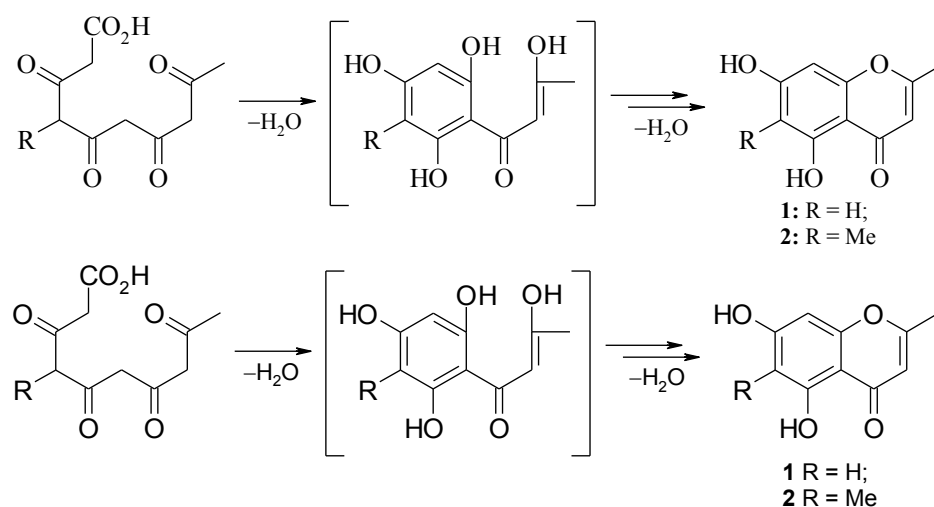


Посвящается моим учителям: Алексею Николаевичу Косту и Николаю Марковичу Эмануэлю, а также моим родителям: Карцеву Георгию Алексеевичу и Карцевой Елизавете Васильевне

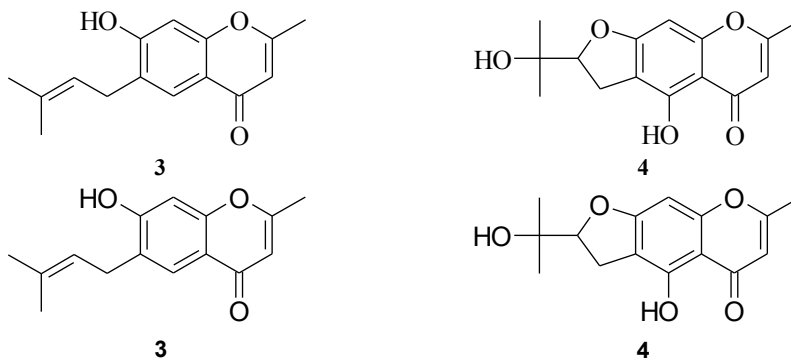
## Введение

Настоящая книга – "Хромоны: химия и биологическая активность" – входит в серию монографий по методам синтеза и модификации, а также биологической активности природных соединений и посвящена химии природных и синтетических хромонов, конденсированным системам на их основе, а также некоторым аспектам их биологической активности.

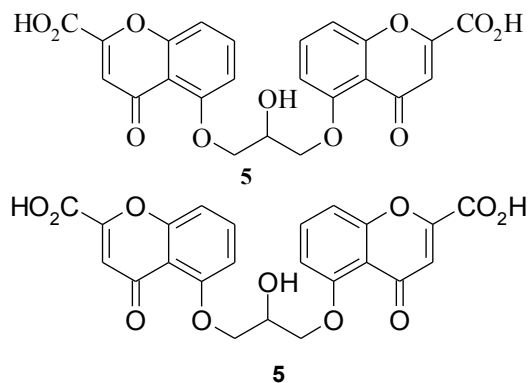
Природные производные бензо[*b*]пирана, содержащие  $\alpha$ - или  $\gamma$ -пироновый цикл, называются хромонами. Эти соединения – распространенные продукты жизнедеятельности растений, грибов и бактерий.  $\gamma$ -Хромоны, найденные в растениях и грибах, являются типичными порождениями полиацетатного биогенетического пути. Так, молекула простейшего хромона эугенина (eugenin) **1** конструируется из поликетидного предшественника по схеме:



