

УДК 547.814.1:542.06



## СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ (E)-3-(3-(4-ОКСО-4H-ХРОМЕН-3-ИЛ) АКРИЛОИЛ)-2H-ХРОМЕН-2-ОНА

С.С. Шатохин<sup>1</sup>, В.А. Тускаев<sup>2,3</sup>, С.Ч. Гагиева<sup>2</sup>, Д.И. Поздняков<sup>1</sup>, Э.Т. Оганесян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, 11

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»  
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова» Российской академии наук (ИНЭОС РАН)  
119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, 28

E-mail: shatohin.stanislav95@yandex.ru

Получено 02.07.2021

Принята к печати 12.09.2021

**Цель.** На основе результатов прогноза *in silico* получить и охарактеризовать ряд производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она, а также изучить их антиоксидантную активность.

**Материалы и методы.** Синтез целевых соединений осуществляли конденсацией замещенных 3-формилхромонов и 3-ацетилкумаринов в условиях кислотного катализа. ЯМР<sup>1</sup>H спектры регистрировали на приборе Bruker Avance-400 (400 МГц) и Bruker Avance-300 (300 МГц) в растворах в дейтерированном хлороформе (CDCl<sub>3</sub>) или дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO-d<sub>6</sub>). Масс-спектры (ESI) были получены на масс-спектрометре Finnigan LCQ Advantage (США). Температуры плавления соединений определяли на приборе ПТП (М). Квантово-химические расчеты проводили на основе теории функционала плотности с помощью программы Gaussian 09 методом B3LYP/6-311G (d,p), а также с помощью онлайн-сервиса Way2Drug PASS Online. Антирадикальная активность соединений изучена методом DPPH-теста, а хелатирующие свойства оценены о-фенантролиновым методом.

**Результаты.** Получено и охарактеризовано 15 производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она. Расчеты на основе теории функционала плотности показали, что высшая занятая молекулярная орбиталь, проявляющая электронодонорные свойства, локализована на пропеноновом фрагменте, что подтверждает вероятность проявления антирадикальных свойств. По данным прогноза вероятного спектра биологической активности, полученные соединения с большей вероятностью могут проявлять прямую антиоксидантную активность. По результатам проведенного *in vitro* изучения антиоксидантной активности установлено, что соединения 1-15 проявляют наибольшую активность в отношении DPPH-радикала, что подтверждает полученные прогностические данные.

**Заключение.** Таким образом, на основании данных *in silico* прогноза получено и охарактеризовано 15 производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она, для которых методом *in vitro* изучена антиоксидантная активность. Установлено, что соединения 1-15 в значительной степени проявляют антирадикальную активность.

**Ключевые слова:** 3-формилхромон; 3-ацетилкумарин; халконы; DFT расчеты; антиоксидантная активность

**Список сокращений:** DFT – теория функционала плотности; ТГФ – тетрагидрофуран; ДМФА – диметилформамид; ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь; НСМО – низшая свободная молекулярная орбиталь; ПОЛ – перекисное окисление липидов; ТБК-АП – активные продукты, взаимодействующие с 2-тиобрабитуровой кислотой; АФК – активные формы кислорода.

**Для цитирования:** С.С. Шатохин, В.А. Тускаев, С.Ч. Гагиева, Д.И. Поздняков, Э.Т. Оганесян. Синтез и антиоксидантная активность производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она. *Фармация и фармакология*. 2021;9(5):367-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-367-376

© С.С. Шатохин, В.А. Тускаев, С.Ч. Гагиева, Д.И. Поздняков, Э.Т. Оганесян, 2021

**For citation:** S.S. Shatohin, V.A. Tuskaev, S.Ch. Gagieva, D.I. Pozdnyakov, E.T. Oganesyanyan. Synthesis and antioxidant activity of (E)-3-(3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)acryloyl)-2H-chromen-2-one derivatives. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):367-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-367-376

# SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF (*E*)-3-(3-(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)acryloyl)-2*H*-chromen-2-one derivatives

S.S. Shatokhin<sup>1</sup>, V.A. Tuskaev<sup>2,3</sup>, S.Ch. Gagieva<sup>2</sup>, D.I. Pozdnyakov<sup>1</sup>, E.T. Oganessian<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Bldg. 3, 1, Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991

<sup>3</sup> Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, 28, Vavilov St., Moscow, Russia, 119991

E-mail: shatokhin.stanislav95@yandex.ru

Received 2 July 2021

Accepted 12 Sep 2021

**The aim** is based on the results of the *in silico* prediction, to obtain and characterize a number of (*E*)-3-(3-(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)acryloyl)-2*H*-chromen-2-one derivatives, and also to study their antioxidant activity.

**Materials and methods.** The synthesis of the target compounds was carried out by condensation of substituted 3-formylchromones and 3-acetylcoumarins under the acid catalysis conditions. <sup>1</sup>HNMR spectra were recorded on the instruments of Bruker Avance-400 (400 MHz) and Bruker Avance-300 (300 MHz) in the solutions of CDCl<sub>3</sub> or DMSO-*d*<sub>6</sub>. Mass spectra (ESI) were obtained on a Finnigan LCQ Advantage mass spectrometer (USA). The melting points of the compounds were determined on a PTP (M) instrument. Quantum-chemical calculations were carried out on the basis of a density functional theory using the Gaussian 09 program using the B3LYP/6-311G (d, p) method, as well as using the Way2Drug (PASS Online) online service. The antiradical activity of the compounds was studied by the DPPH test, and the chelating properties were assessed by the *o*-phenanthroline method.

**Results.** 15 derivatives of (*E*)-3-(3-(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)acryloyl)-2*H*-chromen-2-one have been obtained and characterized. The calculations based on the density functional theory showed that the highest occupied molecular orbital exhibiting electron-donating properties is localized on the propenone fragment, which confirms the likelihood of the manifestation of antiradical properties. According to the prediction of the probable spectrum of the biological activity, the obtained compounds are more likely to exhibit their direct antioxidant activity. According to the results of the *in vitro* study of the antioxidant activity, it was found out that compounds **1-15** are the most active in relation to the DPPH radical, which confirms the obtained prognostic data.

