

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. А.Н. КОСЫГИНА (ТЕХНОЛОГИИ. ДИЗАЙН. ИСКУССТВО)»

На правах рукописи



Шубин Дмитрий Алексеевич

**ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ
СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ 2,4,6-ТРИГИДРОКСИТОЛУОЛА: СИНТЕЗ,
СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА**

Специальность 02.00.03
«Органическая химия»

Д и с с е р т а ц и я
на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук,
доцент Кузнецов Д.Н.

Москва – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. АУРОНЫ: ВЫДЕЛЕНИЕ ИЗ ПРИРОДНЫХ ИСТОЧНИКОВ, СИНТЕЗ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ	10
1.1 Строение и локализация природных аурунов	10
1.2 Методы синтеза аурунов	19
1.3 Биологическая активность аурунов	26
1.3.1 Противоопухолевая активность	26
1.3.2 Антипаразитарная активность	34
1.3.3 Антибактериальная активность	35
1.3.4 Противовирусная активность	38
1.3.5 Прочие виды биологической активности	40
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	45
2.1 Синтез бензофуран-3(2 <i>H</i>)-онов на основе 2,4,6-тригидрокситолуола и его производных	45
2.2 Исследование реакции конденсации бензофуран-3(2 <i>H</i>)-онов с рядом замещенных бензальдегидов	62
2.3 Исследование реакции азосочетания бензофуран-3(2 <i>H</i>)-онов и (Z)-2-бензилиденбензофуран-3(2 <i>H</i>)-онов с рядом арилзамещенных солей диазония	72
2.4 Синтез сложных эфиров и арилиденгидразидов на основе 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты	75
2.5 Компьютерный скрининг и анализ биологических характеристик аурунов	78
2.6 Изучение биологических свойств полученных (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2 <i>H</i>)-онов	90
2.6.1 Исследование антиоксидантной активности	90
2.6.2 Исследование фунгицидной активности	95

2.6.3 Исследование противомикробной активности	96
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	98
ВЫВОДЫ	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. 2,4,6-Тригидрокситолуол (метилфлороглуцин, ТГТ) ставший доступным реагентом в органическом синтезе после разработки в Институте проблем химико-энергетических технологий СО РАН технологии его получения из 2,4,6-тринитротолуола, является весьма перспективным субстратом для синтеза органических карбо- и гетероциклических соединений разнообразного строения, обладающих широким спектром практически важных свойств.

Систематические исследования по выявлению синтетического потенциала ТГТ, проведенные ранее на кафедре органической химии РГУ им А.Н. Косыгина показали, что ТГТ является высокореакционноспособным прекурсором в синтезе азокрасителей и азоксигментов, обладающих высокими эксплуатационными, а также фунгицидными и хелатирующими свойствами [1-4]. В серии работ [5-7] описаны синтезы на основе ТГТ 2*H*-1-бензопиран-2-онов и акридинов – аналогов природных полициклических соединений, перспективных для изучения в качестве химико-фармацевтических препаратов или прекурсоров в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна лекарственных средств.

Таким образом, актуальность представленной работы определяется важностью расширения спектра возможных путей химической трансформации ТГТ и тем самым решения задач: превращения 2,4,6-тринитротолуола в сырье двойного назначения и развития сырьевой базы одной из ключевых подотраслей химической промышленности – малотоннажной химии.

Следует отметить, что анализ научно-технической информации, показал отсутствие систематических исследований, касающихся использования ТГТ в синтезе карбо- и гетероциклических соединений аналогов продуктов природного генезиса, проявляющих высокую и разнообразную биологическую активность.

Цель работы. Разработка эффективных методов синтеза на основе ТГТ и его полифункциональных производных соединений карбо- и гетероциклического строения, а также изучение их строения и свойств.

В соответствии с поставленной целью в работе решены следующие задачи:

- изучена реакция взаимодействия 2,4,6-тригидрокситолуола, 2,4,6-тригидрокси-3-ацетилфенона и 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты с хлорацетонитрилом приводящая к получению неописанных ранее бензофуран-3(2*H*)-онов;

- изучена реакция взаимодействия 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она и 4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2*H*)-она с ароматическими альдегидами (содержащими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители), приводящая к получению неописанных ранее (*Z*)-2-бензилиденбензофуран-3(2*H*)-онов;

- изучена реакция азосочетания 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она и (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-она с солями диазония различного строения при различных соотношениях и значениях pH;

- изучены условия проведения реакций и разработаны методики получения неописанных ранее сложных эфиров и арилиденгидразидов 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты;

- установлены структуры синтезированных соединений с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа;

- проведен компьютерный скрининг биологической активности и токсичности синтезированных в работе (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-онов;

- проведены испытания синтезированных в работе (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-онов на различные виды биологической активности в условиях *in vitro* (фунгицидная, антимикробная, антиоксидантная).

Исследования проводились на кафедре органической химии, в рамках г/б темы № 2.4 тематического плана НИР РГУ им А.Н. Косыгина на 2019-2023 гг.

Научная новизна.

- впервые проведено экспериментальное изучение реакции взаимодей-

ствия 2,4,6-тригидрокситолуола, 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенона и 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты с хлорацетонитрилом и показано, что реакция региоселективна и во всех случаях протекает через стадию образования циклического кетимина;

- впервые исследовано направление реакции 2,4,6-тригидрокситолуола с хлорацетонитрилом с использованием квантово-химического метода расчета (базис DFT B3LYP/6-311+G(d)). Показано, что в ходе реакции из двух возможных изомеров образуется только один термодинамически более предпочтительный;

- проведенные квантово-химические расчеты в программе Gaussian 03 *ab initio* методом Хартри-Фока с базисом RHF/STO-3G с полной оптимизацией геометрии молекул показали, что (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2H)-оны существуют в Z-конфигурации, а из всех возможных изомеров и конформеров арилиденгидразида наиболее стабильна EE' структура. Расчет с использованием квантово-химического метода (базис DFT B3LYP/6-311+G(d)), показал, что из всех возможных изомеров 4,6-дигидроксибензофуран-3(2H)-онов независимо от среды (газовая фаза, полярный и неполярный растворитель) наиболее термодинамически устойчивой является C³-кето-C^{4,6}-дигидроксиформа;

- впервые изучена реакция альдольно-кетоновой конденсации 4,6-дигидроксибензофуран-3(2H)-она с различными полифункциональными ароматическими альдегидами, приводящая к получению (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2H)-онов и предложен подход к установлению их строения;

- установлено, что метилирование незамещенного (Z)-4,6-дигидрокси-7-метилаурана диметилсульфатом приводит к диметоксипроизводному, в то время как использование метилиодида приводит к образованию продуктов как O-, так и C-алкилирования;

- показано, что реакция взаимодействия 4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-она с ароматическими альдегидами в условиях щелоч-

ного катализа протекает как по ацетильной группе так и по метиленовой группе кольца С;

- впервые изучена реакция азосочетания некоторых синтезированных гетероциклических соединений и показано, что реакция с 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-оном протекает только в ароматическое кольцо с образованием моноазосоединения, в случае (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-она при соотношении реагентов 1:1 независимо от рН среды образуется смесь моно- и бисазосоединений;

- впервые изучен химический потенциал 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты в реакциях превращения по карбоксильной группе и разработаны методы получения сложных эфиров и арилиденгидразидов;

Теоретическая значимость работы заключается в разработке качественно нового этапа в развитии комплекса исследований, направленных на раскрытие синтетического потенциала ТГТ и его производных. Впервые на основе серии различных по химизму реакций показаны разносторонние синтетические возможности ТГТ, позволяющие конструировать и реализовывать подходы к получению полифункциональных органических соединений различных классов и функциональной насыщенности, и являющихся, в свою очередь, прекурсорами в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна лекарственных средств.

Практическая значимость. В прикладном плане результаты работы создают возможности для более полной и комплексной переработки ТГТ в ИПХЭТ СО РАН и ФКП «Бийский олеумный завод» в рамках президентской программы по диверсификации производства высокотехнологичной продукции гражданского и/или двойного назначения организациями оборонно-промышленного комплекса и программы Фонда развития промышленности РФ «Конверсия». В работе реакцией ацилирования 2,4,6-тригидрокситолуола хлорацетонитрилом (реакция Губена-Гёша) впервые получен 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-он и показана его ценность в качестве билдинг-блока для комбинаторной химии. Разработаны эффективные методики получения, выделены и идентифицированы 47 не описанных ранее полифункциональных

производных ТГТ. Впервые синтезирован (*Z*)-2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-он, являющийся полным синтетическим аналогом природного 7-метилауреусидина, выделяемого в настоящее время из экстракта осоки головчатой *Cyperus capitatus*. В результате проведения биологических испытаний выявлены соединения, обладающие умеренной антиоксидантной и антибактериальной активностью.

Методы исследования и технические средства решения задач. При проведении исследований были применены методы ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Квантово-химические расчеты проводили с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP в валентно-расщепленном базисе 6-311+G(d) для газовой фазы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечивается сходимостью результатов, полученных с помощью экспериментальных и теоретических методов, использованием современных методов молекулярной спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и квантово-химических расчётов. Сформулированные в работе выводы подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в таблицах и рисунках.

Личный вклад соискателя. Основные результаты и положения, выносимые на защиту, получены автором лично. Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, самостоятельно проводил экспериментальную работу, интерпретацию аналитических данных, обобщение и обсуждение полученных результатов, формулирование выводов.

Апробация и реализация результатов работы. Основные результаты работы были доложены на: Симпозиуме «Современные инженерные проблемы базовых отраслей промышленности» в рамках Международного научно-технического Форума «Первые международные Косыгинские чтения» (Москва, 2017); X Международной конференции молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017»; II школа-конференция «Направленный дизайн веществ и материалов с заданными свойствами» (Санкт-Петербург, 2017); Всероссийской науч-

но-практической конференции с международным участием «Текстильная химия: традиции и новации» (Иваново, 2017); VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019); Международной научной студенческой конференции «Инновационное развитие легкой и текстильной промышленности» (Москва, 2019); Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020).

Публикации. Основные положения диссертационной работы опубликованы в **9** печатных работах, **3** из которых – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста, включая 9 таблиц, 24 рисунка, и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы из 215 наименований.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. АУРОНЫ: ВЫДЕЛЕНИЕ ИЗ ПРИРОДНЫХ ИСТОЧНИКОВ, СИНТЕЗ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Известно, что одним из перспективных направлений применения синтетического потенциала 2,4,6-тригидрокситолуола (ТГТ) является получение на его основе структурных аналогов природных соединений, обладающих выраженной биологической активностью. Однако в литературе нам не удалось обнаружить сведений о синтезе на основе ТГТ аурунов, хотя фрагмент ТГТ входит в структуру ряда аурунов, выделенных из природных источников.

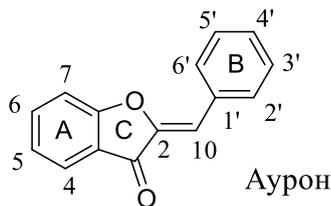
С учетом того, что одна из задач настоящей работы состояла в разработке метода получения и изучении свойств неописанных ранее аурунов, а также повышенного интереса к представителям этого класса гетероциклических соединений в связи с проявляемой ими высокой и разнообразной биологической активностью, было принято решение посвятить литературный обзор анализу и систематизации опубликованных данных по выделению, синтезу и биологическим свойствам аурунов.

Имеющиеся в литературных источниках и необходимые по логике обсуждения полученных экспериментальных результатов по другим производным ТГТ, синтезированным и изученным в настоящей работе, приведены в соответствующих главах работы.

1.1 Строение и локализация природных аурунов

Ауруны (2-бензилиденбензофуран-3(2*H*)-оны) – природные флавоноиды, являющиеся структурными изомерами флавонов, содержащие бензофурановое ядро, соединенное с ароматическим кольцом экзоциклической двойной связью, продуцирующиеся в цветках, реже в коре, древесине и листьях, где играют роль ярко-желтых цветообразующих пигментов. В растениях ауруны доминируют преимущественно в *Z*-конфигурации в виде 6,3',4'-тригидрокси-4,6,3',4'- и

6,7,3',4'-тетрагидроксипроизводных, содержащих в 6-положении углеводный радикал [8].



Ауроны впервые были выделены и охарактеризованы в 40-х годах XX века Гейссманом и Хитоном [9]. Спустя десять лет Бейт-Смит и Гейссман, вдохновленные их ярко-золотистым цветом, ввели термин «аурон» (от латинского *aurum* – золото) [10].

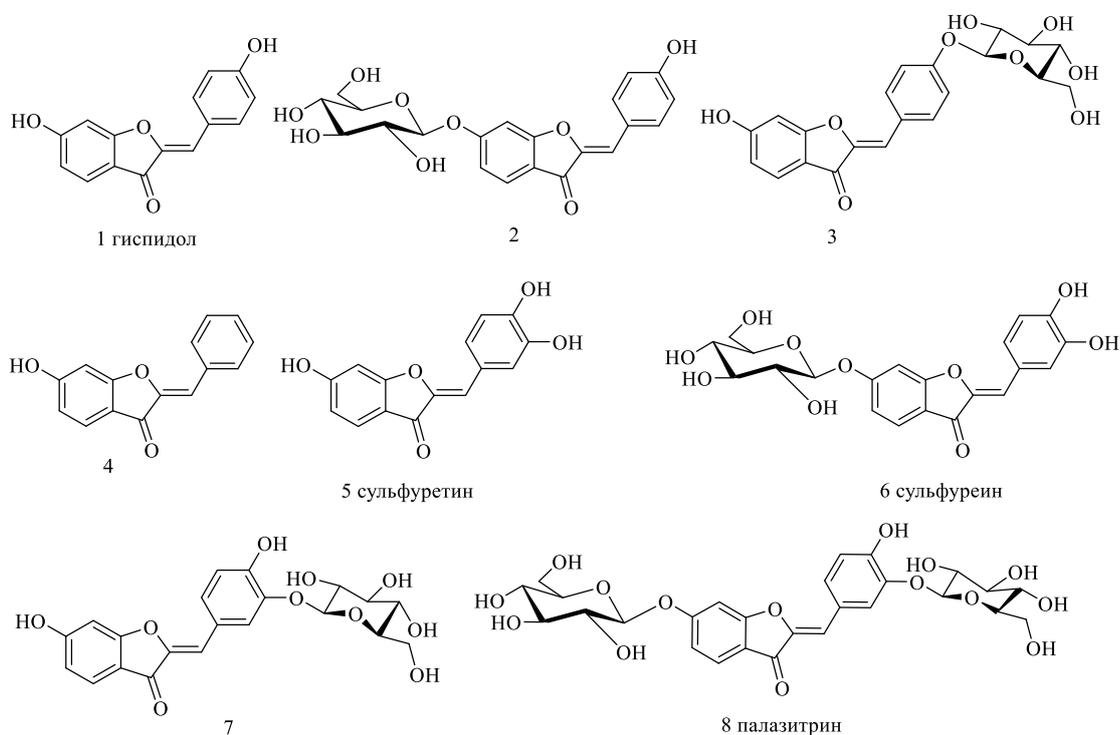
К настоящему времени установлена структура и описаны физико-химические характеристики более 100 природных ауранов. Наиболее богаты ауранами растения семейств: сложноцветные (астровые), бобовые, подорожниковые, вьюнковые, мелантиевые и др. Локализуясь главным образом в цветках, листьях, плодах, в меньшем количестве – в стеблях и корнях, ауроны достигают максимума содержания в фазы бутонизации и цветения.

В ряде работ показано, что присутствие ауранов в растениях обеспечивает их защиту от грибковой и бактериальной инфекции [11], защиту от насекомых-вредителей [12, 13], тогда как яркая окраска цветов, содержащих аураны, является фактором привлекающих насекомых-опылителей.

Биосинтез ауранов из халконов осуществляется в два этапа из п-кумароил-КоА и малонил-КоА при участии двух ферментов – 4'халконгликозилтрансферазы (C4'GT) и ауронсинтазы (AUS) [14, 15].

Гиспидол (6,4'-дигидроксиаурон) **1** и его 6-О-гликозид **2** были идентифицированы в соевой культуре (*Glycine max*), семенах североафриканского кустарника *Retama raetam* и средиземноморском растении *Medicago truncatula* вместе с 4'-О-гликозидным аналогом **3**. 4'-дезоксигиспидол **4** был обнаружен в *Ononis angustissima* (крупный род многолетних трав и кустарников семейства *Fabaceae* произрастающих в Алжире) [16]. В работе [17, 18] показано что аураны **1** и **3** выделенные из *Medicago truncatula* и кактуса *Cephalocereus senilis* про-

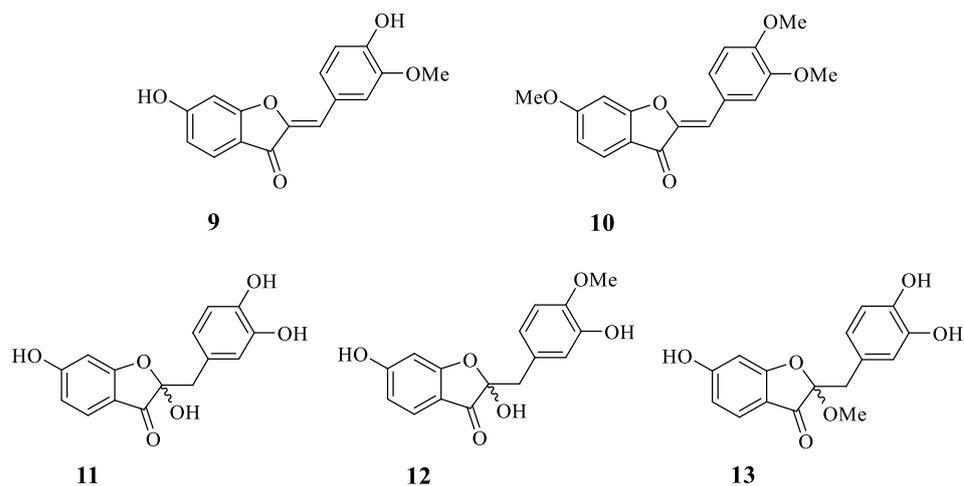
являют свойства фитоалексинов в отношении ингибирования *Phoma medicaginis* (грибкового патогена, вызывающего весеннюю черную пятнистость стебля и листьев нескольких видов бобовых).



Сульфуретин (6,3',4'-тригидроксиаурон) **5** и его 6-О-гликозидный аналог (сульфуреин) **6** являются самыми распространенными и широко изученными ауронами, которые были обнаружены в трибах Подсолнечниковых (*Heliantheae* и *Helenieae*) и в сердцевине деревьев семейств *Fabaceae* и *Anacardiaceae* [19].

Различные О-гликозидные производные сульфуретина **7** и **8** были обнаружены в дереве Дхак (*Butea monosperma*) произрастающем в Пакистане, Вьетнаме и Индонезии, густой экстракт смолы которого входит в состав противодарейного фитопрепарата – Энтобан [20].

Разнообразные метоксилированные производные сульфуретина, в частности 3'-метоксисульфуретин **9** был обнаружен в семенах южноамериканского дерева *Dipteryx odorata*, 6,3',4'-триметоксисульфуретин **10** в индонезийском паразитирующем растении *Cuscuta reflexa* [21,22]. Экстракты, полученные из *Cuscuta reflexa*, применяются в народной медицине Индии при лечении затяжной лихорадки, ревматизме, головной боли, а также в качестве успокаивающего и слабительного средства [23].



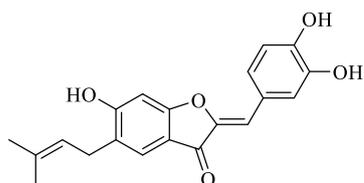
2-Гидроксисульфуретин **11** и его метоксилированные производные **12** и **13** были идентифицированы в деревьях рода *Hymenaea*, *Schinopsis*, *Toxicodendron*, *Umtiza* и кустарников рода *Rhus* [24].

В коре дерева *Broussonetia papyrifera* обнаружен бруссаурон А **14**, а его изомер ликоагроаурон **19** содержится в корнях солодки *Glycyrrhiza glabra*. Три геранилаурона были обнаружены в листьях *Artocarpus altilis* и получили название альтилизин Н **15**, альтилизин I **16** и альтилизин J **17** [25]. Проведенные исследования показали, что природные соединения Альтилизин Н, I и J **15-17** выделенные из листьев *Artocarpus altilis* спиртовой экстракцией обладают высокой ингибирующей активностью к тирозиназе [26].

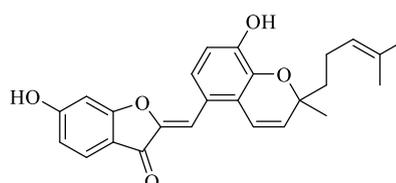
Кориаурон А **18** обнаружен в плодах растения *Psoralea corylifolia* широко распространенное в Юго-Восточной Азии и использующиеся в китайской традиционной медицине для лечения широкого спектра заболеваний, таких как астма, бактериальные инфекции, гинекологические кровотечения и остеопороз [27].

Производное дисульфуретина **20**, обладающее высокой антиоксидантной активностью было выделено из сердцевины деревянистого растения *Cotinus coggygia* [28].

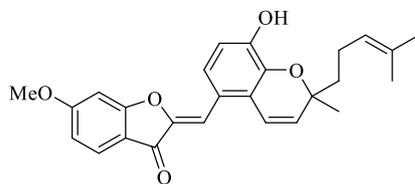
Два О-гликозидных производных 7-метилсульфуретина **21** и 7-метилгиспидола **22** были выделены из дерева *Pterocarpus marsupium* [29].



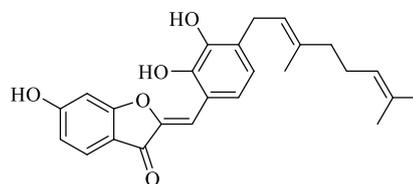
14 бруссаурон А



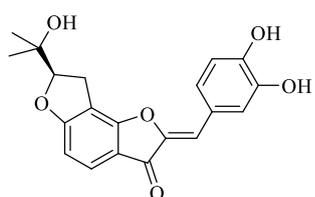
15 артокарпаурон / альтилизин Н



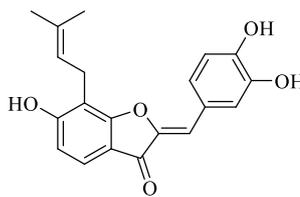
16 альтилизин I



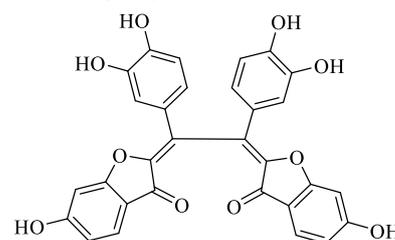
17 альтилизин J



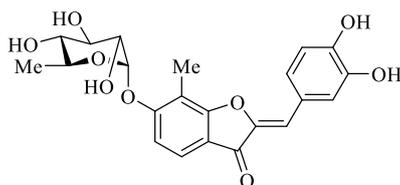
18 кориаурон А



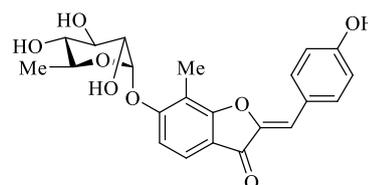
19 ликоагроаурон



20

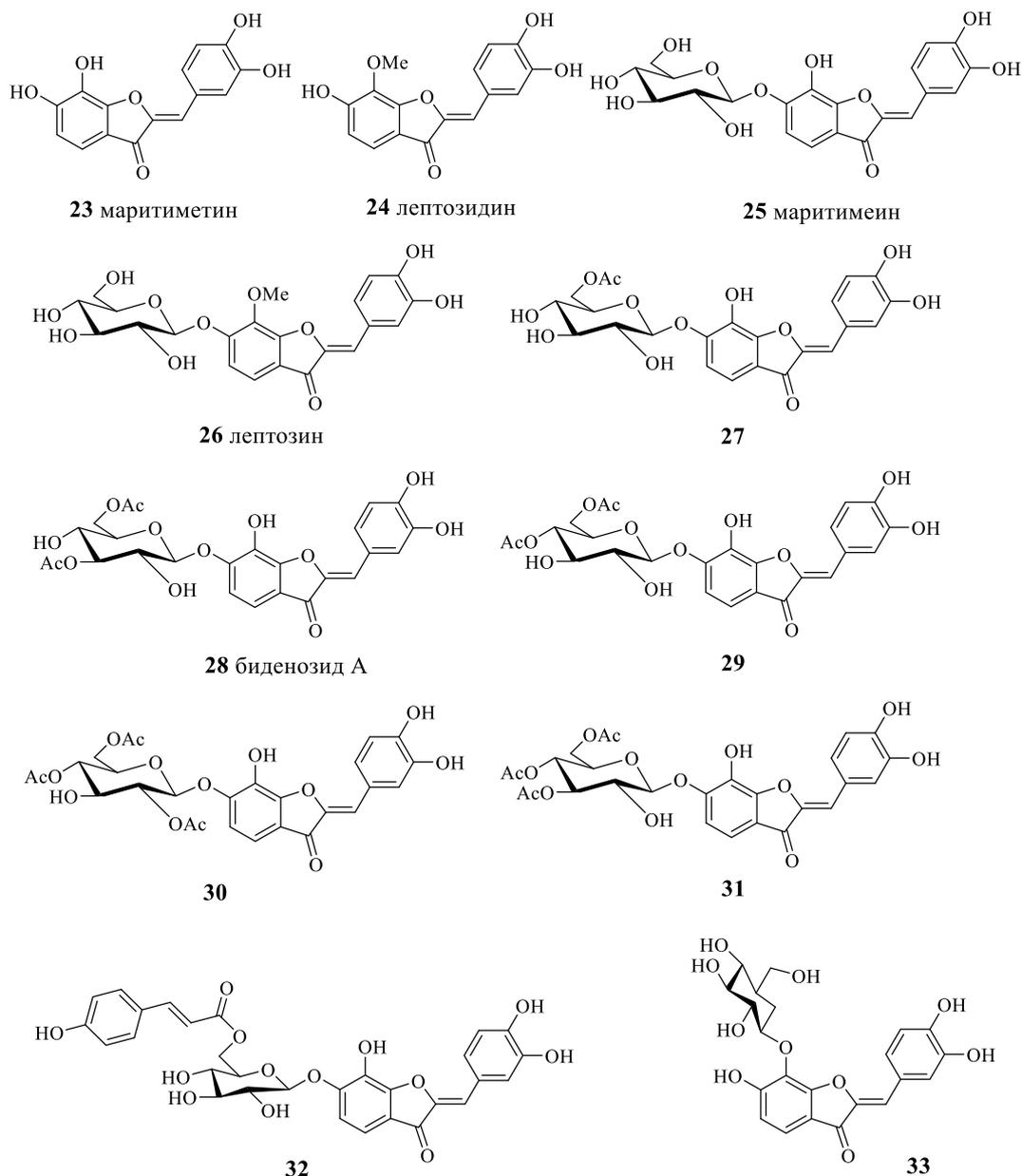


21

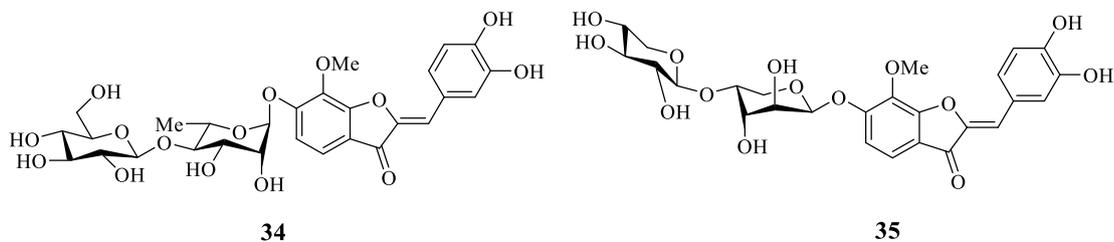


22

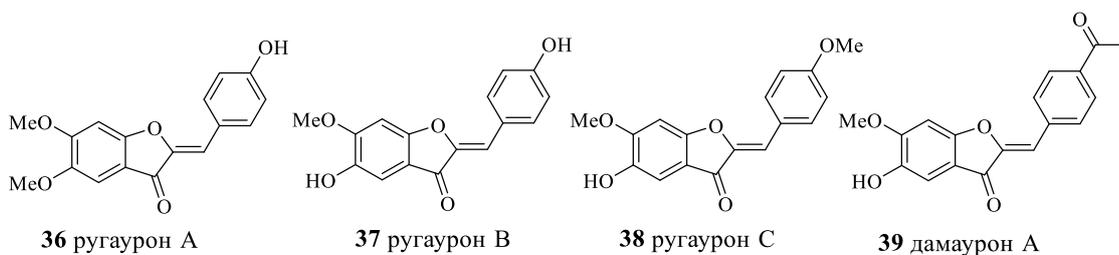
Маритиметин **23** и его различные О-гликозидные производные (лептозидин **24**, маритимеин **25** и лептозин **26**) обнаружены в трибах Подсолнечниковых (*Heliantheae* и *Helenieae*). Помимо основных вышеперечисленных соединений, выделенных из растений семейства Астровых были охарактеризованы и другие О-гликозидные производные **27-33**. Интересно, что все эти производные представляют собой 4-дезоксаураны, в которых гидроксильные группы расположены только в положениях 6, 3', 4' и 7 [30].



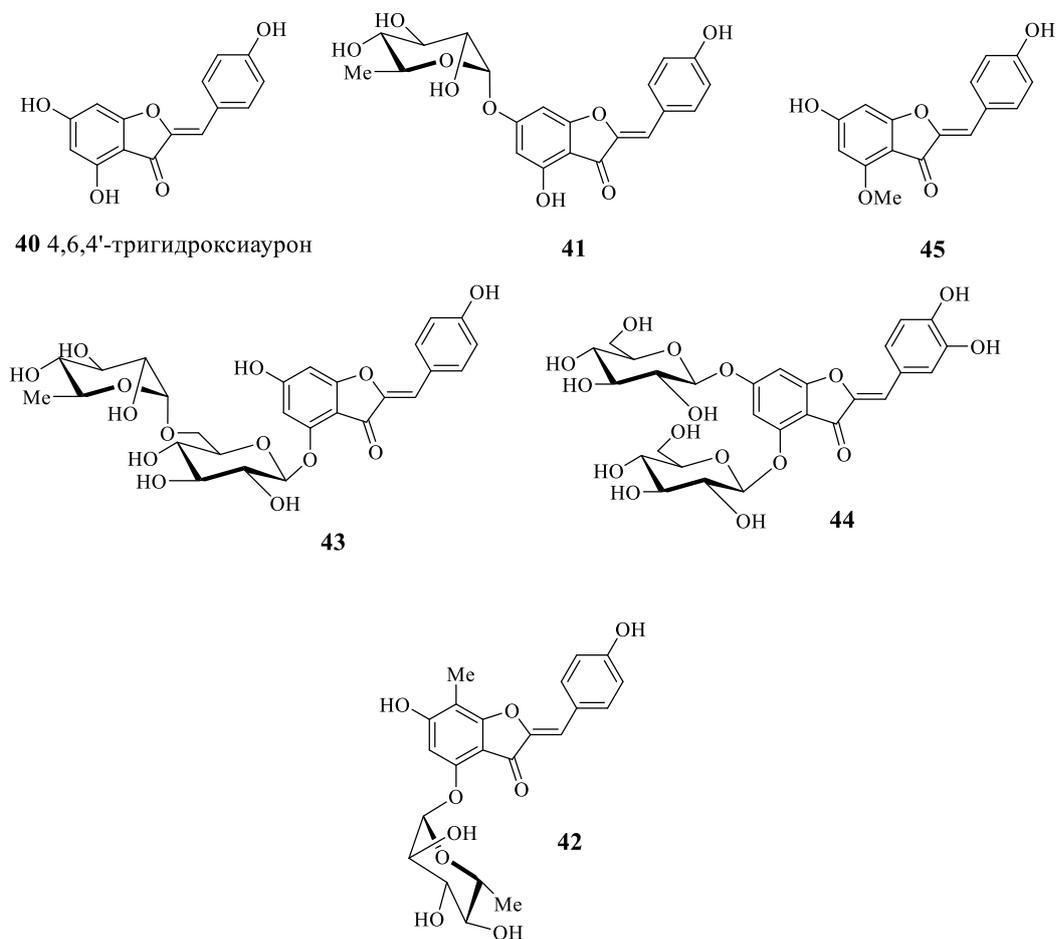
О-гликозидные производные лептозидина **34** и **35**, содержащие в своем составе олигосахаридные фрагменты, были обнаружены в начале 1980-х годов в многолетних травянистых растениях *Cyperus scariosus* [31].



Исследование экстрактов выделенных из род семейства *R. rugosa* и *R. damascena*, показали что в них помимо обычных производных сульфуретина **5**, маритиметина **23**, маритимедина **25** содержатся также ауроны **36-39** и **44** [32].



4,6,4'-Тригидроксиаурон **40** содержится в растениях семейства *Rhamnaceae* [33], О-гликозидные производные **41**, **42** и **43** содержатся в деревьях рода *Pterocarpus marsupium* и *Pterocarpus santalinus* соответственно [34]; 4-меток시아урон **45** был получен из растения *Veratrum schindleri* [35].

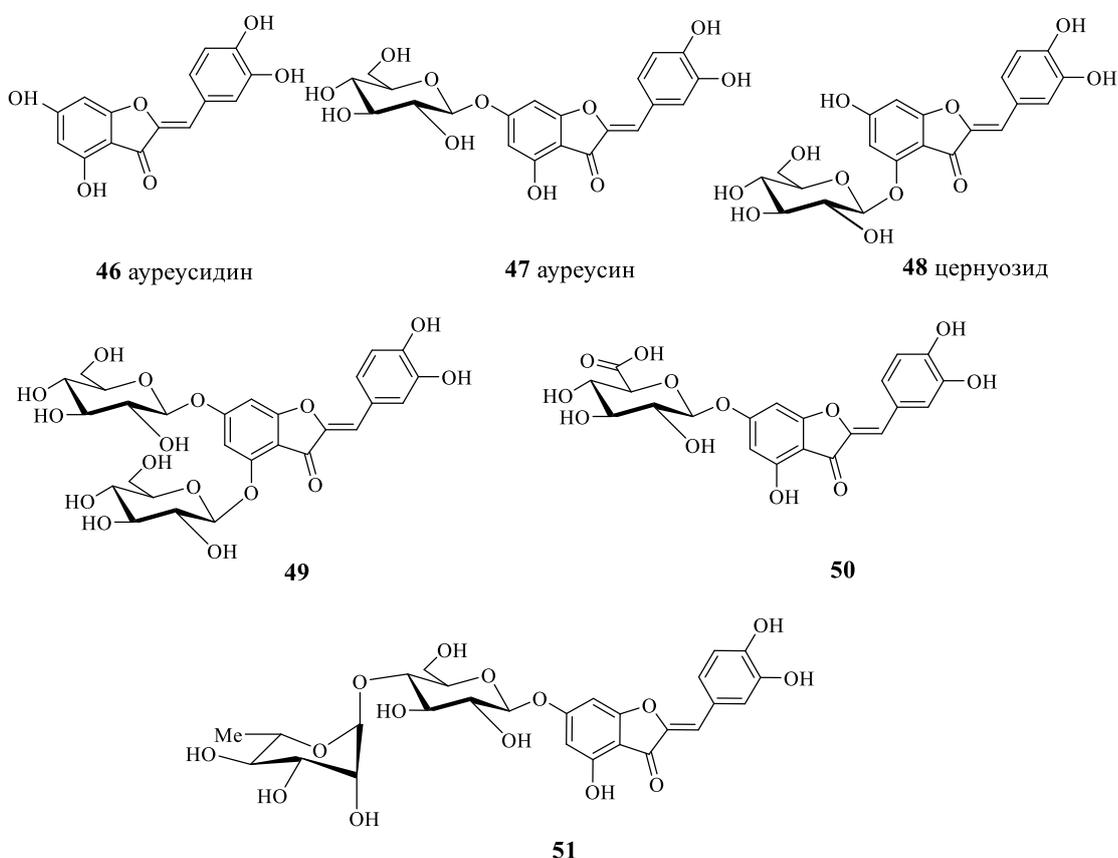


Ауреусидин **46** и Ауреусин **47** идентифицированы более чем в 20 родах широко распространенных однодольных растений рода Осоковые (*Cyperaceae*), а также в цветках Львиного зева (*Antirrhinum majus*) [36].

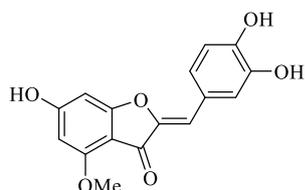
Ауреусидин, как известно, обладает различной биологической активностью, в частности он ингибитор фермент йодтирониндейодиназы ответственный за регуляцию гормонов [37], является потенциальным ингибитором CDK5/p25 [38], проявляет противоопухолевую и антиоксидантную активность

[39, 40]. Недавние исследования показали, что ауреусидин **46** на LPS-индуцированных клетках мышинных макрофагов RAW264.7 проявляет выраженную противовоспалительную активность [41].

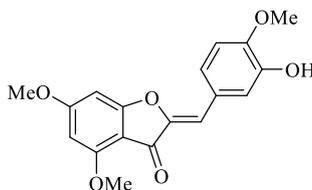
Цернуозид **48** был обнаружен в цветах *Oxalis cernua*, *Helichrysum buddleioides*, *Chirita micromusa*, *Petrocosmea kerrii*, *Cyrtandra oblongifolia*, *Henckelia malayana*, *Acacia dealbata*, *Convolvulaceae* [9]. Диглюкозид ауреусидина **49** обнаружен в экстрактах цветов *Mussaenda hirsutissima* [42]. Глюкуронид ауреусидина **50** идентифицирован в нескольких видах мхов, в частности в *Marchantia berteroana* [43]. Рутинозид **51** содержится в *Citrus limon* [44].



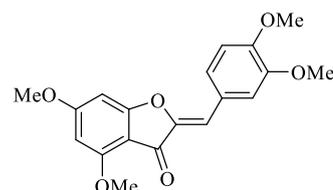
Ренгазин (4-метоксауреусидин) **52**, идентифицирован в траве *Crypsis alopecuroides* [45], 4,6,4'-триметоксауреусидин **53** и 4,6,3',4'-тетраметоксауреусидин **54**, были идентифицированы в сердцевине некоторых видов деревьев *C. capitatus*, *C. teneriffae* и *C. Rotundus* [46, 47, 48].



52 ренгазин

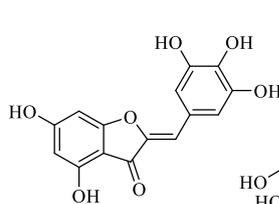


53

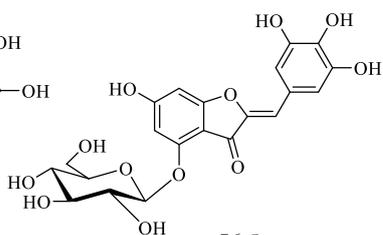


54

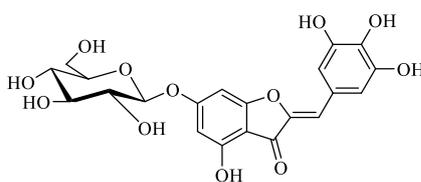
4,6,3'4'5'-Пентагидроксиаурон **55** (брактеатин) и его O-гликозидные производные **56**, **57** были выделены из цветков видов *Xerochrysum bracteatum*, *Antirrhinum majus*. Гликозиды Субулин **58** и Дунаурон **59** были выделены из растений *Dunalia spinosa* и *Atomum subulatum* соответственно [49, 50, 51, 52].



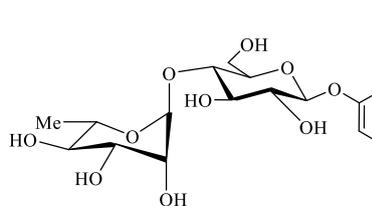
55 брактеатин



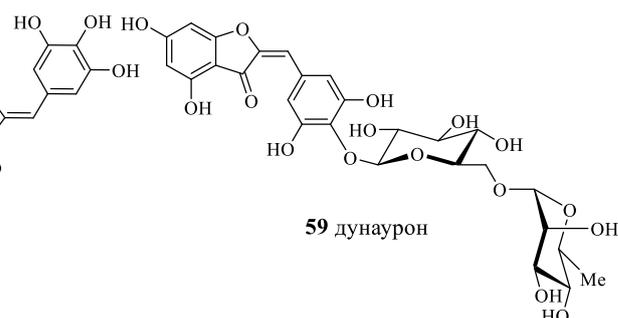
56 брактеин



57

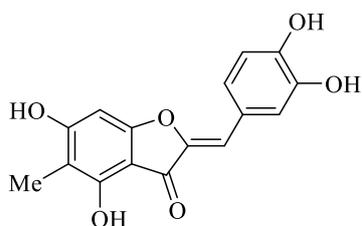


58 субулин

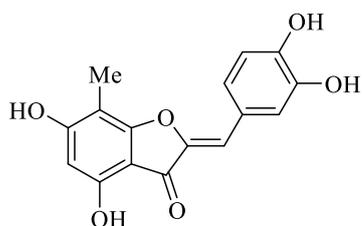


59 дунаурон

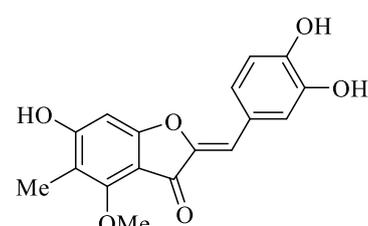
Ауроны, содержащие метильную группу в кольце А, в частности соединения **60-64** были идентифицированы в сердцевине некоторых видов деревьев *C. capitatus*, *C. teneriffae* и *C. Rotundus* [46, 47, 48], соединения **65** и **66** в сандаловом дереве (*Pterocarpus santalinus*) [53].



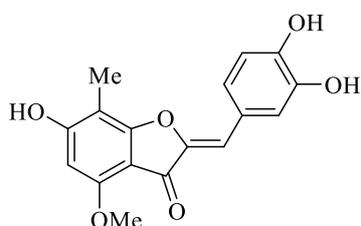
60



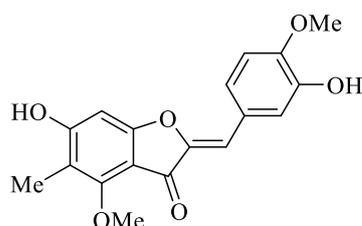
61



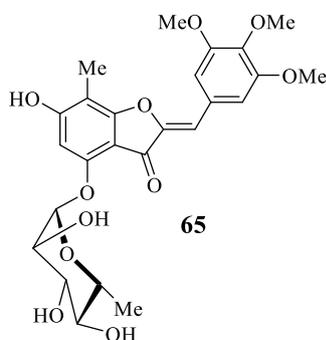
62



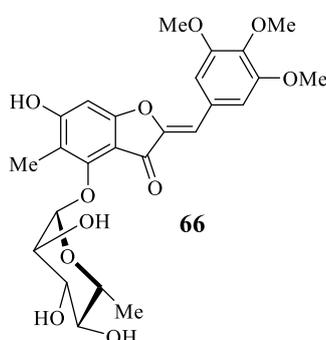
63



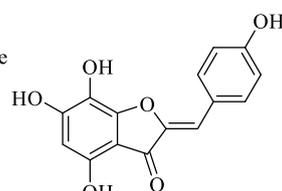
64



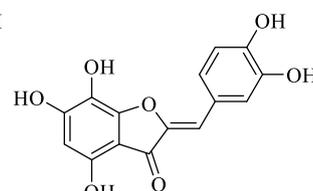
65



66



67 гельмон



68 марисцетин

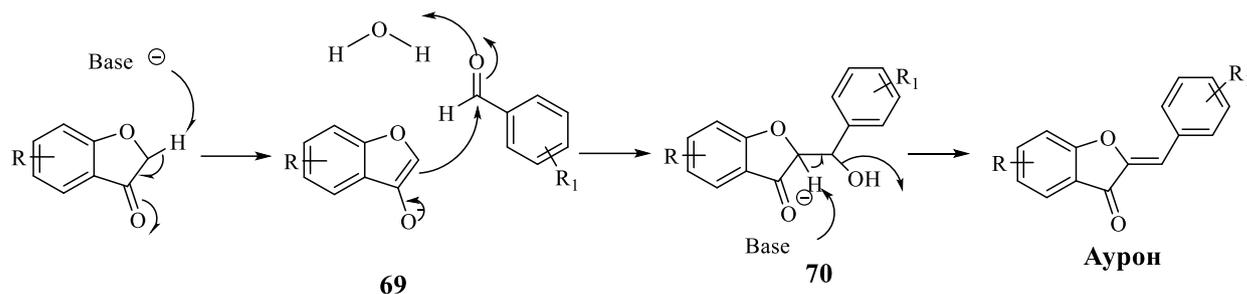
Гельмон (4,6,7,4'-тетрагидроксиаурон) **67** и Марисцетин (4,6,7,3',4'-пентагидроксиаурон) **68** были идентифицированы в траве *Helminthia echioides* и в многолетних травянистых растениях семейства Осоковые (*Cyperaceae*), соответственно [55, 56].

1.2 Методы синтеза ауранов

В настоящее время в литературе описано значительное количество методов получения широкого ряда полифункциональных ауранов [54].

Универсальный способ получения ауранов основан на альдольно-кетоновой конденсации ароматических альдегидов с бензофуран-3(2*H*)-онами [57-65]. В большинстве случаев конденсация протекает в условиях щелочного катализа, способствующего образованию енолят-иона **69**, который в качестве нуклеофильной частицы атакует атом углерода карбонильной группы альдегида, приводя к образованию неустойчивого альдоля **70**, с последующим превра-

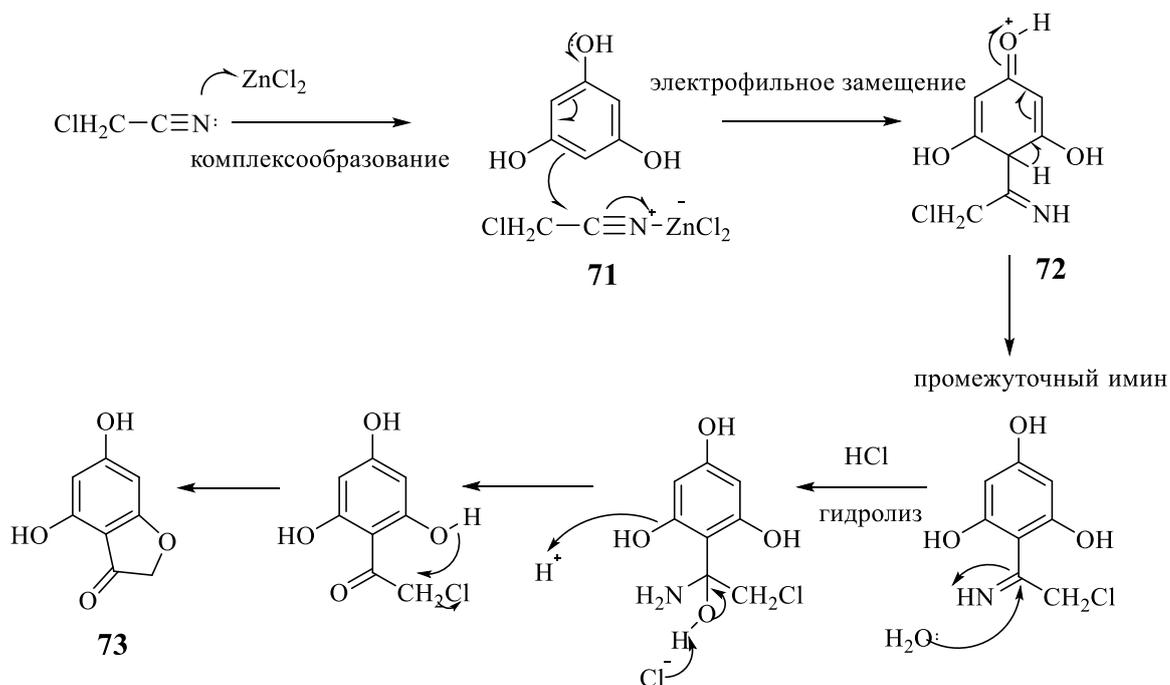
щением в более стабильный аурон в результате отщепления воды.



