

УДК 547.455.623'233.1:612.014.46

## ЗАВИСИМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ХАЛКОНОВ ОТ ИХ СТРОЕНИЯ

Степкина Н.Н., Великородов А.В.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Астрахань, e-mail: org@asu.edu.ru

Обзор посвящен рассмотрению зависимости биологической активности 1,3-дифенил-2-пропен-1-онов (халконов) от строения молекул. Выявлены фармакофорные группы, обуславливающие проявление анти-микробной, противогрибковой, противоопухолевой, антиоксидантной, цитотоксической, антипролиферативной, противовоспалительной, гипергликемической, гепатопротекторной и других видов активности. Наличие хлорхинолинового фрагмента обеспечивает проявление антималярийной и антиамебной активности. Халконы с электронодонорными заместителями (метокси-, гидрокси- и др. группами), а также содержащие один – два атома хлора или фтора показывают наибольшую противомикробную и противогрибковую активность. Основания Шиффа, полученные на основе халконов с гетероциклическим фрагментом, а также бор-содержащие халконы характеризуются высокой цитотоксичностью в отношении раковых клеток человека линий PC-3, MCF-7, KB, KB-VIN. 1,3-Дифенил-2-пропен-1-оны с оксатиолоновым циклом помимо цитотоксичности проявляют активность в отношении *Micobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv. Халконы, содержащие в бензольном кольце ацетамидную группу в положении 4, проявляют значительную антиинициптивную активность. Дигидроксопроизводные халконов с *ortho*- и *para*-расположением ОН групп проявляют высокую антиоксидантную активность. Положение двух гидроксильных групп в бензольном кольце В халкона является важным структурным фактором их антирадикальной активности. Вициально диоксигенированные халконы, а также халконы с цепью пропаноламина в *para*-положении показывают высокую антигипергликемическую активность, хлорсодержащие халконы – антипротозойную активность, а халконы с триазольным, пиррольным и бензотриазольным кольцами – антипаразитарную активность. Присутствие 1,4-диоксанового цикла в структуре приводит к появлению антигепатотоксической активности, которая усиливается наличием в положении 2 диоксанового цикла 2-гидроксиметильной группы.

**Ключевые слова:** халконы, биологическая активность, цитотоксичность, противоопухолевая, антиоксидантная, противомикробная, противовоспалительная, антидиабетическая активность

## DEPENDENCE OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF CHALCONES ON THEIR STRUCTURE

Stepkina N.N., Velikorodov A.V.

Astrakhan State University, Astrakhan, e-mail: org@asu.edu.ru

This review is devoted to the analysis of 1,3-diphenyl-2-propene-1-ones (chalcones) biological activity dependence on their molecular structure. Pharmacophores which determine antimicrobial, antifungal, antibacterial, anticancer, antioxidant, cytotoxic, antiproliferative, anti-inflammatory, hyperglycemic, hepatoprotective and other activities were found out. The presence of chloroquinolinic fragment provides antimalarial and antiamebic activities. Chalcones which have electron donating substituents (methoxy-, hydroxy- and others) or 1–2 chlorine or fluorine atoms show maximum antimicrobial and antifungal activity. Schiff's bases obtained from chalcones with heterocyclic fragment as well as boron-containing chalcones are characterized with high cytotoxic activity against human cancer cell lines PC-3, MCF-7, KB, KB-VIN. 1,3-Diphenyl-2-propene-1-ones with oxathioloone cycle besides cytotoxicity show activity against *Micobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv. Chalcones containing acetamide group in the position 4 of the benzene ring possess high antinociceptive activity. Dihydroxoderivatives of chalcones where OH groups are in the *ortho*- and *para*-position exhibit high antioxidant activity. The presence of two hydroxyl groups in the benzene ring B is an important factor of their antiradical activity. Both vicinal deoxygenated chalcones and chalcones with a propanolamine chain in the *para*-position show high antihyperglycemic activity, chlorine-containing chalcones possess antiparasitic activity, and chalcones with triazole, pyrrole and benzotriazole rings have antiparasitic activity. The presence of 1,4-dioxane cycle in the structure leads to appearance of antihepatotoxic activity that can be increased by 2-hydroxymethyl group in the position 2 of dioxane cycle.