**Conclusion.** Thus, based on the *in silico* prediction data, 15 derivatives of (*E*)-3-(3-(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)acryloyl)-2*H*-chromen-2-one have been obtained and characterized, for which the method antioxidant activity has been studied *in vitro*. It was found out that compounds **1-15** exhibit the antiradical activity to a large extent.

**Keywords:** 3-formylchromone; 3-acetylcoumarin; chalcones; DFT calculations; antioxidant activity

**Abbreviations:** DFT – density functional theory; THF – tetrahydrofuran; DMF – dimethylformamide; HOMO – highest occupied molecular orbital; LUMO – lowest unoccupied molecular orbital; LPO – lipid peroxidation; TBA-AP – active products interacting with 2-thiobarbituric acid; ROS – reactive oxygen species.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время однозначно установлена взаимосвязь между уровнем свободных радикалов в организме и развитием ряда патологий [1, 2], в том числе и злокачественных новообразований [3], что может быть связано с нарушением репликации ДНК, а также нормального функционирования мембранных рецепторов, ионных каналов и фосфолипидов мембран [4].

Флавоноиды – обширный класс природных полифенольных соединений, обладающих широким спектром биологической активности (в том числе и антиоксидантной) и низкой токсичностью [5–11]. За счет антиоксидантных свойств реализуются основные виды активности флавоноидов [12–15]. К флавонои-

дам относятся и халконы – соединения с раскрытым пирановым циклом, в которых два ароматических кольца А и В соединены α,β-ненасыщенным пропеноновым фрагментом, проявляющие в частности антиметотическую активность [16]. Одним из возможных механизмов проявления антирадикальной активности халконов является взаимодействие виниленовой группы пропенонового фрагмента с активными формами кислорода, протекающее благодаря переносу электронов по цепи сопряжения. С этой точки зрения перспективным направлением является изучение влияния замены одного или обоих из ароматических колец халконов на гетероциклические соединения.

В работе [17] конденсацией 3-ацетилкумарина и замещенных бензальдегидов в бутаноле в при-

сутствии уксусной кислоты и пиперидина синтезированы аналоги халкона, в которых одно из колец замещено остатком 2Н-хромен-2-она. Полученные соединения проявили пролонгированную антиоксидантную активность на системах перекисного окисления олеиновой кислоты и липидов гомогената печени.

**ЦЕЛЬ.** Синтез и *in vitro* изучение антиоксидантных свойств аналогов халконов, в которых одно из колец замещено остатком бенз-γ-пирона, а второе – остатком бенз-α-пирона.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Синтез и определение

### физико-химических характеристик

Синтез целевых соединений осуществляли конденсацией замещенных 3-формилхромонов и 3-ацетилкумаринов в условиях кислотного катализа. ЯМР <sup>1</sup>H спектры регистрировали на приборе Bruker Avance-400 (400 МГц) в растворах в CDCl<sub>3</sub> или DMSO-d<sub>6</sub>. Масс-спектры при атмосферном давлении с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI) были получены при полном сканировании положительных и отрицательных ионов на динамическом тандемном масс-спектрометре Finnigan LCQ Advantage (США), оснащенный масс анализатором с ионной ловушкой MS Surveyor, автосемплером Surveyor, генератором азота Schmidlin-Lab (Германия) и системой сбора и анализа информации X Calibur (version 1.3, Finnigan) на компьютере. Температура капилляра 150°C, напряжение поля между иглой и противозлектродом 4,5 кВ. Образцы вводили в источник ионов растворенными в ацетонитриле с помощью шприца через инжектор Reodyne 5 mL, при скорости потока газа-носителя – 50 мл/мин. Температуры плавления соединений определяли в запаянных с одного конца стеклянных капиллярах с помощью прибора ПТП (М)<sup>1</sup>.

**Общая методика получения производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она (1-15).**

Смесь 0,01 моль замещенного 3-формилхромона и 0,01 моль соответствующего 3-ацетилкумарина в 10 мл ледяной АсОН кипятили в течение 30 мин в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты. Полученный после охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ТГФ-ДМФА (7:3).

**(E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (1)**

Выход – 56%. Тпл 267–268°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82–7.75 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.38, 162.11, 161.83, 161.68,

161.25, 160.82, 156.51, 155.04, 152.14, 138.76, 136.64, 136.27, 131.19, 127.54, 126.66, 126.42, 123.23, 119.41, 118.98, 117.23, 113.21, 110.38. Данные элементного анализа (%) для C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (344.32): Вычислено: С, 73.3; Н, 3.5; О, 23.2. Найдено: С, 73.21; Н, 3.53; О, 23.26. ESI-MS (m/z) 344 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-6-метил-8-нитро-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (2)**

Выход – 55%. Тпл 254–256°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.24–8.20 (m, 1H), 8.16–8.11 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88–7.82 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60–7.52 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 187.40, 175.20, 161.70, 155.01, 145.84, 144.74, 137.30, 135.55, 134.67, 129.33, 126.53, 126.26, 125.51, 123.56, 120.17, 118.38, 19.87. Данные элементного анализа (%) для C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>O<sub>7</sub> (403.34): Вычислено: С, 65.5; Н, 3.2; N, 3.5; О, 27.8. Найдено: С, 65.63; Н, 3.42; N, 3.39; О, 27.56. ESI-MS (m/z) 403 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-6-бром-8-метил-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (3)**

Выход – 54%. Тпл 264–266°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 16.8, 9.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61–7.50 (m, 2H), 2.39 (s, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 188.18, 175.64, 162.03, 158.30, 155.46, 152.38, 146.41, 137.40, 135.10, 130.25, 128.44, 126.69, 126.54, 125.96, 124.01, 120.28, 119.03, 118.88, 116.39, 15.13. Данные элементного анализа (%) для C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>5</sub> (437.24): Вычислено: С, 60.4; Н, 3; Br, 18.3; О, 18.3. Найдено: С, 60.29; Н, 3.12; Br, 18.45; О, 18.14. ESI-MS (m/z) 437 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-6-хлор-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (4)**

