

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(институт)
Химия, химические процессы и технологии
(кафедра)
020100.62 «Химия»
(код и наименование направления подготовки, специальности)
«Медицинская и фармацевтическая химия»
(наименование профиля, специализации)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему «СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[2,1-*b*]ТИАЗОЛА»

Студент(ка)	<u>Е.В.Комлик</u> (И.О. Фамилия)	_____	(личная подпись)
Руководитель	<u>А.С.Бунев</u> (И.О. Фамилия)	_____	(личная подпись)

Допустить к защите

Заведующий кафедрой, д.х.н, профессор Г.И. Остапенко
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия) _____
(личная подпись)

« _____ » _____ 2016г.

Тольятти 2016 г.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(институт)

Химия, химические процессы и технологии
(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ
Завкафедрой

_____ Остапенко Г.И.
« ____ » _____ 20__ г.

ЗАДАНИЕ
на выполнение бакалаврской работы

Студенту Комлик Евгении Валерьевне

1. Тема «Синтез и антиоксидантные свойства некоторых производных имидазо[2,1-*b*]тиазола»
2. Срок сдачи студентом законченной выпускной квалификационной работы июнь 2016
3. Исходные данные к выпускной квалификационной работе литература по теме исследования
4. Содержание выпускной квалификационной работы (перечень подлежащих разработке вопросов, разделов) Введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, список литературы.
5. Ориентировочный перечень графического и иллюстративного материала презентация
6. Консультанты по разделам не предусмотрены
7. Дата выдачи задания: 26 февраля 2016 г.

Руководитель _____
выпускной
квалификационной работы

(подпись)

_____ А.С.Бунев
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

_____ Е.В.Комлик
(И.О. Фамилия)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(институт)
Химия, химические процессы и технологии
(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
_____ Остапенко Г.И.

« ____ » _____ 20 ____ г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН
бакалаврской работы

Студента: Комлик Евгении Валерьевны
по теме: Синтез и антиоксидантные свойства некоторых производных
имидазо[2,1-*b*]тиазола

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	1.04.2016	1.04.2016	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	14.05.2016	14.05.2016	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная	25.05.2016	25.05.2016	Выполнено	

часть»				
Написание разделов «Результаты и обсуждения», «Введение» «Заключение», «Литература»	30.05.2016	30.05.2016	Выполнено	
Верстка работы, проверка ВКР научным руководителем	1.06.2016	1.06.2016	Выполнено	
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	27.06.2016	27.06.2016	Выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	20.06.2016	20.06.2016	Выполнено	

Руководитель выпускной
квалификационной работы

(подпись)

А.С. Бунев

(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

Е.В.Комлик

(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Объектами исследования в настоящей работе являются производные имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащие заместитель фенольного типа в шестом положении. Данные соединения получены на основе классического подхода, базирующегося на реакции между 2-аминотиазолом и α -галогенкетонами. Строение синтезированных соединений подтверждено методами ИК и ^1H ЯМР-спектроскопии. Кроме того, определена их антиоксидантная активность, DPPH тест. Полученные производные имидазо[2,1-*b*]тиазола могут представлять интерес как вещества, обладающие широким спектром биологической активности, обусловленной с одной стороны заместителем фенольного типа, а с другой – самой гетеросистемой, содержащей узловой атом азота.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	8
ВВЕДЕНИЕ.....	9
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	11
1.1. Синтез гетеросистемы имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазолов и схожих систем	11
1.2. Антиоксиданты ОН-типа	20
1.2.1. Общее введение.....	20
1.2.2. Синтез производных ауронов	21
1.2.3. Ауроны и их роль в окраске цветов	26
1.2.4. Ауроны как флуоресцентные пробы с потенциальными приложениями	27
1.2.5. Ауроны, как хемосенсоры.....	28
1.2.6. Биологическая роль и области применения ауронов	29
1.2.6.1. Ауроны как противопаразитарные средства.....	31
1.2.6.2. Ауроны в качестве антимикробных агентов.....	31
1.2.6.3. Ауроны как противовирусные агенты.....	32
1.2.6.4. Ауроны в качестве противовоспалительных агентов	33
1.2.6.5. Ауроны в качестве противораковых агентов.....	33
1.2.6.6. Ауроны для лечения кожных заболеваний	34
1.2.6.7. Ауроны при болезни Альцгеймера	34
1.2.6.8. Ауроны как ингибиторы SIRT1.....	34
1.2.6.9. Ауроны как потенциальные биологические гербициды	35
1.2.6.10. Ауроны как акцепторы радикалов	35

1.2.7. Новые бензопиран-2-он и бензопиран-4-он замещенные ауроны. Их синтез и биологическая активность в K562 лейкемических клетках ..	36
1.2.7.1.Химия	37
1.2.7.2.Биология. Влияние соединений 125-134 на распределение клеточного цикла и индукции апоптоза в клетках человека K562.	41
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	45
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	52
3.1. Реагенты и оборудование	52
3.2.2. Получение феноцилбромидов	52
3.2.3. Синтез тиазолиевых солей	53
3.2.4. Синтез производных имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазола.....	54
3.2.5. Определение антиоксидантной активности	56
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	57
ЛИТЕРАТУРА	58

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ABCG2	АТФ-связывающее кассетное суб- семейство G член 2
AmAS1	Ауреузидин синтаза
DCM	Дихлорметан
DMAP	4-диметиламинопиридин
DPPH	2,2-дифенил-1-пикрилгидразил
EDDA	Этилендиаминадиацетат
HDAC	Гистондеацетилаза
IL-6	Интерлейкин-6
mmHg	Миллиметр ртутного столба
ORAC	Показатель способности поглощения свободных радикалов антиоксидантами
PPA	Полифосфорная кислота
RNAi	РНК-интерференция
SAHA	Субероиланилидгидроксамовая кислота
SIRT1	Сиртуин-1
TBDMS	Трет-бутилдиметилсилил
TNF- α	Фактор некроза опухоли
СОД	Супероксиддисмутаза

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, многие разрушительные процессы в живом организме протекают под действием кислорода. Причиной этого является образование свободных радикалов, которые в ходе различных превращений могут привести в конечном итоге к повреждению клеток и развитию самых разных заболеваний. Естественно в организме присутствуют системы, регулирующие процессы окисления, и природные антиоксиданты, нейтрализующие свободные радикалы. Когда же действие этих систем нарушено возникает необходимость поступления антиоксидантов в организм извне.

В настоящее время получено множество веществ, обладающих антиоксидантными свойствами и применяемых в самых разных отраслях промышленности. Одним из основных классов антиоксидантов, с точки зрения химического строения, являются антиоксиданты фенольного типа. Интерес к фенольным производным имидазо[2,1-*b*]тиазола обусловлен с одной стороны данным фактом. С другой же стороны, в литературе имеется множество работ, посвященных изучению биологической активности самой гетеросистемы имидазо[2,1-*b*]тиазола, в которых показано, что ее производные обладают противораковыми, противомикробными, иммуномодулирующими, противотуберкулезными и другими полезными свойствами. Таким образом, представляется весьма актуальным изучение антиоксидантных свойств производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащих заместитель фенольного типа, которые могут обладать широким спектром биологической активности.

Цель работы: синтез и исследование антиоксидантных свойств гидроксильированных производных имидазо[2,1-*b*]тиазола.

Для успешной реализации цели были сформулированы следующие задачи:

Во-первых, синтезировать ряд производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащих заместитель фенольного типа.

Во-вторых, определить антиоксидантную активность полученных соединений при помощи спектрофотометрии.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Синтез гетеросистемы имидазо[2,1-*b*]тиазолов и схожих систем

Большинство синтезов связаны с циклизацией amino-замещенных гетероциклов (или их таутомеров), имеющих подходящий заместитель на смежном положении кольца. Этот метод обеспечивает удобный способ получения имидазо[2,1-*b*]тиазолов (схема (1)), имидазо[1,2-*a*]имидазолов (схема (2)), имидазо[1,2-*b*]пиразолов (схема (3)), имидазо[1,5-*a*]имидазолов (схема (4)) и имидазо[1,5-*c*]тиазолов (схема (5)).

Схема 1.

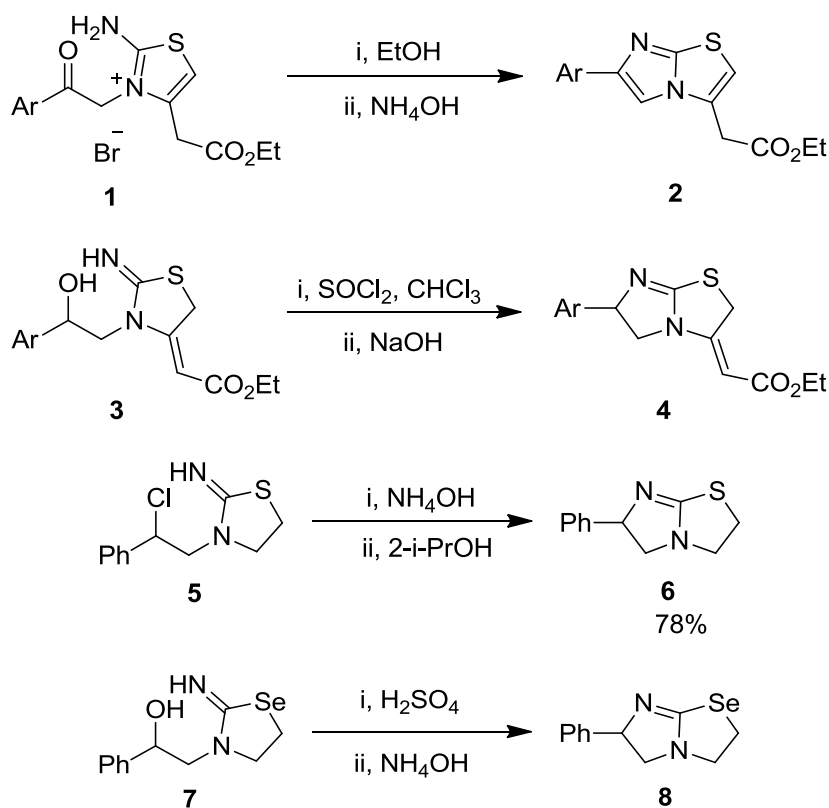
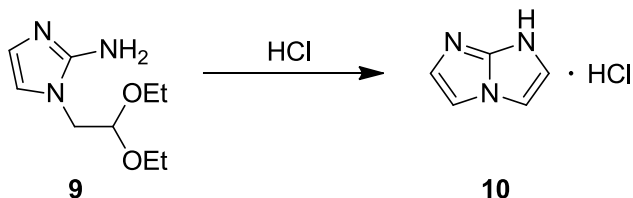


Схема 2.



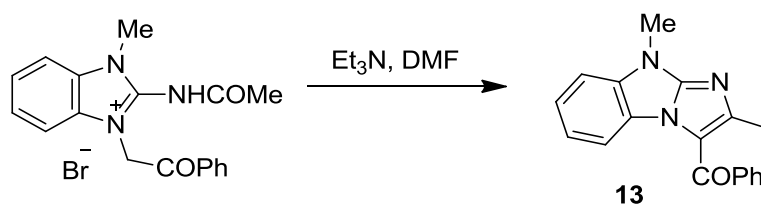
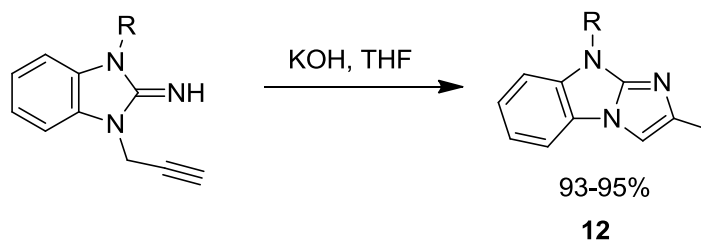
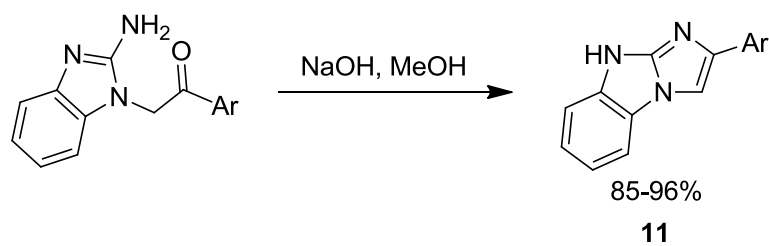


Схема 3.

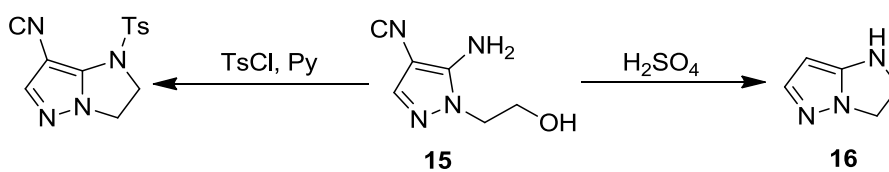
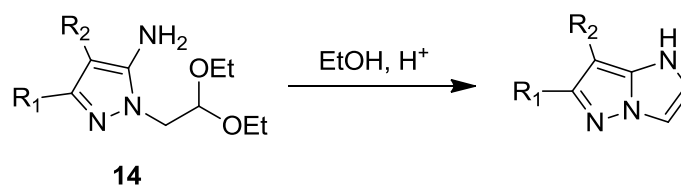


Схема 4.

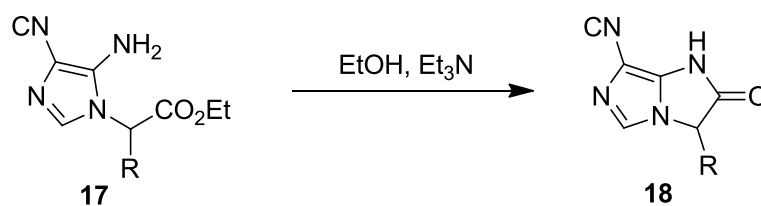
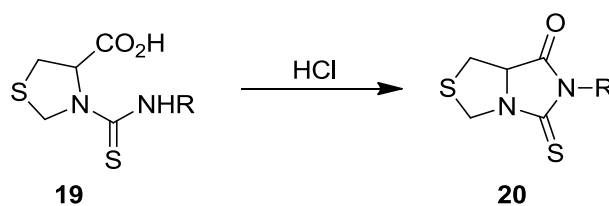


Схема 5.



Циклизация 2-амино-3-замещенных тиазолов приводит к образованию имидазо[2,1-*b*]тиазолов, как показано на схеме (1). Циклизация фенацилтиазольных солей **1** или спиртов **3**, полученных восстановлением боргидридом натрия соединения **1**, дает соединения **2** или **4** соответственно [1]. Циклизация соединения **5** является одним из самых ранних способов получения антигельминтных средств тетраимизола **6** [2] и соответствующего имидазо[2,1-*b*]селеназола **8**, получаемого из соединения **7** аналогичным образом [3].

Синтезы имидазо[1,2-*a*]имидазолов также широко представлены в литературе (схема (2)). Например, кольцевую систему **10** получают путем кислотно-катализируемой циклизации ацеталя **9** [4]. Бензоконденсированные аналоги имидазо[1,2-*a*]бензимидазола были получены аналогично [5]. Другие синтезы имидазо[1,2-*a*]бензимидазолов **11-13** связаны с циклизацией бензимидазолов, обладающих кетоновыми или алкильными заместителями в третьем положении [6, 7]. Аналогичным способом циклизации 5-аминопиразолов получены имидазо[1,2-*b*]пиразолы (схема (3)). Ацеталь **14** [8, 9, 10] и спирт **15** [11] были использованы в качестве исходных веществ для этой реакции (схема (3)). В случае спирта **15** циклизация происходит как в кислых, так и в щелочных условиях. В кислых условиях нитрильная группа гидролизуется и происходит спонтанное декарбоксилирование с получением соединения **16**.

В щелочных условиях циклизация 5-аминоимидазола **17** происходит с получением имидазо[1,5-*a*]имидазолов **18** (схема (4)) [12]. Имидазо[1,5-*c*]тиазолы **20** могут быть получены с помощью кислотно-катализируемой циклизации замещенного тиазола **19** (схема (5)) [13].

Основно-катализируемая циклизация 2-(цианоимино)тиазолидина **21** приводит к получению производных имидазо[2,1-*b*]тиазола **23** через интермедиаты **22** (схема (6)). Циклизация соединения **21** происходит только тогда, когда R является электроноакцепторной группой [14]. Имидазо[1,2-*b*]пиразолы были получены из производных имидазолидина, замещенных

соответствующим образом [15]. Имидазолидин **24**, который был получен в 5 стадий из 2-имидазолидинтиона, подвергается реакции гидразинолиза, инициированной 2,4-динитрофенилгидразином, с получением смеси имидазо[1,2-*b*]пиразолов **26** и **27** и гидразона **25** (схема (7)).

Схема 6.

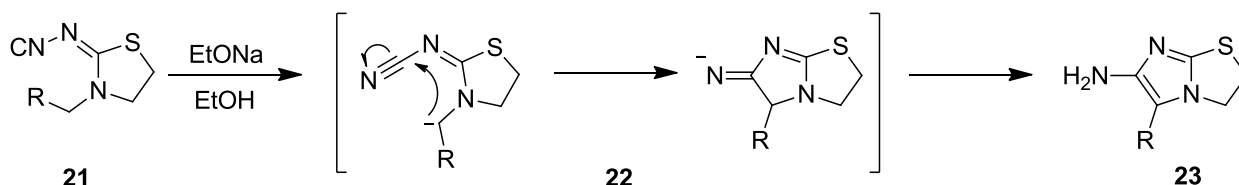
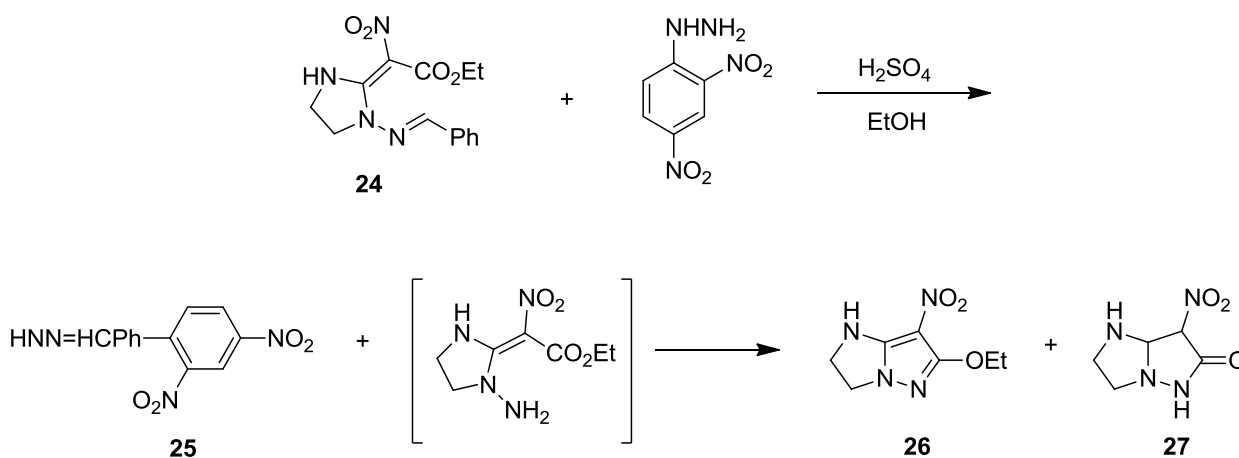


Схема 7.



Имидазо[2,1-*b*]тиазолы **28** и тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолы **29** получают путем циклизации β -оксоэтилтиоимидазолов с использованием сильных водоотнимающих агентов, таких как хлорокись фосфора или ПФК (PPA) [16, 17]. В некоторых работах, тетрагидро- и дигидро- аналоги **31** и **33** были получены из солей β -оксоэтилтиоимидазола **30** и **32** соответственно [1, 18, 19] (схема (8) и (9)). Хлорэтиламинотиазолы **34** могут циклизоваться сразу, хотя и с низким выходом, с образованием имидазо[2,1-*b*]тиазолов **36**. Нагревание соединения **34** в 2-пропаноле дает бис(тиазолиламино)этилхлорид **35**, циклизация которого дает соединение **36** с лучшим выходом (схема (9)). Предложенный механизм циклизации соединения **35** включает в себя начальное образование дигидроимидазольного кольца и последующее удаление 2-аминотиазола [20].

