

На правах рукописи



ПАВЛОВА
Евгения Валерьевна

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ПРИРОДНЫХ ХАЛКОНОВ

1.4.3. – Органическая химия (химические науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Сыктывкар – 2022

Работа выполнена в Институте химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (г. Сыктывкар)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

ЧУКИЧЕВА Ирина Юрьевна

доктор химических наук, доцент, профессор РАН,
главный научный сотрудник Института химии
ФИЦ Коми НЦ УрО РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

НИКИТИНА Лилия Евгеньевна

доктор химических наук, профессор, заведующая
кафедрой общей и органической химии Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Казанский
государственный медицинский университет»

ЯКОВЛЕВА Марина Петровна

доктор химических наук, профессор, ведущий
научный сотрудник Уфимского института химии
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный педагогический
университет» (ФГБОУ ВО «НГПУ»)

Защита диссертации состоится « 14 » декабря 2022 года в 12:00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.041.02 на базе ННГУ им. Н.И. Лобачевского и Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, 23, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://diss.unn.ru/> и в библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Отзывы на автореферат просим направлять в двух экземплярах по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, 23, ННГУ им. Н.И. Лобачевского, ученому секретарю диссертационного совета 99.0.041.02 А.В. Гуцину, e-mail: gushchin4@yandex.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета

д.х.н., профессор

А.В. Гуцин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Природные фенольные соединения отличаются своим структурным многообразием и широким спектром биологической активности. Халконы или 1,3-диарил-2-пропен-1-оны являются представителями этого класса. Они относятся к группе флавоноидов с открытой цепью, имеют два ароматических кольца, соединенных трехуглеродной α,β -ненасыщенной карбонильной системой. Природные и синтетические халконы обладают широким спектром биологической активности, что связано с их большим структурным разнообразием. Синтетические халконы не уступают природным по эффективности биологических свойств: противовоспалительной, антибактериальной, антимикробной, антифунгальной, антипаразитарной, противовирусной, противоопухолевой, антиоксидантной, противоязвенной и др. Введение различных заместителей в арильные кольца халконов способствует получению новых соединений с заданным и прогнозируемым фармакологическим действием. Высокая реакционная способность халконов, обусловленная, в первую очередь, наличием α,β -ненасыщенной карбонильной системы, активно используется в дизайне малодоступных аналогов природных соединений, в том числе для получения гетеро- и полициклических систем. В медицинской химии пиразолиновое кольцо определяют как «привилегированную структуру». Разнообразие фармакологических свойств пиразолинов непосредственно связывают с природой и положением различных заместителей, что особенно проявляется в диарилпиразолинах.

Особый интерес представляют гибридные структуры. Многие природные халконы содержат изопреноидные фрагменты. Установлено, что соединения с борнановой (бицикло[2.2.1]гептановой) структурой обладают физиологической активностью и находят применение в медицине.¹ В Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН в результате многолетних исследований разработаны технологические способы получения терпенофенолов с различным структурным типом терпенового заместителя. Неоднократно было показано, что введение в структуру фенола объемного изоборнильного фрагмента, приводит к значительному снижению токсичности. С использованием различных модельных систем установлено, что фенолы с изоборнильным заместителем обладают высокой антиоксидантной активностью (АОА). Терпенофенолы являются перспективными стартовыми соединениями для синтеза новых биоантиоксидантов.

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) играют важную роль в нормальном функционировании клетки и выступают ключевыми звеньями реакции организма на стресс. Избыточное образование активных форм кислорода (АФК) приводит к окислительной деградации полиненасыщенных жирных кислот и фосфолипидов, в результате которой образуются различные, в том числе токсичные продукты окисления. Многие процессы, связанные с преждевременным старением, сердечнососудистыми, онкологическими, неврологическими и другими заболеваниями, ассоциированы с интенсификацией ПОЛ. В связи с этим разработка новых соединений, обладающих антиоксидантной активностью, приобретает все большее значение. В роли таких соединений могут выступать халконы проявляющие высокую антиоксидантную активность, которую связывают с наличием ароматических гидроксильных групп.

В связи с вышесказанным синтез аналогов природных халконов, в структуру которых включен изоборнильный фрагмент, и полифункциональных производных на их основе, представляет собой **актуальное и практически значимое** направление исследований.

Цель работы – синтез полифункциональных синтетических аналогов природных халконов с изоборнильным фрагментом и пиразолинов на их основе – потенциальных антиоксидантов.

¹ M. Cirri, P. Mura, P. Corvi Mora. Int. J. Pharm. 2007. 30. 84; Lu D., Guo J., Duclos Jr. R.I., Bowman A.L., Makriyannis A. J. Med. Chem. 2008, 51, 6393.

Для достижения поставленной цели в работе решались следующие задачи:

- 1) синтезировать полифункциональные арилзамещенные халконы на основе 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола; определение оптимальных условий базовой реакции конденсации Кляйзена-Шмидта;
- 2) определить влияние природы и положения заместителей в ароматическом кольце исходных соединений на выход халконов;
- 3) синтезировать пиразолины на основе впервые полученных изоборнилхалконов;
- 5) оценить антиоксидантные свойства впервые синтезированных полизамещенных изоборнилхалконов и пиразолинов, определение основных закономерностей структура-свойство.

Научная новизна.

Синтезирован ряд новых халконов, содержащих изоборнильный фрагмент в кольце А и 4-Cl, 4-Br, 4-F, 3-NO₂, 4-N(CH₃)₂, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 2,3-OCH₃, 3,4-OCH₃, 2,4,6-OCH₃ и 3,4,5-OCH₃ заместители в кольце В, путем конденсации Кляйзена-Шмидта *O*-аллилированных и *O*-метилованных производных 1,3-дигидрокси-4-изоборнил-6-ацетилбензола с диметиламино-, галоген-, нитро- и метоксизамещенными бензальдегидами.

Синтезирован ряд новых халконов, содержащих изоборнильный заместитель в кольце В и (4-OAllyl, 2-OH), 2,4-OAllyl, 4-OAllyl, 4-OCH₃ заместители в кольце А, путем конденсации Кляйзена-Шмидта 2,4-диметокси-5-изоборнилбензальдегида с метокси- и аллилоксизамещенными ацетофенонами.

Получены новые гидроксизамещенные изоборнилхалконы в результате перегруппировки Кляйзена аллилоксиизоборнилхалконов с различными заместителями в кольце В.

Впервые на основе замещенных изоборнилхалконов синтезирована серия ди- и триарилпиразолинов.

В работе осуществлен синтез более 80 новых, не описанных ранее в литературе соединений, для которых выполнена оценка антиоксидантной, антирадикальной, мембранопротекторной и цитотоксической активности.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в синтезе аналогов природных халконов и их функциональных производных, в состав которых входит терпеновый изоборнильный фрагмент. Показана возможность синтеза изоборнилхалконов с терпеновым фрагментом в кольце А или В путем конденсации Кляйзена-Шмидта с применением различных оснований (KOH, NaNH). Найдены оптимальные условия синтеза халконов. Показано, что применение в качестве основания гидрида натрия обеспечивает селективную и необратимую енолизацию метиларилкетонов и способствует уменьшению времени протекания реакции и увеличению выхода халконов. Установлено влияние природы и положения заместителей в ароматическом кольце на выход халконов. Наличие заместителей, обладающих +*M*-эффектом в *орто*- и *пара*-положении исходных бензальдегидов приводит к большим выходам халконов. Наличие двух аллилоксигрупп в ацилированных производных терпенофенолов способствует увеличению выхода замещенного халкона, замена же аллилоксигрупп на метоксигруппы в изоборнилацетофеноне или введение изоборнильного фрагмента в структуру исходного бензальдегида, снижает выход продукта конденсации. Установлено, что перегруппировка Кляйзена аллилоксипроизводных изоборнилхалконов является наиболее эффективным методом получения дигидроксиизоборнилхалконов. Впервые осуществлен синтез ди- и триарилпиразолинов на основе замещенных изоборнилхалконов в условиях кислотного катализа с умеренными и количественными выходами.

Экспериментальные результаты вносят вклад в развитие синтетической органической химии и имеют значение для создания перспективных биологически активных соединений. Для впервые синтезированных соединений осуществлена оценка антиоксидантных свойств. Установлено, что изоборнилхалконы проявили себя как регуляторы окислительно-

восстановительных процессов при отсутствии токсического действия на клетки. Пиразолиновые производные изоборнилхалконов с двумя метоксигруппами в 3,4-положении ароматического кольца В проявили выраженную антиоксидантную активность на уровне препаратов сравнения – ресвератрол и кверцетин. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей гемосовместимости исследованных изоборнилхалконов, о наличии у них высокой антиоксидантной активности, а также о перспективности дальнейших работ в области модификации халконов.

Методология и методы исследования. При выполнении диссертационной работы были использованы современные методы органической химии, в том числе описанные в литературе способы синтеза халконов путем конденсации Кляйзена-Шмидта и её модификация с применением NaNH в качестве основания; термическая перегруппировка Кляйзена для получения дигидрокси-С-аллилизоборнилхалконов; реакция Вельсмейера-Хаака для синтеза альдегидов на основе 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола; реакция бинуклеофильного циклоприсоединения гидразинов к халконов для получения арилпиразолинов в условиях кислотного катализа. Выделение и очистку продуктов проводили методами осаждения, экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации. Для установления структуры впервые синтезированных соединений использовали физико-химические методы анализа: ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопию (включая двумерные спектры HSQC, HMBC, COSY, NOESY), масс-спектрометрию.

Исследование антиоксидантной активности выполнено в Институте биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН к.б.н. О.Г. Шевченко.