Выход – 59%. Тпл 231–233°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.18–8.13 (m, 1H), 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89–7.83 (m, 1H), 7.80–7.71 (m, 2H), 7.60–7.52 (m, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 187.64, 175.20, 161.63, 157.90, 155.01, 153.11, 145.71, 136.93, 134.65, 133.55, 129.22, 128.55, 126.68, 126.39, 126.25, 125.50, 123.57, 119.77, 118.58, 118.42, 118.25. Данные элементного анализа (%) для C<sub>21</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>5</sub> (378.76): Вычислено: С, 66.6; Н, 2.9; Cl, 9.4; О, 21.1. Найдено: С, 66.57; Н, 3.07; Cl, 9.52; О, 20.84. ESI-MS (m/z) 378 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-3-(3-(6-метил-4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (5)**

Выход – 52%. Тпл 235–237°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85 (s, 1H), 8.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04–8.00 (m, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (358.34): Вычислено: С, 73.7; Н, 3.9; О, 22.3. Найдено: С, 73.67; Н, 3.87; О, 22.46. ESI-MS (m/z) 358 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-6-метил-3-(3-(6-метил-4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-8-нитро-2H-хромен-2-он (6)**

<sup>1</sup> Государственная фармакопея Российской Федерации, 14 изд. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmasoreia.php> (дата обращения: 16.05.2020)

Выход – 54%. Тпл 248–251°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.53 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{O}_7$  (417.37): Вычислено: С, 66.2; Н, 3.6; N, 3.4; O, 26.8. Найдено: С, 66.15; Н, 3.57; N, 3.48; O, 26.8. ESI-MS (m/z) 417 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-6-бром-8-метил-3-(3-(6-метил-4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (7)**

Выход – 57%. Тпл 256–258°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 8.60–8.43 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.81–7.59 (m, 4H), 7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.27, 161.84, 161.40, 160.96, 150.65, 139.80, 138.86, 137.98, 137.35, 130.36, 129.02, 125.23, 119.42, 118.42, 115.62, 112.79, 109.97, 20.55, 14.26. Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{BrO}_5$  (451.27): Вычислено: С, 61.2; Н, 3.4; Br, 17.7; O, 17.7. Найдено: С, 61.15; Н, 3.38; Br, 17.58; O, 17.89. ESI-MS (m/z) 451 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-6-хлор-3-(3-(6-метил-4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (8)**

Выход – 54%. Тпл 236–238°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.51 (d,  $J = 19.6$  Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.82–7.63 (m, 4H), 7.52 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 2.52 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClO}_5$  (392.79): Вычислено: С, 67.3; Н, 3.3; Cl, 9; O, 20.4. Найдено: С, 67.23; Н, 3.35; Cl, 8.89; O, 20.53. ESI-MS (m/z) 392 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-3-(3-(6-метил-8-нитро-4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (9)**

Выход – 56%. Тпл 261–263°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.83 (s, 1H), 8.55 (d,  $J = 14.7$  Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84–7.67 (m, 3H), 7.55–7.44 (m, 2H), 2.61 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.55, 176.52, 161.56, 161.13, 160.70, 160.09, 155.07, 151.63, 138.58, 137.57, 136.55, 136.33, 132.42, 132.04, 127.97, 126.42, 124.98, 123.64, 120.27, 118.55, 117.21, 115.93, 113.10, 20.91. Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{NO}_7$  (403.34): Вычислено: С, 65.5; Н, 3.2; N, 3.5; O, 27.8. Найдено: С, 65.44; Н, 3.27; N, 3.24; O, 28.05. ESI-MS (m/z) 403 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-6-метил-3-(3-(6-метил-8-нитро-4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-8-нитро-2H-хромен-2-он (10)**

Выход – 56%. Тпл 213–216°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_9$  (462.37): Вычислено: С, 59.7; Н, 3.1; N, 6.1; O, 31.1. Найдено: С, 59.63; Н, 3.12; N, 6.18; O, 31.07. ESI-MS (m/z) 462 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-6-бром-8-метил-3-(3-(6-метил-8-нитро-4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (11)**

Выход – 49%. Тпл 275–276°C (с разложением).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrNO}_7$  (496.26): Вычислено: С, 55.7; Н, 2.8; Br, 16.1; N, 2.8; O, 22.6. Найдено: С, 55.68; Н, 2.77; Br, 16.21; N, 2.83; O, 22.51. ESI-MS (m/z) 496 [M + H]<sup>+</sup>

1H), 7.75 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrNO}_7$  (496.26): Вычислено: С, 55.7; Н, 2.8; Br, 16.1; N, 2.8; O, 22.6. Найдено: С, 55.68; Н, 2.77; Br, 16.21; N, 2.83; O, 22.51. ESI-MS (m/z) 496 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-6-хлор-3-(3-(6-метил-8-нитро-4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-он (12)**

Выход – 47%. Тпл 283–284°C (с разложением).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 14.3$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 2.62 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClNO}_7$  (437.79): Вычислено: С, 60.4; Н, 2.8; Cl, 8.1; N, 3.2; O, 25.6. Найдено: С, 60.42; Н, 2.74; Cl, 8.15; N, 3.13; O, 25.56. ESI-MS (m/z) 437 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-3-(3-(6-метил-8-нитро-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-4-оксо-4H-хромен-7-ил ацетат (13)**

Выход – 51%. Тпл 284–286°C (с разложением).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{NO}_9$  (461.38): Вычислено: С, 62.5; Н, 3.3; N, 3; O, 31.2. Найдено: С, 62.52; Н, 2.93; N, 3.11; O, 31.44. ESI-MS (m/z) 461 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-3-(3-(6-бром-8-метил-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-4-оксо-4H-хромен-7-ил ацетат (14)**

Выход – 52%. Тпл 243–246°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.39 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{BrO}_7$  (495.28): Вычислено: С, 58.2; Н, 3.1; Br, 16.1; O, 22.6. Найдено: С, 58.13; Н, 3.12; Br, 16.18; O, 22.57. ESI-MS (m/z) 495 [M + H]<sup>+</sup>

**(E)-3-(3-(6-хлор-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-4-оксо-4H-хромен-7-ил ацетат (15)**

Выход – 53%. Тпл 251–252°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.80 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.9, 2.6$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.88 (s, 3H). Данные элементного анализа (%) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{ClO}_7$  (436.79): Вычислено: С, 63.2; Н, 3; Cl, 8.1; O, 25.6. Найдено: С, 63.15; Н, 3.06; Cl, 7.96; O, 25.83. ESI-MS (m/z) 436 [M + H]<sup>+</sup>