Схема 8.

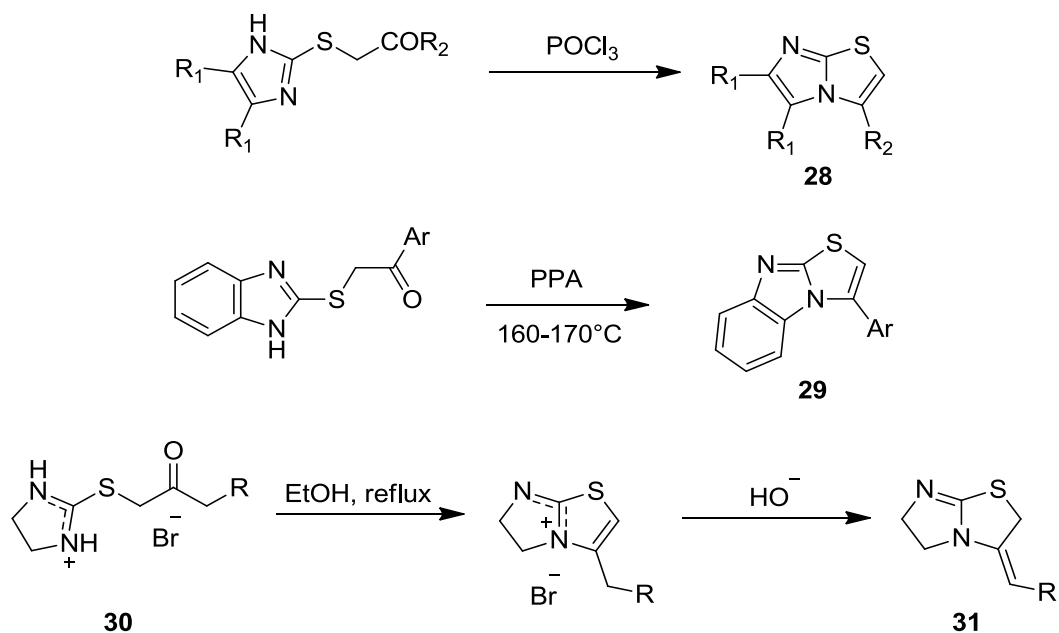
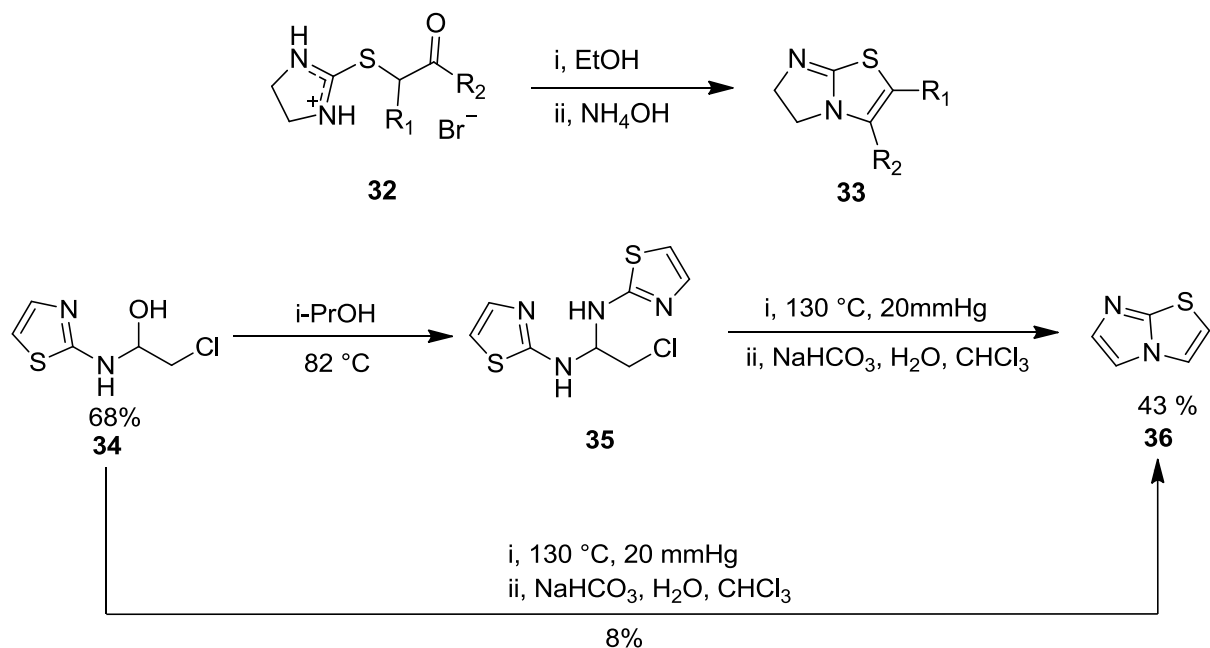


Схема 9.



Имидазо[1,5-*b*]пиразолы **38** были получены циклодегидратацией замещенных *N*-пиразолилметиламидов **37** [21]. Подобные реакции были использованы для замещенных бензимидазолов и бензоксазолов **39**, дегидратация которых приводит к образованию имидазо[5,1-*b*]бензимидазолов (**40**, X = NMe) и имидазо[5,1-*b*]бензоксазолов (**40**, X = O) (схемы (10) и (11) соответственно) [22, 23].

Схема 10.

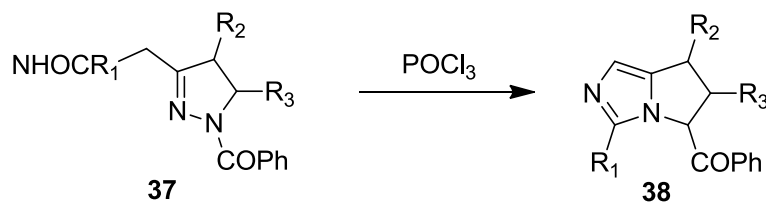
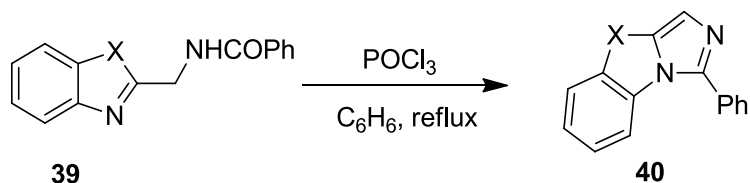
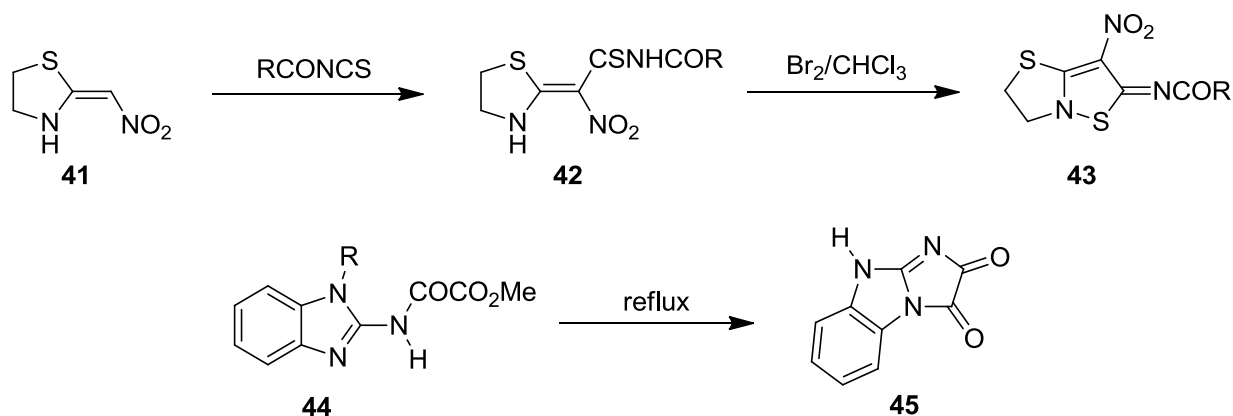


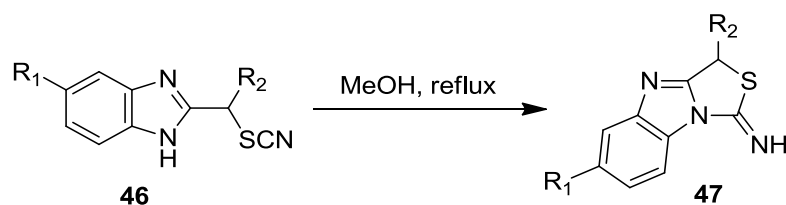
Схема 11.



Некоторые другие кольцевые системы также были получены этим типом циклизации (схема (12)). Тиазолидины **42**, полученные реакцией нитроалкенов **41** с ацилизотиоцианатами, подвергаются окислительной циклизации с образованием тиазоло[3,2-*b*]изотиазолов **43** [24]. При нагревании 2-метоксиалиламинобензимидазолов **44** до 240-250 °С, они циклизуются в имидазо[1,2-*a*]бензимидазолы **45** с низким выходом. Эти соединения лучше получать с помощью альтернативной циклизации [8]. Циклизация 2-(хлорацетида)бензимидазолов с получением 2-оксоимидазо[1,2-*a*]бензимидазолов также была описана [25]. Внутримолекулярная циклизация 2-тиоцианаталкилбензимидазолов **46** происходит в мягких условиях с получением тиазоло[3,4-*a*]бензимидазолов **47** (схема (12)) [26].

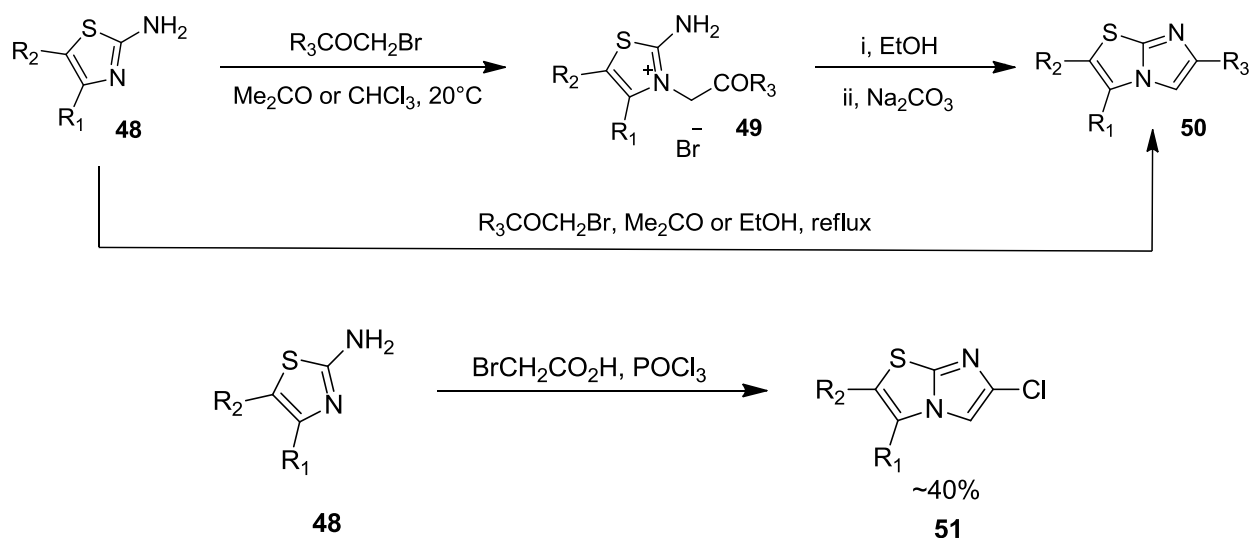
Схема 12.





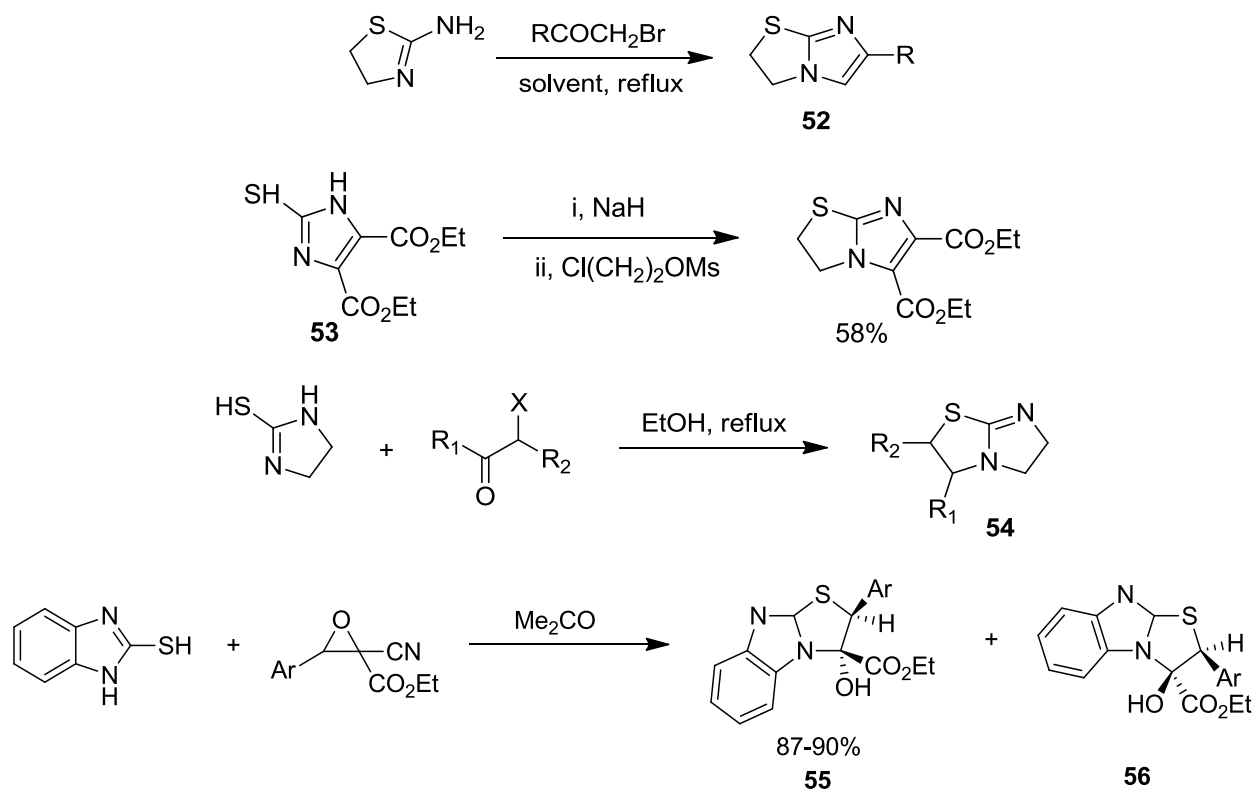
Один из основных способов синтеза имидазо[2,1-*b*]тиазолов осуществляется путем реакции 2-аминотиазолов **48** с α -галокарбонильными соединениями (схема (13)). Хотя реакция формально является (3 + 2) типом синтеза, промежуточные тиазолиевые соли **49** могут быть выделены и их циклизацию можно рассматривать, как (5 + 0) тип синтеза. Таким образом, эти реакции могут быть проведены как одно- или двухступенчатые процессы. Имидазо[2,1-*b*]тиазолы **50**, где R = например, алкил, арил, CO₂Et, CF₃, получали в одну стадию путем простого нагрева соответствующего α -галокетона с 2-аминотиазолом в подходящем растворителе [27, 28, 29]. Проведение реакции с выделением промежуточных тиазолиевых солей **49** [30] показало, что алкилирование 2-аминотиазола с помощью α -бромкетонов происходит по кольцевому атому азота, а не по аминогруппе. Циклизация соли **49** приводит к образованию имидазо[2,1-*b*]тиазолов **50**, имеющих заместитель R₃ в положении 6. Синтез 6-хлор-производных **51** происходит при взаимодействии соединения **48** с бромуксусной кислотой под действием оксихлорида фосфора [29].

Схема 13.



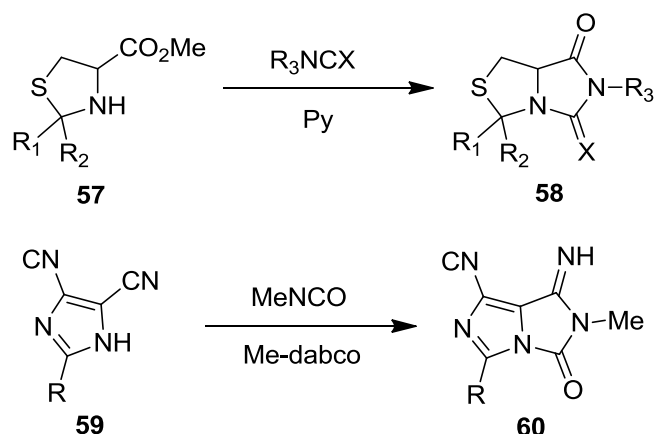
2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазолы **52** могут быть получены из 2-амино-2-тиазолинов и α -бромкетонов аналогичным образом [31, 32]. Альтернативный синтез этой кольцевой системы включает циклизацию имидазол-2-тиолов **53** с бифункциональными реагентами [33]. 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазолы **54**, могут быть получены с помощью реакции имидазолин-2-тиола с α -галокарбонильным соединением [34]. Реакция бензимидазол-2-тиола с α,β -эпоксидными цианоэфирами приводит к образованию смеси диастереомерных производных имидазо[2,1-*b*]тиазола **55** и **56** (схема (14)) [35].

Схема 14.



Имидазо[1,5-*c*]тиазолы также могут быть получены данным типом циклизации. Производное аминокислоты **57**, полученное из цистеина, подвергается циклизации с изоцианатами и изотиоцианатами с получением соединения **58** ($\text{X} = \text{O}, \text{S}$) [36, 37]. Имидазо[1,5-*c*]имидазолы **60** были получены при помощи реакции дигидроимидазолов **59** с метилизоцианатом [38, 39] (схема (15)).

Схема 15.



Различные имидазо[1,2-*b*]пиразолы были получены из 5-аминопиразолов данным типом циклизации (схема (16)). Аминопиразол **61** реагирует с α -гидроксикетоном с получением соединения **62** [40] и с α -арил-*N*-арилгидразидаилбромидом с получением 3-арилазосоединения **63** [41, 42]. Пиразол[5,1-*b*]тиазолы **65** и **66** были получены при помощи реакции 5-тиоксопиразолина **64** с бромацетальдегиддиэтилацеталем и оксалилхлоридом, соответственно (схема (17)) [43]. В результате реакции 2-аминобензимидазолов **67** с оксалилхлоридом получается соль бензимидазола **68**, которая циклизуется при нагревании с основанием с получением имидазо[1,2-*a*]бензимидазолов **69** (схема (18)) [7]. Реакция аминотиазола **70** с фенацилбромидом дает соединение **71**, которое подвергается циклизации при нагревании с получением нового имидазо[1,2-*c*]тиазола **72** (схема (19)) [44].

Схема 16.

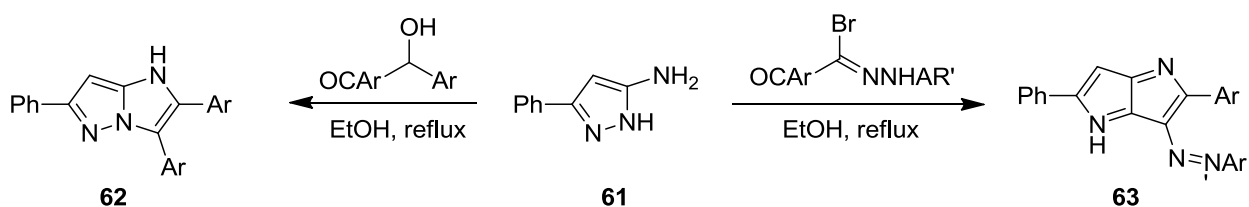


Схема 17.

