1.1 Халконы – синтоны в синтезе биологически активных веществ….. 9

1.2 Разработка методов получения и оптимальных условий синтеза халконов в условиях классического синтеза, микроволновой и ультразвуковой активации……..... 22

1.3 Синтез, строение и биологическая активность пиразолинов и флавонов…… 27

1.4 Прогнозирование биологической активности халконов, пиразолинов и флавонов с помощью компьютерной программы PASS……...……... 30

1.5 Фармакологические свойства производных халконов, пиразолинов и флавононов …….…….…… 30

ЗАКЛЮЧЕНИЕ…… 40

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ…….. 42

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Результаты биопрогноза халконов, пиразолинов и флавононов……..... 51

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Акт испытаний на антирадикальную активность..... 57

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Акт испытаний на антибактериальную и антимикробную активности……..... 68

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Календарные планы работ за 2018-2020 годы..…….. 70

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Список опубликованных работ за 2018 год…….....… 74

# ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

| | | |
|---|---|---|
| БАС | – | биологические активные соединения |
| БАВ | – | биологические активные вещества |
| Гц | – | герц |
| д. | – | дублет |
| д.д. | – | дублет дублетов |
| ДМСО | | диметилсульфоксид |
| ДМФА | – | диметилформамид |
| ИК-спектр | – | инфракрасный спектр |
| КССВ | – | константа спин-спинового взаимодействия |
| к. | – | квартет |
| МГц | – | мегагерц |
| м. | – | мультиплет |
| м.д. | – | миллионные доли |
| с. | – | синглет |
| т. | – | триплет |
| $T_{пл.}$ | – | температура плавления |
| ТСХ | – | тонкослойная хроматография |
| ЯМР | – | ядерно-магнитный резонанс |
| $R_f$ | – | коэффициент распределения |

# ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. 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 циннамоильный 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.

Стильбен и его производные имеют важное значение для многих областей химии, биологии и физики. Функциональные производные стильбена (1,2-дифенилэтилена) широко распространены в растительном мире и давно используются в традиционной медицине. Особенности электронного строения этих соединений, как и других представителей класса арилполиенов, придают их

молекулам не только сильную физиологическую активность, но и ценные физико-химические свойства.

До настоящего времени имеется мало сведений о синтезе и модификации халконов и их гетероциклических производных – пиразолинов, 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 альдегида в присутствии щелочных или кислых реагентов. При этом процесс получения халкона иногда длительный (от несколько часов до несколько 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 ресурсо- 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.

Целью научного проекта является разработка рациональных и оптимальных методов и условий синтеза новых халконов, флавоноидов, стильбеноидов и их производных, исследование возможных механизмов реакций их образования, а также полное установление их строения и проведение биологических испытаний синтезированных соединений на различные виды биологической активности.

В рамках реализации проекта будут разработаны и предложены эффективные технологии получения биологически активных халконов, пиразолинов и флавононов. Кроме традиционных источников в качестве инновационных лабораторных методов будут использованы такие способы активации, как микроволновое и сонохимическое воздействие. При применении этих альтернативных способов активации, результаты большинства химических превращений во много раз превосходят результаты, полученные при использовании традиционных методик.

## 1 Разработка методов получения и оптимальных условий синтеза халконов и их производных, исследование возможных механизмов реакций их образования, установление строения

Проблема создания современной отечественной химико-фармацевтической индустрии выдвигается в ряд важнейших элементов национальной безопасности, а разработка эффективных методов синтеза биологически активных соединений рассматривается как один из ключевых этапов в развитии базовых технологий этой индустрии. В связи с этим, в области органической химии проводится все больше целенаправленных исследований, связанных с изучением методов синтеза и функционализации оригинальных органических соединений, обладающих потенциальными практически значимыми биологическими свойствами и являющихся перспективными кандидатами для создания лекарственных препаратов различного назначения.

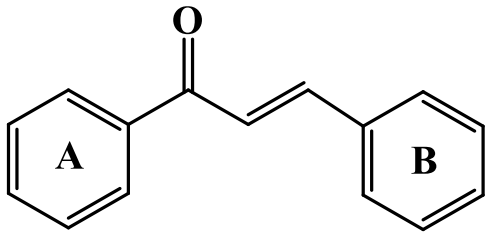
Халконы, флавоноиды, стильбеноиды и их производные привлекают внимание исследователей всего мира, занимающихся поиском новых антиоксидантных, антиэйджинговых средств, что обусловлено их широким применением и синтетическими возможностями. В этой связи химическая модификация молекул халконов, хромонов и их производных с последующим биоскринингом полученных соединений в настоящее время является актуальной для создания новых высокоэффективных антиэйджинговых препаратов широкого спектра фармакологического действия.

В работе наряду с классическими методами органической химии будут применяться технология MW-promotion в тонком органическом синтезе биологически активных соединений, являющийся одним из наиболее бурно развиваемых технологий. Следует также отметить, что разработка методов органического синтеза в условиях ультразвукового воздействия в технологии химического и фармацевтического производства могут стать существенным фактором их развития.

### 1.1 Халконы – синтоны в синтезе биологически активных веществ

Важными представителями органических соединений, имеющих препаративное значение, являются α,β-ненасыщенные карбонильные соединения, среди которых заметное место занимают бензилиденацетофеноны (халконы). Со времени открытия в 1896 г. халкона [1] интерес к химии его замещённых и гетероциклических аналогов не угасает. Название «халкон» было предложено 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 α,β-ненасыщенной карбонильной системы [2]. Халконы могут иметь *цис*- и *транс*-формы, но *транс*-форма термодинамически более устойчива.




(1)

*Распространённые природные халконы*

Халконы довольно широко распространены в природе: содержатся в цветах, плодах, семенах, древесине. Они тесно связаны с целом рядом веществ, которые относятся 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 изосалипурпозида 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 флоридзин (2’-глюкозид, 4’,2’,4,6-тетраоксидигидрохалкон), вызывающий у человека интенсивное выделение глюкозы из организма (флюридзиновый диабет), сиболдин (3-оксифлоретин-4’-глюкозид), 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 изменящего 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, Plathymenia, Ulex*) и в *Dihymocarpus* (*Gesneriaceae*). В таблице 1 приведены некоторые халконы и их производные, выделенные из природного сырья.

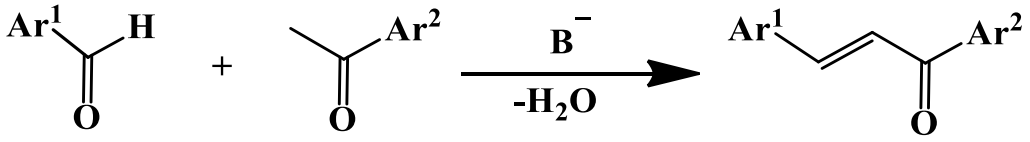
Таблица 1 – Халконы и их производные, выделенные из природных источников

| № пп | Халконы и их производные | Природные источники | Ссылка |
|---|---|---|---|
| 1 | 2’-гидрокси-2,4,6-триметоксихалкон | *Andrographis lincate (Acanthaceae)* | [6] |
| 2 | 2’,4’-дигидрокси-4-метоксидигидрохалкон (давидигенин) | *Artemisia dracuiiculus L. (Asteraceae)* | [7] |
| 3 | 2’,4’,4-тригидрокси-3’-[6-гидрокси-3,7-диметил-2(E)-7-октадиенил]халкон | *Artocarpus nobilis* | [8; 9] |
| 4 | 2’,4’,6’,4-тетрагидроксихалкон (изосалипурпол); 2’,4’,4-тригидроксихалкон (изоликвиритигенин) | *Arabidopsis thaliana (Angiosperm)* | [10; 11; 12; 13] |
| 5 | халкононарингенин 2’-O-β-D-глюкозид-4’-O-β-гентиобиозид; халкононарингенин 2’,4’-ди-O-β-D-глюкозид | *Asarum canadense (Aris-tolochiaceae)* | [14] |
| 6 | 2’,6’-дигидрокси-4’-метоксихалкон; 2’-гидрокси-4,4’6’-триметоксихалкон | *Boesenbergia pandurata (Robx.)* | [15] |
| 7 | 2', 3', 4', 5', 6'-пентагидроксихалкон | *Brassica alba (Cruciferae)* | [16] |
| 8 | 2'-гидрокси-2,3,4',6’-тетраметоксихалкон | *Caesalpinia pulcherrima L.* | [17] |
| 9 | 4-гидрокси-2’,4'-диметоксидигидрохалкон; изоликвиритигенин | *Crinum bulbispermum bulbs.* | [18] |
| 10 | 4,4'-бис-а-О-глюкозил-4,2',4'-тригидрокси-6·-метоксихалкон (агликон) | *Derodendron phlomidis (Vcrbenaceae)* | [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-гидроксифенил)]-2,3-эпоксипропан-1-он; 4-ацетокси-2',4'-дигидроксн-6'-метокси-3'-пренилхалкон; 1-[(2',4'-дигидрокси-3’-изопренил-6'-метокси)-фенил]-[3-(4-гидроксифенил)]-2,3-эпоксипропан-1-он; 4-ацетокси-2', 4'-дигидроксн-6'-метокси-3'-пренилхалкон | *Humulus lupulus L. (Cannabaceae)* | [20; 21] |
| 12 | 4', 6', 4-тригидрокси-5-метоксихалкон; 4', 6'-дигидрокси-4, 5-диметоксихалкон | *Iryanthcra polyneura (Myristicaceae)* | [22] |
| 13 | 2', 4', 6'-тригидрокси-4-метоксидигидрохалкон; 2'-мегокси-4', 6', 4-тригидроксиднгидрохалкон; 2', 4-диметокси-4', б'-дигидроксидигидрохалкон; 2'- глюкозид-4',6'-дигидрокси-4-метоксидигидро-халкон; 4', 6', 4-тригидрокси-5-метоксидигидро-халкон; 2', 4, 5-триметокси-4', 6'-дигидроксиди-гидрохалкон; 4', 4-диметокси-6'-α-дигидроксиди-гидрохалкон | *Iryanthcra virola (Myristicaceae)* | [22] |
| 14 | Би-2', 4', 6'-тригидрокси-4-метоксиднгидрохалкон | *Iryanthera sagotiana (Myristicaceae)* | [22] |
| 15 | 2', 4', 6’, 4-тетрагидроксихалкон (нарингенин) | *Marchantia paleaceae* | [10] |
| 16 | 2', 4', 6’-тригидроксихалкон (пиносембрин); 2', 4', 6', 4-тетрагидроксихалкон (нарингеннн) | *Medicago sativa L.* | [10; 12] |
| 17 | 4'-геранилокси-4, 2'-дигидроксихалкон | *Mellettia ferruginea (Fabaceae)* | [23] |
| 18 | 2', 4', 6'-тригидроксихалкон (пиносембрин); 2', 4', 6', 4-тетрагидроксихалкон (нарингенин); хлорогеновая кислота (5-О-каффеоилкюиновая кислота) | *Vitis vinifera (Angiosperm)* | [12; 24] |