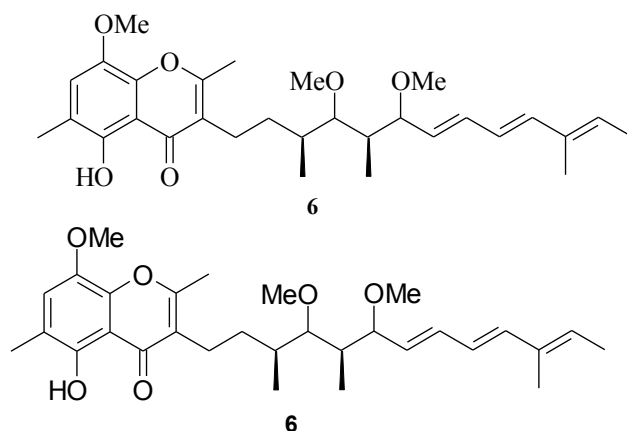
Дальнейшее усложнение структуры достигается с помощью реакций алкилирования. Введение метильной группы приводит к такому веществу, как эугенитин (eugenitin) **2**. Молекула пеценина (peucenin) **3** образована пренилированием  $\gamma$ -хромонового предшественника. Пренильная цепь у хромонов может участвовать в реакциях циклизации, что ведет к соединениям, содержащим тетрагидрофурановый цикл, подобным визамминолу (visamminol) **4**.



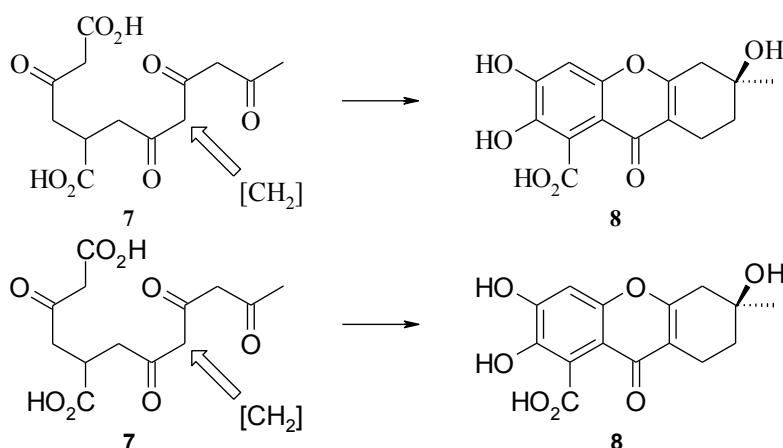
Последнее вещество было выделено из плодов растения *Ammi visnaga*, применявшегося в течение 3000 лет для лечения астмы. Противоастматические свойства келлина побудили химиков синтезировать и испытать биологическую активность большого числа хромонов. В результате этой работы был создан эффективный лекарственный препарат интал (intal) **5**, широко используемый в современной клинической практике. Таким способом было создано большое число современных медикаментов.



Из пентакетидов образуются наиболее простые члены хромонового семейства. Дальнейшее наращивание ацетатных или малонатных фрагментов создает возможности для биосинтеза  $\gamma$ -хромонов с протяженными боковыми цепями, таких как противогрибковый антибиотик и сильный ингибитор клеточной энергетики стигмателлин (stigmatellin) **6** из слизистых бактерий *Stigmatella aurantiaca*.



Кроме того, высшие поликетиды способны циклизоваться таким образом, что образуются хромоны с добавочными циклами. Этот случай проиллюстрирован превращением предшественника **7** в желтый пигмент плесени *Penicillium griseofulvum* – фульвовую кислоту (fulvic acid) **8**.