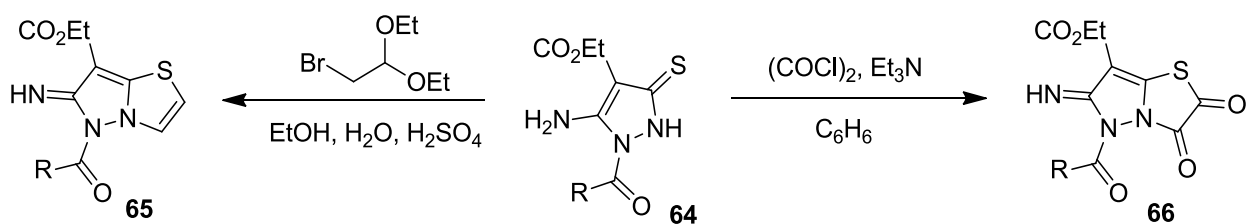


Схема 18.

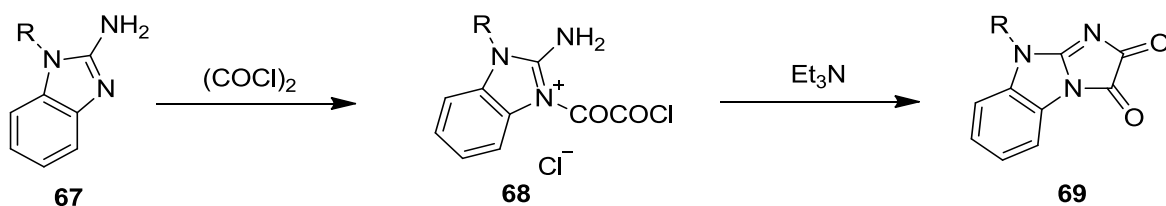
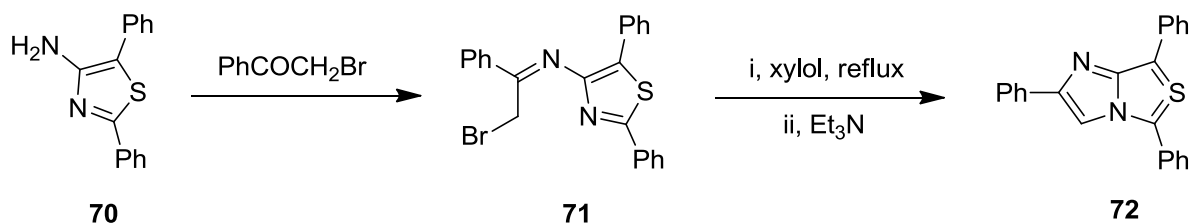


Схема 19.



1.2. Антиоксиданты ОН-типа

1.2.1. Общее введение

Флавоноиды представляют большой класс натуральных продуктов в растительном мире, проявляющие несколько биологических активностей [45]. Ауроны играют важную роль в пигментации некоторых цветов и фруктов и особенно вносят свой вклад в ярко-желтый цвет цветов [46]. Они также демонстрируют широкий спектр биологической активности. Например, они были описаны в качестве противогрибковых агентов [47], антифидантных агентов насекомых [48], ингибиторов тирозиназы [49], и как антиоксиданты [50]. Ауроны (*Z*)-2-бензилиден-бензофуран-3(2*H*)-онов мало распространены в природе и являются одними из менее известных представителей подкласса флавоноидов [51]. Это, вероятно, является причиной того, что им уделялось меньше внимания по сравнению со

структурно похожими и широко исследованными флавонами и изофлавонами [52].

Однако есть несколько заметных исключений. Распространенный аурон ауреобазидин **73** (рисунок 1) является ингибитором йодотиронин-дейодиназы – фермента, участвующего в синтезе гормонов и их регуляции [53]. Синтетические ауруны связываются с нуклеотид-связывающим доменом *P*-гликопротеина [54] и ингибируют циклин-зависимые киназы, проявляя антипролиферативные свойства [55] и выступая в качестве противоопухолевых препаратов [56].

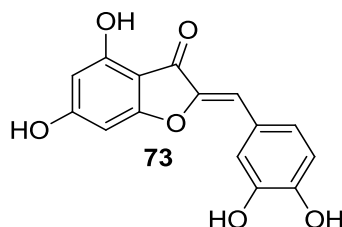


Рисунок 1 – Пример распространенного ауруна – ауреузидин.

1.2.2. Синтез производных аурунов

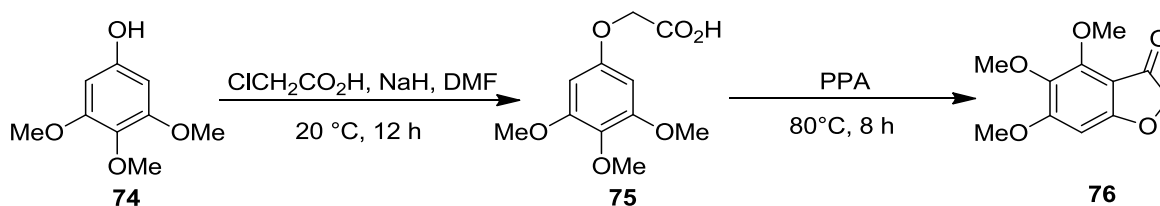
Очень популярный способ получения аурунов был разработан Вармой. Его метод основан на альдольной конденсации бензофуран-3(2*H*)-онов с бензальдегидами [57]. Этот и некоторые другие классические методы синтеза были рассмотрены Боуменджелом и соавт. в 2003 году [51]. С тех пор были опубликованы несколько новых или уточненных методов.

Лоуренс изучал встречающийся в природе аурон **73**, выделенный из *Uvaria hamiltonii*, и получил ряд структурных аналогов, которые впоследствии были оценены на предмет противораковой активности [52]. Синтетический путь, предложенный Лоуренсом, состоял из получения бензофуранона **76** (схема (20)) с помощью циклизации феноксиуксусной кислоты **75** под действием полифосфорной кислоты (ПФК), которая, в свою очередь, была получена конденсацией фенола **74** с хлоруксусной кислотой.

Синтез ауруна **73** требует использование TBDMS-защищенного бензальдегида **77**, который был синтезирован с высоким выходом из 3,4-

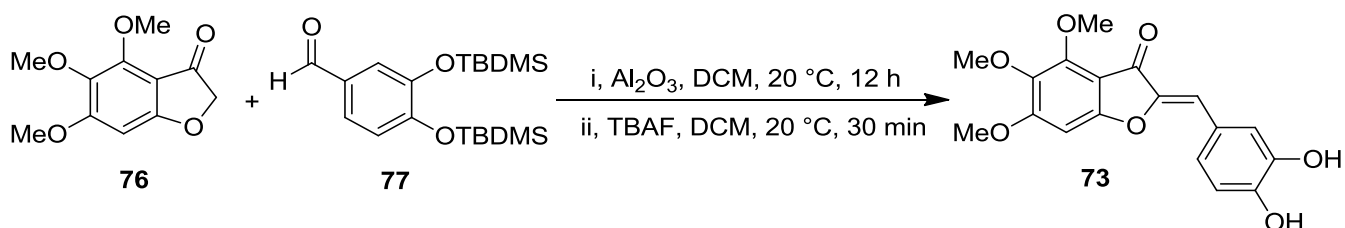
дигидроксibenзальдегида с использованием трет-бутилдиметилсилил хлорида в присутствии имидазола [58].

Схема 20.



Для получения ауруна защищенный бензальдегид конденсируют с соответствующим бензофураноном 76 в присутствии нейтрального глинозема. Этот метод был впервые описан Вармой и соавт. [57]. Последующая обработка с тетрабутиламмонийфторидом давала незащищенный аурун 73 (схема (21)).

Схема 21.



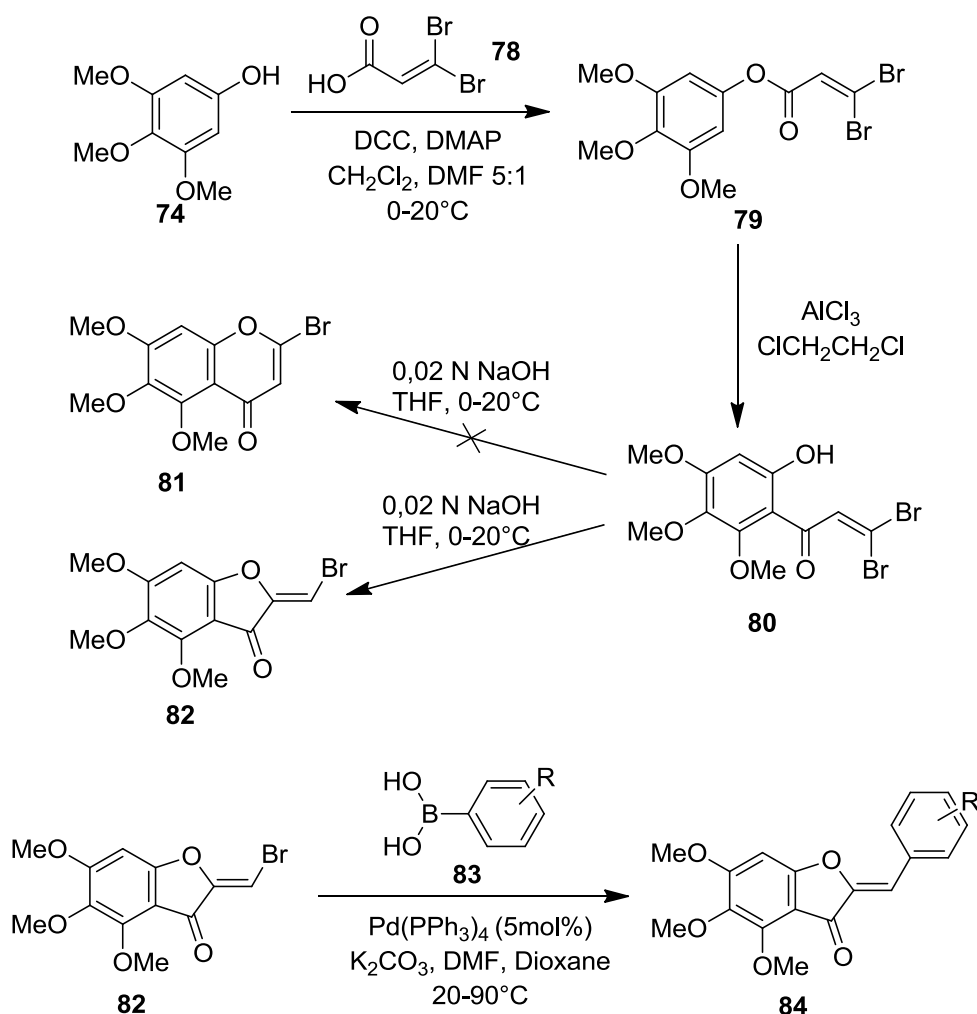
Что касается всех природных производных, выделенных Атта ур Рахманом и Чоудхару [59], примером которых является аурун 73, синтетический подход привел к геометрическому (*Z*)-изомеру, который является в целом более термодинамически стабильным, чем (*E*)-изомер.

В рамках альтернативного синтетического подхода Краус использовал этерификацию Стеглича с последующим сочетанием реакции Сузуки [60]. Они начали с этерификации коммерчески доступного фенола 74 с 3,3-дибромакриловой кислотой 78 с последующей перегруппировкой Фриса с эфира 79 в кетон 80. После циклизации 80, авторы изначально ожидали получить бромкетон 81. Однако, реакция Сузуки с фенилбороновой кислотой 83 приводит к образованию другого соединения. После рассмотрения альтернативных структур посредством ЯМР исследований, они определили,

что циклизация протекает с образованием бромкетона **82**. Это означает, что реакция Сузуки приводит к аурону **84** (схема (22)).

Реакция Сузуки чаще проводится с арилбромидами или иодидами, чем с хлоридами [61]. Интересно отметить, что когда авторы заменяют 3,3-дибромакриловую кислоту на 3,3-хлоракриловую кислоту, реакция приводит к флавону **81**, а не к аурону. Основная причина удивительного отклонения до сих пор остается неясной.

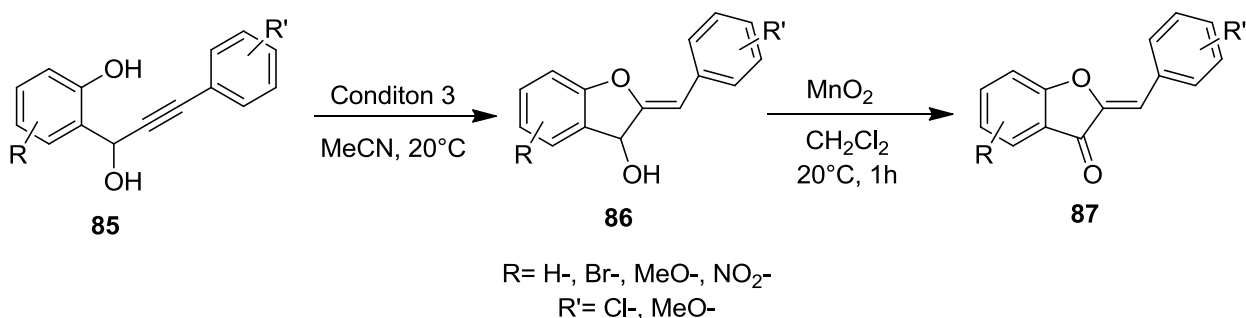
Схема 22.



В качестве еще одного альтернативного пути синтеза, Хоркат описал трехступенчатую процедуру синтеза производных аурона с использованием циклизации 2-(1-гидроксипроп-2-инил)фенолов с катализатором золота (I) (схема (23)). Классическая альдольная реакция иногда приводит к низким выходам и требует синтеза бензофуран-3(2*H*)-онов из замещенных 2-феноксиуксусной кислоты при помощи внутримолекулярной реакции

Фриделя-Крафтса. Такая реакция, как правило, проводится в жестких условиях и с небольшими выходами [62].

Схема 23.



В отличие от этого, в литературе описывается способ получения различных 2-(1-гидрокси-3-арилпроп-2-инил)фенолов (**85**) путем добавления двух эквивалентов арилацетиленидов лития, с или без заместителей, при низкой температуре в ТГФ с получением нескольких замещенных салицилальдегидов (схема (23)), которые затем подвергают циклизации (таблица 1).

Таблица 1 – условия проведения реакции каталитической конденсации аурунов.

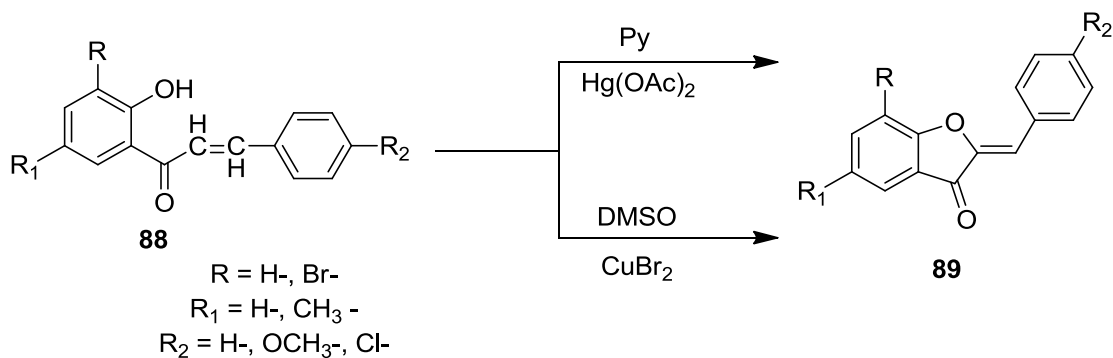
Условия	Катализатор (мол%)	Раствор (мол%)	Время (ч)	Выход (%)
1	-	K ₂ CO ₃ (10)	24	0
2	AuCl (10)	-	0.5	α-разложение
3	AuCl (10)	K ₂ CO ₃ (10)	2	78

Только сочетание хлорида золота (I) и карбоната калия привело к циклизации в арилиденый спирт **86**. Окисление с MnO₂ дало соответствующие ауруны **87**. С помощью этого метода были получены различные природные ауруны, в том числе 4-хлораурон [59].

Агравал описал подобную циклизацию с использованием пиридин-Hg(OAc)₂, а также CuBr₂, в диметилсульфоксиде (схема (24)). В рамках этой методики, Hg(OAc)₂, взятый в молярном количестве, в холодном пиридине добавляли к 2'-гидроксиалкону **88**, и нагревали в течение 10-15 мин. Затем

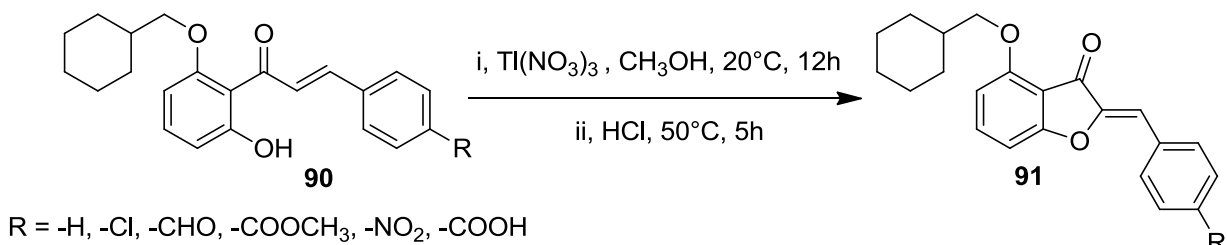
реакционную смесь охлаждали, обрабатывали разбавленным раствором HCl и ледяной водой. Перекристаллизация привела к чистому *Z*-изомеру **89**. В рамках второго метода, авторы использовали несколько миллиграмм CuBr₂ в ДМСО и 2'-гидроксиалкон. Смесь кипятили в течение 60-90 минут и получали желаемые ауруны **89** [63].

Схема 24.



Танигаймалай описал метод синтеза аурунов путем окисления 2-гидрокси-6-циклогексилметоксихалконов с нитратом таллия (III) (схема (25)) [64]. Далее они рассматривали реакции различных халконов **90** с нитратом таллия (III) в метаноле сначала при комнатной температуре в течение 24 часов, а затем нагревали до 65 °С с последующим добавлением соляной кислоты с получением соответствующих изофлавонов и/или аурунов **91** в зависимости от электронной природы заместителей в кольце В халконов [65, 66]. Сильные электронодонорные группы в *para*-положении кольца В привели к изофлавонам, слабые электронодонорные группы – к смеси аурунов и изофлавонов, а электроноакцепторные группы – к аурунам **91**.

Схема 25.



ЯМР исследования производных ауруна показали, что метод их окислительной циклизации дает только *Z*-изомеры, как сообщалось в литературе [67, 68].

1.2.3. Ауруны и их роль в окраске цветов

Есть много красивых цветов в природе различных форм и оттенков. Такое разнообразие возникает посредством эволюционных процессов, чтобы обеспечить успешное воспроизводство за счет привлечения опылителей или путем опыления ветром [69]. Последние достижения в области генной модификации позволяют получать новые оттенки цветов [70]. Многие исследователи эффективно используют знания биосинтеза флавоноидов, чтобы получить уникальные оттенки цвета. К примеру, трансгенные сине-фиолетовые цветы уже представлены сегодня на рынке [71].

Для создания трансгенных растений желтого цвета, часто используются ауруны в качестве пигментов. Оно и Фукучи-Мизутани показали, что регуляция биосинтеза ауруна привела к получению желтых цветов гибрида торении (*Torenia*) [46].