**Keywords:** chalcones, biological activity, cytotoxicity, antitumor, antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, antidiabetic activity

Халконы представляют значительный интерес для химиков и биохимиков, что обусловлено несколькими факторами: легкостью их синтеза, высокой фармакологической активностью синтетических и природных халконов, а также возможностью использования в качестве ценных синтетических интермедиатов, например в синтезе различных гетероциклических соединений.

Соединения с халконовым фрагментом проявляют различные виды биологической

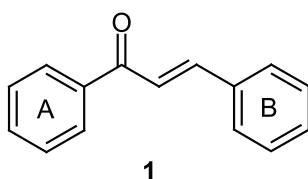
активности. Например, они проявляют значительную активность в отношении разнообразных опухолей и имеют хемопротекторные свойства. Это можно связать с их антиоксидантной активностью [32, 45, 48, 49]. Другими важными свойствами халконов являются способность ингибировать рост бактерий [46], а также проявление противогрибковой и антивирусной активности [13]. Кроме того, они обладают способностью укреплять капилляры и могут использоваться в качестве

противовоспалительных средств [20]. Помимо указанных видов активности выявлены противомаларийная [3, 11, 27, 28, 34], противораковая [1, 17, 40], ларвицидная [7], иммуномодулирующая [6], антигипергликемическая, антитуберкулезная [43], антипротозойная и антимиотическая активности [30], а также возможность применения их в качестве антибактериальных [9,18] и противогрибковых [5, 26] средств. Показано также ингибирующее действие на ферменты, особенно на альфа-амилазы млекопитающих [35], циклооксигеназы (ЦОГ) [52], моноаминоксидазы (МАО) [12], лейкотриен В<sub>4</sub> [14], тирозиназы [25], редуктазы альдозы [44] и др.

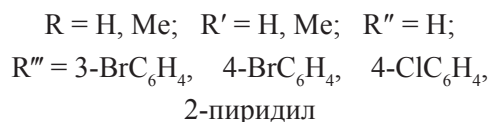
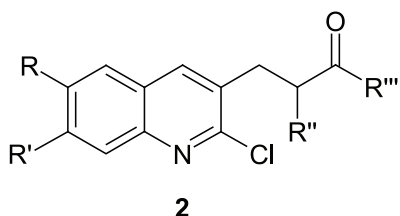
Высокая биологическая активность, проявляемая халконами, способствовала развитию исследований по взаимодействию этих соединений с различными биологическими мишенями.

### Основная часть

Халконы – это 1,3-дифенил-2-пропен-1-оны (**1**), в которых два ароматических ядра связаны тремя атомами углерода  $\alpha,\beta$ -ненасыщенной карбонильной системы.



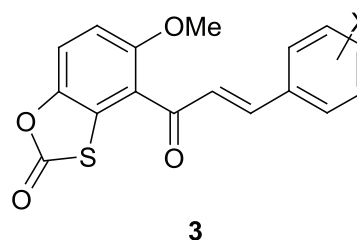
Халконы с хинолиновым фрагментом обладают значительной активностью в отношении ряда микроорганизмов (*E. Coli*, *Aspergillus niger*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus albus*, *Candida albicans*, *Rhodolorulla rubera* и др.) [4, 19]. Авторы статьи [3] конденсацией замещенных 2-хлор-3-формилхинолинов с различными ароматическими кетонами синтезировали ряд новых халконов, содержащих хлорхинолиновый фрагмент **2**, при этом найдено, что некоторые из них проявляют достаточно высокую антималярийную и антиамёбную активность.



S.K. Awasthi с сотрудниками [3] синтезировали несколько новых функционально замещенных халконов и исследовали их в качестве противомаларийных средств. Антималярийные свойства некоторых производных халконов зависят от их способности ингибировать у паразитов фермент цистеинпротеазу [11, 33, 38, 47]. Халконы, являясь  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными кетонами, имеют линейную или близкую к планарной структуру. Данная структура является стабильной в условиях действия цистеинпротеазы. Конформация халкона обеспечивает его легкий подход к активному центру фермента.