*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 α,β-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 замещен-ных 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].

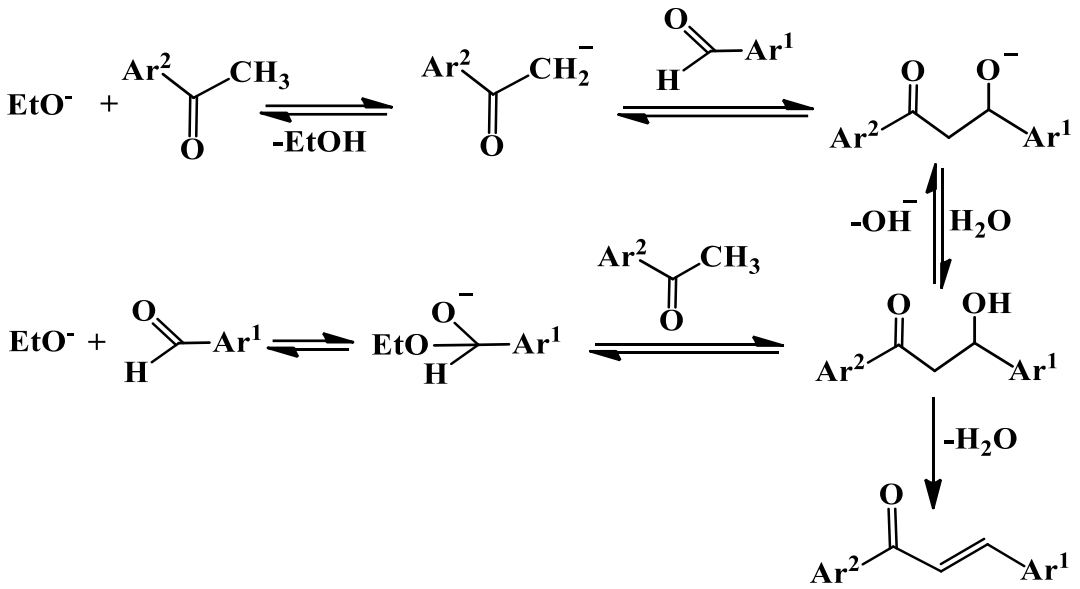
Наиболее значимым методом синтеза халконов, как известно [39], является кротоновая конденсация с участием формил- и ацетилсодержащих соединений. По реакции Кляйзена-Шмидта из 32 замещенных ацетофенонов и 40 ароматических бензальдегидов с помощью методов комбинаторного синтеза было получено 1280 замещенных халконов. Использование этих халконов в 9 реакциях конденсации и циклизации привело к получению 74000 пяти- и шестичленных циклических соединений [40].




$Ar^1$, $Ar^2$ = Ph, замещенные фенилы, гетероциклы

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]:

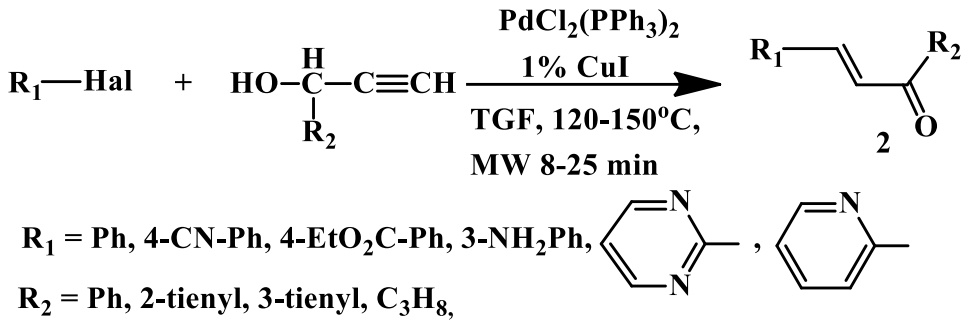
механизм I



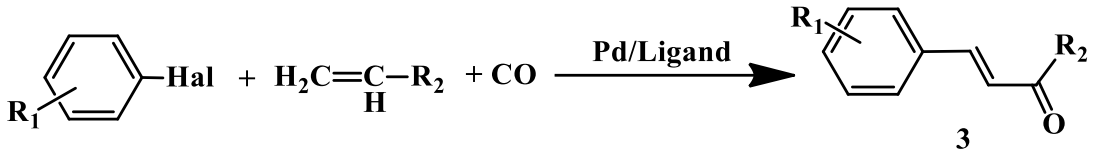

$Ar^1$, $Ar^2$ = Ph, замещенные фенилы, гетероциклы

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 $SOCl_2$ в абсолютном EtOH [45], $BF_3$-$Et_2O$ [46], гидроксидом калия, нанесенным на KF-$Al_2O_3$ в совокупности с ультразвуковым 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 $R_1$.



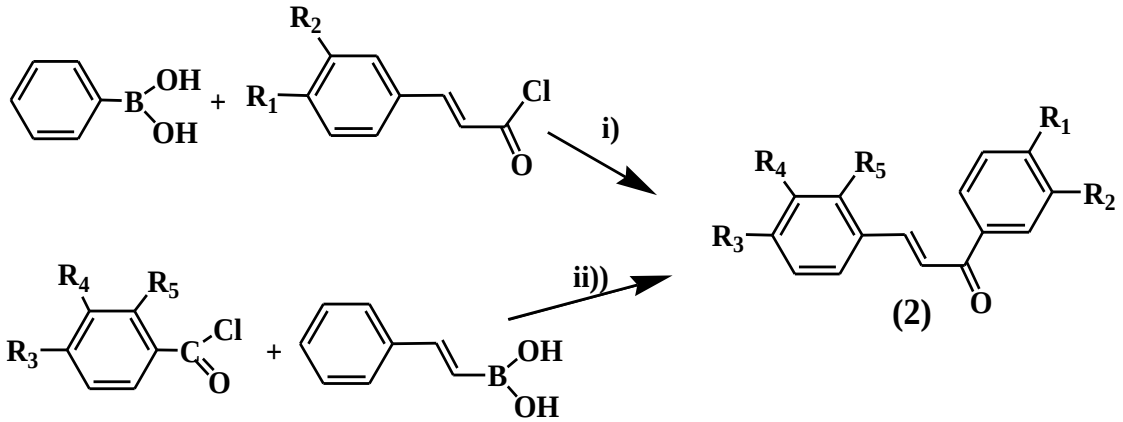

В [52] представлены данные по реакции сочетания-карбонилирования Хека с участием арилгалогенида и стирола или замещенного винила в присутствии монооксида углерода с использованием палладиевого катализатора приводящие к образованию халконов 3. Показано, что выходы продукта 3 составляли 41-90% в зависимости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




**$R_1$ = H, 4-$CH_3$, 2-t-Bu, 2-$CH_3$, 4-$CF_3$, 4-Br, 4-Cl, 4-$CO_2$Me, 4-$OCH_3$, 3,4-O-$CH_2$-$CH_2$-O, 4-OEt**

**$R_2$ = Ph, 4-t-BuPh, 3-$CH_3$Ph, 4-$CH_3$OPh, 4-ClPh, 4-FPh, -C(O)-O-nBu, -O-nBu**

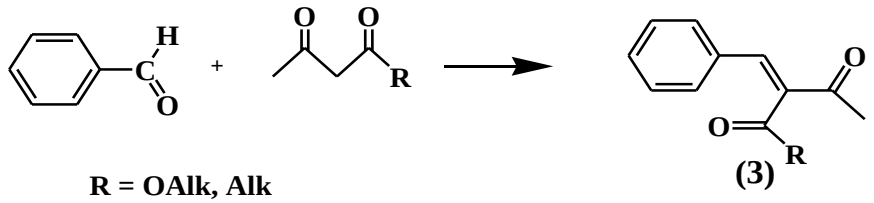
Авторами работы [53] получены халконы в мягких условиях с использованием несколько вариантов реакции Сузуки: первый - с использованием циннамоил хлорида и фенилборной кислоты и другой вариант - с бензоилхлоридом и фенилвинилборной кислоты. Обе реакции привели к желаемому продукту (2).