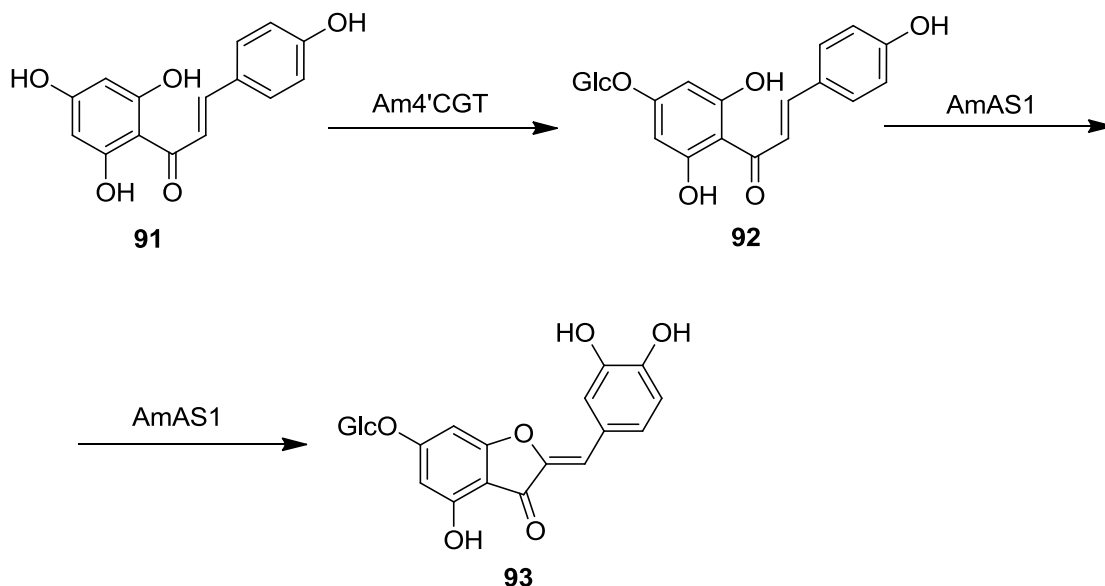
Интересно отметить, что биосинтетический путь, ведущий к аурунам, несколько отличается от химических путей синтеза, рассмотренных ранее. У трансгенных цветов, коэкспрессия Антирринум (Львиный зев) халкона 4'-*O*-глюкозилтрансферазы (Am4'CGT) в цитоплазме и *A. Majus* (Львиный зев большой) ауреузидин-синтазы (AmAS1) в вакуоле в сочетании с понижением экспрессии биосинтеза антоцианов путем РНК-интерференции (RNAi), приводящей к желтым цветам. Эти два фермента будут производить 6-*O*-глюкозид ауреузидин (**93**) через 2',4',6',4-тетрагидроксиалкон 4'-*O*-глюкозид **92**. Авторы предполагают, что халконы (**91**) являются 4'-*O*-глюкозилированными в цитоплазме, их 4'-*O*-глюкозиды транспортируются в вакуоль и в ней ферментативно превращаются в 6-*O*-глюкозиды ауруна (схема (26)).

Шреста нашел ауреузидин также в *Rhus parviflora* (*Anacardiaceae*) [72].

Так как халконы распространены во всем царстве растений, стратегия для создания желтых цветов путем использования 6-*O*-глюкозидов ауруна

широко применима к большинству видов растений, содержащих халконы. Кроме того, этот генетический "трюк" открывает двери для молекулярных стратегий селекции, которые позволяют генерировать однообразные желтые цветы, доминантно вырабатывающие 6-*O*-глюкозид ауруна [46].

Схема 26.



1.2.4. Ауруны как флуоресцентные пробы с потенциальными приложениями

Органические молекулы, которые флуоресцируют в видимой области электромагнитного спектра, могут быть полезны в качестве проб в биологических системах [73]. Такие пробы должны вызывать минимальное возмущение биологической макромолекулы, обладать фоновой флуоресценцией и быть простыми в использовании. Существует три основных типа флуорофоров, например: ксантены (флуоресцеин, родамин), дипуррометин бора и цианины. Некоторые из них уже поглощают и флуоресцируют в видимой области спектра, но большинство из этих молекул являются относительно громоздкими с небольшими сдвигами Стокса [74]. Шэнкер и Дилек недавно опубликовали производные ауруна (рисунок 2) в качестве потенциальных флуоресцентных проб для биомолекул, которые можно наблюдать с видимым светом [73]. УФ-характеристики поглощения природных аурунов были хорошо документированы [45, 46]. Амино-группа в

4-м положении аурана **94** приводит к большому красному смещению в максимуме поглощения по сравнению с исходной молекулой. Ацетилирование амина (ауран **95**) сдвигает поглощение и излучение максимумов более коротких длин волн, одновременно ограничивая вращение азота амина в **96** сдвигая поглощение и максимумы эмиссии к длинноволновым.

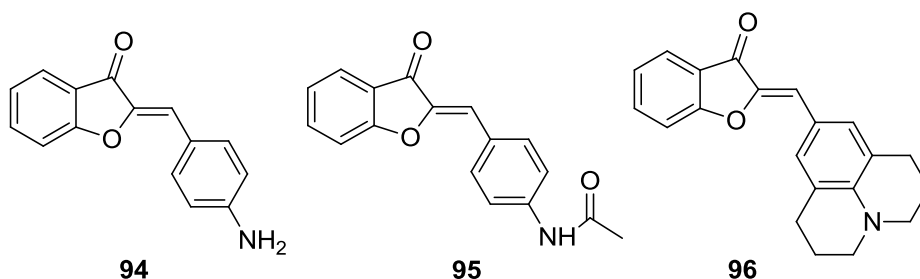


Рисунок 2 – Ауроны, которые могут служить в качестве потенциальных флуоресцентных проб [73].

Поглощение и испускание максимумов ауранов можно варьировать в соответствии с конкретной программой посредством функционального выбора группы [73].

1.2.5. Ауроны, как хемосенсоры

Чен разработал новые ауроны **97** в виде хемосенсоров для цианид-анионов (рисунок 3).

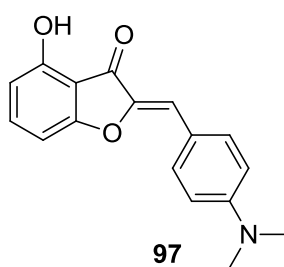


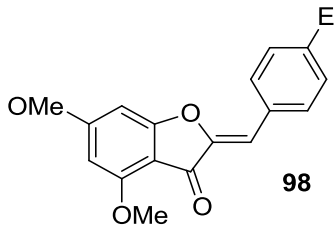
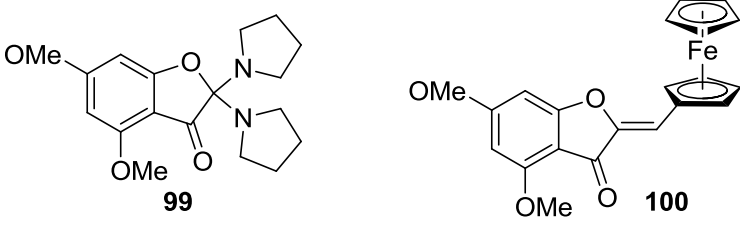
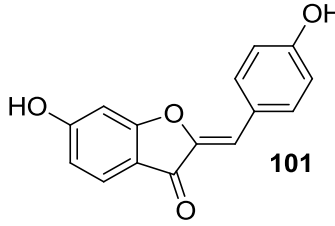
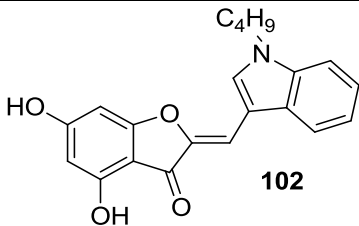
Рисунок 3 – Ауроны в виде хемосенсора для цианид-аниона [75].

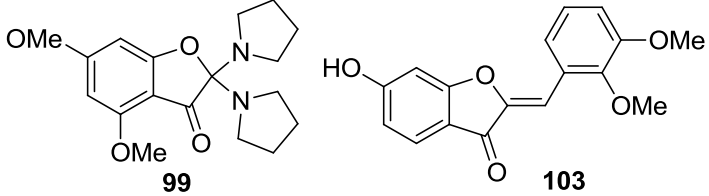
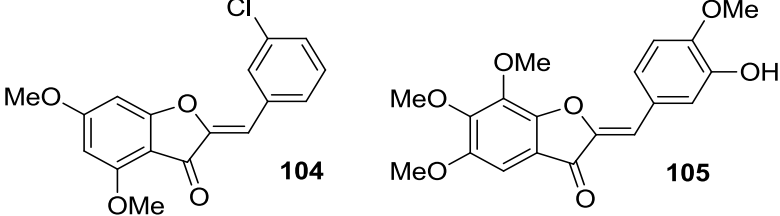
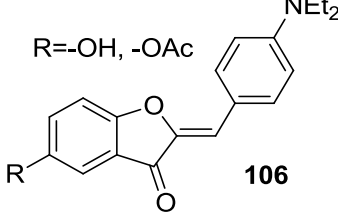
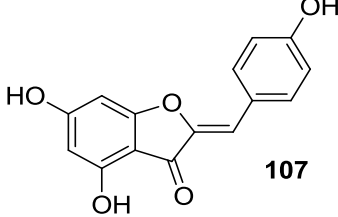
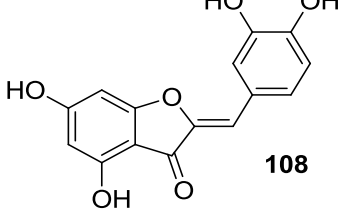
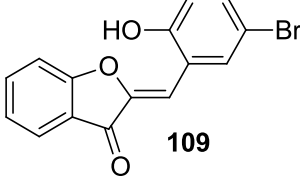
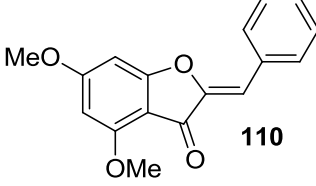
Эти соединения проявляют замечательный ответ на цианид-анионы с очевидными изменениями цвета и флуоресценции вследствие реакции образования водородной связи между цианид-анионом и ОН фрагментом сенсора, что позволяет обнаружить невооруженным глазом цианид-анионы [75].

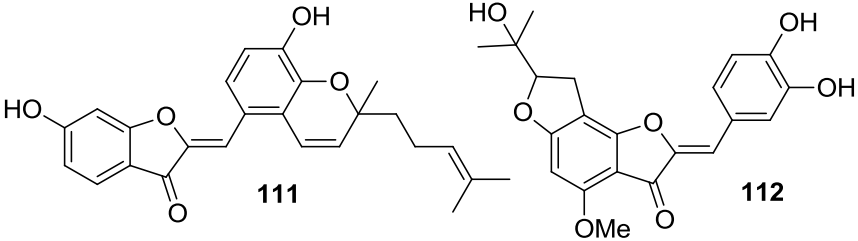
1.2.6. Биологическая роль и области применения ауруонов

Ауруоны и другие подклассы флавоноидов, такие как флавоны и халконы, были изучены на предмет их многочисленных биологических активностей [76, 77]. Недавние исследования выявили перспективные биологические свойства этой группы природных молекул (таблица 2).

Таблица 2 – обзор некоторых наиболее биологически активных ауруонов известных до сих пор

Вид биологической активности	Структура
Противомалярийный [78]	 <p style="text-align: center;">98</p>
Противомикробный (противогрибковый и бактериальный) [79] [80]	 <p style="text-align: center;">99 100</p>
Противовирусный (вирус гриппа) [81]	 <p style="text-align: center;">101</p>
Противовирусный (вирус гепатита С) [82]	 <p style="text-align: center;">102</p>

Противовоспалительный [79] [83]	 <p>99 103</p>
Противораковый (рак молочной железы) [84] (трансбуккальный рак) [85]	 <p>104 105</p>
Противораковый (моторика и сердечно-сосудистая система) [56]	 <p>106</p>
Кожные заболевания [49]	 <p>107</p>
Болезнь Альцгеймера [72]	 <p>108</p>
SIRT1 ингибитор [86]	 <p>109</p>
Гербицид [87]	 <p>110</p>

Радикальные поглотители [88, 89]	
----------------------------------	--

1.2.6.1. Ауруны как противопаразитарные средства

Недавно, Соуард просинтезировал и проанализировал 35 аурунов для выявления возможности употребления их в качестве противомаларийных препаратов. Все эти соединения были признаны нецитотоксическими в клеточных линиях человека, и среди них, семь имели IC₅₀ ниже 5 мкМ в антиплазмодном анализе. Наиболее активное соединение испытывали *in vivo* на мышах и оно не было токсично по отношению к самой мыши, но антиплазмодный эффект оказался менее эффективным по сравнению с исследованиями *in vitro* из-за его низкой растворимости. Анализ отношения структуры-активности показал, что диметоксилирование в положениях С4 и С6, атом галогена в положении 4', и замещение атома кислорода, находящегося внутри цикла, на группу NH увеличивает активность соединений. Тем не менее, длинная цепь оказывает негативное влияние. Что касается азааурунов, этильная группа, в С4', а не в С2' положении, замещение этильной группы по этинильной группе, метоксилирование в 4'-положении, и улучшают эффективность молекул соединения **98** [78].

1.2.6.2. Ауруны в качестве антимикробных агентов

Ауруны также обладают антибактериальными и противогрибковыми свойствами. Все эти соединения показывают от умеренной до хорошей антибактериальной активности в отношении кишечных палочек, сенных палочек, золотистого стафилококка. Что касается их противогрибковой активности, все эти соединения способны подавлять различные грибковые штаммы, в том числе асперигиллы, аспергилл нигер, кандиды альбиканс в

концентрации соединения 25 мкг/мл и с разной эффективностью соединения **99** [79].

Тивари синтезировал ферроцен-замещенные ауруны и протестировал их по отношению к антибиотико-чувствительным и антибиотико-устойчивым штаммам золотистого стафилококка и стойкому штамму эпитеpmального стафилококка, а также на раковых клетках молочной железы человека. Наиболее активное соединение **100** имеет не только бактерицидный эффект от времени гибели, но оно также активно в карциноме молочной железы человека, со значением IC50 в низком микромолярном диапазоне [80].

1.2.6.3. Ауруны как противовирусные агенты

Некоторые флавоноиды были проанализированы для подавления нейраминидазной активности гликопротеина, участвующего в инфекционном процессе гриппа. Среди этого списка 25 флавоноидов. Большинство тестируемых аурунов были описаны как хорошие ингибиторы нейраминидазы. Взаимосвязь между структурой и активностью показала, что гликозильная группа в любом положении и гетерофункциональные группы в положениях C3 или C4 уменьшают этот эффект, а ОН-группа в положениях C6 или C4', двойная связь между C2 и фенилиденом, гетерофункциональные группы в положении C3 имеют важное значение для выявления активности (соединение **101**) [81].

Были определены сайт связывания аурунов путем сайт-направленного мутагенеза и семь производных аурунов как высокоактивные ингибиторы с IC50 менее 5 мкМ. Интересно отметить, что все эти соединения являются нецитотоксичными по отношению к культивируемым Huh7 и HEK293 клеткам человека. Эти данные позволяют определить важные заместители для биологической активности: на А кольце – гидроксильная группа в положении C4 или дигидрокси- замещение в положениях C4 и C6, а на В кольце – гидроксильные группы в положениях

C2', C4' или C3', гидрофобный и объемный заместитель или альтернативное ядро (**102**) [82].

1.2.6.4. Ауруны в качестве противовоспалительных агентов

Производные аурунов, описанные в качестве антибактериальных и противогрибковых молекул, также показывают противовоспалительные свойства. Они способны ингибировать TNF- α (фактор некроза опухоли-альфа) и IL-6 (интерлейкин-6) – два цитокина, которые часто замешаны в таких заболеваниях, как аутоиммунные заболевания, диабет, рак и атеросклероз [79].

Несколько аурунов были синтезированы как производные сульфуретина, молекулы которого уже описаны как противовоспалительное средство, способное уменьшить образование оксида азота и простагландина E2, двух провоспалительных молекул. Результаты показали, что эти синтетические соединения менее цитотоксические и некоторые из них являются более эффективными, чем сульфуретин. Анализы соотношения структура-активность показали, что гидроксильная группа в положении C6 имеет важное значение для того, чтобы уменьшить синтез простагландина E2, и что метоксигруппы на кольце В способствуют снижению образования оксида азота (**99, 103**) [83].

1.2.6.5. Ауруны в качестве противораковых агентов

Серия аурунов была просинтезирована и проанализирована на предмет их способности к ABCG2 (АТФ-связывающее кассетное суб-семейство G член 2). ABC протеин переносчик отвечает за механизм устойчивости к лекарственным средствам рака молочной железы. Результаты показали, что ауруны способны ингибировать ABCG2 эффлюксным транспортером в зависимости от дозы и имеют низкий цитотоксический эффект в отношении ряда раковых и здоровых клеточных линий (**104**) [84]. Левин синтезировал ряд новых аурунов и протестировал их на клетках карциномы ротовой полости человека. Аурон **105** имеет IC50 = 0,4 мкМ [85].

В другом исследовании Ченг и Жанг синтезировали ряд 4'-замещенных производных 5-гидроксиауронон. Эти соединения были протестированы на выявление их цитотоксических эффектов на раковых и нераковых клетках. Результаты показали, что некоторые ауруны являются цитотоксическими к раковым клеткам, но оказывают более слабые активности по отношению к нераковым клеткам. Эти соединения также были протестированы *in vitro* в отношении их способности ингибировать подвижность клеток и ангиогенез – два процесса, замешанных в инвазии раковых клеток и развитии метастазов. Были выделены два синтетических соединения, которые способны благотворно модулировать эти два механизма, участвующих в развитии рака (106) [56].

1.2.6.6. Ауруны для лечения кожных заболеваний

Некоторые ауруны способны ингибировать тирозиназы – ферменты, которые играют роль в синтезе меланина. Меланин является естественным пигментом кожи человека и причастен к некоторым дерматологическим заболеваниям. Анализ взаимосвязи структуры-активности указывает на то, что гидроксильные группы на кольце В необходимы для выявления активности, а гидроксильные группы в положениях 4, 6 и 4' сильно повышают эффективность (107) [49].

1.2.6.7. Ауруны при болезни Альцгеймера

Новый ряд производных аурунон был синтезирован в качестве меченых радиоактивным изотопом для обнаружения β -амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера. Эти соединения имеют только один высокий участок связывания для β -амилоидных пептидов. Также эти молекулы имеют хорошее поглощение и быстрое очищение, которые являются двумя важными свойствами для амилоидных зондов в естественных условиях [90]. Соединение 108 показало значительную *in vitro* ингибирующую способность (значение IC50 = 4,81 мкМ) и может быть полезно при лечении болезни Альцгеймера, против CDK5/p25 [72].

1.2.6.8. Ауруны как ингибиторы SIRT1

Манджулат ввел новую процедуру для синтеза ауронов. Он провел реакцию бензофуран-3(2*H*)-она с бензальдегидом в присутствии слабого основания этилендиаминдиацетата (EDDA) под действием ультразвука. Некоторые из полученных соединений показали SIRT1 ингибирование, а также антипролиферативные свойства против двух раковых клеток *in vitro*. Соединение **109** было идентифицировано как сильный ингибитор SIRT1 (IC50 = 1 мкМ) [86].

1.2.6.9. Ауроны как потенциальные биологические гербициды

Чжан синтезировал ауроны с гербицидной активностью. (*Z*)-2-фенилметилен-4,6-диметокси-3(2*H*)-бензофуранон (**110**) было самым активным соединением против двудольных растений *Brassica campestris* [87]. Эти результаты могут привести к гербицидам против двудольных сорняков с последующей модификацией структуры.

1.2.6.10. Ауроны как акцепторы радикалов

Шакья ввел в культуру способность синтезировать желтый антиоксидант ауреузин. Для этой цели львиный зев (*Antirrhinum majus*), халкон 4'-*O*-глюкозилтрансферазы (Am4'CGT) и ауреузин-синтаза (AmAs1) были выражены в табаке (*Nicotiana tabacum*) и салате (*Lactuca sativa*), которые обладали функционально активным путем биосинтеза халкон/флаванон.

Эти растения проявили более высокое ингибирование супероксиддисмутазы (СОД) и способность поглощать свободные радикалы антиоксидантами (ORAC) по сравнению с контрольными растениями [91]. Другая исследовательская группа выделила и выяснила новый природный пренилированный аурон из *Artocarpus altilis* (хлебное дерево). Структура была определена, как 6-гидрокси-2-[8-гидрокси-2-метил-2-(4-метил-3-пентенил)-2*H*-1-бензопиран-5-илметилен]-3(2*H*)-бензофуран **111** и она показала умеренную радикальную активность оксида азота [88].

Тронин присоединил ксантогумолу с помощью бактерии *Aspergillus ochraceus* к новому аурону **112**. Антиоксидантные свойства исходного ксантогумола и его метаболита были исследованы с использованием 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ или DPPH) методом радикальной продувки. Новый продукт биотрансформации был в 8.6 раз более мощным антиоксидантом, чем ксантогумол [89].

Ауруны являются многообещающим скаффолдом для медицинской химии. Использование других гетероциклических аналогов, бензофуранов, а также почти неограниченное количество доступных арилальдегидов дает широкие возможности для получения библиотек аурунов или связанных с ними аза-, тио- и селеноаурунов для исследования их возможной биологической активности.