**In vitro изучение антиоксидантной активности**

Исследование антирадикальных свойств соединений **1-15** проведено методом DPPH-теста [18]. В ходе анализа к 0,05 мл метанольного 0,4 мМ раствора DPPH (Sigma-Aldrich) добавляли 0,1 мл раствора изучаемого соединения в ДМСО в концентрациях 1000 мкг/мл; 500 мкг/мл; 250 мкг/мл; 125 мкг/мл и 62,5 мкг/мл. Полученные растворы инкубировали при ком-

натной температуре 30 мин. По истечение указанно-го временного промежутка производили спектрофотометрическое детектирование при длине волны 518 нм против чистого метанола. Оптическую плотность раствора DPPH в метаноле принимали за положительный контроль ( $A_0$ ). В качестве вещества сравнения использовали Trolox в аналогичных концентрациях. Процент ингибирования образования DPPH радикала рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ инг.} = \frac{A_x}{A_0} \times 100,$$

где:  $A_x$  – оптическая плотность пробы образца экстракта;  $A_0$  – оптическая плотность пробы положительного контроля.

$IC_{50}$  рассчитывали исходя из зависимости концентрация-ингибирующая способность методом пробит-анализа.

Исследование хелатирующих свойств соединений **1-15** проведено о-фенантролиновым методом [19]. Инкубационная среда состояла из 1 мл 0,05% метанольного раствора о-фенантролина, 2 мл железа (II) хлорида (200 мкМ) и 2 мл различных концентраций изучаемых веществ. Полученную смесь инкубировали 10 мин. при комнатной температуре. Оптическую плотность образцов измеряли при 510 нм. Положительным контролем выступала среда инкубации без добавления изучаемых веществ. Процент ингибиции рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ инг.} = \frac{B_x}{B_0} \times 100,$$

где:  $B_x$  – оптическая плотность пробы образца;  $B_0$  – оптическая плотность пробы положительного контроля.

При изучении  $Fe^{2+}$ -аскорбат индуцированного ПОЛ инкубационная среда состояла из 100 мМ трис HCl буфера с рН 7,4; 0,5 мМ аскорбата, 12 мкМ сульфата железа (II) и 100 мкл гомогената головного мозга крыс. Реакцию проводили 45 мин на водяной бане при 37°C. Для определения интенсивности ПОЛ в нулевое время и через 60 минут инкубации отбирали по 0,5 мл суспензии, смешивали на холоде с 1 мл 30% раствора трихлоруксусной кислоты. Полученную смесь центрифугировали при 3 тыс. об./мин 15 минут. К надосадочной жидкости добавляли 0,1 мл 5 М раствора HCl и 1 мл 0,6% раствора тиобарбитуровой кислоты и нагревали на водяной бане 15 минут при 100°C. Количество ТБК-АП рассчитывали, используя коэффициент молярной экстинкции малонового диальдегида  $-1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  [20].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Производные (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она получают конденсацией 3-формилхромена с 3-ацетилкумарином в спирте с использованием в качестве катализатора органиче-

ских оснований – N,N-диметиламинопиридина [21] или пиперидина [22]. Для этой реакции в различных условиях изучены каталитические свойства кислот Льюиса [23, 24]. Однако, на наш взгляд, данный синтетический подход не может быть применен при введении во взаимодействие 3-формилхромена ввиду высокой реакционной способности положения C(2): в присутствии даже слабых нуклеофилов происходит раскрытие пиринового цикла с формированием замещенных фенолов.

Производные (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она **1-15** синтезировали кипячением эквимольных количеств соответствующих замещенных 3-формилхромонов и 3-ацетилкумаринов в ледяной уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты (схема 1).

$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$  (**1**);  $R^1 = R^2 = R^3 = H$ ,  $R^4 = NO_2$ ,  $R^5 = Me$  (**2**);  $R^1 = R^2 = R^3 = H$ ,  $R^4 = Me$ ,  $R^5 = Br$  (**3**);  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = Cl$  (**4**);  $R^1 = Me$ ;  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$  (**5**);  $R^1 = R^5 = Me$ ,  $R^2 = R^3 = H$ ,  $R^4 = NO_2$  (**6**);  $R^1 = R^4 = Me$ ,  $R^2 = R^3 = H$ ,  $R^5 = Br$  (**7**);  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = Cl$  (**8**);  $R^1 = Me$ ;  $R^3 = NO_2$ ,  $R^2 = R^4 = R^5 = H$  (**9**);  $R^1 = R^5 = Me$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = NO_2$ , (**10**);  $R^1 = R^4 = Me$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = NO_2$ ,  $R^5 = Br$  (**11**);  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = R^4 = H$ ,  $R^3 = NO_2$ ,  $R^5 = Cl$  (**12**);  $R^1 = R^3 = H$ ,  $R^2 = OAc$ ,  $R^4 = NO_2$ ,  $R^5 = Me$  (**13**);  $R^1 = R^3 = H$ ,  $R^2 = OAc$ ,  $R^4 = Me$ ,  $R^5 = Br$  (**14**);  $R^1 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^2 = OAc$ ,  $R^5 = Cl$  (**15**)

Сведения о некоторых физико-химических параметрах соединений **1-15** представлены в таблице 1.

В настоящее время для прогнозирования реакционной способности соединений активно применяют квантово-химические методы расчетов, одним из наиболее перспективных из которых является расчет на основе теории функционала плотности (DFT), позволяющий проанализировать распределение граничных молекулярных орбиталей в молекуле. С точки зрения поиска новых антиоксидантных средств применение данного метода является оправданным ввиду того, что гидроксильный радикал, проявляющий электрофильные свойства [25], будет взаимодействовать прежде всего с высшей занятой молекулярной орбиталью.

Оценка распределения граничных молекулярных орбиталей соединений **1-15** проведена на основе анализа структуры граничных орбиталей. Все необходимые расчеты проведены с помощью программы Gaussian 09 на основе теории функционала плотности (DFT) с использованием базисного набора B3LYP/6-311 G(d, p) [26].