Положения, выносимые на защиту:

- условия селективного получения продуктов моно- и ди-О-аллилирования 1-(2,4-дигидрокси-5-изоборнилфенил)этан-1-она;
- синтез халконов с изоборнильным фрагментом в кольце А или В методом конденсации Кляйзена-Шмидта в условиях основного катализа;
- закономерности влияния природы заместителей и положения терпенового фрагмента на реакционную способность ацилированных производных терпенофенолов и ароматических альдегидов с терпеновым заместителем на выходы халконов;
- синтез дигидроксизамещенных халконов на основе их аллилоксипроизводных;
- синтез ди-и триарилпиразолинов на основе изоборнилхалконов в условиях кислотного катализа;
- закономерности влияния структуры синтезированных соединений на их антиоксидантные свойства.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных в работе результатов обеспечивается использованием необходимых для доказательства строения органических соединений современных физико-химических методов, таких как ИК- и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия и элементный анализ. Тестирование антирадикальной, антиоксидантной и мембранопротекторной активности синтезированных соединений выполнено с привлечением многократно апробированных ранее методов оценки ключевых параметров, связанных с характеристикой этих свойств.

Результаты диссертационной работы апробированы на II Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2018) (Екатеринбург, 2018 г.), VI Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 85-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (1934 – 2000) (Пермь, 2019 г.), Международной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (OrgChemBioTech2020) (Екатеринбург, 2020 г.), XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XI веке» (ХХТ-2021) (Томск, 2021 г.), II Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Вершины науки покоряют молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых», посвященной 70-летию

Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН (Уфа, 2021 г.), V Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2021 г.), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021 г.), IV Всероссийской (XIX) молодежной научной школы-конференции «Молодежь и наука на севере-2022» (Сыктывкар, 2022 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах, 3 из которых рекомендованы ВАК, 9 тезисов докладов международных и всероссийских научных конференций.

Личный вклад автора заключается в планировании и выполнении экспериментальной работы, установлении структуры всех полученных соединений на основе спектральных данных, систематизации и анализе литературных данных, участии в подготовке публикаций, написании диссертации.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН по теме «Научные основы экологически безопасных и малоотходных технологий комплексной переработки растительного сырья, трансформаций изопреноидов, порфиринов, фенолов для направленного синтеза аналогов природных и полусинтетических веществ различного назначения» (№ гос. регистрации АААА-А18-118012490385-8, АААА-А21-121011190042-0). Работа поддержана Российским научным фондом (проект № 21-73-20091) по мероприятию «Проведение исследований на базе существующей научной инфраструктуры мирового уровня» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 145 страницах машинописного текста и содержит 32 рисунка, 52 схемы, 10 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов исследования, экспериментальной части, списка цитируемой литературы (267 наименований).

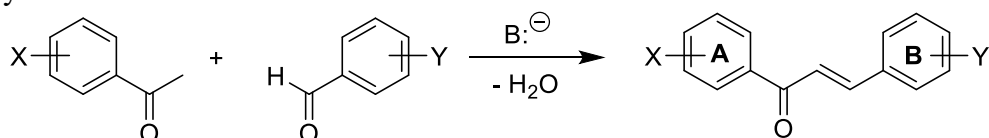
Диссертационная работа выполнена в лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Спектральные исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Работы по выявлению биологической активности проводились в Центре коллективного пользования «Молекулярная биология» Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для синтеза халконов используются различные методы, среди которых можно отметить группу реакций кросс-сочетания, проходящих в условиях металлокомплексного катализа – это карбонилирующее кросс-сочетание по Хеку, реакции Соногашира и Сузуки-Мияура. Одним из наиболее распространенных методов получения халконов является конденсация Кляйзена-Шмидта. В этой реакции халконы образуются в результате конденсации производных бензальдегида и ацетофенона, катализируемой, как правило, гидроксидом щелочного металла или этилатом натрия. В качестве эффективных катализаторов этой реакции применяются монтмориллонит, гидроталцит, гидриды лития, диоксид кремния, функционализированный пиперидином, эфират трифторида бора.

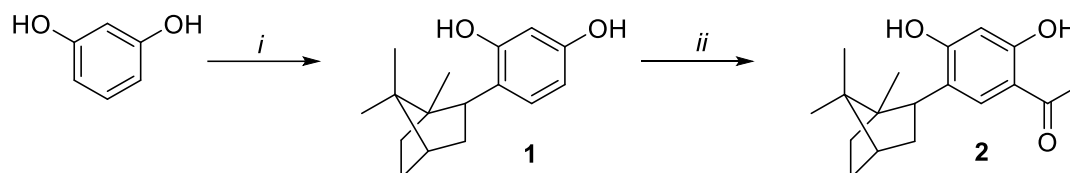
В настоящей работе в качестве базовой реакции используется конденсация Кляйзена-Шмидта в условиях основного катализа:



1 Синтез замещенных изоборнилфенолов

1.1 Ацилирование 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола

В качестве исходного соединения для синтеза новых халконов использован рацемический 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензол (**1**), являющийся представителем класса синтетических терпенофенолов. Изоборнилфенол **1** был получен в виде индивидуального стереоизомера путем алкилирования резорцина рацемическим камфеном в присутствии катализатора $(\text{PhO})_3\text{Al}$ по известной методике² (схема 1). В результате ацилирования терпенофенола **1** уксусным ангидридом в присутствии эфира трехфтористого бора получен 6-ацетил-1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензол **2** с выходом 76%.



Реагенты и условия: *i*: камфен, $(\text{PhO})_3\text{Al}$, 120 °C, 6 ч, 70%;
ii: Ac_2O , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 60 °C, 3 ч, 76%.

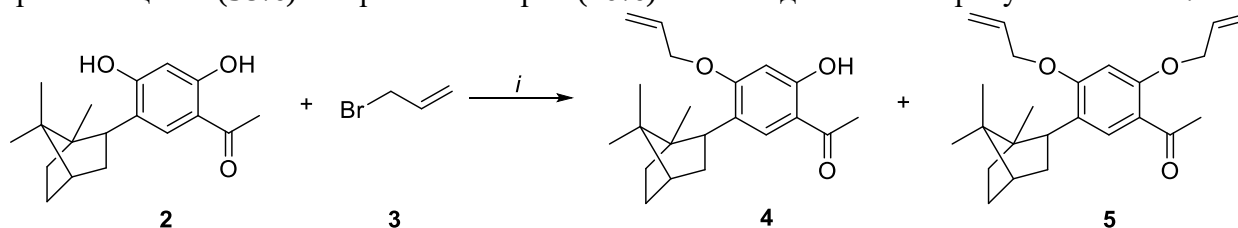
Схема 1

С целью получения замещенных халконов с изоборнильным фрагментом в кольце А, для начала исследовался наиболее простой вариант синтеза халконов методом конденсации ацетофенона **2** с замещенными бензальдегидами в присутствии щелочи. Однако в этих условиях не удалось получить целевые продукты реакции, что возможно связано с протеканием нежелательных процессов с участием гидроксильных групп производного **2**. Поэтому необходимо введение защиты ОН-групп фенола.

1.2 Защита гидроксильных групп О-аллилированием

Для защиты гидроксильных групп ацетофенона **2** проводили их аллилирование в присутствии различных оснований. Аллильная защита была выбрана с учетом ее универсальности и устойчивости к различным агрессивным средам.

Аллилирование замещенного ацетофенона **2** проводили аллилбромидом **3** при мольном соотношении реагентов **2**:**3** (1:2) в ацетоне при 40 °C в течение 6 часов в присутствии различных оснований: KOH, CsCO_3 , Na_2CO_3 , $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{KI}$ (схема 2). Лучший результат – выход 66% монозамещенного продукта **4** – получен в присутствии карбоната и йодида калия. Добавка йодида способствует образованию аллилийодида, являющегося более реакционноспособным соединением в отличие от аллилбромида. В случае применения оснований без использования йодида калия реакция протекает с меньшим выходом – для карбоната цезия (38%) и карбоната натрия (10%) или не идет вовсе в присутствии KOH.



Реагенты и условия: *i*: $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{KI}$, 40–80 °C.

Схема 2

В ходе синтеза при увеличении температуры реакционной смеси от 40 до 80 °C было установлено, что помимо продукта **4** происходит образование продукта ди-О-аллилирования **5** (схема 2, таблица 1). В результате нами были получены продукты **4** и **5** в индивидуальном виде.

² Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Буравлёв Е.В., Супоницкий К.Ю., Кучин А.В. Журн. общей химии. 2012. Вып. 82. №8. С. 1354-1361.

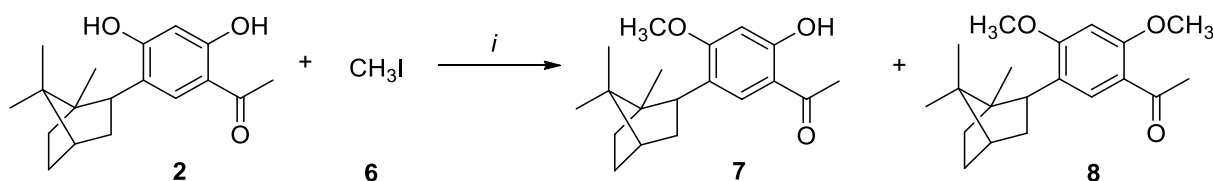
Таблица 1 – Условия *O*-аллилирования 2 и выход продуктов 4 и 5

Температура, °С	Мольное соотношение реагентов 2:3		Выход, %	
			4	5
40	1	1.2	57	–
	1	2	66	–
60	1	2	53	39
80	1	2	35	55
	1	4	26	72

«–» –не обнаружено образование продукта.