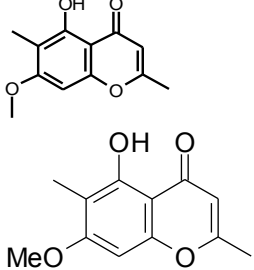
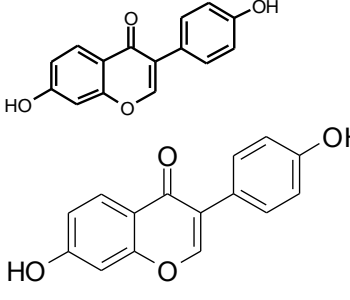
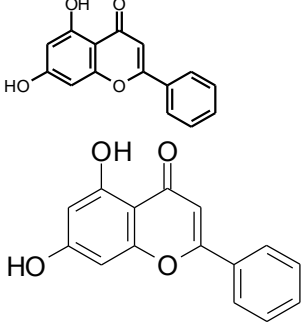
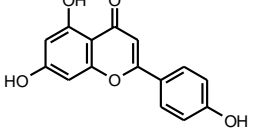


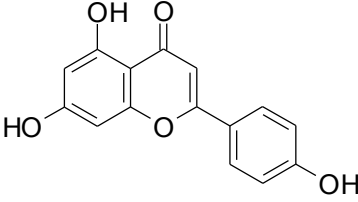
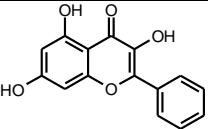
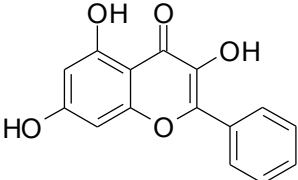
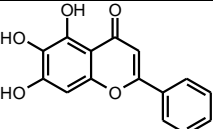
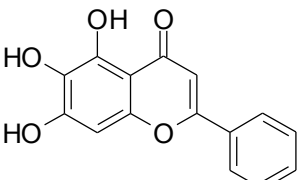
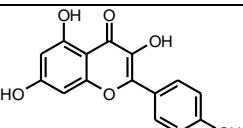
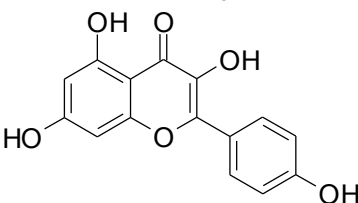
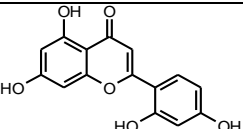
Среди кумариновых соединений и их производных известно большое число коммерческих биологически активных соединений и лекарственных препаратов как профилактических, так и лечебных против различных патологических состояний человека и животных. Многие из них являются специфическими ингибиторами ключевых ферментных систем и рецепторов (протеинкиназ, топоизомераз, липоксигеназ, пептидаз, тирозиназ, моноаминооксидазы, фарнезилпротеинтрансферазы, коллагеназы, гистидиндекарбоксилазы и др.).

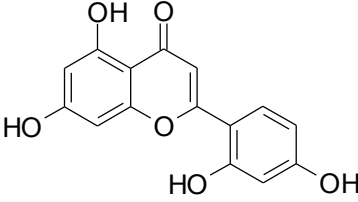
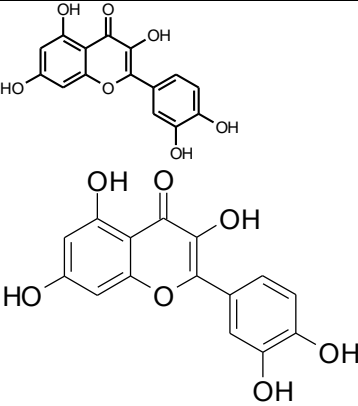
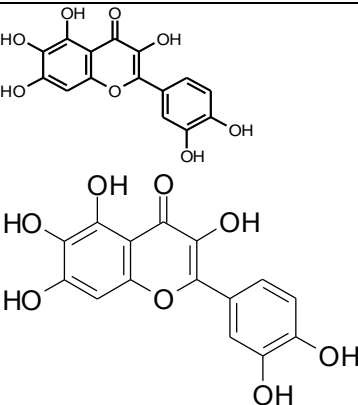
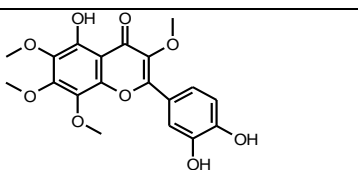
В качестве краткого обзора-введения, из которого будет виден широкий спектр биологической активности природных хромонов, рассмотрим структуры и биоактивность некоторых хромоновых систем в порядке