Параметры распределения электронной плотности (участки молекулы, на которых сконцентрированы высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО) и низшая свободная молекулярная орбиталь (НСМО)) для соединения **1** приведены на рисунке 1. Для расчетов в качестве растворителя была выбрана вода, поскольку все биологические процессы протекают в водной среде организма.

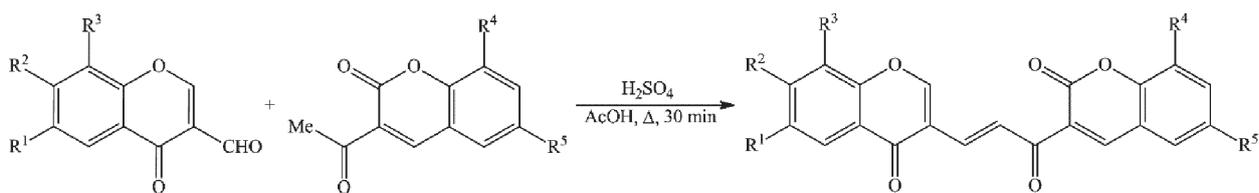


Схема 1 – Синтез производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она

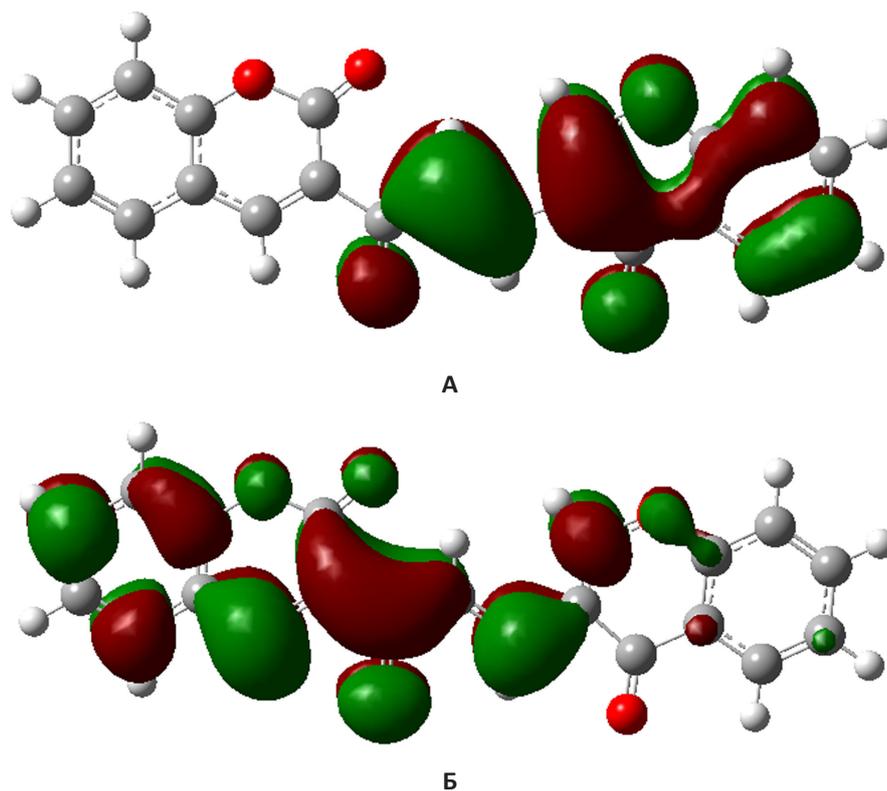


Рисунок 1 – Распределение граничных орбиталей в соединении 1

Примечание: А – высшая занятая молекулярная орбиталь; Б – низшая свободная молекулярная орбиталь

Таблица 1 – Физико-химические характеристики производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она

Соединение	Выход, %	Т.пл (ТГФ:ДМФА)	Мол. масса*	Брутто-формула**
1	56	267–268 (лит. 270–272 [21])	344	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>
2	55	257–259	403	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> O <sub>7</sub>
3	54	258–260	437	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>5</sub>
4	59	231–233	378	C <sub>21</sub> H <sub>11</sub> ClO <sub>5</sub>
5	52	235–237	358	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>
6	54	248–251	417	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> O <sub>7</sub>
7	57	256–258	451	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>5</sub>
8	54	236–238	392	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> ClO <sub>5</sub>
9	56	261–263	403	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>7</sub>
10	56	213–216	462	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>
11	49	275–276 (разл)	496	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>7</sub>
12	47	283–284 (разл)	437	C <sub>22</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>7</sub>
13	51	284–286 (разл)	461	C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>9</sub>
14	52	243–245	495	C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>7</sub>
15	53	247–249	436	C <sub>23</sub> H <sub>13</sub> ClO <sub>7</sub>

Примечание: \* – по данным масс-спектропии (полученные значения соответствуют расчетным); \*\* – данные элементного анализа соответствуют расчетным значениям

Таблица 2 – Прогноз антиоксидантной активности производных 1-15

Соединение	Вид активности	
	Непрямая антиоксидантная	Прямая антиоксидантная
1	0,372	0,426
2	0,259	0,271
3	0,326	0,397
4	0,278	0,286
5	0,330	0,418
6	0,265	0,280
7	0,327	0,398
8	0,274	0,293
9	0,259	0,271
10	0,259	0,268
11	0,255	0,245
12	0,215	0,202
13	0,395	0,574
14	0,377	0,567
15	0,310	0,455

Таблица 3 – Антирадикальная активность соединений 1-15

Соединение	IC <sub>50</sub> , ммоль/мл	Соединение	IC <sub>50</sub> , ммоль/мл	Соединение	IC <sub>50</sub> , ммоль/мл
1	1,22±0,002	6	2,49±0,002	11	1,28±0,003
2	3,29±0,001	7	2,46±0,001	12	2,3±0,001
3	1,24±0,001	8	1,21±0,002	13	1,23±0,001
4	3,2±0,001	9	2,34±0,003	14	2,39±0,001
5	2,39±0,002	10	1,45±0,003	15	1,31±0,001
<b>Trolox</b>					0,15±0,002