Варьирование температуры реакционной смеси и соотношения исходных реагентов позволило выявить условия для селективного получения моно- (4) или диэфира (5). Так аллилирование при 40 °С приводит селективно к образованию моноэфира 4 с выходом 66%. Стоит отметить, что моноаллилирование в данных условиях идет региоселективно по *орто*-ОН-группе относительно терпенового фрагмента. Взаимодействие по стерически более доступной *пара*-ОН-группой очевидно осложняется образованием водородной связи с соседним карбонильным кислородом. О региоселективном образовании моноэфира 4 свидетельствует NOESY ЯМР-спектр, в котором мы наблюдаем корреляцию протонов аллильной группы с протонами терпенового фрагмента. Образование диэфира 5 в качестве мажорного продукта происходит при нагревании до 80 °С и использовании четырехкратного избытка аллилбромид 3. Дальнейшее увеличение количества аллилбромид в реакционной смеси не способствовало повышению выхода продуктов *O*-аллилирования при всех температурных режимах.

Нами был опробован альтернативный метод защиты гидроксильных групп путем их метилирования. Взаимодействие ацетофенона 2 с CH_3I в присутствии K_2CO_3 проводили при кипячении смеси в ацетоне в течение 6 часов. В ходе реакции образуются продукты моно- и ди-*O*-метилирования 7 и 8 соответственно (схема 3). Установлено, что при эквимольном соотношении ацетофенона 2 и CH_3I в качестве основного продукта образуется моно-*O*-метилированный фенол 7 с выходом 62%. Наряду с эфиром 7 получен продукт ди-*O*-метилирования 8 (10%). При использовании трехкратного избытка CH_3I в тех же условиях происходит селективное образование эфира 8 с выходом 96% (схема 3).



Реагенты и условия: *i*: K_2CO_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, кип., 6 ч.

Схема 3

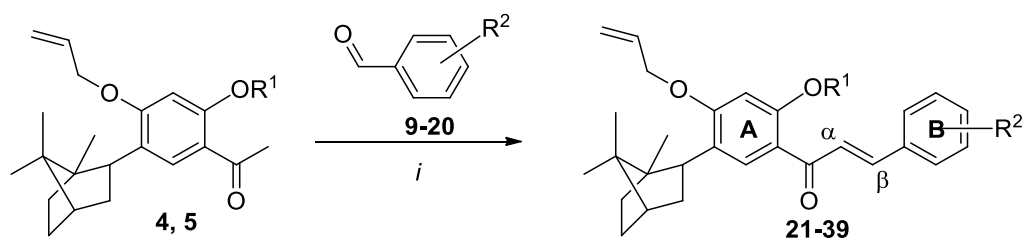
Таким образом в ходе работы установлено, что 1-(4-аллилокси-2-гидрокси-5-изоборнилфенил)этан-1-он 4 селективно с выходом 66% образуется при использовании смеси $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{KI}$, двукратного избытка аллилбромид и нагреве реакционной смеси до 40 °С. Для селективного получения 1-(2,4-диаллилокси-5-изоборнилфенил)этан-1-она 5 (выход 72%) оптимальными условиями являются нагрев реакционной смеси до 80 °С и присутствие $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{KI}$ с четырехкратным избытком аллилбромид. Селективный синтез 1-(2-гидрокси-5-изоборнил-4-метоксифенил)этан-1-она 7 (выход 62%) обеспечивается эквимольным соотношением замещенного ацетофенона 2 и CH_3I . Селективное получение 1-(2,4-

диметокси-5-изоборнилфенил)этан-1-она **8** с выходом 96% достигается при трехкратном избытке CH_3I в реакционной смеси. Для решения синтетических задач далее использовались продукты моно- и ди-*O*-алкилирования **4**, **7** и **5**, **8**, соответственно.

2 Синтез изоборнилхалконов

2.1 Синтез халконов с изоборнильным фрагментом в ароматическом кольце А

Для получения замещенных халконов, содержащих изоборнильный заместитель в ароматическом кольце А, в первую очередь исследовалась конденсация в присутствии KOH . Известно, что этот метод имеет ряд недостатков (обратимость реакции, перекрестные конденсации и т.д.), однако он привлекает своей технологической простотой. Взаимодействие кетонов **4** или **5** с замещенными бензальдегидами (**9–20**) проводили в метаноле в присутствии основания KOH . В результате синтезирован ряд замещенных изоборнилхалконов **21–29**, **32–37** (схема 4, таблица 2). Интересно отметить, что при синтезе фторсодержащих производных в исследуемых условиях идет образование метоксипроизводных **23** и **35** вследствие реакции нуклеофильного замещения.



$\text{R}^2 = 4\text{-Cl}$ (**9**), 4-Br (**10**), 4-F (**11**), 4-NMe_2 (**12**), 2-OCH_3 (**13**), 3-OCH_3 (**14**), 4-OCH_3 (**15**), $2,3\text{-OCH}_3$ (**16**), $3,4\text{-OCH}_3$ (**17**), 3-NO_2 (**18**), 4-NO_2 (**19**), 2-NO_2 (**20**).

Реагенты и условия: *i*: KOH , MeOH , $0\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$.

Схема 4

Таблица 2 – Выход халконов **21–30**, **33–38**

Халкон	R^1	R^2	Выход, %
21	H	4-Cl	37
22	H	4-Br	27
23	H	4-OMe	31*
24	H	4-NMe ₂	29
25	H	2-OMe	40
26	H	3-OMe	30
23	H	4-OMe	37
27	H	2,3-OMe	20
28	H	3,4-OMe	28
29	H	3-NO ₂	10
30	H	4-NO ₂	—
31	H	2-NO ₂	—
32	Allyl	4-Cl	38
33	Allyl	4-Br	42
34	Allyl	4-F	16
35	Allyl	4-OMe	8*

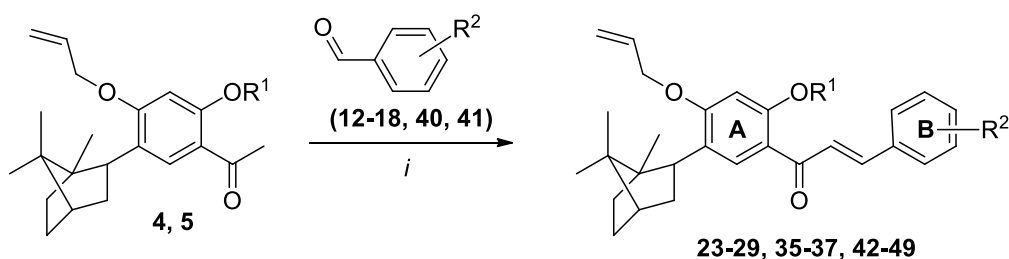
Халкон	R ¹	R ²	Выход, %
36	Allyl	4-NMe ₂	15
35	Allyl	4-OMe	40
37	Allyl	3-NO ₂	15
38	Allyl	4-NO ₂	—
39	Allyl	2-NO ₂	—

* – произошло замещение F на метоксигруппу; «—» – не происходит образование халконов.

Целевые продукты реакции были синтезированы с умеренными выходами. Представленные в таблице выходы приведены в виде средних значений, с незначительными отклонениями в трех и более повторностях. Увеличение времени протекания реакции или количества основания незначительно способствовало возрастанию выхода продуктов конденсации. Кроме того, выход продуктов реакции во многом зависит от природы и положения заместителей в ароматическом кольце исходных бензальдегидов.

Наибольшие выходы халконов были получены на основе бензальдегидов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями (+*M*-эффект) в *орто*- или *пара*-положении. В случае нитропроизводных негативный –*M*-эффект нитрогруппы наиболее сказывается при ее положении в *орто*- или *пара*-позициях. Соответствующие продукты **30**, **31**, **38** и **39** не образуются. Эти закономерности подтверждаются и в дальнейших исследованиях реакции конденсации. Такое влияние заместителей в ароматическом кольце альдегида можно объяснить стабилизацией (или дестабилизацией) бензильного карбкатиона, возникающего на стадии дегидратации промежуточного β-оксикетона. Кроме того, возможна стабилизация сопряженной системы в конечном продукте за счет согласованного электронного влияния карбонильной группы и электронодонорного заместителя.

В связи с небольшими выходами даже при продолжительном времени протекания конденсации в щелочной среде был предложен альтернативный метод синтеза халконов, в котором в качестве основания выступает гидрид натрия, позволяющий обеспечить селективную и необратимую енолизацию метиларилкетонов. Так путем конденсации соединений **4** и **5** с нитро-, диметиламино-, моно-, ди- и триметоксизамещенными бензальдегидами в присутствии NaH в ДМФА были синтезированы замещенные халконы **23–29**, **35–37**, **42–49** с различными выходами (схема 5, таблица 3).



Реагенты и условия: *i*: NaH, ДМФА, 0–25 °С, 1–2 ч.

R² = 4-NMe₂ (**12**), 2-OCH₃ (**13**), 3-OCH₃ (**14**), 4-OCH₃ (**15**), 2,3-OCH₃ (**16**), 3,4-OCH₃ (**17**), 2,4,6-OCH₃ (**40**), 3,4,5-OCH₃ (**41**), 3-NO₂ (**18**).

Схема 5

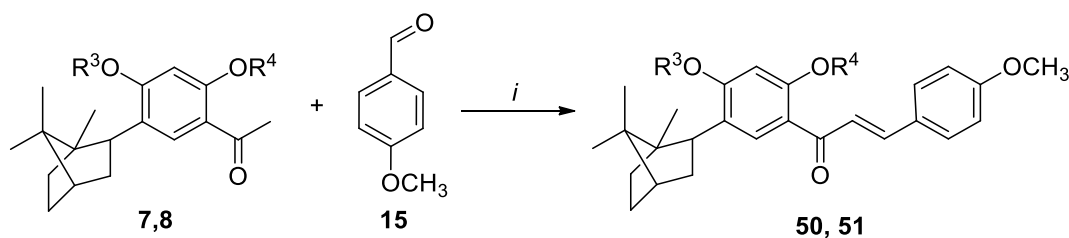
Представленные в таблице выходы приведены в виде средних значений с незначительными отклонениями в 5 и более повторностях. Выходы нитро-, диметиламино- и метоксизамещенных халконов, полученных с использованием NaH (таблица 3), увеличиваются в 1.5–3 раза по сравнению с синтезами в присутствии KOH (таблица 2). Как видно из таблицы 3, выход метоксизамещенных халконов напрямую зависит от положения метоксигрупп в ароматическом кольце исходного бензальдегида. Халконы, синтезированные

на основе бензальдегидов с одной и более метоксигруппой в *орто*- или *пара*-положении, получены с умеренными или высокими выходами.