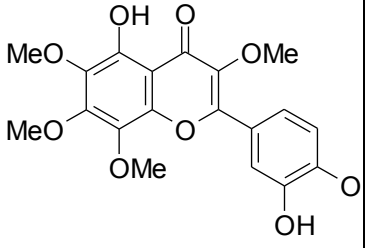
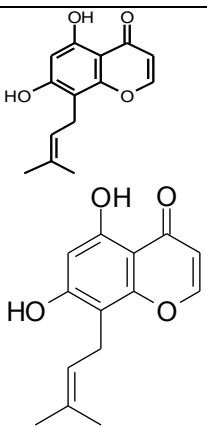
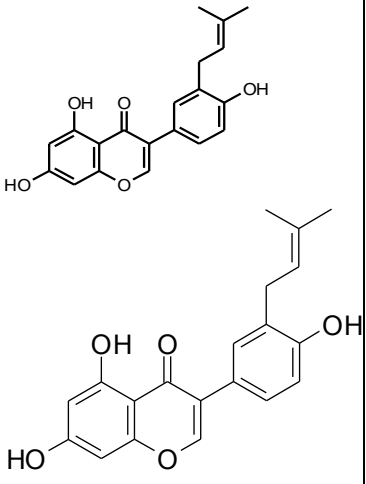
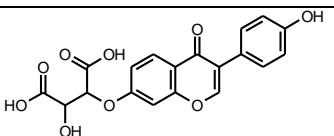
усложнения их структур. В таблице 1 представлено многообразие биологической активности некоторых наиболее простых представителей природных хромонов по базе Chapman & Hall.

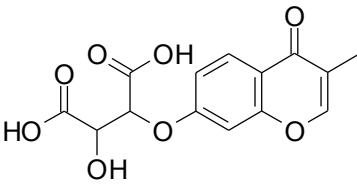
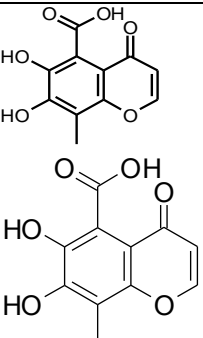
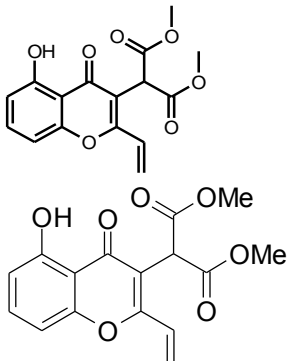
**Таблица 1.** Биологическая активность простых природных хромонов

№	Структура	Природный источник	Биологическая активность
9		<i>Eugenia caryophyllata</i> , <i>Lecanora rupicola</i> , <i>Chaetomium thielavioideum</i> , <i>Cylindrocarpon spp.</i>	Антипролиферативная активность
10		<i>Leguminosae (Papilionoideae) eg. in Chamaecytisus spp.</i> , <i>Cytisus spp.</i> , <i>Streptomyces xanthophaeus</i>	Антагонист кальмодулина, антиоксидант
11		<i>Ulmus sieboldiana</i> , <i>Flourensia resinosa</i> , <i>Oroxylum indicum (bark)</i> , <i>Pinus and Scutellaria spp.</i>	Антигрибковая активность против <i>Ps. aeruginosa</i> и <i>Candida albicaus</i> . Ингибитор 5-липоксигеназы
12		<i>Found free or as glycosides in the stems, roots, leaves, seeds or fruit of a very wide range of plant spp.</i>	Антинеопластик, антиспазмолитик, противовоспалительный агент