Соединения с электронодонорными заместителями, например метокси-, гидроксигруппами, показывают наибольшую противомикробную активность [23]. Халконы, содержащие один-два атома хлора или фтора, проявляют высокую противогрибковую и противомикробную активность.

Среди халконов **3**, содержащих фрагмент оксатиолона [39], найдены соединения, проявляющие цитотоксичность в отношении раковых клеток человека, а также в отношении *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Micobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv.



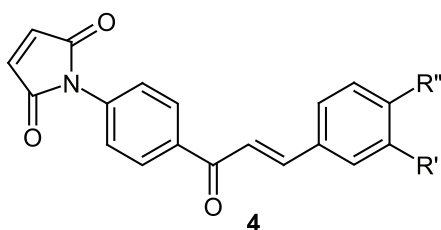
Авторы статьи [16] показали, что основания Манниха, полученные из халконов, проявляют цитотоксичность против линий P338 и L1210 клеток лейкемии мышей, а также некоторых линий раковых клеток человека. Основания Манниха халконов с гетероциклическим фрагментом исследованы на цитотоксическую активность в отношении четырех линий раковых клеток человека (PC-3, MCF-7, KB, KB-VIN), при этом производные с морфолиновым заместителем при C3 или C5 и с пиридиновым или фенильным ядрами при C2 проявляют высокую цитотоксическую активность.

К интересным свойствам халконов также относятся инициирование апоптоза раковых клеток [42], угнетение их митохондриального дыхания. Авторами статьи [36] отмечено, что халконы с меньшим количеством гидроксильных групп в кольцах А и В являются более эффективными в этом отношении по сравнению с халконами, содержащими больше гидроксильных групп. Такую

разницу в активности объясняют кислотностью фенольных ОН-групп. Одним из широко известных механизмов, согласно которому халконы проявляют цитотоксическую активность, является взаимодействие халконов в фазе митоза. Nam N.H. с соавторами [36] изучили активность производных 2',5'-дигидроксиалконов и обнаружили, что большинство халконов проявляют цитотоксическую активность против различных линий опухолевых клеток (В16 меланома мышей, НСТ 116 опухоль толстой кишки человека, А31 эпидермоидная карцинома) и др.

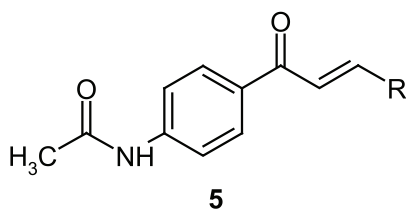
G. Achanta с сотрудниками [1] исследовали ряд халконов, содержащих бор, в качестве противораковых средств и выяснили механизм их действия.

Синтезированы халконы, проявляющие цитостатическую активность [15].



- R' = R'' = H (а), R' = H, R'' = Cl (б),  
 R' = H, R'' = Me (в), R' = R'' = OMe (г),  
 R' = H, R'' = NO<sub>2</sub> (д), R' = H,  
 R'' = CO<sub>2</sub>H (е)

Авторами статьи [21, 37] получен ряд халконов, содержащих в бензольном кольце ацетамидную группу в положении 4, среди которых найдены соединения, проявляющие значительную антипролиферативную активность (в 2 раза больше по сравнению с ацетилсалициловой кислотой и ацетаминофеном).



- R = Ph, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-тиенил, 2-фурил

Дигидроксопроизводные халконов проявляют антиоксидантную активность, которая зависит от структуры соединения [8]. Механизм антиоксидантной активности халконов обсуждается в работе [10]. При

взаимодействии молекулы халкона с радикалом образуется феноксидный радикал, при этом *орто*- и *пара*-дигидроксилированные системы бензольного кольца являются системами с делокализованными электронами, а поэтому образующиеся из них феноксидные радикалы легко переходят в стабильные семихиноновые радикалы, которые далее превращаются в хиноны. *Мета*-дигидроксилированная система бензольного кольца менее эффективна для делокализации электронов, вследствие чего феноксидные радикалы не способны вступать в дальнейшие превращения. Установлено, что халконы с *орто*- (т.е. 2',3'- и 3',4'-) и *пара*- (т.е. 2',5'-) заместителями проявляют очень высокую антиоксидантную активность (80–90% в сравнении с контролем при концентрации 50 мкМ), которая сравнима с активностью аскорбиновой кислоты и α-токоферола. С другой стороны, халконы с *мета*- (т.е. 2',4'- и 3',5'-) заместителями показывают достаточно резкое снижение активности (25% в сравнении с контролем) при концентрации 200 мкМ (IC<sub>50</sub> > 200 мкМ).

