

УДК 547.728.1

Синтез комбінаторної серії похідних ауронів як потенційних інгібіторів казеїнкінази СК2

В.С. Вдовін, С.С. Лукашов, І.П. Борисенко, І.М. Фесун, С.М. Ярмолюк*

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

Резюме. Реакцією циклізації орто-гідроксигалогенацетофенонів у присутності основ було одержано низку галогензаміщених кумаранонів-3. Конденсацією кумаранонів-3 з альдегідами було отримано похідні ауронів з виходами від 15 до 90 %.

Ключові слова: аурони, кумаранони, протеїнкіназа СК2, інгібітор.

Вступ. Аурони є підкласом флавоноїдів — широко розповсюдженого в рослинному світі класу сполук. Крім участі в пігментації, підтверджено дію ауронів як фітоалексинів — агентів, вживаних рослинами для захисту від різноманітних інфекцій [1-3]. Вважається, що аурони мають також і високий фармакологічний потенціал [4]. Серед природних і синтетичних ауронів виявлено сполуки, які перспективні для лікування онкологічних захворювань [5-7], гепатиту [8], хвороби Альцгеймера [9], малярії [10], бактеріальних інфекцій [11]. При цьому виявлена активність ауронів була вищою, ніж активність структурно споріднених флавононів чи халконів.

Раніше нами було синтезовано низку сполук класу флавоноїдів, здатних у субмікромолярних концентраціях інгібувати протеїнкіназу СК2 — ензим, що задіяний у передачі сигналу в клітинах людського організму шляхом фосфорилування численних субстратів. Зокрема, відзначено роль СК2 у розвитку різних типів онкологічних захворювань [12-14], вірусних інфекцій [15] та запальних процесів [16].

Найбільш активні щодо інгібування СК2

ізофлавоноїди мали по два атоми Хлору чи Брому на кільці А та карбоксильну чи гідроксильну групи в положеннях 3' або 4' кільця В. Активність підвищувалася при збільшенні кислотності 3'- і 4'-гідроксигруп та кількості галогенів на кільці А [17, 18]. У продовження цих робіт нами було синтезовано низку структурно подібних похідних аурону і перевірено їх інгібувальну активність щодо протеїнкінази СК2.

Результати й обговорення. Загальним методом отримання ауронів **5** є конденсація 3-кумаранонів **4** із широкодоступними бензальдегідами. Вона відбувається легко і дає змогу в короткі терміни отримати численні масиви сполук **5**. Фрагмент кумаранону-3 може бути сформований кількома способами [19-22]. Найбільш ефективним шляхом синтезу 3-кумаранонів **4** є циклізація орто-гідроксигалогенацетофенонів **3** під дією основ. Проте у випадку одержання необхідних нам похідних

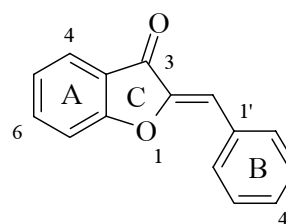
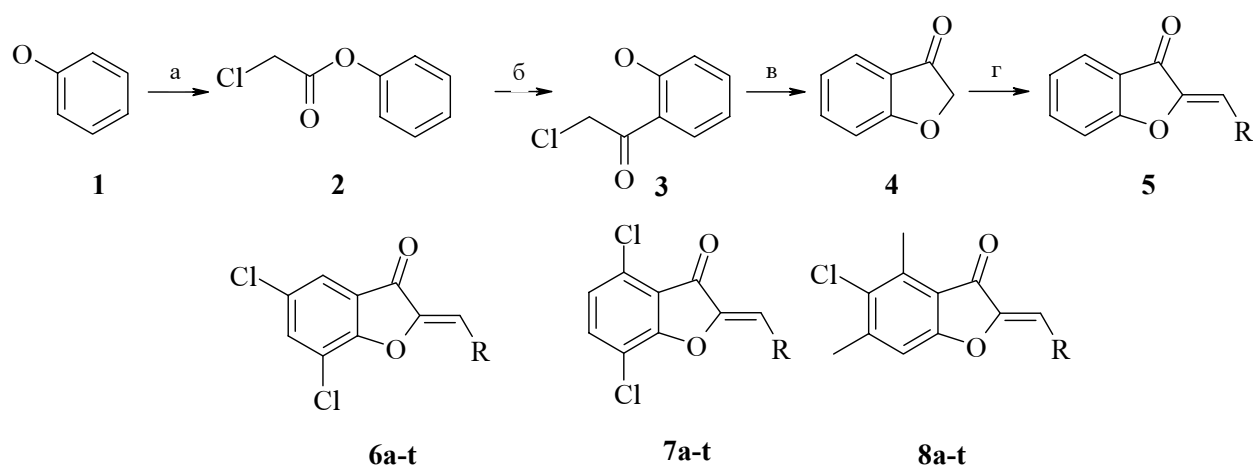