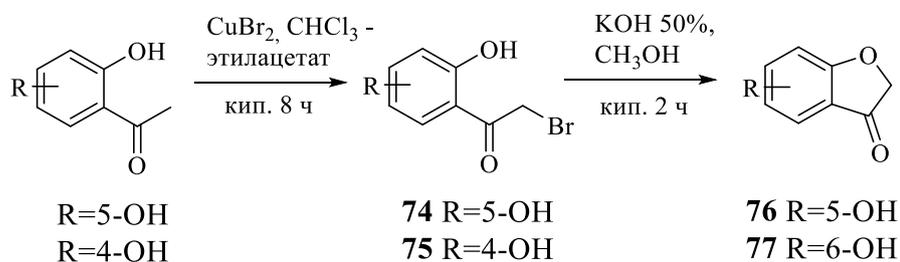
В качестве катализатора используют гидроксид калия в водном растворе этилового или метилового спирта [66, 67]; метилат натрия в метаноле [68]; уксусный ангидрид [69, 70]; смесь этанол – соляная кислота [71, 72]; смесь этанол – SOCl₂ [73]; ледяную уксусную кислоту, подкисленную концентрированной соляной кислотой [74, 75, 76, 77]; фосфорную кислоту [78]; оксид алюминия в среде сухого дихлорметана или хлороформа [64, 79-81, 82, 83, 84]; KF–Al₂O₃, без растворителя при 50–70 °С или же при микроволновом облучении [85]; этилендиаминдиацетат (EDDA) в условиях ультразвукового воздействия [86].

Используемые в синтезе аурунов бензофуран-3(2*H*)-оны получают реакцией Губена-Хёша (Houben-Hoesch), заключающейся в ацилировании фенолов хлорацетонитрилом (в присутствии кислот Льюиса), с последующей кислотнокатализируемой циклизацией промежуточнообразующегося хлорацетофенона. В качестве примера приведем схему получения 4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-она **73** [87, 57, 88, 89, 90, 91].

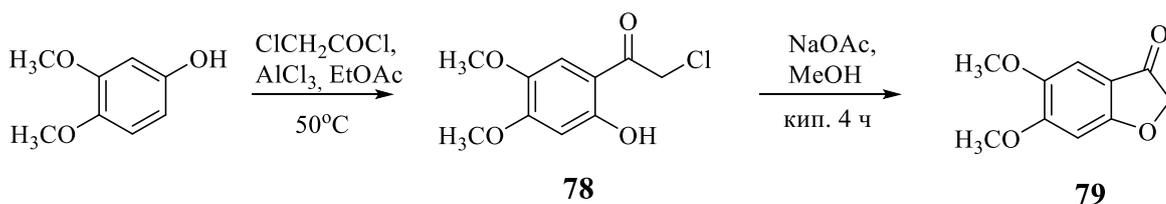
На первой стадии реакции хлорацетонитрил в присутствии сухого хлороводорода и хлорида цинка (в качестве кислоты Льюиса) образует электрофильную частицу, в результате взаимодействия которой с флороглюцином **71** образуется соль иминия **72**, которая вследствие малой растворимости в диэтиловом эфире выпадает в осадок и легко удаляется из реакционной массы фильтрованием. Последующая последовательность реакций приводит к образованию 4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-она **73**.

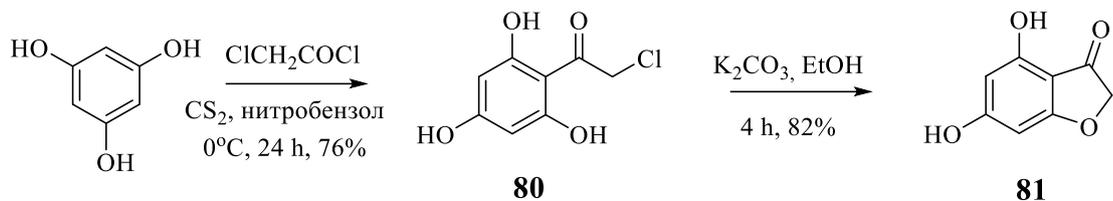


Синтез гидроксипроизводных бензофуран-3(2*H*)-онов **76**, **77** может быть осуществлен внутримолекулярной циклизацией соответствующих α -бромацетофенонов **74**, **75** в присутствии основных реагентов: 50%-ого водного раствора KOH в метаноле [92], ацетата натрия в этаноле [93] или метилата натрия в метаноле [57].

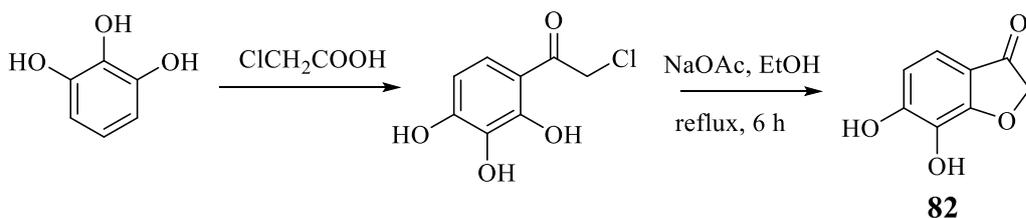


В работах [60, 175, 176,70] описаны методы получения бензофуран-3(2*H*)-онов **79,81** внутримолекулярной основнокатализируемой циклизацией α -хлорацетофенонов **78,80** полученных реакцией ацилирования фенолов хлорацетилхлоридом.

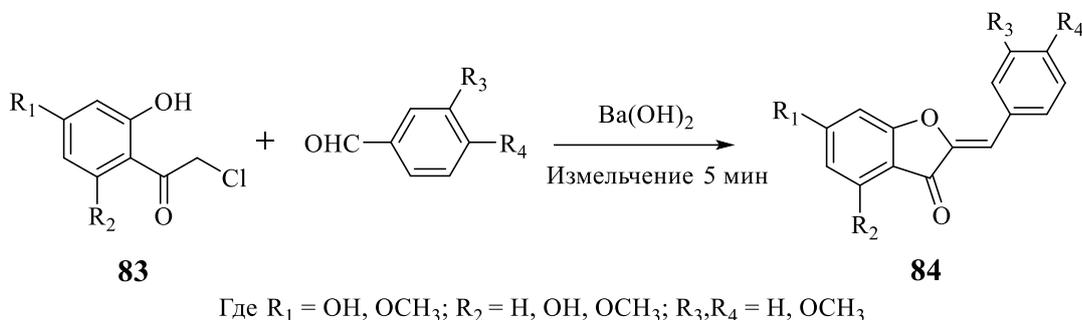




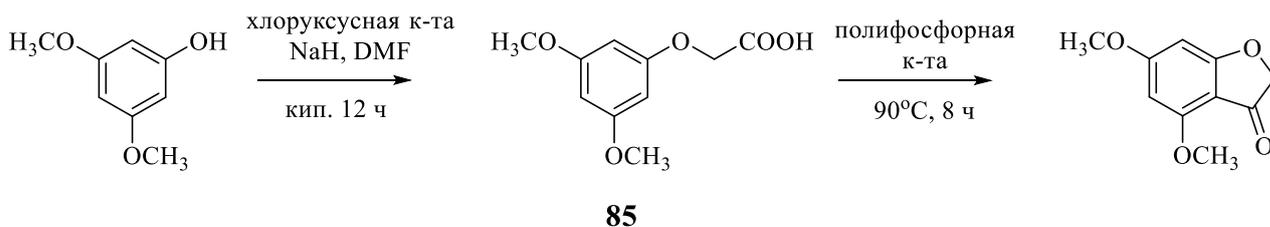
Кипячение пирогаллола с хлоруксусной кислотой в присутствии эфирата трехфтористого бора [94] или оксихлорида фосфора [95] также приводит к получению α -хлорацетофенона, при последующей циклизации которого получается 6,7-дигидроксибензофуранон **82**.



Предложен эффективный одностадийный способ получения ауранов **84**, взаимодействием соответствующих гидроксипроизводных α -хлорацетофенонов **83** с ароматическими альдегидами в присутствии твердого гидроксида бария [96].

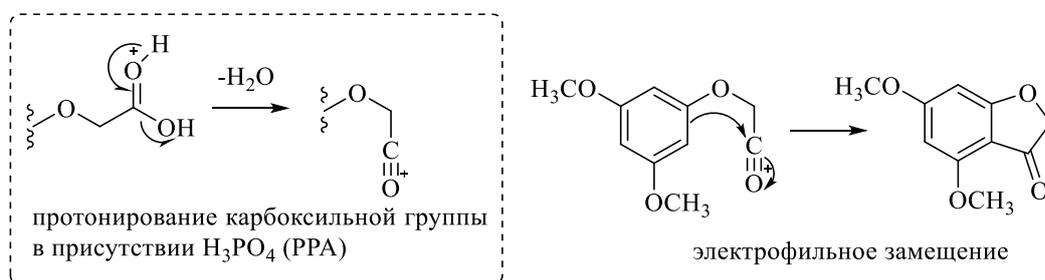


Метоксипроизводные бензофуран-3(2*H*)-оны могут быть получены внутримолекулярной циклизацией производных фенилуксусной кислоты **85** в полифосфорной кислоте [97-99].



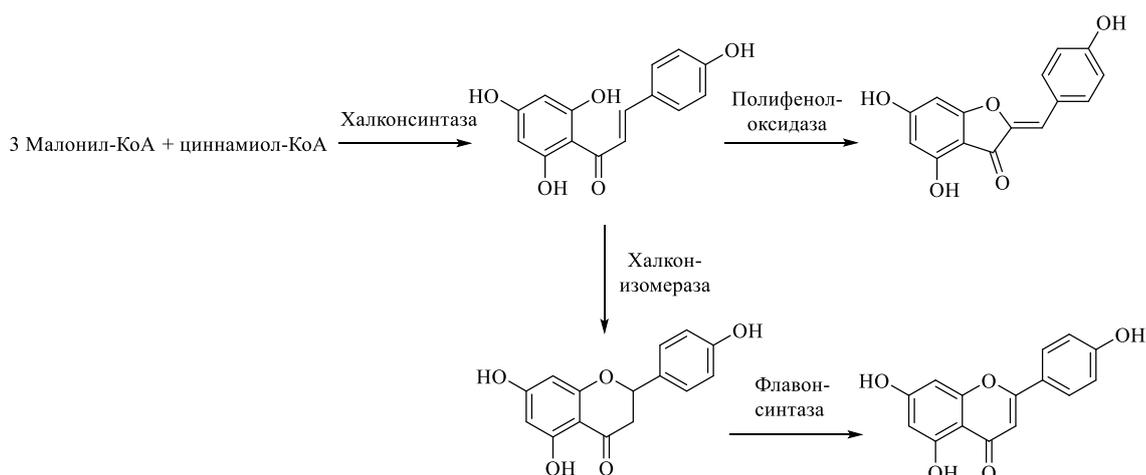
На первой стадии циклизации происходит протонирование карбоксильной группы с последующим отщеплением воды с образованием электрофиль-

ного ацилкатиона. Последующая реакция ацилирования по Фриделю-Крафтсу, облегченная за счет гидроксильных групп ароматического кольца, приводит к замыканию бензофуранового цикла.



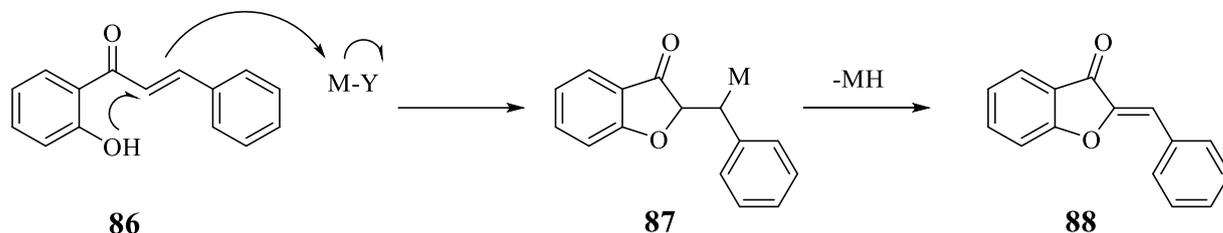
Большое количество работ посвящено методу получения аурунов, заключающемуся в окислительной циклизации 2'-гидроксиалконов (реакция Алгара-Флинна-Оямады) [100-104].

Замещенные 2'-гидроксиалконы широко распространены в царстве растений [105]. В природе 2'-гидроксиалконы образуются из трех молекул малонил-КоА и циннамиола-КоА под действием халконсинтазы. Ферментативная окислительная циклизация 2'-гидроксиалконов является ключевой реакцией в биосинтезе природных аурунов и флаванонов [106]. Синтетические 2'-гидроксиалконы получают взаимодействием 2-гидроксиацетофенонов с ароматическими альдегидами в присутствии водных растворов щелочей – реакция Клайзена-Шмидта [107, 108].



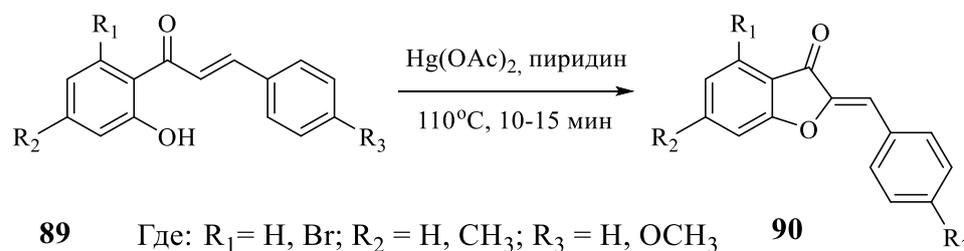
Катализируемая солями переходных металлов окислительная циклизация 2'-гидроксиалконов является надежным методом получения синтетических аурунов. Предполагается, что реакция протекает путем координации соли пере-

ходного металла типа МУ с двойной связью 2'-гидроксиалконов **86**, что делает α -углерод чувствительным к внутримолекулярной электрофильной реакции с 2'-гидроксигруппой с образованием промежуточного соединения **87**, с последующим образованием более термодинамического стабильного изомера **88**.



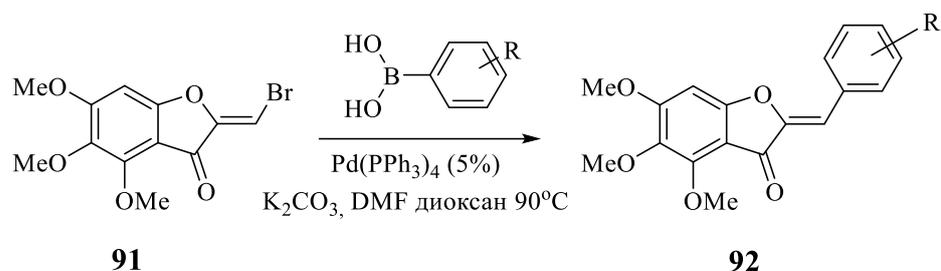
В настоящее время в литературе описано большое количество работ, в которых в качестве катализаторов окислительной циклизации производных 2'-гидроксиалкона в ауруны используют $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ и CuBr_2 .

Так, циклизация 2'-гидроксиалконов **89** в ауруны **90** с высокими выходами осуществляется кипячением раствора халкона в пиридине в присутствии молярного эквивалента $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ [61, 109-112, 113]. Реакция одинаково эффективна как в присутствии ДМСО, так и в присутствии пиридина [114]. Показано, что использование в качестве растворителя уксусной кислоты приводит к смеси аурунов (основных продуктов) и флаванонов [115].

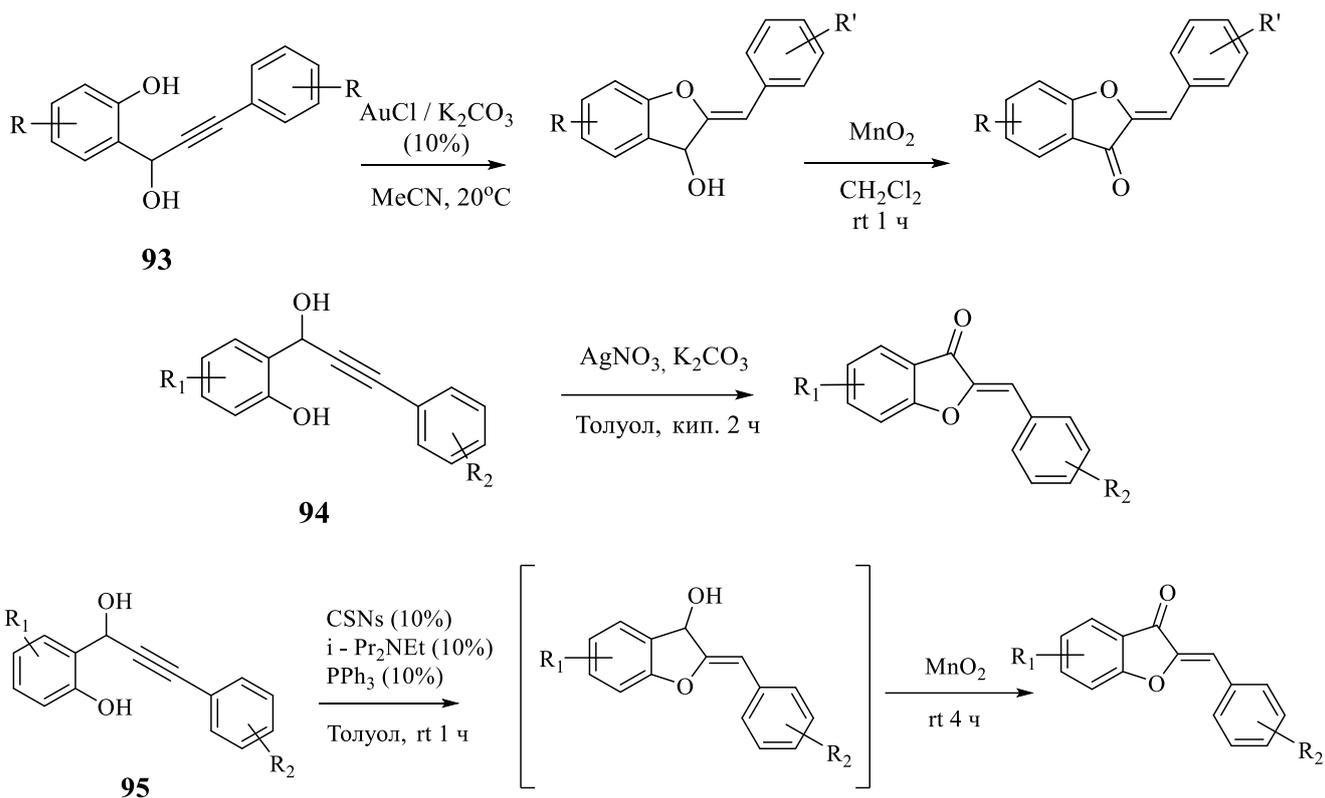


Бромид меди (II) обладает хорошими окислительными свойствами, что позволяет использовать его для окислительной циклизации халконов в целевые ауруны [116]. При использовании ДМСО в качестве растворителя удается достичь высоких выходов (72-80%). Снижение выхода (63-73%) наблюдается при использовании в качестве растворителя смеси ДМФА- H_2O (4:1 об./об.) [117].

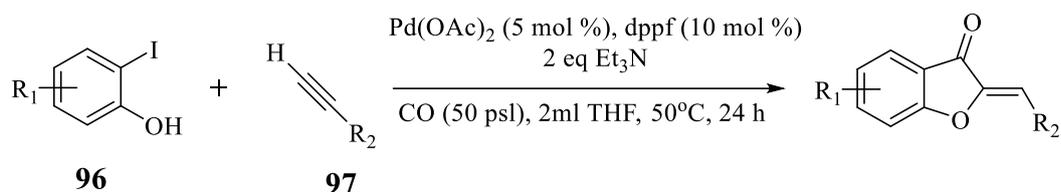
В литературе описан метод получения ауруна **92**, взаимодействием 2-(бромметил)бензофуран-3(2H)-она **91** и фенилбороновой кислоты [118].



Разработан интересный метод синтеза аурунов, основанный на окислительной конденсации различных 2-(3-арил-1-гидроксипроп-2-ин-1-ил)фенолатов **93-95**, которые в свою очередь получают взаимодействием 2 молей арилацетиленидов лития с арилзамещенными салицилальдегидами при низкой температуре в среде ТГФ. В качестве катализаторов окислительной конденсации применяют хлорид золота (I) [119], нитрат серебра [120], наночастицы серебра на углеродном сорбенте [121].



В продолжение указанных работ в литературе описан региоселективный подход к получению аурунов, основанный на Pd-катализируемой циклизации 2-йодфенола **96** с терминальными алкинами **97** [122].



1.3 Биологическая активность ауронов

1.3.1 Противоопухолевая активность

Показано, что ауроны являются перспективными противоопухолевыми агентами, способными проявлять ингибирующую активность в отношении ряда ферментов: циклинзависимых киназ (CDK), тубулина, тирозиназы, АТФ-зависимых белков.

Сильным ингибитором циклинзависимых киназ (группа протеинкиназ, регулирующих цикл деления клетки) является Флавопиридол (Alvocidib[®]), **98**, широко применяющийся в лечении пациентов с острым миелолейкозом [123, 124].

Группой ученых [125, 126] синтезированы ауроны **99-103**, содержащие в своем строении фрагменты Флавопиридола, и показано, что полученные соединения являются более сильными и селективными ингибиторам CDK 1 и 2, чем сам Флавопиридол.

Соединение **104**, содержащее N-бензилпиперазиновый фрагмент, показывает высокую противоопухолевую активность против четырех линий раковых клеток, включая карциному молочной железы, гепатому, ларингокарциному и карциному толстой кишки [127].

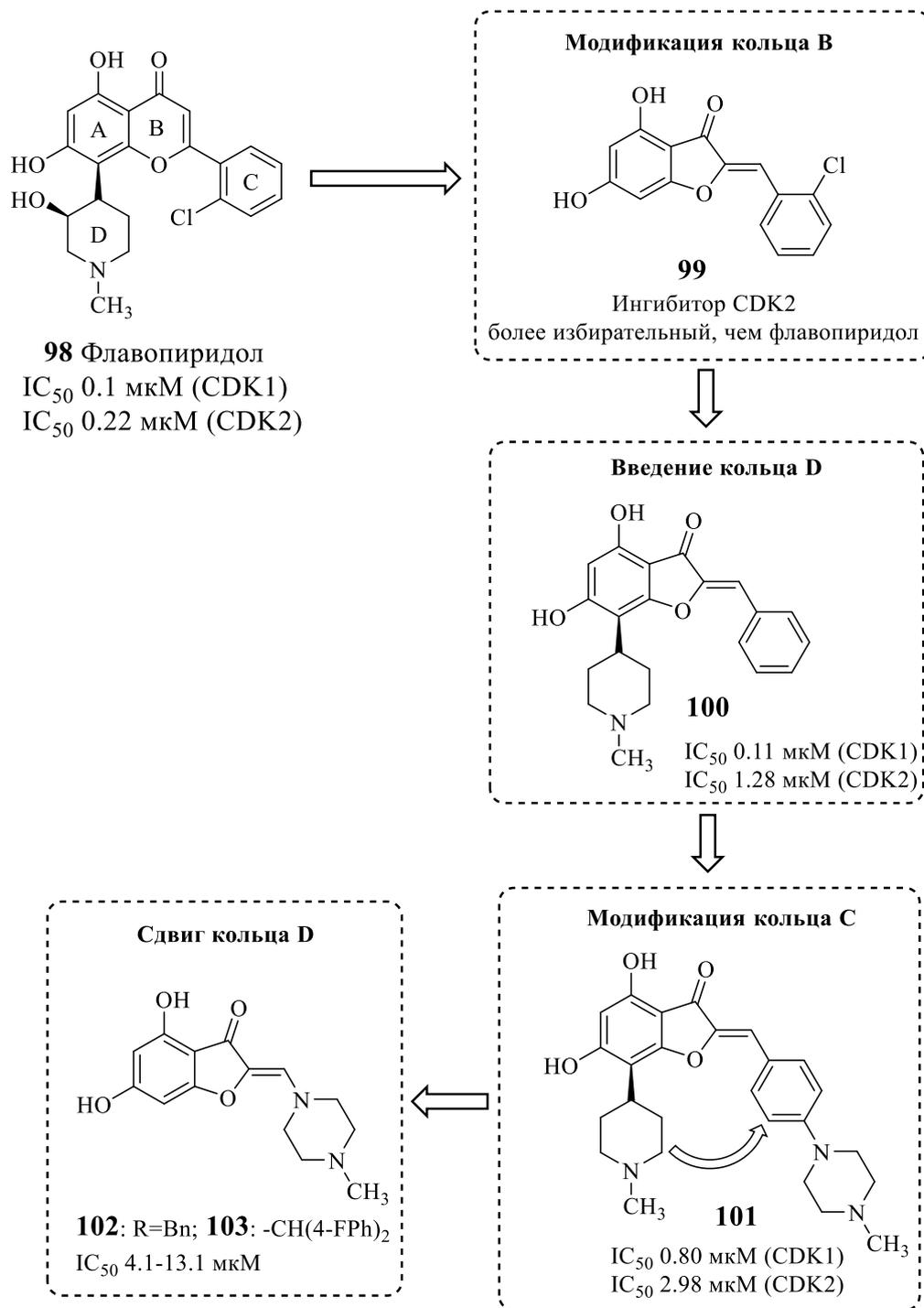
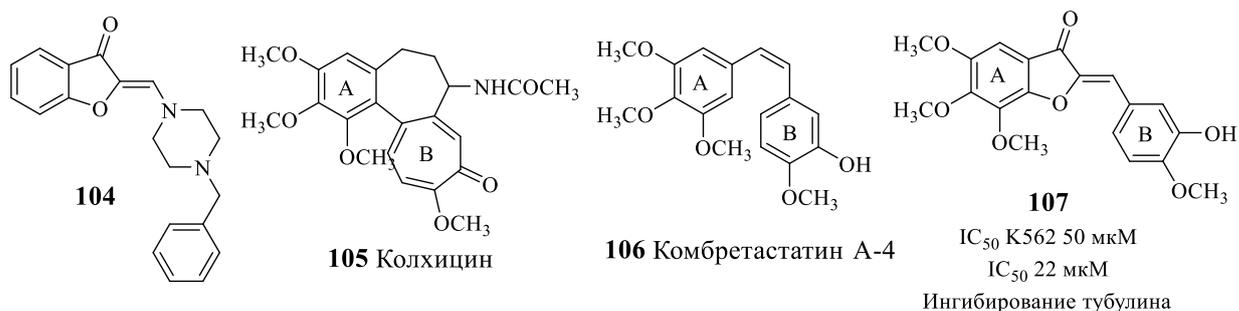


Рисунок 1. Оптимизация структуры ауранов на основе флавопиридола в качестве потенциальных ингибиторов CDK¹

¹ Значение IC_{50} представляет собой концентрацию, которая приводит к 50 % ингибированию роста клеток.

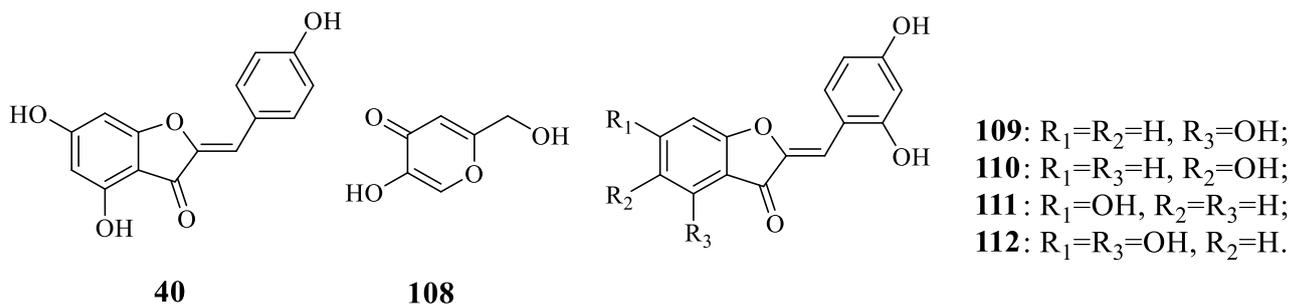


Синтезирована серия ауронов, структурно схожих с Колхицином **105** и Комбретастигином А-4 **106** (известные ингибиторы полимеризации тубулина (белок ответственный за деление клеток)) [128], из которых соединение **107** проявило наибольшую противоопухолевую активность против клеточной линии хронического миелогенного лейкоза человека (K562) [129].

Одним из наиболее выдающихся достижений в лечении рака является получение препаратов группы ингибиторов тирозинкиназы [130]. Этот фермент отвечает за перенос фосфатной группы с АТФ на белок в клетке, таким образом, тирозинкиназы катализируют фосфорилирование остатка тирозина в белке, чем вызывают изменение его функции.

В работе [92] синтезирована серия ауронов, которая исследована в качестве ингибиторов меланоцит-тирозиныазы человека. Выявлено, что *Z*-бензилиденбензофуран-3(2*H*)-он является слабым ингибитором, введение в его молекулу двух или трех гидроксильных групп, предпочтительно в положениях 4,6 и 4', способствует более высокому ингибированию тирозиназы.

Обнаружено, что наибольшую ингибирующую активность (75% при концентрации 0,1 мкМ) проявляет природный 4,6,4'-тригидроксиаурон **40**, превосходящий активность койевой кислоты **108**, которая является одним из лучших ингибиторов тирозиназы, известных к настоящему времени.



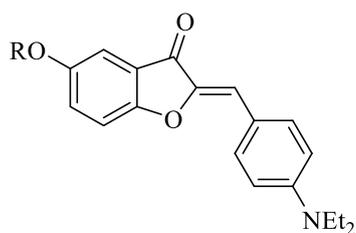
В продолжение этих работ синтезирована новая серия 2',4'-дигидроксиауронон **109-112**, проявивших мощное ингибирующее действие как в отношении грибной, так и бактериальной тирозиназы [131].

В литературе имеются данные по исследованию действия ауринон в отношении сфингозин-киназы, регулирующей синтез биоактивных липидов клеточных мембран, сфингозинов и церамидов. Эти липиды участвуют в процессах клеточной сигнализации, апоптоза и развитии многих заболеваний, включая рак [132]. В экспериментах на животных было показано, что 3',4'-дигидроксиаурон способен влиять на активность сфингозин-киназы и, благодаря этому, подавлять рост опухоли. При обработке в течение 18 суток удавалось достичь 50 % уменьшения размеров опухоли [133].

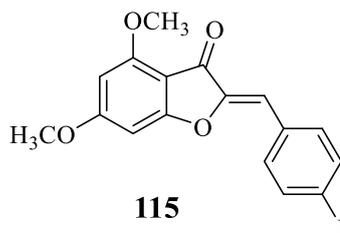
Одной из стратегий терапии роста опухолей является подавление развития их кровеносной системы. В частности, используются агенты, препятствующие росту сосудистого эпителия. Изучена способность серии 4'-замещенных-5-гидроксиауронон к ингибированию деления клеток сосудистого эпителия пупочной вены человека (HUVES). Эти молекулы оказались также ингибиторами роста клеток рака легких и рака молочной железы, но при этом проявляли низкую токсичность к нераковым клеткам. Выявлено, что соединения **113** (IC_{50} против HUVES, MCF-7² и A549³ = 0,25, 1,81 и 1,25 мкМ, соответственно) и **114** (IC_{50} против HUVES, MCF-7 и A549 = 0,23, 2,95 и 1,29 мкМ, соответственно) эффективно ингибируют подвижность эндотелиальных клеток *in vitro* [134]. Соединение **113** проявляет также ингибирующую способность в отношении тирозиназы человека [112].

² MCF-7 - аденокарцинома молочной железы

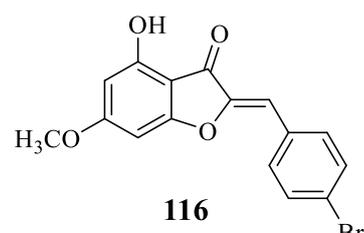
³ A549 – карцинома легкого



113: R= H; **114:** R=COCH₃



115
K_D= 0.54 мкМ



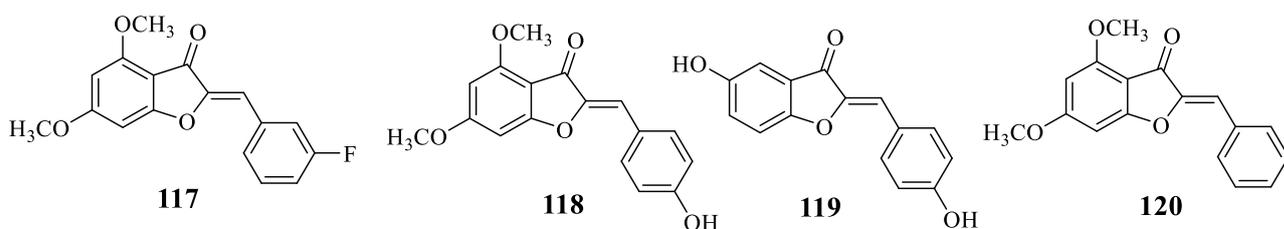
116
K_D= 0.15 мкМ

Среди 4-гидрокси-6-метоксиауронон и 4,6-диметоксиауронон соединения **115** и **116** показали высокую способность связываться с Р-гликопротеином⁴ (K_D - константа диссоциации = 0,15 ± 0,07 мкМ) [126].

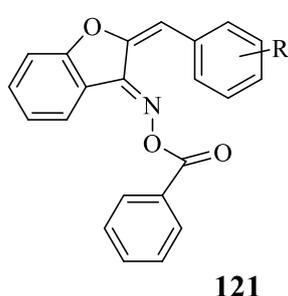
В настоящее время является актуальным изучение роли других представителей семейства ABC-транспортёров, помимо Р-гликопротеина. Было показано, что 4,6,3',4'-, а также 4,6,3',5'-тетраметоксилированные ауронон способны подавлять экспрессию белка лекарственной устойчивости ABCG2. Кроме того, метоксилированные ауронон могут непосредственно взаимодействовать с субстрат-связывающим центром этого белка, повышая АТФ-азную активность и оказывая ингибирующее действие на способность ABCG2 удалять лекарственные вещества из клетки [135]. Так, соединение **117** способно ингибировать отток ABCG2 с низким цитотоксическим эффектом для здоровых клеток [98].

Использование антиоксидантов является одним из механизмов терапии канцерогенеза. Следует отметить, что соединения **118-120** являются хорошими индукторами флавопротеин NAD(P)H-хинон-оксидоредуктазы-1 (NQO1), обеспечивающей клетку различными механизмами защиты от действия реактивных форм кислорода (ROS), способной восстанавливать токсические хиноны. Удаление хинонов обеспечивает стабильность фактора подавления опухолей. Поэтому терапевтические действия, направленные на повышение уровня NQO1 в цитоплазме, часто рассматриваются как эффективные меры терапии рака [97, 136, 137].

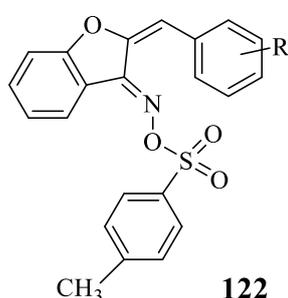
⁴ Р-гликопротеин (белок транспортер ABCB1) – играет важную роль в фармакокинетике лекарственных препаратов. Большое количество Р-гликопротеина приводит к выведению из клеток гидрофобных лекарств, в том числе противоопухолевых препаратов. При совместном применении субстратов Р_{gr} с его ингибиторами концентрация субстратов в плазме крови повышается (за счет более полного всасывания и замедления выведения)



Серия соединений **121a-h** и **122a-h**, исследована на активность против клеточных линий K562 (хроническая миелоидная лейкемия) в условиях *in vivo*. Показано, что соединения, содержащие в структуре метоксигруппы обладают некоторой антилейкемической активностью, введение в молекулу атомов галогенов и нитрогруппы приводит к уничтожению этой активности [138].



121

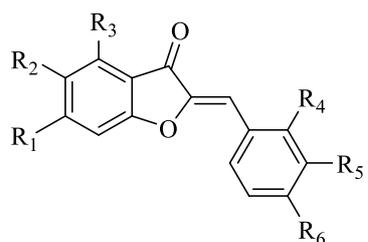


122

121, 122 a-h

a: R = 2-Cl; b: R = 4-Cl; c: R = 4-F;
 d: R = 4-OCH₃; e: R = 3,4-(OCH₃)₂;
 f: R = 2,3,4-(OCH₃)₃; g: R = 2-NO₂;
 h: R = 3-NO₂

Соединения **46, 123-125** ингибируют активность HDAC (гистодацетилазы), приводя к апоптозу раковых клеток, при этом присутствие гидроксильных групп в кольце В оказывает существенное влияние на степень ингибирования [111].



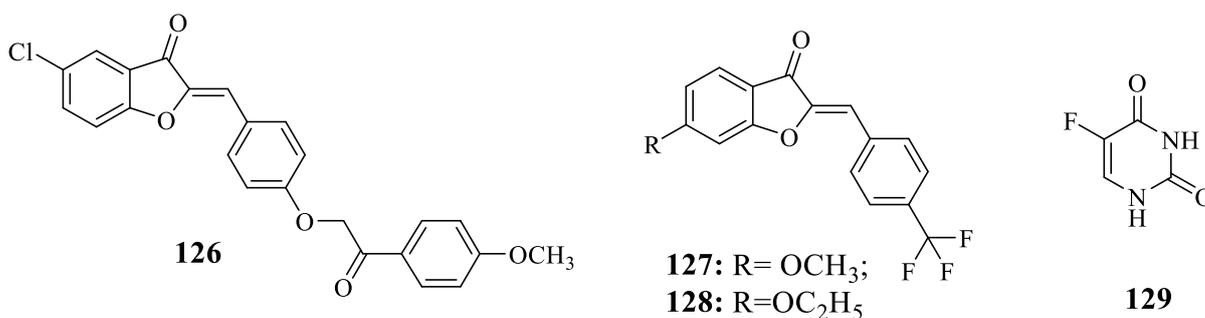
123 R₁=R₂=R₃=R₄=R₅=H, R₆=OH

124 R₁=R₂=R₃=R₄=H, R₅=R₆=OH

125 R₁=R₂=R₃=R₆=H, R₄=R₅=OH

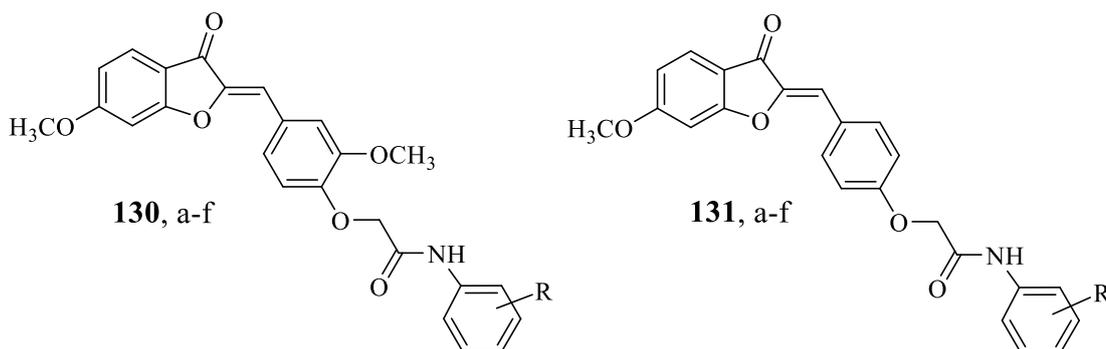
46 R₁=R₃=R₅=R₆=OH, R₂=R₄=H

Производные 2-[4-(2-арил-2-оксоэтокси)арилиден]бензофуран-3-она показали высокую активность против рака яичников, рака молочной железы, рака толстой кишки и лейкемии, установлено, что соединение **126** обладает высокой противоопухолевой активностью по отношению к лейкемии [139].



Соединения **127** и **128**, содержащие метокси- или этокси группы в положении 6, проявляют наибольшую ингибирующую активность по отношению к лейкоцитемии и к оloreктальной карциноме по сравнению с 5-фторурацилом **129**, являющимся стандартным препаратом, используемым при лечении лейкоцитемии (IC₅₀ = 2,59 и 1,65 мкМ, IC₅₀ = 12,92 мкМ, соответственно) [140].

Серия ауранов **130c-f** и **131a-e** проявляет умеренную активность против лейкоза, немелкоклеточного рака легкого, рака толстой кишки, яичников, простаты, молочной железы и почек, меланомы [76].



130, 131 a: R=H; **b**: R=2-OCH₃; **c**: R=4-OCH₃; **d**: R=4-SO₂NH₂; **e**: R= SO₂NHC(NH)NH₂

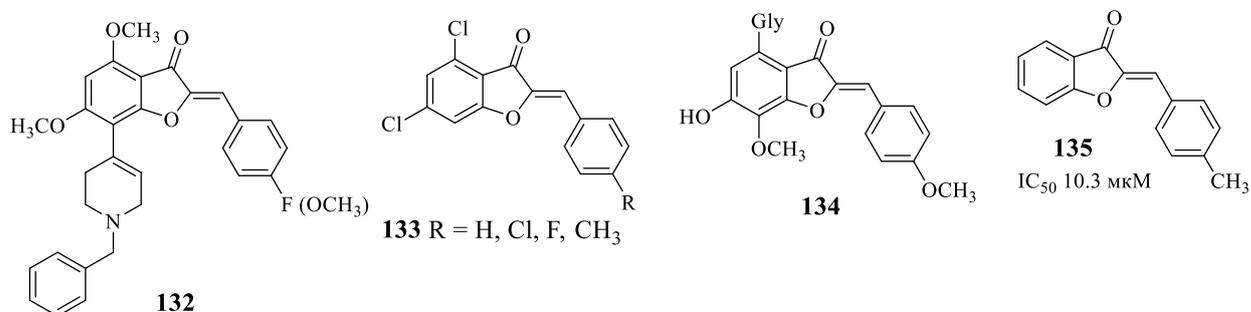
Гетарилпроизводные ауранов **132** демонстрируют высокую противоопухолевую активность в отношении клеточных линий рака молочной железы (MCF-7, T47 D и MDA-MB-231), гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2) и нормальных эпителиальных клеток почки (Vero), по сравнению со стандартным лекарственным средством – доксорубицином [141].

Галогенсодержащие аураны **133** обладают высокой противоопухолевой активностью в отношении клеточных линий K-562 (IC₅₀ 20 мкМ) и MCF-7 (IC₅₀ 23 мкМ) [142].

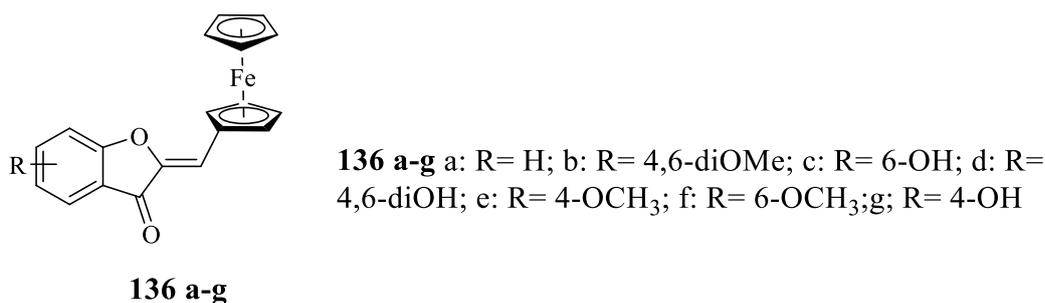
Новый гликозид **134** выделенный из корней растения *Veratrum dahuricum*, проявил умеренную активность в отношении клеточных линий HepG-2, MCF-7

и А-549 (IC₅₀ 121,9, 110,5 и 146,3 мкМ, соответственно) [143].

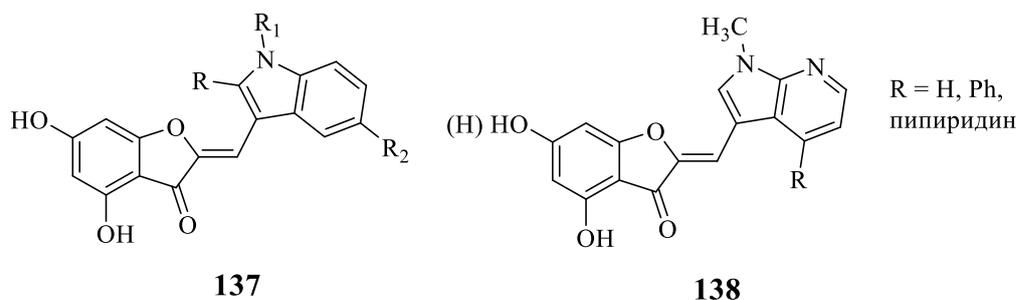
Цитотоксическая активность *in vitro* соединения **135** против двух клеточных линий рака молочной железы (MDA-MB-468 и MCF-7) выше, чем у стандартного препарата 5-фторурацила [144].



С целью разработки противоопухолевых агентов, избирательно действующих против резистентных опухолевых клеток, в работе [145] исследовано 14 ферроценсодержащих аурунов общей формулой **136a-g**. Синтезированные соединения оценивали на предмет их способности индуцировать отток глутатиона (GSH) из опухолевых клеток (ВНК-21 wt, ВНК-21-MRP1), сверхэкспрессирующих MRP1. При тестировании в концентрации 5 – 20 мкМ было обнаружено, что наибольшую активность проявил 4-метоксилированный аурун **136e** (73% оттока GSH при 20 мкМ и 52% при 5 мкМ), что вполне сопоставимо с верапамилом.



Нарушение регуляции фосфатидилинозитол-3-киназ PI3K класса IA, а именно p110α (PI3K-α), приводит к повышению уровня PIP3 и последующей активации Akt, что в конечном итоге способствует росту, выживанию, пролиферации, усиленной миграции и адгезии в раковых клетках. Кроме того, дерегуляция PI3K-α участвует в четверти случаев рака груди на всех стадиях. Таким образом, поиск соединений способных воздействовать на PI3K-α мишень заложена в концепцию создания новых противораковых препаратов.



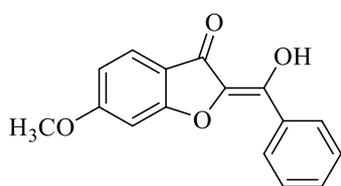
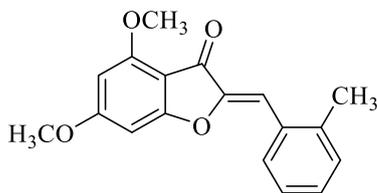
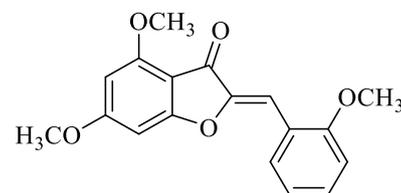
Показано, что бензофуран-3-ониндолы общей формулы **137** проявляют наномолярную активность против p110a (PI3K- α) и высокую селективность по сравнению с p110 γ (PI3K- γ), а также регулируемую селективностью по отношению к мишени рапамицина (mTOR) [146, 147]. Так же обнаружено, что 2-(4-замещенные пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метилден-4-гидроксибензофуран-3(2H)-оны общей формулой **138** являются мощными и селективными АТФ-конкурентными ингибиторами мишени рапамицина (mTOR) [72].

Синтезирован набор новых полиоксо-2-бензил-2,3-дигидробензофуранов и родственных им соединений, включая 2-бензилбензофуран-3(2H)-оны и 2-бензилбензофураны. Их антипролиферативная активность оценивалась в отношении клеточных линий рака желудка человека (SGC-7901), фибросаркомы человека (HT-1080) и эпидермоидной карциномы полости рта человека (KB) *in vitro*. Предварительные результаты показали, что некоторые полиоксо-2-бензил-2,3-дигидробензофураны и их родственные соединения обладают значительной активностью, сопоставимой с активностью цисплатина [148].

1.3.2 Антипаразитарная активность

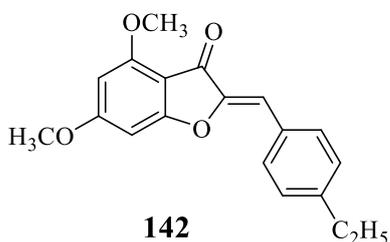
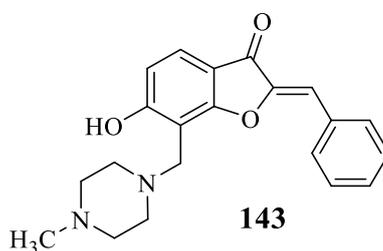
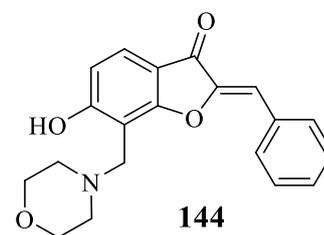
Способность ауранов защищать от возбудителей лейшманиоза и малярии была обнаружена в конце 90-х – начале 2000-х гг. В ходе изучения противопаразитарной активности ауранов относительно лейшманий Кайзер и Кидерлен установили, что активность ауранов зависит от их липофильности, точнее от количества гидроксильных групп в их структуре. С увеличением липофильности (снижение количества гидроксильных групп) ауранов их активность увеличивается. Так соединение **139** показало самую высокую антипаразитарную активность относительно структурных аналогов [149].