			
13	 	<i>Galanga root</i> ( <i>Alpinia officinarum</i> )	Антибактериальная активность. Ингибитор тирозиназы
14	 	<i>Scutellaria spp.</i>	Анти-НIV и противогрибковая активность
15	 	<i>Brassicaceae,</i> <i>Apocynaceae,</i> <i>Dilleniaceae,</i> <i>Ranunculaceae,</i> <i>Leguminosae, etc.</i>	Противовоспалительный и диуретический эффект
16		<i>Artocarpus heterophyllus</i>	Ингибитор тирозиназы

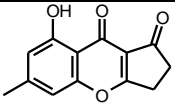
			
17		<i>Helichrysum, Euphorbia and Karwinskia spp.</i> и др.	Анти-НIV, антиканцерогенный и противоопухолевый эффект
18		<i>Tagetes, Artemisia, Achillea, Eupatorium</i>	Анти-НIV
19		<i>Calycadenia ciliosa</i> и <i>Gutierrezia spp.</i>	Противоопухолевая активность

			
20		<i>Eriosema tuberosum</i>	Противогрибковый агент
21		<i>Cajanus cajan</i> и <i>Sophora tomentosa</i>	Фитоалексин
22		<i>Aspergillus oryzae</i>	Ингибитор гистидиндекарбоксилазы

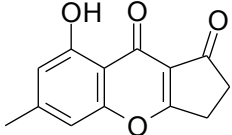
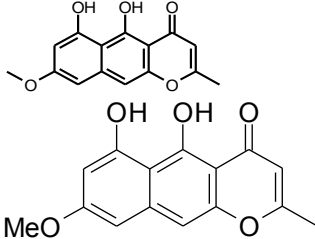
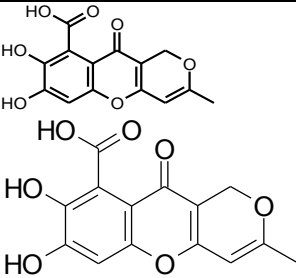
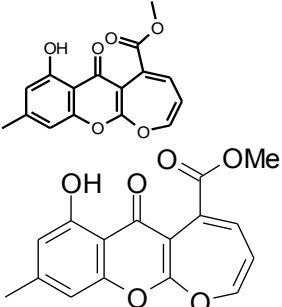
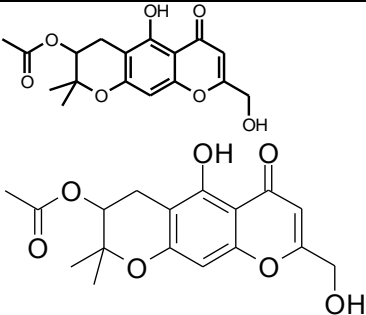
			
23		<i>Streptomyces sp. 17040</i>	Антибактериальный агент
24		<i>Mycosphaerella rosigena</i>	Микотоксин