Рис. 1. Загальна структура ауронів

* Corresponding author.

Tel.: +38044-5222458

E-mail address: yarmolyuksm@gmail.com

Синтез аурунів з одержанням кумаранонів-3 **4** через перегрупування Фріса

a: ClCH_2COCl , 120°C , 2-12 год.; *b*: AlCl_3 , $80-90^\circ\text{C}$, 0,25-5 год.;
v: AcONa , MeOH , 65°C , 1 год.; *g*: RCHO , $i\text{-PrOH}$, 80°C 2-8 год.

аурунів, заміщених атомами галогенів у кільці А, синтез інтермедіатів **3** проходив з неабиякими труднощами. Так, галогенування широкодоступних орто-гідроксиацетофенонів відбувається складно, і не лише по бічному ланцюгу, та додатково супроводжується галогенуванням бензольного кільця з утворенням важкорозділювальних сумішей продуктів. Хлорацетилювання алкокси- чи ацетоксизаміщених бензолів в умовах реакції Фріделя-Крафтса давало незначні виходи орто-ацетилюваних продуктів.

Основним продуктом були пара-заміщені алкокси- чи ацетоксibenзоли, частка продуктів **3** не досягала 10 %, що практично унеможливило їх виділення з реакційних сумішей.

Найбільш результативним методом синтезу орто-гідроксихлорацетофенонів **3** виявилось О-хлорацетилювання фенолів хлорацетилхлоридом при нагріванні й перегрупування естерів фенолів **2** в умовах перегрупування Фріса (схема 1). Такий процес супроводжувався при можливості утворенням пара-гідроксихлорацетофенонів, проте в цих умовах нам вдалося отримати низку кумаранонів-3 **4** із загальним виходом від 15 до 21 %, рахуючи на три стадії.

Загалом за схемою 1 було синтезовано три хлорвмісні кумаранони-3, з яких шляхом конденсації з альдегідами, наведеними в табл. 1, вдалося отримати низку аурунів з виходами

від 12 до 96 %. Температури плавлення, виходи реакцій та опис даних ЯМР-спектрів одержаних похідних аурунів і проміжних кумаранонів-3 наведено нижче.

Висновки. Із застосуванням двох синтетичних підходів до синтезу проміжних кумаранонів-3 було одержано низку хлорвмісних похідних ауруну переважно із середніми та високими виходами. У наступній нашій роботі буде досліджено їх інгібувальну активність щодо протеїнкінази СК2.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції та чистотою синтезованих сполук здійснювали хроматографічно на пластинках «Silufol UV-254», елюент — хлористий метилен-метанол (95:5). Структуру одержаних сполук було доведено за допомогою спектрів ^1H ЯМР, записаних у ДМСО- d_6 на приладі «Varian VXR-300» з робочою частотою 300 МГц і внутрішнім стандартом тетраметилсиланом.

Загальна методика синтезу похідних 3-кумаранону (4a-c). До 0,25 моль відповідного фенолу в 1-літровій круглодонній колбі додавали 0,75 моль хлорацетилхлориду та кип'ятили протягом 8-36 год. до зникнення плями вихідного фенолу на ТШХ. Надлишок хлорацетилхлориду випаровували у вакуумі. Після охолодження до колби обережно завантажували 50 г безводного хлориду алюмінію і нагрівали до $80-120^\circ\text{C}$ протягом 0,25-8 год. Спостерігали спінення реакційної суміші та виділення хлороводню. Після охолодження до утворе-

ного склоподібного плаву заливали 700 мл холодної води. Після припинення активної екзотермічної реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, продукти реакції екстрагували дихлорметаном. Органічний шар фільтрували та упарювали.