Соединения **140** и **141**, имеющие метильную или метоксигруппу в положении 2', проявили высокую активность в отношении внутриклеточной формы *Leishmania infantum* ($IC_{50} = 1,3$ и $1,6$ мкМ, соответственно), сравнимую с активностью эталонного лекарственного средства амфотерицина В ($IC_{50} = 1,2$ мкМ) [150].

**139****140****141**

Антипаразитарная активность ауронов может объясняться ингибированием митохондриального фермента фумарат-редуктазы, необходимого для обеспечения анаэробного метаболизма [151]. Ауроны способны снижать активность этого фермента более чем на 90 %, тогда как халконы снижали активность только на 46,6 % [152].

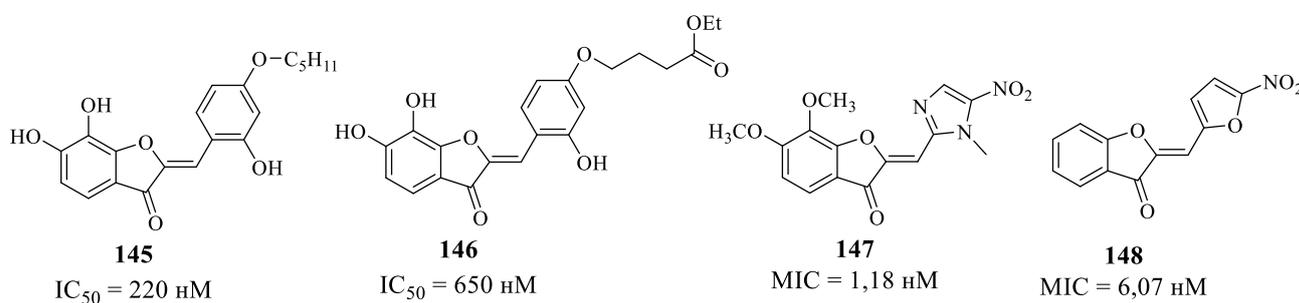
Установлено, что наличие метоксигрупп в положениях 4 и 6 увеличивает противомаларийную активность (за счет нарушения эритроцитарной стадии развития малярийного плазмодия), как показано на примере соединения **142** [153]. Гетероциклические производные ауронов **143** и **144** проявили хорошую активность в отношении штамма *Plasmodium falciparum*, устойчивого к хлорохину [154].

**142****143****144**

1.3.3 Антибактериальная активность

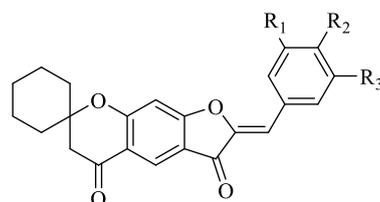
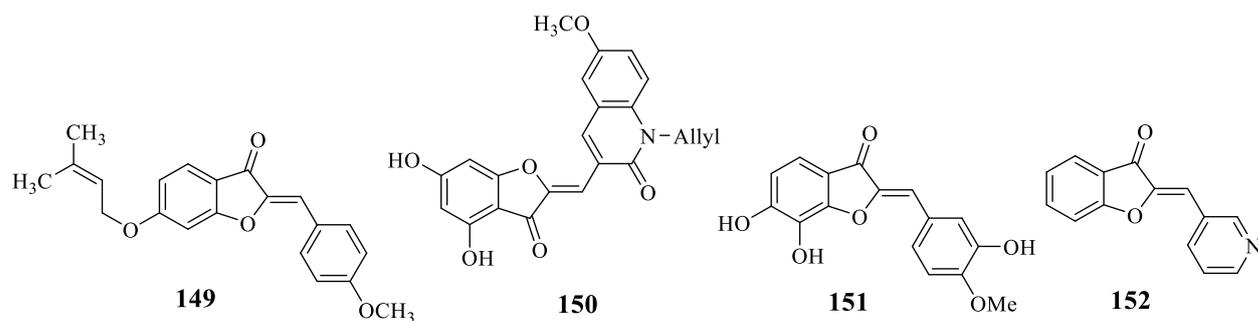
Производные ауронов обладают выраженной противомикробной активностью. Например, 6,7-дигидроксиауроны действуют на хоризмат-синтазу – фермент, участвующий в шикиматном пути синтеза незаменимых ароматиче-

ских аминокислот у растений, грибов и бактерий, но отсутствующий у животных, что делает компоненты этого пути удобными мишенями в создании нетоксичных для человека антибиотиков. Присутствие в молекуле гидроксильной группы в положении 2' и эфирной связи в положении 4' (соединения **145**, **146**) позволяет получать ингибиторы хоризмат-синтазы *Streptococcus pneumoniae* с активностью $IC_{50} < 1$ мкМ [155]. Было показано, что замена в ауроне кольца В на имидазольную или фурановую группы (соединения **147**, **148**) позволяет получать мощные ингибиторы роста *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*.



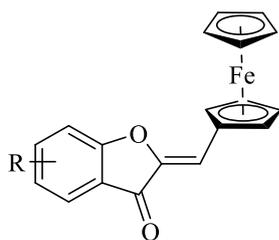
Соединение **149** с 4'-метоксигруппой проявляет высокую антибактериальную активность против грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* [156]; соединения **122a-h** характеризуются высокой зоной ингибирования *Bacillus subtilis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* в растворе ДМСО в концентрации 100 мг/мл, по сравнению со стандартным препаратом ципрофлоксацином в концентрации 25 мг/мл [138]; соединение **150** (MIC = 12,5 мкг/мл) проявляет высокую антибактериальную активность в отношении *S. aureus* по сравнению с ампициллином, хлорамфениколом и ципрофлоксацином (MIC = 250, 50 и 50 мкг/мл, соответственно) [59].

Несколько работ посвящены оценке фунгицидной активности. Так 6,7-дигидроксиаурон **151** и гетероциклическое соединение **152** показали значения IC_{50} ниже 20 мкМ для трех видов дрожжеподобных грибов *Candida spp.*[81].

**153 a-g:**

- a: $R_1=R_2=R_3=H$;
 b: $R_1=R_3=H, R_2=F$;
 c: $R_1=R_3=H, R_2=Cl$;
 d: $R_1=R_3=H, R_2=Br$;
 e: $R_1=R_3=H, R_2=CH_3$;
 f: $R_1=R_3=H, R_2=OCH_3$;
 g: $R_1=H, R_2=R_3=OCH_3$.

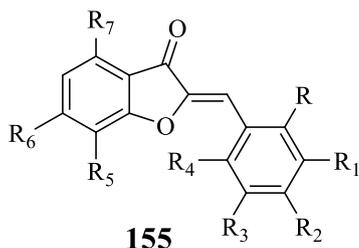
Спирохроманон-ауруны **153a-g**, показали высокую активность против грамположительных бактерий *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* и штаммов грибов *Aspergillus flavus* и *Fusarium oxysporum* [157].

**154 a-j**

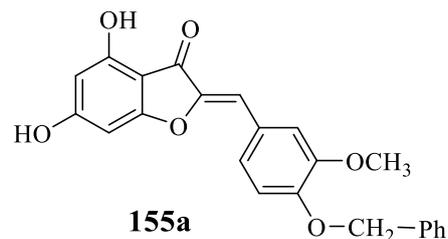
- 154 a-j:** a: $R=H$; b: $R=5-Cl$; c: $R=5-Br$; d: $R=5,7-diF$;
 e: $R=5,7-diCl$; f: $R=5,7-diBr$; g: $R=6-OMe$;
 h: $R=5-OMe$; i: $R=4-OMe$; j: $R=4,6-diOMe$

Серия из десяти аурунов **154a-j** в которых кольцо C заменено на кольцо ферроцена были протестированы против двух антибиотик-чувствительных бактериальных штаммов *E. coli* (ATCC 25922) и *S. aureus* (ATCC 25923), и двух антибиотик-резистентных штаммов *S. aureus* (SA-1199B) и *S. epidermidis* (IPF896). Ауруны **154a** и **154g-j** показали ингибирующее действие на все изученные штаммы при минимальных ингибирующих концентрациях в диапазоне от 2 до 32 мг/л. Замена ферроценового кольца на фенильный приводит к резкому уменьшению антибактериальной активности. Наиболее активные соединения **154g**, **154i** и **154j** показали бактерицидный эффект по результатам анализов Time-kill. Соединения **154a** и **154g-j** в условиях *in vitro* проявили активность против неопухолевых клеток легких человека (MRC-5) и клеток рака молочной железы (MDA-MB-231), со значениями IC_{50} в низком микромолярном диапа-

зоне, что свидетельствует о неспецифической токсичности [158].



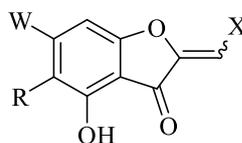
Где: R = H, OH, OCH₃, CH₃; R₂ = H, OH, Alk, OCH₃, F, COOH, OBn, N-MePpz; R₃, R₅ = H, OH; R₄ = H, OCH₃; R₁, R₆, R₇ = H, OH, OCH₃



MIC = 3,9 – 250 μM

Серия аурунов общей формулы **155** были испытаны в отношении метициллин-устойчивых штаммов *S. aureus* (MRSA) и *P. aeruginosa*. Обнаружено, что соединение **155a** показало низкую цитотоксичность и избирательное ингибирование всех 12 грамположительных бактерий и двух видов грамотрицательных штаммов (*H. pylori* и *V. Alginolyticus*) с превосходными значениями терапевтического индекса. Высокая антибактериальная активность предположительно связана с изменениями проницаемости бактериальной мембраны. В целом, проведенное исследование показало перспективность использования аурунового каркаса для разработки новых сильнодействующих и селективных антибактериальных агентов [159].

В патенте [160] синтезирована серия аурунов общей формулой **156** активных в отношении *Candida albicans*.



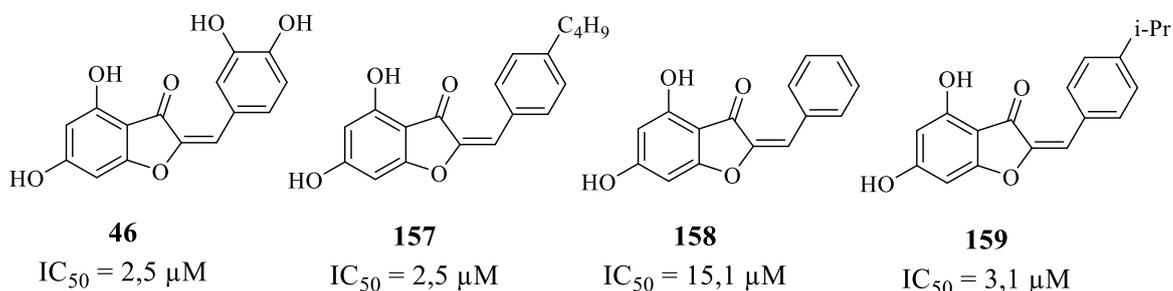
W = H, OH, Br, Cl, I, NH₂, SH, NO₂, CN, алкокси C₁₋₄; R = H, алкил C₃₋₁₈, арил, алкенил C₃₋₁₈, арил C₆₋₁₈; X = алкил C₃₋₁₅; алкенил C₃₋₁₈, циклоалкил C₃₋₁₅, циклоалкенил C₄₋₁₅

1.3.4 Противовирусная активность

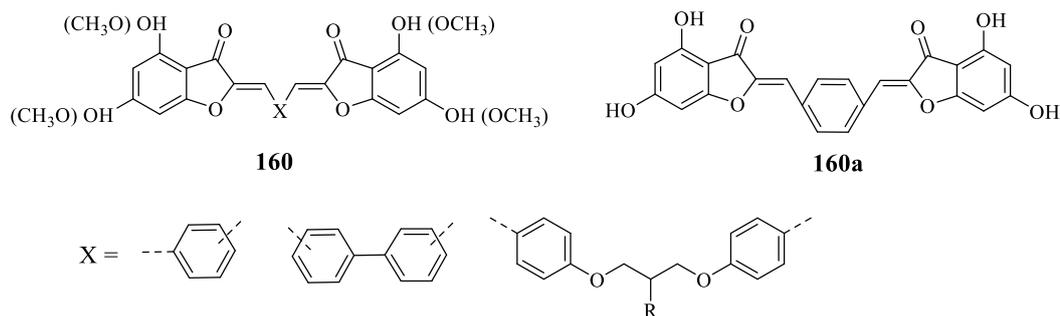
Изучая активность ряда аурунов, ученые установили, что наличие OH-группы в положении 6 или 4' увеличивает эффект ингибирования нейраминидазы вируса гриппа – одного из главных белковых компонентов оболочки вирус-

ной частицы, ответственного за проникновение частиц вируса в респираторный тракт, а также за высвобождение созревших вирусных частиц из инфицированных клеток, что способствует распространению инфекции. Благодаря этому, нейраминидаза является наиболее исследованной мишенью для создания анти-вирусных лекарственных препаратов [161]. Экспериментально установлено, что сульфуретин **5** ($IC_{50} = 30\text{--}50$ мкМ) и гиспидол **1** ($IC_{50} = 22$ мкМ) проявляют большую активность в отношении вирусов гриппа А и В, чем флавоны, флавононы, флавонолы или изофлавоны [162].

Соединения, содержащие объемные или липофильные заместители, в положении 4', в микромолярных концентрациях показывали повышенную ингибирующую активность в отношении РНК-зависимых РНК-полимераз (NS5B, RdRp) – ключевых ферментов, участвующих в репликации вируса гепатита С (HCV), что позволяет судить об их высокой противовирусной активности (соединения **46**, **157-159**) [66].

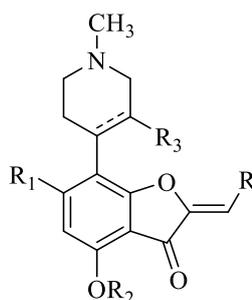


В продолжении вышеописанной работы авторы синтезировали 14 новых бис-ауронон, содержащих линкерные фрагменты, общей формулой **160**, и исследованных в качестве ингибиторов RdRp HCV с помощью анализа *in vitro*. Наиболее активный ингибитор **160a**, проявил высокую ингибирующую активность ($IC_{50} = 1,3$ мкМ) [163].



1.3.5 Прочие виды биологической активности

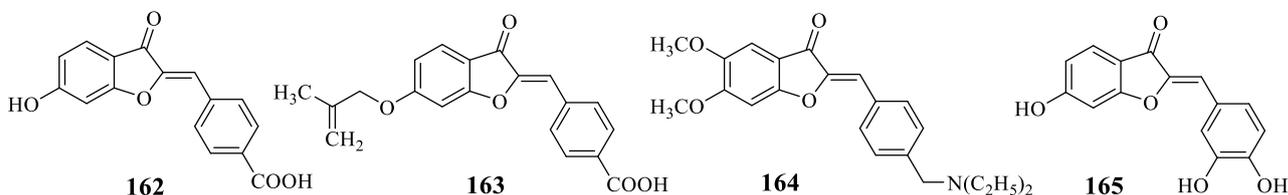
Ауруны известны своей противотуберкулезной активностью. Для соединений общей формулой **161** в условиях *in vitro* МИК против H₃₇Rv *Mycobacterium tuberculosis* находится в диапазоне 1 – 64 мг/мл, некоторые протестированные соединения проявили высокую МИК в диапазоне 1 – 8 мг/мл (МИК рифампицина 0,06 мг/мл) [164].



161

R = замещенный и не замещенный фенил, тиофенил, пиразинил, морфолил, пиперидил, пиридил, тиазолил, тиазенил, пиримидинил, пиридазинил, оксазалил, бензофуранил, имидазолил, тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензоксазолил; R₁= H, OH, алкокси; R₂=H, CF₃, алкил;

Согласно результатам проведенных исследований, ауруны, содержащие карбоксильную группу в положении 4', оказались эффективными препаратами для лечения подагры. Соединение **162** (IC₅₀= 46 нм) оказалось более активным по сравнению с эталонным лекарственным средством – Фебуксостатом (IC₅₀ = 10 нм) [165]. Сравнение соединений **162** и **163** показало, что природа заместителя в положении 6 не оказывает существенного влияния на степень активности.

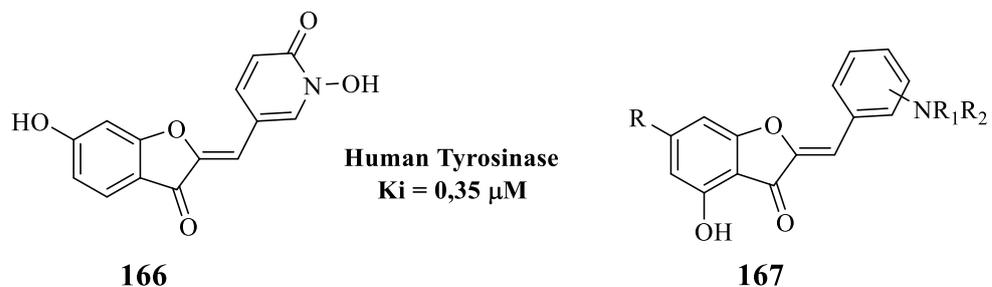


Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChE) по-прежнему являются основным и наиболее развитым классом препаратов, одобренных для терапии болезни Альцгеймера. В ряде работ [166-168] показано, что соединения **164** и **165** могут использоваться в качестве высокоактивных и селективных ингибиторов AChE и CDK5.

В народной медицине Азии используется экстракт древесины ствола лакового дерева (*Rhus verniciflua*) для лечения онкологических заболеваний. Было обнаружено, что содержащийся в этом растении сульфуретин ингибирует экспрессию синтазы окиси азота, циклооксигеназы-2, противовоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β и простагландина E2. Среди присутствующих в этом растении ауранов наибольшую активность в снижении количества окиси азота (IC50 = 9,3 мкМ) и простагландина E2 (IC50 = 1,6 мкМ) проявлял 6-О-метилсульфуретин [169].

Обнаружено, что некоторые природные аураны (ауреусидин, сульфуретин, 4,6,4'-тригидроксиаурон) являются наиболее мощными природными ингибиторами фермента йодотиронин-дейодиназы, избыточная экспрессия которого приводит к сверхпродукции гормонов щитовидной железы трийодтиронина и тироксина, вызывая гипертиреоз (базедова болезнь). Показано, что введение в молекулу 4,6,4'-тригидроксиаурана в 3' положение атома йода приводит к получению соединения способного конкурировать с тироксином, и благодаря этому ингибировать фермент (IC50 = 0,5 мкМ). Предполагается, что молекула аурана, содержащая гидроксильные группы в положении 4 и 4', может ошибочно распознаваться ферментом как молекула гормона [170].

Сульфуретин, выделенный из растения *Rhus verniciflua* является активным ингибитором альдозоредуктазы (фермента, участвующего в восстановлении глюкозы до сорбитола), что является одной из причин развития диабета. Активность сульфуретина сравнима с лекарственным агентом эпалрестатом [171].



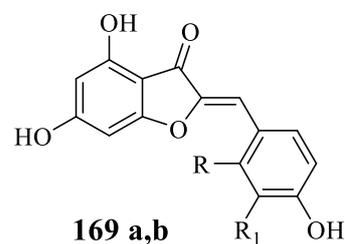
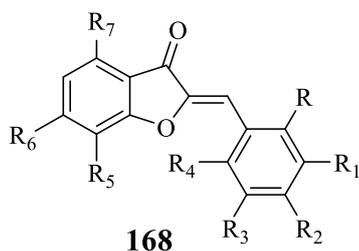
С целью разработки эффективных и селективных ингибиторов тирозиназы человека в работе [172] исследована серия ауранов, у которых В-кольцо бы-

ло заменено на 2-гидроксипиридин-N-оксид (НОРНО). Было обнаружено, что каркас аурона играет решающую роль, поскольку фрагмент НОРНО сам по себе обеспечивает очень умеренную активность в отношении тирозиназы человека. Кроме того, активность *in vitro* была подтверждена путем измерения способности соединений подавлять меланогенез в лизатах клеток меланомы и целых клетках. Проведенное исследование показало, что 6-гидроксиаурон **166**, содержащий фрагмент НОРНО, на сегодняшний день является наиболее эффективным ингибитором изолированной тирозиназы человека. Благодаря низкой токсичности и высокой ингибирующей активности, он может стать важной вехой на пути к новым ценным агентам в дерматокосметике.

В работе [173] описаны способы получения и биологическая активность новых 4-гидроксиауранов общей формулой **167** ($R = \text{OH}, \text{OCH}_3, \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{Cl}; \text{NR}_1\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{морфолин}, \text{пиперидин} \text{ или } \text{N-метилпиперазин}$). Показано, что синтезированные соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут рассматриваться как перспективные лекарственные средства для лечения и/или предотвращения заболеваний, связанных с нейродегенерацией: сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, прогрессирующий боковой амиотрофический склероз, невропатическая боль, глаукома и другие нейродегенеративные заболевания.

Тау-белок — протеин, который чаще всего встречается в нейронах центральной нервной системы в виде нейрофибрилярных клубков (результат склеивания белковых ассоциатов). Доказано, что эти клубки присутствуют в клетках мозга у всех страдающих болезнью Альцгеймера, приводя к гибели нейронов. При этом, чем сильнее деменция, тем больше обнаруживается скоплений тау-белка. В работе [174] в условиях *in vitro* изучена серия гидроксильрованных ауранов **168** против фибрилляции гексапептида АсРНФ6 (белок способный подвергаться эффективной фибрилляции *in vitro* с образованием поперечной β -листовой структуры и парных спиральных филаментов (РНФ), аналогичных таковым у патологического полноразмерного тау-белка). Показано, что изученные аураны способны эффективно взаимодействовать с АсРНФ6. В част-

ности, аурон **169a** ($R = H$; $R_1 = OH$) по данным АСМ проявил полное ингибирование образования волокон, при соотношении пептид/ингибитор 1:1 (эффект аналогичен мирицетину – природный флавоноид, применяемый для предотвращения удлинения тау-волокон *in vitro*). Более того, соединение **168b** ($R = OH$; $R_1 = H$), проявило себя как химический зонд волокон, а не как ингибитор. Приведенные результаты по мнению авторов доказывают, что ауруны представляются перспективными соединениями, препятствующими агрегации тау-белка как для лечения, так и для диагностики болезни Альцгеймера.



Где: $R = H, F, Cl, OH, OCH_3, CH_3$; $R_2 = H, OH, F, Cl, COOH, t-Bu, OCH_3, CH_3$; $R_3, R_5 = H, OH$; $R_4 = H, OCH_3$; $R_1, R_6, R_7 = H, OH, OCH_3$

Таким образом, на основании выполненного анализа литературных источников можно сделать следующие выводы:

- 2-бензилиденбензофуран-3(2*H*)-оны (ауруны) являются малоизученными вторичными метаболитами природных соединений, относящиеся к семейству флавоноидов, чаще всего встречающиеся в различных растениях, где выполняют роль цветообразующих пигментов;

- в литературе описано достаточно большое количество различных способов получения аурунов. Наиболее универсальным методом является альдольно-кетоновая конденсация бензофуран-3(2*H*)-онов с различными полифункциональными ароматическими или гетероароматическими альдегидами.

- вследствие ряда уникальных особенностей химической структуры, ауруны обладают широким спектром биологической активности: протиопухолевым, антибактериальным, антиоксидантным, антипротозойным действием. В настоящее время данный ряд соединений продолжает активно изучаться.

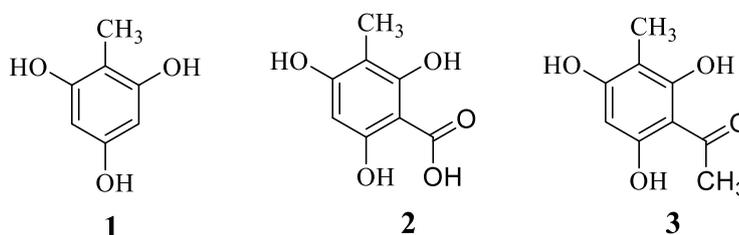
- из анализа приведённого материала по биологической активности ауру-

нов очевидно, что строение структурных фрагментов, входящих в состав как кольца А, так и В существенно влияют на характер и уровень проявляемой соединением активности. В связи с этим, разработка методов получения и синтез новых ауринов, на основе неиспользовавшегося ранее для этих целей и доступного в настоящее время ТГТ представляется интересным и перспективным направлением.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Синтез бензофуран-3(2*H*)-онов на основе 2,4,6-тригидрокситолуола и его производных

Развивая фундаментальные и прикладные исследования по изучению химического потенциала 2,4,6-тригидрокситолуола (ТГТ) **1** и его некоторых функциональных производных: 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойная кислота **2** и 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенон **3**, мы провели цикл работ по получению на их основе ряда неописанных ранее бензофуран-3(2*H*)-онов, которые как было уже описано в литературном обзоре являются универсальными прекурсорами, в частности в синтезе (*Z*)-2-бензилиденбензофуран-3(2*H*)-онов (ауронон).



2,4,6-Тригидрокси-3-метилбензойная кислота **2** впервые была получена на кафедре органической химии РГУ им А.Н. Косыгина и показала свою перспективность в качестве прекурсора в синтезе 5,7-дигидрокси-6-карбокси-2*H*-1-бензопиран-2-онов [176].

Ранее синтез кислоты **2** осуществляли действием на ТГТ **1** гидрокарбоната натрия, в течение двух часов при температуре 40°C и соотношении реагентов МФГ ÷ NaHCO₃ = 1÷5. Выход 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты **2** в описанных условиях составляет 70-72%.

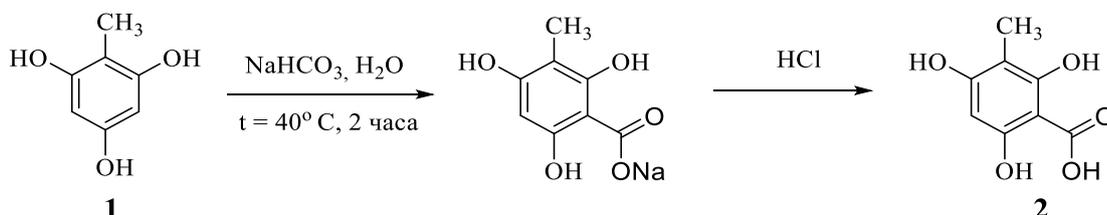


Схема 1

Ранее было также показано, что варьированием температуры и соотношения гидрокарбоната по отношению к ТГТ, выход целевого продукта увеличить

не удастся.

В настоящей работе впервые показано, что замена гидрокарбоната натрия на гидрокарбонат калия и увеличение времени реакции до трех часов позволяет повысить выход кислоты до 80% (контроль хода реакции по ВЭЖХ-МС). Однако даже в таких условиях полной конверсии ТГТ в кислоту **2** добиться не удалось. Извлечение непрореагировавшего ТГТ проводилось путем экстракции этилацетатом фильтрата, остающегося после отделения целевой кислоты. Выделенный таким образом ТГТ можно повторно использовать в синтезе без дополнительной очистки.

2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенон **3** был синтезирован по описанной в литературе методике, действием на ТГТ **1** ацетил хлорида в среде хлористого метилена и нитрометана в присутствии хлорида алюминия с выходом 72 % (схема 2).

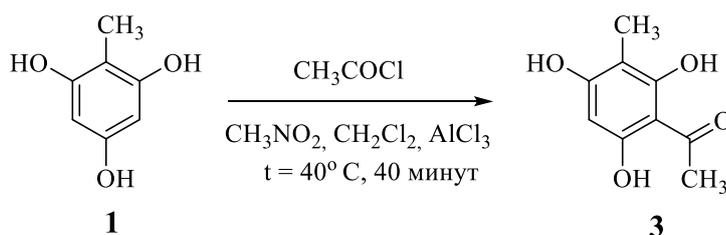
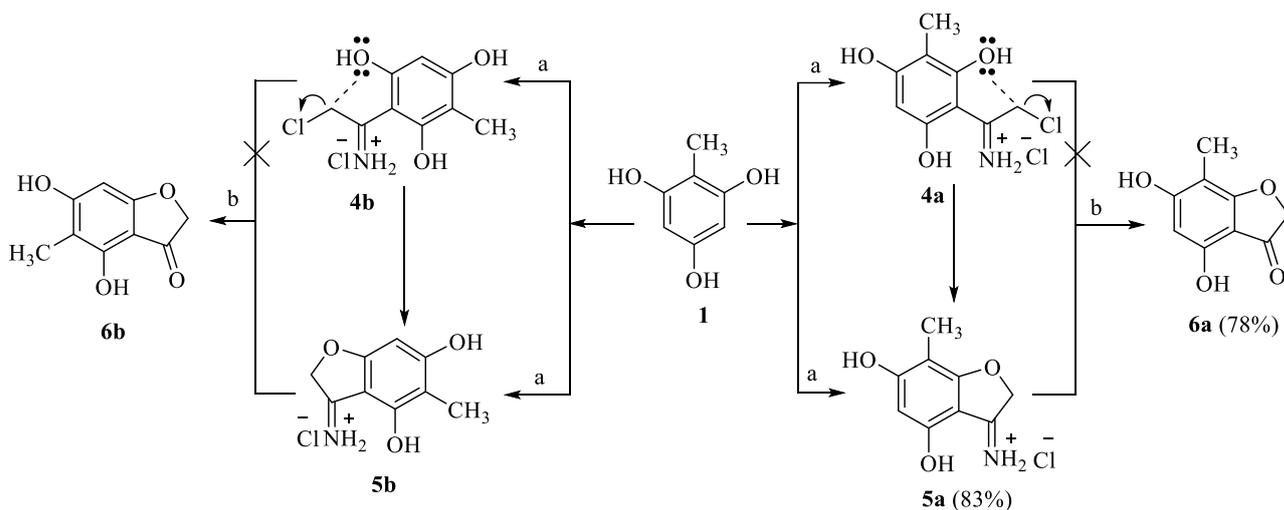


Схема 2

Как известно из литературы, бензофуран-3(2*H*)-оны получают реакцией Губена-Гёша, которая заключается в ацилировании фенолов хлорацетонитрилом (в присутствии кислот Льюиса), с последующей кислотнo-катализируемой циклизацией промежуточно-образующегося α-хлорацетофенона (см. раздел 1.2).

В настоящей работе впервые установлено, что ацилирование ТГТ **1** хлорацетонитрилом в присутствии безводного хлорида цинка в кислой среде при комнатной температуре первоначально приводит к образованию в качестве интермедиата циклического кетимина **5a** последующий гидролиз, которого дает 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-он **6a** (схема 3).



a: 1. ClCH_2CN , ZnCl_2 , HCl , Et_2O , 0°C , 4 ч 2. 25°C , 48 ч;

b: H_2O , 100°C , 6 ч

Схема 3

Нами впервые был выделен и охарактеризован интермедиат **5a**. В масс-спектре присутствует пик молекулярного иона с m/z 180.065 $[\text{M}]^+$, а также пики фрагментных ионов 163.038 $[\text{M}-\text{NH}_3]^+$ и 135,044 $[\text{M}-\text{NH}_3^+-\text{CO}]^+$, что отвечает процессу распада, представленному на схеме 4.

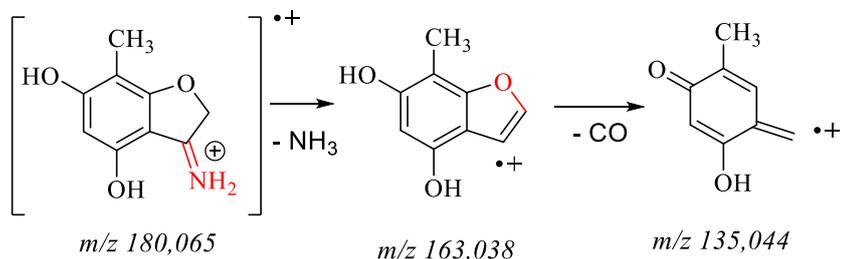
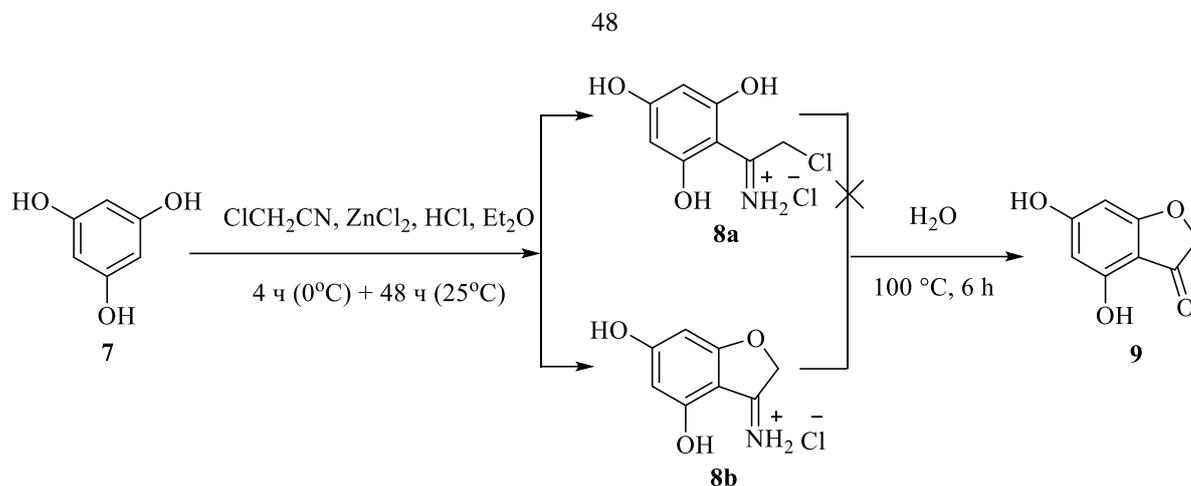


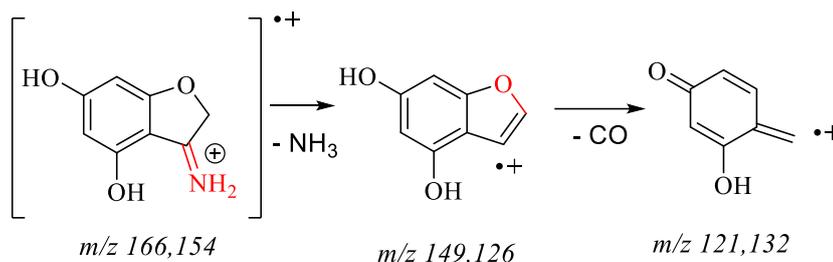
Схема 4

В большинстве литературных источников авторами постулируется факт, что ацилирование флороглюцина **7** хлорацетонитрилом в присутствии безводного хлорида цинка в кислой среде при комнатной температуре приводит к образованию линейного кетимина **8a**, который в условиях гидролиза циклизуется до 4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-она **9** [177-181].

Нами впервые показано, что реакция флороглюцина **7** с хлорацетонитрилом в присутствии безводного хлорида цинка в кислой среде при комнатной температуре, как и в случае ТГТ протекает также через стадию образования циклического кетимина **8b** (схема 5).



В масс-спектре выделенного интермедиата **8b**, присутствует пик молекулярного иона с m/z 166.154 $[M]^+$, а также пики фрагментных ионов 149.126 $[M-NH_3^+]^+$ и 121,132 $[M-NH_3^+-CO]^+$, что отвечает процессу распада, представленному на схеме 6.



Важно отметить, что взаимодействие ТГТ **1** с хлорацетонитрилом возможно по альтернативным направлениям с образованием соединений **6a** и/или **6b**.

Выбор в пользу структуры **6a** сделан нами на основании спектральных исследований (*Z*)-2-бензилиден-4,6-диметокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она **14** (см. раздел 2.2.).

В спектре ЯМР 1H продукта **6a** наблюдается 5 сигналов (рисунок 2). Синглеты при δH 1.88 и 6.03 м.д. отнесены к протонам CH_3 и H-6 соответственно. Сигнал протонов метиленовой группы проявляется в виде узкого синглета в сильном поле при δ 4.55 м.д. Два синглета при δH 10.25, 10.50 м.д. отнесены к протонам гидроксигрупп бензольного кольца.

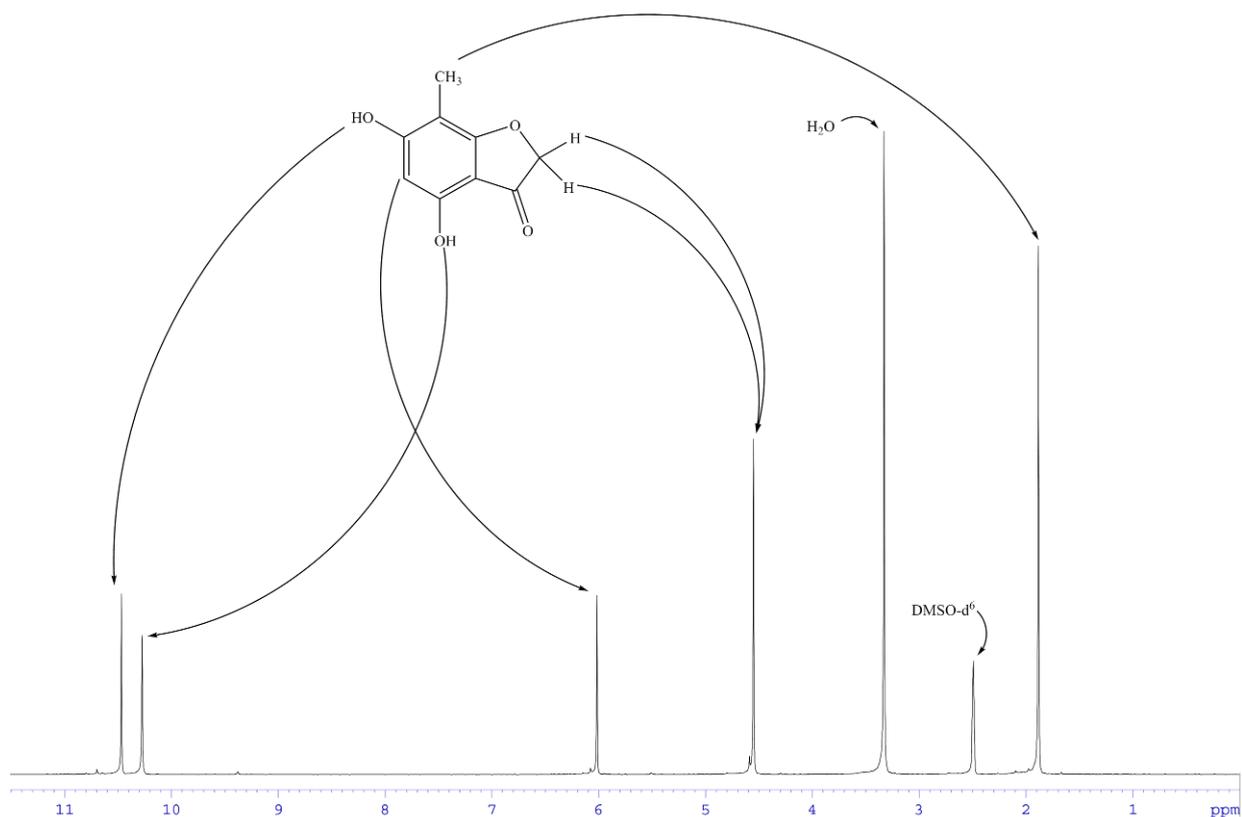


Рисунок 2. Спектр ЯМР ^1H 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-он **6a**

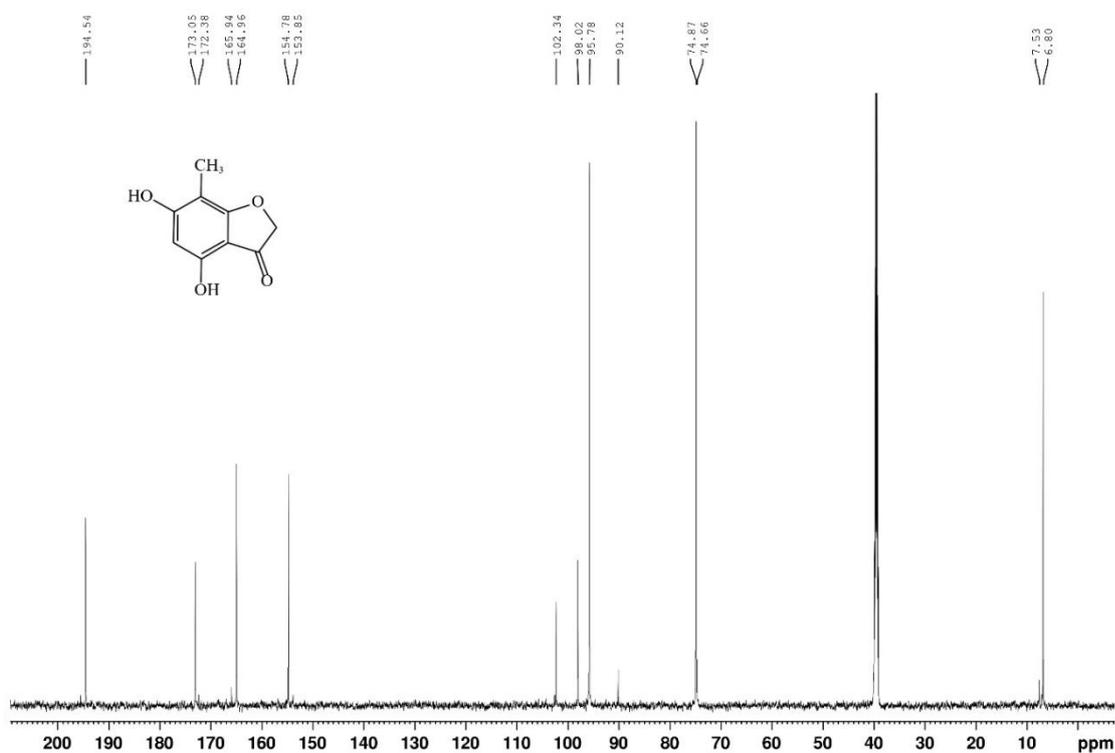


Рисунок 3. Спектр ЯМР ^{13}C 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-он **6a**

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **6a** фиксируется 9 сигналов неэквивалентных атомов углерода (рисунок 3). В наиболее сильном поле находится сигнал CH_3 группы (δC 6.8 м.д.). Сигнал незамещенного атома углерода ароматического кольца C-5 фиксируются при δC 95.8 м.д. Сигнал метиленового атома углерода C-2 наблюдаются при δC 74,9 м.д. Сигналы пяти атомов углерода ароматических колец фиксируются при δC 98.0 м.д., 102.3 м.д., 154.8 м.д., 165.0 м.д., 173.1 м.д. В наиболее слабом поле расположен сигнал при δC 194.5 м.д., который соответствует атому углерода $\text{C}=\text{O}$ связи.

Для объяснения региоселективности протекания реакции образования **6a** из ТГТ **1** были рассчитаны относительные энтальпии (ΔH) и энергии Гиббса (ΔG) всех реагентов в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP в валентно-расщепленном базисе 6-311+G(d) для газовой фазы. Природа стационарных точек установлена на основании расчета частот нормальных колебаний (матрица Гессе). За начало отсчета принята сумма полных энергий бесконечно разделенных реагентов.

Зафиксированы локальные минимумы и переходные состояния для структур интермедиатов **4a** и **4b**, различающихся ориентацией группы CH_2Cl к нуклеофильной гидроксигруппе. Расчеты показывают, что при образовании соединения **4b** необходимо преодолеть активационный барьер в 38 ккал/моль (таблица 1, рисунок 4), что существенно выше, чем в случае образования соединения **4a** (22.1 ккал/моль).

Таблица 1. Относительная свободная энергия Гиббса ($\Delta G_{\text{отн}}$, ккал/моль) кетиминов **5a,b** и переходных состояний (TS) при взаимодействии ТГТ (**1**) с хлорацетонитрилом, рассчитанная методом B3LYP 6-311+G(d)

Исходные компоненты смеси	5b	5a	S (1 → 4a)	S (1 → 4b)	TS (4b → 5b)	TS (4a → 5a)
0.0	-35.6	-35.2	22.1	38.0	-19.1	-24.0

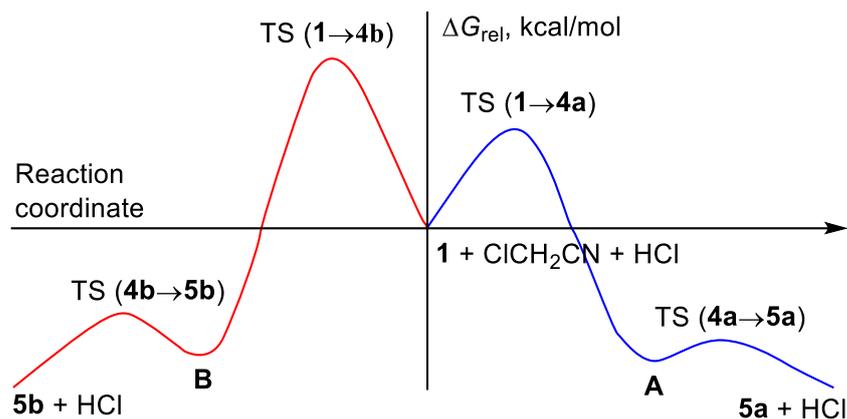


Рисунок 4. Относительная свободная энергия Гиббса стационарных точек на поверхности потенциальной энергии реакции ТГТ **1** с хлорацетонитрилом.

Таким образом, согласно квантово-химическим расчетам, несмотря на одинаковую устойчивость продуктов **5a** и **5b**, протекание реакции с образованием кетимина **5a** оказывается энергетически более выгодным, о чем свидетельствует факт образования в качестве единственного продукта реакции соединения **6a**, строение которого однозначно подтверждено данными ЯМР-спектроскопии.

Ацилирование 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенона **3** хлорацетонитрилом в присутствии безводного хлорида цинка в кислой среде при комнатной температуре приводит к образованию промежуточного кетимина **10a** и/или **10b**, последующий гидролиз которого в соответствии с данными ВЭЖХ-МС, ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C -спектроскопии соответствует только одной структуре 4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-она **11a** или **11b** (схема 7).

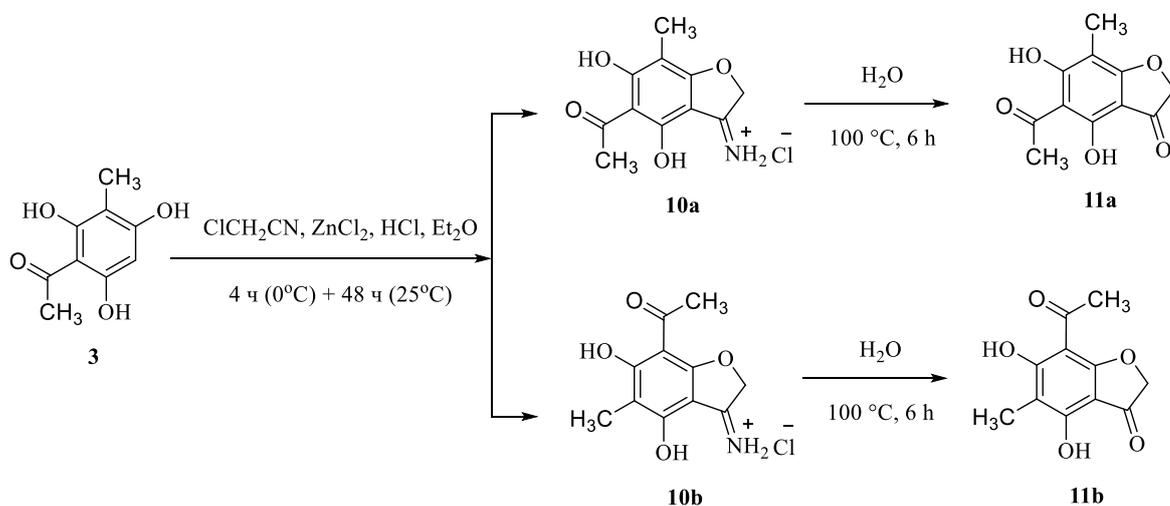


Схема 7

В спектре ЯМР ^1H продукта **11** (**a** или **b**) наблюдается 5 сигналов (рисунок 5). Синглеты при δH 1.87 и 2.52 м.д. отнесены к CH_3 и CH_3CO группам соответственно. Сигнал протонов метиленовой группы проявляется в виде узкого синглета в сильном поле при δ 4.81 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **11** (**a** или **b**) фиксируется 11 сигналов неэквивалентных атомов углерода (рисунок 6). В наиболее сильном поле находятся сигналы CH_3 групп (δC 6.6 и 30,8 м.д.). Сигнал метиленового атома углерода наблюдается при δC 75,5 м.д. Сигнал атома углерода, связанного с метильной группой наблюдается при δC 104.9 м.д. Сигналы атомов углерода ароматического кольца C^5 и C^9 фиксируются при δC 102,8 м.д. и 101.1 м.д. соответственно. Сигналы атомов углерода $\text{C}-4$, $\text{C}-6$ и $\text{C}-8$, связанных с атомом кислорода, наблюдаются в слабом поле при 159.6 м.д., 169.1 м.д. и 174.8 м.д. В наиболее слабом поле расположены сигналы при δC 194.5 м.д. и δC 200.9 м.д. которые соответствуют атомам углерода карбонильных групп кольца C и ацетильной группы соответственно.