Таблица 4 – Хелатирующие свойства соединений 1-15

Соединение	IC <sub>50</sub> , ммоль/мл	Соединение	IC <sub>50</sub> , ммоль/мл	Соединение	IC <sub>50</sub> , ммоль/мл
1	2,9±0,161	6	3,03±0,183	11	3,05±0,069
2	2,11±0,224	7	3,15±0,089	12	3,36±0,128
3	2,47±0,235	8	3,55±0,26	13	3,64±0,185
4	2,86±0,13	9	2,73±0,168	14	3,16±0,13
5	3,58±0,202	10	3,26±0,098	15	4,98±0,097
<b>ЭДТА</b>					1,52±0,014

Таблица 5 – Значения IC<sub>50</sub> (ммоль/мл), характеризующие способность исследуемых соединений влиять на Fe<sup>2+</sup>-аскорбат индуцированное ПОЛ

Соединение	IC <sub>50</sub> , ммоль/мл	Соединение	IC <sub>50</sub> , ммоль/мл	Соединение	IC <sub>50</sub> , ммоль/мл
1	9,88±0,197	6	7,16±0,145	11	9,6±0,058
2	8,73±0,183	7	7,76±0,137	12	7,34±0,158
3	9,84±0,07	8	7,32±0,199	13	7,03±0,091
4	8,27±0,047	9	9,8±0,125	14	8,19±0,122
5	8,8±0,091	10	9,78±0,101	15	9,42±0,073
<b>Trolox</b>					2,3±0,003

Как видно из рисунка 1, высшая занятая молекулярная орбиталь сконцентрирована главным образом на фрагменте бенз- $\gamma$ -пирона и пропеноновом фрагменте. Соединения **2-15** имеют аналогичные параметры распределения граничных орбиталей.

Помимо этого, *in silico* нами проведен расчет вероятного спектра фармакологической активности с помощью онлайн-сервиса PASS Online [27]. Из полученного массива данных нами отобраны только те виды активности, которые характеризуют антиоксидантные свойства молекул. Полученные значения приведены в таблице 2.

Как видно из табл. 2, производные **1-15** в большей степени могут проявлять прямую антиоксидантную активность. Наибольшей вероятностью проявления данного вида активности ( $P_a > 0,5$ ) характеризуются соединения **13** и **14**, содержащие в структуре ацетоксигруппы.

Исследование антирадикальных свойств соединений **1-15** проведено методом DPPH-теста. Полученные данные представлены в таблице 3.

Основываясь на данных таблицы 3 можно предположить, что наиболее высокой антирадикальной активностью обладают соединения **1, 3, 11, 13** и **15**. Учитывая особенность проведения DPPH – теста также можно предполагать наличие у исследуемых веществ водород-акцепторных свойств.

Данные о хелатирующих свойствах соединений **1-15** представлены в таблице 4.

Наиболее выраженными хелатирующими свойствами в отношении  $Fe^{2+}$  обладают соединения **1-4**, что особенно важно в процессах перекисного окисления липидов, индуцируемое ионами двухвалентных металлов.

Значения  $IC_{50}$  (ммоль/мл), характеризующие способность исследуемых соединений влиять на  $Fe^{2+}$ -аскорбат индуцированное ПОЛ, представлены в таблице 5.

Учитывая высокую патологическую роль  $Fe^{2+}$  – зависимых окислительных процессов в органах с высокой метаболической активностью, например, головного мозга, подавление ПОЛ на фоне изучаемых веществ, преимущественно **12** и **13** может играть существенную роль в выживаемости нейронов и клеток глии при поражении головного мозга различной этиологии.

Окислительный стресс представляет собой практически универсальный патофизиологический процесс, который играет роль в развитии и прогрессировании целого ряда заболеваний, начиная от атеросклеротического поражения интимы сосудов и заканчивая хронической обструктивной болезнью легких [28]. Современные представления об окислительном стрессе базируются на двух основных постулатах: повреждение макромолекул опосредуется активными формами кислорода (АФК) или возникает в результате нарушения двуэлектронных окислительно-восстановительных реакций тиоловых цепей. При этом считается, что преобладающим механизмом развития окислительного стресса является окисли-

тельная модификация структур клетки под влиянием АФК в присутствии следовых количеств ионов двухвалентных металлов, преимущественно  $Fe^{2+}$ , известного как перекисное окисление липидов (ПОЛ). АФК представляют собой небольшие молекулы, имеющие неспаренный электрон и легко диффундирующие через мембранный липидный бислой. АФК – очень лабильные структуры, которые спонтанно и без существенных затрат энергии могут подвергаться взаимными превращениям, что в большинстве случаев и определяет их патогенетическую значимость в развитии заболеваний, сопряженных с окислительным стрессом [29]. В настоящее время установлено, что АФК чаще имеют внутриклеточное происхождение и генерируются в процессах клеточного дыхания и метаболизма. В процессе клеточного дыхания в ходе последовательной передачи одиночных электронов в электронтранспортной цепи митохондрий, интермедиаты с нечетным числом электроном могут «выпадать» из цепи, образуя АФК. В тоже время большое количество ферментов (ксантиноксидаза, синтазы оксида азота, цитохромы, НАДФ-оксидазы) производят АФК в качестве побочного продукта метаболизма. Стоит учитывать, что АФК приобретают цитотоксические свойства только при превышении критической физиологической концентрации или дисфункции систем антиоксидантной защиты [30].

Естественная защита от АФК состоит из скэвнджеров АФК и антиоксидантных ферментов. Ферменты эндогенной антиоксидантной защиты представлены прежде всего тремя изоферментами супероксиддисмутазы, различающиеся субклеточным расположением и катализирующих реакцию дисмутации супероксида до кислорода и перекиси водорода. Каталаза также является важным защитным фактором от АФК и разлагает пероксид водорода до воды. Тиоредоксины, включающие несколько изоформ, позволяют восстанавливать окисленные белки за счет тиол-дисульфидного обмена цистеина. Глутатионпероксидазы восстанавливают гидропероксиды липидов до спиртов и перекись водорода до воды; глутатионсинтаза отвечает за синтез основного клеточного антиоксиданта глутатиона и, следовательно, также играет важную роль в детоксикации АФК. Скэвнджеры АФК имеют преимущественно экзогенное происхождение и представлены активными биомолекулами, такими как: токоферол, аскорбиновая кислота, каротиноиды, мочевиная кислота и полифенолы [31].