До отриманих гідроксихлорацетофенонів додавали розчин 3-кратного надлишку ацетату натрію в метанолі. Суміш нагрівали до кипіння і перемішували впродовж години. Метанол упарювали, додавали 300 мл води, одержані продукти екстрагували метиленом та чистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюент — дихлорметан:гексан (70:30, $R_f=0,2-0,25$). У такий спосіб було отримано сполуки:

5,7-дихлор-1-бензофуран-3(2H)-он (4a). Вихід 7,5 г (15 %), брунатні кристали, $T_{\text{пл}}=44-45\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H ЯМР (DMSO-d}_6)$ δ 2,51 (s, 2H), 4,93 (s, 1H);

4,7-дихлор-1-бензофуран-3(2H)-он (4b). Вихід 11 г (21,5 %), жовті кристали, $T_{\text{пл}}=101-102\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H ЯМР (DMSO-d}_6)$ δ 3,19 (s, 2H), 3,80 (s, 1H);

5-хлор-4,6-диметил-1-бензофуран-3(2H)-он (4c). Вихід 10,4 г (21 %), жовті кристали, $T_{\text{пл}}=92-93\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H ЯМР (DMSO-d}_6)$ δ 2,51 (s, 1H), 3,20 (s, 1H).

Загальна методика синтезу ауронів 6-8a-t.

До 100 мг одержаних кумаранонів-3 додавали еквімолярні кількості бензальдегідів та 1-3 мл ізопропанолу. У випадку 6-гідроксикумаронів-3 додавали також 1-2 краплі хлоридної кислоти. Реакцію проводили при температурі 80 $^\circ\text{C}$ на водяній бані впродовж 2-8 годин. Одержані осадки (жовті або червоно-бурі кристали) фільтрували, промивали ізопропанолом та висушували. За необхідності продукти перекристалізовували з ізопропанолу чи диметилформаміду і промивали етилацетатом. Отримали такі сполуки:

(2Z)-5,7-дихлор-2-[(4-гідрокси-3-метоксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (6a). Вихід 0,0740 г (44,56 %), червоний порошок, $T_{\text{пл}}=181-182\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H ЯМР (DMSO-d}_6)$ δ 3,90 (s, 3H), 6,87 (d, 1H, $J=8,2\text{ Гц}$), 6,97 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J=8,2\text{ Гц}$), 7,66 (d, 2H, $J=8,9\text{ Гц}$), 7,8 (s, 1H), 9,71 (s, 1H);

(2Z)-5,7-дихлор-2-[(3-гідроксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (6b). Вихід 0,0950 г (62,80 %), гірчичний порошок, $T_{\text{пл}}=185-186\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H ЯМР (DMSO-d}_6)$ δ 6,88 (d, 1H, $J=7,6\text{ Гц}$), 6,91 (s, 1H), 7,25 (t, 1H, $J=7,9, 7,9\text{ Гц}$), 7,35 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, $J=7,3\text{ Гц}$), 7,72 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 9,51 (s, 1H);

(2Z)-5,7-дихлор-2-[(4-гідроксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (6c). Вихід 0,030 г (19,83 %), червоний порошок, $T_{\text{пл}}=211-212\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H ЯМР (DMSO-d}_6)$ δ 6,88 (d, 2H, $J=8,5\text{ Гц}$), 6,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,82 (d, 3H, $J=8,9\text{ Гц}$), 10,10 (s, 1H);

(2Z)-5,7-дихлор-2-[(3-хлор-4-гідроксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (6d). Вихід 0,0970 г (57,65 %), червоний порошок, $T_{\text{пл}}=203-204\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H ЯМР (DMSO-d}_6)$ δ 6,86 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, $J=8,5\text{ Гц}$), 7,70 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J=8,2\text{ Гц}$), 7,63 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 10,80 (s, 1H);