Таблица 3 – Выход халконов 23–29, 35–37, 42–49

Халкон	R ¹	R ²	Выход, %
25	H	2-OMe	55
26	H	3-OMe	48
23	H	4-OMe	70
27	H	2,3-OMe	69
28	H	3,4-OMe	75
42	H	2,4,6-OMe	78
43	H	3,4,5-OMe	49
29	H	3-NO ₂	28
24	H	4-N(CH ₃) ₂	48
44	Allyl	2-OMe	57
45	Allyl	3-OMe	27
35	Allyl	4-OMe	68
46	Allyl	2,3-OMe	61
47	Allyl	3,4-OMe	82
48	Allyl	2,4,6-OMe	78
49	Allyl	3,4,5-OMe	47
37	Allyl	3-NO ₂	33
36	Allyl	4-N(CH ₃) ₂	37

Для оценки влияния заместителей в ацилированных производных терпенофенолов на выход халконов, а также на биологическую активность полученных соединений, ранее полученные продукты моно- (**7**) и ди-*O*-метилирования (**8**) вводились в реакцию конденсации с 4-метоксибензальдегидом с использованием NaH в качестве основания. В результате нами были синтезированы халконы **50** и **51** с выходом 21 и 68%, соответственно (схема 6, таблица 4). Условия проведения реакции, контроль и выделение полученных продуктов реакции аналогичны методике получения халконов с использованием NaH.



Реагенты и условия: *i*: NaH, ДМФА, 0–25 °C, 2 ч.

Схема 6

Таблица 4 – Сравнение выходов метоксизамещенных халконов **50**, **51** и аллилоксизамещенных халконов **23**, **35**

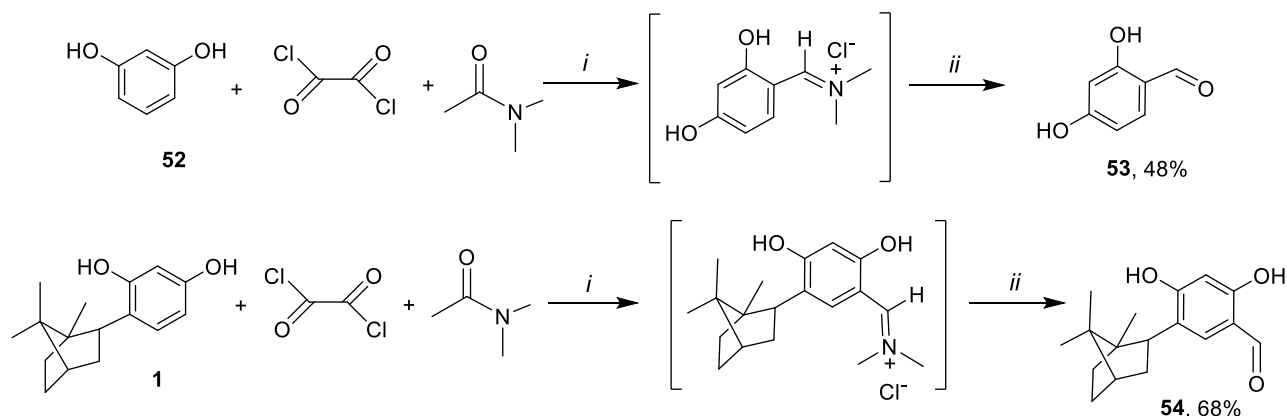
Халкон	R ³	R ⁴	Выход %
50	CH ₃	H	21
23	Allyl	H	70
51	CH ₃	CH ₃	68
35	Allyl	Allyl	68

В результате халконы **50** и **51** были синтезированы с умеренными и низкими выходами по сравнению с халконами **23** и **35**. Выходы халконов в таблице 4 представлены в виде усредненных значений в 4 и более повторностях.

Таким образом в ходе работы нами было синтезировано 25 новых изоборнилхалконов с галоген-, нитро-, диметиламино- и метоксизаместителями в ароматическом кольце В и подобраны оптимальные условия для их получения. Конденсация с использованием гидрида натрия в качестве основания позволяет значительно сократить время синтеза с 120–168 до 1–2 часов, увеличивая при этом выход продуктов реакции. Исследовано влияние структуры и расположения функциональных заместителей в арильных кольцах на реакционную способность ацилированных производных терпенофенолов и замещенных ароматических альдегидов. Показано, что наличие заместителей, обладающих +*M*-эффектом в *орто*- или *пара*-положениях ароматического кольца бензальдегида, способствует увеличению выхода халконов.

2.2 Синтез халконов с изоборнильным фрагментом в ароматическом кольце В

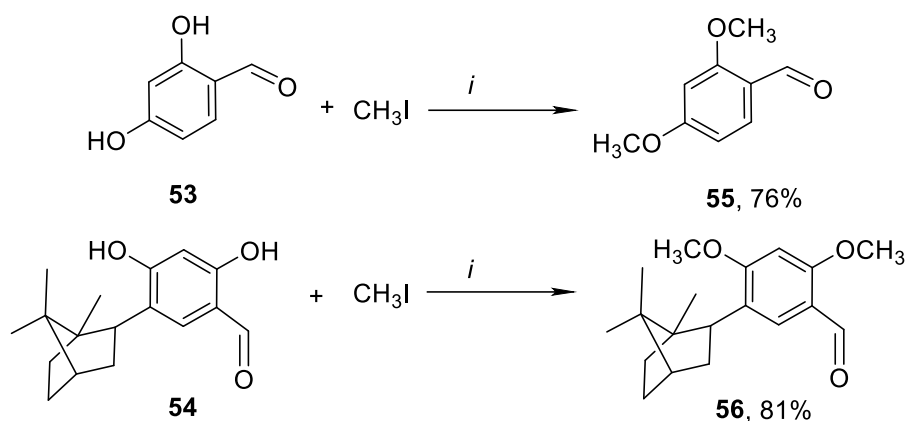
Незначительные изменения в структуре различных соединений оказывают существенное влияние не только на реакционную способность органических молекул, но и их фармакологический потенциал. Многие природные халконы имеют в своей структуре изопреновые фрагменты. Терпеновые заместители в природных халконах могут находиться как в ароматическом кольце А так и в кольце В, обеспечивая тем самым различную биологическую активность данных соединений. Для альтернативного введения изоборнильного фрагмента в кольцо А или В и получения структурных аналогов соответствующих халконов в качестве стартовых соединений нами были получены 2,4-дигидроксibenзальдегид **53** и 2,4-дигидрокси-5 изобонилбензальдегид **54** (схема 7). Для введения формильной группы использовали реакцию Вельсмейера-Хаака. В результате взаимодействия 1,3-дигидроксибензола **52** или изоборнилфенола **1** с реагентом Вельсмейера, представляющего собой смесь диметилформаида и оксалилхлорида и последующим гидролизом образующейся хлориминиевой соли получены альдегиды **53** и **54** (схема 7).



Реагенты и условия: *i*: CH₃CN, 20–25 °C; *ii*: H₂O, 52 °C.

