

Київський національний університет імені Тараса Шевченка



Кафедра хімії високомолекулярних сполук

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА МАГІСТРА

Ширченко Дар'ї Володимирівни

на тему:

**СИНТЕЗ ТА ПОЛІМЕРИЗАЦІЯ НОВИХ
6-МЕТАКРИЛОКСИ-2'-, 3'- ТА 4'-ХЛОРАУРОНІВ**

на здобуття освітнього ступеня «магістр»

спеціальність 102 «Хімія»

спеціалізація «Хімія високомолекулярних сполук»

галузь знань 10 «Природничі науки»

Науковий керівник:

д.х.н., професор О.Ю. Колендо

к.х.н, м.н.с. О.Г. Харченко

Допустити до захисту

Зав. кафедри, д.х.н., професор

І.О. Савченко

“ _____ ” _____ 2021 р.

Київ-2021

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	5
1.1 Біологічна активність похідних ауронів	6
1.2 Фотохімічні властивості похідних ауронів	12
1.3 Методи синтезу похідних ауронів	15
1.3.1 Хімічний синтез	15
1.3.2 Біологічний синтез	28
РОЗДІЛ 2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	32
2.1 Підготовка реагентів	32
2.2 Синтез нових метакрилатів	32
2.3 Дослідження кінетики термоініційованої радикальної полімеризації.....	35
2.4 Кополімеризація нових метакрилових мономерів з метилметакрилатом.....	35
2.5 ЯМР-спектри нових метакрилатів	36
РОЗДІЛ 3. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	38
ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	42
ДОДАТКИ.....	53

ВСТУП

Інформація – двигун розвитку суспільства. Будь-яку інформацію, сигнали або дані неможливо передати на відстань без наявності зв'язку. Сучасні оптичні системи передачі інформації є основною базою вдосконалення всіх дротових телекомунікацій. Вони використовуються на всіх ділянках мереж зв'язку завдяки високій стійкості до перешкод та широкій смузі передачі сигналу. Наприклад, сучасний оптоволоконний кабель для інтернету витримує навантаження до 2 тон!

Один з напрямків вдосконалення процесу обміну інформації – заміна електронних систем передачі зв'язку на оптичні – процеси перетворення, передачі та комутації сигналів відбуватимуться в оптичному діапазоні частот. Так само більшість сучасних досліджень направлена на заміну електронних компонентів комп'ютерів на оптичні еквіваленти, в основі яких матеріали з нелінійно–оптичними (НЛО) властивостями.

Як НЛО матеріали використовуються неорганічні солі фосфатів, ніобати та форміати металів тощо, для яких характерні високі показники механічної міцності, прості методи отримання та стабільність в умовах лазерного опромінення. Матеріали, в основі яких є органічні сполуки, дещо поступаються за даними параметрами, проте мають певні переваги: більші можливості для модифікацій та кращі характеристики нелінійно-оптичних властивостей, таких як великий нелінійно-оптичний коефіцієнт, широкий діапазон хвиль, надшвидкий відгук, що розширює спектр їх застосування.

Особливе місце серед високомолекулярних сполук займають органічні полімери із системою супряжених зв'язків, здатні проводити електричний струм. Використання хромофорних груп як супряжених фрагментів, що поглинають видиме світло, дозволяє набути додаткових властивостей, не характерних для класичних електропровідних полімерів, як поліацетилен, поліанілін та інші. Наприклад, хромофорні азо- та азометинові групи схильні до фотоіндукованих обернених транс-цис-транс переходів, що дає змогу

використовувати дані сполуки як головні компоненти для створення фотоактивних реверсивних середовищ [1].

Похідні ауронів найбільш відомі як барвники, проте через можливість проходження фотоізомеризації між стабільною (E) та метастабільною (Z)-конфігураціями завдяки центральному подвійному зв'язку, спектроскопічні та фізичні властивості ауронів зазнають змін, а системи з матеріалами на їх основі проявляють унікальні оптичні та фотомеханічні властивості. Саме тому аурони мають великий потенціал для створення нових нелінійно-оптичних матеріалів.

Розчини органічних барвників через токсичність, відсутність хімічної, термічної і фотохімічної стабільності мають обмеження у використанні. Тому частіше при проведенні досліджень барвники вводять у фотостабільне середовище, тобто у спеціально підібрані полімерну або скляну матриці.