Основным вектором терапии окислительного стресса является применение веществ, обладающих прямой антиоксидантной активностью, как природного, так и синтетического происхождения. Так, González et al., 2015 было показано, что эффективным прямым антиоксидантом является прополис [32]. Mai W, et al., 2020 показано, что берберин – алкалоид изохинолинового ряда существенно уменьшает концентрацию внутриклеточного пероксида водорода за счет наличия радикал-связывающих свойств [33].

Наиболее известным синтетическим скэвенджером АФК является N-ацетилцистеин [34]. Также прямые антиоксидантные свойства были установлены и для некоторых производных хрома [35]. Однако, несмотря на наличие достаточно большого количества соединений с установленными антиоксидантными свойствами, расширение списка данных веществ, особенно за счет целенаправленного синтеза эффективных антиоксидантов является актуальной задачей современной медицинской химии, на что указывает Yang CS, et al., 2018. [36]. В этой связи было проведено исследование, посвященное синтезу и изучению антиоксидантных свойств производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она, которое показало, что анализируемые соединения демонстрируют высокий уровень антирадикальной активности, что подтверждалось данными, полученными в ходе проведения DPPH-теста. Также немало важно наличие у исследуемых соединений хелатирующих свойств в отношении Fe<sup>2+</sup>, что может играть критическую роль в терминации железо-индуциро-

ванного ПОЛ и также было подтверждено в ходе данной работы. Также анализ токсичности родственных соединений позволяет предполагать низкую системную токсичность анализируемых соединений [37] что с совокупности с высокой антиоксидантной активностью делает дальнейшее изучение данных веществ перспективным с позиции разработки лекарственного средства для длительной системной коррекции окислительного стресса.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы осуществлен синтез 15 производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она, структура которых подтверждена методами ядерного магнитного резонанса, элементного анализа, масс-спектрометрии. По данным *in silico* прогноза для изучаемых соединений наиболее характерна прямая антиоксидантная активность. При этом данные прогноза в целом согласуются с результатами *in vitro* изучения антиоксидантных свойств полученных соединений.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### ВКЛАД АВТОРОВ

С.С. Шатохин – поиск и анализ литературы, выполнение квантово-химических расчетов, синтез и установление структуры полученных соединений, написание текста рукописи; В.А. Тускаев – синтез и установление структуры полученных соединений; С.Ч. Гагиева – синтез и установление структуры полученных соединений; Д.И. Поздняков – проведение фармакологических исследований и интерпретация полученных данных; Э.Т. Оганесян – поиск и анализ литературы, интерпретация полученных результатов, написание текста рукописи.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чугунова Е.А., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Юсупова Л.М., Пудовик М.А., Синяшин О.Г. Бензофуросаны: синтез, свойства и биологическая активность // Известия Академии Наук: Серия химическая. – 2019. – Т. 11. – С. 887–910.
2. Olennikov D.N., Kashchenko N.I., Chirikova N.K. A Novel HPLC-Assisted Method for Investigation of the Fe<sup>2+</sup>-Chelating Activity of Flavonoids and Plant Extracts // Molecules. – 2014. – Vol. 19, No.11. – P. 18296–18316. DOI: 10.3390/molecules191118296.
3. Waris G., Ahsan H. Reactive oxygen species: Role in the development of cancer and various chronic conditions // J. Carcinog. – 2006. – Vol. 5. – P. 14–21. DOI: 10.1186/1477-3163-5-14.
4. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M. T. D., Mazur M., Telsler J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2007. – Vol. 39, No.1. – P. 44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
5. Ahmad A., Kaleem M., Ahmed Z., Shafiq H. Therapeutic potential of flavonoids and their mechanism of action against microbial and viral infections-A review // Food Research International. – 2015. – Vol. 77. – P. 221–235. DOI: /10.1016/j.foodres.2015.06.021.
6. de Araújo F.F., de Paulo Farias D., Neri-Numa I.A., Pastore G.M. Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential // Food Chemistry. – 2021. – Vol. 338. – 127535. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127535.
7. Шатохин С.С., Тускаев В.А., Гагиева С.Ч., Оганесян Э.Т. Синтез гетероциклических аналогов изофлавоноидов и гомоизофлавоноидов на основе 3-формилхромона // Известия Академии Наук: Серия химическая. – 2021. – Т. 6. – С. 1011–1045.
8. Lichota A., Gwozdziński L., Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency // Eur J Med Chem. – 2019. – Vol. 176. – P. 68–91. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.075.
9. Loh Y. C., Chan S.Y., Tew W.Y., Oo C.W., Yam M.F. New flavonoid-based compound synthesis strategy for antihypertensive drug development // Life Sciences. – 2020. – Vol. 249. – Art. No. 117512. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117512.
10. Perez-Vizcaino F., Fraga C. G. Research trends in flavonoids and health // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2018. – Vol. 646. – P. 107–112. DOI: 10.1016/j.abb.2018.03.022.
11. Raffa D., Maggio B., Raimondi M.V., Plescia F., Dainone G. Recent discoveries of anticancer flavonoids // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 142. – P. 213–228. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.07.034.
12. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships // Journal of Nutritional Biochemistry. – 2002. – Vol. 13, No.10. – P. 572–584. DOI: 10.1016/S0955-2863(02)00208-5.