Схема 7

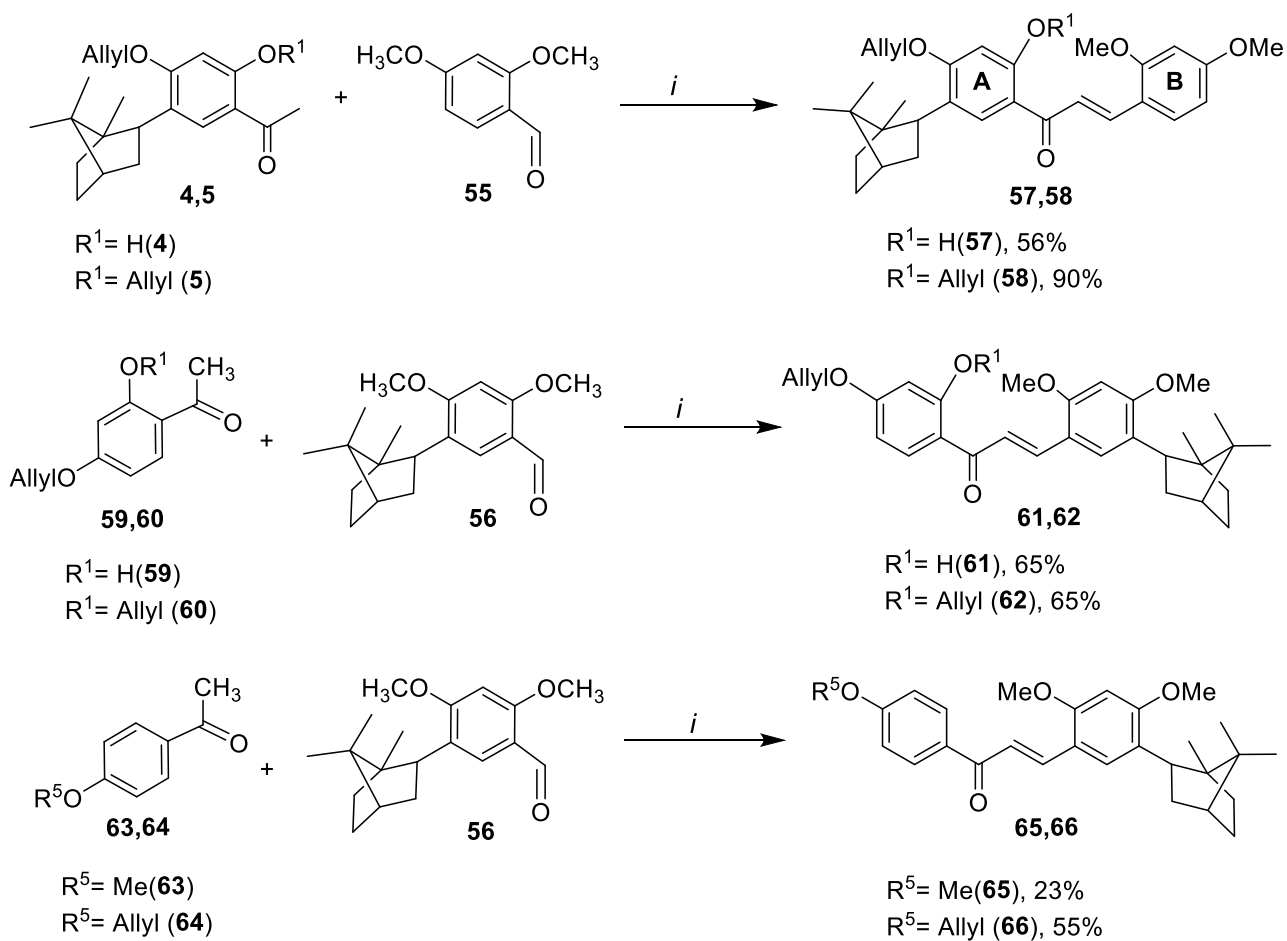
Далее полученные альдегиды **53** и **54** проходили стадию защиты гидроксильных групп путем *O*-метилования при взаимодействии с трехкратным избытком CH_3I при кипячении в ацетоне в присутствии K_2CO_3 . Получены 2,4-диметоксибензальдегид **55** и 2,4-диметокси-5-изоборнилбензальдегид **56** (схема 8).



Реагенты и условия: *i*: K_2CO_3 , $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, кип.

Схема 8

В результате конденсации альдегидов **55** и **56** с замещенными ацетофенонами **4**, **5**, **59**, **60**, **63** и **64** в присутствии гидрида натрия были синтезированы халконы **57**, **58**, **61**, **62**, **65**, **66** (схема 9). Выходы представлены в виде средних значений в 3-х и более повторностях.



Реагенты и условия: *i*: NaH , DMF, 0–25 °C.

Схема 9

Халконы **57**, **58**, **61**, **62** синтезированы с умеренными и высокими выходами. Наибольший выход был получен для диаллилоксизамещенного халкона **58** с изоборнильным фрагментом в кольце А, который значительно превышает выходы халконов **57**, **61**, **62**, **65**, **66**.

Таким образом, конденсацией замещенных ацетофенонов и бензальдегидов синтезированы 8 новых халконов с изоборнильным заместителем в кольце А или В.

2.3 Получение дигидрокси-С-аллилхалконов на основе их аллилоксипроизводных

Особый интерес среди замещенных халконов привлекают производные со свободными фенольными ОН-группами в связи с тем, что они проявляют высокую биологическую активность: антиоксидантную, противомикробную, антипролиферативную способность в отношении различных линий раковых клеток и антипаразитарные свойства в отношении шистосом. В связи с этим синтез гидроксизамещенных халконов представляет перспективное направление исследований.

С целью получения дигидроксизамещенных халконов был проведен поиск эффективных каталитических систем и условий для снятия аллильной защиты. Для этого были использованы NaBH_4/I_2 , VBr_3 и комплекс $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$, описанные в литературе как эффективные для снятия алкильной защиты каталитические системы. Однако эти методики оказались неэффективными для снятия аллильной защиты в случае синтезированных нами халконов.

Для решения поставленной задачи – получения гидроксизамещенных халконов – была использована перегруппировка Кляйзена, являющаяся классическим методом перегруппировки О-аллиловых эфиров фенолов, в которой миграция аллильной группы идет в *орто*-положение ароматического кольца. Реакцию осуществляли при нагревании в течение 1.5–2 часов до 175–185 °С моно-О-аллилоксизамещенных изоборнилхалконов **21–29**, **42**, **43**, содержащих в кольце В галоген-, нитро-, диметиламино- и метоксигруппы (схема 10, таблица 5).

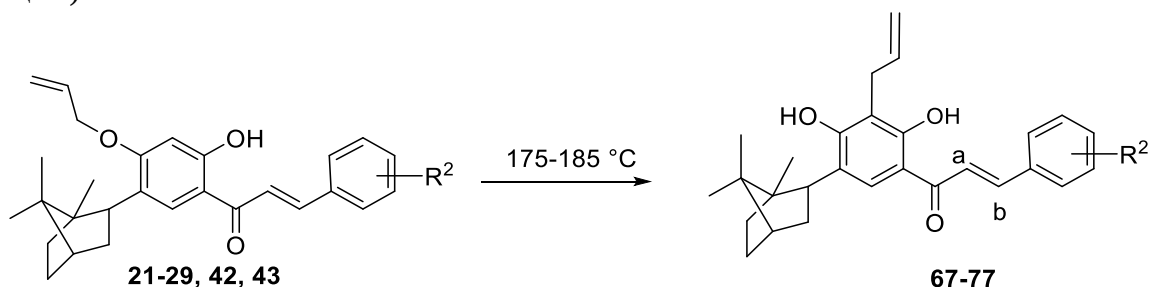


Схема 10

Таблица 5 – Условия реакции и выход дигидроксиаллилхалконов **67–74**

Халкон	Время реакции, ч	Температура, °С	R ²	Выход, %
67	1.5	185	4-N(CH ₃) ₂	50
68	2	180	2-OCH ₃	60
69	2	180	3-OCH ₃	60
70	1.5	175	4-OCH ₃	20
71	1.5	175	2,3-OCH ₃	60
72	1.5	175	3,4-OCH ₃	65
73	2	175	2,4,6-OCH ₃	70

Халкон	Время реакции, ч	Температура, °С	R ²	Выход, %
74	2	185	3,4,5-OCH ₃	63
75	1.5	175	4-Cl	–
76	1.5	175	4-Br	–
77	1.5	175	3-NO ₂	–

«←» – не происходит образования продуктов перегруппировки; выходы халконов представлены в виде усредненных значений в 2-х и более повторностях.

Выходы аллилхалконов **67–74** отличаются в незначительной степени 50–70%. Халкон **70** с 4-OCH₃ группой синтезирован с небольшим выходом (20%), что объясняется частичным разложением исходного соединения **23** при нагревании. Халконы **75–77**, содержащие электроноакцепторные заместители, не удалось синтезировать в данных условиях. В ходе реакции наблюдалось потемнение расплава с образованием смолообразной субстанции, в то же время методом тонкослойной хроматографии следы образования продукта перегруппировки не обнаружены.

С целью повышения выхода продуктов аллильной перегруппировки мы исследовали эту реакцию в каталитических условиях. Для этого были опробованы кислотные катализаторы: сульфокатиониты (Amberlysts 15, ФИБАН К-1), монтмориллонит К-10, цеолит ZSM-5, ионная жидкость [bmim]BF₄ и гетерополиоксидная кислота H₃PW₁₂O₄₀. Однако, при использовании указанных катализаторов в среде различных растворителей (CH₂Cl₂, CHCl₃, диоксан) и при нагревании до 20–77 °С перегруппировка не прошла.

Таким образом, с использованием перегруппировки Кляйзена для производных *O*-аллилированных изоборнилхалконов с метокси- и диметиламиногруппами в кольце В получены 8 новых гидроксизамещенных аллилхалконов.

3 Синтез пиразолиновых производных на основе замещенных изоборнилхалконов

В медицинской химии пиразолиновые производные занимают привилегированное положение, за счет широкого спектра фармакологических свойств. Примером лекарственных препаратов, полученных на основе пиразолинов, являются такие клинические анальгетические препараты как метимазол натрия (анальгин) и феназон (антипирин). Помимо анальгетического действия производные пиразолина обладают и другими видами биологической активности: антибактериальной, противоопухолевой, противогрибковой, противовоспалительной, антиоксидантным и противомаларийным действием. Разнообразие фармакологических свойств гетероциклов непосредственно связано с природой и положением различных заместителей, особенно данный фактор проявляется в диарилпиразолинах. В связи с этим получение полизамещенных пиразолинов представляет на сегодняшний день весьма перспективное направление.

Халконы являются подходящими субстратами для получения пиразолинов на их основе. Они обладают высокой реакционной способностью из-за наличия двух активных центров для нуклеофильной атаки – карбонильного углерода и β-углерода сопряженной C=C связи, вследствие чего они могут реагировать как амбидентные электрофилы.

Согласно литературным данным, образование пиразолинового цикла начинается с селективной атаки первичной аминогруппой гидразинов карбонильной группы α,β-ненасыщенных кетонов, которая завершается конденсацией и образованием соответствующего гидразона. Затем протекает внутримолекулярная циклизация гидразонов за счет присоединения второй аминогруппы к β-атому углерода (присоединение по Михаэлю). Данный тип реакций наиболее эффективно протекает под действием минеральных и органических кислот. Механизм реакции представлен на схеме 11.