Такі модифікації дозволяють використовувати органічні барвники для фотонних пристроїв, в оптоелектроніці, оптичних носіях для запису та збереження інформації. З огляду на це, метою нашої роботи було створення нових метакрилових мономерів на основі 6-гідроксиаурону.

РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Поліфеноли – одні з найрозповсюдженіших фрагментів вторинних метаболітів в рослинах, які не використовуються в процесах життєдіяльності, проте беруть участь у механізмах захисних реакцій, взаємодії з навколишнім середовищем та обумовлюють колір або смак. Сполуки $C_6-C_3-C_6$ -ряду, насамперед флавоноїди, формують найбільшу групу фенольних сполук з 2 ароматичними кільцями, з'єднаних 3 атомами вуглецю. В залежності від ступеню гідроксилування $C_6-C_3-C_6$ структури та окиснення, флавоноїди поділяються на такі підкласи як: аурони **1**, флавони **2**, флаванони **3**, ізофлавіони **4**, халкони **5** та інші (Схема 1.1) [2], які демонструють широкий діапазон біологічної активності [3, 4].

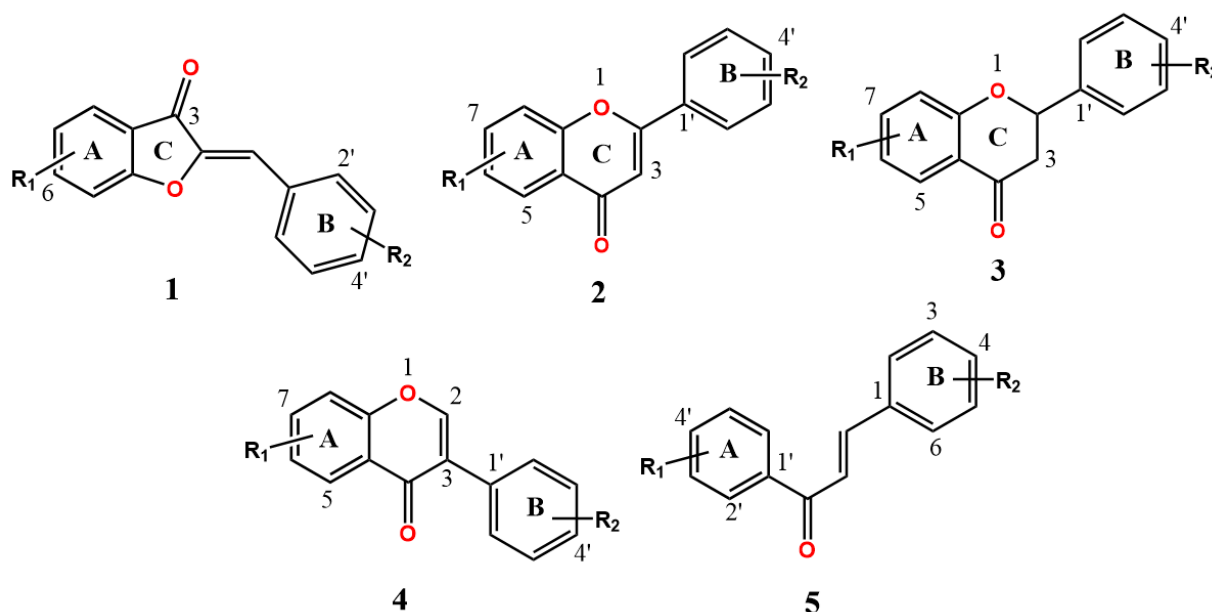


Схема 1.1

Аурони **1** – структурні ізомери флавонів [5], в яких бензофуранонове ядро з'єднано екзоциклічним подвійним зв'язком з фенілом, зі всіх представників флавоноїдів вони досліджені найменше. Ці природні сполуки виділені з рослин різноманітних родин: Анакардієві (*Anacardiaceae*), Складноцвіті (*Compositae*), Соснові (*Pinaceae*), Бобові (*Fabaceae*), Орхідні (*Orchidaceae*) тощо. Їх наявність зумовлює яскраво-жовте та помаранчеве

збарвлення фруктів та квітів [6, 7], рідше зустрічаються в овочах, також вважалося, що вдалося виділити 2-хлорпохідні з бурих водоростей *Spatoglossum variable* [8], але пізніше це було спростовано методом ПМР [9]. Аурони надзвичайно цікаві через неабияку різноманітну біологічну активність [10, 11], та будову, а саме стереохімію подвійного зв'язку, завдяки чому ауроновий скелет може розглядатися як основа для розробки лікарських засобів.