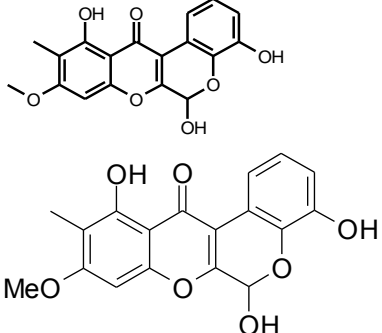
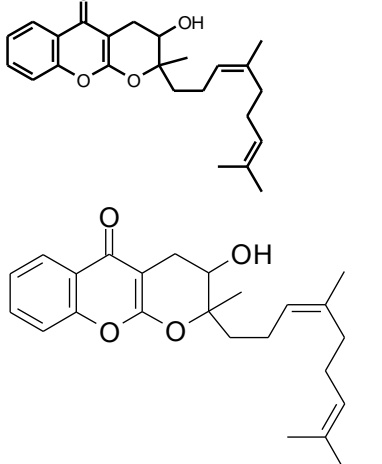
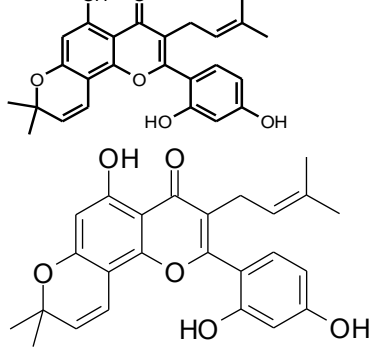
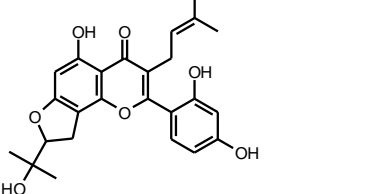
В таблице 2 представлены примеры биологической активности некоторых конденсированных природных хромонов по базе Chapman & Hall.

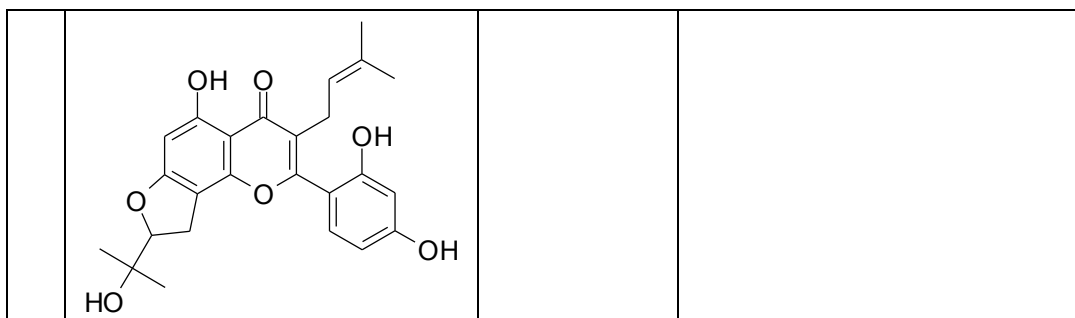
**Таблица 2.** Биологическая активность конденсированных природных хромонов

25		<i>Coniochaeta saccardoi</i>	Ингибитор моноаминооксидазы
----	---	------------------------------	-----------------------------



			
26		<i>Fusarium culmorum</i>	Противораковая активность <i>in vivo</i>
27		<i>Penicillium afacidum</i> и <i>Penicillium glabrum</i>	Противогрибковый агент. Ингибитор коллагеназы
28		<i>Phoma</i> sp. MF-6118	Ингибитор фарнезилпротеинтрансферазы
29		<i>Saposhnikovia divaricata</i>	Анальгетик

30		<i>Mirabilis jalapa</i>	Противогрибковый агент
31		<i>Ferula communis ssp.</i>	Антибиотик против грамположительных и микобактерий
32		<i>Morus alba (mulberry)</i>	Анальгетик. Актиноцептивные свойства
33		<i>Morus alba infected with Fusarium solani</i>	Фитоалексин



Как видно из таблиц 1 и 2, доминантная биологическая активность и ингибирующая ферментная мишень зависят от числа и положения гидроксильных и других групп в хромоновой матрице, а в случае конденсированных хромонов – и от характера поликонденсированного гетероцикла.

Представленные данные лишь в малой степени раскрывают аспекты химии и биологической активности такого большого класса соединений, как хромоны. В обзорах данной монографии эти аспекты представлены более подробно и всесторонне.