Таким образом, эти данные показывают, что положение двух гидроксильных групп в ядре В является важным структурным фактором их антирадикальной активности, при этом *пара*-замещенные соединения проявляют большую активность, чем *орто*-замещенные. Вариация заместителей в *пара*-положении в кольце А сильно не влияет на антирадикальную активность. Это указывает на то, что электронные эффекты *пара*-заместителя бензольного кольца не влияют на антирадикальную активность.

Потенциальная антиоксидантная активность некоторых гидроксиалконов была оценена благодаря их способности ингибировать 1,1-дифенил-2-пикрилгидразильные радикалы и свободные гидроксильные радикалы [10]. Для нарингенина и флоретина не обнаружена антипролиферативная активность в отношении клеточной линии рака молочной железы (MCF-7). Но другие халконы (включая 2'-гидроксиалкон) показали антипролиферативную активность при высоких концентрациях (10,50 мкМ), а при низких концентрациях (0,01–1 мкМ) они ускоряли клеточный рост.

За проявление противовоспалительной активности халконов ответственна α,β-ненасыщенная карбонильная функциональная группа. Н.Л. Yadav с сотрудниками [51] синтезировали серию из пяти производных халконов и исследовали их противовоспалительную активность на крысах, у которых был смоделирован каррагениновый отек задней лапы. Производные халконов в дозе 25 мг/кг, введенные перорально,

значительно ингибировали развитие отека. Результаты изучения противовоспалительной активности халконов также приведены в статье [50]. Активированные макрофаги играют ключевую роль в противовоспалительных откликах и высвобождении разнообразных медиаторов, включая оксид азота (NO), который является потенциальным сосудорасширяющим агентом, облегчающим миграцию лейкоцитов и образование отека, а также активность лейкоцитов и образование цитокина. NO может также реагировать с супероксидным анионом с образованием пероксинитрита – потенциального окислителя молекул, который способствует нанесению вреда в процессе воспалительного отклика. NO генерируется из L-аргинина под действием NO-синтазы. Соединения, которые ингибируют избыточное образование NO микрофагами, могут быть полезными для профилактики и лечения аутоиммунных заболеваний, септического шока различных воспалительных патологий.

Халконы с заместителями, повышающими электронную плотность В-кольца, например, MeO-, BuO-, Me<sub>2</sub>N-группы, не проявляют существенной активности в ингибировании процесса образования NO [41]. Триметоксипроизводные халконов с фтором при C4' являются лучшими ингибиторами образования NO. Трифторметильная группа при C2' в диметоксихалконах так же хорошо, как и в триметоксихалконах, ингибирует аккумуляцию NO. Трифторметильная группа при C3' и C4' в диметоксихалконах проявляет меньшую активность, чем в положении C2'. S.J. Won с соавторами [50] показали, что 2',4-дигидроксихалкон, 2'-гидрокси-2-тиенилхалкон, 2'-гидрокси-3-тиенилхалкон и 2',5'-дигидрокси-индол-3-ил-халкон являются потенциальными противовоспалительными агентами.

Гипергликемическая активность халконов исследована в работе [2]. Неинсулинозависимый диабет (диабет II типа) является хроническим метаболическим заболеванием, характеризующимся инсулино-устойчивостью, гипергликемией и гиперинсулинемией. Из *Broussonetia papyrifera* были выделены замещенные халконы, которые селективно ингибируют ферменты протенирозинфосфатазы (PTP1B) и редуктазы альдозы. Их антиоксидантные свойства позволяют рассматривать их в качестве гипергликемических агентов, т.к. окислительный стресс также играет важную роль у диабетиков. 3,4-Диметоксипроизводные проявляют значительный антигипергликемический эффект, в то время как монометоксипроизводные показывают пониженную активность. Соединения вицинально диоксигениро-

ванные, например диметокси- и метилendioкси-замещенные, показывают лучшую антигипергликемическую активность по сравнению с соответствующими монометоксипроизводными. Халконы, содержащие цепь пропаноламина в *para*-положении показали значительную активность как по сравнению с *meta*-, так и с *ortho*-замещенными соединениями.