1.2.7. Новые бензопиран-2-он и бензопиран-4-он замещенные ауруны. Их синтез и биологическая активность в K562 лейкемических клетках человека

В недавней литературе [56, 84] были описаны несколько аурунов, таких как **113** и **114**, с противораковыми свойствами. Лоуренс и др. изучали ауруны, выделенные из *Uvaria hamiltonii*, для установления их противораковых свойств в клетках K562 [52]. Среди них соединение **115** было самым активным соединением со значением IC50 ингибирования роста 50 мкМ. Путем реакции с цианидом калия аурон **115** превращают во флавон **116**, обеспечивая более активное соединение с IC50, равное 40 мкМ (рисунок 4).

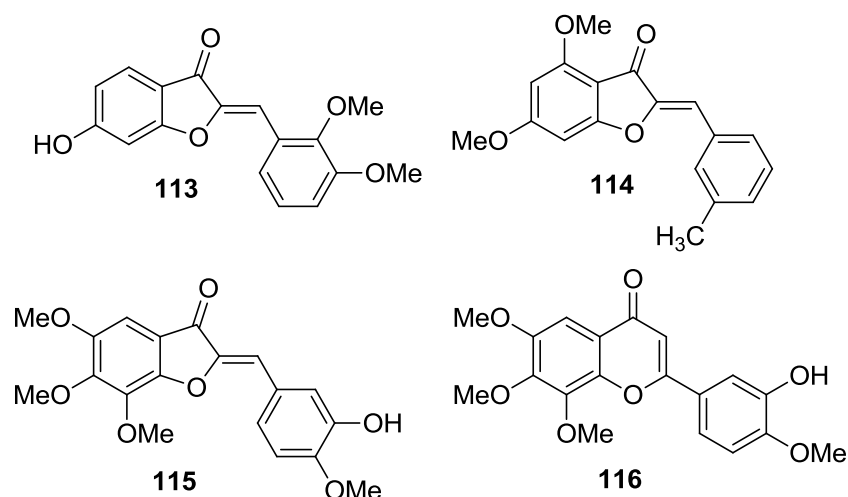


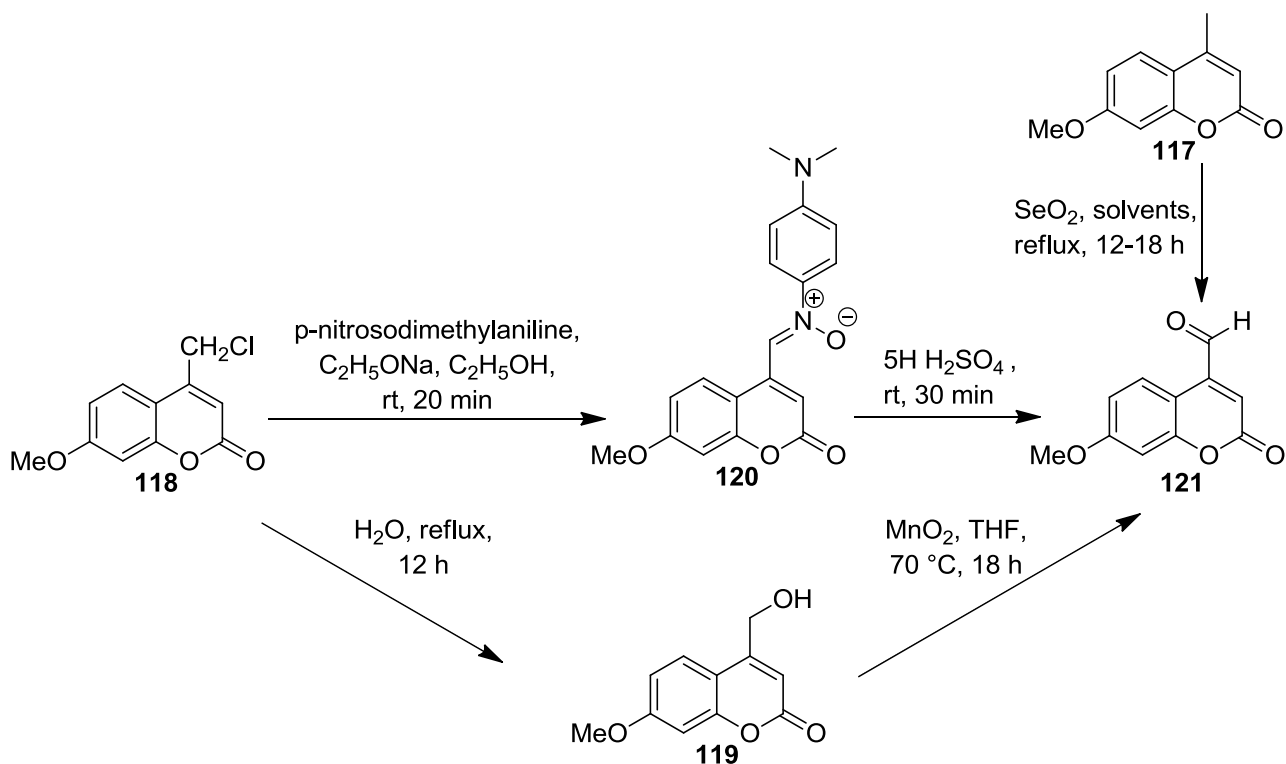
Рисунок 4 – Ауроны (**113-115**) и изомерный флавоон (**116**) с постулируемыми противораковыми свойствами [52, 56, 84].

Флавоны, а также ауроны относятся к классу флавоноидов и, как известно, помимо других биологических активностей, таких как антиоксидантная или противовоспалительная, обладают противораковой активностью [92, 93]. Они также могут предотвратить сердечно-сосудистые заболевания, когда они составляют часть ежедневного рациона [94]. Помимо других видов активностей, различные хромоны обладают противораковыми свойствами [95]. Их структурные изомеры, кумарины, показывают сходные биологические активности [96].

1.2.7.1. Химия

Стандартный способ получения кумарин-4-альдегида **121** – использование 4-метилкумарин **117** и SeO_2 (схема (27)) [97, 98]. Недостатком этого метода является то, что часть продукта теряется в процессе горячего фильтрования, так как соединение **121** мало растворимо в ксилоле. Для того, чтобы этого избежать, используются различные растворители для улучшения растворимости, приводящей к высоким выходам.

Схема 27.



В диоксане растворимость лучше, чем в ксилоле, но это занимает больше времени (18 часов по сравнению с 12 часами). Хлорбензол является лучшим растворителем (таблица 3). Для того, чтобы избежать использования токсического селендиоксида, а также опасных растворителей, используются два более экологически чистых метода: 4-хлорметилкумарин **118** кипятят в воде в течение 12 часов с получением 4-(гидроксиметил)кумарина **119**, который затем окисляют диоксидом марганца в этаноле до желаемого альдегида **121**.

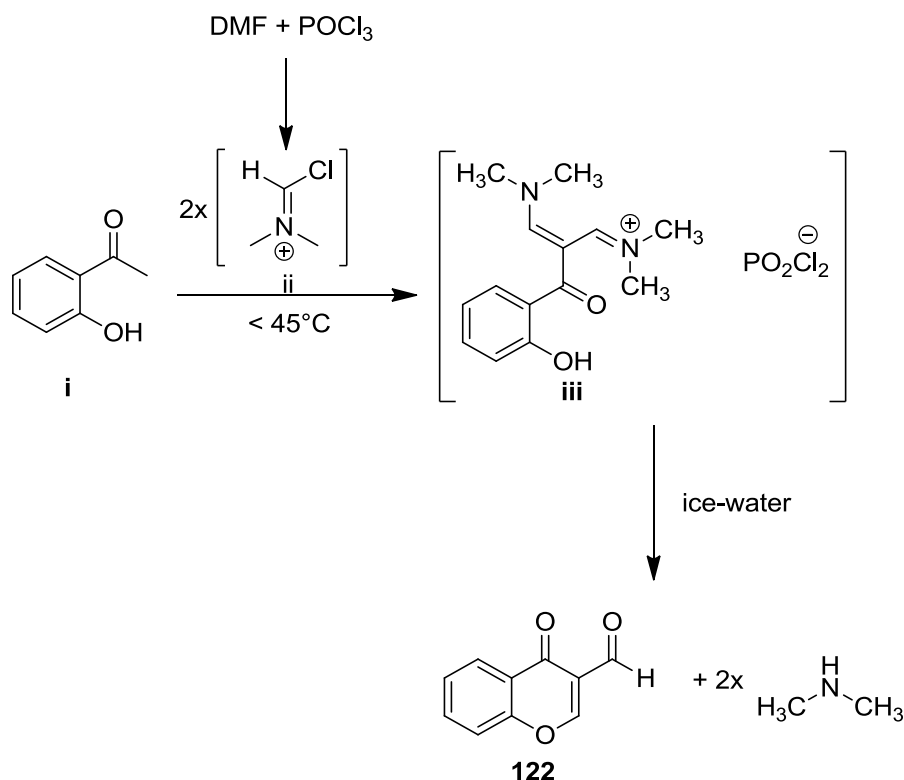
Второй способ основан на окислении Кнохеля [99], начиная с 4-(хлорметил)кумарина **118** и значительно быстрее получая соответствующий альдегид **121** (1 час по сравнению с 12-18 часами) с очень хорошим выходом (90%). Реакцию проводят с *n*-нитрозодиметиланилином в качестве окисляющего агента при комнатной температуре в щелочных условиях с последующим кислотным гидролизом промежуточного соединения **120** с получением альдегида **121** (схема (27)).

Таблица 3 – влияние растворителя при окислении Райли

Растворитель	Температура	Растворимость	Результат/Выход
Ксилол	Нагрев	Низкая (холод) Хорошая (тепло)	Нет побочных продуктов Выход: 40-50%
Хлорбензол	Нагрев	Высокая	Нет побочных продуктов Выход: 40-60%
Диоксан	Нагрев	Высокая	Небольшое количество побочных продуктов Выход: 40-45%

Реакция диметилформаида с оксихлоридом фосфора приводит к электрофильному хлороиминированию катиона **ii**, также называемого реагентом Вильсмейера. Последующее электрофильное замещение кетона **i** приводит к замещенному иону иминия **iii**, который гидролизуют с получением желаемого арильного альдегида **122** (схема (28)) [100].

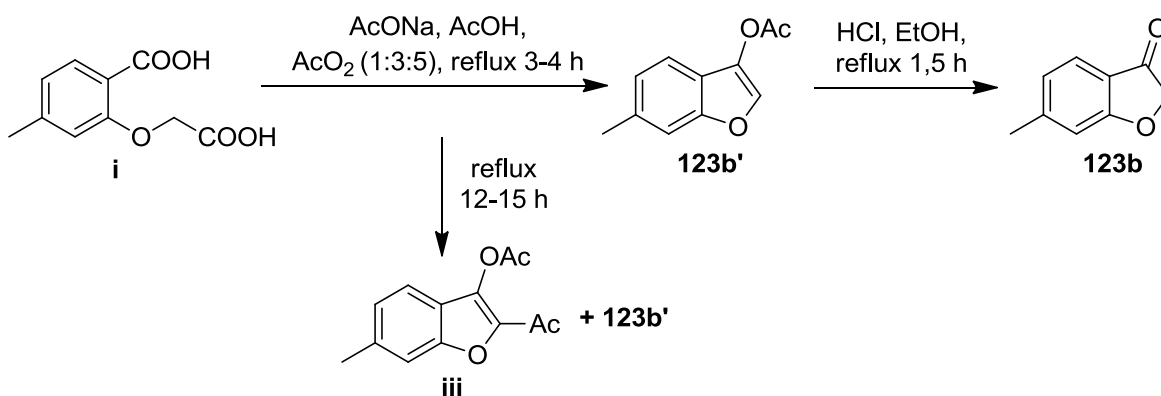
Схема 28.



Несмотря на коммерческую доступность соединения **123a**, оно может быть приготовлено как **123b** и **124**, следуя процедуре Кагнианта и Кирсча [101, 102]. 2-(карбоксиметокси)-4-метилбензойную кислоту нагревают в смеси ацетата натрия, уксусной кислоты и уксусного ангидрида в течение 3-4 часов, что приводит к циклизации соединения **123b'** с хорошими выходами (около 75%). Однако длительное нагревание (12-15 часов) дает смесь моноацетилированного соединения **123b** и бис-ацетилированного соединения **iii**. Соединение **ii** легко гидролизуеться в соединение **123b** (схема (29)).

Обычный способ подготовки ауранов основан на методе альдольной конденсации бензофуран-3(2*H*)-онов с бензальдегидами. Эти альдольные реакции обычно в этаноле или ТГФ (**71**) [103].

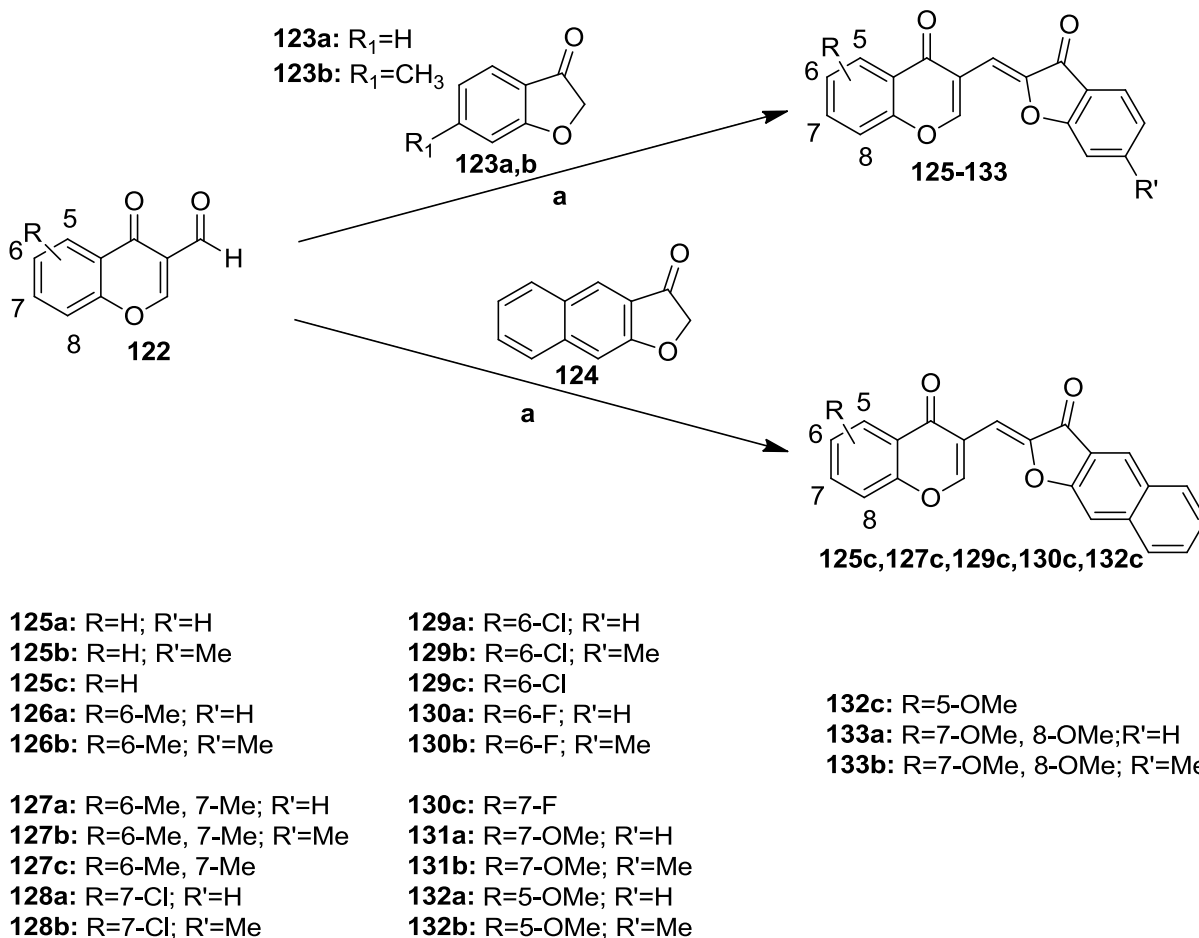
Схема 29.

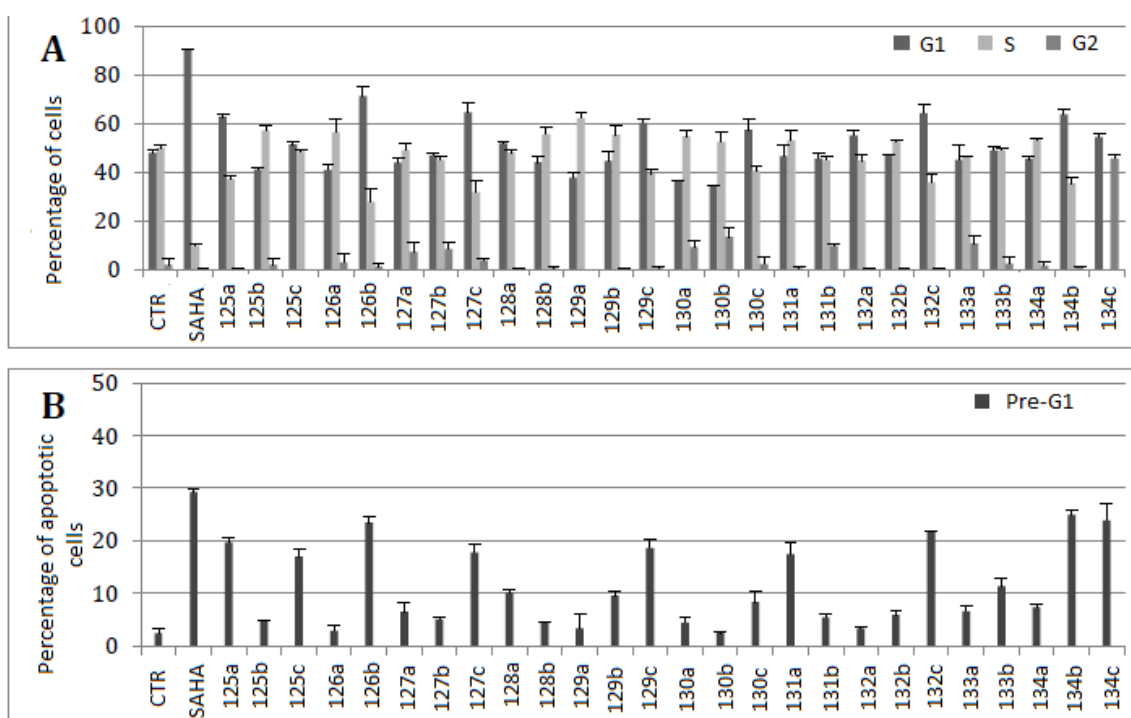
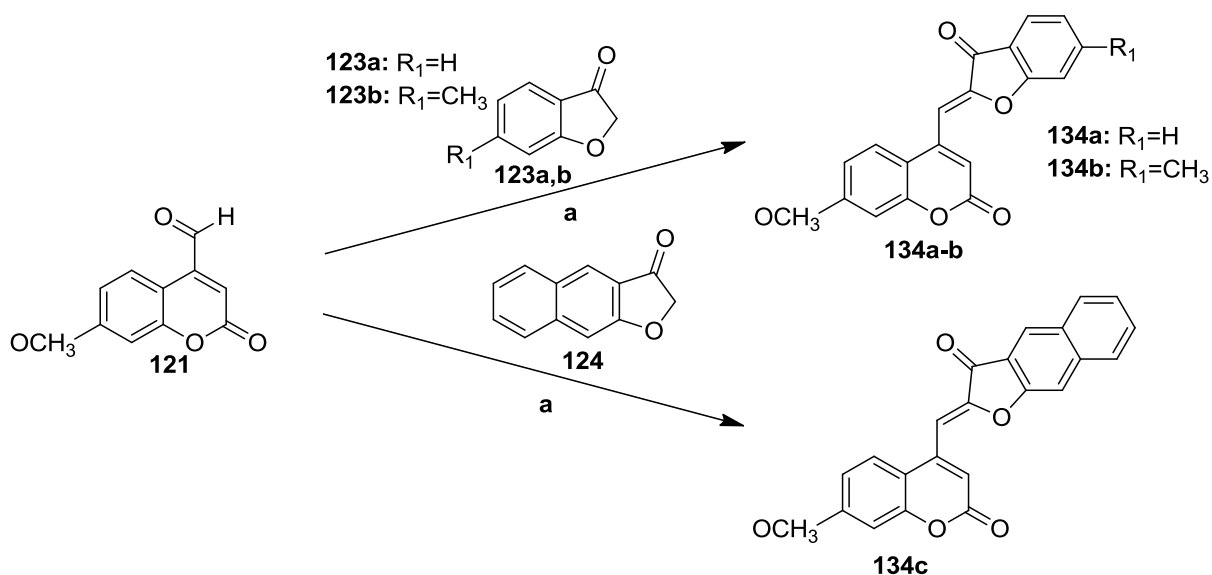


1.2.7.2. Биология. Влияние соединений **125-134** на распределение клеточного цикла и индукции апоптоза в клетках человека K562.