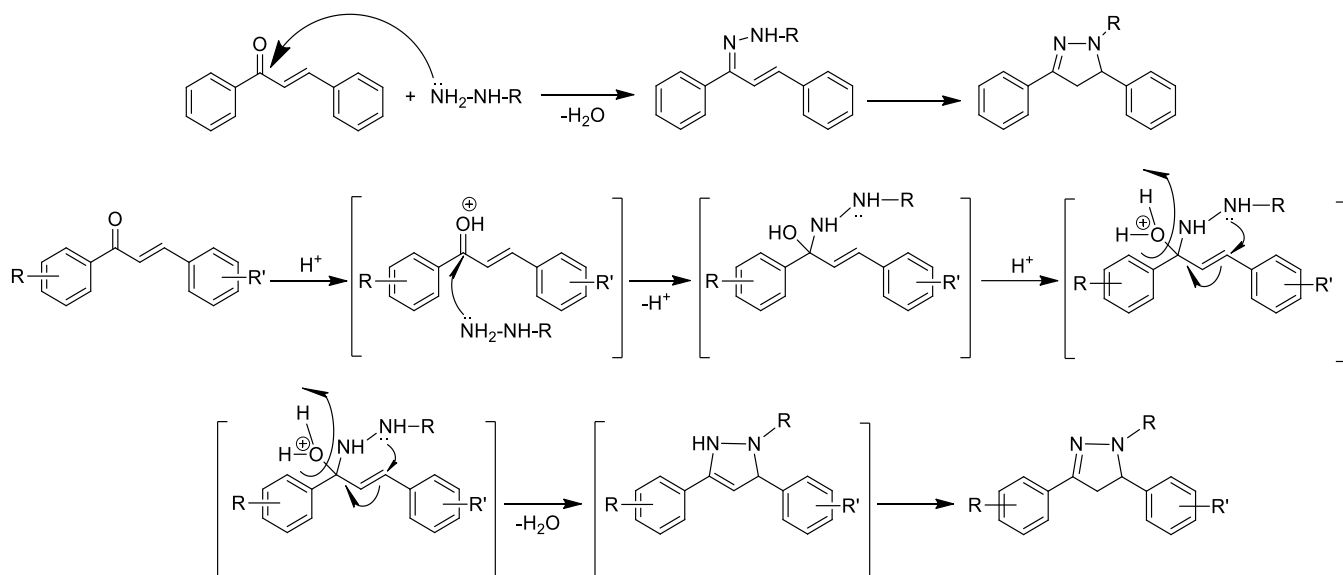
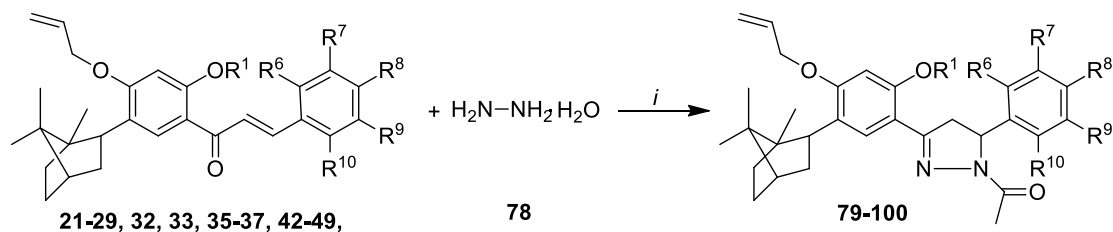


Схема 11

Взаимодействие халконов с гидразингидратом проводили по известной методике при кипячении в уксусной кислоте. Данный метод является самым оптимальным, благодаря простоте исполнения, высоким выходам продуктов и короткому времени проведения реакции. На основе замещенных изоборнилхалконов нами синтезирован ряд диарилпиразолинов **79–100** (схема 12, таблица 6). Реакцию проводили при кипячении смеси соответствующих халконов с избытком гидразина в уксусной кислоте. В этих условиях реакция сопровождается *N*-ацелированием, что приводит к образованию *N*-ацетилпиразолинов **79–100**. Ход реакции контролировали методом ТСХ.



Реагенты и условия: *i*: CH₃COOH, кип., 1–2.5 ч.

Схема 12

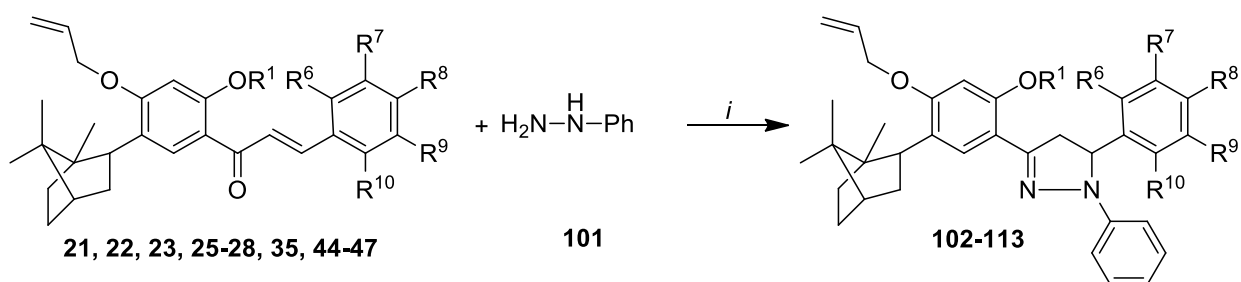
Таблица 6 – Выход диарилпиразолинов 79-100

Пиразолин	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Выход, %
79	H	OCH ₃	H	H	H	H	96
80	H	H	OCH ₃	H	H	H	91
81	H	H	H	OCH ₃	H	H	90
82	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	90
83	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	99
84	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	75
85	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	98
86	H	H	H	Cl	H	H	70
87	H	H	H	Br	H	H	91

Пиразолин	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Выход, %
88	H	H	NO ₂	H	H	H	78
89	H	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H	71
90	Allyl	OCH ₃	H	H	H	H	93
91	Allyl	H	OCH ₃	H	H	H	77
92	Allyl	H	H	OCH ₃	H	H	82
93	Allyl	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	92
94	Allyl	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	99
95	Allyl	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	56
96	Allyl	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	96
97	Allyl	H	H	Cl	H	H	76
98	Allyl	H	H	Br	H	H	91
99	Allyl	H	-NO ₂	H	H	H	85
100	Allyl	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H	68

Диарилпиразолины **79–100** были получены с высокими выходами. Выходы диарилпиразолинов в таблице 8 представлены в виде средних значений в 2 и более повторностях. Как видно из таблицы 8, самые высокие выходы наблюдаются для диарилпиразолинов, имеющих метоксигруппу в *орто*- или *пара*-положении кольца В. Более низкий выход среди метоксизамещенных диарилпиразолинов наблюдался для пиразолина **95**, имеющего в структуре три метоксигруппы в положениях 2, 4 и 6 ароматического кольца В. Возможно, это объясняется пространственным влиянием двух метоксигрупп в *орто*-положении, что препятствует циклизации гидразона в пиразолин. Подтверждением данному предположению может служить умеренный выход (75%) пиразолина **84**, в структуре которого также имеются две *орто*-метокси группы в ароматическом кольце В.

Аналогичным образом взаимодействием фенилгидразина с метокси- и галогензамещенными халконами **21**, **22**, **23**, **25–28**, **35**, **44–47** были получены триарилпиразолины **102–113** (схема 13, таблица 7).



Реагенты и условия: *i*: CH₃COOH, кип., 2-3 ч.

Схема 13

В отличие от диарилпиразолинов, триарилпиразолины были получены с более низкими выходами, что может быть связано с пространственными затруднениями, вызванными наличием объемного фенильного фрагмента в молекуле гидразина, который может препятствовать присоединению второй аминогруппы к β-атому углерода, вследствие чего затрудняется циклизация гидразона в пиразолин. Помимо этого в обычных условиях фенилгидразин достаточно быстро окисляется, что также может негативно отражаться на выходе продуктов реакции.

Таблица 7 – Выход триарилпиразолинов 102-113

Пиразолин	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Выход %
102	H	OCH ₃	H	H	H	H	64
103	H	H	OCH ₃	H	H	H	56
104	H	H	H	OCH ₃	H	H	69
105	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	55
106	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	61
107	H	H	H	Cl	H	H	60
108	H	H	H	Br	H	H	65
109	Allyl	OCH ₃	H	H	H	H	68
110	Allyl	H	OCH ₃	H	H	H	54
111	Allyl	H	H	OCH ₃	H	H	67
112	Allyl	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	62
113	Allyl	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	64

Структуры всех полученных в работе соединений были подтверждены данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

4 Исследование антиоксидантной активности полизамещенных халконов и пиразолинов

В настоящее время все большее значение приобретают дизайн и разработка новых регуляторов окислительно-восстановительных процессов для профилактики и лечения различных заболеваний, в первую очередь, сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных.

Для полученных халконов выполнена оценка антирадикальной (в тесте со стабильным хромоген-радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила,ДФПГ) и антиоксидантной (на субстрате, содержащем животные липиды) активности, а также проведено исследование их эритротоксичности и мембранопротекторных свойств с использованием эритроцитов млекопитающих. В качестве соединений сравнения использовали кверцетин и ресвератрол.³

Оценка антирадикальной активности в тесте с ДФПГ показала что ни один из халконов 21, 22, 24, 29, 32, 33, 36, 37 в концентрациях 1, 10 и 100 мкМ не показал способности взаимодействовать с радикалом ДФПГ. Соединения 23, 35, 50, 51, 57, 58, 61, 62, 65-74 в сравнении с известными фенольными антиоксидантами – ресвератролом и кверцетином – в концентрации 100 мкмоль•л⁻¹ обладали крайне незначительной АРА. Возможно, решающим фактором в данном случае является низкая доступность неспаренного электрона ДФПГ для взаимодействия с большинством пространственно затрудненных халконов. Исключительно высокая активность выявлена лишь у соединения 67, что обусловлено присутствием 4-N(CH₃)₂ группы в *para*-положении кольца В.