**$R_1$ = H, $OCH_3$; $R_2$ = H, $NO_2$, $OCH_3$;**
**$R_3$ = H, $OCH_3$; $R_4$ = H, $CF_3$, $NO_2$, $OCH_3$; $R_5$ = H, $CF_3$**

**i): $(PPh_3)_4$Pd(o), $Cs_2CO_3$, toluol. Yield 40-50%**
**ii)): $(PPh_3)_4$Pd(o), $Cs_2CO_3$, 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 (3).




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].

*Реакционная способность халконов*

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

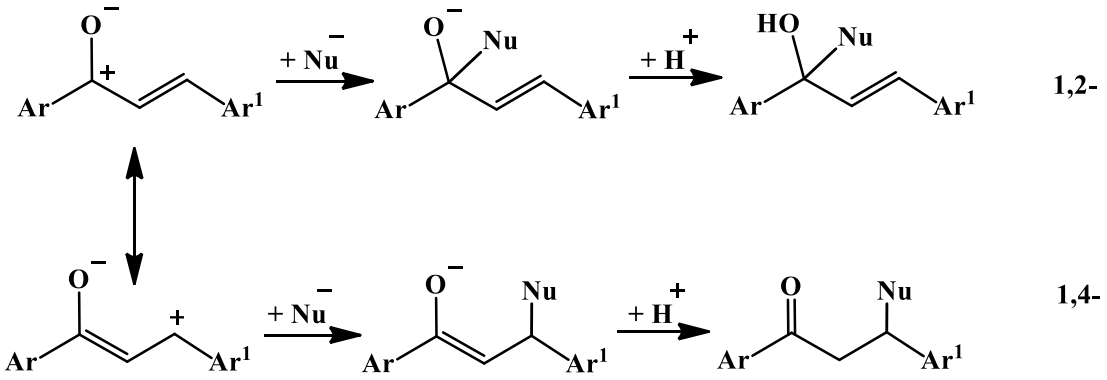
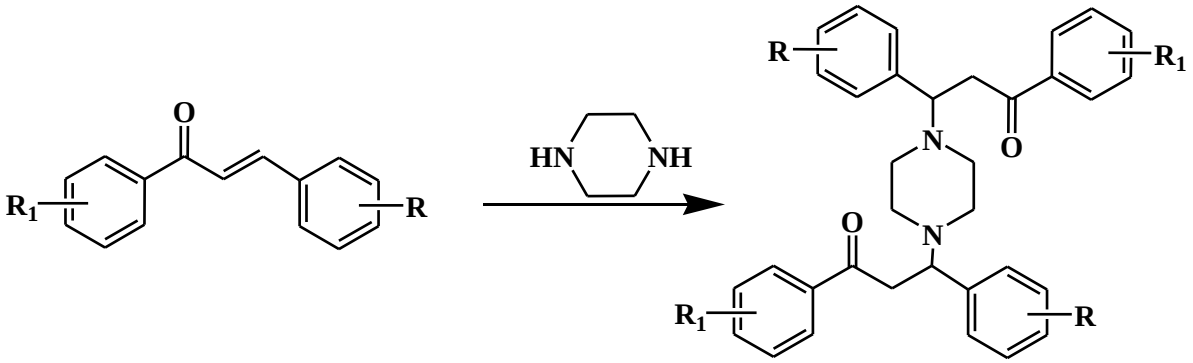



Рисунок 1 – Схема механизмы реакций халконов

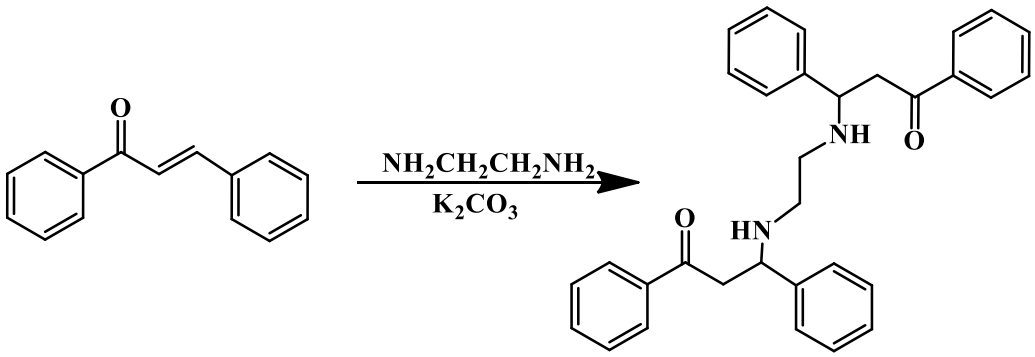
Взаимодействие халконов с пиперазином обычно приводит к образованию бис-аза- аддуктов Михаэля. Эти реакции, проводимые в различных условиях, неоднократно описаны в литературе как пример формирования связи углерод-азот [55-57]. Так, халконы - как незамещенный, так и замещенные - реа-

гируют 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]:

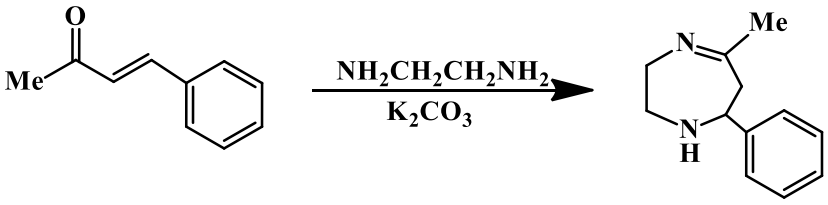



**$R_1$=R=H; $R_1$=H, R=3-$NO_2$; $R_1$=H, R=2-Cl; $R_1$=4-Cl, R=H; $R_1$=H, R=4-Cl; $R_1$=R=4-Cl; $R_1$=4-Br, R=H; $R_1$=H, R=4-Me; $R_1$=4-Me, R=H; $R_1$=H, R=4-OMe; $R_1$=R=4-Me; $R_1$=4-Me, R=4-OMe; $C_6H_5CH_3$.**

Реакции халконов с этилендиамином могут протекать с образованием бис-аза-аддуктов Михаэля [56] или диазепинов [58, 59]. Так, взаимодействие незамещенного халкона с этилендиамином в малополярных растворителях происходит по пути присоединения к β-атому углерода и приводит к бис-аза-аддукту Михаэля [56]:



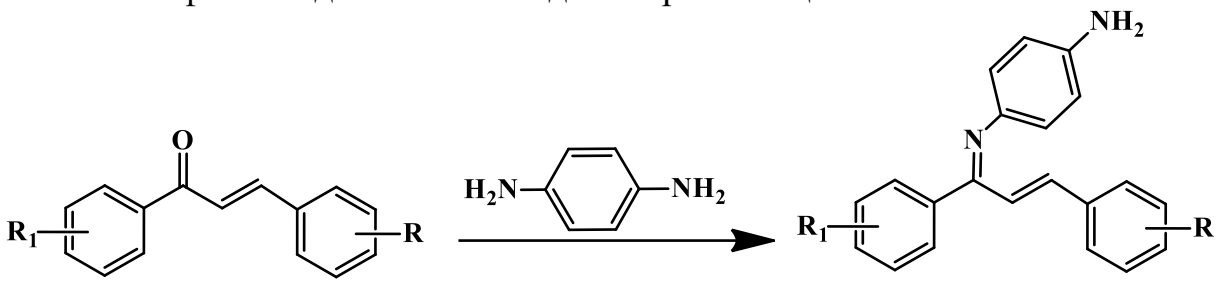

Однако образование бис-аза-аддуктов Михаэля является не единственным путем протекания реакции. В работе [58] реакцией халкона с этилендиамином был получен тетрагидродиазепин с выходом 59%:




Механизм этой реакции в литературе не приводится, однако можно предположить, что она протекает двухстадийно - сначала образуется аза-аддукт Ми-

хаэля, затем происходит его циклизация путем атаки второй аминогруппы по атому углерода карбонильной группы.