Соединения **125-134** были испытаны при 50 мкМ в течение 48 часов на лейкемических клетках человека K562, для определения их действия на клеточный цикл и индукцию апоптоза (схема (30); рисунок 5А и В).

Схема 30.





C

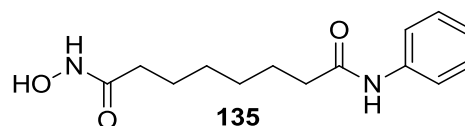


Рисунок 5 – (A) Анализ клеточного цикла и (B) индукции апоптоза в клетках K562, обработанных с соединениями **125-134** при 50 мкМ в течение 48 ч; (C) структура соединения **135**

Ингибитор HDAC SAHA (**135**) был включен в качестве положительного контроля. Соединение **126b** и, в меньшей степени, **127c**, **132c** и **134b** показали небольшую остановку клеточного цикла в фазе G1, в то

время как с некоторыми другими производными (**125b**, **126a**, **128b**, **129b**, **130a** и **130b**) встречался блок в фазе S. Только одному из новых описанных соединений, **134c**, удалось приостановить клеточный цикл в G2 фазе. Принимая во внимание пик пре-G1 (рисунок 5B) как показатель проапоптотических свойств соединений, соединения **125a**, **125c**, **127c**, **129c**, **131a** и **132c** продемонстрировали от 17 до 22% индукции апоптоза, в то время, как **126b**, **134b** и **134c** показали самый сильный эффект с результатом около 24%.

Анализ отношений структура-активность показал, что различные замены (галоген, метил и метокси) на хроманон (**125-133**) не влияли на эффективность соединений. Зато, обмениваясь фураноновым или метилфураноновым фрагментом, оказывалось более сильное воздействие в сторону апоптоза, за исключением **125a**, **126b** и **134b**. Замена фрагмента хромона (**125-133**) на изомерный кумарин (**134**) привел только к одному соединению, способному блокировать цикл клеток в G2 (**134c**).

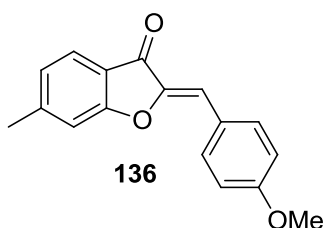


Рисунок 6 – Аурон используется в качестве эталонного соединения

Соединение **134b** было протестировано на клетках K562 в дозах от 5 до 100 мкМ. По сравнению с соединением **121**, кумарин-4-альдегид использовался для синтеза **134b**, а также с (Z)-2-(4-метоксибензилиден)-6-метилбензофуран-3(2H)-оном (**136**), соединением, показывающим простую, классическую структуру аурана (рисунок 6). Через 48 часов, а также 72 часа подготовки, **134b** показал самую сильную индукцию апоптоза при более высоких дозах (50 и 100 мкМ), будучи более эффективным, чем **121** и **136** (рисунок 7). Эти данные свидетельствуют о том, что сочетание аурана со скаффолдом хромона или кумарина может привести к новым соединениям,

обладающим интересными апоптотическими эффектами в лейкемических клетках человека K562.

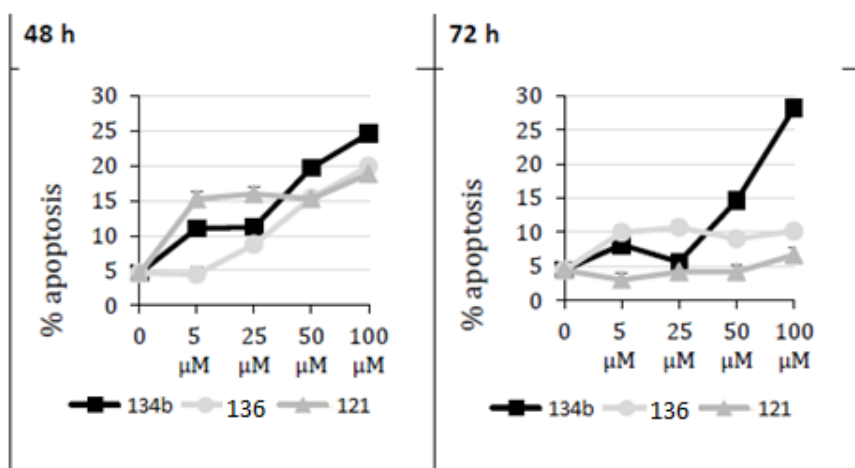


Рисунок 7 – Дозозависимые индукции апоптоза в клетках K562 обработанные с **134b**, **121** и **136** в течение 48(A) и 72(B) часов

Таким образом, новые производные бензофуран-хромона и –кумарина отображают противораковую активность, так как они способны блокировать цикл K562 клеток в G1 (**126B**-72%), S (**129A**-63%) или G2 (**134c**-46%) фазах, а также индуцируют высокую (около 24%) апоптозу (**126b**, **134b** и **134c**). Эти новые соединения обеспечивают многообещающий скаффолд для медицинской химии, имея ввиду возможность получить доступ к гетероциклическим аналогам бензофуранов.

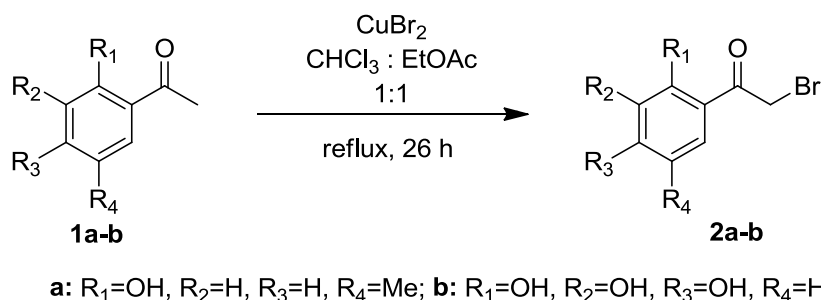
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Синтез имидазо[2,1-*b*]тиазолов, содержащих заместитель фенольного типа

В представленной работе синтезирован ряд производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащих заместитель фенольного типа. При анализе литературы выявлено несколько подходов к построению данной гетеросистемы. Мы остановили свой выбор на классическом подходе, базирующемся на реакции α -бромкетонов с замещенными 2-аминотиазолами, позволяющем вводить разнообразные арильные заместители в шестое положение имидазотиазольного кольца.

Исходные α -бромкетоны **2a-b** были получены бромированием соответствующих ацетофенонов **1a-b**. Однако следует отметить, что в данном случае использование молекулярного брома оказалось невозможным, поскольку в таких условиях происходит бромирование бензольного кольца, содержащего электронодонорные гидроксильные группы. Чтобы исключить образование побочных продуктов, в качестве бромирующего агента использовался CuBr_2 , позволяющий избежать электрофильное замещение в ароматическое ядро. Полученные таким образом бромпроизводные сразу вводили в реакцию кватернизации (схема 31).

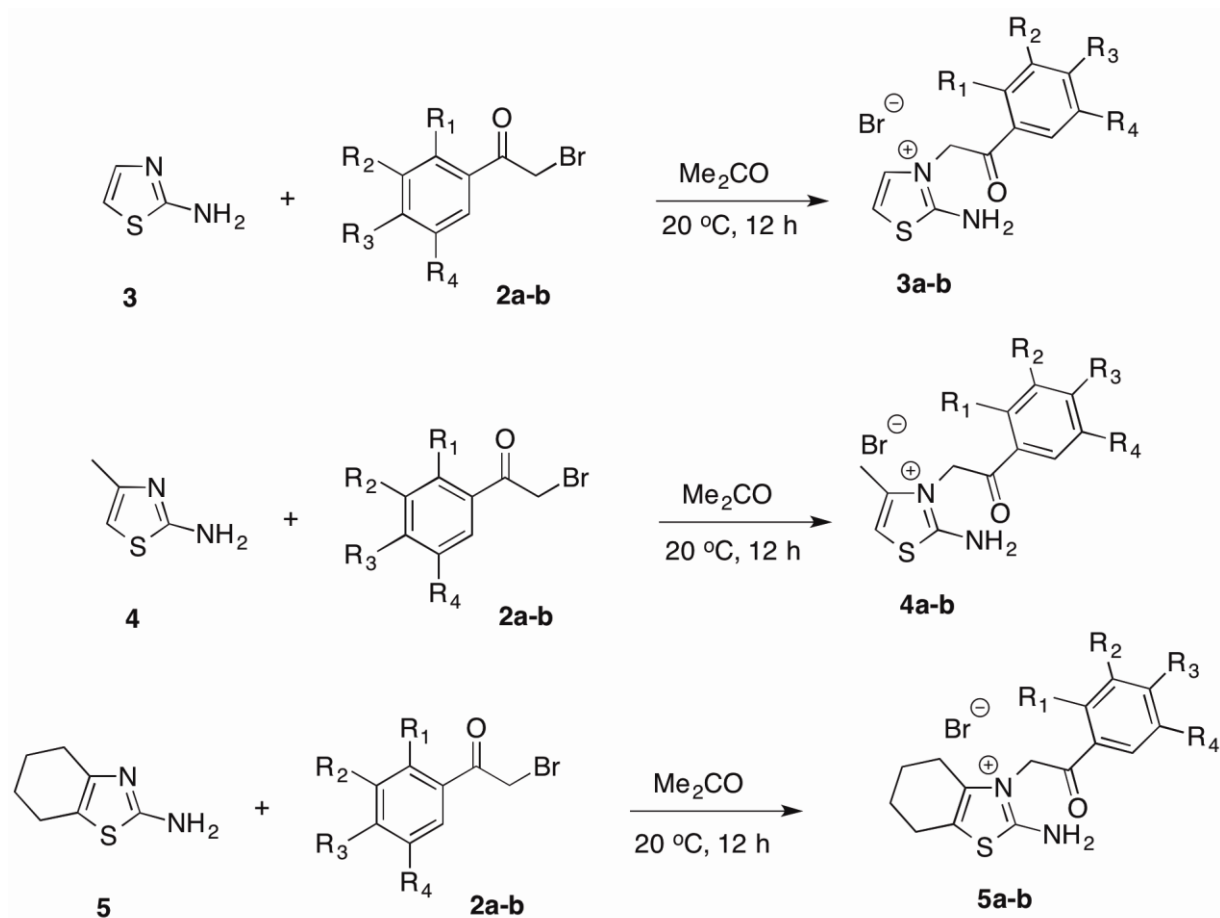
Схема 31.



Для синтеза целевых имидазо[2,1-*b*]тиазолов использовали несколько 2-аминотиазолов, а именно незамещенный 2-аминотиазол **3**, 4-метил-2-аминотиазол **4** и 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-2-амин **5**, которые при

взаимодействии с α -бромкетонами в ацетоне первоначально давали продукты кватернизации – тиазолиевые соли (**3a-b**, **4a-b**, **5a-b**) (схема 32).

Схема 32.

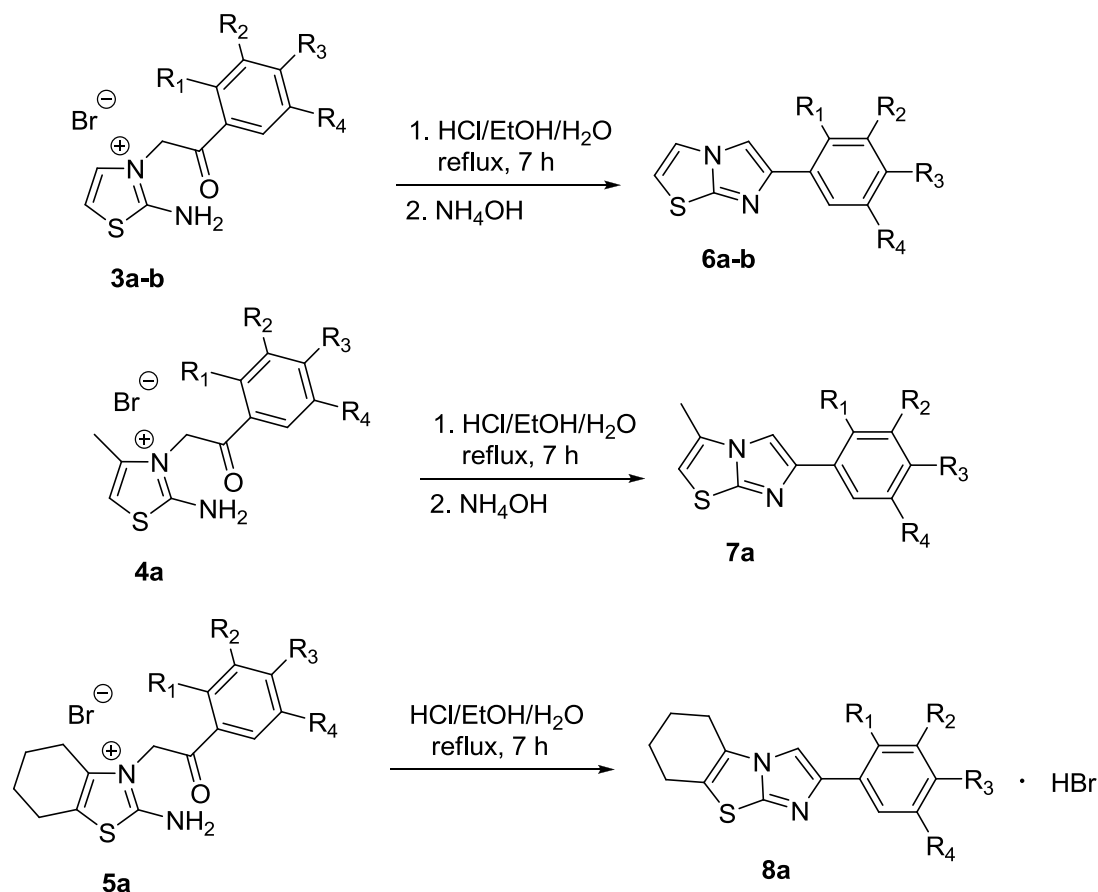


a: $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{Me}$; b: $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{H}$

К сожалению, производные, содержащие тригидроксифенильный заместитель (**4b**, **5b**), были получены с низким выходом (4.9% и 1.1% соответственно), что можно объяснить высокой лабильностью исходного α -бромкетона.

В дальнейшем полученные соли подвергались внутримолекулярной циклизации при кипячении в трёхкомпонентной системе $\text{HCl} : \text{EtOH} : \text{H}_2\text{O}$ в течении 7 часов. Получить продукты циклизации удалось только в случае четырех солей **3a-b**, **4a** и **5a**. Соединения **6a-b** и **7a** были выделены в кристаллическом виде в форме свободных оснований. Производное **8a** является кристаллическим только в виде гидробромида (схема 33).

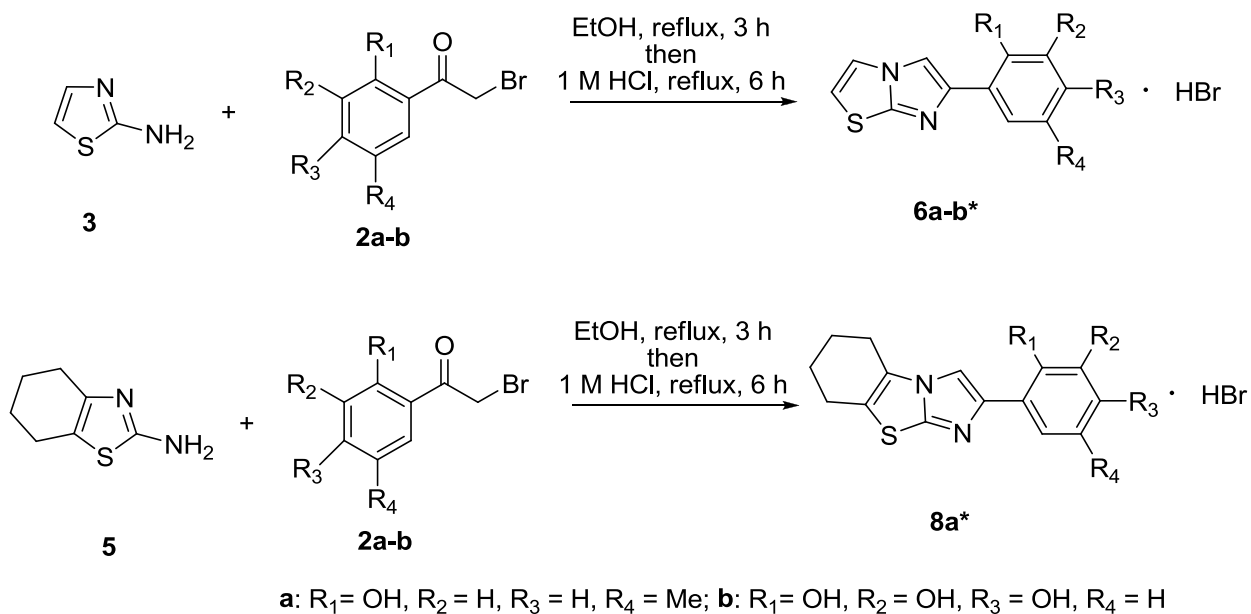
Схема 33.



a: R₁ = OH, R₂ = H, R₃ = H, R₄ = Me; **b:** R₁ = OH, R₂ = OH, R₃ = OH, R₄ = H

С целью оптимизации условий и получения имидазо[2,1-*b*]тиазолов всех типов был осуществлен синтез по модифицированной методике, исключающей выделение тиазолиевых солей. Соответствующие 2-аминотиазолы кипятили с α-бромкетонами в этаноле в течение 3 ч, а затем добавляли 1М раствор соляной кислоты непосредственно в реакционную смесь и кипятили еще 6 ч. Продукты выделяли в виде гидробромидов после частичного испарения растворителя (схема 34). Однако данные манипуляции позволили получить производные, такие же, как и в первом методе.

Схема 34.



Производное **7a** получено впервые и его строение было подтверждено посредством ЯМР-спектроскопии (рисунок 8).