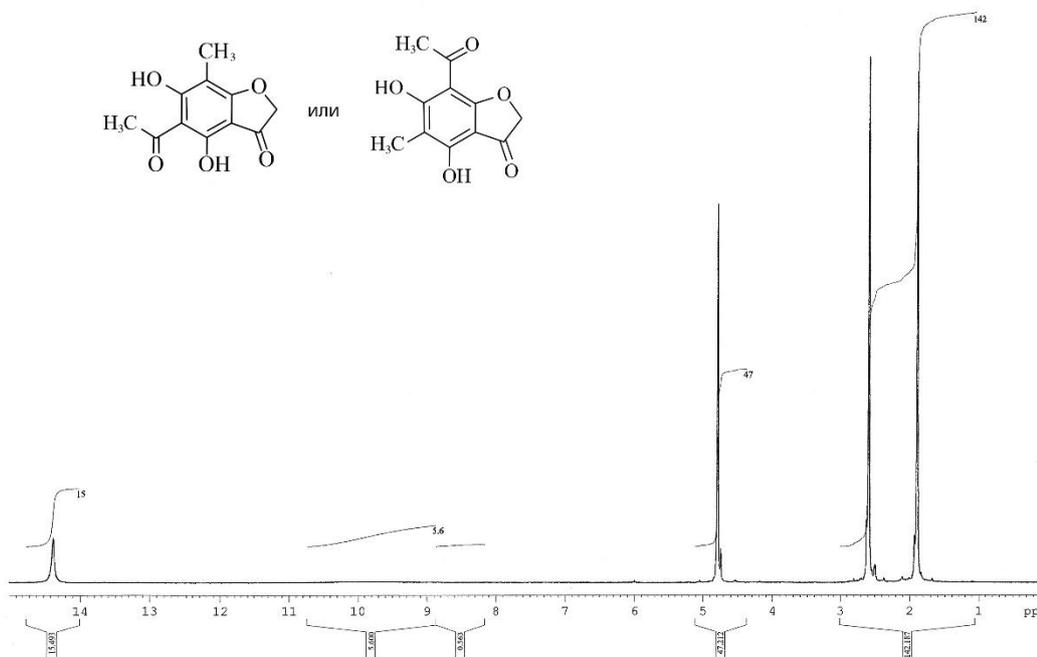


Рисунок 5. Спектр ЯМР ^1H 4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-она **11** (**a** или **b**)

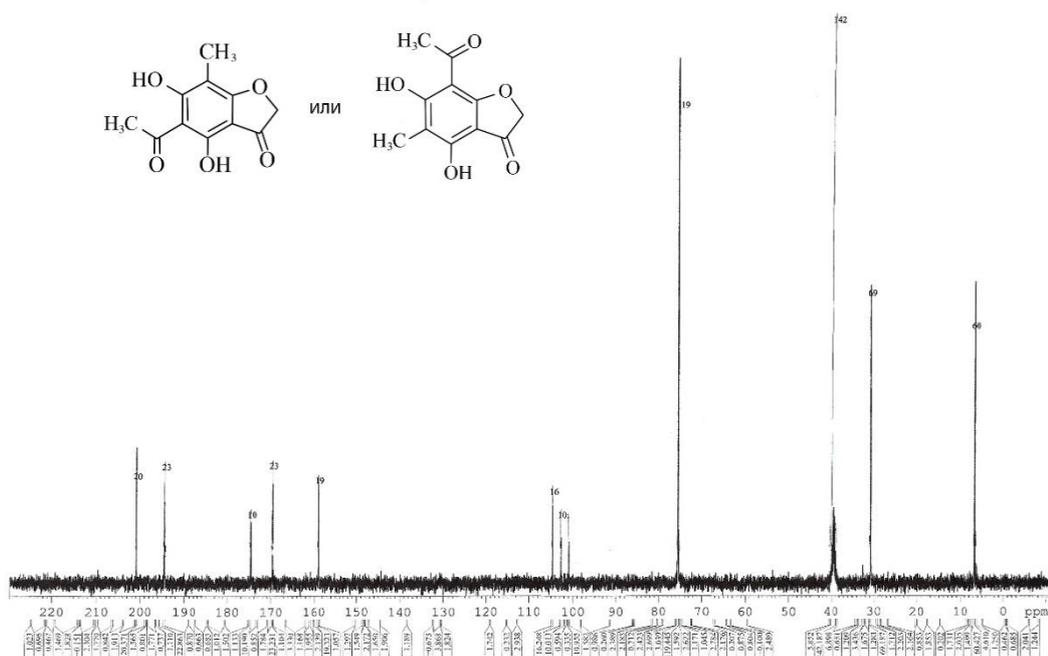


Рисунок 6. Спектр ЯМР ^{13}C 4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2*H*)-она **11** (а или б)

Взаимодействие 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенона **3** также, как и ТГТ **1** с хлорацетонитрилом возможно по двум направлениям с образованием соединений **11** (а или б). Для доказательства наличия метильной группы в положении 5 или 7 ароматического цикла нами были предприняты попытки провести *O*-метилирование соединения **11** (а или б) до диметоксипроизводного. В качестве алкилирующих агентов использовались диметилсульфат и йодистый метил. По данным ВЭЖХ-МС получить целевые продукты в изученных нами условиях не удалось.

Ацилирование 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты **2** хлорацетонитрилом в присутствии безводного хлорида цинка в кислой среде при комнатной температуре приводит к образованию кетимина **12** (а или б), последующий гидролиз которого, в соответствии с данными ВЭЖХ-МС и ЯМР ^1H спектроскопии соответствует продукту декарбоксилирования **6a** (схема 8).

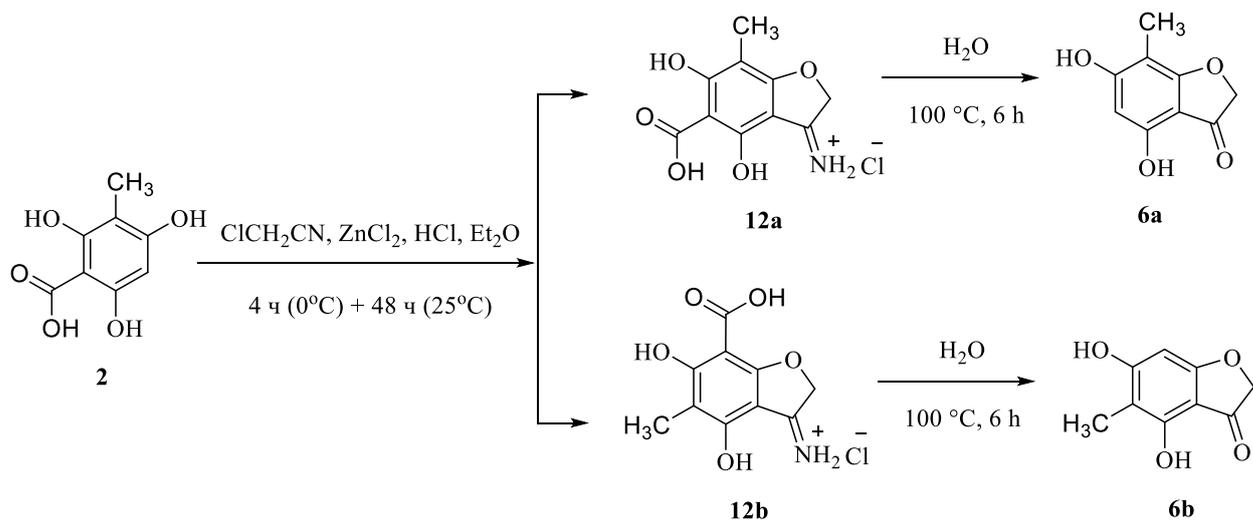


Схема 8

Известно, что на условия проведения реакции и строение конечного продукта немаловажное значение оказывает в какой таутомерной форме находится исходный субстрат. В соответствии с этим в работе впервые была изучена способность 4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-онов **6a** и **9** к кето-енольной таутомерии. Как показано на схеме 9, теоретически изучаемые соединения могут находиться в различных таутомерных формах. Соединение **9** выбрано в качестве модельного, не имеющего в положениях 5 и 7 заместителей.

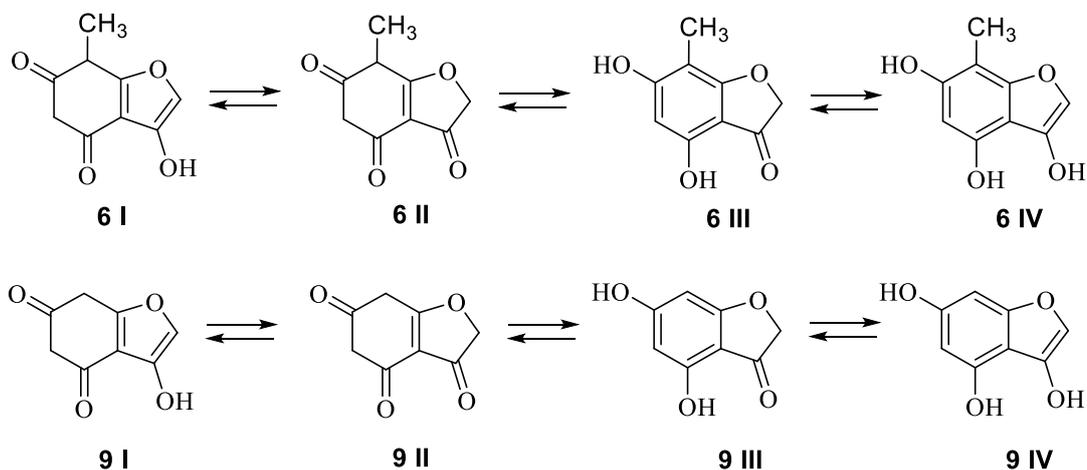


Схема 9

Одним из способов изучения кето-енольной таутомерии является проведение квантово-химических расчетов с целью определения относительной устойчивости возможных таутомерных форм, а также сравнение экспериментальных спектральных данных исследуемых соединений с расчетными.

На первом этапе для определения относительной устойчивости возмож-

ных таутомерных форм бензофуран-3(2*H*)-онон **6I-IV** и **9I-IV** были рассчитаны относительные энтальпии (ΔH) и энергии Гиббса (ΔG) методом функционала плотности (DFT) с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP в валентно-расщепленном базисе 6-311+G (d) для газовой фазы, а также в среде полярного (ДМСО) и неполярного (гептан) растворителя (таблица 2). Для учета сольватационных эффектов была использована модель поляризуемого континуума PCM.

Таблица 2. Относительные энтальпии образования и энергии Гиббса таутомерных форм бензофуран-3(2*H*)-онон **6I-IV** и **9I-IV** в газовой фазе и различных растворителях рассчитанные методом *DFT/B3LYP*

Таутомер	ΔH (ΔG) ккал/моль			Таутомер	ΔH (ΔG) ккал/моль		
	газовая фаза	ДМСО	гептан		газовая фаза	ДМСО	гептан
6I	24,53 (24,16)	20,46 (20,71)	23,26 (22,91)	9I	23,05 (22,06)	19,03 (18,15)	21,83 (20,94)
6II	16,00 (15,55)	9,77 (10,09)	14,05 (13,57)	9II	14,35 (13,30)	8,09 (7,14)	12,44 (11,53)
6III	0(0)	0(0)	0(0)	9III	0(0)	0(0)	0(0)
6IV	15,43 (15,37)	15,44 (15,26)	15,90 (15,03)	9IV	16,11 (14,91)	15,68 (15,14)	16,07 (15,32)

Из всех рассчитанных таутомерных форм соединений **6I-IV** и **9I-IV** в газовой фазе наиболее энергетически выгодными являются формы **6III** и **9III** (рисунок 7). Разница в относительной термодинамической устойчивости составляет от 15 ккал/моль до 24 ккал/моль для **6I-IV** и от 13 ккал/моль до 22 ккал/моль для **9I-IV**.

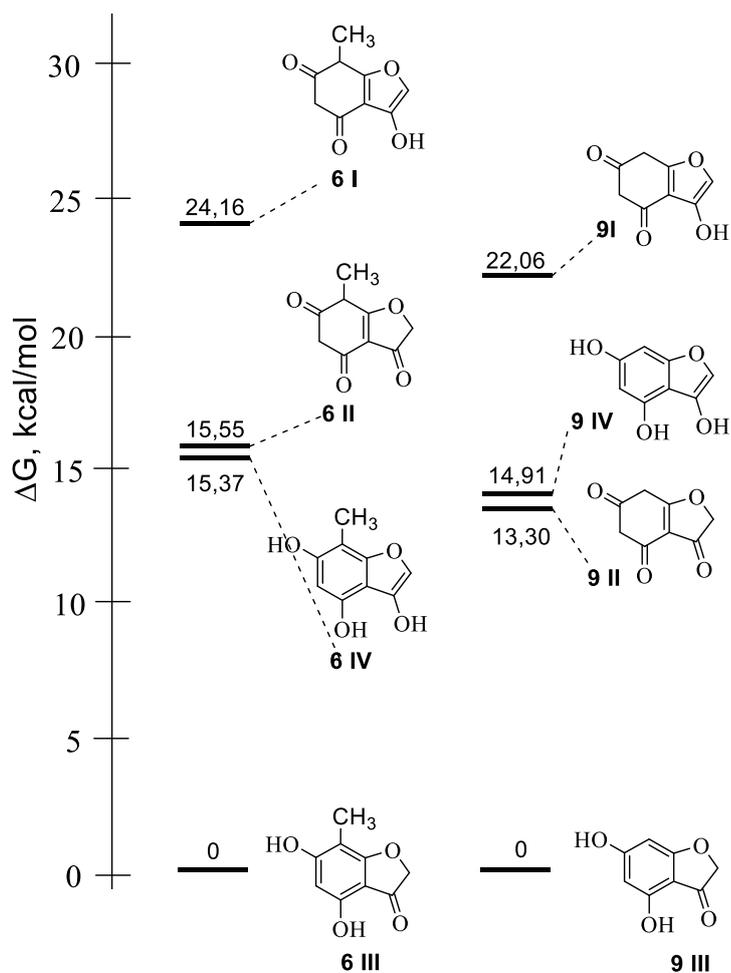


Рисунок 7. Относительная термодинамическая устойчивость различных таутомерных форм бензофуран-3(2H)-онов **6** и **9** в газовой фазе (метод *DFT/B3LYP*)

Из всех рассчитанных таутомерных форм соединения **9I-IV**, вне зависимости от природы растворителя наиболее энергетически выгодна форма **9III** (рисунок 8). Разница в относительной термодинамической устойчивости составляет от 7 ккал/моль до 18 ккал/моль (ДМСО) и от 11 ккал/моль до 21 ккал/моль (гептан).

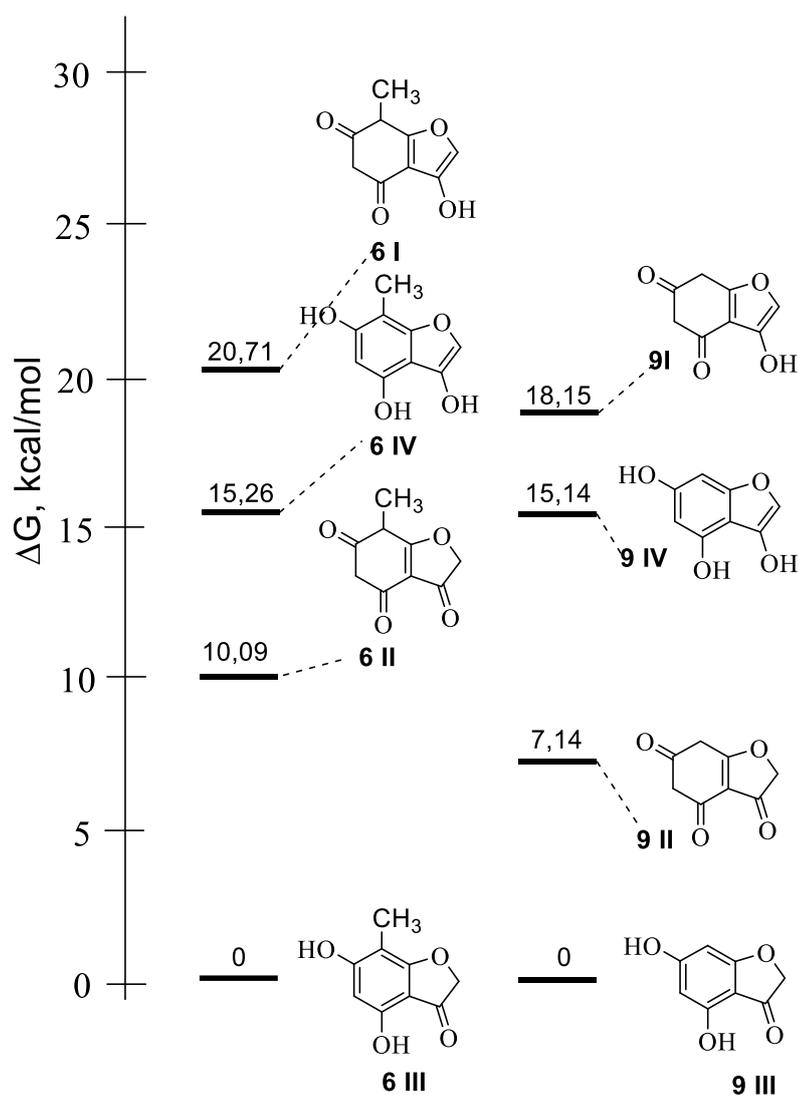


Рисунок 8. Относительная термодинамическая устойчивость различных таутомерных форм бензофуран-3(2H)-оно в ДМСО (метод *DFT/B3LYP*)

Из всех рассчитанных таутомерных форм соединения **6I-IV**, вне зависимости от природы растворителя наиболее энергетически выгодна форма **6III** (рисунок 9). Разница в относительной термодинамической устойчивости составляет от 10 ккал/моль до 21 ккал/моль (ДМСО) и от 13 ккал/моль до 23 ккал/моль (гептан).

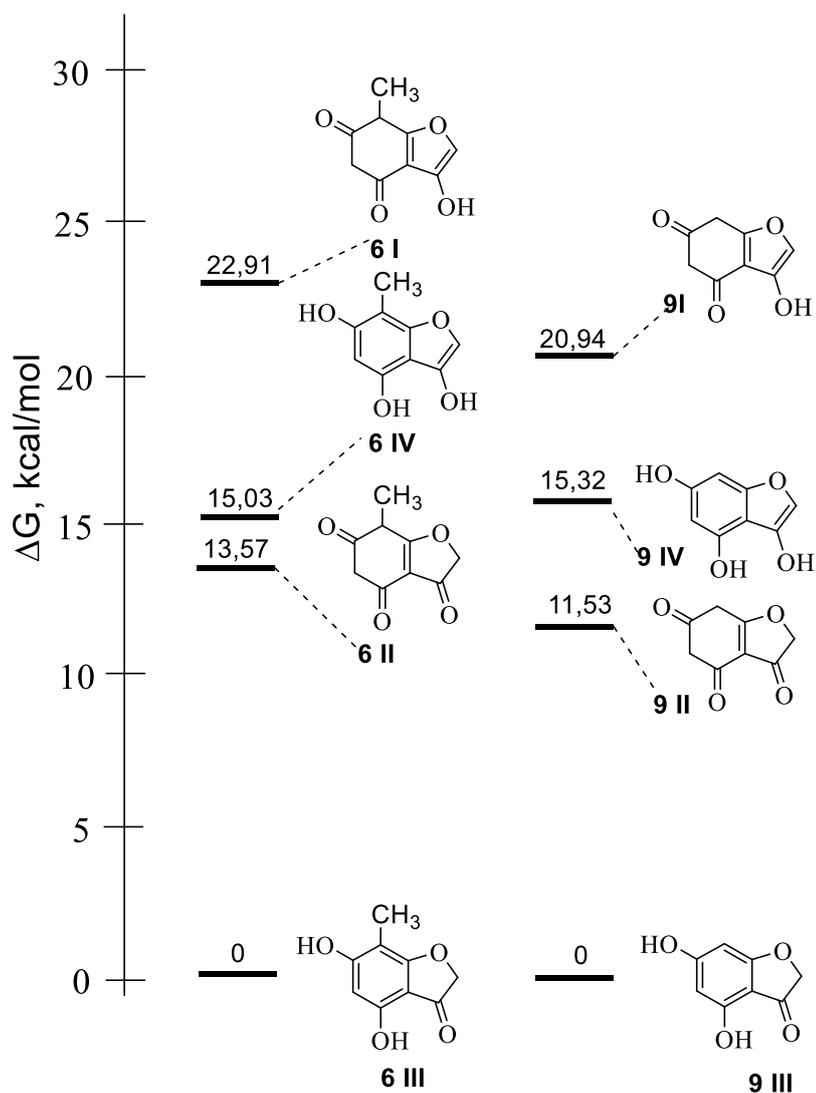


Рисунок 9. Относительная термодинамическая устойчивость различных таутомерных форм бензофуран-3(2H)-онов **6** и **9** в гептане (метод *DFT/B3LYP*)

На втором этапе было проведено сравнение рассчитанных электронных спектров поглощения соединений **6** и **9** в полярном и неполярном растворителе по методу ZINDO/S (рисунок 10 и 11) с экспериментальными спектрами, которые были записаны при постепенном изменении соотношения компонентов растворителя от 100%-ного диоксана к 100%-ному метанолу.

Следует отметить, что расчетные электронные спектры поглощения всех возможных таутомерных форм соединений **6I-IV** и **9I-IV**, вне зависимости от природы растворителя имеют практически одинаковое положение полос поглощения, что делает сравнение экспериментальных спектров поглощения с рассчитанными неинформативным.

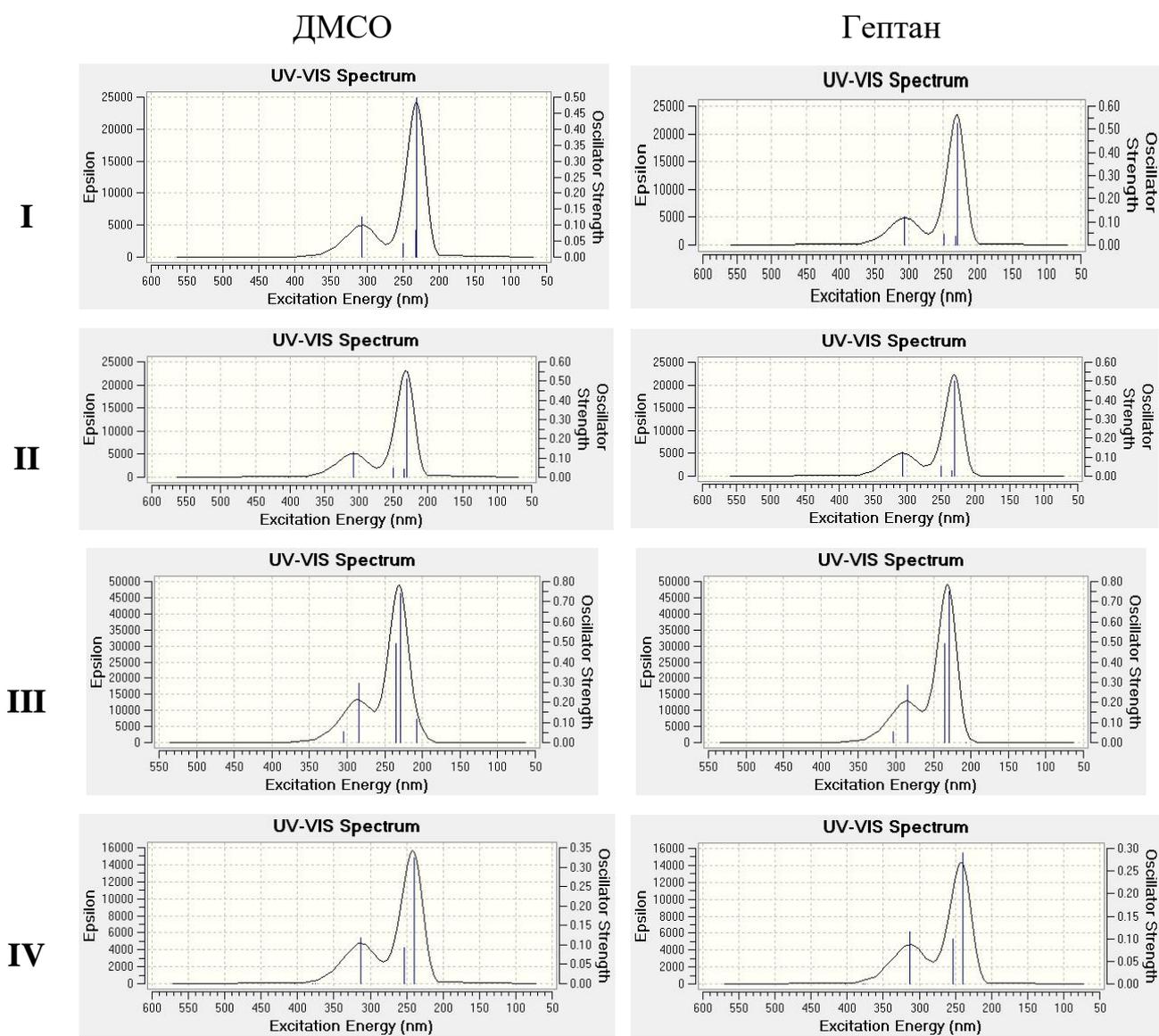


Рисунок 10. Рассчитанные электронные спектры поглощения различных таутомерных форм соединения **9** в ДМСО и гептане (метод ZINDO/S)

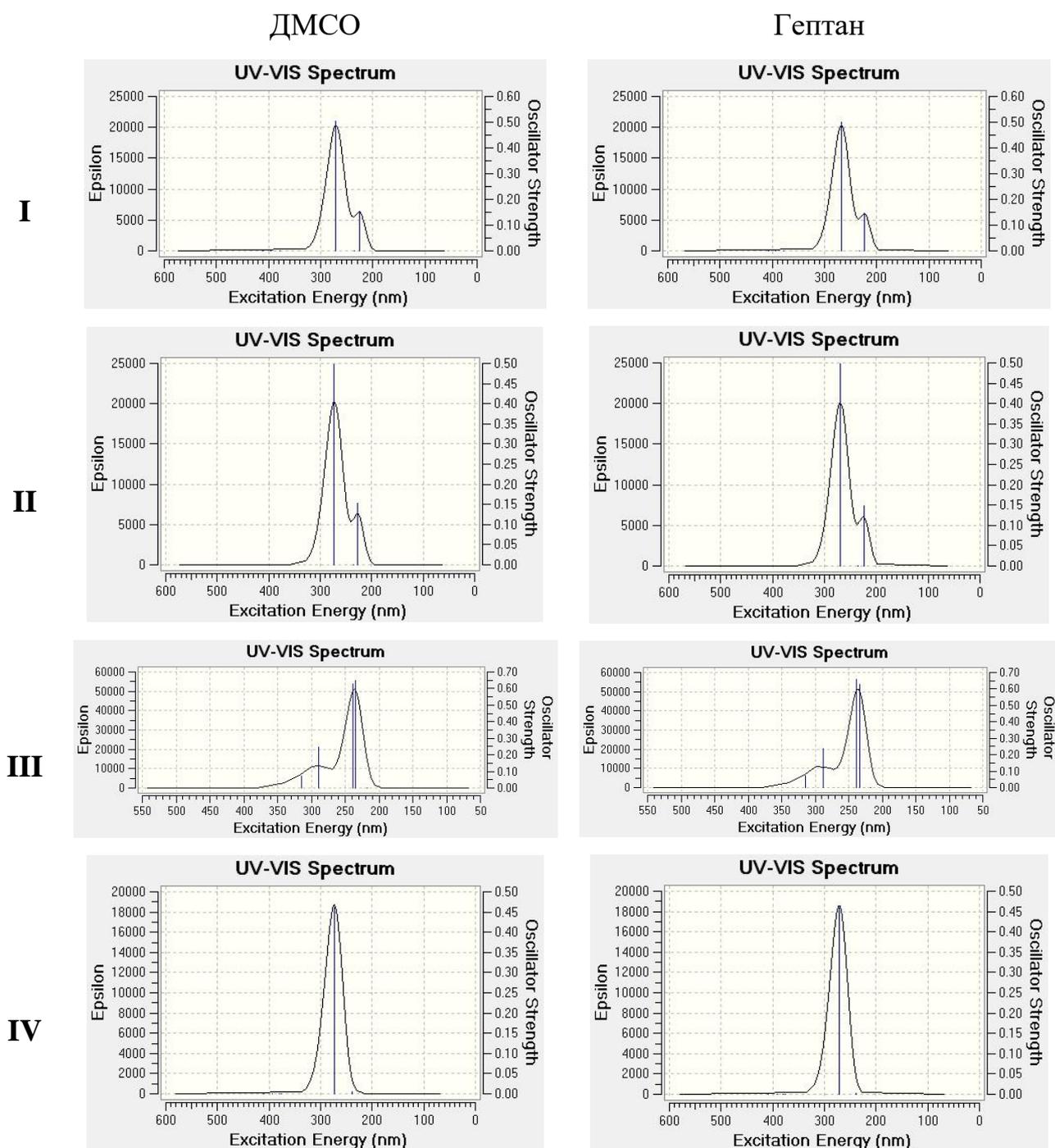


Рисунок 11. Рассчитанные электронные спектры поглощения различных таутомерных форм соединения **6** в ДМСО и гептане (метод ZINDO/S)

Соединения **6** и **9** обладают интенсивным поглощением в электронных абсорбционных спектрах. В случае соединения **6** положение и интенсивность полос поглощения практически не зависит от полярности растворителя, что позволяет сделать вывод о единственной форме, в которой находится это соединение (рисунок 12). Однако, однозначно отнести к кето- или енольной тау-

томерной форме данное соединение вряд ли возможно без дополнительных физико-химических методов анализа. В случае соединения **9** увеличение полярности среды приводит к значительному батохромному и гипохромному эффекту (рисунок 13). Объяснить обнаруженный экспериментальный факт в рамках данной работы нам не удалось.

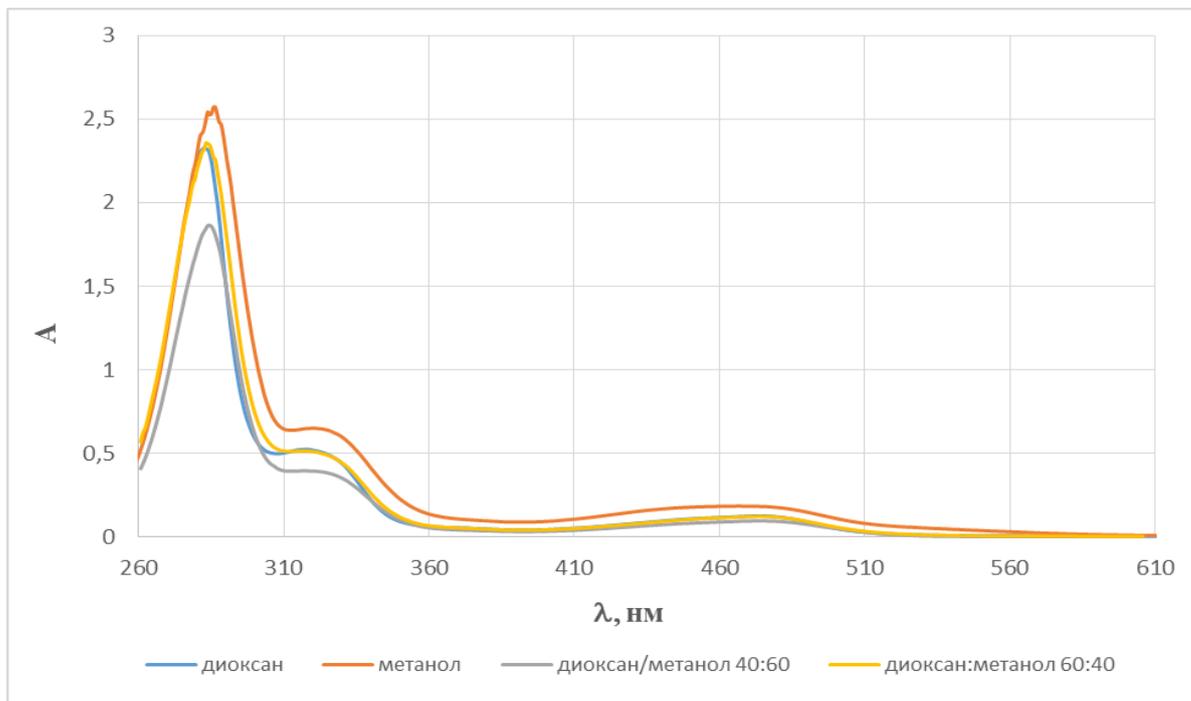


Рисунок 12. Электронные спектры поглощения соединения **6**, записанные при различных соотношениях диоксан/метанол

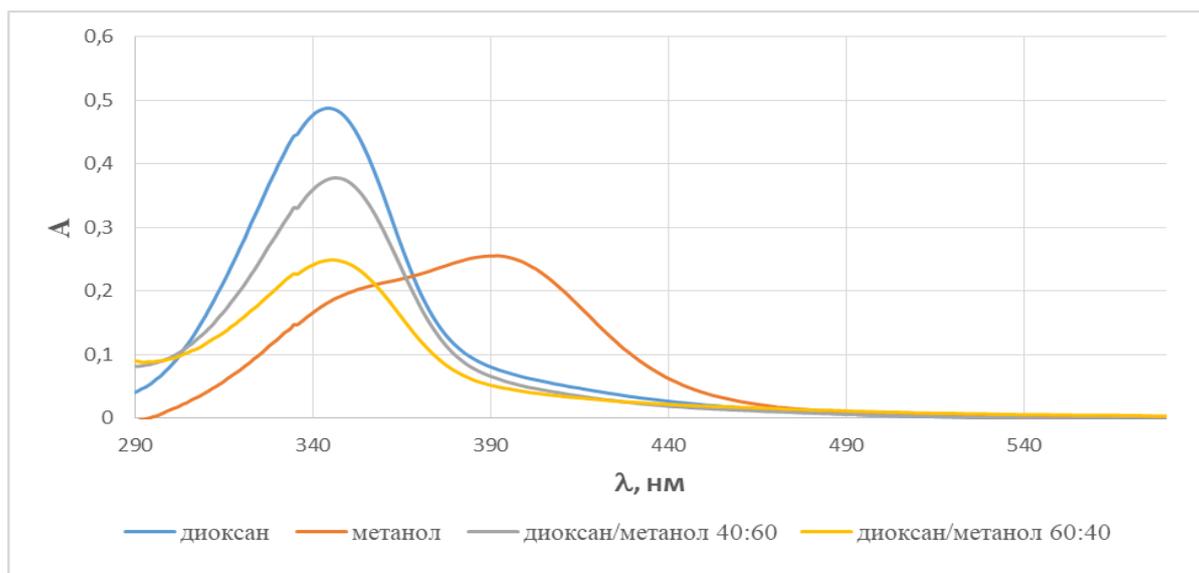


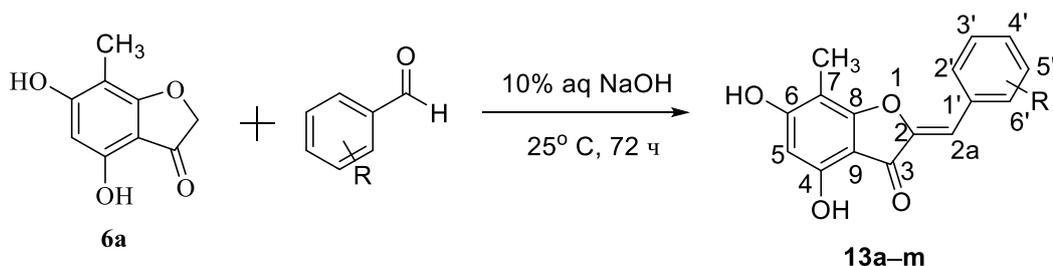
Рисунок 13. Электронные спектры поглощения соединения **9**, записанные при различных соотношениях диоксан/метанол

2.2 Исследование реакции конденсации бензофуран-3(2*H*)-онов с рядом замещенных бензальдегидов

Переходя к изучению химических свойств синтезированных бензофуран-3(2*H*)-онов **6** и **11** было решено изучить их реакцию с ароматическими альдегидами, приводящую к получению аурунов, представляющих безусловный интерес в плане поиска соединений с выраженной и разнообразной биологической активностью.

Альдольно-кетоновая конденсация бензофуран-3(2*H*)-онов с различными полифункциональными ароматическими или гетероароматическими альдегидами протекает в условиях щелочного катализа, способствующего образованию енолят-иона, который в качестве нуклеофильной частицы атакует атом углерода карбонильной группы альдегида, приводя к образованию неустойчивого альдоля, с последующим превращением в более стабильный аурун, в результате отщепления воды (раздел 1.2).

Целевые ауруны **13a-m** (схема 10) были получены основно-катализируемой кетоновой конденсацией 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она **6a** с рядом замещенных бензальдегидов (содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители).



Где: **13a** R = H (89%); **b** R = 4-OH (81%); **c** R = 2-OH (83%); **d** R = 3,4-(OH)₂ (73%);
e R = 4-OH-3-OMe (65%); **f** R = 2-OH-5-Br (63%); **g** R = 4-CO₂H (66%); **h** R = 2-Br (77%);
i R = 4-Br (76%); **j** R = 4-Cl (70%); **k** R = 4-F (68%); **l** R = 3-NO₂ (79%); **m** R = 4-CF₃ (61%)

Схема 10

Все ауруны **13 a-m** были охарактеризованы методом ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В качестве примера приведем доказательство строения соединения **13d**.

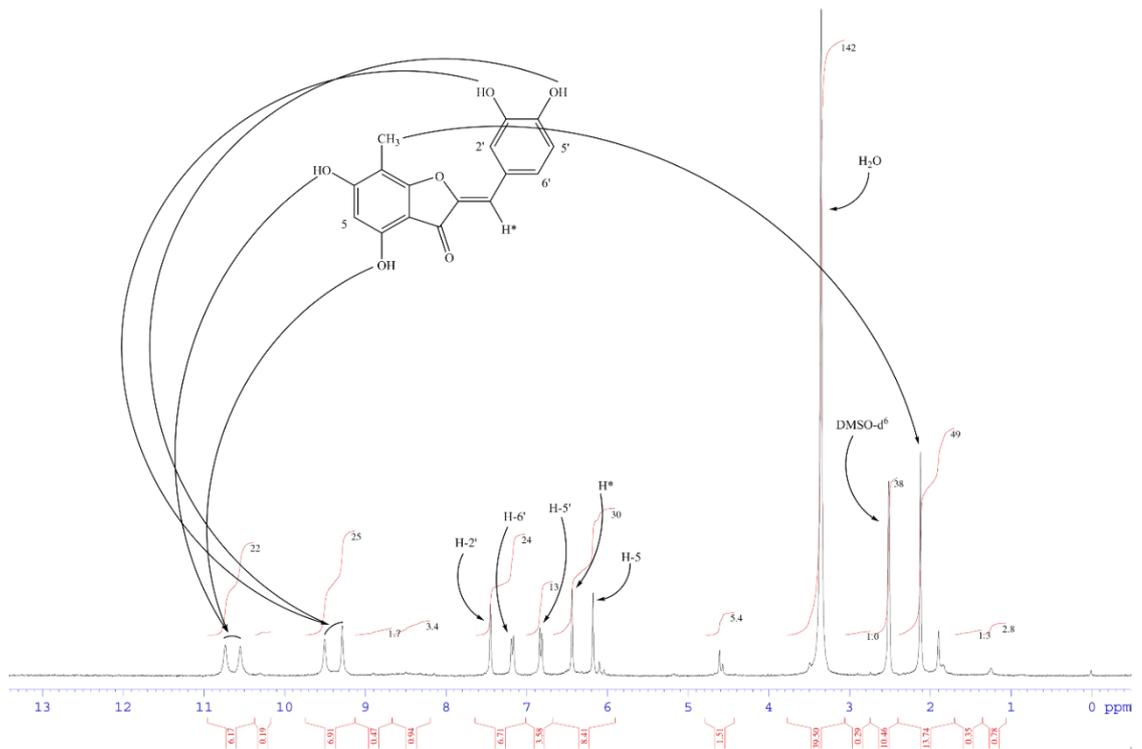


Рисунок 14. Спектр ЯМР ^1H (Z)-2-(3,4-дигидроксибензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-он **13d**

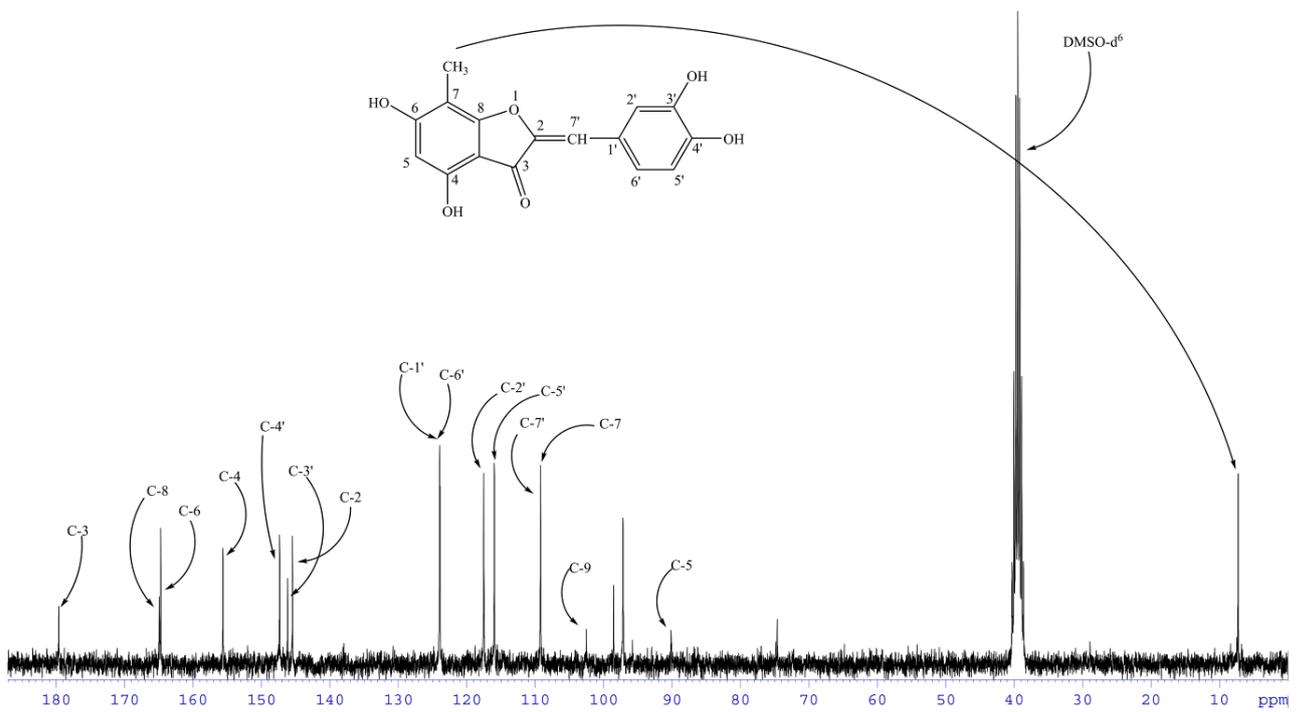


Рисунок 15. Спектр ЯМР ^{13}C (Z)-2-(3,4-дигидроксибензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-он **13d**

В спектре ЯМР ^1H соединения **13d** (рисунок 14) наблюдаются четыре сигнала ОН-протонов при δ 9.27, 9.51, 10.55 и 10.75 м.д., два узких дублета при δ 6.80 и 7.15 м.д. протонов Н-5' и Н-6', а также 4 синглета при δ 2.11 м.д. протонов CH_3 группы, δ 6.15 м.д. и δ 7.45 м.д. ароматических протонов Н-5 и Н-2'. Сигнал олефинового протона ($=\text{CH-Ar}$) проявляется в виде узкого синглета при δ 6.45 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C (рисунок 15) соединения **13d** фиксируется 16 сигналов неэквивалентных атомов углерода. В наиболее сильном поле находится сигнал CH_3 группы (δC 8.3 м.д.). Сигнал С-7 атома углерода, связанного с метильной группой наблюдается при δC 111.4 м.д. Сигналы незамещенных атомов углерода ароматических колец С-5, С-9, С-5', С-2', С-6' фиксируются при δC 93.3 м.д., 105.5 м.д., 116.1 м.д., 117.7 м.д., 124.3 м.д., соответственно. Сигнал С-1' атома углерода наблюдается при δC 123.6 м.д. Сигналы атомов углерода С-3', С-4', С-4, С-6 и С-8, связанных с атомом кислорода наблюдается в слабом поле при 145.6 м.д., 147.8 м.д., 156.9 м.д., 165.1 м.д. и 165.6 м.д., соответственно. Сигналы олефиновых атомов углерода С-7' и С-2 наблюдаются при δC 110.9 м.д. и 145.5 м.д. В наиболее слабом поле расположен сигнал при δC 178.8 м.д., который соответствует атому углерода $\text{C}=\text{O}$ связи.

В масс-спектре соединения **13d** присутствует пик молекулярного иона с m/z 300.26 $[\text{M}]^+$, а также пики фрагментных ионов 274.26 $[\text{M}-\text{CO}]^+$, 166.16 $[\text{M}-\text{CO}-\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$ и 138.16 $[\text{M}-\text{CO}-\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3]^+$ что соответствует следующей схеме распада:

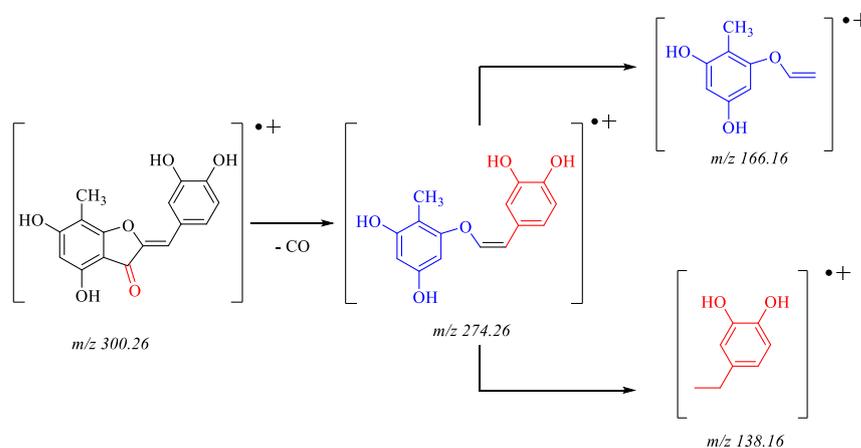


Схема 11

Известно, что ауруны могут существовать в виде *E,Z*-изомеров. С целью определения относительной термодинамической устойчивости *E,Z*-изомеров на примере модельного соединения **13b** были проведены квантово-химические расчеты энергетических характеристик молекул (E_{total}) для газовой фазы, а также в среде полярного (ДМСО) и неполярного (гептан) растворителя (таблица 3). Расчеты были проведены в программе Gaussian 03 *ab initio* методом Хартри-Фока с базисом RHF/STO-3G с полной оптимизацией геометрии молекул.

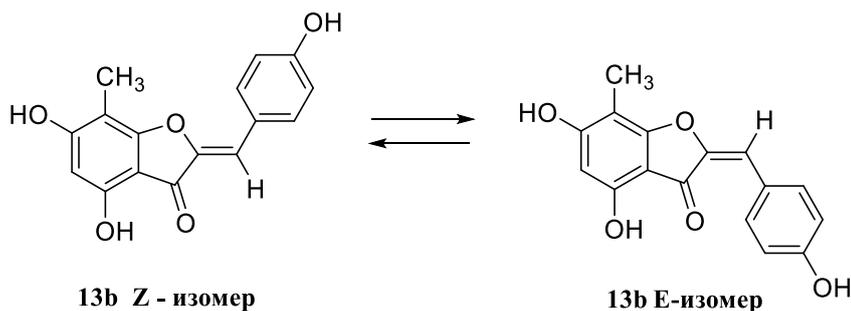


Схема 12

Сравнение вычисленных энергий (E_{total}) для соединения **13b** свидетельствует о том, что образование *Z*-изомера незначительно энергетически выгоднее, чем образованием *E*-изомера, выигрыш в энергии составляет 2,19 кКал/моль (газовая фаза), 3,30 кКал/моль (ДМСО) и 2,70 кКал/моль (гептан) (погрешность вычислений составляет 0,5 кКал/моль).