Взаимодействие халконов с n-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, n-фенилендиамином, и образование соответствующего имина с высоким выходом. Основания Шиффа, обладающие антибактериальной активностью, были получены также в работе [69] реакцией халконов с n-фенилендиамином в водноспиртовой щелочи:

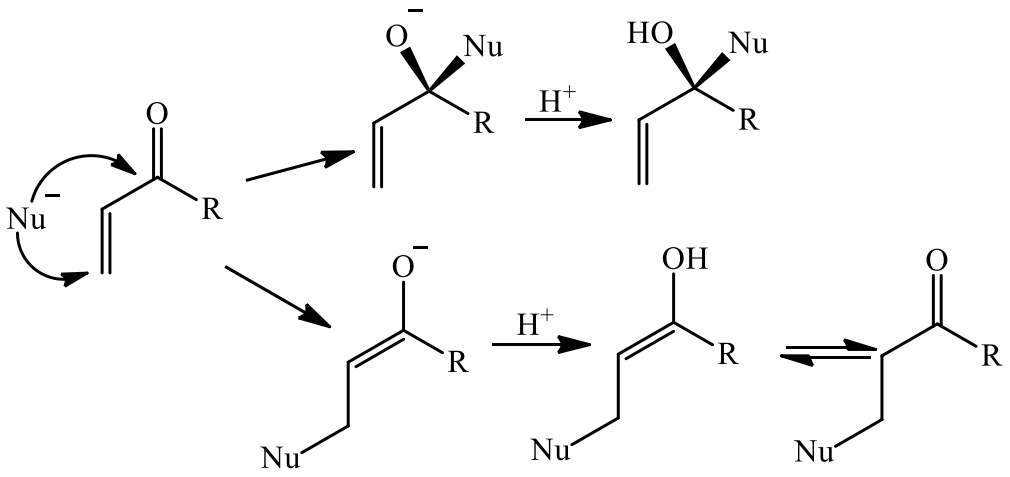



**$R_1$=2-OH, 5-Br, R=4-OMe.**
**$R_1$=R=H, $R_1$=H, R=4-OMe; $R_1$=2-OH, R=4-$NMe_2$; $R_1$=H, R=4-$NMe_2$; $R_1$=2-OH, 5-Cl, R=4-OMe; $R_1$=2-OH, 5-Cl, R=H; $R_1$=2-OH, 5-Cl, R=4-$NMe_2$; $R_1$=2-OH, 5-Me, R=4-$NMe_2$.**

Известно, что α,β-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 α,β-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-присоединениея 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 β-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].

*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 [74-77]. Другими важными свойствами халконов являются способность ингибировать рост бактерий [78], а также проявление противогрибковой и антивирусной активности [79]. Кроме того, они обладают способностью укреплять капилляры и могут использоваться в качестве противовоспалительных средств [80]. Помимо указанных видов активности выявлены противомалярийная [81-85], противораковая [86-88], ларвицидная [89], иммуномодулирующая [90], антигипергликемическая, антитуберкулезная [91], антипротозойная и антимитотическая активности [92], а также возможность применения их в качестве антибактериальных [93, 94] и противогрибковых [95, 96] средств. Показано также ингибирующее действие на ферменты, особенно на альфа-амилазы млекопитающих [97], циклооксигеназы [98], моноаминоксидазы [99], лейкотриен B [100], тирозиназы [101], редуктазы альдозы [102] 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 [95], функции дыхательных катализаторов и участвуют в окислительно-восстановительных процессах при дыхании растительных клеток.

Соединения с электронодонорными заместителями, например метокси-, гидрокси-группами, показывают наибольшую противомикробную активность [103]. Халконы, содержащие один-два атома хлора или фтора, проявляют высокую противогрибковую и противомикробную активность. Среди халконов, содержащих фрагмент оксатиолона [104], 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 [105], угнетение их митохондриального дыхания. Авторами статьи [106] отмечено, что халконы с меньшим количеством гидроксильных групп в кольцах A и B являются более эффективными в этом отношении по сравнению с халконами, содержащими больше гидроксильных групп. Такую разницу в активности объясняют кислотностью фенольных OH-групп. Одним из широко известных механизмов, согласно которому халконы проявляют цитотоксическую активность, является взаимодействие халконов в фазе митоза. Nam N.H. с соавторами [106] изучили активность производных 2′,5′-дигидроксихалконов и обнаружили, что большинство халконов проявляют цитотоксическую активность против различных линий опухолевых клеток.

Дигидроксопроизводные халконов проявляют антиоксидантную активность, которая зависит от структуры соединения [107]. Механизм антиоксидантной активности халконов обсуждается в работе [108]. 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. 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 μM), которая сравнима с активностью аскорбиновой кислоты и α-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 μM ($IC_{50} > 200$ μM). Эти данные показывают, что положение двух гидроксильных групп в ядре B 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 A 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 [108]. 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 μM), а при низких концентрациях (0,01–1 μM) они ускоряли клеточный рост.

За проявление противовоспалительной активности халконов ответственна α,β- ненасыщенная карбонильная функциональная группа. H.L. Yadav с сотрудниками [109] 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 противовоспали- тельных откликах и высвобождении разно- образных 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 B-кольца, например, MeO-, BuO-, Me N-группы, не проявляют существенной активности в ингибировании процесса образования NO [110].

S.J. Won с соавторами [111] показали, что 2′,4-дигидроксихалкон, 2′-гидрокси-2-тиенилхалкон, 2′-гидрокси-3-тиенилхалкон и 2′,5′-дигидрокси-индол-3-ил-халкон являют-ся потенциальными противовоспалительными агентами.

Гипергликемическая активность халконов исследована в работе [112]. Неинсулино-зависимый 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 антиплазмодиальную 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 антиплазмодиальную активность, подтверждая тот факт, что небольшие по размеру липофильные группы, содержащие один или несколько атомов азота, могут увеличивать антималярийную активность *in vitro*.

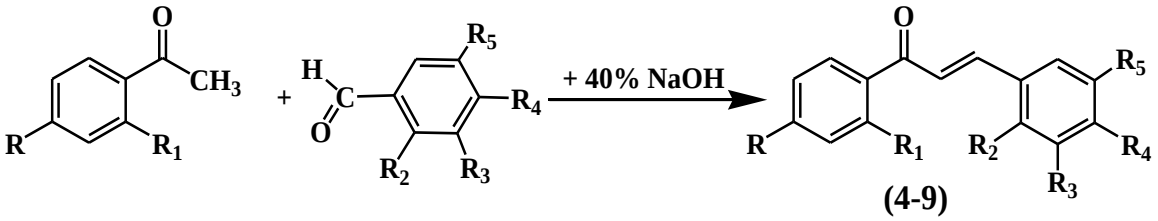
Исследования *in vitro* антиплазмоидиальной активности замещенных халконов [(4-Cl, 4-MeO, 3,4,5-$(MeO)_3$] показали, что небольшие и средние по размеру липофильные группы, содержащие атомы азота или амин во фрагменте ацетофенона, являются потенциальными противомалярийными агентами. Такие соединения могут обеспечивать дополнительное связывание за счет водородных связей с гистидиновым остатком, присутствующим в активном центре энзима цистеинпротеазы. Антилейшманиальная активность [113, 114] 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 [115]. Положение ОН групп в ароматических ядрах А и В имеет очень большое значение, поскольку гидроксилирование по кольцу В приводит к значительно большей способности ингибировать тиразиназу, чем гидроксилирование по кольцу А.

Таким образом, ценные фармакологические свойства природных халконов, обладающих широким спектром биологического действия, позволяют прогнозировать и расширяют возможности разработки новых подходов к решению задачи повышения биологической активности этого класса. Путем изменения строения молекул халконов можно увеличить абсолютные показатели их активности в биологических тестах. Халконы как α,β-ненасыщенные кетоны представляют интерес в качестве исходных веществ для получения малодоступных производных других классов соединений, что связано с наличием двух электрофильных центров - атома углерода карбонильной группы и β-атома углерода.

1.2 Разработка методов получения и оптимальных условий синтеза халконов в условиях классического синтеза, микроволновой и ультразвуковой активации

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. Соединения с халконовым фрагментом имеют значительную противоопухолевую, антибактериальную, противогрибковую, антивирусную, противомалярийную, антигипергликемическую, противовоспалительную и иммуномодулирующую активности, а также проявляют хемопротекторные и антиоксидантные свойства [1-11]. Кроме того, некоторые халконовые производные обладают способностью укреплять капилляры [5]. Традиционные методы получения халконов предусматривают применение в качестве катализаторов таких сильных оснований, как гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов [12]. В этой связи синтез новых халконов и азотсодержащих гетероциклических соединений на их основе представляется важной задачей.

В настоящей работе нами изучены реакции взаимодействия гидроксилзамещенных ацетофенонов с замещенными ароматическими альдегидами в присутствии водно-спиртового раствора щелочи (конденсация Кляйзена-Шмидта), которая идет по типу альдольной конденсации. Реакционную смесь перемешивали электромагнитной мешалкой при комнатной температуре; реакция имеет большую продолжительность и завершается в течение 62-85 часов. Конечный продукт содержит двойную связь в α,β-положении к карбонильной группе. Полученные халконы (4-10) – порошки от светло-желтого до оранжевого цвета, растворимые в бензоле, спирте.