(2Z)-5,7-дихлор-2-[(3-хлор-4-гідрокси-5-метоксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (6e). Вихід 0,1080 г (59,01 %), червоний порошок, $T_{\text{пл}}=201-202\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H ЯМР (DMSO-d}_6)$ δ 3,95 (s, 3H), 6,99 (s, 1H), 7,60 (d, 2H, $J=10,7\text{ Гц}$), 7,72 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 10,05 (s, 1H);

(2Z)-5,7-дихлор-2-[(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (6f). Вихід 0,0470 г (25,38 %), гірчичний порошок, $T_{\text{пл}}=253-254\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H ЯМР (DMSO-d}_6)$ δ 6,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 10,74 (s, 1H);

Таблиця 1

Шифр сполуки

R	3MeO4OHPh	3OHPh	4OHPh	3Cl4OHPh	3Cl4OH3MeOPh
Шифр	a	b	c	d	e
R	3,5dCl4OHPh	3,5dBr4OHPh	2,4dOHPh	3OH4MeOPh	4COOHPh
Шифр	f	g	h	i	j
R	3,4dOHPh	3Br4OHPh	3NO ₂ 4OHPh	3COOH4OHPh	3Br4OH5MeOPh
Шифр	k	l	m	n	o
R	3MeO4OH5NO ₂ Ph	3,4dOH5NO ₂ Ph	3OH4NO ₂ Ph	2NO ₂ 5OHPh	2NO ₂ 3OHPh
Шифр	p	q	r	s	t

5,7-дихлор-2-[(3,5-дибром-4-гідроксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**6g**). Вихід 0,1420 г (62,01 %), світло-коричневий порошок, $T_{\text{пл}}=202-203$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,95 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 10,52 (m, 1H);

(2Z)-5,7-дихлор-2-[(2,4-дигідроксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**6h**). Вихід 0,020 г (12,57 %), темно-червоний порошок, $T_{\text{пл}}=180-181$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,40 (s, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=7,6$ Гц), 10,24 (m, 1H);

(2Z)-5,7-дихлор-2-[(3-гідрокси-4-метоксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**6i**). Вихід 0,0660 г (39,74 %), помаранчевий порошок, $T_{\text{пл}}=148-149$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 3,91 (s, 3H), 6,91 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,42 (d, 2H, $J=9,2$ Гц), 7,70 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,07 (m, 1H);

4-[(2Z)-5,7-дихлор-3-окси-2,3-дигідро-1-бензофуран-2-іліден]метилбензойна кислота (**6j**). Вихід 0,170 г (95,50 %), гірчичний порошок, $T_{\text{пл}}=293-295$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,09 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,07 (s, 5H);

(2Z)-2-[(3-бром-4-гідроксифеніл)метиліден]-5,7-дихлор-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**6l**). Вихід 0,1370 г (57,64 %), червоний порошок, $T_{\text{пл}}=223-224$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,93 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,69 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 10,85 (s, 1H);

(2Z)-5,7-дихлор-2-[(4-гідрокси-3-нітрофеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**6m**). Вихід 0,1350 г (62,27 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=218-219$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,06 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, $J=8,9$ Гц), 8,07 (d, 1H, $J=8,5$ Гц), 8,39 (s, 1H), 9,88 (s, 1H);

5-[(2Z)-5,7-дихлор-3-окси-2,3-дигідро-1-бензофуран-2-іліден]метил-2-гідроксибензойна кислота (**6n**). Вихід 0,0980 г (45,33 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=303-304$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,01 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, $J=8,5$ Гц), 8,10 (d, 1H, $J=8,5$ Гц), 8,34 (s, 1H), 8,49 (s, 1H);

(2Z)-2-[(3-бром-4-гідрокси-5-метоксифеніл)метиліден]-5,7-дихлор-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**6o**). Вихід 0,0310 г (12,10 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=183-184$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 3,93 (s, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,82 (s, 1H);

(2Z)-5,7-дихлор-2-[(4-гідрокси-3-метокси-5-нітрофеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**6p**). Вихід 0,0410 г (17,43 %), червоний порошок, $T_{\text{пл}}=262-263$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 3,99 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (s, 1H);