Таблица 3. Результаты квантово-химических расчетов *ab initio* в базисе RHF/STO-3G для возможных структур соединения **13b**

	Газовая фаза		ДМСО		Гептан	
	<i>Z</i> -изомер	<i>E</i> -изомер	<i>Z</i> -изомер	<i>E</i> -изомер	<i>Z</i> -изомер	<i>E</i> -изомер
ΔE_{total} , (кДж/моль)	0	2.19	0	3,30	0	2,70
l C(10)-C(13), Å	1.34406	1.35124	1.34406	1.35124	1.34406	1.35124
l C(13)-C(14), Å	1.45068	1.45039	1.45068	1.45039	1.45068	1.45039

В работе показано, что в спектре ЯМР ^1H соединений **13a-m** химический сдвиг олефиновых протонов находится в интервале 6,4-6,8 м.д., что в соответ-

ствии с литературными данными можно приписать *Z*-изомеру ($\delta = \text{CH}$ 6.48–6.77 м.д. для *Z*-изомера и $\delta = \text{CH} > 7,0$ м.д. для *E*-изомера) [182, 57, 183, 184]. Анализ спектров ЯМР ^{13}C соединений **13a-m** показал, что сигнал атома С-7' находится в области 108-112 м.д., что в соответствии с литературными данными можно приписать *Z*-изомеру (для *E*-изомера $\delta = \text{C-7}'$ 120-122) [185].

Таким образом, проведенные квантово-химические расчеты в программе Gaussian 03 *ab initio* методом Хартри-Фока с базисом RHF/STO-3G с полной оптимизацией геометрии полностью коррелируются с экспериментальными данными и однозначно показывают, что все синтезированные соединения **13a-m** существуют в *Z*-конфигурации.

Для доказательства наличия метильной группы в положении 7 ароматического цикла соединения **13a** нами было проведено *O*-метилирование соединения **13a** диметилсульфатом до диметоксипроизводного **14** (схема 13). В процессе изучения реакции метилирования был обнаружен интересный факт. Взаимодействие соединения **13a** с иодистым метилом при комнатной температуре приводит также к *C*-метилированию и дает смесь продуктов **14** и **15** в соотношении 1:3.

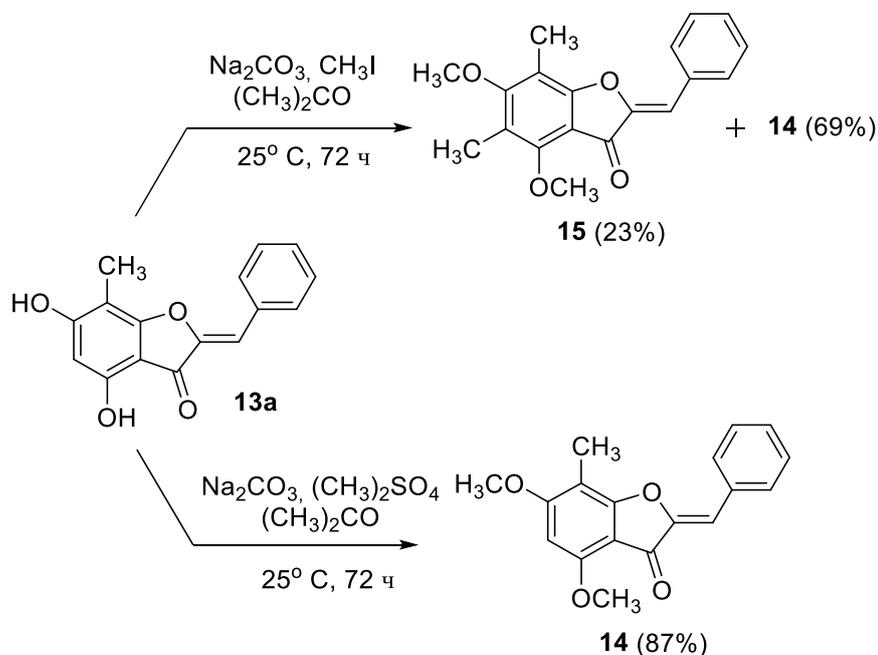


Схема 13

Для подтверждения структуры выделенного продукта был записан спектр

ЯМР ^1H в CDCl_3 . В спектре ЯМР ^1H соединения **14** (рисунок 16) наблюдаются синглетные сильнополюсные сигналы при δ 2.22, δ 3.97 и δ 4,02 м.д., соответствующие протонам CH_3 и двух OCH_3 групп, соответственно. Сигнал протона Н-5 фиксируется в виде узкого синглета при δ 6.15 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца В Н-2' и Н-6' расщеплены в узкие дублеты с константой $J = 7.5$ Гц и фиксируются при δ 7.88 и 7.91 м.д., соответственно, протоны Н-3',4',5' представлены в виде мультиплета в интервале 7.43–7.48 м.д. Сигнал олефинового протона ($=\text{CH-Ar}$) проявляется в виде узкого синглета при δ 6.77 м.д.

Однако ЯМР ^1H спектр не позволяет однозначно решить вопрос о структуре соединения **14**. Структура соединения **14** была доказана только с помощью двумерной спектроскопии ЯМР ^1H и $\{^1\text{H} \ ^1\text{H}\}$ NOESY в DMCO-d_6 . Так, в спектре NOESY соединения **14** присутствует кросс-пик протонов Н-5 и двух 4- OCH_3 и 6- OCH_3 , однозначно доказывающий наличие метильной группы в положении 7 ароматического кольца соединения **14**, и что служит дополнительным подтверждением структур соединений **6a** и **13a-m** (рисунок 16).

Следует отметить, что в работе впервые был синтезирован и охарактеризован (Z) -2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-он **13e**, являющийся синтетическим аналогом природного 7-метилауреусидина, выделяемого в настоящее время из экстракта осоки головчатой *Cyperus capitatus* [182].

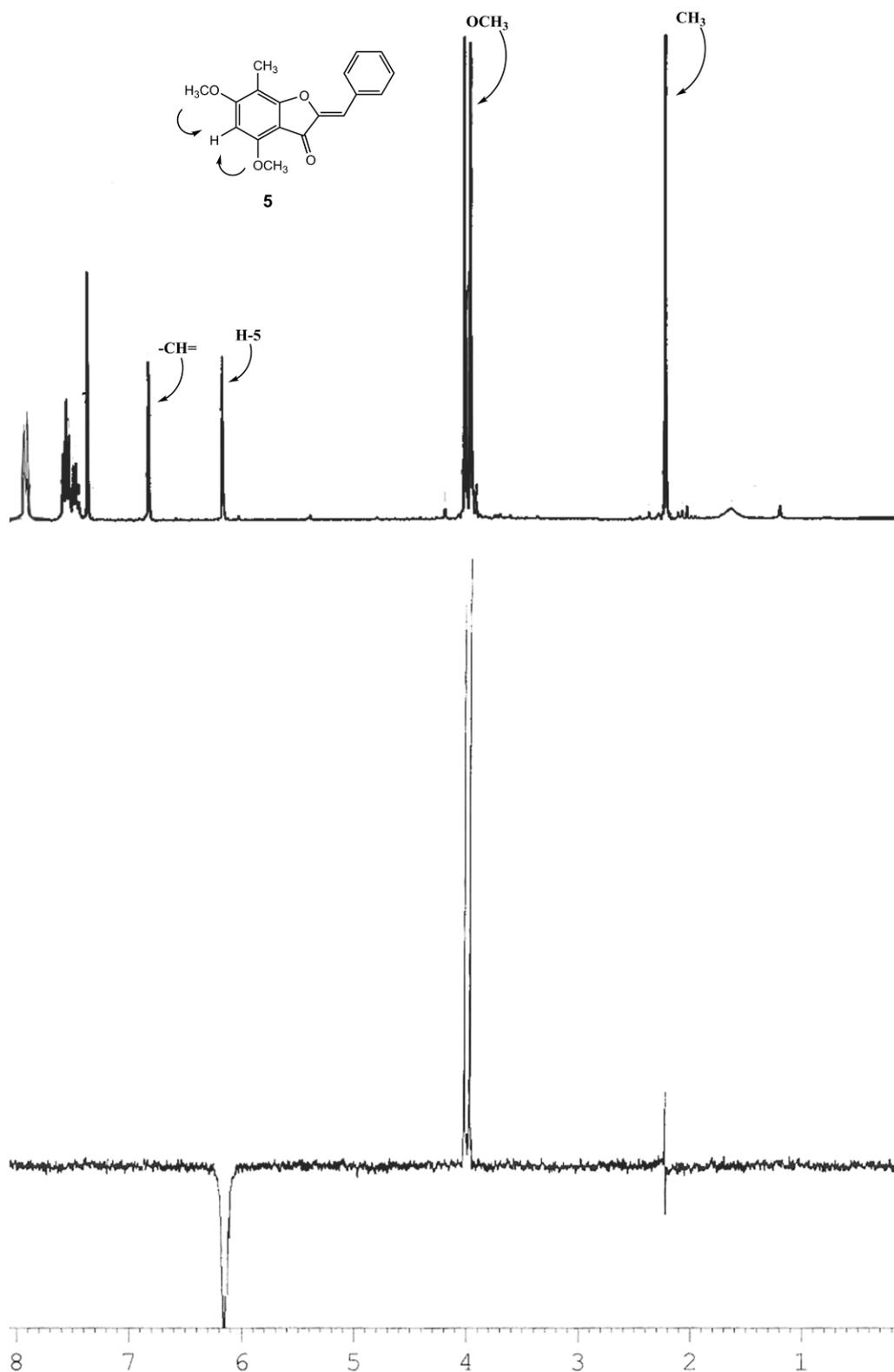
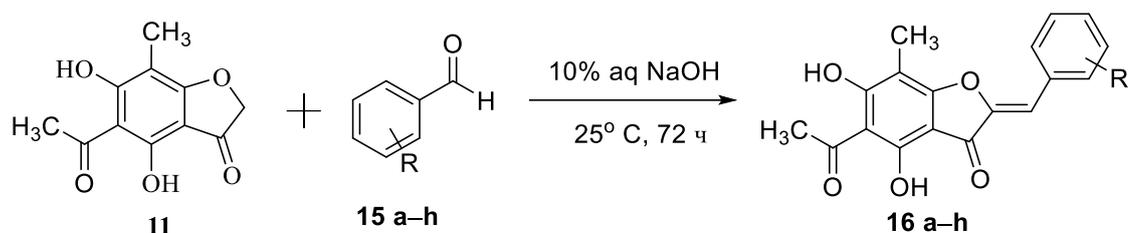


Рисунок 15. Совмещённые спектры ЯМР ^1H и NOESY соединения **14**

Альдольно-кетоновая конденсация 4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2*H*)-она **11** (вследствие недоказанности структуры химизм реакции приводится на примере одного из изомеров) с различными полифунк-

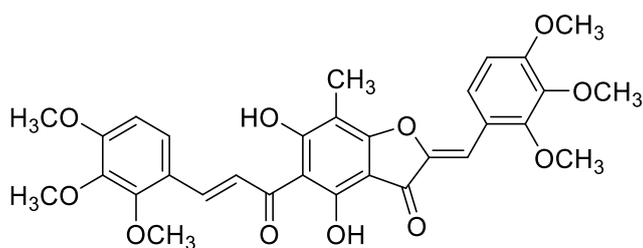
циональными ароматическими альдегидами **15a-h** приводила по данным ВЭЖХ-МС к получению ожидаемых продуктов **16a-h** параллельно с которыми образовывались побочные продукты которые мешали выделить, очистить и идентифицировать целевые соединения. Причиной низкого выхода целевых соединений является, вероятно, протекание альтернативной реакции конденсации ароматических альдегидов по ацетильной группой.



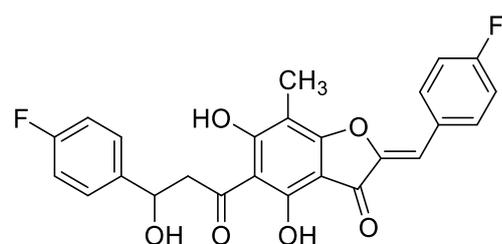
Где: **15,16 a** R = H; **b** R = 4-OH; **c** R = 2,3,4-(OCH₃)₃; **d** R = 3,4-(OCH₃)₂; **e** R = 3,4-(OH)₂; **f** R = 4-F; **g** R = 4-CF₃; **h** R = N(CH₃)₂

Схема 14

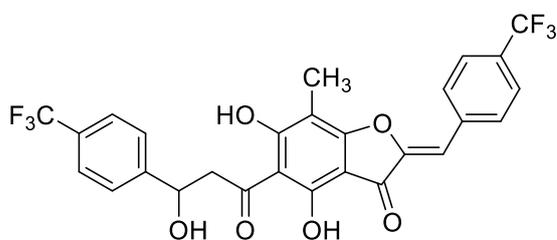
В случае конденсации соединения **11** с ароматическими альдегидами **15a** и **15b** образуются продукты в которых по данным ВЭЖХ-МС содержится 95% соединения **16a** (m/z 310) и 94% соединения **16b** (m/z 326) соответственно. В случае альдегида **15c** образуется продукт, содержащий 32% соединения **16c** (m/z 400) и 54% соединения **17** (m/z 578). В случае альдегидов **15d** и **15h** образуются продукты, содержащие 72% соединения **16d** (m/z 370) и 80% соединения **16h** (m/z 353) соответственно, а также примеси исходных альдегидов **15d** и **15h** (28% и 20% соответственно). В случае альдегида **15e** образуется продукт, содержащий 63% соединения **16e** (m/z 342) и не идентифицированные примеси. В случае альдегида **15f** образуется продукт, содержащий 77% соединения **16f** (m/z 328) и 23% соединения **18** (m/z 452). В случае альдегида **15g** образуется продукт, содержащий 7% соединения **16g** (m/z 378), 58% соединения **19** (m/z 552), 11% соединения **20** (m/z 570) и 11% соединения **21** (m/z 570).



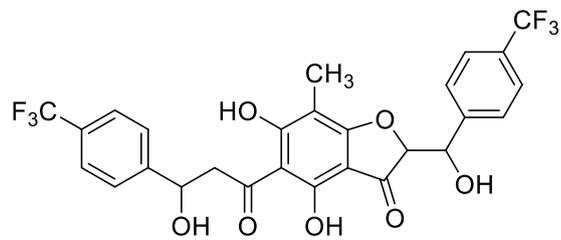
17



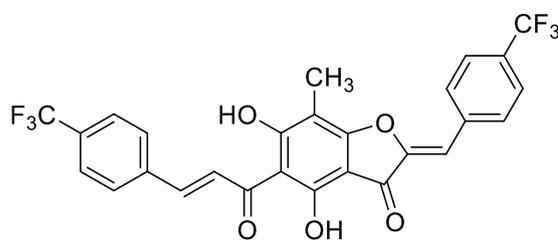
18



19



20



21

Ауроны **16a** и **16b** были охарактеризованы методом ЯМР-спектроскопии.

Например, в спектре ЯМР ^1H соединения **16b** (рисунок 17) наблюдаются три сигнала ОН-протонов при δ 14.21, 10.15 и 10.55 м.д., два узких дублета при 6.87 и 7.82 м.д. протонов Н-3',5' и Н-2',6' соответственно, а также 2 синглета при δ 1.75 м.д. и δ 2.65 м.д. протонов CH_3 групп. Сигнал олефинового протона ($=\text{CH-Ar}$) проявляется в виде узкого синглета при δ 6.51 м.д.

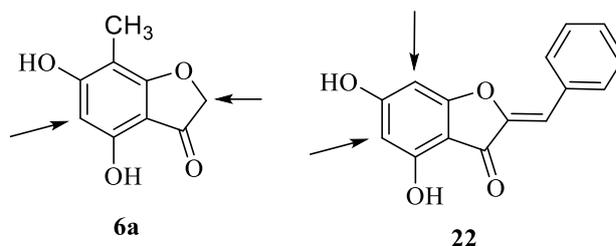
В спектре ЯМР ^{13}C (рисунок 18) соединения **16b** фиксируется 18 сигналов неэквивалентных атомов углерода. В наиболее сильном поле находятся сигналы CH_3 групп (δC 7.4 и 31,2 м.д.). Сигналы незамещенных атомов углерода ароматического кольца В С-2', С-6' и С-3', С-5' фиксируются при δC 133.1 м.д. и 116.1 м.д. соответственно. Сигнал С-1' атома углерода наблюдается при δC 122.1 м.д. Сигнал атома углерода, связанного с метильной группой наблюдается при δC 106.4 м.д. Сигналы атомов углерода ароматического кольца А С-5 и С-9 фиксируются при δC 103,1 м.д. и 100.5 м.д. соответственно. Сигналы атомов углерода С-4', С-4, С-6 и С-8, связанных с атомом кислорода наблюдается в слабом поле при 145.6 м.д., 159.6 м.д., 159.1 м.д. и 168.8 м.д., соответственно. Сигналы олефиновых атомов углерода С-7' и С-2 наблюдаются при δC 112.5 м.д. и 144.1 м.д. В наиболее слабом поле расположен сигнал при δC 178.8 м.д., который соответствует атому углерода С=О связи кольца С и δC 200.5 м.д., который соответствует атому углерода С=О связи кольца А.

2.3 Исследование реакции азосочетания бензофуран-3(2*H*)-онов и (*Z*)-2-бензилиденбензофуран-3(2*H*)-онов с рядом арилзамещенных солей диазония

Использование бензофуран-3(2*H*)-онов и (*Z*)-2-бензилиденбензофуран-3(2*H*)-онов в качестве азокомпонентов в реакции азосочетания как в теоретическом, так и в практическом плане до настоящего времени изучено не было.

В работе нами впервые исследована неописанная ранее в литературе реакция азосочетания 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она **6a** и (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-она **22** с солями диазония различного строения при различных соотношениях и значениях рН.

Из структуры соединений **6a** и **22** очевидно, что реакция азосочетания может проходить как в положение 2 и 5 в случае молекулы **6a**, и в положение 5 и 7 в случае молекулы **22**.



Нами исследована возможность проведения реакции азосочетания 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она **6a** с фенилдиазоний хлоридом. Показано, что в водно-спиртовой среде (в присутствии AcONa) (схема 15) при pH 7-8 и соотношении реагентов от 1:1 до 1:2 получается только моноазосоединение **23**.

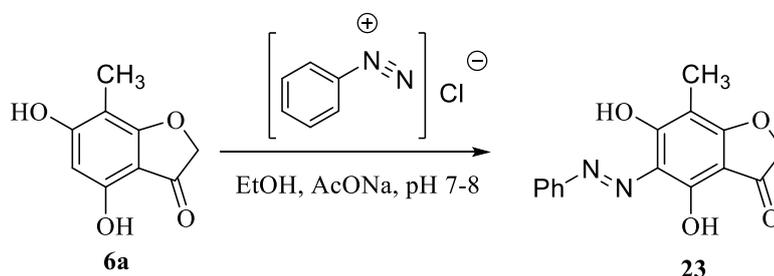


Схема 15

В спектре ЯМР ^1H моноазосоединения **23**, записанного в DMSO- d_6 , присутствует характеристичный сигнал протонов метиленовой группы кольца С при δ 4.67 м.д., что свидетельствует об образовании указанного моноазосоединения. Таким образом, в изученных условиях нам не удалось провести реакцию азосочетания по метиленовой группе (положение 2).

В результате изучения реакции азосочетания соединения **22** с фенилдиазоний хлоридом в водно-спиртовой среде (в присутствии AcONa) (схема 16) при pH 7-8 было выявлено, что при соотношении реагентов 1:1 по данным ВЭЖХ-МС получается смесь моно- и бисазосоединений **24a** и **25a** в соотношении 70:30, разделение которых было проведено с помощью препаративной колонной хроматографии с использованием в качестве подвижной фазы смеси метилен хлористый : метанол 9:1, а в качестве неподвижной – силикагеля марки – Silica gel Silpearl. При соотношении реагентов 1:2 удается получить продукт бисазосочетания **25a**.

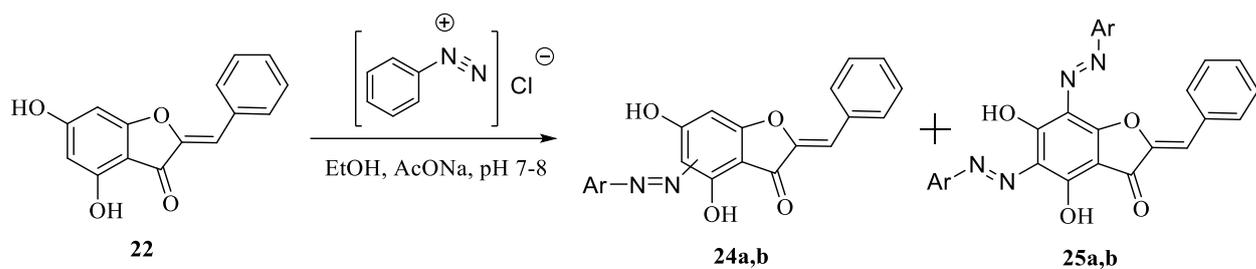


Схема 16

В спектре ЯМР ¹H моноазосоединения **24a**, записанного в DMSO-d₆, присутствует характеристичный сигнал протона бензольного кольца при 6,79 м.д., что свидетельствует об образовании моноазосоединения, однако определить положение азогруппы в бензольном кольце нам не удалось. В случае бисазосоединения **25a** в спектре ЯМР ¹H, как и ожидалось, отсутствует сигнал протона бензольного кольца в области 6-7 м.д.

Известно, что ТГТ активно реагирует с солями диазония в кислой и сильноокислой среде, образуя в зависимости от строения диазосоставляющей и условий реакции моно- или бисазосоединения [186]. Однако при проведении реакции азосочетания соединения **22** с фенилдиазоний хлоридом в водно-спиртовой среде (в присутствии HCl) при pH 2-3 и соотношении реагентов 1:1 по данным ВЭЖХ-МС также получается смесь моно- и бисазосоединений **24a** и **25a** в соотношении 50:50.

При изучении реакции азосочетания соединения **22** с п-толилдиазоний хлоридом в водно-спиртовой среде (в присутствии AcONa) (схема 16) при pH 8 было выявлено, что реакция протекает крайне медленно (1,5-2 суток) и при соотношении реагентов 1:2 по данным ВЭЖХ-МС получается смесь моно- и бисазосоединений **24b** и **25b** в соотношении 23:77, разделение которых было проведено с помощью препаративной колоночной хроматографии с использованием в качестве подвижной фазы смеси метилен хлористый : метанол 9:1, а в качестве неподвижной – силикагеля марки – Silica gel Silpearl.

2.4 Синтез сложных эфиров и арилиденгидразидов на основе 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты

Как известно из литературы сложные эфиры карбоновых кислот благодаря своей реакционной способности широко используются для синтеза гидразидов карбоновых кислот, которые в свою очередь используются в синтезе различных азотсодержащих гетероциклических систем [187].

Поскольку полученные нами ранее [176], а также в настоящей работе данные свидетельствовали о чрезвычайно низкой стабильности 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты, представлялось интересным в теоретическом и практическом плане изучить возможность получения сложных эфиров и гидразидов указанной кислоты. Сложные эфиры **27a,b**, представляющие интерес в качестве потенциальных антипротозойных и антибактериальных препаратов были получены с помощью карбодимидной активации карбоксильной группы *N,N*-дициклогексилкарбодимидом (DCC), в присутствии каталитических количеств основания – *N,N*-диметиламинопиридина (DMAP) (схема 17).

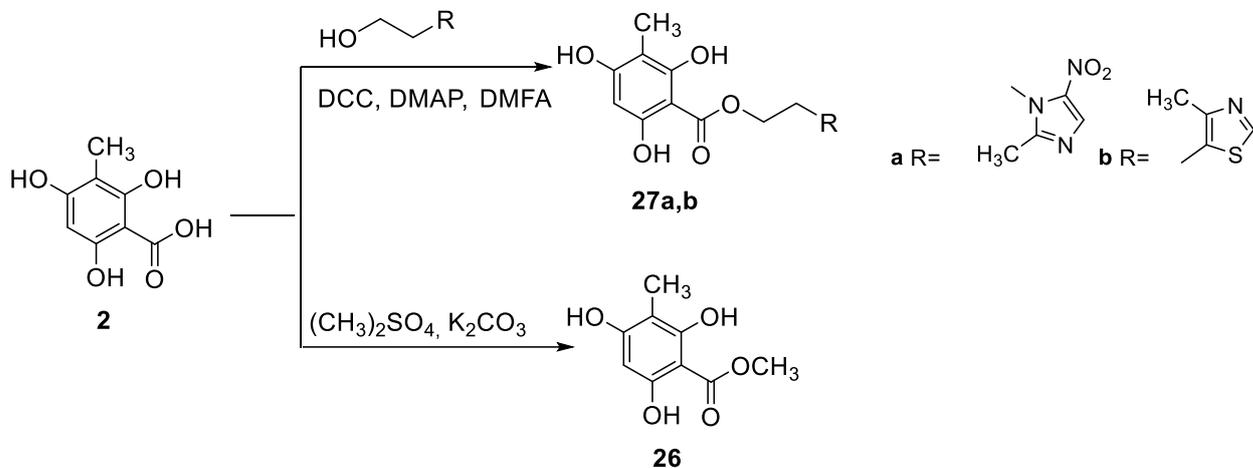


Схема 17

Известно, что арилиденгидразиды гидроксибензойных кислот обладают различной биологической активностью, и являются объектами исследований при разработке лекарственных препаратов. Среди них обнаружены анальгетики, антибактериальные препараты, особое значение занимают производные арилиденгидразидов при борьбе с туберкулезом [213-215]. Наиболее распространенным способом получения арилиденгидразидов является метод, осно-

ванный на нуклеофильном присоединении гидразида к карбонильной группе альдегида или кетона.

В данной работе с целью расширения ряда соединений, потенциально обладающих биологической активностью, нами были получены арилиденгидразиды 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты **29a-k** (схема 18).

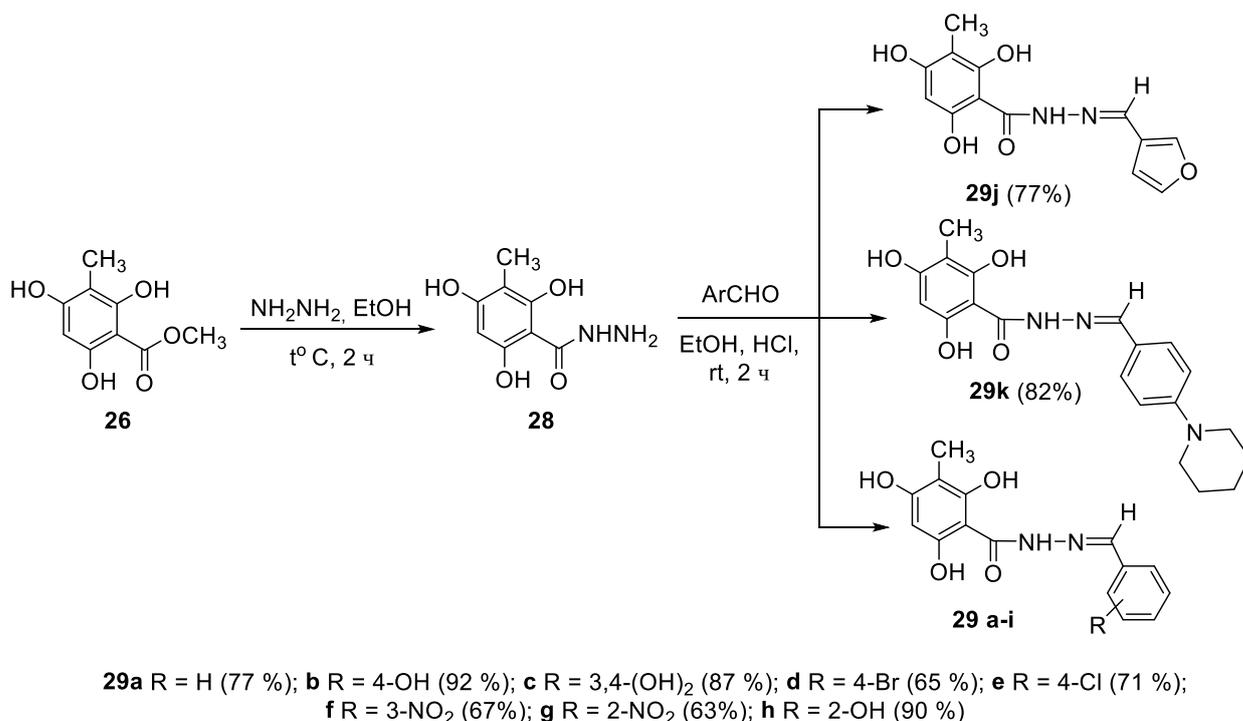


Схема 18

Синтез целевых арилиденгидразидов **29a-k** осуществлялся в две стадии. На первой стадии метил-2,4,6-тригидрокси-3-метилбензоат **26** кипятили в течение 4 часов в среде этанола в присутствии гидразингидрата. Реакция конденсации гидразида **28** с серией ароматических альдегидов (содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители) проводили в этаноле, при комнатной температуре, в присутствии соляной кислоты в течение 2 часов. Целевые соединения **29a-k** получены с различными выходами, очистка которых проводилась различными методами (перекристаллизация, колоночная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография). Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными ¹ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS).

Известно, что арилиденгидразиды могут существовать в виде *E,Z*-геометрических изомеров относительно связи N(2)=C и *Z',E'*-конформеров относительно амидной связи C(O)-N(1) (схема 19).

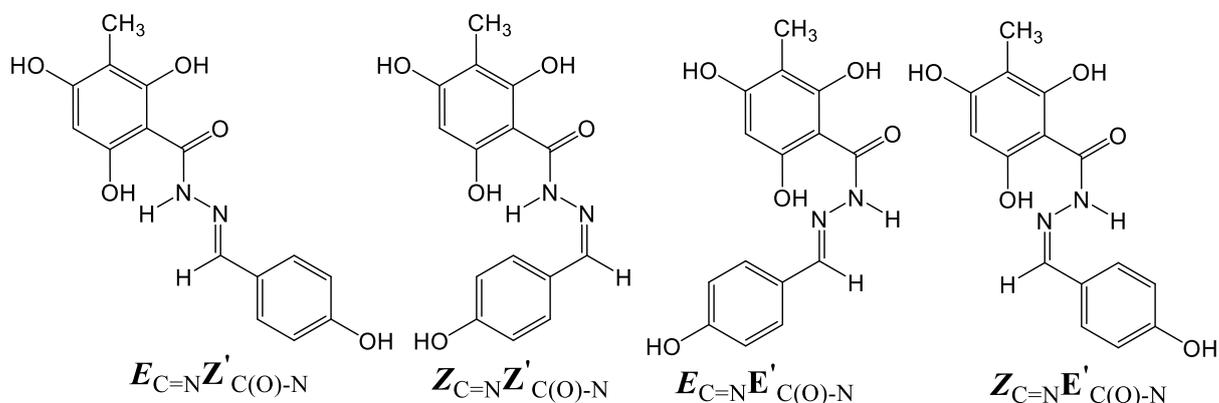


Схема 19

С целью определения относительной устойчивости изомеров и конформеров арилиденгидразидов 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты на примере модельного соединения **29b** были проведены квантово-химические расчеты энергетических характеристик молекул (E_{total}). Расчеты были проведены в программе Gaussian 03 *ab initio* методом Хартри-Фока с базисом RHF/STO-3G с полной оптимизацией геометрии молекул. Проведенные вычисления для возможных изомеров и конформеров арилиденгидразида **29b** продемонстрировали наибольшую стабильность для двух структур *EE'* и *EZ'* (Таблица 4, схема 19).

Таблица 4. Результаты квантово-химических расчетов *ab initio* в базисе RHF/STO-3G для возможных структур соединения **29b**

	<i>EZ'</i>	<i>ZZ'</i>	<i>EE'</i>	<i>ZE'</i>
E_{total} , (кДж/моль)	-1045.527689	-1045.517139	-1045.53201	-1045.522878
ΔE_{total} , (кДж/моль)	2.711427	9.331552	0	5.73033
l N(1)-N(2), Å	1.45326	1.45808	1.44516	1.42704
l C(O)-N(1), Å	1.49104	1.4931	1.46477	1.45722
l C=N(2), Å	1.28726	1.28537	1.28711	1.28586

Сравнение вычисленных энергий (E_{total}) для соединения **29b** свидетельствует о том, что образование *E*-изомера энергетически выгоднее, чем образо-

ванием *Z*-изомера. Выигрыш в энергии составляет 9,33 кДж/моль или 5,73 кДж/моль. А разница между *EE'*/*EZ'*-конформерами, повернутыми относительно амидной C(O)-N(1) связи, составляет лишь 2,71 кДж/моль, что является незначительным энергетическим барьером. Поэтому, вероятно, арилиденгидразид **29b** присутствует в растворе в виде смеси конформеров, с преобладанием *E'* – конформера.

2.5 Компьютерный скрининг и анализ биологических характеристик ауронов

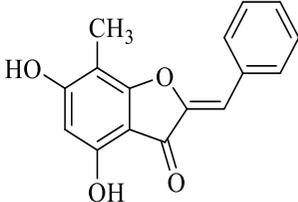
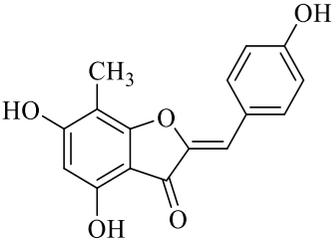
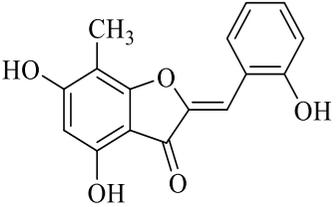
Ни одно химическое соединение невозможно экспериментально исследовать на все известные виды биологической активности [188]. Одним из путей решения вопроса комплексного исследования биологической активности веществ является применение и развитие новых компьютерных технологий прогнозирования вероятных видов активности химических соединений, с последующим тестированием изучаемых веществ в соответствии с результатами прогноза.

Наиболее часто используемым правилом при поиске нового активного соединения является «правило пяти» Липински [189, 190], согласно которому лекарство должно иметь: молекулярную массу (MW) не более 500; липофильность ($\log P$) < 5 ; число доноров водородной связи в молекуле (Hd) не выше 5; не более 10 атомов азота и кислорода (грубая оценка числа акцепторов водородной связи – Ha); число нетерминальных вращающихся связей (RotB) < 10 .

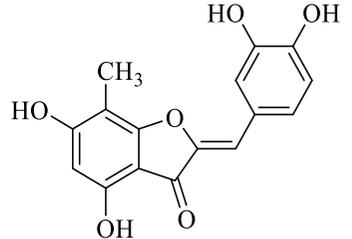
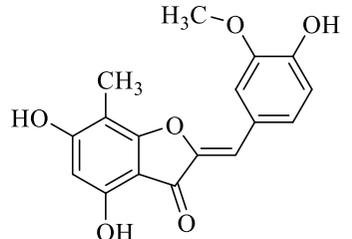
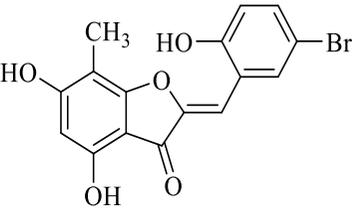
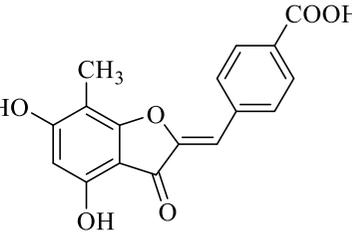
Совокупность рассчитанных дескрипторов определяет потенциальные фармакокинетические свойства соединений. Если два или более из этих требований не будут соблюдены, то полученное соединение не достигнет своей фармакологической цели.

С помощью программного обеспечения *ChemoSoft (Chemical Diversity Labs, Inc.)* нами были рассчитаны молекулярные дескрипторы новых синтезированных в настоящей работе (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-онов **13a-m** (таблица 5) [191].

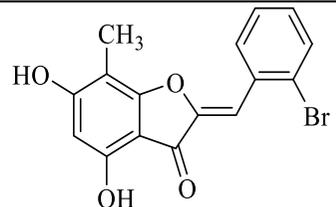
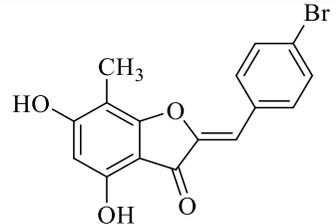
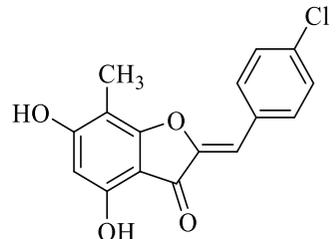
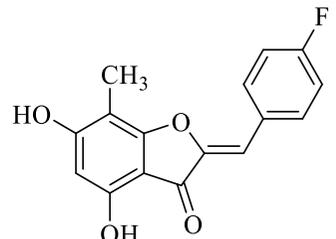
Таблица 5. Значения компьютерного прогноза биофизических характеристик и токсичности (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-онов

№	Структура	BBB ¹	HIA ²	PPB ³	LogP ⁴	MW ⁵	Ha ⁶	Hd ⁷	RotB ⁸	Rat IV LD50 (mg/kg) ⁹	Rat Oral LD50 (mg/kg) ¹⁰
										Rat IV LD50 Classification	Rat Oral LD50 Classification
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
13a		+	+	+	3.28	268.27	4	2	1	109.100	1356.000
										4	4
13b		-	+	-	2.81	284.27	5	3	1	181.700	1190.000
										4	4
13c		-	+	-	3.23	284.27	5	3	1	143.700	1412.000
										4	4

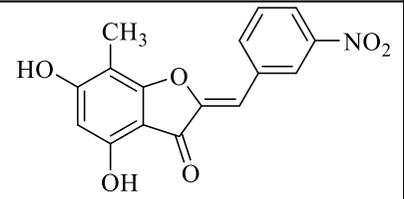
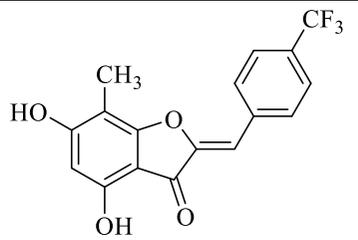
Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
13d		-	+	+	2.32	300.27	6	4	1	235.900	1578.000
										4	4
13e		-	+	+	2.62	314.29	6	3	2	1010.000	1651.000
										Non toxic	4
13f		-	+	+	4.01	363.16	5	3	1	142.500	791.200
										4	4
13g		-	+	+	3.19	312.28	6	3	2	235.500	1949.000
										4	4

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
13h		+	+	+	4.04	347.16	4	2	1	100.100	882.800
										4	4
13i		+	+	+	4.09	347.16	4	2	1	183.900	495.400
										4	4
13j		+	+	+	3.96	302.71	4	2	1	177.800	1308.000
										4	4
13k		+	+	+	3.45	286.26	4	2	1	154.000	1320.000
										4	4

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
13l		+	+	+	2.84	355.30	8	2	3	74.050	743,200
										4	4
13m		+	+	+	4.18	336.26	4	2	2	231.200	710.100
										4	4

¹ ВВВ - проникновение через гематоэнцефалический барьер; ² НИА - проникновение через стенки желудочно-кишечного тракта; ³ РРВ - связывание с белками плазмы крови; ⁴logP – липофильность; ⁵ MW – молекулярная масса; ⁶ На - числа акцепторов водородной связи; ⁷ Hd - число доноров водородной связи в молекуле; ⁸RotВ - число нетерминальных вращающихся связей; ⁹Rat IV LD50 (мг/кг) - острая токсичность при внутривенном способе введения; ¹⁰RatOral LD50 (мг/кг) - острая токсичность при оральном способе введения

Совокупность рассчитанных дескрипторов показала, что у выбранных соединений молекулярная масса изменяется в пределах от 268 до 363. Значения суммы акцепторов (На) и доноров водородной связи (Нд) для всех соединений соответствуют правилу Липински и удовлетворяют условию концепции *lead-like* по числу нетерминальных вращающихся связей [192].

С помощью компьютерной программы *ChemoSoft TM (Chemical Diversity Labs, Inc.)*, *SmartMining v1.01*, на основе нейронно-сетевого моделирования и построения самоорганизующихся карт Кохонена определена вероятность изучения соединений **13a-m** к проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ, BBB), проникновения через стенки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, HIA), связывания с белками плазмы крови (СБП, PPV).

Исходя из проведенных расчетов (таблица 5, рисунок 19) вероятностью проницаемости через ГЭБ обладают 7 соединений, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных соединений, пригодных для изучения функциональной модуляции биологических мишеней, локализованных в центральной нервной системе (ЦНС). Способность соединений проникать через ГЭБ, вероятно, связана с их высокой липофильностью, так, например, введение в молекулу соединения гидроксильной группы приводит к потере способности проникать через ГЭБ.

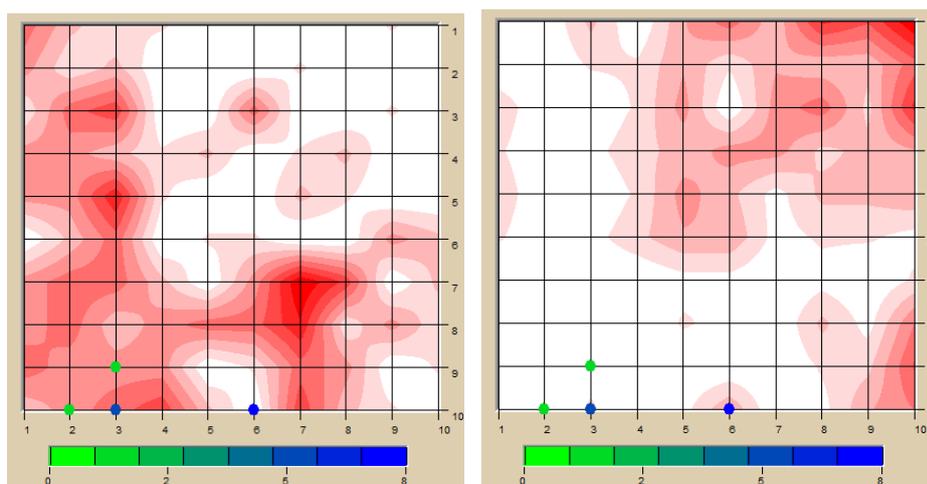


Рисунок 19. Распределение представителей библиотеки: а) отрицательная проницаемость через ГЭБ; б) положительная проницаемость через ГЭБ

Проницаемостью через стенки ЖКТ обладают все изученные соединения (таблица 5, рисунок 20). Однако нельзя однозначно оценить способность к проникновению через ЖКТ по значениям липофильности каждого соединения, вследствие различных механизмов их всасывания, которые отличаются от простой диффузии.

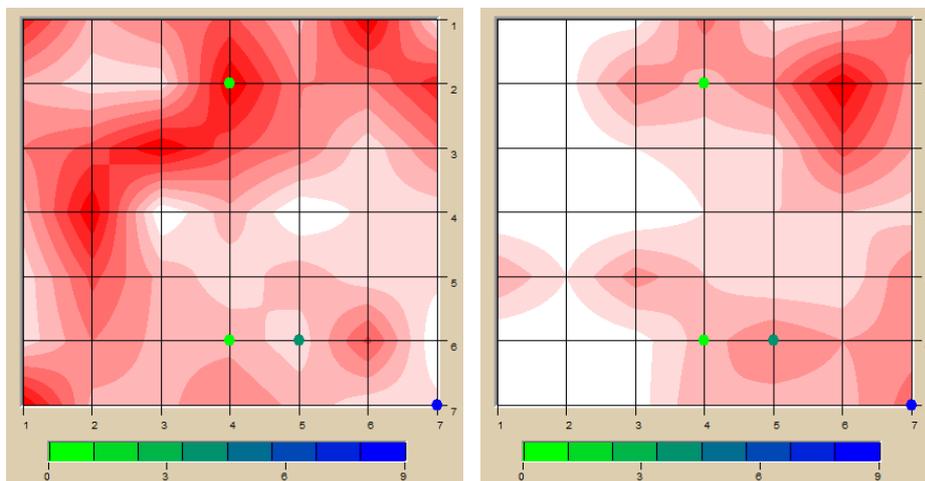


Рисунок 20. Распределение представителей библиотеки: а) отрицательная проницаемость через ЖКТ; б) положительная проницаемость через ЖКТ

Сильное физико-химическое сродство к белкам плазмы крови имеет важное фармакокинетическое и фармакодинамическое значение, так, как только несвязанное с белками крови лекарственное вещество может свободно проникать через биологические мембраны. Способностью связываться с белками плазмы крови обладают 11 соединений (таблица 5, рисунок 21).

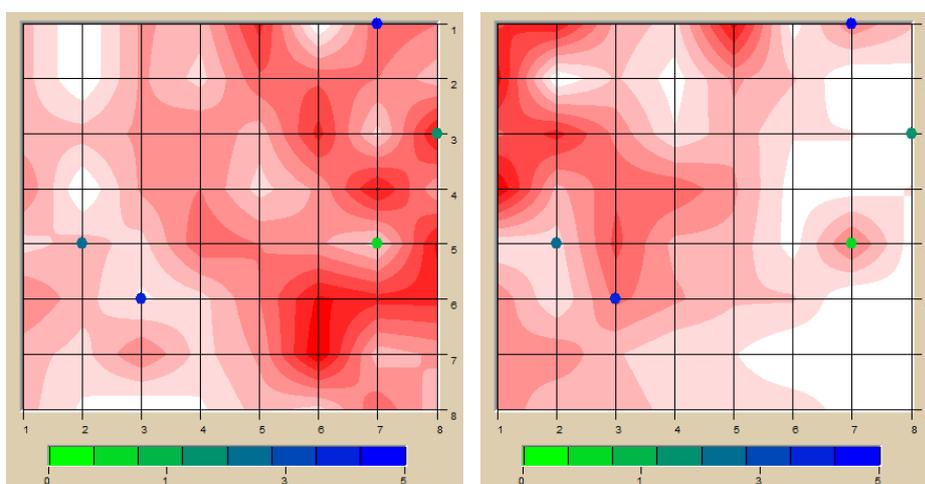


Рисунок 21. Распределение представителей библиотеки: а) отрицательное связывание СБП; б) положительное связывание СБП

Для оценки биологической активности синтезированных соединений было проведено компьютерное моделирование с помощью системы PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*). Качественная оценка в системе PASS описывается вероятностью наличия (Pa) или отсутствия (Pi) интересующей биологической активности и характеризуется значениями от 0 до 1. Следует отметить, что вероятности рассчитываются независимо друг от друга, поэтому их сумма не равна единице.

Объектами для биологического скрининга в данной работе явились некоторые, наиболее интересные по своему строению полифункциональные (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-оны **13a-m**, синтезированные в настоящей работе (таблица 6).

Критерием выбора являлся показатель наличия активности, имеющий значение больше 0,7 и показатель вероятности отсутствия активности, имеющий значение меньше 0,1. Таким образом, каждая из представленных активностей, хотя бы у одного соединения должна была иметь указанные значения вероятностей. В дальнейшем значения вероятностей этих активностей сравнивались со значениями у других соединений вне зависимости от величины значений вероятностей этих активностей.

Оценка фармакологической активности синтезированных в работе соединений показала, что для всех соединений с вероятностью более 60-70% прогнозируются такие виды активности как: противоопухолевая и антимуtagenная, что согласуется с данными литературного обзора.

Анализ результатов компьютерного прогноза ряда структурноподобных аналогов позволил выделить некоторую взаимосвязь «структура-свойство».

Введение гидроксильных групп в кольцо В ауранов приводит к увеличению вероятности наличия некоторых видов активностей. При этом, на вероятность проявления того или иного вида активности влияет их количество и положение в кольце В.

Алкилирование гидроксильной группы в положении 3' приводит к незначительному снижению значений вероятностей проявления активностей, но при

этом незначительно возрастают антилейкемические свойства, способность к экспрессии гена TP53 (TP53 expression enhancer) и способность к поглощению свободных радикалов.