Кроме того, халконы проявляют свойства, схожие с инсулином, что говорит о возможности применения халконов в качестве противодиабетических средств. Так, исследования метилгидроксихалкона, выделенного из корицы, показали, что этот халкон способствует уменьшению темпов развития и осложнений диабета [43].

Авторами статьи [24] была рассмотрена антигепатотоксическая активность халконов. Силимарин, выделенный из семян *Silybum marianum*, обычно известный как молоко чертополоха, используют в качестве потенциального антигепатотоксического агента в отношении различных токсиантов. Он представляет собой смесь трех изомеров, а именно силибина, силидианина и силихристина. Силибин – наиболее активный компонент, содержит циклическую систему 1,4-диоксана, в то время как в двух других изомерах эта система отсутствует, и они не играют существенной роли. Производные халконов, содержащие цикл 1,4-диоксана, проявляют антигепатотоксическую активность, которая усиливается наличием в положении 2 диоксанового цикла 2-гидроксиметильной группы. Эта же группа имеется в этом же положении и у силибина. Заместители в ароматическом ядре халконов играют также значительную роль в проявлении данной активности.

Хлорсодержащие халконы проявляют значительную антиплазмодальную активность, а халконы с триазольным, пиррольным и бензотриазольным кольцами – антипаразитарную активность. Найдено, что хлорпроизводные халконов с морфолиновым циклом обладают наименьшей активностью. Соединения, содержащие триазольное кольцо и хлор, имеют наибольшую антиплазмодальную активность, подтверждая тот факт, что небольшие по размеру липофильные группы, содержащие один или несколько атомов азота, могут увеличивать антималярийную активность *in vitro*.

Исследования *in vitro* антиплазмодальной активности замещенных халконов [(4-Cl, 4-MeO, 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>] показали, что небольшие и средние по размеру липофильные группы, содержащие атомы азота или амин во фрагменте ацетофенона, являются потенциальными противомаларийными



агентами. Такие соединения могут обеспечивать дополнительное связывание за счет водородных связей с гистидиновым остатком, присутствующим в активном центре энзима цистеинпротеазы.

Антилейшманиальная активность [22, 29] характерна для халконов с более гидрофильным характером, т.е. для НО-производных халконов, а также для халконов с нафталиновым и пиридиновым фрагментами в ядре А.

Изучена ингибирующая активность тиразины ряда халконов в отношении реакций образования меланина и их антиоксидантные возможности [31]. Положение ОН групп в ароматических ядрах А и В имеет очень большое значение, поскольку гидроксирование по кольцу В приводит к значительно большей способности ингибировать тиразину, чем гидроксирование по кольцу А.

### Заключение

В настоящее время имеется достаточно большое количество публикаций, посвященных изучению биологической активности халконов и их производных. В данной статье приведены только лишь некоторые результаты таких исследований. Целенаправленные изменения в структуре халконов могут привести к сужению их спектра биологической активности, но способствовать усилению их фармакологического действия. В этой связи синтез новых функционально замещенных халконов представляет значительный теоретический и практический интерес.