(2Z)-5,7-дихлор-2-[(3,4-дигідрокси-5-нітрофеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**6q**). Вихід 0,0640 г (28,24 %), червоний порошок, $T_{\text{пл}}=208-209$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,96 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,84 (d, 2H, $J=9,2$ Гц), 7,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(4-гідрокси-3-метоксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7a**). Вихід 0,1260 г (75,87 %), червоний порошок, $T_{\text{пл}}=164-165$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 3,90 (s, 3H), 6,86 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,94 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, $J=8,5$ Гц), 7,34 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,66 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 9,66 (s, 1H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(3-гідроксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7b**). Вихід 0,1510 г (99,82 %), жовті кристали, $T_{\text{пл}}=228-229$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,87 (s, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,75 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 9,46 (m, 1H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(4-гідроксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7c**). Вихід 0,1930 г (99,50 %), червоний порошок, $T_{\text{пл}}=251-252$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,86 (d, 2H, $J=8,5$ Гц), 6,94 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,72 (d, 1H, $J=8,5$ Гц), 7,81 (d, 2H, $J=8,2$ Гц), 10,11 (s, 1H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(3-хлор-4-гідроксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7d**). Вихід 0,1580 г (93,91 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=249-250$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,95 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,23 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,73 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 10,83 (s, 1H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(3-хлор-4-гідрокси-5-метоксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7e**). Вихід 0,1970 г (95,50 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=209-210$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 3,93 (s, 5H), 7,32 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,35 (s, 1H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7f**). Вихід 0,1680 г (90,71 %), жовті кристали, $T_{\text{пл}}=287-288$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 4,86 (s, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, $J=8,2$ Гц);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(3,5-дибromo-4-гидроксибеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7g**). Вихід 0,2410 г (95,50 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=260-261$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 6,94 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7,74 (d, 1H, J=8,9 Гц), 8,15 (s, 2H) 10,44 (br.s., 1H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(2,4-дигідроксибеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7h**). Вихід 0,0930 г (58,43 %), червоний порошок, $T_{\text{пл}}=200-201$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 6,39 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J=8,2), 7,36 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J=7,9 Гц), 7,99 (d, 1H, J=7,9 Гц), 9,90 (s, 1H), 10,19 (s, 1H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(3-гідрокси-4-метоксибеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7i**). Вихід 0,0780 г (46,97 %), помаранчеві кристали, $T_{\text{пл}}=176-177$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 3,90 (s, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,22 (d, 1H, 8,2 Гц), 7,44 (s, 2H), 7,73 (d, 1H, J=8,2 Гц), 9,00 (d, 1H, J=8,5 Гц);

4-[(2Z)-4,7-дихлор-3-окси-2,3-дигідро-1-бензофуран-2-ілідин]метил}бензойна кислота (**7j**). Вихід 0,2240 г (95,50 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=339-340$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 7,07 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J=7,9 Гц), 7,80 (d, 1H, J=8,2 Гц), 8,06 (s, 5H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(3,4-дигідроксибеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7k**). Вихід 0,0780 г (49,01 %), червоний порошок, $T_{\text{пл}}=268-269$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 6,84 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,32 (d, 1H, J=9,2 Гц), 7,42 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J=8,2 Гц), 9,19 (m, 2H);

(2Z)-2-[(3-бром-4-гідроксибеніл)метиліден]-4,7-дихлор-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7l**). Вихід 0,1490 г (78,36 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=230-231$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 6,91 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,21 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,73 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 10,75 (s, 1H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(4-гідрокси-3-нітробеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7m**). Вихід 0,0940 (54,20 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=297-298$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 7,06 (s, 1H), 7,27 (d, 3H, J=7,6 Гц), 7,77 (d, 1H, J=8,2 Гц), 8,12 (d, 1H, J=7,9 Гц), 8,62 (s, 1H);

5-[(2Z)-4,7-дихлор-3-окси-2,3-дигідро-1-бензофуран-2-іліден]метил}-2-гідроксибензойна кислота (**7n**). Вихід 0,1060 г (61,29 %),

жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=260-261$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 2,51 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 11,72 (br. s., 1H);