На початку 20 століття роботи містили опис природних похідних ауронолу (2-бензил-2-гідроксибензофуран-3(2H)-он), 29 ауронів та 27 глікозильованих сполук [12]. Проте вже через 10 років *Андерсен та Йордхайм* [13] зібрали у своїй оглядовій статті більше 100 різноманітних ауронів, серед яких гідрокси-, метоксипохідні, глікозильовані форми, а також димерні сполуки та фураноаурони. Проаналізувавши ці дані, можна зробити висновок, що для ауронів, подібно до інших флавоноїдів, для заміщення найбільш характерні положення 4, 6, 7, 3' та 4'.

1.1 Біологічна активність похідних ауронів

Аурони низькотоксичні для людини. Навіть при високій концентрації (> 400 мМ) сполуки не були цитотоксичними [14]. Нещодавно було повідомлено про активність природних ауронів та їх похідних проти вірусу гепатиту С [14, 15]. У цих роботах були синтезовані сполуки, які за своєю структурою були подібні до ауреусидину **6** (Схема 1.2) та діяли на NS5B РНК-залежну РНК полімеразу (RdRp). Дана мішень є особливо привабливою за рахунок того, що для неї відсутні близькі аналоги у ссавців. Дослідження «структура-активність» виявили ключову роль 4,6-дигідроксибензофуран-3(2H)-онового фрагменту у інгібуючій активності досліджуваних сполук. Тому модифікації головним чином були зосереджені навколо фенільного кільця ауронового скелету. Згідно з отриманими даними щодо активності, було зроблено декілька важливих висновків: по-перше, важливим є розмір

арилу, на який заміщується В-кільце; по-друге, переважна більшість ауронів, що містять індольне ядро, виявили значну інгібуючу активність щодо мішені.

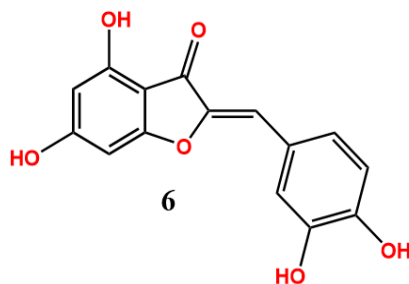


Схема 1.2

У подальшому цими ж авторами були досліджені псевдосиметричні аурони, що мали спільне В-кільце, та їх механізм дії [16]. Найбільшу ефективність показала сполука **7** ($IC_{50} = 1.3 \mu M$) (Схема 1.3). Також були синтезовані аналоги з аліфатичними лінкерами, проте вони не показали відчутно кращих результатів інгібуючої активності.

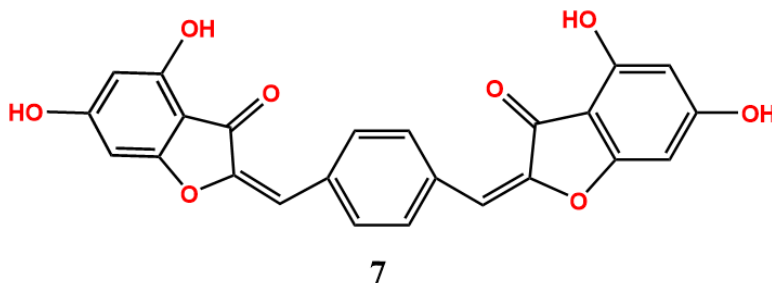


Схема 1.3

Було досліджено протигрипозну активність модифікованих ауронів **8a-e** проти вірусу H1N1 (Схема 1.4) [17]. Мішенню у даному випадку є фермент нейрамінідаза, який розщеплює залишки сіалової кислоти на клітинному рецепторі, що зв'язують новоутворені віріони з клітиною. Це дозволяє вірусу поширюватися на нові здорові клітини. Тобто, інгібування нейрамінідази сповільнює його розповсюдження в організмі.