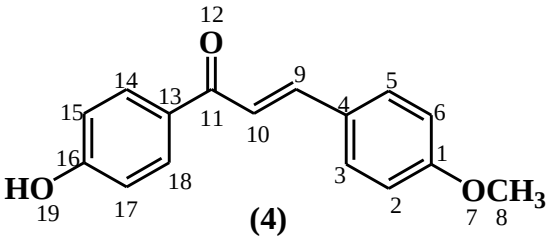



**R = HO; $R_1$ = H; $R_4$ = $CH_3O$; $R_2$ = $R_3$ = $R_5$ = H (4);**
**R = H; $R_1$ = HO; $R_2$ = HO; $R_3$ = $R_4$ = $R_5$ = H (5);**
**R = HO; $R_1$ = HO; $R_4$ = $CH_3O$; $R_2$ = $R_3$ = $R_5$ = H (6);**
**R = H; $R_1$ = HO; $R_2$ = $R_3$ = $R_5$ = H; $R_4$ = HO (7);**
**R = H; $R_1$ = HO; $R_2$ = $R_5$ = H; $R_3$ = $C_2H_5O$; $R_4$ =HO (8);**
**R = Br; $R_1$ = H; $R_2$ = HO; $R_3$ = $R_4$ = H; $R_5$ = Br (9).**

Строение синтезированных халконов (1-6) доказано методами ИК и ЯМР $^1$H, $^{13}$C спектроскопии.

В ИК спектре халконов (1-6) наблюдаются достаточно интенсивные полосы поглощения в области 1595-1582 см$^{-1}$, которые соответствуют колебаниям связи C=C, сопряженной с карбонильной группой.

В спектре ЯМР $^{1}H$ соединения 4 в дейтерированном ДМСО проявляется высокоинтенсивный синглетный сигнал с химическим сдвигом 3,76 м.д. и интенсивностью 3Н, относящийся к протонам метокси-группы $OCH_3$[8]. Эквивалентные протоны метоксифенильного фрагмента $H^{2,6}$ и $H^{3,5}$ резонировали дублетными сигналами при 6.95 (2Н, $^{3}J$ 8.5 Гц) и 7.77 м.д. (2Н, $^{3}J$ 8.6 Гц) соответственно. Протоны при двойной связи $H^{9}$ и $H^{10}$ дают дублетные сигналы при 7.74 и 7.62 м.д. с интенсивностью 1Н с расщеплением $^{3}J$ 17.1 и 15.3 Гц соответственно. Эквивалентные СН-протоны группы другой ароматической системы проявлялись дублетными сигналами с интенсивностью 2Н при 6.86 ($H^{15,17}$, $^{3}J$ 9.2 Гц) и 8.03 м.д. ($H^{14,18}$, $^{3}J$ 8.5 Гц). Уширенный синглетный сигнал при 10.39 м.д. свидетельствовал о наличии в соединении фенольного гидроксила.



**(4)**

В спектре ЯМР $^{13}C$ исследуемого соединения 4 сигнал метокси-группы наблюдается при 55.83 м.д. Атомы углерода ароматических систем дают сигналы при 114.87 ($C^{2,6}$), 115.88 ($C^{15.17}$), 131.05 ($C^{3,5}$), 131.57 м.д. ($C^{14,18}$). Четвертичным углеродным атомам соответствуют сигналы с химическими сдвигами 161.62 ($C^{1}$), 128,04 ($C^{4}$), 129.84 ($C^{13}$), и 162.61 ($C^{16}$) м.д. Сигналы при 120.08 и 143.21 м.д. можно отнести к атомам углерода, связанным кратной связью $C^{9}$ и $C^{10}$ соответственно. Наиболее слабопольный сигнал при 187.57 м.д. соответствует атому $C^{11}$ карбонильной группы.

Строение соединения (1) было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР COSY ($^{1}H$-$^{1}H$) и HMQC ($^{1}H$-$^{13}C$), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции в молекуле 4 представлены на рисунках 2 и 3.

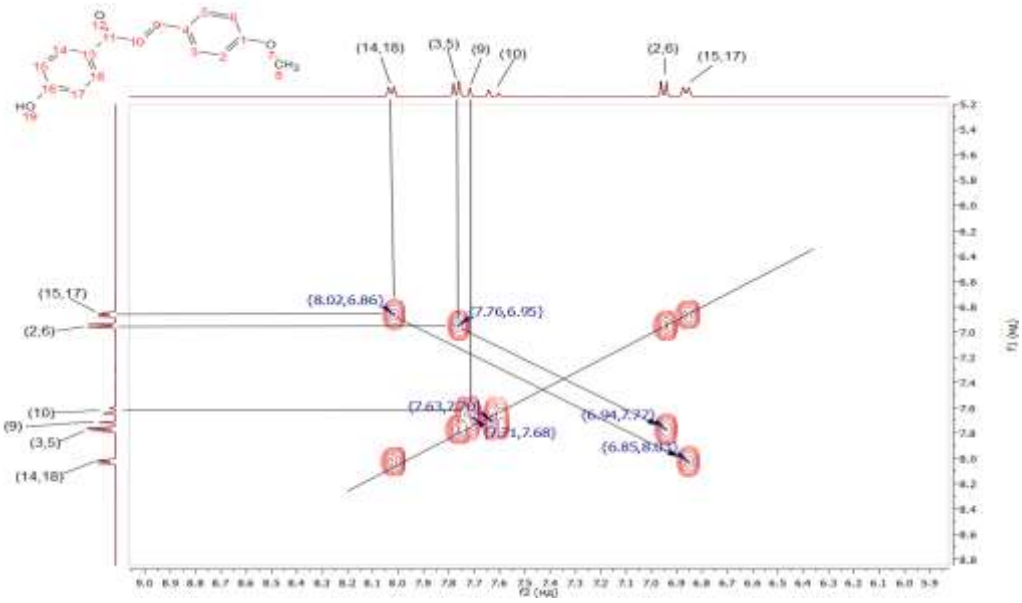


Рисунок 2 - ЯМР COSY спектр соединения 1

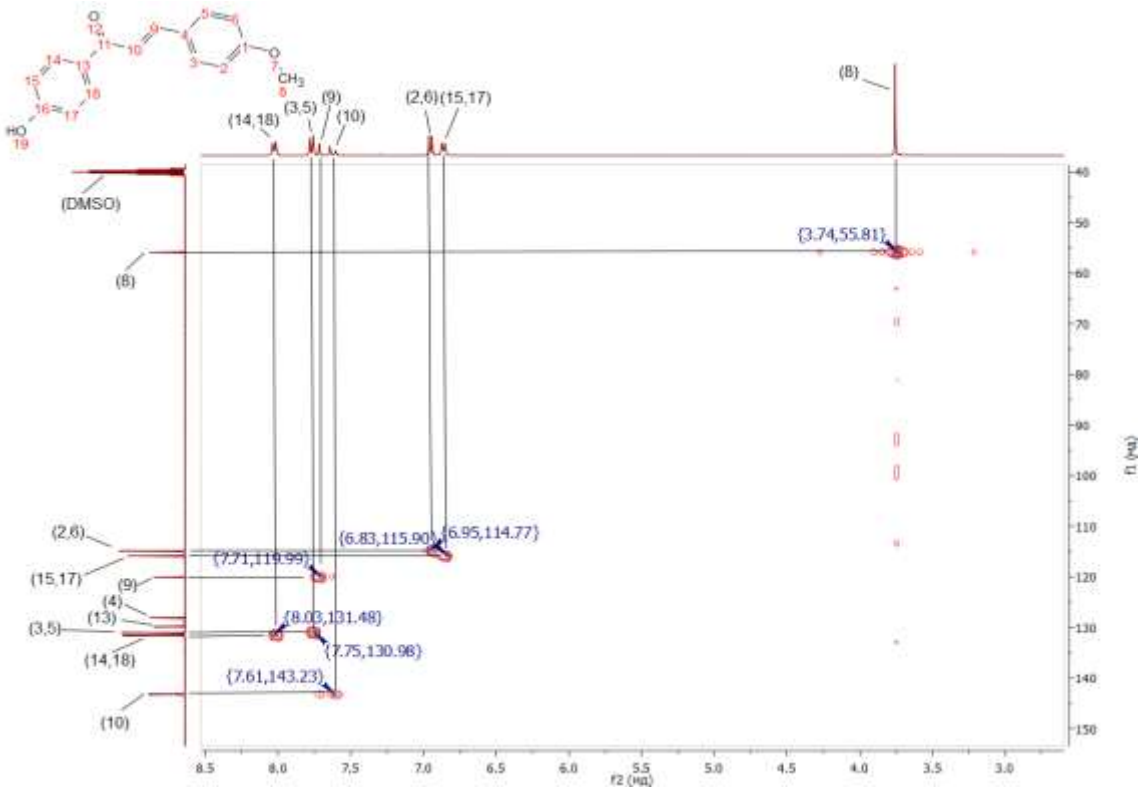



Рисунок 3 – ЯМР HMQC спектр соединения 1

В спектрах $^{1}H$-$^{1}H$ COSY соединения 4 наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов ароматических систем, а также олефиновых протонов $H^{9}$ и $H^{10}$ (рисунок 4а). Простые взаимодействия протонов с атомами углерода были установлены с помощью спектроскопии $^{1}H$-$^{13}C$ HMQC (рисунок 4б).