(2Z)-2-[(3-бром-4-гідрокси-5-метоксибеніл)метиліден]-4,7-дихлор-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7o**). Вихід 0,1780 г (86,86 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=236-237$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 3,95 (s, 4H), 6,92 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J=7,9 Гц), 7,65 (s, 1H), 7,71 (s, 2H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(4-гідрокси-3-метокси-5-нітробеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7p**). Вихід 0,150 г (79,69 %), червоний порошок, $T_{\text{пл}}=274-275$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 4,00 (s, 3H), 4,84 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,17 (s, 1H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(3,4-дигідрокси-5-нітробеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7q**). Вихід 0,130 г (71,70 %), коричневий порошок, $T_{\text{пл}}=260-261$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 6,93 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, J=8,2 Гц), 8,11 (s, 1H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(3-гідрокси-4-нітробеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7r**). Вихід 0,1590 г (91,67 %), гірчичний порошок, $T_{\text{пл}}=262-263$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 6,97 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7,57 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,70 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,5 Гц), 8,01 (d, 1H, J=8,5 Гц), 10,72 (m, 1H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(5-гідрокси-2-нітробеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7s**). Вихід 0,1370 г (78,99 %), гірчичний порошок, $T_{\text{пл}}=263-264$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 6,99 (d, 1H, J=6,7 Гц), 7,27 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7,42 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J=8,5 Гц), 8,06 (d, 1H, J=8,9 Гц), 10,85 (m, 1H);

(2Z)-4,7-дихлор-2-[(3-гідрокси-2-нітробеніл)метиліден]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**7t**). Вихід 0,1180 г (68,03 %), гірчичний порошок, $T_{\text{пл}}=220-221$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 6,55 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7,27 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,46 (m, 2H), 7,73 (m, 2H);

(2Z)-5-хлор-2-[(4-гідрокси-3-метоксибеніл)метиліден]-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**8a**). Вихід 0,0870 г (51,72 %), гірчичний порошок, $T_{\text{пл}}=198-199$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 2,49 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J=8,9 Гц), 7,25 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,49 (s, 1H);

(2Z)-5-хлор-2-[(3-гідроксибеніл)метиліден]-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-

3-он (**8b**). Вихід 0,1610 г (95,50 %), гірчичні кристали, $T_{\text{пл}}=166-167$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,44 (s, 3H), 2,51 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,00 (s, 1H);

(2Z)-5-хлор-2-[(4-гідроксибеніл)метиліден]-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**8c**). Вихід 0,1230 г (80,42 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=169-170$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,60 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 6,85 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 6,99 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J=8,5$ Гц);

(2Z)-5-хлор-2-[(3-хлор-4-гідроксибеніл)метиліден]-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**8d**). Вихід 0,0730 г (42,82 %), помаранчевий порошок, $T_{\text{пл}}=205-206$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,67 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 4,66 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, $J=8,5$ Гц), 7,27 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,91 (s, 1H);

(2Z)-5-хлор-2-[(3-хлор-4-гідрокси-5-метоксибеніл)метиліден]-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**8e**). Вихід 0,1550 г (83,45 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=283-284$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,68 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 9,83 (s, 1H);

(2Z)-5-хлор-2-[(3,5-дибром-4-гідроксибеніл)метиліден]-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**8g**). Вихід 0,1750 г (75,05 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=245-246$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,59 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,30 (s, 1H);

(2Z)-5-хлор-2-[(3-гідрокси-4-метоксибеніл)метиліден]-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**8i**). Вихід 0,0920 г (54,69 %), світло-коричневий порошок, $T_{\text{пл}}=191-192$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,51 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,26 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,43 (s, 1H), 8,92 (s, 1H);

4-[(2Z)-5-хлор-4,6-диметил-3-окси-2,3-дигідро-1-бензофуран-2-ілїдин]метилбензойна кислота (**8j**). Вихід 0,1760 г (99,89 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=310-311$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,67 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 12,89 (br.s., 1H);

(2Z)-5-хлор-2-[(3,4-дигідроксибеніл)метиліден]-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**8k**). Вихід 0,080 г (49,66 %), пома-

ранчевий порошок, $T_{\text{пл}}=246-247$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,89 (s, 6H), 4,64 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,23 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 8,79 (m, 1H);

(2Z)-2-[(3-бром-4-гідроксибеніл)метиліден]-5-хлор-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**8l**). Вихід 0,1560 г (80,80 %), помаранчевий порошок, $T_{\text{пл}}=239-240$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,49 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,96 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,03 (d, 1H, $J=8,9$ Гц), 7,22 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, $J=8,9$ Гц), 8,04 (s, 1H);