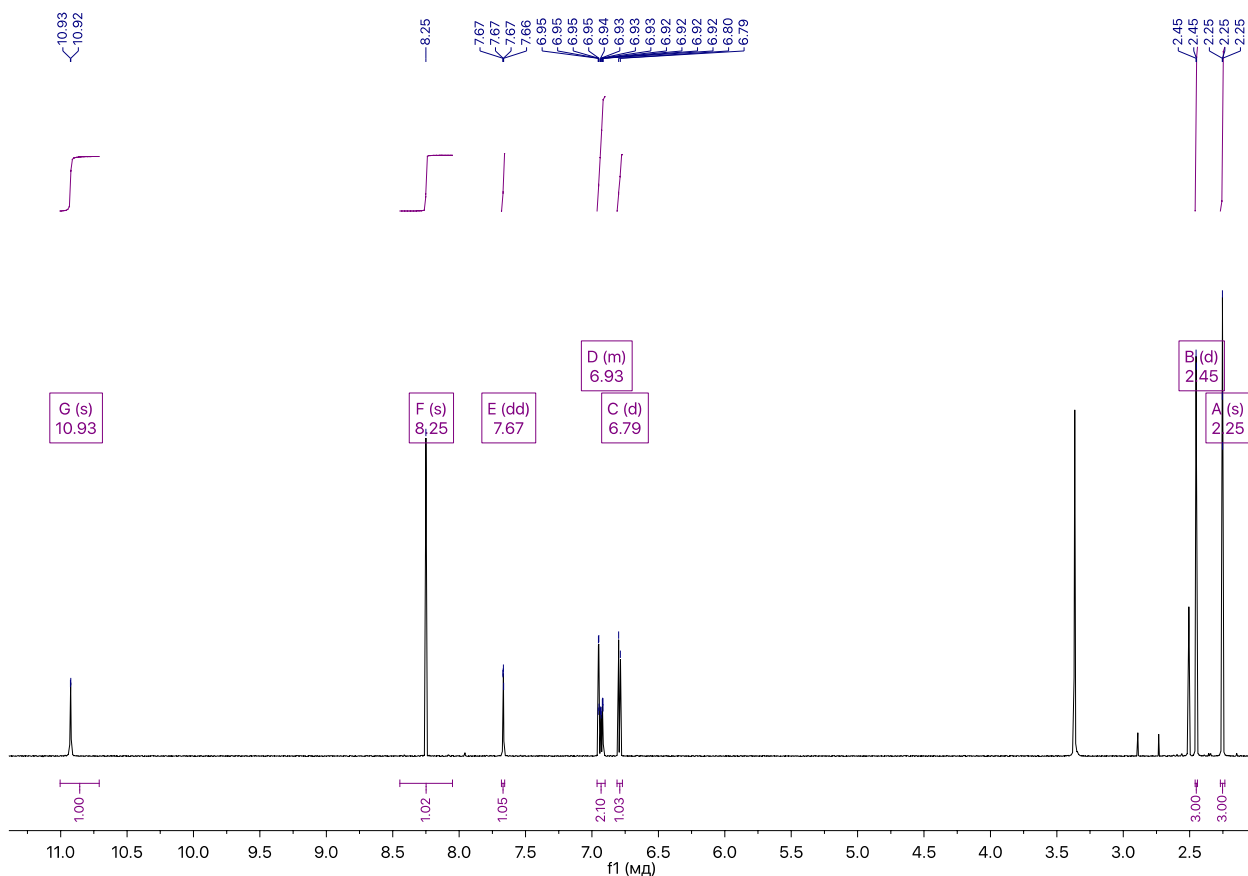


Рисунок 8 – ¹H ЯМР-спектр производного **7a**

Наиболее слабопольными сигналами являются химические сдвиги атомов водорода гидроксильной группы и имидазольного фрагмента. Сигналы протонов метильной группы в тиазольном фрагменте смещены в более сильное поле, нежели сигнал метильной группы арильного заместителя.

2.2. Исследование антиоксидантной активности

В виду наличия одного или нескольких фенольных гидроксиллов в арильном заместителе синтезированных соединений, нами проведено исследование их антиоксидантной активности.

Стандартным методом позволяющим оценить антиоксидантную активность является DPPH тест [106]. Данный тест основан на фотометрическом изучении реакции стабильного гидразильного радикала с исследуемым антиоксидантом (рисунок 9).

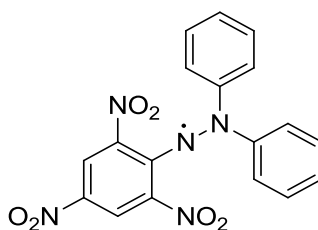


Рисунок 9 – DPPH стабильный радикал

В таблице 4 и на рисунке 10 представлены результаты исследования антиоксидантной активности.

Таблица 4. Антиоксидантная активность синтезированных соединений

Соединение	C_{50} моль/л	pC_{50}
4a	5.399×10^{-3}	2.27
4b	1.377×10^{-4}	3.86
5b	2.634×10^{-4}	3.58
6a	1.638×10^{-3}	2.79
6b	4.808×10^{-5}	4.32
8a	1.637×10^{-3}	2.79

6a*	2.692×10^{-3}	2.64
8a*	1.644×10^{-3}	2.78
6b*	1.625×10^{-5}	4.79
аскорбиновая кислота (AsOH)	1.463×10^{-4}	3.83

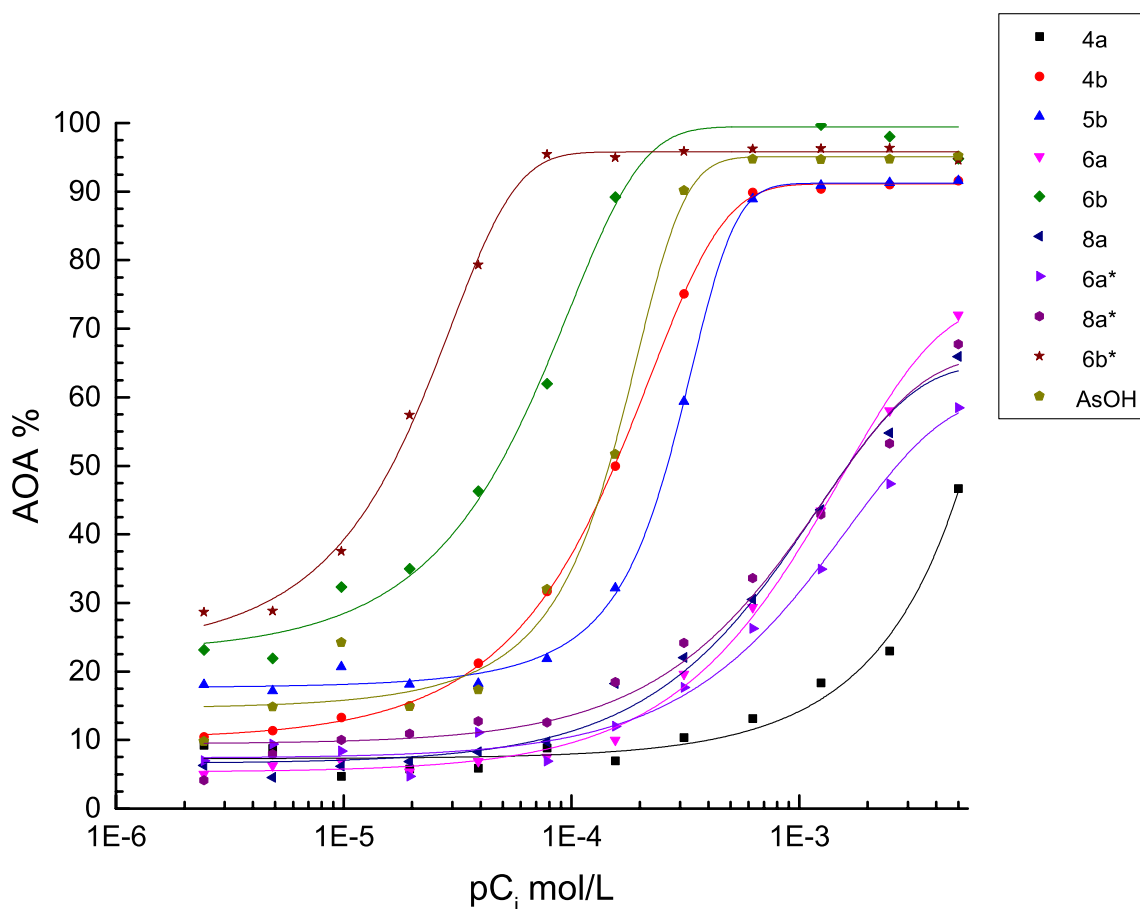


Рисунок 10 – Кривые антиоксидантная активность (AOA) – концентрация антиоксиданта (pC_i), полученные по результатам DPPH-теста синтезированных соединений

Как видно из полученных данных, самыми эффективными антиоксидантами является соединения **6b** и его гидробромид **6b***. Эффективность данных соединений превосходит стандарт (аскорбиновая кислота) в 3 и 9 раз соответственно. Сопоставляя структурные особенности

синтезированных соединений и данные DPPH-теста можно заключить, что увеличение количества гидроксильных групп приводит к высоким значениям АОА и падению C_{50} (концентрация антиоксиданта, соответствующая АОА на уровне 50%).

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Реагенты и оборудование

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr. Определение температуры плавления производилось на нагревательном столике Voetius. Определение антиоксидантной активности производилось на приборе GloMax Multi+ Detection Systems.

3.2. Синтез исходных соединений

3.2.1. Синтез гидроксикетонов

Синтез 1-(2-гидрокси-5-метилфенил)этанона 1a

К *para*-крезолу (21.7 г, 0.2 моль) добавили As_2O (22 мл, 0.23 моль) и 1 каплю концентрированной H_2SO_4 при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. Выдержали 30 минут, вылили в стакан со льдом и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 [104]. Отделили органический слой при помощи делительной воронки, промывали его раствором NaOH (3 г NaOH в 50 мл H_2O) и сушили CaCl_2 . К полученному *para*-толилацетату (26.46 г, 0,18 моль) прибавили AlCl_3 . Смесь выдержали на глицериновой бане при $T = 120$ °С в течение 10 минут. Горячую реакционную смесь вылили в смесь 100 г льда и 74 мл HCl . Выпавший осадок отфильтровали. Получили 22.50 г продукта (выход 85 %).

3.2.2. Получение феноцилбромидов

Синтез 2-бром-1-(2-гидрокси-5-метилфенил)этанона 2a

К раствору 1(2-гидрокси-5-метилфенил)этанона (3.75, 25 ммоль) в 60 мл $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (1:1) добавили CuBr_2 (11.18 г, 50 ммоль). Смесь кипятили в течение 26 часов [105]. Раствор фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Получили 5.51 г продукта (выход 96 %).

Синтез 2-бром-1-(2,3,4-тригидроксифенил)этанона 2b

К раствору 1-(2,3,4-тригидроксифенил)этанона (4.2 г, 25 ммоль) в 60 мл $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (1:1) добавили CuBr_2 (11.18 г, 50 ммоль). Смесь кипятили в течение 26 часов [105]. Раствор фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Получили 6.03 г продукта (выход 97 %).

3.2.3. Синтез тиазолиевых солей

Синтез бромида 2-амино-3-(2-(2-гидрокси-5-метилфенил)-2-оксоэтил)тиазола 3a

К раствору 2-бром-1-(2-гидрокси-5метилфенил)этанона (1.84 г, 0.008 моль) в 7 мл ацетона добавили тиазол-2-амин (0.8 г, 0.008 моль) и оставили на 12 часов. Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.62 г продукта (выход 61.6 %).

Синтез бромида 2-амино-3-(2-(2-гидрокси-5-метилфенил)-2-оксоэтил)-4-метилтиазола 4a

К раствору 2-бром-1-(2-гидрокси-5метилфенил)этанона (1.84 г, 0.008 моль) в 7 мл ацетона добавили 4-метилтиазол-2-амин (0.912 г, 0.008 моль) и оставили на 12 часов. Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.96 г продукта (выход 35 %), т. пл 250-252 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3240-3069, 1676, 1631, 1559, 1505, 1410, 1233, 1159, 834.

Синтез бромида 2-амино-3-(2-(2-гидрокси-5-метилфенил)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазола 5a

К раствору 2-бром-1-(2-гидрокси-5метилфенил)этанона (1.84 г, 0.008 моль) в 7 мл ацетона добавили 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин (1.23 г, 0.008 моль) и оставили на 12 часов. Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.22 г продукта (выход 39.7 %).

Синтез бромида 2-амино-3-(оксо-2-(2,3,4-тригидроксифенил)этил)тиазола 3b

К раствору 2-бром-1-(2,3,4-тригидроксифенил)этанона (2.22 г, 0.009 моль) в 7 мл ацетона добавили тиазол-2-амин (0.9 г, 0.009 моль) и оставили на 12 часов. Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.43 г продукта (выход 45.8 %).

Синтез бромида 2-амино-4-метил-3-(оксо-2-(2,3,4-тригидроксифенил)этил)тиазола 4b

К раствору 2-бром-1-(2,3,4-тригидроксифенил)этанона (2.22 г, 0.009 моль) в 7 мл ацетона добавили 4-метилтиазол-2-амин (1.03 г, 0.009 моль) и

оставили на 12 часов. Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.16 г продукта (выход 4.9 %), т. пл 164-167 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3458-2858, 1697, 1630, 1561, 1447, 1229, 1011.

Синтез бромида 2-амино-3-(2-оксо-2-(2,3,4-тригидроксифенил)этил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазола 5b

К раствору 2-бром-1-(2,3,4-тригидроксифенил)этанона (2.22 г, 0.009 моль) в 7 мл ацетона добавили 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин (1.39 г, 0.009 моль) и оставили на 12 часов. Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.04 г продукта (выход 1.1 %), т. пл 174-176 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3296-2753, 1622, 1561, 1437, 697.

3.2.4. Синтез производных имидазо[2,1-*b*]тиазола

*Синтез 2-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)-4-метилфенола 6a*

Бромид 2-амино-3-(2-(2-гидрокси-5-метилфенил)-2-оксоэтил)тиазола (1.62 г, 0,0049 моль) растворили в смеси 10 мл H_2O , 10 мл EtOH, 2 мл HCl и кипятили в течение 7 часов. Затем добавили раствор NH_4OH до щелочной среды. Охладили и отфильтровали выпавший осадок, промыли водой. Получили 0.88 г продукта (выход 77.9 %), т.пл 102-104 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3136, 1598, 1541, 1455, 1429, 1384, 1251, 782, 652.

*Синтез 4-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)бензол-1,2,3-триола 6b*

Бромид 2-амино-4-метил-3-(оксо-2-(2,3,4-тригидроксифенил)этил)тиазола (3.123 г, 0.0041 моль) растворили в смеси 10 мл H_2O , 10 мл EtOH, 2 мл HCl и кипятили в течение 7 часов. Затем добавили раствор NH_4OH до щелочной среды. Охладили и отфильтровали выпавший осадок. Промыли водой. Получили 0.7 г продукта (выход 69.3%), т.пл 218-220 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3383-3110, 1632, 1449, 1328, 1207, 1179, 712, 651.

*Синтез 4-метил-2-(3-метилимидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)фенола 7a*

Бромид 2-амино-3-(2-(2-гидрокси-5-метилфенил)-2-оксоэтил)-4-метилтиазола растворили в смеси 10 мл H_2O , 10 мл EtOH, 2 мл HCl и кипятили в течение 7 часов. Затем добавили раствор NH_4OH до щелочной

среды. Охладили и отфильтровали выпавший осадок, промыли водой. Получили кристаллы светло-коричневого цвета (выход 91.5 %), т. пл. 191–192 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3106, 2919, 1598, 1491, 1432, 1383, 1293, 1242, 1043, 819, 764, 644, 600, 553. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 10.92 с (1H, OH), 8.25 с (1H, 5-H), 6.95 – 6.92 м (3H, 3`-H, 4`-H, 6`-H), 6.79 с (1H, 2-H), 2.53 с (3H, 5`-Me), 2.45 с (3H, 3-Me).

Синтез гидробромида 4-метил-2-(5,6,7,8-тетрагидробензо[d]имидазо[2,1-b]тиазол-2-ил)фенола 8a

Бромид 2-амино-3-(2-(2-гидрокси-5-метилфенил)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазола (1.22 г, 0.003 моль) растворили в смеси 10 мл H_2O , 10 мл EtOH, 2 мл HCl и кипятили в течение 6 часов. Охладили и отфильтровали выпавший осадок. Выделили в виде гидробромида. Получили 0.81 г продукта (выход 73.98 %), т.пл 236-238 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3043-2858, 1616, 1498, 1415, 1249, 1219, 1048, 827.

*Синтез гидробромида 2-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил)-4-метилфенола 6a**

Тиазол-2-амин (0.8 г, 0.008 моль) и 2-бром-1-(2-гидрокси-5-метилфенил)этанон (1.832 г, 0.008 моль) растворили в EtOH. Далее смесь кипятили в течение 3 часов. Затем прилили 10 мл 1N раствора HCl и кипятили еще в течение 6 часов. После смесь упарили до половины объема. Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.51 г продукта (выход 20.49 %), т.пл 240-243 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3400-2858, 1618, 1583, 1509, 1213, 1128, 824, 751, 605.

*Синтез гидробромида 4-метил-2-(5,6,7,8-тетрагидробензо[d]имидазо[2,1-b]тиазол-2-ил)фенола 8a**

4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин (1.23 г, 0.008 моль) и 2-бром-1-(2-гидрокси-5метилфенил)этанон (1.83 г, 0.008 моль) растворили в EtOH. Далее смесь кипятили в течение 3 часов. Затем прилили 10 мл 1N раствора HCl и кипятили еще в течение 6 часов. После смесь упарили до половины объема. Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.79 г продукта (выход

27 %), т.пл 248-251 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3044-2930, 1617, 1434, 1440, 1248, 1217, 827.

*Синтез 4-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-ил)бензол-1,2,3-триола **6b****

Тиазол-2-амин (0.9 г, 0.009 моль) и 2-бром-1-(2,3,4-тригидроксифенил)этанон (2.22 г, 0.009 моль) растворили в EtOH. Далее смесь кипятили в течение 3 часов. Затем прилили 10 мл 1N раствора HCl и кипятили еще в течение 6 часов. После смесь упарили до половины объема. Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.76 г продукта (выход 25.6 %), т.пл 179-182 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3412-2852, 1622, 1522, 1312, 1226, 1023, 973, 767.

3.2.5. Определение антиоксидантной активности

Готовили рабочие растворы производных имидазо[2,1-*b*]тиазола с концентрацией $C=0.005$ моль/л. В качестве стандарта использовали аскорбиновую кислоту аналогичной концентрации. Для измерений в ячейку планшета отбирали 100 мкл EtOH и 100 мкл испытуемого раствора имидазо[2,1-*b*]тиазола. Последовательным разбавлением рабочих растворов в EtOH в 2 раза готовили 12 растворов с концентрацией от 0.005 до 1.22×10^{-6} М. Затем добавили 100 мкл раствора радикала DPPH/EtOH (0.00076 ммоль/л) в каждую ячейку планшета, выдержали 30 минут и 60 минут. Затем замерили оптическую плотность с $\lambda=560$ нм [106].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. Получен ряд производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащих заместители фенольного типа в шестом положении и со стороны тиазольного фрагмента.
2. Производное **7a** получено впервые и его строение доказано при помощи ¹H ЯМР-спектроскопии.
3. Для синтезированных соединений определена антиоксидантная активность. Показано, что самыми эффективными антиоксидантами являются соединения **6b** и его гидробромид **6b***. Важнейшим фактором, определяющим исследуемый тип активности, является количество фенольных гидроксильных групп.
4. Полученные производные имидазо[2,1-*b*]тиазола (**4b**, **5b**, **6b** и **6b***) могут представлять интерес как вещества, на базе которых возможна разработка эффективных антиоксидантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Imidazo[2,1-*b*]thiazole Derivatives. Part 11. Modulation of the CD2-Receptor of Human T Trypsinized Lymphocytes by Several Imidazo(2,1-*b*)thiazoles / S. Harraga [и др.] // Eur. J. Med. Chem. – 1994. – С. 309
2. Synthesis of 6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-*b*]thiazole / L. D. Spicer [и др.] // Org. Chem. - 1968. – С. 1350-1353.
3. Synthesis and biochemical evaluation of selenotetramisole / R. N. Hanson [и др.]//J. Med. Chem. – 1978. – С. 496.
4. Compernelle F. / F. Compernelle and S. Toppet // Heterocycl Chem., 1986. – С. 541.
5. Heterocyclic compounds. X. Synthesis of some imidazo[1,2-*a*]benzimidazoles with potent analgetic activities / H. Ogura [и др.] // J. Med. Chem. – 1972. – С. 923.
6. Priimenko B. Synthesis of 2-aminoimidazole derivatives from 2-haloimidazoles / B. A. Priimenko, P. M. Kochergin // Khim. Geterotsikl. Soedin. – 1971. – С. 1243.
7. Synthesis and transformations of 2,3-dioxo-2,3-dihydroimidazo [1,2-*a*]benzimidazole derivatives/A. M. Simonov [и др.] // Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl). – 1976. – С. 1151. – С. 113, 116, 120.
8. Elguero J. Synthèse et propriétés spectroscopiques du méthyl-6 imidazo[1,2-*b*] pyrazole / J. Elguero, R. Jacquier and S. Mignonac-Mondon // J. Heterocycl Chem. – 1973. – С. 411.
9. Knutsson L. Aromatic systems with 10- π electrons derived from 3A-azapentalene. 33. Synthesis and reactivity of 6-methylimidazo[1,2-*b*]pyrazole / L. Knutsson and J. Elguero // An. Quim. – 1978. – С.795-798.
10. Synthesis and structural studies of certain novel imidazo[1,2-*b*]pirazole nucleosides / S. G. Wood [и др.] // Org. Chem. – 1984. – С. 3534-3540.
11. Synthesis and ribonucleotide reductase inhibitory activity of analogues of 2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazole (IMPY) / A. J. Goddard [и др.] // Anti-Cancer Drug Design. – 1987. – С.235–245.