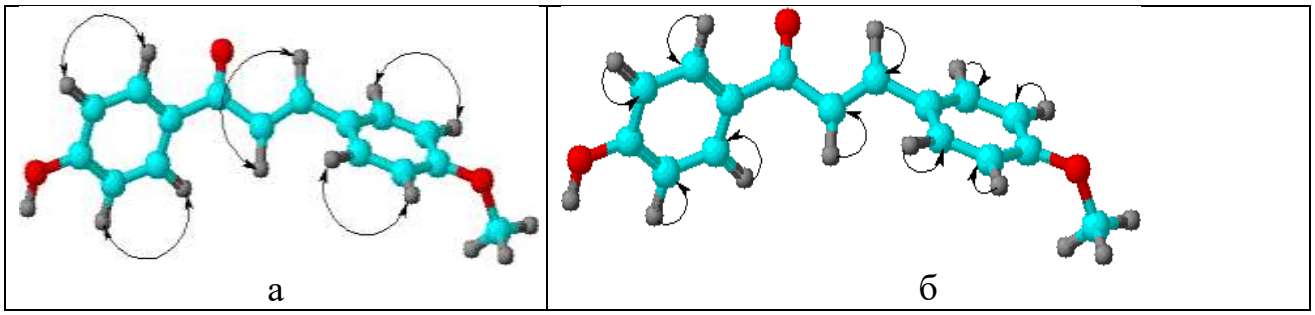



Рисунок 4 – Схема корреляций в спектрах COSY (а) и HMQC (б) соединения 4

Следует отметить, что процесс получения халкона 4 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 (4) 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 уско-

рять 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.

Для определения степени влияния ультразвука на выход продуктов была проведена серия экспериментов (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительные данные выходов продукта 4 от мощности и времени образования продуктов

| Название соединения | Ультразвуковое воздействие | | |
|---|---|---|---|
| | Мощность УЗВ, V(Вт); | Время, мин. | Выход, % |
| 1-(4-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-проп-2-ен-1-она (4) | 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 (4). 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.

Общая методика получения халконов 4-9.

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°С). Выпавший светло-коричневый порошок отфильтровали, высушили и перекристаллизовывали из бензола.

(*E*)-1-(4-Гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (4). Выход продукта 4 составил 36 %, т. пл. 186-187°С. Спектр ЯМР $^{1}$H, δ, м.д.: 3.76 с (3H, $H^{8}$), 6.86 д (2H, $H^{15,17}$, $^{3}$J 9.2 Гц), 6.95 д (2H, $H^{2,6}$, $^{3}$J 8.5 Гц), 7.62 д (1H, $H^{10}$, $^{3}$J 15.3 Гц), 7.74 д (1H, $H^{9}$, $^{3}$J 17.1 Гц), 7.77 д (2H, $H^{3,5}$, $^{3}$J 8.6 Гц), 8.03 д (2H, $H^{14,18}$, $^{3}$J 8.5 Гц), 10.39 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР $^{13}$C, δ, м.д.: 55.83 ($C^{8}$), 114.87 ($C^{2,6}$),

115.88 ($C^{15,17}$), 120.08 ($C^{9}$), 128,04 ($C^{4}$), 129.84 ($C^{13}$), 131.05 ($C^{3,5}$), 131.57 ($C^{14,18}$), 143.21($C^{10}$), 161.62 ($C^{1}$), 162.61 ($C^{16}$), 187.57 ($C^{11}$).

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

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

(*E*)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(4-гидроксифенил)проп-2-ен-1-он (7). Выход продукта 7 составил 37 %, т. пл. 155-156°С. Спектр ЯМР $^{1}$H, δ, м.д.: 6.82 д (2H, $H^{13,17}$, $^{3}$J 8.7 Гц), 6.94 м (1H, $H^{4}$), 6.96 д (1H, $H^{11}$, $^{3}$J 11.9 Гц), 7.49 м (1H, $H^{3}$), 7.69-7.75 м (2H, $H^{5,6}$), 7.72 д (2H, $H^{14,16}$, $^{3}$J 8.7 Гц), 8.5 д (1H, $H^{10}$, $^{3}$J 7.8 Гц). Спектр ЯМР $^{13}$C, δ, м.д.: 116.37 ($C^{13}$), 116.67 ($C^{17}$), 118.39 ($C^{11}$), 119.60 ($C^{4}$), 121.20 ($C^{2}$), 126.17 ($C^{12}$), 131.05 ($C^{10}$), 131.87 ($C^{14}$), 131.94 ($C^{16}$), 136.53 ($C^{3}$), 146.10 ($C^{5,6}$), 161.12 ($C^{15}$), 162.51 ($C^{1}$), 194.13 ($C^{8}$).

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

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

Методика синтеза (*E*)-1-(4-Гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (7) в условиях ультразвукового воздействия. К раствору 1 г (0.008 моль) 4-гидроксиацетофенона в 10 мл этанола добавляли 1.12 г (0.008 моль) анисового альдегида и 1 мл 40% раствора КОН. Реакционную смесь облучали ультразвуком при мощности 55 V – 357,5 Вт, время подачи ультразвука 10 сек, время облучения по 10 мин. Всего реакционную смесь облучали в течение 40 мин. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции

растворитель упарили, к остатку добавили 30 мл воды, затем смесь экстрагировали 3 раза хлороформом. Органический слой отделили и сушили безводным $Na_2SO_4$. Растворитель упарили под вакуумом, остаток светло-коричневый порошок, высушили и перекристаллизовывали из бензола. Выход продукта 7 составил 0,62 г (30%) с т. пл. 186-187°С.

Таким образом, нами разработаны оптимальные условия и осуществлен синтез весьма перспективных халконов с несколькими фармакофорными группировками. Исследованы строения синтезированных соединений методами ЯМР $^1$H- и $^{13}$C-спектроскопии, а также данными двумерных спектров COSY ($^1$H-$^1$H) и HMQC ($^1$H-$^{13}$C). Определены значения химических сдвигов, мультиплетность и интегральная интенсивность сигналов $^1$H и $^{13}$C в одномерных спектрах ЯМР. С помощью спектров в форматах COSY ($^1$H-$^1$H) и HMQC ($^1$H-$^{13}$C) установлены гомо- и гетероядерные взаимодействия, подтверждающие структуру исследуемых соединений.

### 1.4 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 [42] 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 (Pa) «быть активными» и вероятность (Pi) «быть неактивной», имеющие значения от 0 до 1. Поскольку эти вероятности расчитываются 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. Результаты компьютерного биопрогнозирования новых синтезированных соединений выполненных в программе PASS легли в основу проведения натурных испытаний биоскрининговых исследований, представленной ниже.

### 1.5 Фармакологические свойства производных халконов

Синтезированные соединения представляют несомненный интерес в поиске биологически активных веществ для медицины и сельского хозяйства. Вторым этапом проведения биологических исследований после компьютерного биопрогнозирования явилась исследования в специализированных медицинских учреждениях и научных институтах.

*Антирадикальная активность*

С целью исследования синтезированных соединений 5-9 был проведен скрининг антирадикальной активности, основанный на взаимодействии соединений со стабильным хромоген-радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ или DPPH$^{\bullet}$), на базе Национального центра биотехнологии под руководством к.м.н. Шульгау З.Т. (г. Астана).

Для оценки антирадикальной активности исследуемых образцов в тесте с ДФПГ-радикалом использовали метанольный раствор ДФПГ (100 μМ). Для отбора веществ с выраженной антирадикальной активностью смешивали 2 мл 100 μМ 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 μМ. 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 μМ. После чего определяли концентрацию испытуемого вещества, способную на 50% снижать оптическую плотность – $IC_{50}$(DPPH). Результаты исследований биологической активности халконов 5-7, пиразолинов 8, 9 и флавононов 10, 11 показаны в таблице 4.

Таблица 4 – Значения оптической плотности раствора 100 μМ ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с испытуемыми веществами 2-5 в финальной концентрации 50 μМ

| № | Соединение | Оптическая плотность |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| 1 | 5 | 0,856 |
| 2 | 6 | 0.941 |
| 3 | 7 | 0.188 |
| 4 | 8 | 0,851 |
| 5 | 9 | 0.120 |
| 6 | Контроль (раствор ДФПГ без испытуемого образца) | 0.852 |