(2Z)-5-хлор-2-[(4-гідрокси-3-нітрофеніл)метиліден]-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**8m**). Вихід 0,2110 г (95,50 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=216-217$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,69 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, $J=8,9$ Гц), 7,28 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, $J=8,9$ Гц), 8,50 (s, 1H), 11,20 (br. s., 1H);

(2Z)-2-[(3-бром-4-гідрокси-5-метоксибеніл)метиліден]-5-хлор-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**8o**). Вихід 0,1550 г (74,40 %), жовтий порошок, $T_{\text{пл}}=294-295$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,70 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 9,74 (s, 1H);

(2Z)-5-хлор-2-[(4-гідрокси-3-метокси-5-нітрофеніл)метиліден]-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**8p**). Вихід 0,1520 г (79,54 %), червоний порошок, $T_{\text{пл}}=239-240$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 4,00 (s, 8H), 4,64 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,14 (s, 1H);

(2Z)-5-хлор-2-[(3-гідрокси-4-нітрофеніл)метиліден]-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**8r**). Вихід 0,020 г (11,37 %), жовті кристали, $T_{\text{пл}}=275-276$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 4,80 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, $J=7,3$ Гц), 7,30 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, $J=9,5$ Гц), 7,66 (s, 1H), 7,96 (m, 3H);

(2Z)-5-хлор-2-[(3-гідрокси-2-нітрофеніл)метиліден]-4,6-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-он (**8t**). Вихід 0,0120 г (6,82 %), коричневий порошок, $T_{\text{пл}}=263-264$ °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,54 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 6,38 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, $J=8,5$ Гц), 7,28 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,91 (s, 1H), 10,92 (s, 1H).

Надійшла в редакцію 23.03.2015 р.

The synthesis of combinatorial row of aurone derivatives as potential inhibitors of protein kinase CK2

V.S. Vdovin, S.S. Lukashov, I.P. Borysenko, I.M. Fesun, S.M. Yarmoluk

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150, Zabolotnoho Str., Kyiv, 03680, Ukraine

Summary. The series of halo-substituted cumaranone-3 derivatives was synthesized using base induced cyclization of ortho-hydroxy-chloroacetophenones. Novel aurone derivatives were obtained by the condensation of halo-cumaranones-3 and aldehydes with the yields in a range of 15-90 %.

Keywords: aurones, cumaranones, protein kinase CK2, inhibitor.