### Список литературы/References

1. Achanta G., Modzelewska A., Feng L., Khan S.R., Huang P.A. A boronic-chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome // *Mol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 70. – P. 426–433.
2. Anderson A. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes // *J. Am. Coll Nutr.* – 2001. – Vol. 20. – № 4. – P. 327–336.
3. Awasthi S.K., Mishra N., Kumar B., Sharma M., Bhatnagar A., Mishra L.C., Bhasin V.K. Potent antimalarial activity of newly synthesized substituted chalcone analogs in vitro // *Med. Chem. Res.* – 2009. – Vol. 18. – № 6. – P. 407–420.
4. Azad M., Munawar M.A., Siddiqui H.L. Antimicrobial activity and synthesis of quinoline-based chalcones // *J. Appl. Sci.* – 2007. – Vol. 7. – № 17. – P. 2485–2489.
5. Bag S., Ramar S., Degani M.S. Synthesis and biological evaluation of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketone as potential antifungal agents // *Med. Chem. Res.* – 2009. – Vol. 18. – № 4. – P. 309–316.
6. Barford L., Kemp K., Hansen M., Kharazmi A. Chalcones from Chinese liquorice inhibit proliferation of T cells and production of cytokines // *Int. Immunopharmacol.* – 2002. – Vol. 2. – P. 545–550.
7. Begum N.A., Roy N., Laskar R.A., Roy K. Mosquito larvicidal studies of some chalcone analogues and their derived products: structure–activity relationship analysis // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20. – № 2. – P. 184–191.

8. Beom-Tae Kim, Kwang-Zoong O., Jae-Chul Chun, Ki-Jun Hwang. Synthesis of dihydroxylated chalcone derivatives with diverse substitution patterns and their radical scavenging ability toward DPPH free radicals // *Bull. Korean. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 29. – № 6. – P. 1125–1130.

9. Bhatia N.M., Mahadik K.R., Bhatia M.S. QSAR analysis of 1,3-diaryl-2-propen-1-ones and their indole analogs for designing potent antibacterial agents // *Chem. Papers.* – 2009. – Vol. 63. – № 4. – P. 456–463.

10. Calliste C.A., Le Bail J.C., Trouillas P., Pouget C., Habrioux G., Chulia A.J. Chalcones: structural requirements for antioxidant, estrogenic and antiproliferative activities // *Anticancer Res.* – 2001. – Vol. 21. – № 6A. – P. 3949–3956.

11. Cheng M.S., Shili R., Kenyon G. A solid phase synthesis of chalcones by Claisen-Schmidt condensations. // *Chinese Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 11. – P. 851–854.

12. Chimenti F., Fioravanti R., Bolasco A., Chimenti P., Secci D., Rossi F., Yanez M., Francisco O.F., Alcaro S. Chalcones: a valid scaffold for monoamine oxidases inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 49. – № 16. – P. 4912–4925.

13. Dao T.T., Nguyen P.H., Lee H.S., Kim E., Park J., Lim S., Oh W.K. Chalcones as novel influenza A (H1N1) neuraminidase inhibitors from *Glycyrrhiza inflata* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – № 1. – P. 294–298.

14. Deshpande A.M., Argade N.P., Natu A.A. Synthesis and screening of a combinatorial library of naphthalene substituted chalcones inhibitors of leukotriene B4 // *Bioorg. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 7. – № 6. – P. 1237–1240.

15. De Campos-Buzzi F., Padaratz P., Meira A.V., Corrêa R., Nunes R.J., Cechinel-Filho V. 4'-Acetamidochalcone Derivatives as Potential Antinociceptive Agents // *Molecules.* – 2007. – Vol. 12. – № 4. – P. 896–906.

16. De Vincenzo R., Ferlini C., Distefano M., Gaggini C., Riva A., Bombardelli E., Morazzoni P., Valenti P., Belluti F., Ranelletti F.O., Mancuso S., Scambia G. In vitro evaluation of newly developed chalcone analogues in human cancer cells // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2000. – Vol. 46. – P. 305–312.

17. Echeverria C., Santibanez J.F., Donoso-Tauda O., Escobar C.A., Tagle R.R. Structural Antitumoral Activity Relationships of Synthetic Chalcones // *Int. J. Mol. Sci.* – 2009. – Vol. 10. – № 1. – P. 221–231.

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

19. Hayat F., Moseley E., Salahuddin A., Van Zyl R.L., Azam A. Antiprotozoal activity of chloroquinoline based chalcones // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – № 5. – P. 1897–1905.

20. Hsieh H.K., Tsao L.T., Wang J.P. Synthesis and anti-inflammatory effect of chalcones // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 52. – № 2. – P. 163–171.

21. Jha A., Mukherjee C., Rolle A.J., De Clercq E., Balzarini J., Stables J.P. Cytostatic activity of novel 4'-amino-chalcone-based imides // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – № 16. – P. 4545–4550.