Показано, что введение различных заместителей в положение 4', приводит к значительному увеличению вероятностей проявления биологической активности, уровень которой зависит от природы заместителя.

Разработка любого потенциального биологически-активного вещества не обходится без стадии определения его токсического воздействия на организм человека и окружающую среду. Прежде всего, определяется ЛД50 - острая токсичность, т.е. смертельная доза для 50% подопытных животных. Острая токсичность, как правило, выражается в мг. лекарственного вещества на кг. живого веса при внутривенном или пероральном способах введения. Оценка острой токсичности не является полным отражением токсического действия вещества, так как некоторые вещества с низкой острой токсичностью могут давать выраженный канцерогенный или тератогенный эффект, определяемый при испытаниях во времени [193].

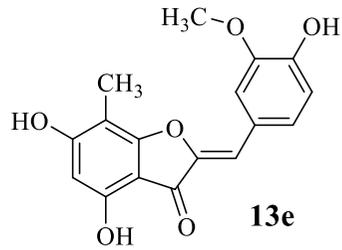
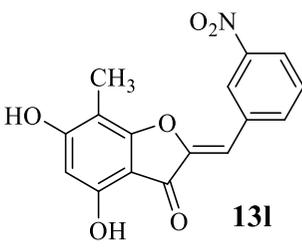
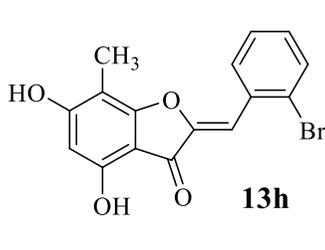
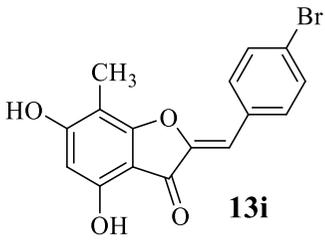
С помощью программного обеспечения *Acute rat toxicity prediction* нами был проведен прогноз острой токсичности синтезированных в работе соединений **13a-m** [194]. В соответствии с расчетными данными по летальной токсичности все синтезированные соединения можно отнести к группе нетоксичных либо слаботоксичных соединений (таблица 5).

Таблица 6. Вероятность наличия различных биологических активностей (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-онов

Виды биоактивности	Структура		13a		13b		13c		13d	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Membraneintegrityagonist	0,903	0,010	0,916	0,007	0,879	0,016	0,918	0,007		
Antimutagenic	0,880	0,002	0,905	0,002	0,859	0,003	0,918	0,002		
HIF1A expressioninhibitor	0,848	0,009	0,871	0,007	0,800	0,012	0,882	0,007		
Apoptosisagonist	0,781	0,009	0,787	0,009	0,782	0,009	0,814	0,007		
Freeradicalscavenger	0,701	0,004	0,743	0,003	0,675	0,004	0,767	0,003		
Antileukemic	0,284	0,048	0,272	0,052	0,211	0,073	0,322	0,039		
Kinaseinhibitor	0,767	0,008	0,769	0,008	0,762	0,008	0,767	0,008		
TP53 expressionenhancer	0,701	0,026	0,726	0,021	0,654	0,035	0,731	0,020		
Histaminereleaseinhibitor	0,707	0,005	0,711	0,004	0,657	0,006	0,715	0,004		
Antifungal	0,509	0,029	0,518	0,028	0,465	0,037	0,517	0,028		
Antibacterial	0,411	0,027	0,411	0,027	0,395	0,031	0,421	0,025		
Antioxidant	0,538	0,005	0,570	0,005	0,543	0,005	0,607	0,004		
Antiparasitic	0,386	0,034	0,378	0,036	0,324	0,049	0,362	0,039		

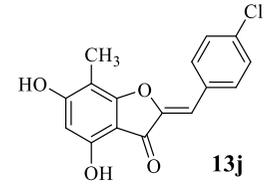
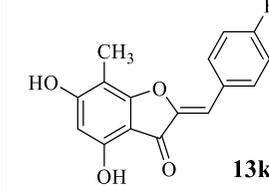
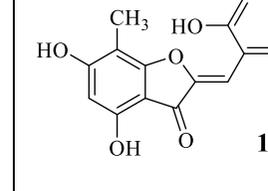
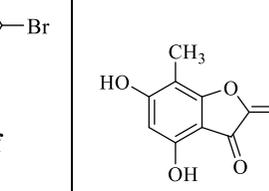
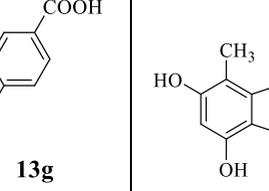
-Pa>0.6, Pi<0.1
 -0.4<Pa<0.6, Pi<0.2
 -Pa<0.4, Pi<0.3

Продолжение таблицы 6

Структура Виды биоактивности								
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Membraneintegrityagonist	0,891	0,013	0,636	0,067	0,610	0,072	0,749	0,046
Antimutagenic	0,917	0,002	0,689	0,006	0,685	0,007	0,768	0,004
HIF1A expressioninhibitor	0,873	0,007	0,676	0,023	0,657	0,025	0,724	0,018
Apoptosisagonist	0,804	0,008	0,673	0,018	0,636	0,022	0,716	0,013
Freeradicalscavenger	0,823	0,002	0,576	0,007	0,539	0,008	0,628	0,005
Antileukemic	0,380	0,029	0,307	0,042	0,127	0,125	0,273	0,052
Kinaseinhibitor	0,728	0,010	0,592	0,021	0,644	0,016	0,716	0,013
TP53 expressionenhancer	0,742	0,018	0,756	0,016	0,447	0,116	0,508	0,086
Histaminereleaseinhibitor	0,686	0,005	0,603	0,011	0,482	0,045	0,523	0,028
Antifungal	0,498	0,031	0,501	0,030	0,465	0,037	0,528	0,026
Antibacterial	0,404	0,029	0,423	0,025	0,339	0,046	0,406	0,029
Antioxidant	0,566	0,005	0,405	0,012	0,400	0,012	0,441	0,009
Antiparasitic	0,296	0,057	0,535	0,012	0,351	0,042	0,408	0,030

-Pa>0.6, Pi<0.1
 -0.4<Pa<0.6, Pi<0.2
 -Pa<0.4, Pi<0.3

Продолжение таблицы 6

Структура Виды биоактивности	 13j		 13k		 13f		 13g		 13m	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Membraneintegrityagonist	0,912	0,008	0,860	0,021	0,561	0,084	0,847	0,025	0,779	0,041
Antimutagenic	0,841	0,003	0,788	0,004	0,672	0,007	0,912	0,002	0,895	0,002
HIF1A expressioninhibitor	0,776	0,013	0,824	0,010	0,640	0,027	0,786	0,013	0,829	0,010
Apoptosisagonist	0,687	0,016	0,698	0,004	0,709	0,014	0,696	0,015	0,705	0,014
Freeradicalscavenger	0,606	0,006	0,525	0,009	0,564	0,007	0,769	0,003	0,548	0,008
Antileukemic	0,219	0,070	0,250	0,059	0,699	0,004	0,230	0,066	0,179	0,088
Kinaseinhibitor	0,723	0,011	0,641	0,017	0,625	0,018	0,656	0,015	0,641	0,017
TP53 expressionenhancer	0,689	0,028	0,622	0,043	0,415	0,133	0,665	0,033	0,647	0,037
Histaminereleaseinhibitor	0,670	0,005	0,577	0,014	0,454	0,060	0,840	0,003	0,633	0,008
Antifungal	0,531	0,026	0,504	0,030	0,500	0,030	0,520	0,027	0,387	0,052
Antibacterial	0,373	0,037	0,384	0,034	0,396	0,031	0,486	0,018	0,328	0,050
Antioxidant	0,445	0,009	0,437	0,009	0,432	0,010	0,499	0,007	0,444	0,009
Antiparasitic	0,433	0,024	0,188	0,102	0,384	0,035	0,367	0,038	0,264	0,069

-Pa>0.6, Pi<0.1

-0.4<Pa<0.6, Pi<0.2

-Pa<0.4, Pi<0.3

2.6 Изучение биологических свойств полученных (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-онов

2.6.1 Исследование антиоксидантной активности

Известно, что основные свойства антиоксидантов заключаются в их способности легко окисляться и принимать участие в радикальных и окислительно-восстановительных реакциях.

Фенольные соединения растительного происхождения с высокой окислительно-восстановительной активностью широко используются на практике при профилактике и лечении заболеваний, протекающих на фоне окислительного стресса [195].

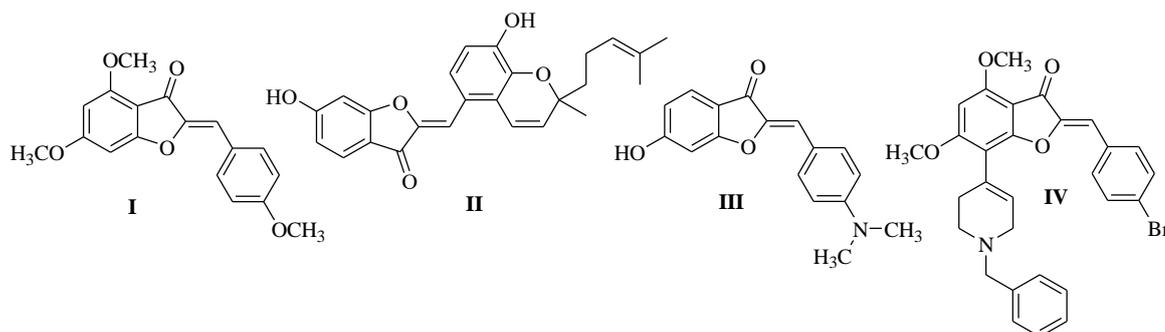
Для количественной характеристики окислительно-восстановительной активности флавоноидов традиционно используют метод циклической вольт-амперометрии – метод определения величины окислительно-восстановительного потенциала соединения [196]. Известно, что между характеристическими потенциалами окисления большинства антиоксидантов фенольного типа и их антиоксидантной активностью наблюдается четкая корреляция: чем легче окисляется вещество, т.е. чем меньше значение потенциала окисления вещества, тем выше его антиоксидантная активность. Таким образом, потенциал окисления может выступить в качестве параметра, детерминирующего наличие антиоксидантных свойств и, в дальнейшем, может прогнозировать антиоксидантную активность соединений.

На окислительно-восстановительные свойства антиоксидантов фенольного типа оказывают влияние как наличие, количество и степень ионизации гидроксильных групп, так и присутствие карбонильной группы и ненасыщенных связей.

Среди производных ауранов выявлены соединения с антиоксидантной активностью. В частности, соединение **I** обладает наибольшей LOX-ингибирующей активностью, предотвращая процесс окисления ненасыщенных жирных кислот [197]; соединение **II** обладает умеренной антиоксидантной по отношению к оксиду азота [198]. Показано, что присутствие диметиламино-

группы в положении 4' (соединение **III**) усиливает антиоксидантные свойства [111].

Результаты определения окислительно-восстановительного потенциала с помощью циклической вольтамперометрии показали, что соединения **III** и **IV** проявили невысокую антиоксидантную активность в сравнении с известными антиоксидантами (аскорбиновая кислота и кверцетин) [140].



В связи с этим, нами были изучены антиоксидантные свойства серии синтезированных (*Z*)-2-(гидроксидибензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-онов **13a-f** методами циклической вольтамперометрии на углесталловом электроде. В качестве эталонов сравнения использовали этанольные растворы рутина и кверцетина. Величину общей антиоксидантной активности (ΣAOA) оценивали спектрофотометрически с использованием жидкофазной реакции с хромофорным радикалом – 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДПФГ•) по степени «радикального захвата» (Р).

Испытания на антиоксидантную активность были проведены в лаборатории проблем аналитической химии Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН⁵.

В настоящей работе методом циклической вольтамперометрии получены данные, характеризующие электрохимическое поведение исследуемых соединений в разбавленных этанольных растворах (1:2, фоновый электролит – 1.0 моль/л LiClO₄).

Результаты сканирования потенциала поляризации рабочего электрода в

⁵ Автор выражает благодарность заведующей лабораторией проблем аналитической химии Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН доктору химических наук, профессору Шпигун Л.К. за исследование синтезированных соединений на антиоксидантную активность.

пределах от 0.0 В до 1.2 В со скоростью 100 мВ/с показали, что вещества **13a-f** необратимо окисляются на электроде в анодной области потенциалов в пределах 0.6 – 1.1 В (рисунок 22). Видно, что в условиях эксперимента потенциалы пиков окисления этих соединений зависят, главным образом, от числа гидроксильных групп и их положения в молекуле соединения.

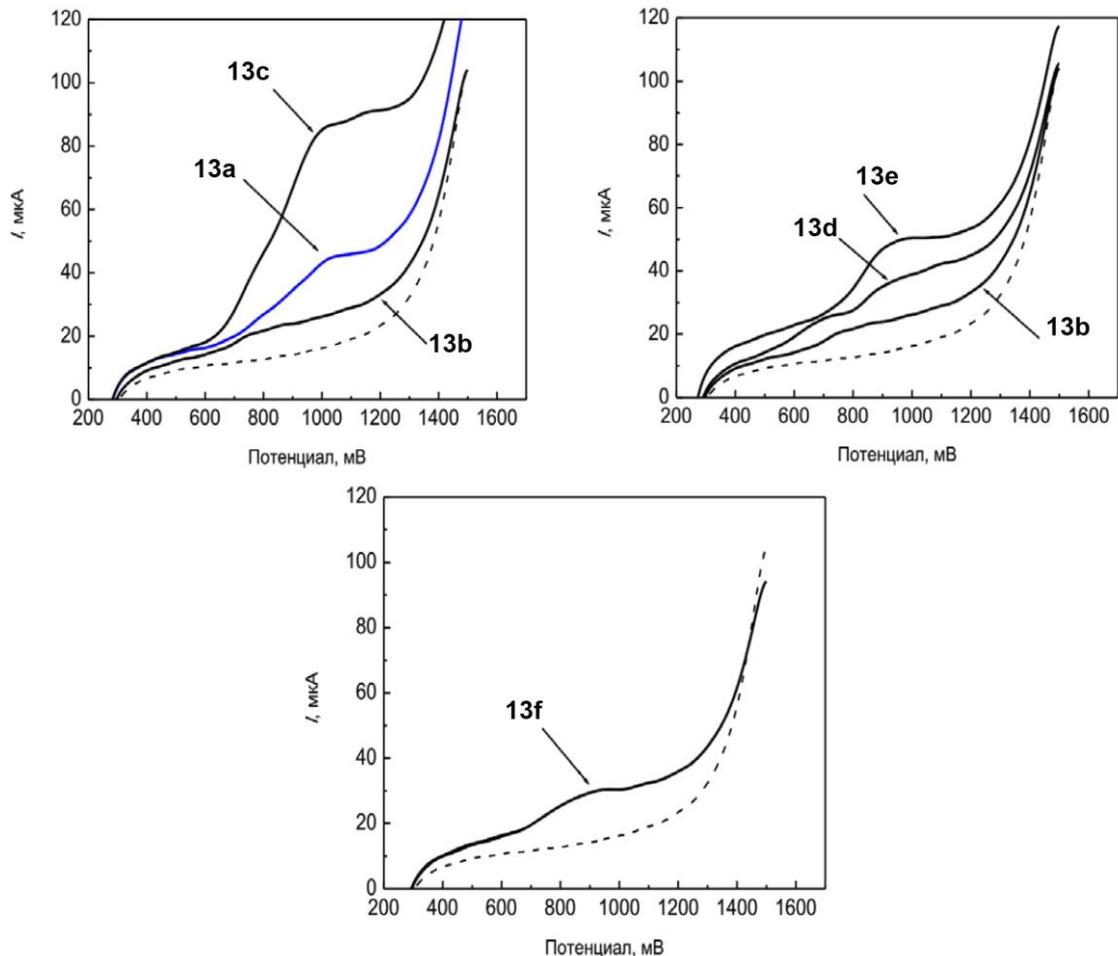


Рисунок 22. Анодные вольтамперограммы этанольных растворов исследованных соединений **13a-f**. Пунктиром обозначена фоновая вольтамперограмма.

Скорость сканирования потенциала – 100 мВ/с

Сопоставление потенциалов анодного окисления соединений **13c** и **13d** по сравнению с эталонным веществом кверцетином, показало, что для кверцетина наблюдается более высокая антиоксидантная активность, что подтверждается более низкими значениями $E_{\text{п}}$ (рисунок 23).

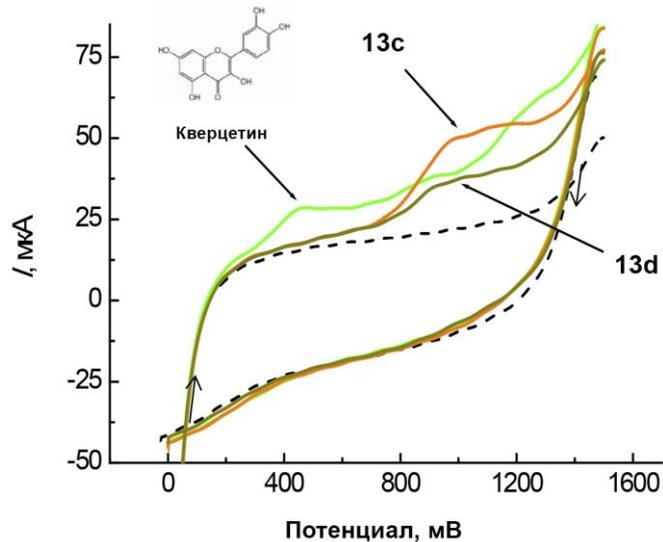


Рисунок 23. Анодные вольтамперограммы этанольных растворов исследованных соединений: **13c** и **13d**. Пунктиром обозначена фоновая вольтамперограмма. Скорость сканирования потенциала – 100 мВ/с

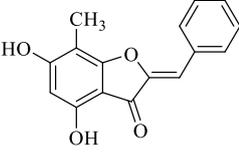
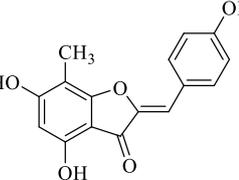
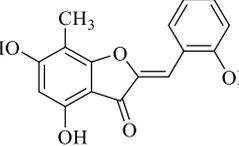
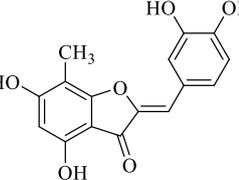
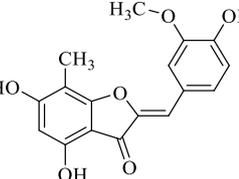
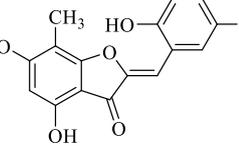
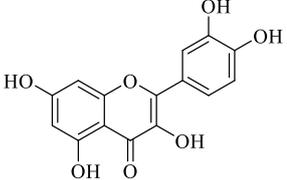
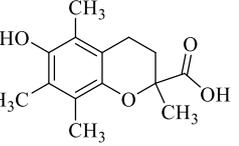
Для количественной характеристики антиоксидантной активности синтезированных соединений использовали универсальный показатель ТЕАС (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity): концентрация стандартного раствора тролокса (мкМ/л). Чем выше показатель ТЕАС, тем больше антиоксидантная активность исследуемого соединения (таблица 7).

Величину показателя суммарной антиоксидантной активности $\sum AOA$ оценивали по степени «радикального захвата» (P), рассчитанной по уравнению:

$$P (\%) = [(A_o - A_x) / A_o] \times 100,$$

где A_o и A_x – оптическая плотность раствора ДФПГ• в отсутствие и в присутствии образца, при фиксированном времени реакции ($t = 2$ мин), соответственно. Полученные данные в виде гистограммы представлены на рисунке 24.

Таблица 7. Результаты оценки антиоксидантной активности аурунов **13a-f**

№ соединения	Структура	Концентрация тролокса, эквивалентная антиоксидантной активности 100 мкМ/л этанольного раствора вещества (TEAC)
13a		5.6 ± 0.3
13b		14.4 ± 0.5
13c		23.9 ± 0.4
13d		6.1 ± 0.2
13e		31.7 ± 0.4
13f		18.6 ± 0.2
Кверцетин		32.7 ± 0.5
Тролокс (Tr)		—

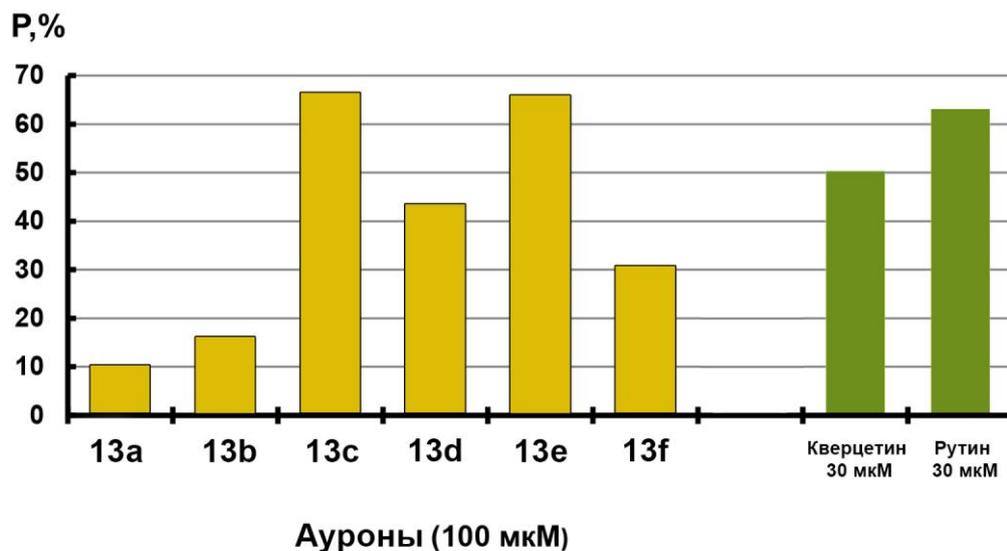


Рисунок 24. Общая величина антиоксидантной активности ауранов **13a-f**

В структуре большинства флавоноидов имеется три области, в наибольшей степени ответственные за связывание свободных радикалов [199]. Предполагается, что экзоциклическая двойная связь, конъюгированная с оксогруппой и способная инициировать делокализацию электронов кольца В, в большей степени влияет на степень радикального захвата. Однако, не существует общей теории, которая бы позволяла связать структуру флавоноидов с их антиоксидантной активностью. По данным гистограммы (рисунок 24) исследуемые (Z)-2-(гидроксидбензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-оны оказались в три раза менее активны, чем кверцетин и рутин.

2.6.2 Исследование фунгицидной активности

Испытания на фунгицидную активность в условиях *in vitro* были проведены в центре биологического контроля лаборатории микрофильмирования и реставрации документов РГАНТД по валидированной авторской методике [200].

В качестве тест-культур использовали коллекционные штаммы микромицетов *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium chrysogenum*, *Ulocladium*

atrum и *Penicillium funiculosum*.

Выше перечисленные плесневые грибы часто встречаются в воздушной среде и могут оказывать негативное воздействие на жизнь и здоровье человека. Результаты испытаний приведены в таблице 8.

Таблица 8. Результаты испытаний фунгицидной активности тестируемых соединений

№ соединения (1% р-р)	Название культуры				
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Penicillium funiculosum</i>	<i>Ulocladium atrum</i>
	Средний балл по трем повторностям (зона подавления роста, мм) ⁶				
13a	5	4,7	5	5	5
13b	5	4,3	5	5	5
13c	4,7	5	5	4,3	4,3
13d	4,7	4,3	5	4,7	5
13e	5	4,7	5	5	5
13f	5	4,7	5	5	5
Контроль	5	5	5	5	5

Показано, что процент подавления штаммов грибов колеблется в пределах 0-20%, что не позволяет рассматривать изученные соединения в качестве перспективных фунгицидных препаратов, однако можно сделать вывод об их безопасности для человека и окружающей среды.

2.6.3 Исследование противомикробной активности

В соответствии с поставленными задачами нами были проведены испытания полученных соединений на противомикробную активность.

Испытания на противомикробную активность были проведены в лаборатории отдела фармацевтической разработки ЦТФТ им. М.В. Дорогова на базе ЯГПУ им. К.Д. Ушинского в соответствии с рекомендациями [201-203].

Испытания проводились *in vitro* на четырех тест-штаммах микроорганиз-

⁶ балл (фунгицидная активность, %) 5 (0) – развитый мицелий, обильное спороношение; 4 (20)– ограниченный рост мицелия, спороношение подавлено; 3 (40) – подавленный рост мицелия спороношения нет; 2(60) – паутинистый мицелий спороношения нет; 1 (80) – полное подавление роста мицелия; 0 (100)– полное подавление роста мицелия, образование зоны подавления роста, (мм)

мов: *Escherichia coli* и *Pseudomonas fluorescens*, которые являются представителями грамотрицательных бактерий; *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* – грамположительные бактерии. Результаты противомикробной активности исследуемых соединений приведены в таблице 9.

Таблица 9. Результаты испытаний синтезированных соединений на противомикробную активность

№ соединения	Название культуры			
	Gram “+”		Gram “-“	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus Subtillis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
	Значения МИК мкг/мл			
13a	16	>128	32	64
13b	32	32	64	32
13c	>128	>128	>128	>128
13d	128	16	16	16
13e	32	32	32	32
13f	>128	>128	>128	>128
Пефлоксацин	0,008	<0,5	0,008	<0,5

Исследованные в работе соединения **13a**, **13b**, **13d** и **13e** проявили высокую ингибирующую активность в отношении выбранных тест-штаммов. Среди вышеназванных соединений наибольшую антимикробную активность проявило соединение **13d** (МИК 16 мкг/мл), за исключением штамма *Staphylococcus aureus* (МИК 128 мкг/мл). Однако стоит отметить, что активность всех исследуемых соединений оказалась ниже активности известного антибиотика Пефлоксацина.

Анализ зависимости «структура-свойство» показал, что соединения, содержащие гидроксильную группу в положении 2' (соединение **13c**), атом брома в положении 5' (соединение **13f**), не ингибируют рост тест-штаммов.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM300 (300 и 75 МГц соответственно), спектры NOESY (время смешения 0.6 с) на спектрометре Bruker AV600 (600 и 150 МГц соответственно) в DMSO-d^6 или CDCl_3 при 22–24 °С.

Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом хромато-масс-спектрометрии. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Waters SQD (химическая ионизация при атмосферном давлении), колонка Acquity VEN C18 2.1 × 50 мм, растворитель для образца $\text{MeCN-H}_2\text{O}$, подвижная фаза: А – 0.1% водный раствор HCOOH , В – 0.1% MeCN , температура колонки 25°C, скорость подвижной фазы 0.4 мл/мин. Градиентный профиль – от 0 до 100% MeCN (элюент В) за 4 мин. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Thermo Fisher Scientific Q Exactive, ионизация электрораспылением.

Электронные спектры поглощения растворов, приготовленных в метаноле, диоксане а также их смесях с концентрацией $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, получены на приборе Uvidesc-610 с толщиной слоя – 0,5 см.

Температуры плавления определены на микроблоке Voetius.

Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинках «Merck» TLC Silica gel 60 F₂₅₄ элюент смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 9:1 (по объему); $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Me}_2\text{CO}$ 9:1 (по объему); гексан- AcOEt 6:4 (по объему); гексан- AcOEt 3:1 (по объему); $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 8:2 (по объему); $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 9:1 (по объему). Детектирование УФ-светом лампы Camag при 365 и 254 нм или парами йода.

Электрохимические измерения проводили с помощью вольтамперометрического комплекса ЭКОТЭСТ-ВА («Эконикс», Москва), управляемого персональным компьютером с помощью программ MDEV, в трехэлектродной ячейке при комнатной температуре.

В качестве рабочего электрода использовался дисковый углесталловый электрод. Вспомогательным электродом служил проволочный платиновый электрод, электродом сравнения – хлорсеребряный электрод.

Количественную оценку общей антиоксидантной активности ($\sum AOA$) синтезированных соединений проводили с использованием метода проточно-инжекционного анализа со спектрофотометрическим детектированием антиоксидантов по жидкофазной реакции со стабильным хромофорным триарилгидразильным радикалом – 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ•, 90 % Sigma-Aldrich Chem. Comp.) [204]. Реакция контролировалась по изменению оптической плотности раствора ДФПГ• при 532 нм до и после введения спиртовых растворов исследуемых соединений с концентрацией 6×10^{-6} М. Величину показателя $\sum AOA$ оценивали по степени «радикального захвата» (Р), рассчитанной по уравнению:

$$P (\%) = [(A_o - A_x) / A_o] \times 100,$$

где A_o и A_x – оптическая плотность раствора ДФПГ• в отсутствие и в присутствии образца при фиксированном времени реакции ($t = 2$ мин), соответственно.

Определение антиоксидантной активности по методу ТЕАС (Trolox equivalent antioxidant capacity) основано на оценке общего восстановительного эффекта исследуемых соединений, и дает информацию о типах антиоксидантов и их концентрациях без точного качественного различия. Эти методы основаны на мониторинге изменения окраски, отнесенной к стандартному соединению Тролокс (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхромо-2-карбоновая кислота). Показатель ТЕАС выражается в мкмоль Тролокса на 1 л. этанольного раствора вещества. Чем выше этот показатель, тем больше антиоксидантная активность исследуемого соединения [205, 206].

Для оценки фунгицидной активности синтезированных в работе соединений использовали модифицированный диско-диффузионный метод, который в отличие от традиционных методов тестирования, позволяет испытывать вещества без приготовления водных растворов [200].

Исследование антимикробной активности синтезированных в работе соединений выполнено методом серийных разведений с использованием турбидиметрического метода контроля роста микроорганизмов в полном соответствии с рекомендациями [201-203].

В качестве отрицательного контроля использовали субстанцию Пефлоксацин мезилат дигидрат, производства Qingdao Dacon Trading Co., Ltd. В качестве исследуемых штаммов использовали: *Escherichia coli* штамм С600, *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Pseudomonas fluorescens* IC7, *Bacillus subtilis* ВКМ В3142Д. Питательной средой служил ЛБ Бульон (Леннокс) производства ДИАЭМ (Обнинск). Культивирование проводили в стерильных пробирках и колбах с ватно-марлевыми пробками, чашках Петри с аэрацией при температуре 37°C. 5,0 мг препарата растворяли в 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО), отбирали 10 мкл полученного раствора и доводили концентрацию препарата до 200 мкг/мл стерильным бульоном LB. Наблюдали образование гомогенного раствора.

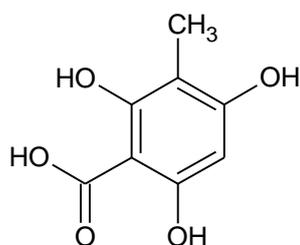
Раствор исследуемого соединения вносили в 4 мл одноразовые кюветы для спектрофотометра и производили последовательное двукратное разведение. Полученные разведения препарата: 0.5-1-2-4-8-16-32-64-128 мкг/мл. Готовили стерильные кюветы с контролем питательной среды/«бланк» и выдерживали в холодильнике при температуре +4°C в течение времени эксперимента. Кюветы с контролем роста рабочей суспензии (1% контроль) помещали в инкубатор при 37°C. Рабочую суспензию культуры микроорганизмов (0.5 ед. по McFarland) в объеме 100 мкл вносили в кюветы, за исключением контроля, в который вносили разведенные суспензии 1:100 (контроль 1% популяции).

Конечный объем внесенной жидкости во всех кюветах – 1 мл. После внесения всех компонентов кюветы запечатывали стерильной лентой и фиксировали оптическую плотность полученной суспензии на спектрофотометре. Кюветы инкубировали в течение 16-20 ч в термостате при температуре +35°C.

По окончании инкубации рост бактерий регистрировали турбидиметрическим методом по изменению оптической плотности суспензии с помощью спектрофотометра (длина волны излучения – 600 нм). Вычисляли средние значения показателя оптической плотности суспензии за вычетом величины исходного светопропускания раствора (до инкубации) в каждой тестовой кювете: 1) отрицательного контроля роста рабочей суспензии, содержащего референсный антибиотик в концентрации, равной минимальной концентрации исследуемых веществ, 2) 1% контроля (рабочая суспензия, разведенная в 100 раз), 3) каждой концентрации исследуемого вещества. По полученным данным оптической плотности (А) строили график зависимости А от концентрации препарата.

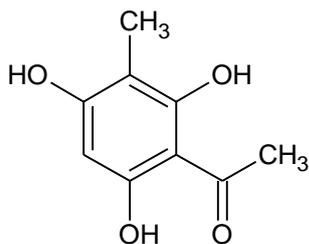
Минимальной ингибирующей концентрацией считали концентрацию препарата, в которой среднее значение светопропускания суспензии значимо не превышало 1% среднего значения контроля роста и/или точку выхода кривой на «плато».

Синтез 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты (2)



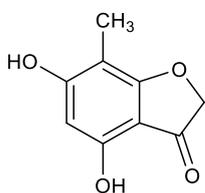
ТГТ (0.5 г, 3.6 ммоль) и гидрокарбонат калия (1.8 г, 18 ммоль) перемешивали в 8 мл воды при температуре 40-45°C в течении 3-х часов. Далее реакционную массу подкисляли концентрированным раствором HCl и охлаждали до 0°C. Выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта (16 мкм) затем промыли небольшим количеством воды. Полученный осадок сушили при температуре 25°C в течении суток в вакууме эксикатора. Получено 0.53 г (80%) продукта в виде порошка светло-коричневого цвета. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 184 [M]⁺ (80), 166 [M-H₂O]⁺ (90), 138 [M-H₂O-CO]⁺ (100). HRMS (ESI) найдено, m/z : 185.0439 [M+H]⁺. C₈H₈O₅; вычислено, m/z : 185.0444. ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 1.86 (с, 3H, CH₃); 5.95 (с, 1 H, H-5).

Синтез 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенона (3)



В 200 мл сухого метиленхлорида растворяли ТГТ (предварительно высушенного в лиофильной сушилке) (14 г, 100 ммоль) и 26 г хлорида алюминия (III) (200 ммоль). После растворения к реакционной смеси добавляли нитрометан (12 г, 200 ммоль) и ацетил хлорид (8.63 г, 110 ммоль), после чего температуру реакционной смеси повышали до 40°C и выдерживали смесь при данной температуре в течении 40 мин. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду и подкисляли концентрированным раствором HCl до pH = 4. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный осадок бежевого цвета очищаем методом колоночной хроматографии (элюент дихлорметан: ацетон 9:1). Получено 13.21 г (77%) продукта в виде порошка желтого цвета. Т.пл. 210°C (лит.) [211]. LC-MS (APCI), m/z: 182.05 [M]⁺. HRMS (ESI) найдено, m/z: 183.0649 [M+H]⁺. C₉H₁₀O₄; вычислено, m/z: 183.0651. ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 1.85 (с, 3H, CH₃); 2.52 (с, 3H, COCH₃); 6.05 (с, 1 H, H-5); 10.25 (с, 1H, OH); 10.52 (с, 1H, OH); 13.91 (с, 1H, OH). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 7.6; 32.8; 94.4; 101.0; 104.2; 160.4; 163.0; 163.6; 202.6.

Синтез 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-она (6a)

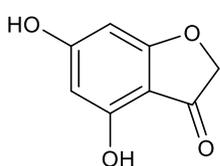


Через охлажденный до 0°C раствор, содержащий ТГТ (5.0 г, 36 ммоль), хлорацетонитрил (4.7 г, 63 ммоль) и безводный хлорид цинка (II) (2.7 г, 19.8 ммоль) в 170 мл диэтилового эфира, при перемешивании пропускали сухой газообразный HCl в течении 4 ч, после чего смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок соединения **5a** отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (3×30 мл). Выход 6.4 г (83%). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 180 [M]⁺ (100), 163 [M-NH₃]⁺ (36), 135 [M-NH₃-CO]⁺ (5).

Полученный на первой стадии осадок растворяли в 100 мл горячей воды

и кипятили в течении 6 ч. Выпавший после охлаждения кристаллический осадок отфильтровывали и промывали водой (3×30 мл). Полученный продукт использовали в дальнейшем без дополнительной очистки. Выход 5.3 г (78%), красные кристаллы. Т. пл. 213–215°C. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д, J/Гц): 1.88 (3H, с, 7-CH₃); 4.55 (2H, с, CH₂); 6.01 (1H, с, H-5); 10.27 (1H, с, OH); 10.47 (1H, с, OH). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ, м.д, J/Гц): 6.8 (7-CH₃); 74.9 (C-2); 95.8 (C-5); 98.0; 102.3; 154.8; 165.0; 173.1; 194.5 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 181.0494 [M+H]⁺. C₉H₉O₄; вычислено, m/z: 181.0495.

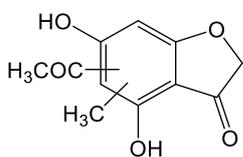
Синтез 4,6-дигидроксибензофуран-3(2H)-она (9)



Через охлажденный до 0°C раствор, содержащий флороглюцин (5.1 г, 41 ммоль), хлорацетонитрил (4.7 г, 63 ммоль) и безводный хлорид цинка (II) (2.7 г, 19.8 ммоль) в 170 мл диэтилового эфира, при перемешивании пропускали сухой газообразный HCl в течении 4 ч, после чего смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок соединения **9** отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (3×30 мл). Выход 6.2 г (83%). LC-MS (APCI), m/z: 166.02 [M]⁺.

Полученный на первой стадии осадок растворяли в 100 мл горячей воды и кипятили в течении 6 ч. Выпавший после охлаждения кристаллический осадок отфильтровывали и промывали водой (3×30 мл). Полученный продукт использовали в дальнейшем без дополнительной очистки. Выход 5 г (75%), бежевые кристаллы. Т. пл. 220–222°C. HRMS (ESI) найдено, m/z: 167.0334 [M+H]⁺. C₈H₆O₄; вычислено, m/z: 167.0338.

Синтез 4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-она (11)



Через охлажденный до 0°C раствор, содержащий 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенон (6.55 г, 36 ммоль), хлорацетонитрил (4.7 г, 63 ммоль) и безводный хлорид цинка (II) (2.7 г, 19.8 ммоль) в 170 мл диэтилового эфира, при перемешива-

нии пропускали сухой газообразный HCl в течении 4 ч, после чего смесь перемешивали в течении 48 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок соединения **10** отфильтровывали и промывали промывали диэтиловым эфиром (3×30 мл).

Полученный на предыдущей стадии осадок растворяли в 100 мл горячей воды и кипятили в течении 6 ч. Выпавший после охлаждения кристаллический осадок отфильтровывали и промывали водой (3×30 мл). Полученный продукт использовали в дальнейшем без дополнительной очистки. Выход 6.4 г (80%). Порошок бежевого цвета. Выход 6.4 г (80%). Порошок бежевого цвета. Т. пл. 196-198°C. LC-MS (APCI), m/z: 222.05 [M]⁺. HRMS (ESI) найдено, m/z: 223.0595 [M+H]⁺. C₁₁H₁₀O₅; вычислено, m/z: 223.0601. ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 1.87 (3H, с, CH₃); 2.52 (с, 3H, COCH₃); 4.81 (2H, с, CH₂). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 6.6 (CH₃); 30,8 (COCH₃); 75,5 (CH₂); 102,8 (C-5); 101.1 (C-9); 104.9 (C-CH₃); 159.6; 169.1; 174.8; 194.5 (C=O); 200.9 (COCH₃).

Синтез 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-она (6a) из 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты

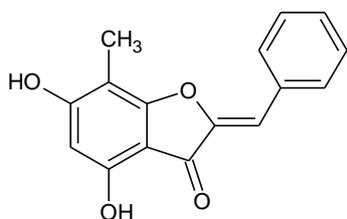
Через охлажденный до 0°C раствор, содержащий 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойную кислоту (5.0 г, 27 ммоль), хлорацетонитрил (4.7 г, 63 ммоль) и безводный хлорид цинка (II) (2.7 г, 19.8 ммоль) в 170 мл диэтилового эфира, при перемешивании пропускали сухой газообразный HCl в течении 4 ч, после чего смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок соединения отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (3 × 30 мл).

Полученный на первой стадии осадок растворяли в 100 мл горячей воды и кипятили в течении 6 ч. Выпавший после охлаждения кристаллический осадок отфильтровывали и промывали водой (3 × 30 мл). Полученный продукт можно использовать далее без дополнительной очистки. Выход 4,77 г (71%), красные кристаллы. Т. пл. 212-213°C. HRMS (ESI) найдено, m/z: 181.0490 [M+H]⁺. C₉H₉O₄; вычислено, m/z: 181.0495.

Синтез замещенных (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-онов (13a–m) (общая методика)

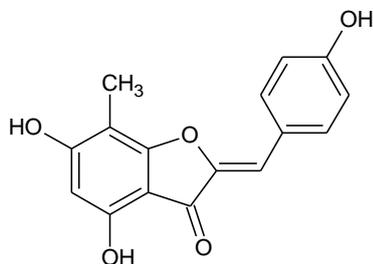
К раствору 0.54 г (3 ммоль) соединения **6a** и 3.6 ммоль соответствующего ароматического альдегида добавляли 6 мл 10% водного раствора NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 72 ч (контроль ВЭЖХ/МС). Далее смесь подкисляли 1 М раствором HCl до pH=3 и перемешивали при комнатной температуре еще в течении 36 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 10 мл ледяной воды, сушат и кристаллизуют из этанола.

(Z)-2-Бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-он (13a)



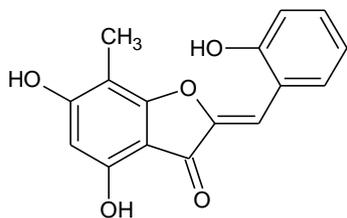
Выход 0.66 г (89%), желтые кристаллы. Т. пл. 232–234°C. ЯМР ^1H (DMCO- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 2.10 (3H, с, 7-CH $_3$); 6.21 (1H, с, H-5); 6.61 (1H, с, 2a-CH); 7.38–7.52 (3H, м, H-3',4',5'); 7.91 (2H, д, J = 7.2, H-2',6'); 10.72 (1H, с, OH); 10.88 (1H, с, OH). ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 7.2 (7-CH $_3$); 97.3; 98.7; 102.1; 107.7 (C-2a); 128.9; 129.0; 130.6; 132.6; 148.0; 156.0; 165.2; 165.3; 179.5 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 269.0813 [M+H] $^+$. C $_{16}$ H $_{13}$ O $_4$; вычислено, m/z: 269.0808.

(Z)-4,6-Дигидрокси-2-(4-гидроксибензилиден)-7-метилбензофуран-3(2H)-он (13b)



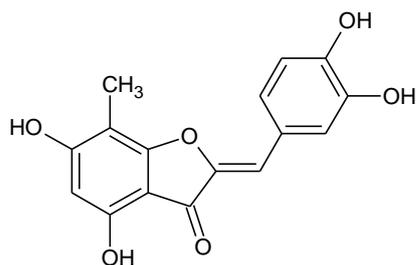
Выход 0.64 г (81%), темно-красные кристаллы. Т. пл. 272–274°C. ЯМР ^1H (DMCO- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 2.09 (3H, с, 7-CH $_3$); 6.18 (1H, с, H-5); 6.54 (1H, с, 2a-CH); 6.87 (2H, д, J = 8.5, H-3',5'); 7.82 (2H, д, J = 8.5, H-2',6'); 10.05 (1H, с, OH); 10.55 (1H, с, OH); 10.75 (1H, с, OH). ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 7.2 (7-CH $_3$); 97.1; 98.5; 102.5; 108.7 (C-2a); 115.9; 123.5; 132.8; 146.3; 154.7; 155.6; 158.6; 164.7; 179.6 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 285.0764 [M+H] $^+$. C $_{16}$ H $_{13}$ O $_5$; Вычислено, m/z: 285.0757.

(Z)-4,6-Дигидрокси-2-(2-гидроксибензилиден)-7-метилбензофуран-3(2H)-он (13c)



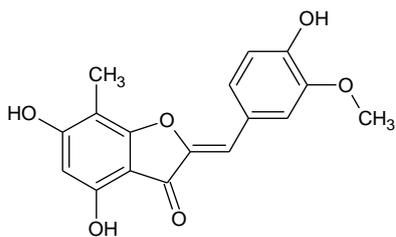
Выход 0.71 г (83%), темно-красные кристаллы. Т. пл. 269–271°C. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 2.07 (3H, с, 7-CH₃); 6.18 (1H, с, H-5); 6.90 (1H, с, 2a-CH); 6.89–6.93 (2H, м, H-4',5'); 7.20–7.22 (1H, м, H-3'); 8.07 (1H, д, J = 6.8, H-6'); 10.20 (1H, с, OH); 10.63 (1H, с, OH); 10.80 (1H, с, OH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 7.2 (7-CH₃); 97.2; 98.5; 102.3; 103.1; 115.6; 117.2; 119.5; 129.2; 130.6; 136.4; 147.5; 155.8; 156.7; 165.1; 179.6 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 285.0763 [M+H]⁺. C₁₆H₁₃O₅, вычислено, m/z: 285.0757.

(Z)-4,6-Дигидрокси-2-(3,4-дигидроксибензилиден)-7-метилбензофуран-3(2H)-он (13d)



Выход 0.61 г (73%), бурые кристаллы. Т. пл. 280–281°C. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 2.12 (3H, с, 7-CH₃); 6.18 (1H, с, H-5); 6.44 (1H, с, 2a-CH); 6.81 (1H, д, J = 8.0, H-5'); 7.16 (1H, д, J = 8.0, H-6'); 7.45 (1H, с, H-2'); 9.28 (1H, с, OH); 9.50 (1H, с, OH); 10.55 (1H, с, OH); 10.73 (1H, с, OH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 7.0 (7-CH₃); 93.3; 98.1; 105.5; 110.7 (C-2a); 116.1; 117.8; 123.6; 124.3; 145.5 (C-2); 145.6; 147.8; 156.9; 165.1; 165.6; 178.8 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 301.0709 [M+H]⁺. C₁₆H₁₃O₆; вычислено, m/z: 301.0707.

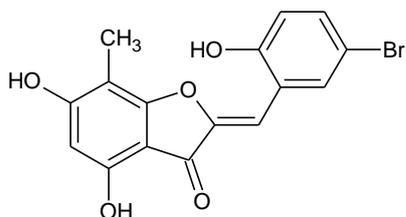
(Z)-4,6-Дигидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-7-метилбензофуран-3(2H)-он (13e)



Выход 0.57 г (65%), красные кристаллы. Т. пл. 237–239°C. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 2.11 (3H, с, 7-CH₃); 3.88 (3H, с, OCH₃); 6.18 (1H, с, H-5); 6.55 (1H, с, 2a-CH); 6.85 (1H, д, J = 8.1, H-5'); 7.34 (1H, д, J = 8.1, H-6'); 7.65 (1H, с, H-2'); 9.65 (1H, с, OH); 10.55 (1H, с, OH); 10.78 (1H, с, OH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 7.03 (7-CH₃); 55.3

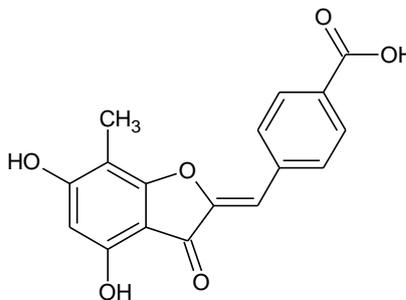
(OCH₃); 97.2; 98.0; 102.5; 109.1 (C-2a); 113.9; 115.4; 123.9; 125.1; 146.3; 147.7; 148.2; 155.6; 164.7; 164.9; 179.5 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 315.0862 [M+H]⁺. C₁₇H₁₅O₆; вычислено, m/z: 315.0863.

(Z)-2-(5-Бром-2-гидроксибензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-он (13f)



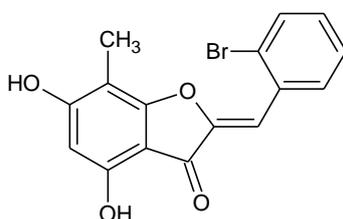
Выход 0.64 г (63%), коричневые кристаллы. Т. пл. 193–194°C. ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 2.07 (3H, с, 7-CH₃); 6.24 (1H, с, H-5); 6.82 (1H, с, 2a-CH); 6.91 (1H, д, J = 8.7, H-3'); 7.36 (1H, д, J = 8.7, H-4'); 8.20 (1H, с, H-6'); 10.60 (1H, с, OH); 10.75 (1H, с, OH); 10.95 (1H, с, OH). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 7.0 (7-CH₃); 97.4; 98.6; 100.3; 102.1; 110.5 (C-2a); 117.7; 119.6; 121.7; 130.4; 132.5; 138.5; 148.1; 156.0; 164.9; 179.3 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 362.9863 [M+H]⁺. C₁₆H₁₂BrO₅; вычислено, m/z: 362.9863.