Перелік літератури

1. Paré P.W., Mischke C.F., Edwards R., Dixon R.A., Norman H.A., Mabry T.J. Induction of phenylpropanoid pathway enzymes in elicitor-treated cultures of *Cephalocereus senilis* // *Phytochemistry*. — 1992. — 31. — P. 149-153.
2. Liu Q., Markham, K.R., Paré P.W., Dixon R.A., Mabry T.J. Flavonoids from elicitor-treated cell suspension cultures of *Cephalocereus senilis* // *Phytochemistry*. — 1993. — 32. — P. 925-928.
3. Paré P.W., Dmitrieva N., Mabry T.J. Phytoalexin aurone induced in *Cephalocereus senilis* liquid suspension culture // *Phytochemistry*. — 1991. — 30. — P. 1133-1135.
4. Boumendjel A. Aurones: a subclass of flavones with promising biological potential // *Curr. Med. Chem.* — 2003. — 10. — P. 2621-2630.
5. Lawrence N.J., Rennison D., McGowan A.T., Hadfield J.A. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2003. — 13. — P. 3759-3763.
6. Okombi S., Rival D., Bonnet S., Mariotte A.-M., Perrier E., Boumendjel A. Discovery of benzylidenebenzofuran-3(2H)-one (aurones) as inhibitors of tyrosinase derived from human melanocytes // *J. Med. Chem.* — 2006. — 49. — P. 329-333.
7. Ch.-Y. Lee, E.-H. Chew, M.-L. Go. Functionalized aurones as inducers of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 that activate AhR/XRE and Nrf2/ARE signaling pathways: Synthesis, evaluation and SAR // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2010. — 45. — P. 2957-2971.
8. Haudecoeur R., Ahmed-Belkacem A., Yi W., Fortuné A., Brillet R., Belle C., Nicolle E., Pallier C., Pawlotsky J.M., Boumendjel A. Discovery of naturally occurring aurones that are potent allosteric Inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase // *J. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 54, No. 15. — P. 05395-05402.
9. Leea Y.H., Shina M.Ch., Yuna Y.D., Shina S.Y., Kimb J.M., Seo J.M., Kimc N.-J., Ryua J.H., Leea Y.S. Synthesis of aminoalkyl-substituted aurone derivatives as acetylcholinesterase inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2015. — Vol. 23, No. 1. — P. 231-240.
10. Carrasco M.P., Newton A.S., Goncalves L., Góis A., Machado M., Gut J., Nogueira F., Hãnscheid T., Guedes R.C., D.J.V.A. dos Santos, Rosenthal P.J., Moreira R. Probing the aurone scaffold against *Plasmodium falciparum*: design, synthesis and antimalarial activity // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2014. — 80. — P. 523-534.
11. Bandgar B.P., Patil S.A., Korbadi B.L., Bira-dar S.C., Nile S.N., Khobragade C.N. Synthesis and biological evaluation of a novel series of 2,2-bisaminomethylated aurone analogues as anti-inflammatory and antimicrobial agents // *Euro. J. of Med. Chem.* — 2010. — Vol. 45, No. 7. — P. 3223-3227.
12. Tawfic S., Yu S., Wang H., Faust R., Davis A., Ahmed K. Protein kinase CK2 signal in neoplasia // *Histol. Histopathol.* — 2001. — Vol. 16, No. 2. — P. 573-82.
13. Wang G., Ahmad K.A., Ahmed K. Modulation of death receptor-mediated apoptosis by CK2 // *Mol. Cell Biochem.* — 2005. — 274. — P. 201-205.
14. Ruzzene M., Pinna L.A. Addiction to protein kinase CK2: a common denominator of diverse cancer cells? // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010. — 1804. — P. 499-504.
15. Meggio F., Pinna L.A. One-thousand-and-one substrates of protein kinase CK2? // *FASEB J.* — 2003. — Vol. 17, No. 3. — P. 349-68.
16. Yamada M., Katsuma S., Adachi T., Hirasawa A., Shiojima S., Kadowaki T., Okuno Y., Koshimizu T.A., Fujii S., Sekiya Y., Miyamoto Y., Tamura M., Yumura W., Nihei H., Kobayashi M., Tsujimoto G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2005. — 102. — P. 7736.
17. Golub A.G., Bdzholo V.G., Kyshenia Y.V., Sapelkin V.M., Prykhod'ko A.O., Kukharensko O.P., Ostrynska O.V., Yarmoluk S.M. Structure-based discovery of novel flavonol inhibitors of human protein kinase CK2 // *Mol Cell Biochem.* — 2011. — Vol. 356, No. 1-2. — P. 107-15.
18. Golub A.G., Bdzholo V.G., Ostrynska O.V., Kyshenia I.V., Sapelkin V.M., Prykhod'ko A.O., Kukharensko O.P., Yarmoluk S.M. Discovery and characterization of synthetic 4'-hydroxyflavones — New CK2 inhibitors from flavone family // *Bioorg. Med. Chem.* — 2013. — Vol. 21, No. 21. — P. 6681-9.
19. Lawrence N.J., Rennison D., McGowan A.T., Hadfield J.A. The total synthesis of an aurone isolated from *Uvaria hamiltonii*: Aurones and flavones as anticancer agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — 13. — P. 3759-3763.
20. Varma S., Varma M. Alumina-mediated condensation. A simple synthesis of aurones // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — 33. — P. 5937-5940.
21. Beney C., Mariotte A.-M., Boumendjel A. An efficient synthesis of 4,6-dimethoxy aurones // *Heterocycles*. — 2001. — 55. — P. 967-972.
22. Fougerousse A., Gonzalez E., Brouillard R. A convenient method for synthesizing 2-aryl-3-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrans or flavonols // *J. Org. Chem.* — 2000. — 65. — P. 583-586.