22. Jun N., Hong G., Jun K. Synthesis and evaluation of 2',4',6'-trihydroxychalcones as a new class of tyrosinase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – № 6. – P. 2396–2402.

23. Konieczny M.T., Konieczny W., Sabisz M., Skladanowski A., Wakieć R., Augustynowicz-Kopec E., Zwolska Z. Acid-catalyzed synthesis of oxathiolone fused chalcones. Comparison of their activity toward various microorganisms and human cancer cells line // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42. – № 5. – P. 729–733.

24. Khan S.A., Ahmed B., Alam T. Synthesis and antihepatotoxic activity of some new chalcones containing 1,4-dioxane ring system // *Pak. J. Pharm. Sci.* – 2006. – Vol. 19. – № 4. – P. 290–294.

25. Khatib S., Nerua O., Musa R., Shmnel M., Tamir S., Vaya J. Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the importance of a 2,4-substituted resorcinol moiety // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13. – № 2. – P. 433–441.
26. Lahtchev K.L., Batovska D.I., Parushev S.P., Ubiyovk V.M., Sibirny A.A. Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast strains // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43. – № 10. – P. 2220–2228.
27. Lim S.S., Kim H.S., Lee D.U. In vitro antimalarial activity of flavonoids and chalcones. // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2495–2497.
28. Liu M., Wilairat P., Go L.M. Antimalarial alkoxyated and hydroxylated chalcones: structure-activity relationship analysis // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44. – P. 4443–4452.
29. Liu M., Wiliarat P., Croft S.L. Structure activity relationships of antileishmanial and antimalarial chalcones // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – № 13. – P. 2729–2738.
30. Lunardi F., Guzela M., Rodrigues A.T., Corre R., Eger-Mangrich I., Steindel M., Grisard E.C., Assrey J., Calixto J.B., Santos A.R. Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2003. – Vol. 47. – P. 1449–1451.
31. Meng C.Q., Zheng X.S., Ni L., Ye Z., Simpson J.E., Worsencroft K.J., Hotema M. R., Weingarten M. D., Skudlarek J.W., Gilmore J.M., Hoong L.K., Hill R.R., Marino E.M., Suen K.L., Kunsch C., Wasserman M. A., Sikorski J. A. Discovery of novel heteroarylsubstituted chalcones as inhibitors of TNF-R-induced VCAM-1 expression. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – № 6. – P. 1513–1517.
32. Miranda C.L., Aponso G.L.M., Stevens J.F., Deinzner M.L., Buhler D.R. Antioxidant and prooxidant action of prenylated and nonprenylated chalcones and flavanones in vitro // *J. Agric. Food Chem.* – 2000. – № 48. – P. 3876–3884.
33. Mishra N., Arora P., Kumar B., Mishra L.C., Bhattacharya A., Awasthi S.K., Bhasin V.K. Synthesis of novel substituted 1, 3-diaryl propene derivatives and their antimalarial activity in vitro // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43. – № 7. – P. 1530–1535.
34. Motta L.F., Gaudio A.C., Takahata Y. Quantitative structure-activity relationships of a series of chalcone derivatives (1,3-diphenyl-2-propen-1-one) as anti-plasmodium falciparum agents (anti-malaria agents) // *Int. Electronic J. Mol. Des.* – 2006. – Vol. 5. – № 12. – P. 555–569.
35. Najafian M., Ebrahim-Habibi A., Hezareh N., Yaghmaei P., Parivar K., Larijani B. Trans-chalcone: a novel small molecule inhibitor of mammalian alpha-amylase // *Mol. Biol. Rep.* – 2010. – Vol. 10. – P. 271–274.
36. Nam N.H., Kim Y., You Y.J., Hong D.H., Kim H.M., Ahn B.Z. Cytotoxic 2',5'-dihydroxychalcones with unexpected antiangiogenic activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 38. – № 2. – P. 179–187.
37. Patil C.B., Mahajan S.K., Katti S.A. Chalcone: A Versatile Molecule // *J. Pharm. Sci. Res.* – 2009. – Vol. 1. – № 3. – P. 11–22.
38. Prasad Y.R., Kumar P.R., Ramesh B. Synthesis and antidepressant activity of some new 3-(2''-hydroxy naphthalene-1''-yl)-5-phenyl-2-isoxazolines // *Int. Chem. Sci.* – 2007. – Vol. 5. – № 2. – P. 542–548.