Завершающим разделом книги является глава "Избранные методы синтеза и модификации хромонов", где представлены наиболее интересные методики, что особенно важно для химиков-синтетиков, работающих в направлении изыскания новых хромонсодержащих молекул с потенциальной биологической активностью.

Серия книг по химии и биологической активности синтетических и природных гетероциклов издается по инициативе и при поддержке компании InterBioScreen и Международного Фонда "Научное партнерство".

Авторы искренне надеются, что данная монография будет полезна для исследователей, работающих в области органического синтеза и химии природных соединений, медицинской химии, фармакологии, и специалистам по изучению биологической активности синтетических и природных гетероциклов.



**Карцев Виктор Георгиевич**  
академик РАН, EANS, EAAS,

### **Карцев Виктор Георгиевич**

Академик и член Президиума РАЕН,  
ЕАЕН, ЕАСА,  
Доктор химических наук,  
Менделеевский профессор,  
Заслуженный деятель науки Европы,  
Заслуженный деятель культуры Европы,  
Председатель Правления Международного  
Фонда "Научное Партнерство",  
Председатель Правления компании  
InterBioScreen,  
Лауреат премии Ленинского комсомола



Автор более 500 научных работ и изобретений, соавтор и главный редактор более 35 монографий. Область научных интересов – химия биологически активных гетероциклических соединений, химия природных соединений.

На протяжении ряда лет возглавляет Проекты по научному сотрудничеству с фармацевтическими и агрохимическими компаниями, университетами и научными центрами США, Японии, Англии, Германии, Франции, Швейцарии и других стран.

Почетный профессор ряда зарубежных университетов и иностранных химических обществ, член редколлегии ряда научных журналов, председатель и член оргкомитета ряда Международных научных конференций и симпозиумов. В 2007 г. избран действительным членом, в 2008 г. – членом Президиума Российской Академии естественных наук, в 2011 г. – почетным академиком Российской Академии художеств, в 2013 г. – почетным академиком АН республики Казахстан. В 2015 г. избран академиком, а в 2018 г. – членом Президиума Европейской Академии естественных наук, в 2017 г. ему присвоено звание Менделеевского профессора.

Награжден именной медалью Академии наук СССР (1972), Премией Ленинского комсомола (1983), Золотой медалью ВДНХ (1984), Золотой медалью Societe d'Encouragement pour l'Industrie Nationale (Франция, 2001), "Венским кубком" и Дипломом Евросоюза "Руководитель XXI века" (Австрия, 2002), медалью и дипломом "Honorary Member of the International Association for European Cooperation and Integration" (2005), медалью и дипломом "Grand Prix Europeen de la Qualite" (Швейцария, 2005), "European falcon Award-2006" (Мальта, 2006), почетной серебряной медалью В.И. Вернадского и Орденом "Рыцарь науки и искусств" РАЕН (2008), медалями П. Третьякова (2010), Барона А.Л. Штиглица (2014), Леонардо да Винчи (2015), орденами Петра I (2012) и "За труды и доблесть" (2014), медалями "Памяти профессора А.Н. Коста" и "Памяти академика Н.М. Эмануэля" (2010), Золотыми медалями к 100-летию академика Н.М. Эмануэля (2015) и к 100-летию профессора А.Н. Коста (2015), медалью Нобелевского лауреата Пауля Эрлиха за достижения в медицинской химии (2016), медалью В. Кандинского ЕАЕН (2018), Орденом и

почётным Дипломом РАЕН «За заслуги перед Отечеством» (2018), Звездой Ордена Карла Фаберже (Фонд Карла Фаберже, 2019).

Тел.: (49652) 40-091, e-mail: [screen@ibscreen.chg.ru](mailto:screen@ibscreen.chg.ru); [www.ibscreen.com](http://www.ibscreen.com),  
[www.spfond.ru](http://www.spfond.ru), [www.cbconf.com](http://www.cbconf.com)