Оценка антиоксидантной активности соединений на модели Fe²⁺/аскорбат индуцированного окисления животных липидов показала, что среди халконов с изоборнильным фрагментом в кольце А наибольшую АОА показали халконы 50 и 51 с одной или двумя метоксигруппами в кольце А и метоксигруппой в *para*-положении кольца В, а также соединение 58 с диаллилоксизаместителями в кольце А и двумя метоксигруппами в *орто*- и *para*-положении кольца В. Лидером же по АОА среди халконов с изоборнильным фрагментом в кольце В был халкон 65 с метоксигруппой в *para*-положении кольца А и двумя метоксигруппами в *орто*- и *para*-положении кольца В (рис. 1). Наибольшую АОА проявили

³ Работа выполнена к.б.н. Шевченко О.Г. на базе Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

дигидрокси-С-аллилхалконы, содержащие изоборнильную группу в кольце А (**67–74**). Они активно ингибировали накопление вторичных продуктов ПОЛ в инкубационной среде. Установлено, что на активность соединений существенное влияние оказывают структура и положение заместителей в кольце В. Наибольшую ингибирующую активность проявили халконы **67** и **72**, содержащие в своей структуре 4-N(CH₃)₂ и катехольный фрагмент, соответственно. Чуть менее выраженную АОА по сравнению с производными **67** и **72** показали соединения **68**, **71** с 2-OCH₃ и 2,3-OCH₃ группами в кольце В.

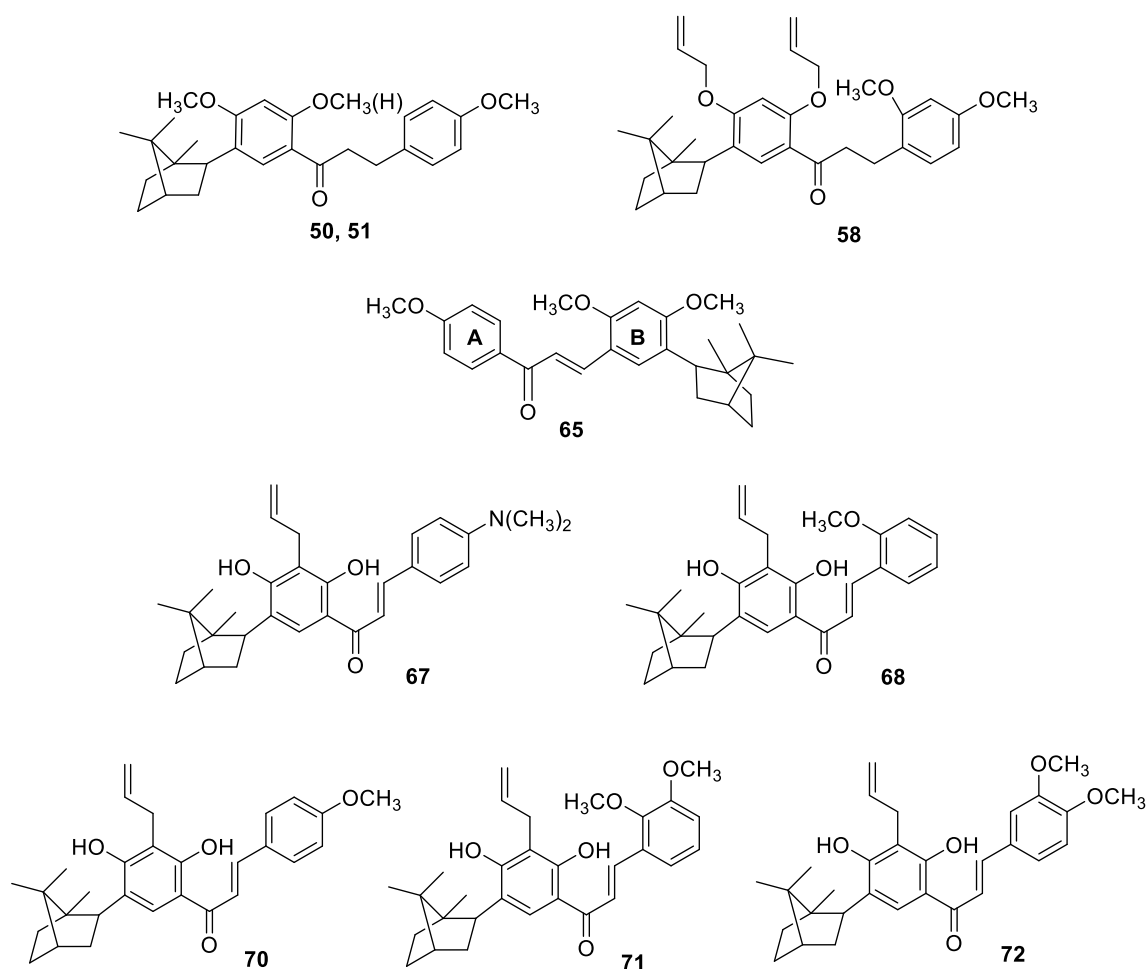
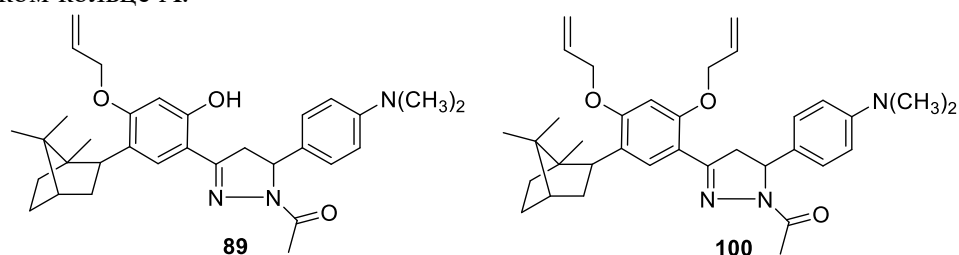


Рисунок 1. Лидеры по АОА среди халконов в тесте Fe²⁺/аскорбат индуцированного окисления животных липидов

Исследование АОА диарилпиразолинов в данной модельной системе показало высокую АОА для диарилпиразолинов с диметиламиногруппой в положении 4 кольца В (**89** и **100**) (рис. 2). Среди моно-метоксизамещенных диарилпиразолинов наиболее активными оказались соединения, имеющие заместитель в *para*-положении кольца В, в то время как *орто*- и *мета*-замещенные диарилпиразолины показали относительно одинаковые значения АОА. Кроме того, на АОА пиразолинов оказывают влияние заместители в ароматическом кольце А.



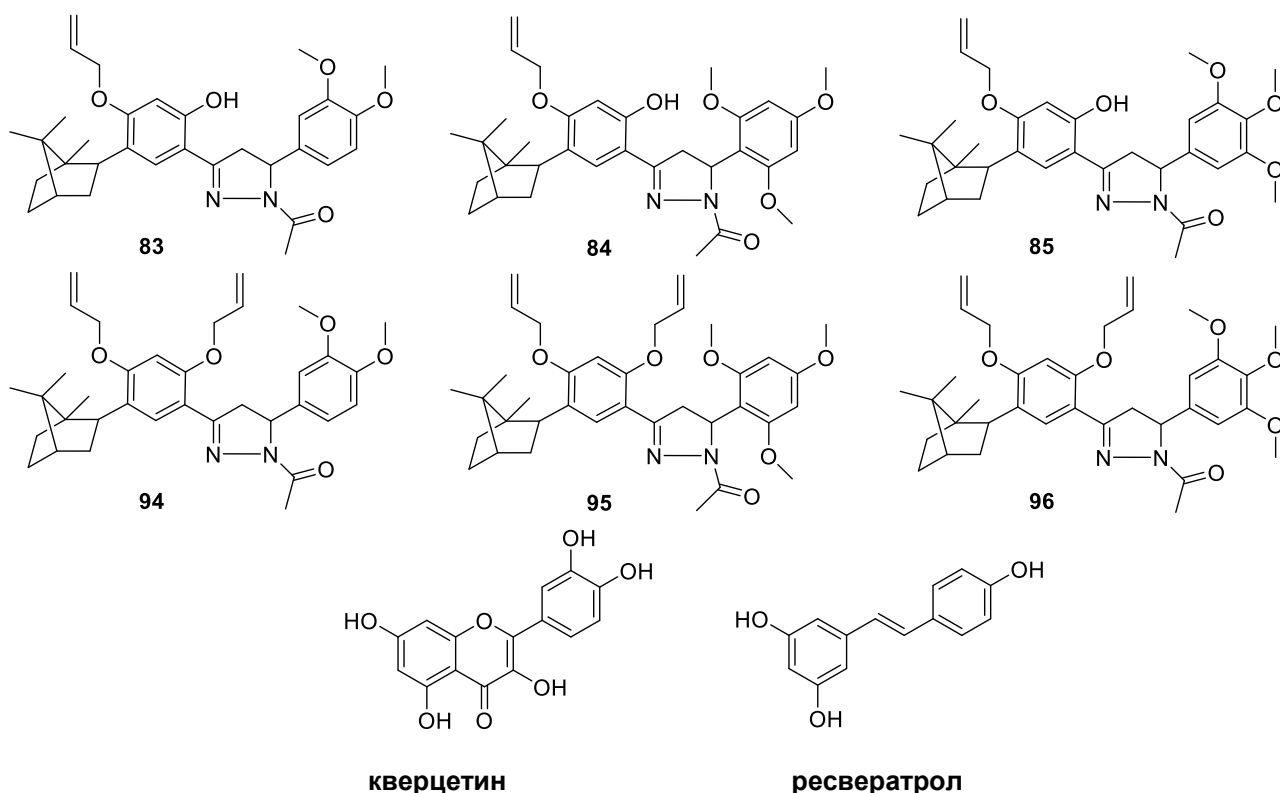


Рисунок 2. Лидеры по АОА среди диарилпиразолинов в тесте Fe^{2+} /аскорбат индуцированного окисления животных липидов.