39. Reddy M.V.B., Su Ch.-R., Chiou W.-I., Lee K.-H., Wua T.-S. Design, synthesis, and biological evaluation of Mannich bases of heterocyclic chalcone analogs as cytotoxic agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – № 15. – P. 7358–7380.
40. Romagnoli R., Baraldi P.G., Carrion M.D., Cara C.L., Cruz-Lopez O., Preti D. Design, synthesis, and biological evaluation of thiophene analogues of chalcones // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – № 10. – P. 5367–5376.
41. Rojas J., Dominguez M.P.J.N., Ferrándiz M.L. The synthesis and effect of fluorinated chalcone derivatives on nitric oxide production // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – Vol. 12. – № 15. – P. 1951–1954.
42. Sabzevarib O., Galati G., Moridani M.Y. Siraki A., O'Brien P.J. Molecular cytotoxic mechanisms of anticancer hydroxychalcones // *Chem-Biol. Interactions.* – 2004. – Vol. 148. – № 1–2. – P. 57–67.
43. Satyanarayama M., Tiwari P., Tripathi K., Srivastava A.K., Pratap R. Synthesis and antihyperglycemic activity of chalcone based aryloxypropanolamines // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12. – № 5. – P. 883–889.
44. Severi F., Benvenuto S., Constantino L., Vampa G., Melegari M., Antolini L. Synthesis and activity of a new series of chalcones as aldose reductase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 33. – № 11. – P. 859–866.
45. Sivakumar P.M., Prabhakar P.K., Doble M. Synthesis, antioxidant evaluation and quantitative structure-activity relationship studies of chalcones // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20. – № 4. – P. 482–492.
46. Tiwari K.N., Monserrat J.-P., Arnaud Hequet A., Ganem-Elbaz C., Cresteil T., Jaouen G., Vessières A., Hillard E.A. Jolival C. In vitro inhibitory properties of ferrocene-substituted chalcones and auronones on bacterial and human cell cultures // *Dalton Trans.* – 2012. – Vol. 41. – P. 6451–6457.
47. Valla A., Valla B., Cartier D., Le Gluillou R., Labia R., Florent L., Charneau S., Schrevel J., Potier P. New syntheses and potential antimalarial activities of new 'retinoid-like chalcones' // *Eur. J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 41. – № 1. – P. 142–145.
48. Vasil'ev R.F., Kancheva V.D., Fedorova G.F., Batovska D.I., Trofimov A.V. Antioxidant activity of chalcones: The chemiluminescence determination of the reactivity and the quantum chemical calculation of the energies and structures of reagents and intermediates // *Kinetics and Catalysis.* – 2010. – Vol. 51. – № 4. – P. 507–515.
49. Vogel S., Ohmayer S., Brunner G., Heilmann J. Natural and non-natural prenylated chalcones: Synthesis, cytotoxicity and anti-oxidative activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – № 8. – P. 4286–4293.
50. Won S.J., Liu C.T., Tsao L.T., Weng J.R., Ko H.H., Wang J.P., Lin C.N. Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 40. – № 1. – P. 103–112.
51. Yadav H.L., Gupta P., Pawar P.S., Singour P.K., Patil U.K. Synthesis and biological evaluation of anti-inflammatory activity of 1, 3-diphenyl propenone derivatives // *Med. Chem. Res.* – 2010. – Vol. 19. – № 1. – P. 1–8.
52. Zarghi A., Zebardast T., Hakimion F., Shirazi F.H., Rao P.N.P., Knaus E.E. Synthesis and biological evaluation of 1, 3-diphenylprop-2-en-1-ones possessing a methanesulfonamido or an azido pharmacophore as cyclooxygenase-1/-2 inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – № 20. – P. 7044–7050.

#### Рецензенты:

Лихтер А.М., д.т.н., профессор, заведующий кафедрой общей физики, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», г. Астрахань;

Алыков Н.М., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой аналитической и физической химии, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», г. Астрахань.