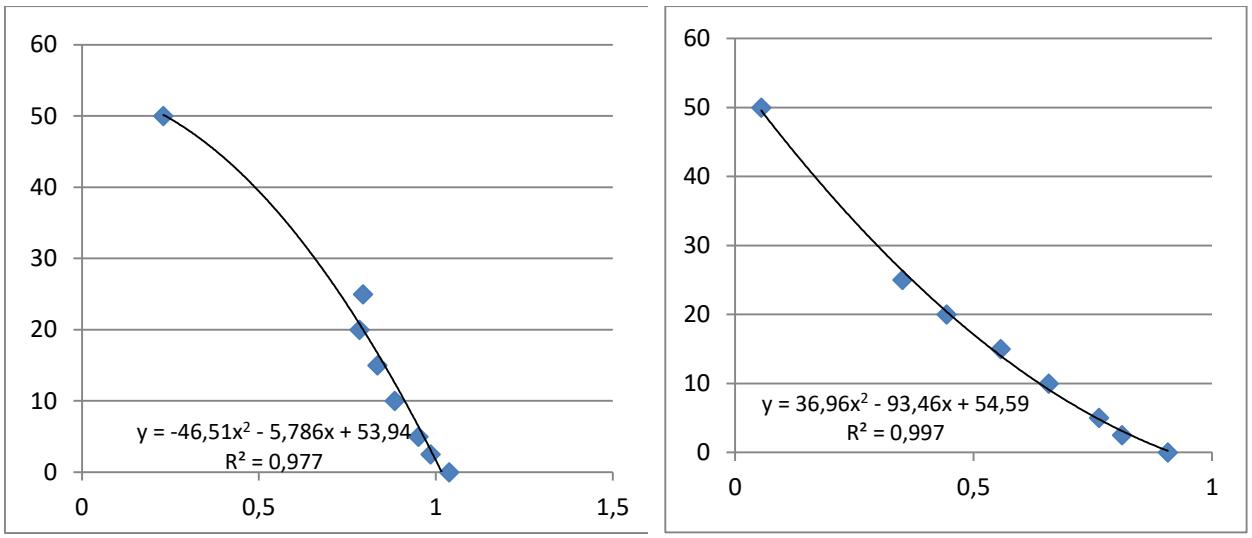
Из таблицы 4 мы видим, что соединения 7 и 9 снижают оптическую плотность исходного раствора ДФПГ-радикала более чем на 50%, а значит являются перспективными для дальнейших исследований. Остальные соединения не проявили выраженной антирадикальной активности в условиях данной тест-системы.

Во второй серии экспериментов мы изучили способность соединений 7 и 9 в различных концентрациях (от 2.5 до 50 μM) взаимодействовать с ДФПГ-радикалом. Результаты исследований антирадикальной активности соединений 7 и 9 показаны в таблице 5.

Таблица 5 – Значения оптической плотности раствора 100 μM ДФПГ-радикала после 10-минутной инкубации с веществами 4 и 6 в финальных концентрациях в реакционной смеси 50, 25, 20, 15, 10, 5 и 2.5 μM

| № | Финальная концентрация 7 и 9 в реакционной смеси, μM | Оптическая плотность | |
|---|---|---|---|
| | | соед. 7 | соед. 9 |
| 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 |

С помощью построенных калибровочных кривых, которые показаны на рисунке 6, определили концентрации веществ 7 и 9, способных на 50% снижать оптическую плотность 100 μM раствора ДФПГ-радикала. Для 7 $IC_{50}$(DPPH) оказалась равной 38,4 μM, для 9 $IC_{50}$(DPPH) оказалась равной 19,8 μM.




А Б

Рисунок 6 – Зависимости оптической плотности раствора ДФПГ-радикала от концентраций 7 (А) и 9 (Б)

По литературным данным [14] $IC_{50}$(DPPH) (μM) для аскорбиновой кислоты – 27, для глутатиона – 49, для гидрохинона – 27, для тролокса – 28, для α-токоферола – 28, для кверцетина – 8. Таким образом, активность образцов 7 и 9 сопоставима с активностью известных антиоксидантов.

Согласно общепринятым представлениям [15], взаимодействие с ДФПГ-радикалом соединений, имеющих фенольные гидроксильные группы, происходит в результате гомолитического разрыва связи О-Н, т.е. через промежуточное образование феноксильного радикала:

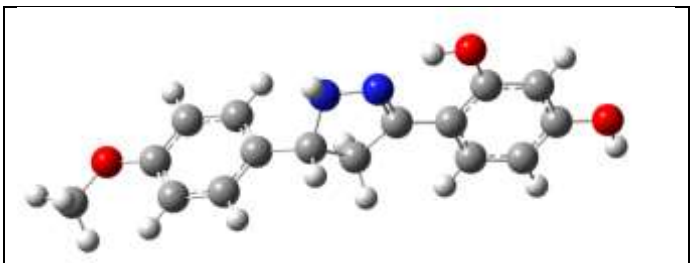
$$ДФПГ^{\bullet} + ArOH \rightarrow ДФПГ\text{-}H + ArO^{\bullet}$$

Эта стадия является лимитирующей [16], поэтому реакционная способность потенциального антиоксиданта ArOH с ДФПГ-радикалом должна во многом определяться энергией гомолитической диссоциации связи О-Н:

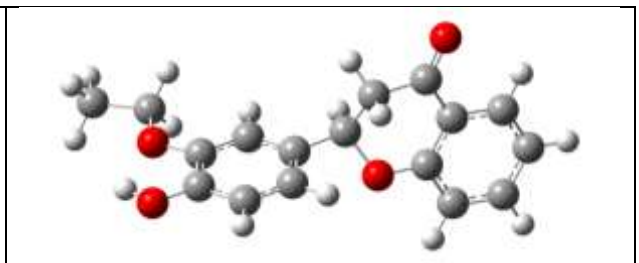
$$ArOH \rightarrow ArO^{\bullet} + H^{\bullet}, \Delta H_d$$

Для проверки этого предположения мы выполнили расчеты изменения энтальпии $\Delta H_d$ в качестве меры энергии диссоциации связи О-Н в соединениях 5-9 квантово-химическим методом функционала плотности B3LYP/6-31+G(d,p) с учетом влияния растворителя (метанола) в рамках модели PCM. В результате оптимизации геометрии были найдены минимумы на поверхностях потенциальной энергии (ППЭ) соединений 5-9, а также всех возможных феноксильных радикалов, образованных из этих молекул. Следует отметить, что в случае молекул 5, 6, 7, 9, содержащих по два фенольных гидроксила, более устойчивые радикалы $ArO^{\bullet}$ образуются при диссоциации связи О-Н в положении *4* соответствующего бензольного кольца. Энергии именно этих относительно стабиль-

ных радикалов были взяты за основу при расчете величин $\Delta H_d$ соединений 2, 3, 4, 6. Наиболее глубокие минимумы на ППЭ отвечают структурам, в которых возможно образование внутримолекулярных водородных связей OH···N или OH···O (см. примеры на рис. 7). Геометрическое строение радикалов ArO•, согласно результатам расчетов, лишь незначительно отличается от строения соответствующих исходных молекул.



А



**Б**

Рисунок 7 – Строение соединений 9 (А) и 11 (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 (5), 340.4 (6), 331.1 (7), 340.4 (8), 321.8 (9) кДж/моль (рис. 8).

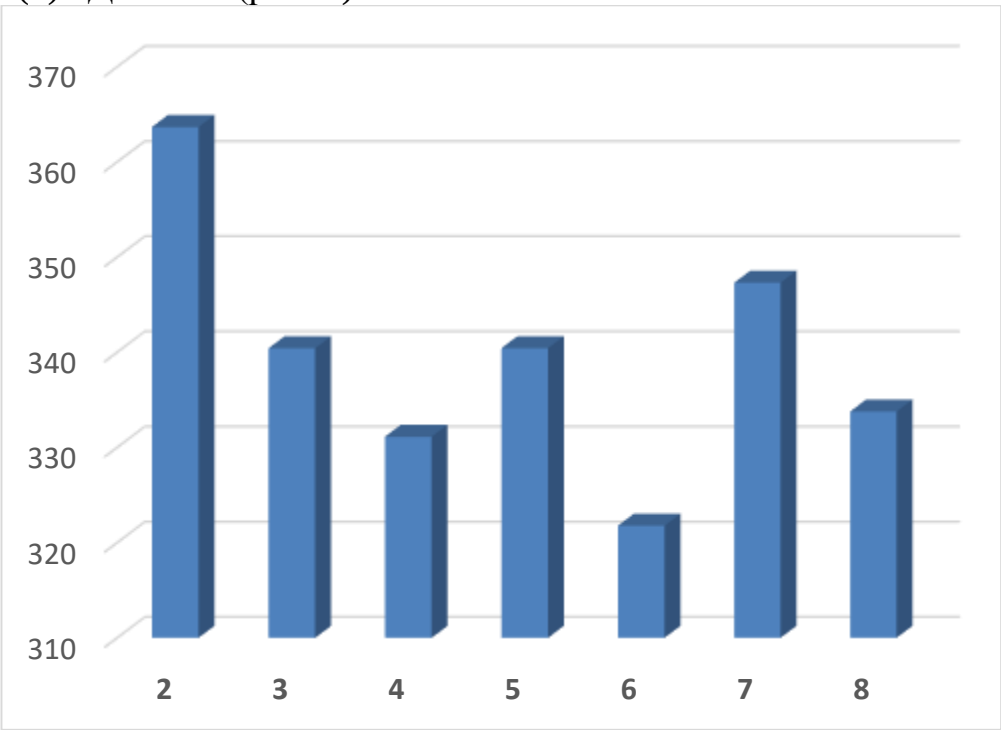



Рисунок 8 – Теплоты образования феноксильных радикалов $\Delta H_d$ (кДж/моль) из соединений 5-11 по данным квантовохимических расчетов.