(Z)-4-[(4,6-Дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-илиден)метил] бензойная кислота (13g)



Выход 0.61 г (66%), зеленые кристаллы. Т. пл. 231°C (с разл.). ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 2.03 (3H, с, 7-CH₃); 5.96 (1H, с, H-5); 6.46 (1H, с, 2a-CH); 7.83 (2H, д, J = 6.0, H-3',5'); 7.93 (2H, д, J = 6.0, H-2',6'). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 7.5 (7-CH₃); 97.6; 98.4; 101.5; 105.6 (C-2a); 129.5; 134.6; 137.0; 149.5; 159.0; 164.8; 168.6 (COOH); 178.6 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 313.0706 [M+H]⁺. C₁₇H₁₃O₆; вычислено, m/z: 313.0707.

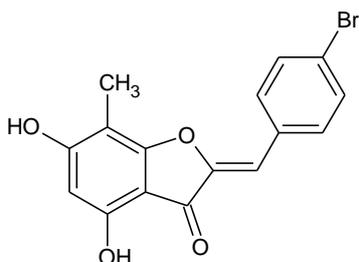
(Z)-2-(2-Бромбензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метил-бензофуран-3(2H)-он (13h)



Выход 0.74 г (77%), темно-зеленые кристаллы. Т. пл. 179–181°C. ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 2.09 (3H, с, 7-CH₃); 6.25 (1H, с, H-5); 6.60 (1H, с, 2a-CH); 7.65–7.75 (2H, м, H-4',5'); 7.85–7.88 (2H, м, H-3',6'); 10.80 (1H, с,

ОН); 10.97 (1H, с, ОН). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 7.2 (7-CH₃); 97.8; 98.7; 102.0; 106.4 (C-2a); 122.3; 126.8; 131.3; 131.7; 132.0; 132.4; 148.4; 156.1; 165.1; 165.5; 179.4 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 346.9912 [M+H]⁺. C₁₆H₁₂BrO₄; вычислено, m/z: 346.9913.

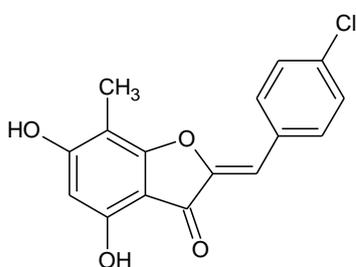
(Z)-2-(4-Бромбензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метил-бензофуран-3(2H)-он (13i)



Выход 0.70 г (76%), темно-зеленые кристаллы. Т. пл. 203–205°C. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 1.94 (3H, с, 7-CH₃); 5.55 (1H, с, H-5); 6.27 (1H, с, 2a-CH); 7.62 (2H, д, J = 6.0, H-3',5'); 7.77 (2H, д, J = 6.0, H-2',6'). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 7.9 (7-CH₃); 97.5; 99.6; 102.3;

103.2 (C-2a); 121.1; 128.5; 131.7; 131.8; 132.8; 142.6; 150.6; 164.2; 178.3 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 346.9914 [M+H]⁺. C₁₆H₁₂BrO₄; вычислено, m/z: 346.9913

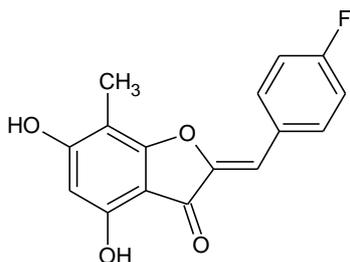
(Z)-4,6-Дигидрокси-7-метил-2-(4-хлорбензилиден)-бензофуран-3(2H)-он (13j)



Выход 0.63 г (70%), темно-желтые кристаллы. Т. пл. 252–254°C. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 1.95 (3H, с, 7-CH₃); 5.57 (1H, с, H-5); 6.30 (1H, с, 2a-CH); 7.49 (2H, д, J = 8.3, H-3',5'); 7.85 (2H, д, J = 8.3, H-2',6'). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 7.7 (7-CH₃); 97.1; 99.8; 102.5;

128.8; 131.3; 132.1; 133.0; 150.9; 163.0; 164.1; 178.0 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 303.0417 [M+H]⁺. C₁₆H₁₂ClO₄; вычислено, m/z: 303.0419.

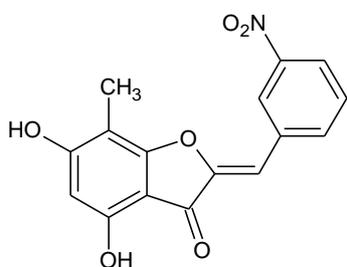
(Z)-4,6-Дигидрокси-7-метил-2-(4-фторбензилиден)-бензофуран-3(2H)-он (13k)



Выход 0.58 г (68%), желтые кристаллы. Т. пл. 246–248°C. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 2.08 (3H, с, 7-CH₃); 6.25 (1H, с, H-5); 6.97 (1H, с, 2a-CH); 7.15 (2H, т, J = 8.7, H-3',5'); 7.89 (2H, д, д, J = 8.7, J = 5.4, H-2',6'); 10.70 (1H, с, ОН); 10.90 (1H, с, ОН). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ ,

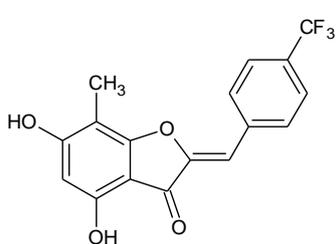
м.д, J/Гц): 7.6 (7-CH₃); 89.8; 94.5; 104.4; 106.2 (C-2a); 115.3; 127.0; 130.0; 146.8; 158.9; 161.6; 168.0; 168.7; 180.1 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 287.0719 [M+H]⁺. C₁₆H₁₂FO₄; вычислено, m/z: 287.0721

(Z)-4,6-Дигидрокси-7-метил-2-(3-нитробензилиден)-бензофуран-3(2H)-он (13l)



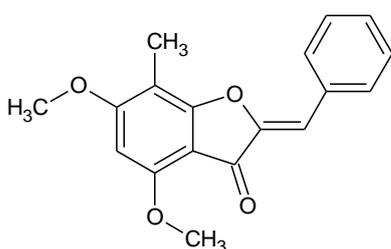
Выход 0.69 г (79%), коричневые кристаллы. Т. пл. 198–200°C. ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 2.12 (3H, с, 7-CH₃); 6.22 (1H, с, H-5); 6.78 (1H, с, 2a-CH); 7.46–7.99 (1H, т, J = 8.0, H-5'); 8.21 (1H, д, J = 7.5, H-4'); 8.26 (1H, д, J = 8.0, H-6'); 8.87 (1H, с, H-2'); 10.84 (1H, с, OH); 11.00 (1H, с, OH). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 7.1 (7-CH₃); 97.5; 98.9; 101.9; 105.2 (C-2a); 123.7; 124.4; 130.4; 134.4; 136.7; 148.2; 149.3; 156.3; 165.1; 165.7; 179.2 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 314.0660 [M+H]⁺. C₁₆H₁₂NO₆; вычислено, m/z: 314.0659.

(Z)-4,6-Дигидрокси-7-метил-2-(4-трифторметилбензилиден) бензофуран-3(2H)-он (13m)



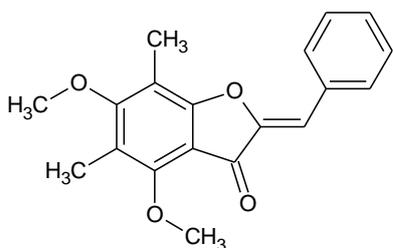
Выход 0.61 г (61%), зеленые кристаллы. Т. пл. 228 °C (с разл.). ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 1.98 (3H, с, 7-CH₃); 5.48 (1H, с, H-5); 6.32 (1H, с, 2a-CH); 7.76 (2H, д, J = 8.2, H-3',5'); 8.01 (2H, д, J = 8.2, H-2',6'). ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 7.8; 100.4; 101.0; 124.3 (к, 1 JCF = 271.3); 125.5; 127.1 (к, 2 JCF = 31.7); 129.9; 130.8; 138.2; 152.9; 163.8; 175.8 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 337.0683 [M+H]⁺. C₁₇H₁₂F₃O₄; вычислено, m/z: 337.0682.

Синтез (Z)-2-Бензилиден-7-метил-4,6-диметоксибензофуран-3(2H)-она (14)



Метод I. К смеси, содержащей соединение **13a** (0.1 г, 0.37 ммоль), карбоната натрия (0.05 г, 0.47 ммоль) в 5 мл ацетона, порциями добавляли диметилсульфат (0.1 мл, 1.11 ммоль). Смесь перемешивали.

вали при комнатной температуре в течении 72 ч (контроль ВЭЖХ/МС). Далее реакционную смесь упаривали, сухой остаток растворяли в метиленхлориде и промывали водой (2×50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄. Полученный после упаривания растворителя продукт подвергали очистке методом колоночной хроматографии (CH₂Cl₂–MeOH, 95:5). Выход 0.096 г (87%), ярко-желтые кристаллы. Т. пл. 171–172°C. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д, J/Гц): 2.22 (3H, с, 7-CH₃); 3.97 (3H, с, OCH₃); 4.02 (3H, с, OCH₃); 6.15 (1H, с, H-5); 6.77 (1H, с, 2a-CH); 7.43–7.48 (3H, м, H-3',4',5'); 7.90 (2H, д, J = 7.5, H-2',6'). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д, J/Гц): 7.0 (7-CH₃); 56.1 (OCH₃); 56.6 (OCH₃); 90.9; 101.0; 103.3; 108.6; 128.8; 129.1; 130.6; 132.2; 147.4; 157.5; 164.4; 166.0; 179.3 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 297.1127 [M+H]⁺. C₁₈H₁₇O₄; вычислено, m/z: 297.1121.



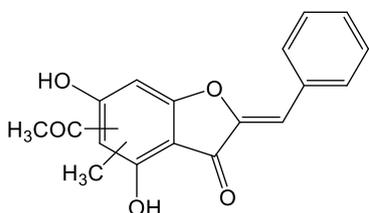
Метод II. К смеси, содержащей соединение **13a** (0.1 г, 0.37 ммоль), карбоната натрия (0.05 г, 0.47 ммоль) в 5 мл ацетона, порциями добавляли метилйодид (0.7 мл, 1.12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 72 ч (контроль ВЭЖХ/МС).

Далее реакционную смесь упаривали, сухой остаток растворяли в метиленхлориде и промывали водой (2×50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄. Полученный после упаривания растворителя продукт подвергали очистке методом колоночной хроматографии (CH₂Cl₂–MeOH, 9:1).

Выход (*Z*)-2-Бензилиден-7-метил-4,6-диметоксибензофуран-3(2*H*)-она (**14**) 0.076 г (69%), ярко-желтые кристаллы, Т. пл. 171–172°C. Выход (*Z*)-2-бензилиден-5,7-диметил-4,6-диметоксибензофуран-3(2*H*)-она (**15**) 0.027 г (23%), желтые кристаллы, Т. пл. 179–180°C. ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 2.09 (3H, с, 7-CH₃); 2.29 (3H, с, 5-CH₃); 3.78 (3H, с, OCH₃); 4.06 (3H, с, OCH₃); 6.83 (1H, с, 2a-CH); 7.43–7.53 (3H, м, H-3',4',5'); 7.96 (2H, д, J = 7.21, H-2',6'). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 8.2 (5-CH₃); 8.8 (7-CH₃); 60.3 (OCH₃); 61.7 (OCH₃); 108.8; 109.8; 110.6 (C-2a); 117.9; 129.1; 129.8; 131.1; 132.1; 146.9; 154.7; 163.5; 164.0; 180.4 (C=O). HRMS (ESI) найдено, m/z: 311.1281 [M+H]⁺. C₁₉H₁₉O₄; вычислено, m/z: 311.1278.

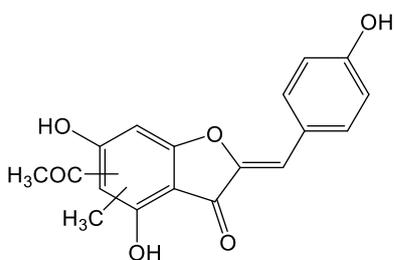
Синтез замещенных (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-онов (16a-h) (общая методика) К раствору 0.66 г (3 ммоль) 4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-она **11** и 3.6 ммоль соответствующего ароматического альдегида добавляли 6 мл 10% водного раствора NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч (контроль ВЭЖХ/МС). Далее смесь подкисляли 1 М раствором HCl до pH=3 и перемешивали при комнатной температуре еще в течение 36 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали 10 мл ледяной воды.

(Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-он (16a)



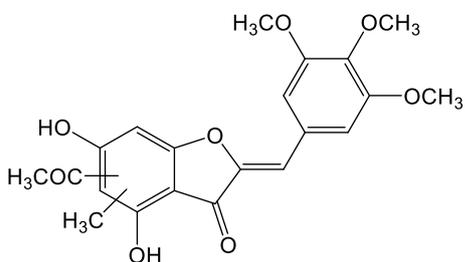
Выход 0,8 г. (86%), порошок темно-желтого цвета. HRMS (ESI) найдено, m/z : 311.0910 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{14}O_5$; вычислено, m/z : 311.0914. ЯМР 1H (DMCO- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 2.10 (3H, с, CH₃); 2.65 (3H, с, CH₃); 6.20 (1H, с, H-5); 6.62 (1H, с, 2a-CH); 7.38–7.52 (3H, м, H-3',4',5'); 7.91 (2H, д, J = 7.2, H-2',6').

(Z)-2-(4-гидроксибензилиден)-4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-он (16b)



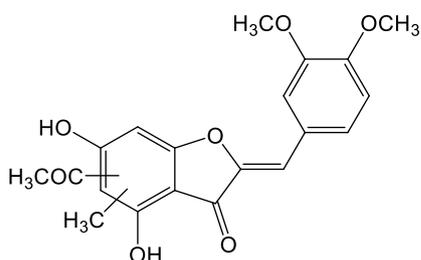
Выход 0,685 г. (72%), порошок желтого цвета. HRMS (ESI) найдено, m/z : 327.0866 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{14}O_6$; вычислено, m/z : 327.0863. ЯМР 1H (DMCO- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 1.75 (3H, с, CH₃); 2.65 (3H, с, CH₃); 6.51 (1H, с, 2a-CH); 6.87 (2H, д, J = 8.5, H-3',5'); 7.82 (2H, д, J = 8.5, H-2',6'); 10.15 (1H, с, OH); 10.55 (1H, с, OH); 14.21 (1H, с, OH). ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 7.4 (CH₃); 31.2 (CH₃); 100.5; 103.1; 106.4; 112.5; 116.1; 122.1; 133.1; 144.1; 145.6; 159.6; 168.8; 178.8 (C=O); 200.5 (C=O).

(Z)-2-(3,4,5-триметоксибензилиден)-4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-он (16c)



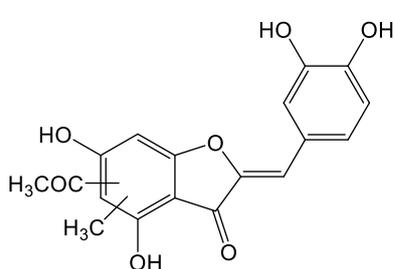
Выход 0,16 г (20%), порошок желтого цвета. HRMS (ESI) найдено, m/z : 401.1227 $[M+H]^+$. $C_{21}H_{20}O_8$; вычислено, m/z : 401.1230.

(Z)-2-(3,4-диметоксибензилиден)-4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-он (16d)



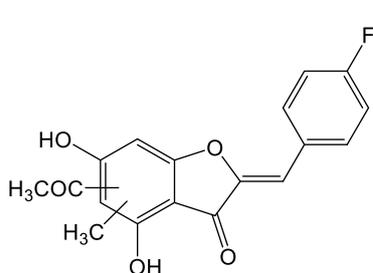
Выход 0,65 г (59%), порошок желтого цвета. HRMS (ESI) найдено, m/z : 371.1132 $[M+H]^+$. $C_{20}H_{18}O_7$; вычислено, m/z : 371.1125.

(Z)-2-(3,4-дигидроксибензилиден)-4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-он (16e)



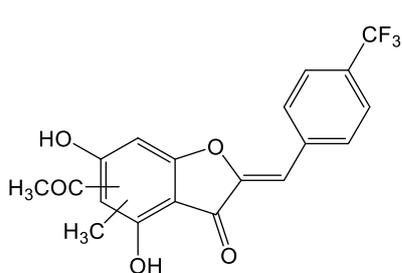
Выход 0,225 г (22%), порошок желтого цвета. HRMS (ESI) найдено, m/z : 343.0808 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{14}O_7$; вычислено, m/z : 343.0812.

(Z)-2-(4-фторбензилиден)-4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-он (16f)



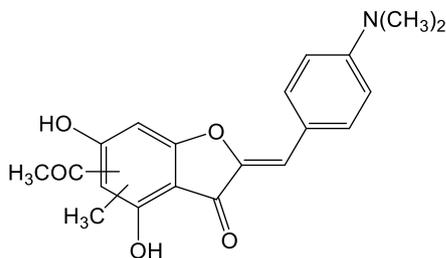
Выход 0,46 г (47%), порошок красного цвета. HRMS (ESI) найдено, m/z : 401.1227 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{13}FO_5$; вычислено, m/z : 329.0819.

(Z)-2-(4-трифторметилбензилиден)-4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-он (16g)



Выход 0,07 г (5%), порошок красного цвета. HRMS (ESI) найдено, m/z : 379.0786 $[M+H]^+$. $C_{19}H_{13}F_3O_5$; вычислено, m/z : 379.0787.

(Z)-2-(4-диметиламинобензилиден)-4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2H)-он (16h)

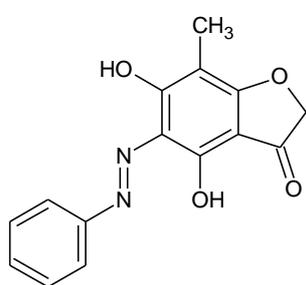


Выход 0,41 г (49%), порошок оранжевого цвета.

HRMS (ESI) найдено, m/z : 354.1330

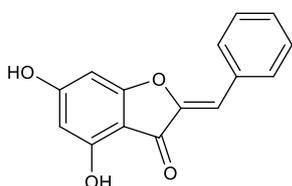
$[M+H]^+$. $C_{20}H_{19}NO_5$; вычислено, m/z : 354.1335.

Синтез 4,6-дигидрокси-7-метил-5-фенилдиазенил-1-бензофуран-3(2H)-она (23)



Фенилдиазоний хлорид получали по методике [212]. К раствору 4,6-дигидрокси-7-метил-1-бензофуран-3(2H)-она (0,18 г, 1 ммоль) в 10 мл этанола при 5°C добавляли ацетат натрия до pH 7-8. При 5°C к реакционной массе прибавляли в течение 30 мин раствор фенилдиазоний хлорида (1 ммоль). При прибавлении диазокомпонента необходимо все время поддерживать слабощелочную среду с помощью ацетата натрия (pH 7—8 по универсальной бумаге) и интенсивное перемешивание. Реакционную смесь перемешивали 1,5–2 ч до исчезновения соли диазония в реакционной массе (проба с R-солью). После завершения реакции азосочетания выпавший осадок отфильтровывали на фильтре Шотта (16 мкм). Осадок промывали дистиллированной водой и высушивали в лиофильной сушилке. Выход 0,188 г. (66%) продукта в виде порошка красного цвета. LC-MS (APCI), m/z : 284.07 $[M]^+$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 7,85 (д, J=7.7, 1H), 7.46 (т, J=7.4, 2H), 7.29 (т, J=7.3, 1H), 4,67 (с, 1H), 1.91 (с, 3H). HRMS (ESI) найдено, m/z : 285.0872 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{12}N_2O_4$; вычислено, m/z : 285.0869.

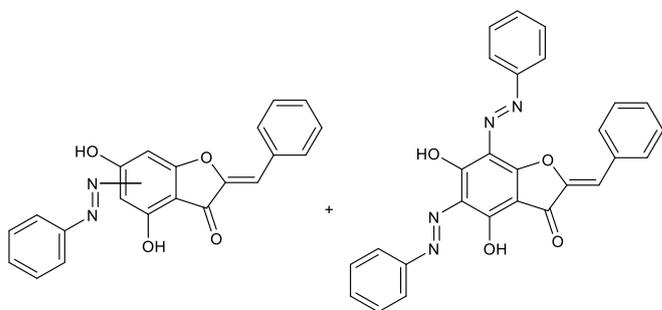
Синтез (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2H)-она (22)



К раствору 0.49 г (3 ммоль) соединения **9** и 0.38 г (3.6 ммоль) бензальдегида добавляли 6 мл 10% водного раствора NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 72 ч (контроль ВЭЖХ/МС). Далее смесь подкис-

ляли 1 М раствором HCl до pH=3 и перемешивали при комнатной температуре еще в течении 36 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 10 мл ледяной воды, сушили и кристаллизовали из этанола. Выход 0.68 г (90%), желтые кристаллы. Т. пл. 249–250°C. ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д, J/Гц): 6.09 (1H, д, J=1.5, H-5); 6.24 (1H, д, J=1.5, H-7); 6.61 (1H, с, 2a-CH); 7.40–7.50 (3H, м, H-3',4',5'); 7.90 (2H, д, J = 7.2, H-2',6'); 10.72 (1H, с, OH); 10.88 (1H, с, OH). HRMS (ESI) найдено, m/z: 254.0580 [M+H]⁺. C₁₅H₁₀O₄; вычислено, m/z: 254.0579

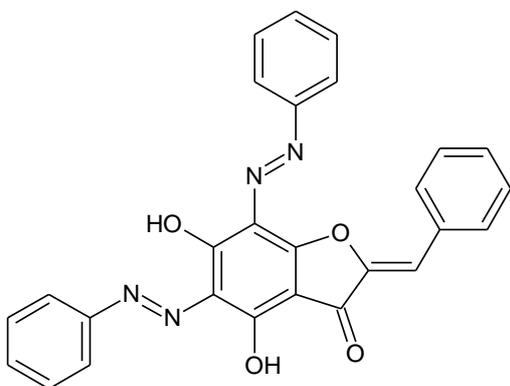
Синтез (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-5-фенилазо-1-бензофуран-3(2H)-она (24a) и (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-5,7-бисфенилазо-1-бензофуран-3(2H)-она (25a)



Фенилдиазоний хлорид получали по методике [211]. К раствору (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси бензофуран-3(2H)-она (0,254 г, 1 ммоль) в 10 мл этанола при 5°C добавляли ацетат натрия до pH 7-8. При 5°C к реакционной массе в течение 30 мин прибавляли раствор соответствующей соли диазония (1 ммоль). При прибавлении диазокомпонента необходимо все время поддерживать слабощелочную среду с помощью ацетата натрия (pH 7—8 по универсальной бумаге) и интенсивное перемешивание. Реакционную смесь перемешивали 1,5–2 ч до исчезновения соли диазония в реакционной массе (проба с R-солью). После завершения реакции азосочетания выпавший осадок отфильтровывали на фильтре Шотта (16 мкм). Осадок промывали дистиллированной водой и высушивали в лиофильной сушилке. Полученный продукт представлял собой смесь азосоединений, разделение которой осуществляли с помощью колоночной хроматографии (элюент: метилен хлористый: метанол 9:1). Выход продукта **24a** 0,26 г (75%) порошок ярко-красного цвета. Т. пл. 243-244°C. LC-MS (APCI), m/z: 358.09 [M]⁺. ЯМР ¹H δ, м. д.: 8,07 (br), 7,72 (t), 7,59 (m), 7,45 (m), 7,42 (m), 7,31 (m), 6,79 (s), 6,24 (s) HRMS (ESI) найдено, m/z: 359.1022 [M+H]⁺. C₂₁H₁₄N₂O₄; вычислено, m/z: 359.1026. Выход продукта **25a** 0,29 г (63%), порошок красного цвета. Т. пл. 303-

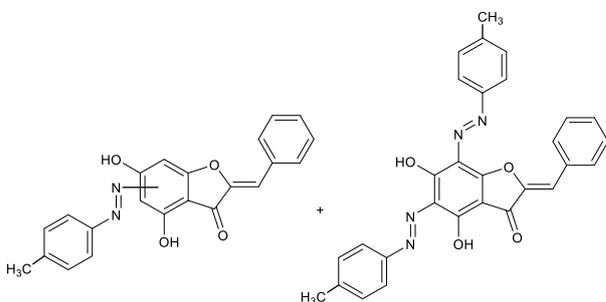
305°C °C. LC-MS (APCI), m/z : 462.13 $[M]^+$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 8,03 (br), 7,7 (т), 7,54 (м), 7,43 (м), 7,39 (м), 7,35 (м).

Синтез (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-5,7-бисфенилазо-1-бензофуран-3(2H)-она (25a)



Методика синтеза аналогична синтезу соединения **24a**, соотношение реагентов 1:2. Выход 0,29 г. (63%), порошок красного цвета. Т. пл. 303-305°C. LC-MS (APCI), m/z : 462.13 $[M]^+$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д, J/Гц): 8,03 (br), 7,7 (т), 7,54 (м), 7,43 (м), 7,39 (м), 7,35 (м).

Синтез (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-5-(п-толилазо)-1-бензофуран-3(2H)-она (24b) и (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-5,7-бис(п-толилазо)-1-бензофуран-3(2H)-она (25b)

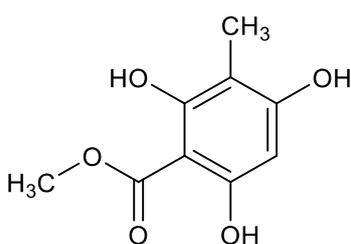


К раствору (2Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-1-бензофуран-3(2H)-она (0,254 г., 1 ммоль) в 10 мл этанола при 5°C добавляли ацетат натрия до pH 7-8.

При 5°C к реакционной массе прибавляли в течение 30 мин. раствор соответствующей соли диазония (2 ммоль). При прибавлении диазокомпонента необходимо все время поддерживать слабощелочную среду и интенсивное перемешивание с помощью AcONa (pH строго 8 по универсальной бумаге). Реакционную смесь перемешивали 36-48 ч. После завершения реакции азосочетания выпавший осадок отфильтровывали на фильтре Шотта (16 мкм). Осадок промывали дистиллированной водой и высушивали в лиофильной сушилке. Полученный продукт представлял собой смесь азосоединений, разделение которой осуществляли с помощью колоночной хроматографии (элюент: метилен хлористый-метанол 9:1). Выход продукта **24b** 0,085 г (23%) порошок ярко-красного цвета. LC-MS (APCI), m/z : 372.11 $[M]^+$. ЯМР 1H

(ДМСО-d₆, δ, м.д, J/Гц): 2,35 (s, 3H), 5,44 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 7,44 (d, 2H). Выход продукта **25b** 0,24 г (51%) порошок ярко-красного цвета. Т. пл. 262-264°C. LC-MS (APCI), m/z: 490.16 [M]⁺. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д, J/Гц): 2,26 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,67 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

Синтез метилового эфира 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты (26).



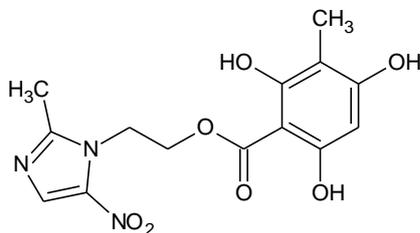
К раствору 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты (0.5 г, 2.71 ммоль) в 10 мл ацетона при перемешивании добавляли 0.27 г (2.93 ммоль) поташа и диметилсульфата (0.26 мл, 2.74 ммоль). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 20-24 ч. После упаривания растворителя твердую фазу растворяли в 30-40 мл этилацетата и промывали постадийно в делительной воронке холодной 5%-ной HCl, насыщенными растворами соды и поваренной соли. Органический слой сушили 10-12 ч над Na₂SO₄. После упаривания растворителя остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель-60, Мерск, элюент: дихлорметан-метанол (95 : 5)). Выход 0.32 г (60%) продукта в виде порошка бежевого цвета. Т.пл. 121°C. LC-MS (APCI), m/z: 199.17 [M]⁺. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн} (%)): 199 [M]⁺ (100), 167 [M – HOCH₃]⁺ (15). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, d, м.д.): 1.86 (с, 3 H, CH₃); 3.88 (с, 3 H, OCH₃); 5.96 (с, 1 H, H(3)).

Общая методика синтеза 2-(гетарил)этиловых эфиров 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты (27 a,b).

2,4,6-Тригидрокси-3-метилбензойную кислоту в количестве 1.0 г (5.43 ммоль) растворяли при комнатной температуре в 10 мл ДМФА, после чего добавляли 1.0 г (4.85 ммоль) DCC, 6.43 ммоль соответствующего спирта и каталитическое количество DMAP. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Осадок N,N'-дициклогексилмочевины отфильтровывали, фильтрат частично упаривали и добавляли диэтиловый эфир.

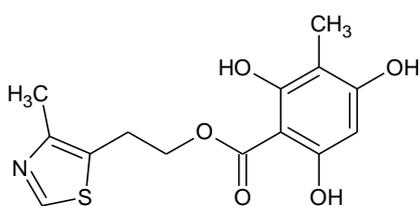
Полученный продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель-60 Merck, элюент — дихлорметан-метанол (95 : 5)).

2-(5-Метил-2-нитроимидазол-1-ил)этиловый эфир 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты (27a)



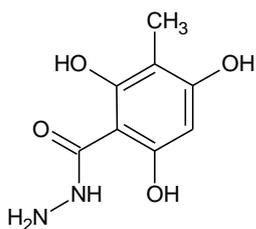
Выход 0.73 г (40%), бледно-желтый порошок, Т.пл. 185°C. LC-MS (APCI), m/z : 337.99 $[M]^+$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 337 $[M]^+$ (100), 211 (50), 167 (45). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , d, м.д., J/Гц): 1.84 (с, 3 H, Ar- CH_3); 2.43 (с, 3 H, Het- CH_3); 4.68 (т, 2 H, J = 6.64); 4.77 (т, 2 H, J = 6.13); 5.96 (с, 1 H, Ar-3-H); 8.06 (с, 1 H, Het-H).

2-(4-Метилтиазол-5-ил)этиловый эфир 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты (27b)



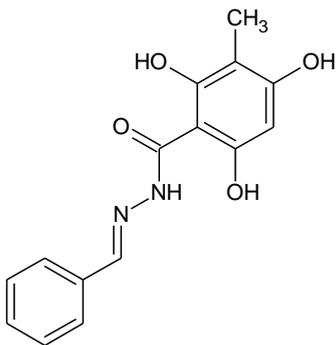
Выход 0.75 г (45%), порошок бурого цвета, Т.пл. 182°C. LC-MS (APCI), m/z : 309.87 $[M]^+$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 310 $[M]^+$ (100), 166 (50), 144 (75). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , d, м.д., J/Гц): 1.86 (с, 3 H, Ar- CH_3); 2.33 (с, 3 H, Het- CH_3); 3.25 (т, 2 H, OCH_2CH_2 , J = 4.5); 4.49 (т, 2 H, OCH_2 , J = 4.5); 5.96 (с, 1 H, Ar-3-H); 7.95 (с, 1 H, Het-H).

Синтез метил 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензогидазида (28)



К кипящему раствору, содержащему 1.5 г (7.53 ммоль) метил-2,4,6-тригидрокси-3-метилбензоата в 25 мл этанола, прибавили 1.5 мл (48.2 ммоль) гидразингидрата и смесь кипятили в течение 4 ч. Охлаждали смесь, выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили на воздухе. Полученный осадок очищали методом колоночной хроматографии (силикагель-60 Merck, элюент: этилацетат-гексан (1 : 3)). Выход 1.04 г (70%) продукта в виде порошка бежевого цвета. Т.пл. 243°C. LC-MS (APCI), m/z : 199.36 $[M]^+$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 199 $[M]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , d, м.д.): 1.80 (с, 3 H, CH_3); 4.50 (уш.с, 2 H, NH_2); 6.35 (с, 1 H, H(3)); 9.50 (уш.с, 1 H, CONH).

Синтез *N'*-бензилиден-2,4,6-тригидрокси-3-метилбензгидразида (29a).

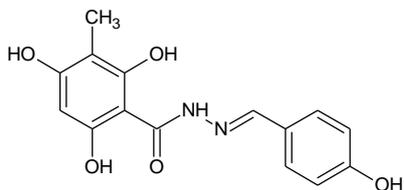


К суспензии 198 мг (1 ммоль) 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензогидразида в 5 мл этанола добавляли 0.1 г (1 ммоль) бензальдегида и 30 мкл 15% раствора HCl. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течении 2-3 часов (контроль ВЭЖХ-МС). Полученную смесь подвергали очистке методом колоночной хроматографии (силикагель-60 Merck, элюент дихлорметан-метанол в соотношении 98:2). После очистки и упаривания элюента полученное соединение «затирали» с диэтиловым эфиром. Затем смесь центрифугировали и декантировали диэтиловый эфир. Выход 0,22 г. (77%) продукта в виде порошка ярко-желтого цвета. Т.пл.256-258°C. HRMS (ESI) найдено, m/z : 287.1028 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{14}N_2O_4$; вычислено, m/z : 287.1026. ЯМР 1H (DMCO- d_6 , d , м.д.): 1.87 (3H, с, CH₃), 6.08 (1H, с, H-5); 7.38–7.52 (3H, м, H-3',4',5'); 7.91 (2H, д, $J = 7.2$, H-2',6'); 8.35 (1H, с, N=CH); 10.02 (1H, с, OH); 11.35 (1H, с, OH); 11.62 (1H, с, NH); 13.75 (1H, с, OH).

Синтез *N'*-бензилиден-2,4,6-тригидрокси-3-метилбензгидразидов (29 b-k) (общая методика)

К суспензии 1 ммоль 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензогидразида в 5 мл этанола добавляли 1 ммоль соответствующего ароматического альдегида и 35 мкл 15% раствора соляной кислоты. Реакцию проводили 1-2 часа до полного выпадения осадка. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Полученный продукт очищали перекристаллизацией из этанола. В отдельных случаях получившуюся смесь подвергали очистке методом колоночной хроматографии (силикагель-60 Merck, элюент: дихлорметан-метанол в соотношении 98:2).

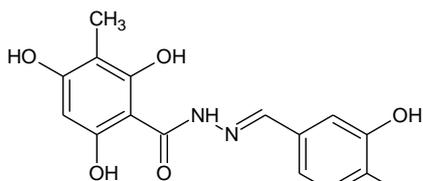
N'-4-гидроксибензилиден-2,4,6-тригидрокси-3-метилбензгидразид (29b)



Выход 0,28 г. (92%), порошок темно-желтого цвета. Т.пл.281-282°C. HRMS (ESI) найдено, m/z :

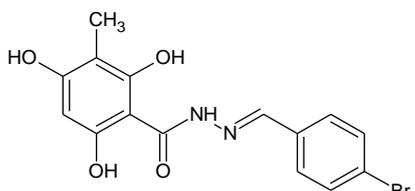
303.0978 [M+H]⁺. C₁₅H₁₄N₂O₅; вычислено, m/z: 303.0975. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, d, м.д.): 1.87 (3H, с, CH₃), 6.07 (1H, с, Н-5), 6.83 (2H, д, J = 12.0, Н-3',5'); 7.57 (2H, д, J = 6.0, Н-2',6'); 8.22 (1H, с, N=CH); 9.94 (1H, с, OH); 9.98 (1H, с, OH); 11.30 (1H, с, OH); 11.50 (1H, с, NH); 13.90 (1H, с, OH).

N'-3,4-дигидроксибензилиден-2,4,6-тригидрокси-3-метилбензгидразид (29c)



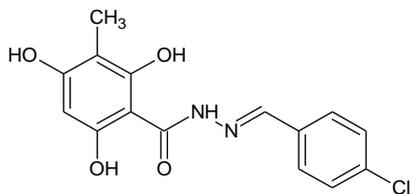
Получено 0,276 г. (87%), порошок коричневого цвета. Т.пл.186-188°C. Найдено, m/z: 319.0925 [M+H]⁺. C₁₅H₁₄N₂O₆. Вычислено, m/z: 319.0924. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, d, м.д.): 1.83 (3H, с, CH₃), 6.04 (1H, с, Н-5); 6.77 (1H, д, J = 12.0, Н-5'); 6.96 (1H, д, J = 6.0, Н-6'); 7.24 (1H, с, Н-2'); 8.12 (1H, с, N=CH); 9.27 (2H, с, OH); 9.98 (1H, с, OH); 11.66 (1H, с, NH); 13.92 (1H, с, OH).

N'-4-бромбензилиден-2,4,6-тригидрокси-3-метилбензгидразид (29d)

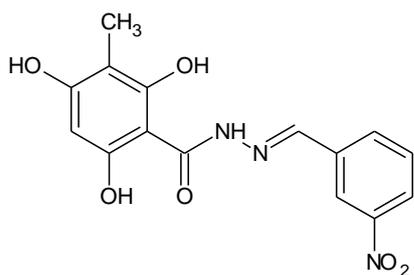


Получено 0,237 г. (65%), порошок желтого цвета. Т. пл. 222-223°C. Найдено, m/z: 365.0130 [M+H]⁺. C₁₅H₁₄N₂O₄Br. Вычислено, m/z: 365.0131. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, d, м.д.): 1.87 (3H, с, CH₃), 6.08 (1H, с, Н-5), 7.50 (2H, д, J = 18.0, Н-3',5'); 7.74 (2H, д, J = 12.0, Н-2',6'); 8.35 (1H, с, N=CH); 10.05 (1H, с, OH); 11.37 (1H, с, OH); 11.68 (1H, с, NH); 13.75 (1H, с, OH).

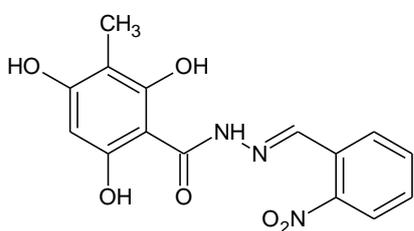
N'-4-хлорбензилиден-2,4,6-тригидрокси-3-метилбензгидразид (29e)



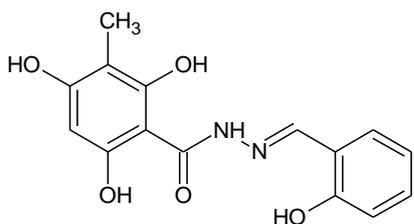
Получено 0,227 г. (71%), порошок бледно-желтого цвета. Т. пл. 252-254°C. Найдено, m/z: 321.0638 [M+H]⁺. C₁₅H₁₄N₂O₄Cl. Вычислено, m/z: 321.0636. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, d, м.д.): 1.87 (3H, с, CH₃), 6.08 (1H, с, Н-5), 7.53 (2H, д, J = 18.0, Н-3',5'); 7.74 (2H, д, J = 12.0, Н-2',6'); 8.36 (1H, с, N=CH); 10.05 (1H, с, OH); 11.35 (1H, с, OH); 11.61 (1H, с, NH); 13.75 (1H, с, OH).

N'-3-нитробензилиден-2,4,6-тригидрокси-3-метилбензгидразид (29f)

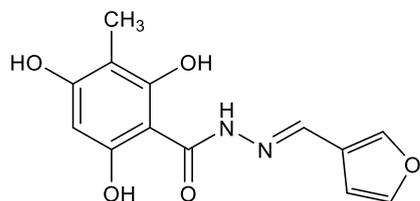
Получено 0,2 г. (67%), порошок оранжевого цвета. Т.пл. 228-239°C. Найдено, m/z : 332.0874 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{13}N_3O_7$. Вычислено, m/z : 332.0877. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , d, м.д.): 1.83 (3H, с, CH_3), 5.89 (1H, с, H-5); 7.71-7.74 (1H, т, $J = 6.0$, H-5'); 8.11 (1H, д, $J = 12.0$, H-4'); 8.21 (1H, д, $J = 6.0$, H-6'); 8.41 (1H, с, $N=CH$); 8.54 (1H, с, H-2'); 9.94 (1H, с, OH); 9.98 (1H, с, OH); 11.56 (1H, с, NH); 13.91 (1H, с, OH).

N'-2-нитробензилиден-2,4,6-тригидрокси-3-метилбензгидразид (29g)

Получено 0,194 г. (63%), порошок оранжевого цвета. Т.пл. 219-221°C. Найдено, m/z : 332.0875 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{13}N_3O_7$. Вычислено, m/z : 332.0877. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , d, м.д.): 1.88 (3H, с, CH_3), 6.08 (1H, с, H-5); 7.68-7.70 (2H, м, H-4',5'); 7.81-7.83 (1H, м, H-3'); 8.07 (1H, д, $J = 6.8$, H-6'); 8.68 (1H, с, $N=CH$); 10.10 (1H, с, OH); 11.30 (1H, с, OH); 11.84 (1H, с, NH); 13.57 (1H, с, OH).

N'-2-гидроксибензилиден-2,4,6-тригидрокси-3-метилбензгидразид (29b)

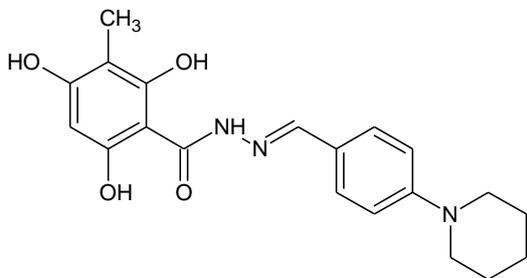
Получено 0,26 г. (90%), порошок желтого цвета. Т.пл. 285-286°C. Найдено, m/z : 303.0977 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{14}N_2O_5$. Вычислено, m/z : 303.0975. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , d, м.д.): 1.87 (3H, с, CH_3), 6.09 (1H, с, H-5); 6.92-6.95 (2H, м, H-4',5'); 7.30-7.31 (1H, м, H-3'); 7.49 (1H, д, $J = 6.8$, H-6'); 8.61 (1H, с, $N=CH$); 10.08 (1H, с, OH); 11.36 (1H, с, OH); 11.68 (1H, с, NH); 13.58 (1H, с, OH).

N'-2-фуран-3-илметилен-2,4,6-тригидрокси-3-метилбензгидразид (29j)

Получено 0,21 г. (77%), порошок ярко-желтого цвета. Т.пл. 332-334°C. Найдено, m/z : 277.0827 $[M+H]^+$. $C_{13}H_{12}N_2O_5$. Вычислено, m/z : 277.0823. ЯМР 1H

(ДМСО- d_6 , d, м.д.): 1.87 (3H, с, CH₃), 6.10 (1H, с, H-5); 6.61 (1H, д, J = 6.0); 6.89 (1H, д, J = 6.0); 7.81 (1H, с, J = 12.0); 8.29 (1H, с, N=CH); 10.08 (1H, с, OH); 11.36 (1H, с, OH); 11.60 (1H, с, NH); 13.68 (1H, с, OH).

***N'*-4-(пиперидин-1-ил)бензилиден-2,4,6-тригидрокси-3-метилбензгидразид (29k)**



Получено 0,3 г. (82%), порошок бежевого цвета. Т.пл.293-295°C. Найдено, m/z: 370.1758 [M+H]⁺. C₁₇H₁₈N₂O₆. Вычислено, m/z: 370.1761. ЯМР ¹H (ДМСО- d_6 , d, м.д.): 1.87 (3H, с, CH₃), 2.84 (т, J=5.4, 4H, Hc), 1.59 (м, 4H, Hb), 1.45 (м, 2H, Ha), 6.08 (1H, с, H-5), 6.96 (2H, д, J = 18.0, H-3',5'); 7.55 (2H, д, J = 12.0, H-2',6'); 8.18 (1H, с, N=CH); 9.97 (1H, с, OH); 11.30 (1H, с, OH); 11.51 (1H, с, NH); 13.93 (1H, с, OH).

ВЫВОДЫ

1. На основе серии различных по химизму реакций развито представление о синтетическом потенциале 2,4,6-тригидрокситолуола как перспективного реагента в номенклатуре продуктов малотоннажной химии.

2. Впервые экспериментально и с помощью квантово-химических расчетов изучено взаимодействие 2,4,6-тригидрокситолуола с хлорацетонитрилом и показано, что реакция протекает с высокой степенью региоселективности с образованием 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она. Доказано, что реакция синтеза целевого гетероцикла проходит через стадию образования циклического интермедиата, а не линейного продукта как постулировалось ранее для аналогичных реакций.

3. Изучены неописанные ранее реакции хлорацетонитрила с функциональными производными 2,4,6-тригидрокситолуола: 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофеноном и 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислотой. Выявлены особенности реакций, связанные со строением функциональных групп в производных 2,4,6-тригидрокситолуола.

4. Показано, что взаимодействие синтезированных в работе 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она и 4,6-дигидрокси-5-ацетил-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она с ароматическими альдегидами позволяет получать разнообразные функциональнозамещенные (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-оны, потенциально обладающие высокой и специфической биологической активностью. В частности, впервые получен и охарактеризован полный синтетический аналог природного 7-метилауреусидина, выделяемого в настоящее время из экстракта осоки головчатой *Cyperus capitatus*.

5. Впервые изучены реакции солей диазония с 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-оном и (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-оном и установлены направления реакций, обусловленные строением субстратов.

6. Впервые изучен химический потенциал 2,4,6-тригидрокси-3-

метилбензойной кислоты в реакциях этерификации и получения арилиденгидразидов.

7. Разработаны эффективные методики синтеза неописанных ранее функциональнозамещенных карбо- и гетероциклических соединений и получена библиотека из 47 новых органических продуктов.

8. Приведённый компьютерный скрининг биологической активности и токсичности, а также испытания некоторого ряда синтезированных соединений на различные виды биологической активности в условиях *in vitro* (фунгицидная, антимикробная, антиоксидантная) показали их перспективность как прекурсоров в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна биологически активных веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ushkarov V.I., Kobrakov K.I., Alafinov A.I., Shevelev S.A., Shakhnes A.Kh. Methylphloroglucinol as an available semiproduct for azo dye synthesis // *Theor Found Chem Eng.* – 2007. V. 41. № 5. – P. 671-674.
2. Алафинов А.И., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н., Дмитриева М.Б. Синтез новых азопроизводных метилфлороглуцина – потенциальных красителей и пигментов для текстильных материалов // *Бутлеровские сообщения.* – 2013. Т. 33. № 3. – С. 93-99.
3. Ushkarov V.I., Kobrakov K.I., Alafinov A.I., Stankevich G.S., Shevelev S.A., Shakhnes A.Kh. Methyl phloroglucinol-based dyes for chemical fibres // *Fibre Chemistry.* – 2006. V. 38. № 3. – P. 188-190.
4. Патент 2415892 РФ. Способ получения моно- и бисазокрасителей на основе метилфлороглуцина / Кобраков К.И., Ушкаров В.И., Алафинов А.И., Станкевич Г.С., Шевелев С.А., Шахнес А.Х., Разумеев К.Э., Молоков В.Л. – Заявлено 17.07.2008 – Опубл. 10.04.2011 г.
5. Bobylev S.S., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N., Ruchkina A.G., Shevelev S.A., Shakhnes A.Kh., Fakhrutdinov A.N. Synthesis and transformations of dihydroxy-2H-1-benzopyran-2-ones // *Russ. Chem. Bull.* – 2015. V. 64. № 1. – P. 154-160.
6. Bobylev S.S., Kuznetsov D.N., Kobrakov K.I., Ruchkina A.G., Fakhrutdinov A.N. Synthesis and transformations of dihydroxy-2H-1-benzopyran-2-ones // *Russ. J. Org. Chem.* – 2015. V. 51. № 11. – P. 1572–1577.
7. Melyshenkova V.V., Kuznetsov D.N., Ruchkina A.G., Kobrakov K.I. Synthesis of new acridine-9-carboxylic acid derivatives // *Russ. Chem. Bull.* – 2018. V. 67. № 5. – P. 878-883.
8. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстиков Г.А. Природные флавоноиды – Новосибирск: Академическое изд-во "Тео", 2007. – 232 с.
9. Geissman T.A., Heaton C.D. Anthochlor Pigments of *Coreopsis grandiflora* // *J. Am. Chem. Soc.* 1943, V. 65, № 4. – P.677-683.
10. Bate-Smith E.C., Geissman T.A. Benzalcoumaranones // *Nature.* – 1951. V 167. – P. 688

11. Gomez-Garibay, F., Reyes-Chilpa R., Quijano L., Pardo J. S. C., Castillo T. R. Methoxy furan auranols with fungistatic activity from *Lonchocarpus castilloi* // *Phytochemistry*. – 1990. V. 29. – P. 459-463.
12. Reyes-Chilpa R., Viveros-Rodrigues N., Gomez-Garibay F., Alavez-So-lano D. Antitermitic activity of *Lonchocarpus castilloi* flavonoids and heartwood extracts // *J.Chem.Ecol.* – 1995. V. 21. – P. 455-463.
13. Morimoto M., Fukumoto H., Nozoe T., Hagiwara A., Komai K. Synthesis and insect antifeedant activity of aurones against *Spodoptera litura* larvae // *J.Agric.Food Chem.* – 2007. V. 55. – P. 700-705.
14. Nakayama T. Enzymology of aurone biosynthesis // *Journal of Bioscience and Bioengineering*. – 2002. V. 94. № 6. – P. 487-491.
15. Ono E., Fukuchi-Mizutani M., Nakamura N., Fukui Y., Yonekura-Sakakibara K., Yamaguchi M., Nakayama T., Tanaka T., Kusumi T., Tanaka Y. Yellow flowers generated by expression of the aurone biosynthetic pathway // *PNAS*. – 2006. V. 103. № 29. – P. 11075-11080.
16. Frakas L., Berenyl E., Pallos L. Aurones and aurone glucosides - synthesis of hispidol and its glucosides // *Tetrahedron*. – 1968. V. 24. – P. 4213.
17. Pare P.W., Mischke C.F., Edwards R., Dixon R.A., Norman H.A., Mabry T.J., Induction of phenylpropanoid pathway enzymes in elicitor-treated cultures of *Cephalocereus senilis* // *Phytochemistry*. – 1992. V. 31. – P. 149-153.
18. Farag M.A., Deavours B.E., De Fatima A., Naoumkina M., Dixon R.A., Sumner L.W. Integrated metabolite and transcript profiling identify a biosynthetic mechanism for hispidol in *Medicago truncatula* cell cultures // *Plant Physiol.* – 2009. V. 151. – P. 1096-1113.
19. Bruce Bohm A., Tod F. *Stuessy Flavonoids of the Sunflower Family (Asteraceae)* // Springer-Verlag. – 2001.
20. William R.S., Kavya A. Recent advances on the pharmacological profile of *Butea monosperma* // *GERF Bull Biosci.* – 2011. V. 2. – P.33-40.
21. Bais N., Kakkar A. Bioassay-guided phytochemical analysis of active fraction of *Cuscuta reflexa* grown on *Cassia fistula* by LC-MS // *Int. J. Pharm. Bio Sci.* –

2014. V. 5. – P. 585-592.

22. Jang D.S., Park E.J., Hawthorne M.E., Vigo J.S., Graham J.G., Cabieses F., Santasierso B.D., Mesecar A.D., Fong H.H.S., Mehta R.G., Pezzuto J.M., Kinghorn A.D. Potential cancer chemopreventive constituents of the seeds of *Dipteryx odorata* (tonka bean) // *J. Nat. Prod.* – 2003. V. 66. – P. 583-587.