13. Mladěnka P., Zatloukalová L., Filipský T., Radomír Hrdina. Cardiovascular effects of flavonoids are not caused only by direct antioxidant activity // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2010. – Vol. 49, No.6. – P. 963–975. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.010.
14. Procházková D., Boušová I., Wilhelmová N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids // *Fitoterapia*. – 2011. – Vol. 82. – P. 513–523. DOI: 10.1016/j.fitote.2011.01.018.
15. Agati G., Azzarello E., Pollastri S., Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants: Location and functional significance // *Plant Science*. – 2012. – Vol. 196. – P. 67–76. DOI: 10.1016/j.plantsci.2012.07.014.
16. Самет А.В., Сильянова Е.А., Ушкарев В.И., Семенова М.Н., Семенов В.В. Синтез 3,4-диарил- и 3-арил-4-а-цилпирролов и изучение их антимитотической активности // *Известия Академии Наук: Серия химическая*. – 2018. – Т. 5. – С. 858–865.
17. Осипова В.П., Половинкина М.А., Телекова Л.Р., Великородов А.В., Степкина Н.Н., Берберова Н.Т. Синтез и антиоксидантная активность новых гидроксипроизводных халконов // *Известия Академии Наук: Серия химическая*. – 2020. – Т. 5. – С. 504–509.
18. Foti M.C. Use and Abuse of the DPPH• Radical // *J. Agric. Food Chem.* – 2015. – Vol. 63, No.40. – P. 8765–8776.59. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b03839.
19. Benzie I.F., Choi S.W. Antioxidants in food: Content, Measurement, Significance, Action, Cautions, Caveats, and Research Needs // *Adv. Food Nutr. Res.* – 2014. – Vol. 71. – P. 1–53. DOI: 10.1016/B978-0-12-800270-4.00001-8.
20. Soren S. Antioxidant Potential and Toxicity Study of the Cerium Oxide Nanoparticles Synthesized by Microwave-Mediated Synthesis // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2015. – Vol. 177, No.1. – P. 148–161. DOI: 10.1007/s12010-015-1734-8.
21. Mansour E., Nassar E.M., El-Farargy A.F., Abdelrazek F.M. An Eco-Friendly Synthesis of Some Novel Chromene-Based Heterocyclic Compounds of Biological Interest // *Russ. J. Bioorg. Chem.* – 2020. – Vol. 46, No.4. – P. 582–589.
22. Mourad A.K., Mohamed F.K., Essawy A.E.-N. I., Sayed S.M. A comprehensive synthesis and antimicrobial evaluation of some fused heterocycles based on coumarin moiety // *Arkivoc*. – 2018. – No.7. – P. 407–422. DOI: 10.24820/ark.5550190.p010.674.
23. Siddiqui Z.N. A convenient synthesis of coumarinyl chalcones using HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>: A green approach // *Arab. J. Chem.* – 2019. – Vol. 12, No.8. – P. 2788–2797. DOI: 10.1016/J.ARABJC.2015.06.013.
24. Siddiqui Z.N., Musthafa T.N.M. An efficient and novel synthesis of chromonyl chalcones using recyclable Zn(I-proline)<sub>2</sub> catalyst in water // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, No.31. – P. 4008–4013. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.05.118.
25. De Vleeschouwer F., Van Speybroeck V., Waroquier M., Geerlings P., De Proft F. Electrophilicity and nucleophilicity index for radicals // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, No.14. – P. 2720–2724. DOI: 10.1021/ol071038k.
26. Becke A.D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior // *Phys. Rev. A*. – 1988. – Vol. 38, No.6. – P. 3098–3100. DOI: 10.1103/PhysRevA.38.3098.
27. Филимонов Д.А., Дружиловский Д.С., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дмитриев А.В., Погодин П.В., Поройков В.В. Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. – 2018. – Т. 1, №1. – e00004. DOI: 10.18097/bmcr00004.
28. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
29. Forrester S.J., Kikuchi D.S., Hernandez M.S., Xu Q., Griendling K.K. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling // *Circ Res.* – 2018. – Vol. 122, No.6. – P. 877–902. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311401.
30. Al-Shehri S.S. Reactive oxygen and nitrogen species and innate immune response // *Biochimie*. – 2021. – Vol. 181. – P. 52–64. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.11.022.
31. Alkadi H. A Review on Free Radicals and Antioxidants. *Infect Disord Drug Targets*. 2020. – Vol. 20, No.1. – P. 16–26. DOI: 10.2174/1871526518666180628124323.
32. González M., Tereschuk M.L., Criado S. The activity of propolis in the scavenging of vitamin B<sub>2</sub>-photogenerated ROS // *Redox Rep.* – 2015. – Vol. 20, No.6. – P. 246–253. DOI: 10.1179/1351000215Y.0000000033.
33. Mai W., Xu Y., Xu J. Berberine Inhibits Nod-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3 Inflammasome Activation and Pyroptosis in Nonalcoholic Steatohepatitis via the ROS/TXNIP Axis // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 185. DOI: 10.3389/fphar.2020.00185.
34. Hosseini E., Ghasemzadeh M., Atashibarg M., Haghshenas M. ROS scavenger, N-acetyl-l-cysteine and NOX specific inhibitor, VAS2870 reduce platelets apoptosis while enhancing their viability during storage // *Transfusion*. – 2019. – Vol. 59, No.4. – P. 1333–1343. DOI: 10.1111/trf.15114.
35. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Руковицина В.М., Вселова О.Ф., Олохова Е.А., Оганесян Э.Т. Антирадикальные и хелатирующие свойства производных хромон-3-альдегида // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2019. – Т. 82, № 12. – С. 32–35. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-12-32-35.
36. Yang C.S., Ho C.T., Zhang J., Wan X., Zhang K., Lim J. Antioxidants: Differing Meanings in Food Science and Health Science // *J Agric Food Chem.* – 2018. – Vol. 66, No.12. – P. 3063–3068. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b05830.
37. Mohsin N.Ua., Irfan M., Hassan S.U., Saleem U. Current Strategies in Development of New Chromone Derivatives with Diversified Pharmacological Activities: A Review // *Pharm Chem J.* – 2020. – Vol. 1. – P. 17. DOI: 10.1007/s11094-020-02187-x.

## АВТОРЫ

**Шатохин Станислав Сергеевич** – аспирант кафедры органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7891-8338. E-mail: Shatohin.stanislaw95@yandex.ru

**Тускаев Владислав Алиханович** – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник химического факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; ведущий научный сотрудник ИНЭОС РАН. ORCID ID: 0000-0001-7182-462X. E-mail: tuskaev@yandex.ru

**Гагиева Светлана Черменовна** – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник химического факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный

университет имени М.В. Ломоносова». ORCID ID: 0000-0003-4654-9974. E-mail: sgagieva@yandex.ru

**Поздняков Дмитрий Игоревич** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0889-7855. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

**Оганесян Эдуард Тоникович** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2756-9382. E-mail: edwardov@mail.ru