12. Birkett P. R. Synthesis and Intramolecular Cyclization of 5-Aminoimidazolealkanoates and Their Conversion to Purine Derivatives / P. R. Birkett, C. B. Chapleo and G. Mackenzie // Synthesis. – 1991. – C. 157.
13. New thiadiazabicyclic compounds with immunoregulatory actions on human T lymphocytes: comparison with tetramisole / B. Refouvelet [и др.] // Eur. J. Med. Chem. – 1987. – C.11-18.
14. 5-substituted 6-amino-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles and 2-amino-5,6-dihydrothiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazole / C. Iwata [и др.] // Synthesis. –1988. – C. 261-262.
15. K. Pilgram. Synthesis of 2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazoles // J. Heterocycl. Chem. – 1980. – C.1413-1416.
16. Singh S. Synthesis of thiazino[4,3-*a*] and thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles using polyphosphoric acid as a condensing agent / S. Singh, H. Singh, M. Singh and K. S. Narang // Indian J. Chem. – 1970. – C.230.
17. Eichler E. Concerning the preparations of some pyridylimidazothiazole derivatives / E. Eichler, C. S. Rooney and H. W. R. Williams // J. Heterocycl. Chem. – 1983. – C. 419-421.
18. Knysh E. G. Investigations in the imidazole series / E. G. Knysh, A. N. Krasovskii and P. M. Kochergin // Chemistry of Heterocyclic Compound. – 1971. – C. 1128. – C.1059-1063.
19. Imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. VII: Fungistatic activities of 3-arylmethyl- and 3-(β -aryl- β -hydroxyethyl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles / M. Hablouj [и др.] // Eur. J. Med.Chem. – 1986. – C.499-504.
20. Hopkinson C. P. The preparation of imidazo[2,1-*b*]thiazole and its 5-substituted and 2,5-disubstituted analogues / C. P. Hopkinson, G. D. Meakins and R. J. Purcell // J. Chem. Res. – 1993. – C. 201.
21. Synthesis of 6-substituted-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,5-*b*]pyrazoles / I. Lantos [и др.] // J. Org. Chem.. – 1978. – C. 4841-4844.

22. Sycheva T. P. Synthesis and some reactions of 1-phenylimidazo[5,1-*b*]benzoxazole / T. P. Sycheva Z. A. Pankina and M. N. Shchukina // Chem. Heterocycl. Compd. – 1970. – C. 406-409.
23. Aryuzina V. M. Synthesis of substituted 4*H*-imidazo[5,1-*b*]benzimidazoles. V. Some substitution reactions of 1,4-dimethyl- and 4-methyl-1-phenylimidazo[5,1-*b*]benzimidazoles / V. M. Aryuzina and M. N. Shchukina // Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) – 1970. – C. 486-489.
24. Rajappa S. Nitroenamines. Part 9. The enaminic reactivity of 2-nitromethylenethiazolidine / S. Rajappa and B. G. Advani // Proc Indian Acad. Sci. – 1982. – C. 463.
25. Descours D. Reactions of *N*-(ω -chloroalkanoyl)-carbonimidic dichlorides: a new synthesis of 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles, 2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazoles and 2-oxo-2,3,5,10-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,2-*b*][2,4]benzodiazepines / D. Descours and D. Festal // Synthesis. – 1983. – C. 1033-1036.
26. Haugwitz R. D. A simple synthesis of 1-imino-1*H*,3*H*-thiazolo[3,4- α]benzimidazole—a novel heterocyclic system / R. D. Haugwitz, B. V. Maurer and V. L. Narayanan // Chem. Commun. – 1971. – C.1100-1101.
27. Synthesis of trifluoromethyl derivatives of fused imidazole systems / E. Abignente [и др.] // J. Heterocycl Chem.. – 1986. – C. 1031.
28. Synthesis and mutagenic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazoles bearing at least one nitro or nitroso group /A. Andreani [и др.] //Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed. – 1987. – C. 41-49.
29. Synthesis and mitogenic activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazoles /A. Andreani [и др.] // Eur. J. Med. Chem. – 1991. – C. 335.
30. Substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 2-aminothiazoles and α -bromo ketones: efficient preparation and proof of structure /G. D. Meakins [и др.] // J. Chem. Soc. – 1989. –C. 643.

31. Andreani A. Hydrazone derivatives of 6-substituted 5-formylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and 2,3-dihidro-5-formylimidazo[2,1-*b*]thiazoles / A. Andreani, M. Rambaldi and D. Bonazzi // *Farmaco Ed. Sci.* – 1980. – C. 573.
32. Imidazo[2,1-*b*]thiazole carbamates and acylureas as potential insect control agents / A. Andreani [и др.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 1989. – C.525-529.
33. Jarosinski M. A. Synthesis, chemical reactivity, and antitumor evaluation of congeners of carmethizole hydrochloride, an experimental acylated vinylogous carbinolamine tumor inhibitor / M. A. Jarosinski, P. S. Reddy and W. K. Anderson // *J. Med. Chem.* – 1993. – C. 3618-3627.
34. Effect of structural change on acute toxicity and antiinflammatory activity in a series of imidazothiazoles and thiazolobenzimidazoles / L. J. Powers [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1981. – C. 604.
35. Jaguelin S. Reaction of cyanoepoxides with 2-mercaptobenzimidazole and 2-aminothiazole and biological assessment of products formed / S. Jaguelin, A. Robert and P. Gayral // *Eur. J. Med. Chem.* – 1991. – C. 51-57.
36. Research of antiepileptic and analgesic activities in structures related to hydantoins: study of some dioxothiazabicyclooctanes / M.-H. Papon [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 1986. – C.355-358.
37. Immunomodulatory agents: dioxothiadiazabicyclo[3.3.0]octanes and their 2-spiro derivatives / B. Refouvelet [и др.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 1994. – C. 1076-1083.
38. Reactions of 4,5-dicyanoimidazoles with isocyanates. Novel formation of the condensed tricyclic imidazoles / K. Mitsuhashi [и др.] // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1982. – C. 3586-3589.
39. Mitsuhashi K. Reactions of 4-cyano- and 4-methylimidazoles with isocyanates / K. Mitsuhashi, E. Itho, T. Kawahara and K. Tanaka // *J. Heterocycl. Chem.* – 1983. – C.1103-1105.
40. Hammouda H. A. Reactions with 5-aminopyrazoles. I. Synthesis of halogen-containing fused pyrazoles / H. A. Hammouda, A. A. El-Barbary and M. A. F. Sharaf // *Heterocycl. Chem.* – 1984. – C. 945-947.

41. Shawali A. S. Synthesis of some derivatives of imidazo[1,2-*a*]pyridine, pyrazolo[1,5-*b*]imidazole, and 4-(3*H*)quinazolinone from α -ketohydrazidoyl bromides / A. S. Shawali, M. Sami, S. M. Sherif and C. Parkanyi // Heterocycl. Chem. – 1980. – C. 877-880.
42. Abdelhamid A. O. Reactions of α -ketohydrazidoyl halides with some heterocyclic amines. Facile synthesis of arylazo derivatives of fused heterocycles with a bridgehead nitrogen atom / A. O. Abdelhamid, H. M. Hassaneen, A. S. Shawali and C. Parkanyi // J. Heterocycl. Chem. – 1983. – C. 639-643.
43. Peseke K. Syntheses with 1,3-dithietanes. XIII. Syntheses of condensed heterocycles from 6-thioxo-3-pyrazoline-4-carboxylates / K. Peseke, C. Vogel, J. Blaesche and K.-H. Kollhof // J. Prakt. Chem. – 1982. – C. 639-651.
44. Tsuge O. A novel tetravalent sulfur compound 1,3,6-triphenylimidazo[1,2-*c*]thia^{iv}zole; synthesis and peripheral cycloaddition reaction / O. Tsuge, S. Kanemasa and T. Hamamoto // Chem. Lett. – 1982. – C.1491-1494.
45. Cody V. Plant flavonoids in biology and medicine : biochemical, pharmacological, and structure-activity relationships ; proceedings of a symposium held in Buffalo, New York, July 22 - 26, 1985 / V. Cody, E. Middleton // New York, USA: Liss. – 1986. – C. 592.
46. Yellow flowers generated by expression of the aurone biosynthetic pathway / E. Ono [и др.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2006. – C.11075-11080.
47. Brooks C.J.W. Phytoalexins / C.J.W. Brooks and D.G. Watson // Natural Product Reports. – 1985. – C. 427-459.
48. Synthesis and insect antifeedant activity of aurones against *Spodoptera litura* larvae / M. Morimoto [и др.] // Journal of agricultural and food chemistry. – 2007. – C. 700-705.

49. Discovery of benzylidenebenzofuran-3(2*H*)-one (aurones) as inhibitors of tyrosinase derived from human melanocytes / S. Okombi [и др.] // Journal of medicinal chemistry. – 2006. – С. 329-333.
50. Venkateswarlu S. Synthesis and antioxidative activity of 3',4',6,7-tetrahydroxyaurone, a metabolite of *Bidens frondosa* / S. Venkateswarlu, G.K. Panchagnula, and G.V. Subbaraju // Bioscience, biotechnology, and biochemistry. – 2004. – С. 2183-2185.
51. Boumendjel A. Aurones: a subclass of flavones with promising biological potential // Current medicinal chemistry. – 2003. – С. 2621-2630.
52. Lawrence N.J. The total synthesis of an aurone isolated from *Uvaria hamiltonii*: aurones and flavones as anticancer agents / N.J. Lawrence, D. Rennison, A.T. McGown, and J.A. Hadfield // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2003. – С. 3759-3763.
53. Auf'mkolk M. Inhibition of rat liver iodothyronine deiodinase. Interaction of aurones with the iodothyronine ligand-binding site / M. Auf'mkolk, J. Koehrle, R.D. Hesch, and V. Cody // The Journal of biological chemistry. – 1986. – С. 11623-11630.
54. Modulation of *P*-glycoprotein-mediated multidrug resistance by flavonoid derivatives and analogues / M. Hadjeri [и др.] // Journal of medicinal chemistry. – 2003. – С. 2125-2131.
55. Structure-based design and synthesis of 2-benzylidene-benzofuran-3-ones as flavopiridol mimics / J. Schoepfer [и др.] // Journal of medicinal chemistry. – 2002. – С. 1741-1747.
56. Design, synthesis and discovery of 5-hydroxyaurone derivatives as growth inhibitors against HUVEC and some cancer cell lines / H. Cheng [и др.] // European journal of medicinal chemistry. – 2010. – С. 5950-5957.
57. Varma R.S. Alumina-mediated condensation. A simple synthesis of aurones / R.S. Varma and M. Varma // Tetrahedron Letters. – 1992. – С. 5937-5940.

58. Kim D. Synthesis of tunichromes mm-1 and mm-2, blood pigments of the iron. Assimilating tunicate, *Molgula manhattensis* / D. Kim, Y. Li, B.A. Horenstein and K. Nakanishi // *Tetrahedron Letters*. – 1990. – C. 7119-7122.
59. Two new aurones from marine brown alga *Spatoglossum variabile* / R. Attar [и др.] // *Chemical & pharmaceutical bulletin*. – 2001. – C. 105-107.
60. Kraus G.A. Divergent approach to flavones and aurones via dihaloacrylic acids. Unexpected dependence on the halogen atom / G.A. Kraus and V. Gupta // *Organic letters*. – 2010. – C. 5278-5280.
61. Corbet J.P. Selected patented cross-coupling reaction technologies / J.P. Corbet and G. Mignani // *Chemical reviews*. – 2006. – C. 2651-2710.
62. Harkat H. Versatile and expeditious synthesis of aurones via Au I-catalyzed cyclization / H. Harkat, A. Blanc, J.M. Weibel, and P. Pale // *The Journal of organic chemistry*. – 2008. – C. 1620-1623.
63. Agrawal N.N. A new process for the synthesis of aurones by using mercury(II) acetate in pyridine and cupric bromide in dimethylsulfoxide / N.N. Agrawal and P.A. Soni // *Indian journal of Chemistry*. – 2006. – C. 1301-1303.
64. The scope of thallium nitrate oxidative cyclization of chalcones; synthesis and evaluation of isoflavone and aurone analogs for their inhibitory activity against interleukin-5 / P. Thanigaimalai [и др.] // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2010. – C. 4441-4445.
65. Structural requirement of isoflavonones for the inhibitory activity of interleukin-5 / S.H. Jung [и др.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2003. – C. 537-545.
66. The role of alkoxy group on the A ring of isoflavones in the inhibition of interleukin-5 / H.M. Yang [и др.] // *Archives of pharmacal research*. – 2007. – C. 950-954.
67. Thakkar K. A novel oxidative cyclization of 2'-hydroxychalcones to 4,5-dialkoxyaurones by thallium(III) nitrate / K. Thakkar and M. Cushman // *The Journal of organic chemistry*. – 1995. – C. 6499-6510.

68. Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity / A. Detsi [и др.] // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2009. – С. 8073-8085.
69. Henry A.M. Molecular evolution of the Opaque-2 gene in *Zea mays* L / A.M. Henry, D. Manicacci, M. Falque, and C. Damerval // *Journal of molecular evolution*. – 2005 – С. 551-558.
70. Nishihara M. Genetic engineering of flavonoid pigments to modify flower color in floricultural plants / M. Nishihara and T. Nakatsuka // *Biotechnology letters*. – 2011. – С. 433-441.
71. Tanaka Y. Genetic engineering in floriculture / Y. Tanaka, Y. Katsumoto, F. Brugliera, and J.P.C.T.O.C. Mason // *Journal of Plant Biotechnology*. – 2005. – С. 1-24.
72. Potential neuroprotective flavonoid-based inhibitors of CDK5/p25 from *Rhus parviflora* / S. Shrestha [и др.] // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2013. – С. 5150-5154.
73. Aurones: small molecule visible range fluorescent probes suitable for biomacromolecules / N. Shanker [и др.] // *Journal of fluorescence*. – 2011. – С. 2173-2184.
74. Ferlay J. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 / J. Ferlay, D.M. Parkin, and E. Steliarova-Foucher // *Eur J Cancer*. – 2010. – С. 765-781.
75. Three hydroxy aurone compounds as chemosensors for cyanide anions / H. Chen [и др.] // *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. – 2013. – С. 389-393.
76. The aromatic ketone 4'-hydroxychalcone inhibits TNF α -induced NF- κ B activation via proteasome inhibition / B. Orlikova [и др.] // *Biochemical pharmacology*. – 2011. – С. 620-631.
77. Dietary chalcones with chemopreventive and chemotherapeutic potential / B. Orlikova [и др.] // *Genes & nutrition*. – 2011. – С. 125-147.

78. 1-Azaaurones derived from the naturally occurring aurones as potential antimalarial drugs / F. Souard [и др.] // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2010. – С.5724-5731.
79. Synthesis and biological evaluation of a novel series of 2,2-bisaminomethylated aurone analogues as anti-inflammatory and antimicrobial agents / B.P. Bandgar [и др.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2010. – С.3223-3227.
80. In vitro inhibitory properties of ferrocene-substituted chalcones and aurones on bacterial and human cell cultures / K.N. Tiwari [и др.] // *Dalton Trans.* – 2012. – С. 6451-6457.
81. Structure-activity relationship of flavonoids as influenza virus neuraminidase inhibitors and their in vitro anti-viral activities / A.L. Liu [и др.] // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2008. – С. 7141-7147.
82. Discovery of naturally occurring aurones that are potent allosteric inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase / R. Haudecoeur [и др.] // *Journal of medicinal chemistry*. – 2011. – С.5395-5402.
83. Synthesis of aurones and their inhibitory effects on nitric oxide and PGE(2) productions in LPS-induced RAW 264.7 cells / S.Y. Shin [и др.] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2011. – С.4520-4523.
84. Sim H.M. Dimethoxyaurones: potent inhibitors of ABCG2 (breast cancer resistance protein) / H.M. Sim, C.Y. Lee, P.L. Ee, and M.L. Go // *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – С. 293-306.
85. Influence of the skeleton on the cytotoxicity of flavonoids / G. Lewin [и др.] // *Bioorg Med Chem*. – 2012. – С. 1231-1239.
86. Ethylenediamine diacetate(EDDA) mediated synthesis of aurones under ultrasound: their evaluation as inhibitors of SIRT / K. Manjulatha [и др.] // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2012. – С. 6160-6165.
87. Synthesis and herbicidal potential of substituted aurones / M. Zhang [и др.] // *Pest Manag Sci*. – 2012. – С.1512-1522.

88. A new prenylated aurone from *Artocarpus altilis* / T.T. Huong [и др.] // *J Asian Nat Prod Res.* – 2012. – С. 923-928.
89. Tronina T. Transformation of xanthohumol by *Aspergillus ochraceus* / T. Tronina, A. Bartmanska, J. Poplonski, and E. Huszcza // *J Basic Microbiol.* – 2013. – С. 66-71.
90. Aurones serve as probes of beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease / M. Ono [и др.] // *Biochemical and biophysical research communications.* – 2007. – С. 116-121.
91. Shakya R. Altered leaf colour is associated with increased superoxide-scavenging activity in aureusidin-producing transgenic plants / R. Shakya, J. Ye, and C.M. Rommens // *Plant Biotechnol J.* – 2012. – С. 1046-1055.
92. Structure–activity requirements for flavone cytotoxicity and binding to tubulin / J.A. Beutler [и др.] // *Journal of medicinal chemistry.* – 1998. – С. 2333-2338.
93. Lopez-Lazaro M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin // *Mini Rev Med Chem.* – 2009. – С. 31-59.
94. Peterson J.J. Associations between flavonoids and cardiovascular disease incidence or mortality in European and US populations / J.J. Peterson, J.T. Dwyer, P.F. Jacques, and M.L. McCullough // *Nutrition Reviews.* – 2012. – С. 491-508.
95. New anticancer agents: recent developments in tumor therapy / R. Ali [и др.] // *Anticancer Res.* – 2012. – С. 2999-3005.
96. Kontogiorgis C. Coumarin-based drugs: a patent review (2008 – present) / C. Kontogiorgis, A. Detsi, and D. Hadjipavlou-Litina // *Expert Opin Ther Pat.* – 2012. – С. 437-454.
97. Synthesis and biological evaluation of novel coumarin-based inhibitors of Cdc25 phosphatases / S. Valente [и др.] // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2010. – С. 5827-5830.

98. Ito K. 4-diazomethyl-7-methoxycoumarin as a new type of stable aryl diazomethane reagent / K. Ito and J. Sawanobori // *Synthetic Communications*. – 1982. – C. 665-671.
99. Kröhnke F. Über α -Keto-aldonitrone und eine neue Darstellungsweise von α -Keto-aldehyden / F. Kröhnke and E. Börner // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. – 2006. – C. 2006-2016.
100. Harnisch H. Chromon-3-carbaldehyde // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1973. – C. 8-14.
101. Cagniant P. Contribution à l'étude du naphtho[2,3-*b*]furanne et de son analogue sélénié le naphtho[2,3-*b*]sélénophène / P. Cagniant, G. Kirsch, and P. Legendre // *C. R. Acad. Sci., Ser. C*. – 1973. – C. 1629-1631.
102. Cagniant P. Méthode de synthèse des[2*H*]benzofurannones-3 mono et polysubstituées et des benzo[*b*]furannes correspondants / P. Cagniant and G. Kirsch // *C. R. Acad. Sci., Ser. C*. – 1976. – C. 993-996.
103. Synthesis and photoreactivity of caged blockers for glutamate transporters / K. Takaoka [и др.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2003. – C. 965-970.
104. Total synthesis of Bulbophylol-B / Lin J. [и др.] // *Journal of natural products*. – 2008. – C. 1938-1941.
105. Thiazole compounds as activators of soluble guanylate cyclase / Anne Marie Jeanne Bouillot [и др.] // *PCT Int. Appl.*, 2010015652. – 2010.
106. Chemopreventive and antioxidant activity of 6-substituted imidazo[2,1-*b*] thiazoles / Andreani A. [и др.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2013. – C. 412-421.