Во всех случаях соединения с гидроксильной группой в *орто*-положении кольца А проявили более высокую активность, чем соответствующие производные с двумя аллилоксизаместителями. Диарилпиразолины с двумя метоксигруппами в кольце В (**83** и **94**) оказались самыми активными из представленного ряда пиразолинов, они продемонстрировали способность ингибировать ПОЛ сопоставимую с активностью препаратов сравнения (кверцетин и ресвератрол) (рисунок 2). Выявленные закономерности справедливы и для диарилпиразолинов с тремя метоксигруппами (**84**, **85** и **95**, **96**). В отличие от производных **84**, **85** и **96**, которые проявили высокую АОА, соединение **95**, содержащее две аллилоксигруппы в кольце А и 2,4,6-триметоксизаместители в кольце В ингибирует ПОЛ в наименьшей степени.

Исследование цитотоксичности и мембранопротекторных свойств новых соединений проведено с использованием эритроцитов млекопитающих. Ни у одного из исследованных халконов в концентрации 10 мкМ не выявлено существенной гемолитической активности. В присутствии всех исследуемых халконов выживаемость клеток в течение 5 ч инкубации составила более 92%.

В условиях ААРН⁴-индуцированного гемолиза все исследованные халконы в той или иной степени проявляли статистически значимую мембранопротекторную активность (МПА), что следует из снижения уровня гемолиза в течение всего периода инкубации. Наибольшая МПА в данной модельной системе была выявлена для халкона **68** (рис. 1). В случае H_2O_2 -индукции окислительного стресса среди халконов увеличивали выживаемость клеток соединения **68**, **70–72**. Производное **68**, как и в предыдущем эксперименте, статистически значимо препятствовало окислению в эритроцитах гемоглобина. Близким по активности оказался и халкон **58** с изоборнильной группой и двумя аллилоксильными группами в кольце А. Среди халконов с изоборнильным заместителем в кольце В наиболее

⁴ ААРН – 2,2'-азобис(2-метилпропионамидин) дигидрохлорид

активным мембранопротектором и антиоксидантом в условиях H_2O_2 -индуцированного гемолиза оказалось соединение **65**, которое превосходило по активности ресвератрол.

Таким образом, синтезированные нами халконы показали себя как регуляторы окислительно-восстановительных процессов, не оказывая при этом эритротоксического действия. Полученные на основе изоборнилхалконов диарилпиразолины проявили наибольшую антиоксидантную активность по сравнению с исходными халконами.

ВЫВОДЫ

1. По реакции Кляйзена-Шмидта с применением различных оснований синтезированы халконы с изоборнильным фрагментом в кольце А или В. Показано что использование гидрида натрия способствует увеличению выхода халконов, а также позволяет значительно снизить время протекания реакции. Путем перегруппировки Кляйзена аллилоксипроизводных халконов получены дигидроксиизоборнилхалконы. Синтезированы ди- и триарилпиразолины на основе изоборнилхалконов. В результате получены 80 новых, не описанных ранее в литературе соединений, для которых выполнена оценка антиоксидантной, антирадикальной, мембранопротекторной активности и эритротоксичности.
2. Установлено, что реакция конденсации дигидроксипроизводных ацетилированного изоборнилбензола с замещенными бензальдегидами не идет. С целью защиты фенольных ОН-групп определены оптимальные условия их моно- и ди-О-алкилирования избытком аллилбромид в присутствии $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{KI}$: 1-(2-гидрокси-4-аллилокси-5-изоборнилфенил)-этанон образуется с выходом 66% при 40 °С; выход 1-(2,4-диаллилокси-5-изоборнилфенил)-этанона составил 72% при нагреве реакционной смеси до 80 °С.
3. По реакции Кляйзена-Шмидта синтезирован ряд новых халконов на основе О-аллилированных и О-метилованных производных 1,3-дигидрокси-4-изоборнил-6-ацетилбензола и диметиламино-, галоген-, нитро- и метоксизамещенных бензальдегидов с выходом до 78%. Показано, что наличие заместителей, обладающих +М-эффектом в *орто*- или *пара*-положениях ароматического кольца бензальдегида, способствует увеличению выхода халконов.
4. Синтезирован ряд новых халконов, содержащих изоборнильный заместитель в кольце В, путем конденсации 2,4-диметокси-5-изоборнилбензальдегида с метокси- и аллилоксизамещенными ацетофенонами с выходом соответствующих халконов до 65%.
5. Установлено, что наличие двух аллилоксигрупп в ацилированных производных терпенофенолов способствует увеличению выхода замещенного халкона; замена аллилоксигрупп на метоксигруппы в изоборнилацетофеноне или введение изоборнильного заместителя в структуру исходного бензальдегида, снижает выход продукта конденсации Кляйзена-Шмидта до 21%.
6. Показано, что перегруппировка Кляйзена является эффективным методом получения гидроксизамещенных аллилхалконов с изоборнильным фрагментом в кольце А с выходом до 70%.
7. Синтезированы новые ди- и триарилпиразолины на основе замещенных изоборнилхалконов в условиях кислотного катализа с выходами 56–99%.
8. Впервые синтезированные халконы показали себя как регуляторы окислительно-восстановительных процессов, не оказывая при этом эритротоксического действия. Полученные на основе халконов диарилпиразолины проявили наибольшую антиоксидантную активность по сравнению с исходными халконами. Установлено, что наличие, количество и положение метоксильных групп в кольцах А и В имеет важное значение для реализации антиоксидантных функций изоборнилхалконов и пиразолиновых производных на их основе.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Попова С.А., **Павлова Е.В.**, Чукичева И.Ю. Синтез замещенных халконов на основе 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 11. С. 2198–2204.
2. Popova S.A., **Pavlova E.V.**, Chukicheva, I.Yu. Synthesis of methoxy chalcone derivatives with isobornyl substituent // ARKIVOC. 2021. Part viii. P. 179–189.
3. Попова С.А., **Павлова Е.В.**, Чукичева И.Ю. Синтез гидроксизамещенных изоборнилхалконов // Вестник Башкирского университета. 2021. Т. 26. № 4. С. 909–916.
4. Popova S.A., **Pavlova E.V.**, Shevchenko O.G., Chukicheva I.Yu., Kutchin A.V. Isobornylchalcones as scaffold for the synthesis of diarylpyrazolines with antioxidant activity // Molecules. 2021. V. 26. P. 3579.
5. **Павлова Е.В.**, Попова С.А., Чукичева И.Ю. Синтез 1,3,5-трифенил-2-пиразолинов на основе замещенных изоборнилхалконов // Бутлеровские сообщения. 2022. Т.69. № 3. С. 58–67.
6. Попова С.А., **Павлова Е.В.**, Чукичева И.Ю. Новые галогенсодержащие халконы на основе 4-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,3-диола // II Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2018). Екатеринбург. 2018. С. 294.
7. **Павлова Е.В.**, Попова С.А., Чукичева И.Ю. Синтез замещенных халконов на основе 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола // VI Всероссийская конференция с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященная 85-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (1934–2000). Пермь. 2019. С. 161.
8. **Павлова Е.В.**, Попова С.А., Чукичева И.Ю. Синтез метоксипроизводных халконов с изоборнильным фрагментом // Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (OrgChemBioTech2020). Екатеринбург. 2020. С. 240.
9. Попова С.А., **Павлова Е.В.**, Чукичева И.Ю. Изоборнилхалконы в синтезе новых диарилпиразолинов // XXII Международная научно-практической конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XI веке» (ХХТ-2021). Томск. 2021. С. 230.
10. **Павлова Е.В.**, Попова С.А., Чукичева И.Ю. Синтез гидроксизамещенных изоборнилхалконов на основе их аллилоксипроизводных // II Всероссийская молодежная научно-практической конференция «Вершины науки покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых», посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Уфа. 2021. С. 55-56.
11. Попова С.А., **Павлова Е.В.**, Шевченко О.Г., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Изоборнилхалконы как основа для синтеза диарилпиразолинов с антиоксидантной активностью // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021». Сочи. 2021. С. 263.
12. **Павлова Е.В.**, Попова С.А., Чукичева И.Ю. Синтез метоксизамещенных триарилпиразолинов на основе изоборнилхалконов // V Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». Уфа. 2021. С. 43.
13. Попова С.А., **Павлова Е.В.**, Чукичева И.Ю. Синтез замещенных изоборнилхалконов и пиразолиновых производных на их основе // V Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». Уфа. 2021. С. 44.
14. **Павлова Е.В.**, Попова С.А., Шевченко О.Г., Чукичева И.Ю. Изоборнилхалконы и пиразолиновые производные на их основе в качестве потенциальных антиоксидантных агентов // IV Всероссийская (XIX) молодежная научная школа-конференция «Молодежь и наука на севере-2022». Сыктывкар. 2022.

Автор выражает искреннюю благодарность Е.Н. Зайнуллиной, С.А. Патову и Е.У. Ипатовой за регистрацию ЯМР-, ИК- и масс-спектров, к.б.н. О.Г. Шевченко за исследования биологической активности полученных соединений. Особую благодарность и признательность автор выражает научному руководителю д.х.н. И.Ю. Чукичевой, которая на протяжении всего периода обучения оказывала научную и моральную поддержку при выполнении данной работы, внесла огромный вклад при написании статей и диссертационной работы, к.х.н. С. А. Поповой – за идеи научных исследований и непосредственную помощь в работе, к.х.н. О. А. Залевской – за рецензирование и ценные советы, а также всем сотрудникам лаборатории органического синтеза и химии природных соединений.