Феноксильные радикалы наиболее легко образуются из соединений 7 и 9, что согласуется с наблюдаемой для них антирадикальной активностью (табл. 4). Замещенный 4,5-дигидропиразол 9, проявляющий самые выраженные анти-

радикальные свойства среди исследуемых халконов и их производных, имеет величину $\Delta H_d$ на 20-40 кДж/моль меньше, чем неактивные соединения 5, 6, 8. Таким образом, повышенная склонность к гомолитической диссоциации связи O-H может являться одной из главных причин наблюдаемой антирадикальной активности соединений 7 и 9. Вместе с тем, для неактивного флавонона 8 изменение энтальпии $\Delta H_d$ лишь на 2.7 кДж/моль превышает энергию образования феноксильного радикала из весьма активного халкона 7. По-видимому, это объясняется стерическим эффектом этоксильной группы, препятствующим взаимодействию близко расположенного гидроксила (рис. 7 Б) с ДФПГ-радикалом.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам проведенной научно-исследовательской работы получены следующие результаты:

1 На основе функционально-замещенных ацетофенонов и замещенных бензальдегидов в условиях конвекционного нагрева, микроволнового облучения и ультразвуковой активации осуществлен целенаправленный синтез новых халконов. Показано, что оптимальным условием при микроволновом воздействии является мощность излучения 150 Вт с продолжительностью времени образования продуктов в 30-60 мин, а для сонохимической активации мощность воздействия 20-35 V (130-227,5 Вт) продолжительностью 20-30 мин при температуре $50^0$С. В результате сравнительного анализа полученных данных было определено, что использование микроволнового облучения и ультразвукового воздействия способствует увеличению выхода продукта и снижению времени реакции с 8-9 ч до 20-60 мин, чем по традиционной технологии.

2 Использованием программы PASS для предсказания спектра фармакологической активности осуществлено прогнозирование биологической активности по структуре синтезированных халконов с помощью логико-комбинаторных методов, использующих банк данных по субстанциям лекарственных средств и биологически активных соединений. Данные биопрогноза халконов свидетельствуют о том, что синтезированные соединения могут оказаться перспективными в качестве антибактериальных препаратов.

3 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.

6 По итогам исследований синтезировано 9 новых производных пиразолов. С применением современных физико-химических методов (ИК-, ЯМР$^1$Н-, $^{13}$С и $^1$Н-$^{13}$С HSCQ-спектроскопия) установлены их строения.

## 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 косметичес-ких изделий с использованием экстракта винограда: дисс. ... к.т.н. - М., 2014. - 115 с

5. Шеффер-Корбило Л., Шевчик Г., Дю-Тюмм 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 An-drographis 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 dracunculus // 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 Synthasefrom 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-hydroxyphenylpyruvate Dioxygo- nase // 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. Bio-fermentation 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., San-

tisuk 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 1, 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. Copig-mentation 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 conjugates: 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. Cibin F.R. Synthesis of ditopic cyclophane based on the cyclobutane ring by chalcone photocycloaddition / F.R. Cibin, G. Doddi, P. Mencarelli // Tetrahedron. - 2003. - V. 59. - P. 3455-3459. DOI: 10.1016/S0040-4020(03)00475-7.

36. Cibin F.R. Photocycloaddition of chalcones to yield cyclobutyl ditopic cyclophanes / F.R. Cibin, 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: Бином. 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 mixes oxides // L. Hora, V. Kelbichova, O. Kikhtyanin, O. Bortnovskiy, D. Kubicka // Catalysis todey. - 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. $SOCl_2$/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-diphenylpropenones / 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 α,β-unsaturated ketones and aliphatic diamines or ditiols // J. Chem. Soc. C. - 1971. - P. 3441-3445.

57. Bandyopadhyay D., Mukherjee S., Turrubiartes L.C., Banik B.K. Ultrasound- assisted 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. 933956.

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. Zanoli 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., Gholse 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 // Oriental J. Chem. - 2000. - Vol. 16. - № 2. - P. 335-338.

70. Marzinzik A.L. Key Intermediates in Combinatorial Chemistry: Access to Various Heterocycles from a,y5-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. - 229с.

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. Desenko S.M. Multicomponent heterocyclization reactions with controlled selectivity // Chemistry of Heterocyclic Compounds. -2012. - V. 48. - N. 4. - P. 566-568. DOI: 10.1007/s10593-012-1030-2

74. 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.

75. 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.

76. 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.

77. Vogel S., Ohmayer S., Brunner G., Heilmann J. Natu- ral and non-natural prenylated chalcones: Synthesis, cytotoxicity and antioxidative activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – № 8.– P. 4286–4293.

78. Tiwari K.N., Monserrat J.-P., Arnaud Hequet A., Ganem-Elbaz C., Cresteil T., Jaouen G., Vessières A., Hil- lard E.A. Jolivalt 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.

79. 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 inflate // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. – 2011. – Vol. 21. – № 1. – P. 294–298.

80. 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.

81. 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.

82. 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.

83. 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.

84. Liu M., Wilairat P., Go L.M. Antimalarial alkoxylated and hydroxylated chalcones: structure-activity relationship analysis // *J. Med. Chem*. – 2001. – Vol.44. – P. 4443–4452.

85. 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 antiplasmodium falciparum agents (anti-malaria agents) // *Int. Electronic J. Mol. Des.* – 2006. – Vol. 5. – № 12. – P. 555–569.

86. 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.

87. 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.

88. 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.

89. 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.

90. 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.

91. 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.

92. 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.

93. 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.

94. Hamdi N., Fischmeister C., Puerta M.C., Valerga P. A rapid access to new coumarinyl chalcone and substituted chromeno[4,3-c]pyrazol-4(1*H*)-ones and their antibacterial and DPPH radical scavenging activities // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20. – № 4. – P. 522–530.

95. Bag S., Ramar S., Degani M.S. Synthesis and biological evaluation of α, β-unsaturated ketone as potential antifungal agents // *Med. Chem. Res.* – 2009. – Vol. 18. – № 4. – P. 309–316.

96. 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.

97. 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.

98. 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.

99. 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.

100. 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.

101. Khatib S., Nerua O., Musa R., Shmnell 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.

102. 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.

103. 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.

104 Reddy M.V.B., Su Ch.R, CHiou W.I., Lee K.H., Wua T.S. Design, synthesis, and biological evaluation of Man- nich bases of heterocyclic chalcone analogs as cytotoxic agents // *Bioorg. Med. Chem*. – 2008. – Vol. 16. – № 15. – P. 7358–7380.

105. 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.

106. 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.

107. 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.

108. 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.

109.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-diphenylpropenone derivatives // *Med. Chem. Res.* – 2010. – Vol. 19. – № 1. – P. 1–8.

110. 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.

111. 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.

112. 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.

113. 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.

114. 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.

115. 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Список опубликованных работ за 2018 год

1. Nurkenov O.A., Ibrayev M.K., Fazylov S.D., Takibayeva A.T., Kulakov I.V., Tuktybayeva A.E. Chalcones-synthons in synthesizing biologically active matters / Известия НАН РК. Серия химии и технологии. 4 (430). г. Алматы, АО «Институт топлива, катализа и электрохимии им. Д.В. Сокольского». 2018 г. С.85-98.

2. Nurkenov O.A., Ibrayev M.K., Satpaeva Zh.B., Dauletzhanova Zh.T., Seilkhanov T.M. Synthesis and study of antioxidant activity of hydrazone and thiosemicarbazidebased on N-morpholinoacetic acid hydrazide // Bulletin of the Karaganda University. Chemistry Series, 2018, № 1(89). С.22-26.

3. Ибраев М.К., Аринова А.Е. , Сейлханов О.Т. , Щепеткин И.А., Исабаева М.Б., Нуркенов А.О. Синтез, строение и внутримолекулярная гетероциклизация 2-гидроксилсодержащих халконов. Известия научно-технического общества «КАХАК», 2018, № 2 (61). С.58-67.

4. Нурмаганбетов Ж.С., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Сейлханов О.Т., Жолдасбаев М.Е., Жакишева Б.М., Ибраев М.К. Синтез и строение n-ацилпроизводных алкалоида цитизин. Известия научно-технического общества «КАХАК», 2018, № 3 (62). С.80-86.

5. Айтмагамбетова М.С., Ибраев М.К., Турмухамбетов А.Ж. Chelidonium majus L. - как перстпективный источник алкалоидов / Труды Международной научно-практической конференции «Интеграция науки, образования и производства – основа реализации Плана нации» (Сагиновские чтения № 10), Часть 7. - Караганда: Изд-во КарГТУ, 14-15 июня 2018 г. С.19-20.

6. Ибраев М.К., Такибаева А.Т., Аринова А.Е., Сейлханов Т.М., Нуркенов О.А. Синтез и строение (Е)-1-(4-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-она / Труды Международной научно-практической конференции «Интеграция науки, образования и производства – основа реализации Плана нации» (Сагиновские чтения № 10), Часть 7. - Караганда: Изд-во КарГТУ, 14-15 июня 2018 г. С.88-90.

7. Нуркенов О.А., Ибраев М.К., Такибаева А.Т., Сейлханов Т.М. Синтез функционально замещенных халконов и их антирадикальнальная активность. / Труды Международной научно-практической конференции «Интеграция науки, образования и производства – основа реализации Плана нации» (Сагиновские чтения № 10), Часть 7. - Караганда: Изд-во КарГТУ, 14-15 июня 2018 г. С.155-157.