23. Chopra R.N., Nayer S.L. Glossary of Indian medicinal plants // Council of Scientific and Industrial Research. – 1956.

24. King H.G.C., White T., Hughes R.B. The occurrence of 2-benzyl-2-hydroxycoumaran-3-ones in quebracho tannin extract // *J. Chem. Soc.* – 1961. – P. 3234-3239.

25. Mai N.T.T., Hai N.X., Phu D.H., Trong P.N.H., Nhan N.T. Three new geranyl aurones from the leaves of *Artocarpus altilis* // *Phytochem. Lett.* – 2012. V. 5. – P. 647-650.

26. Thi N., Mai T., Hai N.X., Phu D.H., Trong P.N.H., Nhan N.T. Three new geranyl aurones from the leaves of *Artocarpus altilis* // *Phytochemistry letters.* – 2012. – V. 5. № 3. – P. 647-650.

27. Ying L., Jia-Yue D., Bo R. A new flavanone from seeds of *psoralea corylifolia* with α -glucosidase Inhibitory activity // *Natural Product Communications.* – 2018. V. 13. № 7. – P. 841-843.

28. Westenburg H.E., Lee K.J., Lee S.K., Fong H.H.S., van Breemen R.B., Pezzuto J.M., Kinghorn A.D. Activity-guided isolation and antioxidative constituents of *Cotinus coggygia* // *J. Nat. Prod.* – 2000. V. 63. – P. 1696-1698.

29. Mohan P., Joshi T. Two anthochlor pigments from heartwood of *Pterocarpus marsupium* // *Phytochemistry.* – 1989. V. 28. – P. 2529-2530.

30. Bruce Bohm A., Tod F. *Stuessy Flavonoids of the Sunflower Family (Asteraceae)* // Springer-Verlag. – 2001.

31. Bhatt S.K., Sthapak J.K., Singh K.V. A new aurone from the leaves of *Cyperus scariosus* // *Fitoterapia.* – 1984. V. 55. – P. 370-371.

32. Gao X.M., Yang L.Y., Huang X.Z., Shu L.D., Shen Y.Q., Hu Q.F., Chen Z.Y. Aurones and isoaurones from the flowers of *Rosa damascena* and their biological

activities // *Heterocycles*. – 2013. V. 87. – P. 583-589.

33. Asen S., Plimmer J.R. 4,6,4'-Trihydroxyaurone and other flavonoids from *Limonium* // *Phytochemistry*. – 1972. V. 11. – P. 2601-2603.

34. Singh J. Aurone glycosides from *Pterocarpus santalinus* heartwood // *Vegetos*. – 2007. V. 20. – P. 61-69.

35. Huang H.-Q., Li H.-L., Tang J., Lv Y.-F., Zhang W.-D. A new aurone and other phenolic constituents from *Veratrum schindleri* Loes. f. // *Biochem. Syst. Ecol.* – 2008. V. 36. – P. 590-592.

36. Clifford H.T., Harborne J.B. Comparative biochemistry of the flavonoids. Flavonoid pigmentation in the sedges (Cyperaceae) // *Phytochemistry*. – 1969. V. 8. – P. 123-126.

37. Aufmkolk M., Koehrl J. Inhibition of rat liver iodothyronine deiodinase. Interaction of aurones with the iodothyronine ligand-binding site // *Journal of Biological Chemistry*. – 1986. V. 261. – P. 11623-11630.

38. Shrestha S., Natarajan S., Park J.H., Lee D.Y., Cho J.G., Kim G.S., Jeon Y.J., Yeon S.W., Yang D.C., Baek N.I. Potential neuroprotective flavonoidbased inhibitors of CDK5/p25 from *Rhus parviflora* // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2013. V. 23. – P. 5150-5154.

39. Lawrence N.J., Rennison D., McGown A.T., Hadfield J.A. The total synthesis of aurone isolated from *Uvaria hamiltonii*. Aurones and flavones as anticancer agents // *Bioorganic & Medicinal Chemical Letter*. – 2003. V. 13. – P. 3759-3763.

40. Nishida J., Kawataba J. DPPH radical scavenging reaction of hydroxy- and methoxychalcones // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. – 2006. V. 70. – P. 193-202.

41. Ren J., Su D., Li L., Cai H., Zhang M., Zhai J., Li M., Wu X., Hu K. Anti-inflammatory effects of Aureusidin in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages via suppressing NF- κ B and activating ROS- and MAPKs-dependent Nrf2/HO-1 signaling pathways // *Toxicol Appl Pharmacol*. – 2020.

42. Harborne J.B., Giriya A.R., Devi H.M., Lakshmi N.K.M. Anthochlor pigments from the petals of *Mussaenda hirsutissima* and *Zinnia linearis* // *Phytochemistry*. –

1983. V. 22. – P. 2741-2742.

43. Markham K.R., Moore N.A., Porter L.J. Changeover in flavonoid pattern accompanying reproductive structure formation in a bryophyte // *Phytochemistry*. – 1978. V. 17. – P. 911-913.

44. Chopin J., Dellamonica G., Lebreton P., Isolement d'un glucoside-6 de l'aurantidine a partir des extraits d'ecorce de citron // *C. R. Acad. Sci.* – 1963. V. 257. – P. 534-536.

45. Sayed H.M., Mohamed M.H., Farag S.F., Mohamed G.A., Ebel R., Omobuwajo O.R.M., Proksch P., Phenolics of *Cyperus alopecuroides* Rottb. in florescences and their biological activities // *Bull. Pharm. Sci. Assiut Univ.* – 2006. V. 29. – P. 9-32.

46. Kumar K.H., Razack S., Nallamuthu I., Khanum F., Phytochemical analysis and biological properties of *Cyperus rotundus* L. // *Ind. Crops Prod.* – 2014. V. 52. – P. 815-826.

47. Amesty A., Burgueno-Tapia E., Joseph-Nathan P., Ravelo A.G., Estevez-Braun A., Benzodihydrofurans from *Cyperus teneriffae* // *J. Nat. Prod.* – 2011. V. 74. – P. 1061-1065.

48. Seabra R.M., Silva A.M.S., Andrade P.B., Moreira M.M. Methylaurones from *Cyperus capitatus* // *Phytochemistry*. – 1998. V. 48. – P. 1429-1432.

49. Haensel R., Langhammer L., Albrecht A.G. New aurone glucoside from *Helichrysum bracteatum* // *Tetrahedron Lett.* – 1962. – P. 599-601.

50. Seikel M.K. The chemistry of flower pigmentation in *Antirrhinum majus*. V. Pigments of yellow *Antirrhinum majus*, genotype ppmmyy // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. V. 77. – P. 5685-5688.

51. Erazo S., Rocco G., Zaldivar M., Delporte C., Backhouse N., Castro C., Belmonte E., Delle Monache F., Garcia R. Active metabolites from *Dunalia spinosa* resinous exudates // *Z. Naturforsch.* – 2008. V. 63c. – P. 492-496.

52. Arora M., Kapoor R. Pharmacognostic and pharmacological studies of *Ammomum subulatum* // *J. Biomed. Pharm. Res.* – 2013. V. 2. – P. 30-32.

53. Singh J. Aurone glycosides from *Pterocarpus santalinus* heartwood // *Vegetos.*

– 2007. V. 20. – P. 61-69.

54. Попова А.В., Бондаренко С.П., Фрасинюк М.С. Ауроны: синтез и свойства // Химия гетероциклических соединений. – 2019. № 55 (4/5). – С. 285-299.

55. Milovanovic M., Picuric-Jovanovic K., Djermanovic V., Stefanovic M. Antioxidant activities of the constituents of *Picris echioides* // J. Serb. Chem. Soc. – 2002. V. 66. – P. 7-15.

56. Harborne J.B., Williams C.A., Wilson K.L. Flavonoids in leaves and inflorescences of Australian Cyperaceae // Phytochemistry. – 1985. V. 24. – P. 751-766.

57. Boumendjel A., Mariotte A. M., Beney C. An efficient synthesis of 4,6-dimethoxyaurones // Heterocycles. – 2001. V. 55. – P. 967-972.

58. Nishida J., Kawabata J. DPPH radical scavenging reaction of hydroxyl and methoxychalcones // Bioscience, biotechnology, and biochemistry. – 2006. V. 70. № 1. – P. 193-202.

59. Jardosh H. H., Patel M. P. Antimicrobial and antioxidant evaluation of new quinolone based aurone analogs // Arabian Journal of Chemistry. – 2017. V. 10. – P. S3781-S3791.

60. Li Y., Qiang X., Luo L., Yang X., Xiao G., Liu Q., Ai J., Tan Z., Deng Y. Aurone Mannich base derivatives as promising multifunctional agents with acetylcholinesterase inhibition, anti- β -amyloid aggregation and neuroprotective properties for the treatment of Alzheimer's disease // European journal of medicinal chemistry. – 2017. V. 126. – P. 762-775.

61. Li Y., Qiang X., Luo L., Li Y., Xiao G., Tan Z., Deng Y. Synthesis and evaluation of 4-hydroxyl aurone derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2016. V. 24. №10. – P. 2342-2351.

62. Meguellati A., Ahmed-Belkacem A., Yi W., Haudecoeur R., Crouillère M., Brillet R., Pawlotsky J. M., Boumendjel A., Peuchmaur M. B-ring modified aurones as promising allosteric inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase // European journal of medicinal chemistry. – 2014. V. 80. – P. 579-592.

63. Baiceanu E., Nguyen K.-A., Gonzalez-Lobato L., Nasr R., Baubichon-Cortay

- H., Loghin F., Le Borgne M., Chow L., Boumendjel A., Peuchmaur M., Falson P. 2-Indolylmethylenebenzofuranones as first effective inhibitors of ABCC2 // *European journal of medicinal chemistry*. – 2016. V. 122. – P. 408- 418.
64. Boumendjel A., Beney C., Deka N., Mariotte A. M., Lawson M. A., Trompier D., Baubichon-Cortay H., Di Pietro A. 4-Hydroxy-6-methoxyaurones with high-affinity binding to cytosolic domain of P-glycoprotein // *Chemical and pharmaceutical bulletin*. – 2002. V. 50. № 6. – P. 854-856.
65. Bolek D., Gütschow M. Preparation of 4, 6, 3', 4'-tetrasubstituted aurones via aluminium oxide-catalyzed condensation // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 2005. V. 42. № 7. – P. 1399-1403.
66. Haudecoeur R., Ahmed-Belkacem A., Yi W., Fortuné A., Brillet R., Belle C., Nicolle E., Pallier C., Pawlotsky J.-M., Boumendjel, A. Discovery of naturally occurring aurones that are potent allosteric inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase // *Journal of medicinal chemistry*. – 2011. V. 54. № 15. – P. 5395-5402.
67. Olleik H., Yahiaoui S., Roulier B., Courvoisier-Dezord E., Perrier J., Pé- rès B., Hijazi A., Baydoun E., Raymond J., Boumendjel A., Maresca M., Haudecoeur R. Aurone derivatives as promising antibacterial agents against resistant Gram-positive pathogens // *European journal of medicinal chemistry*. – 2019. V. 165. – P. 133-141.
68. Muzychka O. V., Kobzar O. L., Popova A. V., Frasinuk M. S., Vovk, A. I. // *Bioorg. Med. Chem*. – 2017. V. 25. – P. 3606.
69. Farkas L., Nógrádi M., Pallos L. The correct structure and synthesis of renga-sine // *Tetrahedron Letters*. – 1963. – V. 4. № 28. – P. 1999-2000.
70. Venkateswarlu S., Panchagnula G. K., Subbaraju, G. V. Synthesis and Antioxi-dative Activity of 3',4',6,7-Tetrahydroxyaurone, a Metabolite of *Bidens frondosa* // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. – 2004. V. 68(10). – P. 2183-2185.
71. Lee Y. H., Shin M. C., Yun Y. D., Shin S. Y., Kim J. M., Seo J. M., Kim N.-J., Ryu J. H., Lee, Y. S. Synthesis of aminoalkyl-substituted aurone derivatives as ace-tylcholinesterase inhibitors // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2015. V. 23. № 1. – P. 231-240.

72. H.-R. Tsou et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. V. 20. – P. 2321-2325.
73. Shrestha A., Jo H., Kwon Y., Lee E.-S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. V. 28. – P. 566.
74. Nishida J., Kawabata J. DPPH radical scavenging reaction of hydroxyl and methoxychalcones // *Bioscience, biotechnology, and biochemistry.* – 2006. V. 70. № 1. – P. 193-202.
75. Geissman T. A., Harborne J. B. Anthochlor pigments. X. Aureusin and 84 ceruoside // *Journal of the American Chemical Society.* – 1955. V. 77. № 17. – P. 4622-4624.
76. Hassan G. S., Georgey H.H., George R.F., Mohammed E.R. Construction of some cytotoxic agents with aurone and furoaurone scaffolds // *Future medicinal chemistry.* – 2018. V. 10. № 1. – P. 27-52.
77. Dyker G., Bauer M. Synthesis of 2,3,6,8-Tetrahydroxybenzofuro[3,2-b][1]benzopyrylium chloride (Riccionidin A) // *Journal For Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung.* – 1998. V. 340(3). – P. 271-273.
78. Wagner G., Eppner B. Synthesis of Amidinobenzylidene Derivatives of Coumaran-3-One, 5, 6-Benzocoumaran-3-One and 1-Thiocoumaran-3-One // *Pharmazie.* – 1979. V. 34. № 1. – P. 527-530.
79. Varma R. S., Varma M. Alumina-mediated condensation. A simple synthesis of aurones // *Tetrahedron Letters.* – 1992. V. 33. № 40. – P. 5937-5940.
80. Villemin D., Martin B., Bar N. Application of microwave in organic synthesis. Dry synthesis of 2-arylmethylene-3 (2)-naphthofuranones // *Molecules.* – 1998. V. 3. № 3. – P. 88-93.
81. Sutton C. L., Taylor Z. E., Farone M. B., Handy S. T. Antifungal activity of substituted aurones // *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* – 2017. V. 27. № 4. – P. 901-903.
82. Peres B., Nasr R., Zariouh M., Lecerf-Schmidt F., Di Pietro A., Baubichon-Cortay H., Boumendjel A. Ferrocene-embedded flavonoids targeting the Achilles heel of multidrug-resistant cancer cells through collateral sensitivity // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2019. V. 165. – P. 133-141.

83. By Bolek D., Guetschow M. Preparation of 4,6,3',4'-Tetrasubstituted aurones via aluminum oxide-catalyzed condensation // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2005. V. 42(7). – P. 1399-1403.
84. Boussafi K., Villemin D., Bar N., Belghosi M. J. // *Chem. Res.* – 2016 V. 40. – P. 567.
85. Manjulatha K., Srinivas S., Mulakayala N., Rambabu D., Prabhakar M., Arunasree K. M., Pal M. Ethylenediamine diacetate (EDDA) mediated synthesis of aurones under ultrasound: Their evaluation as inhibitors of SIRT1 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. V. 22(19). – P. 6160-6165.
86. Zhang M., Xu X.H., Cui Y., Xie L.G., Kong C.H. Synthesis and herbicidal potential of substituted aurones // *Pest management science*. – 2012. V. 68. № 11. – P. 1512-1522.
87. Boumendjel A., Beney C., Deka N., Mariotte A. M., Lawson M. A., Trompier D., Baubichon-Cortay H., Di Pietro A. 4-Hydroxy-6-methoxyaurones with high-affinity binding to cytosolic domain of P-glycoprotein // *Chemical and pharmaceutical bulletin*. – 2002. V. 50. № 6. – P. 854-856.
88. Sum T. J., Sum T. H., Galloway W. R. J. D., Twigg D. G., Ciardiello J. J., Spring, D. R. Synthesis of structurally diverse bioflavonoids // *Tetrahedron*. – 2018.
89. Sum T., Sum T., Galloway W., Collins S., Twigg D., Hollfelder F., Spring D. Combinatorial Synthesis of Structurally Diverse Triazole-Bridged Flavonoid Dimers and Trimers // *Molecules*. – 2016. V. 21(9). – P. 1230.
90. Zhang M., Chen G.-Y., Li T., Liu B., Deng J.-Y., Zhang L., Xu X.-H. Synthesis and Herbicidal Evaluation of 4,6-Dimethoxyaurone Derivatives // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2014. V. 52(6). – P. 1887-1892.
91. Okombi S., Rival D., Bonnet S., Mariotte A.M., Perrier E., Boumendjel A. Discovery of benzylidenebenzofuran-3 (2H)-one (aurones) as inhibitors of tyrosinase derived from human melanocytes // *Journal of medicinal chemistry*. – 2006. V. 49. № 1. – P. 329-333.
92. Shanker N., Dilek O., Mukherjee K., McGee D. W., Bane S. L. Aurones: Small molecule visible range fluorescent probes suitable for biomacromolecules // *Journal*

- of fluorescence. – 2011. V. 21. № 6. – P. 2173.
93. Bioscience, Biotechnology, Biochemistry. – 2004. V. 68(10). – P. 2183-2185.
94. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2003. V. 13. – P. 423-426.
95. Kumar S. An improved one-pot and eco-friendly synthesis of aurones under solvent-free conditions // Green Chemistry Letters and Reviews. – 2014. V. 7. № 1. – P. 95-99.
96. Lee C. Y., Chew E. H., Go M. L. Functionalized aurones as inducers of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 that activate AhR/XRE and Nrf2/ARE signaling pathways: synthesis, evaluation and SAR // European journal of medicinal chemistry. – 2010. V. 45. № 7. – P. 2957-2971.
97. Sim H.-M., Lee C.-Y., Ee P. L. R., Go M.-L. Dimethoxyaurones: Potent inhibitors of ABCG2 (breast cancer resistance protein) // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. V. 35. № 4. – P. 293-306.
98. Manjulatha K., Srinivas S., Mulakayala N., Rambabu D., Prabhakar M., Arunasree K. M., Alvala M., Rao M. V. B., Pal M. Ethylenediamine diacetate (EDDA) mediated synthesis of aurones under ultrasound: Their evaluation as inhibitors of SIRT1 // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2012. V. 22. № 19. – P. 6160-6165.
99. Algar J., Flynn J. P. A new method for the synthesis of flavonols // Proceedings of the Royal Irish Academy. Section B: Biological, Geological, and Chemical Science. Royal Irish Academy. – 1934. V. 42. – P. 1-8.
100. Cummins B., Donnelly D.M.X., Eades J.F., Fletcher H., O’Cinneide F., Philbin E.M., Swirski J., Wheeler T.S., Wilson R.K. Oxidation of chalcones (AFO reaction) // Tetrahedron. – 1963. V. 19. № 4. – P. 499-512.
101. Dean F. M., Podimuang. The course of the Algar–Flynn–Oyamada (AFO) reaction // Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1965. V. 737. – P. 3978-3987.
102. Fougerousse A., Gonzalez E., Brouillard R. A convenient method for synthesizing 2-aryl-3-hydroxy-4-oxo-4 H-1-benzopyrans or flavonols // The Journal of organic chemistry. – 2000. V. 65. № 2. – P. 583-586.
103. Masesane I. B. A comprehensive review of the oxidative cyclisation of 2'-

- hydroxychalcones to aurones and flavones // *IJCS*. – 2015. V. 3. № 3. – P. 53-59.
104. Ngameni B., Ngadjui B. T., Folefoc G. N., Watchueng J., Abegaz B. M. Diprenylated chalcones and other constituents from the twigs of *Dorstenia barteri* var. *subtriangularis* // *Phytochemistry*. – 2004. V. 65. № 4. – P. 427-432.
105. Khan M. K., Zill-E-Huma, Dangles O. A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols // *Journal of Food Composition and Analysis*. – 2014. V. 33. № 1. – P. 85-104
106. Babu K. R., Kumar K. V., Vijaya M., Madhavarao V. A novel solid supported synthesis of flavones. *Inter // J Pharm Technol*. – 2012. V. 4. № 1. – P. 3943-3950.
107. Susanti E. V. H., Matsjeh S., Wahyuningsih T. D., Mustofa R. T. Synthesis, characterization and antioxidant activity of 7-hydroxy-3', 4'- dimethoxyflavone Indo // *J Chem*. – 2012. V. 12. № 2. – P. 146-151.
108. Sousa C. M., Berthet J., Delbaere S., Coelho P. J. One pot synthesis of aryl substituted aurones // *Dyes and Pigments*. – 2012. V. 92. № 1. – P. 537- 541.
109. Morales-Camilo N., Salas C. O., Sanhueza C., Espinosa-Bustos C., Sepúlveda-Boza S., Reyes-Parada M., Gonzalez-Nilo F., Caroli-Rezende M., Fierro, A. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Simulation of Chalcones and Aurones as Selective MAO-B Inhibitors // *Chemical biology & drug design*. – 2015. V. 85. № 6. – P. 685-695.
110. Zwick V., Chatzivasileiou A.-O., Deschamps N., Roussaki M., Simões-Pires C. A., Nurisso A., Denis I., Blanquart C., Martinet N., Carrupt P.-A., Detsi A., Cuendet M. Aurones as histone deacetylase inhibitors: identification of key features // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2014. V. 24. № 23. – P. 5497-5501.
111. Narsinghani T., Sharma M. C., Bhargav S. Synthesis, docking studies and antioxidant activity of some chalcone and aurone derivatives // *Medicinal Chemistry Research*. – 2013. V. 22. № 9. – P. 4059-4068.
112. Патент WO2017149551A1 Индия. Substituted aurone alkaloids as antimycobacterial agents / Gudup S.S, Kumar S. – Заявлено 03.03.17. – Опубл. 08.09.17.
113. Khan M. S. Y., Mueed M. A. Scope of mercuric acetate oxidation of chalcones

and the antibacterial activity of resulting aurones // *Indian Journal of Chemistry*. – 2004. V. 43B. – P. 1794-1797.

114. Sekizaki H. Synthesis of 2-Benzylidene-3 (2 H)-benzofuran-3-ones (Aurones) by Oxidation of 2'-Hydroxychalcones with Mercury (II) Acetate // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1988. V. 61. № 4. – P. 1407-1409.

115. Agrawal N. N., Soni P. A. A new process for the synthesis of aurones by using mercury (II) acetate in pyridine and cupric bromide in dimethyl sulfoxide // *Indian Journal of Chemistry*. – 2006. V. 45B. – P.1301-1303.

116. Ameta K. L., Rathore N. S., Kumar B., Malaga E. S. M., Verastegui M. P., Gilman R. H., Verma B. L. Synthesis and trypanocidal evaluation of some novel 2-(substituted benzylidene)-5, 7-dibromo-6-hydroxy-1-benzofuran-3 (2H)-ones 87 // *International Journal of Organic Chemistry*. – 2012. V. 2. – № 3. – P. 295.

117. Kraus G. A., Gupta V. Divergent approach to flavones and aurones via dihaloacrylic acids. Unexpected dependence on the halogen atom // *Organic letters*. – 2010. V. 12. № 22. – P. 5278-5280.

118. Harkat H., Blanc A., Weibel J.-M., Pale, P. Versatile and expeditious synthesis of aurones via AuI-catalyzed cyclization // *The Journal of organic chemistry*. – 2008. V. 73. № 4. – P. 1620-1623.

119. Li S., Jin F., Viji M., Jo H., Sim J., Kim H. S., Lee H., Jung J.-K. A novel cyclization/oxidation strategy for a two-step synthesis of (Z)-aurone // *Tetrahedron Letters*. – 2017. V. 58. № 14. – P. 1417-1420.

120. Yu M., Lin M., Han C., Zhu L., Li C.-J., Yao X. Ligand-promoted reaction on silver nanoparticles: phosphine-promoted, silver nanoparticle-catalyzed cyclization of 2-(1-hydroxy-3-arylprop-2-ynyl) phenols // *Tetrahedron Letters*. – 2010. V. 51. № 51. – P. 6722-6725.

121. Xu S., Sun H., Zhuang M., Zheng S., Jian Y., Zhang W., Gao Z. Divergent synthesis of flavones and aurones via base-controlled regioselective palladium catalyzed carbonylative cyclization // *Molecular Catalysis*. – 2018. V. 452. – P. 264-270.

122. Kaur G., Stetler-Stevenson M., Sebers S., Worland P., Sedlacek H., Myers C., Czech J., Naik R., Sausville E. Growth inhibition with reversible cell cycle arrest of

carcinoma cells by flavone L86-8275 // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 1992. V. 84. № 22. – P. 1736-1740.

123. Wiernik P. H. Alvocidib (flavopiridol) for the treatment of chronic lymphocytic leukemia // Expert opinion on investigational drugs. – 2016. V. 25. № 6. – P. 729-734.

124. Schoepfer J., Fretz H., Chaudhuri B., Muller L., Seeber E., Meijer L., Lozach O., Vangrevelinghe E., Furet P. Structure-based design and synthesis of 2-benzylidene-benzofuran-3-ones as flavopiridol mimics // Journal of medicinal chemistry. – 2002. V. 45. № 9. – P. 1741-1747.

125. Boumendjel A. Aurones: A Subclass of Flavones with Promising Bio-88 logical Potential // Current medicinal chemistry. – 2003. V. 10. № 23. – P. 2621-2630.

126. Huang W., Liu M. Z., Li Y., Tan Y., Yang G. F. Design, syntheses, and anti-tumor activity of novel chromone and aurone derivatives // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2007. V. 15. № 15. – P. 5191-5197.

127. Lin M. C., Ho H. H., Pettit G. R., Hamel E. Antimitotic natural products combretastatin A-4 and combretastatin A-2: studies on the mechanism of their inhibition of the binding of colchicine to tubulin // Biochemistry. – 1989. V. 28. № 17 – P. 6984-6991.

128. Lawrence N. J., Rennison D., McGown A. T., Hadfield J. A. The total synthesis of an aurone isolated from *Uvaria hamiltonii*: aurones and flavones as anticancer agents // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2003. V. 13. № 21. – P. 3759-3763.

129. Cox M., Nelson D. R., Cox M.N. Lehninger: principles of biochemistry // – Macmillan. – 2005.

130. Haudecoeur R., Gouron A., Dubois C., Jamet H., Lightbody M., Hardré R., Millet A., Bergantino E., Bubacco L., Belle C., Réglier M., Boumendjel A. Investigation of Binding-Site Homology between Mushroom and Bacterial Tyrosinases by Using Aurones as Effectors // ChemBioChem. – 2014. V. 15. № 9. – P. 1325-1333.

131. Siow D., Wattenberg B. The compartmentalization and translocation of the sphingosine kinases: mechanisms and functions in cell signaling and sphingolipid

- metabolism // *Crit Rev.Biochem.Mol.Biol.* – 2011. V. 46. – P. 365-375.
132. French K. J., Schrecengost R.S., Lee B.D., Zhuang Y., Smith S.N., Eberly J. L., Yun J.K., Smith C.D. Discovery and evaluation of inhibitors of human sphingosine kinase // *Cancer Res.* – 2003. V. 63. –P. 5962–5969.
133. Cheng H., Zhang L., Liu Y., Chen S., Cheng H., Lu X., Zheng Z., Zhou G.-C. Design, synthesis and discovery of 5-hydroxyaurone derivatives as growth inhibitors against HUVEC and some cancer cell lines // *European journal of medicinal chemistry.* – 2010. V. 45. № 12. – P. 5950-5957.
134. Sim H.M., Wu C.P., Ambudkar S. V., Go M. L. In vitro and in vivo modulation of ABCG2 by functionalized aurones and structurally related analogs // *Biochem.Pharmacol.* – 2011. V. 82. – P. 1562–1571.
135. Cuendet M., Oteham C. P., Moon R.C., Pezzuto J.M. Quinone reductase induction as a biomarker for cancer chemoprevention // *J.Nat.Prod.* – 2006. V. 69. –P. 460-463.
136. Ralph S. J., Moreno-Sanchez R., Neuzil J., Rodriguez-Enriquez S. Inhibitors of succinate: quinone reductase/Complex II regulate production of mitochondrial reactive oxygen species and protect normal cells from ischemic damage but induce specific cancer cell death // *Pharm.Res.* – 2011. V. 28. – P. 2695-2730.
137. Deepthi M., Harinadha B. V., Madhava R. B. Synthesis of some modified aurones as antileukemic and antibacterial agents // *Indian Journal of Chemistry* – 2013. V. 52B. – P. 1455-1460.
138. Demirayak S., Yurttas L., Gundogdu-Karaburun N., Karaburun A.C., Kayagil I. Synthesis and anti-cancer activity evaluation of new aurone derivatives // *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry.* – 2015. V. 30. № 5. – P. 816-825.
139. Zheng X., Wang H., Liu Y.-M., Yao X., Tong M., Wang Y.-H., Liao D.- F. Synthesis, characterization, and anticancer effect of trifluoromethylated aurone derivatives // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2015. V. 52. № 1. – P. 296-301.
140. Nigam S., Jayashree B. S. Limitation of Algar–Flynn–Oyamada reaction using methoxy substituted chalcones as reactants and evaluation of the newly transformed aurones for their biological activities // *Research on Chemical Intermediates.* – 2017.

V. 43. № 5. – P. 2839-2864.

141. Elhadi A. A., Osman H., Iqbal M. A., Rajeswari S. K., Ahamed M. B. K., Majid A. M.S. A., Rosli M. M., Razak I. A., Majid A. S. A. Synthesis and structural elucidation of two new series of aurone derivatives as potent inhibitors against the proliferation of human cancer cells // *Medicinal Chemistry Research*. – 2015. V. 24. № 9. – P. 3504-3515.

142. Gong G. J., Sheng C. Y., Jing L., Xiao W. T., Sha L. S., Yue C. A new aurone glycoside from *Veratrum dahuricum* (Turcz.) Loes. f // *Acta pharmaceutica Sinica*. – 2015. V. 50. № 3. – P. 337-339.

143. Sudhakar H., Mulakayala N. Facile Synthesis of Aurones using Amberlyst-15 as a Reusable Catalyst and their Biological Evaluation // *Indian J. Adv. Chem. Sci.* – 2016. V. 4. – P. 160-167.

144. By Peres B., Nasr R., Zariroh M., Lecerf-Schmidt F., Di Pietro A., Baubichon-Cortay H., Boumendjel A. Ferrocene-embedded flavonoids targeting the Achilles heel of multidrug-resistant cancer cells through collateral sensitivity // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. V. 130. – P. 346-353.

145. Bursavich M., Brooijmans N., Feldberg L., Hollander I., Kim S., Lombardi S., Park K., Mallon R., Gilbert A. M. Novel benzofuran-3-one indole inhibitors of PI3 kinase- α and the mammalian target of rapamycin: hit to lead studies // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. V. 20(8). – P. 2586-2590.

146. Bursavich M., Zhang N., Ayrál-Kaloustian S., Anderson J. T., Nguyen T., Lombardi S., Malwitz D., Brooijmans N., Cole D., Gilbert A.M. Preparation of 3-substituted-1H-indole compounds and their use as mTOR kinase and PI3 kinase inhibitors // *U.S. Pat. Appl. Publ.* – 2009.

147. Westenburg H.E., Lee K.J., Lee S.K., Fong H.H.S., van Breemen R.B., Pezzuto J.M., Kinghorn A.D. Activity-guided isolation and antioxidative constituents of *Cotinus coggygia* // *J. Nat. Prod.* – 2000. V. 63. – P. 1696-1698.

148. Kayser O., Kiderlen A. F. Leishmanicidal activity of aurones // *Tokai journal of experimental and clinical medicine*. – 1998. V. 23. – P. 423-426.

149. Roussaki M., Lima S.C., Kypreou A.-M., Kefalas P., Cordeiro da Silva A.,

- Detsi A. Aurones: a promising heterocyclic scaffold for the development of potent antileishmanial agents // *International journal of medicinal chemistry*. – 2012. V. 2012.
150. Santhamma K. R., Bhaduri A. Characterization of the respiratory chain of *Leishmania donovani* promastigotes // *Mol.Biochem.Parasitol.* – 1995. V. 75. – P. 43-53.
151. Kayser O., Chen M., Kharazmi A., Kiderlen A. F. Aurones interfere with *Leishmania major* mitochondrial fumarate reductase // *Z.Naturforsch.C.* – 2002. V. 57. – P. 717-720.
152. Souard F., Okombi S., Beney C., Chevalley S., Valentin A., Boumendjel A. 1-Azaaurones derived from the naturally occurring aurones as potential antimalarial drugs // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2010. V. 18. № 15. – P. 5724-5731.
153. Carrasco M.P., Newton A.S., Gonçalves L., Góis A., Machado M., Gut J., Nogueira F., Hänscheid T., Guedes R.C., dos Santos D.J.V.A., Rosenthal P.J., Moreira R. Probing the aurone scaffold against *Plasmodium falciparum*: design, synthesis and antimalarial activity // *European journal of medicinal chemistry*. – 2014. V. 80. – P. 523-534.
154. Thomas, M.G., Lawson C., Allanson N.M., Leslie B.W., Bottomley J.R., McBride A., Olusanya O.A. A series of 2(Z)-2-benzylidene-6,7-dihydroxybenzofuran-3[2H]-ones as inhibitors of chorismate synthase // *Bioorg.Med.Chem.Lett.* – 2003. V. 13. – P. 423-426.
155. Bhasker N., Reddy M. K. Synthesis and characterization of new series of prenyloxy chalcones, prenyloxy aurones and screening for anti-bacterial activity // *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. – 2011. V. 2. № 3. – P. 1266-72.
156. Kishore N.R., Ashok D., Sarasija M., Murthy N.Y.S., Gen Russ. J. Microwave-Assisted Synthesis of Novel Spirochromanone–Aurone Hybrids and Their Antimicrobial Activity // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2018. V. 88. № 5. – P. 1015-1019.
157. In vitro inhibitory properties of ferrocene-substituted chalcones and aurones on

bacterial and human cell cultures // Dalton Trans. – 2012. – P. 6451-6457.

158. By Olleik H., Yahiaoui S., Roulier B., Courvoisier-Dezord E., Perrier J., Peres B., Hijazi A., Baydoun E., Raymond J., Boumendjel A. Aurone derivatives as promising antibacterial agents against resistant Gram-positive pathogens // From European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. V. 165. – P. 133-141.

159. Патент 6307070 США. Preparation of aurones as microbicides. Chu W. A., Jensen F. R., Jensen T. B., McAlpine J. B., Sokilde B., Santanasorensen A. M., Ratnayake S., Jiang J. B., Noble C., Stafford A. – 2001.

160. Grienke U., Schmidtke M., von Grafenstein S., Kirchmair J., Liedl K. R., Rollinger J. M. Influenza neuraminidase: a druggable target for natural products // Nat.Prod.Rep. – 2012. V. 29. – P. 11-36.

161. Liu A.L., Wang H.D., Lee S.M., Wang Y.T., Du G.H. Structure–activity relationship of flavonoids as influenza virus neuraminidase inhibitors and their in vitro anti-viral activities // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2008. V. 16. № 15. – P. 7141-7147.

162. Meguellati A., Ahmed-Belkacem A., Nurisso A., Yi W., Brillet R., Berqouch N., Chavoutier L., Fortune A., Pawlotsky M., Boumendjel A. New pseudodimeric aurones as palm pocket inhibitors of Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2016. V. 115. – P. 217-229.

163. Патент WO2017149551A1 Индия. Substituted aurone alkaloids as antimycobacterial agents / Gudup S.S, Kumar S. – Заявлено 03.03.17. – Опубл. 08.09.17.

164. Muzychka O.V., Kobzar O.L., Popova A.V., Frasinuk M.S., Vovk A.I., Carboxylated aurone derivatives as potent inhibitors of xanthine oxidase // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2017. V. 25. № 14. – P. 3606-3613.

165. Sheng R., Xu Y., Hu C., Zhang J., Lin X., Li J., Yang B., He Q., Hu Y. Design, synthesis and AChE inhibitory activity of indanone and aurone derivatives // European journal of medicinal chemistry. – 2009. V. 44. № 1. – P. 7-17.

166. Nenadis N., Sigalas M. P. A DFT study on the radical scavenging activity of maritimetin and related aurones // The Journal of Physical Chemistry A. – 2008. V.

112. № 47. – P. 12196-12202.
167. Shrestha S., Natarajan S., Park J.-H., Lee D.-Y., Cho J.-G., Kim G.-S., Jeon Y.-J., Yeon S.-W., Yang D.-C., Baek N.-I. Potential neuroprotective flavonoid-based inhibitors of CDK5/p25 from *Rhus parviflora* // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2013. V. 23. № 18. – P. 5150-5154.
168. Shin S. Y., Shin M. C., Shin J. S., Lee K. T., Lee Y. S. Synthesis of aurones and their inhibitory effects on nitric oxide and PGE2 productions in LPS-induced RAW 264.7 cells // *Bioorg.Med.Chem.Lett.* – 2011. V. 21. – P. 4520-4523.
169. Auf'mkolk M., Koehrlé J., Hesch R. D., Cody V. Inhibition of rat liver iodothyronine deiodinase. Interaction of aurones with the iodothyronine ligand-binding site // *J.Biol.Chem.* – 1986. V. 261. – P. 11623-11630.
170. Lee E. H., Song D. G., Lee J. Y., Pan C. H., Um B. H., Jung S. H. Inhibitory effect of the compounds isolated from *Rhus verniciflua* on aldose reductase and advanced glycation endproducts // *Biol.Pharm.Bull.* – 2008. V. 31. – P. 1626-1630.
171. Haudecoeur R., Carotti M., Gouron A., Maresca M., Buitrago E., Hardre R., Bergantino E., Jamet H., Belle C., Reglier M. 2-Hydroxypyridine-N-oxide-Embedded Aurones as Potent Human Tyrosinase Inhibitors // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. V. 8(1). – P. 55-60.
172. Li Y., Qiang X., Luo L., Li Y., Xiao G., Tan Z., Deng Y. Synthesis and evaluation of 4-hydroxyl aurone derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2016. V. 24(10). – P. 2342.
173. Lunven L., Bonnet H., Yahiaoui S., Yi W., Da Costa L., Peuchmaur M., Boumendjel A., Chierici S. Disruption of Fibers from the Tau Model AcPHF6 by Naturally Occurring Aurones and Synthetic Analogues // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2016. V. 7(7). – P. 995-1003.
174. Song A., Wang C., Wu Y., Zhou L. Total synthesis of a hydrated aurone derivative // *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences* – 2014. V. 23(10). – P. 688-693.
175. Song A., Wang C., Wu Y., Zhou L. Total synthesis of a hydrated aurone derivative // *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences* – 2014. V. 23(10). – P. 688-

693.

176. Shubin D.A., Bobylev S.S., Kuznetsov D.N., Ruchkina A.G., Kobrakov K.I. Synthesis and some properties of 2,4,6-trihydroxy-3-methylbenzoic acid // *Russ. Chem. Bull.* – 2019. V. 68. № 1. – P. 74-78.

177. Zhang M., Chen G.-Y., Li T., Liu B., Deng J.-Y., Zhang L., Xu X.-H. Synthesis and Herbicidal Evaluation of 4,6-Dimethoxyaurone Derivatives // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2014. V. 52(6). – P. 1887-1892.

178. Lee C.-Y., Chew E.-H., Go M.-L. Functionalized aurones as inducers of NAD(P) H: quinone oxidoreductase 1 that activate AhR/XRE and Nrf2/ARE signaling pathways: Synthesis, evaluation and SAR // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2010. V. 45(7). – P. 2957-2971.

179. Boumendjel A., Beney C., Mariotte A.-M. An Efficient Synthesis of 4,6-Dimethoxyaurones // *Heterocycles.* – 2001. V. 55(5). – P. 967.

180. Meguellati A., Ahmed-Belkacem A., Yi, W., Haudecoeur R., Crouillère M., Brillet R., Peuchmaur M. B-ring modified aurones as promising allosteric inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2014. V. 80. – P. 579-592.

181. Sum T. H., Sum T. J., Galloway W. R. J. D., Collins S., Twigg D. G., Hollfelder F., Spring D. R. Combinatorial Synthesis of Structurally Diverse Triazole-Bridged Flavonoid Dimers and Trimers // *Molecules.* – 2016. V. 21(9). – P. 1230.

182. Seabra R.M., Silva A. M. S., Andrade P.B., Moreira M.M. Methylaurones from *Cyperus capitatus* // *Phytochemistry.* – 1998. V. 48. № 8. – P. 1429- 1432.

183. Ur-Rahman A., Choudhary M.I., Hayat S., Kahn A.M., Ahmed A. Two new aurones from marine brown alga *Spatoglossum variabile* // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* – 2001. V. 49. № 1. – P. 105-107.

184. Löser R., Chlupacova M., Marecek A., Opletalova V., Gütschow M. Synthetic Studies towards the Preparation of 2-Benzyl-2-hydroxybenzofuran-3 (2H)-one, the Prototype of Naturally Occurring Hydrated Auronols // *Helvetica 92 chimica acta.* – 2004. V. 87. № 10. – P. 2597-2601.

185. Бондаренко С. П., Фрасинюк М. С. Aurones: synthesis and properties //

Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2019. Т. 55. № 4/5. – С. 285-299.

186. Метилфлороглуоцин — доступный полупродукт для синтеза азокрасителей / В. И. Ушкаров [и др.] // Хим. технол. – 2006. № 8. – С. 5.

187. Majumdar P., Pati A., Patra M., Behera R.K., Behera A.K. Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and / or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings // Chem. Rev. – 2014. V. 114. № 5. – P. 2942-2977.

188. Баренбойм Г. М., Маленков А. Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. – М.: Наука, 1986. – 340 с.

189. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // Advanced drug delivery reviews. – 1997. V. 23. № 1-3. – P. 3-25.

190. Teague S. J., Davis A. M., Leeson P. D., Oprea T. The design of leadlike combinatorial libraries // Angewandte Chemie International Edition. – 1999. V. 38. № 24. – P. 3743-3748.

191. Molinspiration Cheminformatics Slovak Republic [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>.

192. Dsouza R. N., Pischel U., Nau W. M. Fluorescent dyes and their supramolecular host/guest complexes with macrocycles in aqueous solution // Chemical reviews. – 2011. V. 111. № 12. – P. 7941-7980.

193. Плетенева Т. В. Токсикологическая химия. – М.: Гэотар-медиа, 2006. – 509 с.

194. Institute of Biomedical Chemistry [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>

195. Singh M. Challenges for research on polyphenols from foods in Alzheimer's disease: Bioavailability, metabolism, and cellular and molecular mechanisms // J. Agric. Food Chem. – 2008. V. 56. № 13. – P. 4855-4873.

196. Jovanovic S. V. Flavonoids as antioxidants // J. Am. Chem. Soc. – 1994. V. 116. № 11. – P. 4846-4851.

197. Detsi A., Majdalani M., Kontogiorgis C.A., Hadjipavlou-Litina D., Kefalas P.

Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2009. V. 17. № 23. – P. 8073-8085.

198. Huong T.T., Cuong N.X., Le H.T., Quang T.T., Le V.D., Nam N.H., Dat N.T., Huong P.T., Diep C.N., Kiem P.V., Minh C.V. A new prenylated aurone from *Artocarpus altilis* // *Journal of Asian natural products research*. – 2012. V. 14. № 9. – P. 923-928.

199. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина – Пущино: Synchronobook, 2013. – 310 с.

200. Dmitrieva M.B., Kuznetsov D.N., Kobrakov K.I., Safonov V.V. Effective express method for testing preparations to protect textiles from biological damage // *Butlerov Communications*. - 2013. V. 33. №.3. – P.109-115.

201. МУК 4.2.1890-04 104. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам

202. CLSI, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard, 9th ed., CLSI document M07-A9, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA –2012. – P. 105.

203. CLSI, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing Filamentous Fungi, Approved Standard, 2nd ed., CLSI document M38-A2, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA. – 2008.

204. Хасанов В. В., Рыжова Г. Л., Мальцева Е. В. Методы исследования антиоксидантов // *Химия растительного сырья*. – 2004. №3.

205. Shea T. B., Rogers E., Ashline D., Ortiz D., Sheu M.-S. Quantification of antioxidant activity in brain tissue homogenates using the 'total equivalent antioxidant capacity' // *Journal of neuroscience methods*. – 2003. V. 125. № 1-2. – P. 55-58.

206. Смирнов В.А., Смирнова В.В. Современные методы измерения антиоксидантной активности биологических объектов // *Альманах современной метрологии*. – 2015. № 2. – С. 248-279.

207. Билай В. И. Методы экспериментальной микологии. – Киев: Наукова

думка, 1982. – 550 с.

208. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерап. – 2004. Т.6. № 4. – С. 306-359.

209. Barry A.L., Thornsberry C. Susceptibility tests: Diffusion test procedures // Manual of clinical microbiology. 5th. ed. Washington D. C.: American Society for Microbiology. – 1991. – P. 1117-1125.

210. ГОСТ 9.048-89. Единая система защиты от коррозии и старения. Изделия технические. Методы лабораторных испытаний на стойкость к воздействию плесневых грибов. – Введ.1991-30-06. – М.: Издательство стандартов, 1989. – 22 с.

211. Huneck, S. 2-hydroxy-4,6-dimethoxy-5-methylacetophenon aus mutternelkenöl // Phytochemistry. – 1972. – V.11 № 11. – P. 3311–3312

212. Станкевич Г.С., Яковенко Т.И. Лабораторный практикум по курсу «Химия красителей и текстильно-вспомогательных веществ», РИО МГТУ, Москва, 2001, с. 60

213. Rukh L., Ali G., Ullaha R., Islamb N.U, Shahidb M. Efficacy assessment of salicylidene salicylhydrazide in chemotherapy associated peripheral neuropathy // European Journal of Pharmacology. – 2020. P. 1-13.

214. Xia L., Xia Y.-F., Huang L.-R., Xiao X., Loua H.-Y., Liu T.-J., Pan W.-D., Luo H. Benzaldehyde Schiff bases regulation to the metabolism, hemolysis, and virulence genes expression in vitro and their structure–microbicidal activity relationship // European Journal of Medicinal Chemistry. –2015. V. 14. – P. 107-120.

215. Pavan F.R., Leite S.R.A, Batista A.A., Sato D.N. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti- Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. / European Journal of Medicinal Chemistry.–2010. V.45. – P. 1898-1905.