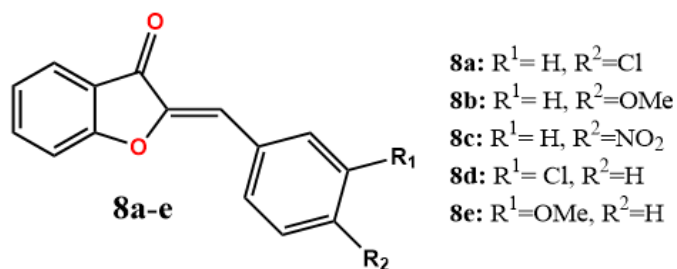


Схема 1.4

Інша перевірка здатності ауронів до інгібування нейрамінідази показала, що усі протестовані сполуки з ауроновим скелетом володіли активністю від середньої до високої [18]. Дослідження залежності структури від активності показало, що глікозильна група в будь-якому положенні та гетеро-функція при С3 або С4 зменшують ефект, а група ОН при С6' або С4', подвійний зв'язок між С-2 і феніліденом та гетерофункція при С3 є ключовими для прояву достатньої активності.

У іншій роботі була перевірена протигрипозна (H1N1) активність серії флавонів та ауронів з модифікованим В-кільцем [19]. Сполука **9** (Схема 1.5) показала ефективність на рівні з препаратом Озельтамівір, маючи вкрай низьку токсичність та зменшений вірусний титр H1N1.

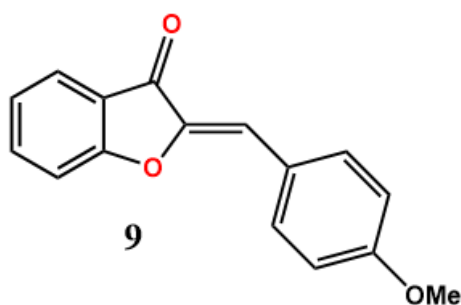


Схема 1.5

Флавоноїди відомі як фітоалексини – низькомолекулярні антибіотичні сполуки, що синтезуються рослиною у відповідь на зараження фітопатогенами (грибками, бактеріями тощо) і накопичуються у некротичних клітинах, іноді до токсичних концентрацій. Мають різну будову і, відповідно,

різний механізм дії. Найбільш відомими аурунами, які проявляють подібні властивості є цефалоцерон **10**, гіспідол **11** та сульфуретин **12** (Схема 1.6). Перший інгібував ріст кактусових паличкоподібних грам-негативних бактерій *Erwinia cacticid*, які провокують гниття [20]. 4',6-дігидроксиаурон **11**, виділений з бобових – протигрибковий агент патогену *Phoma medicaginis* – збудника хвороб сільськогосподарських культур [21], проте питання гіспідолу **11** як фітоалексину, що синтезується у відповідь на подразник або побічного продукту потоку метаболітів, залишилося відкритим. Сульфуретин **12** був досліджений у дії проти рослинного патогену – бактерії *Ralstonia solanacearum* [22] проте серед вибірки виділених речовин продемонстрував найслабші показники.

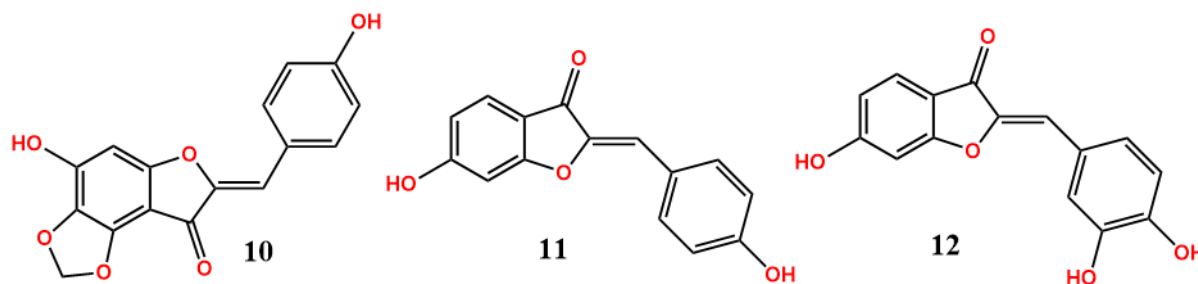


Схема 1.6

У 2017 була синтезована серія аналогів аурунів та проведена оцінка їх протигрибкової активності *in vitro* проти *Candida spp* [23]. З широкого спектру сполук, для зразків **13** та **14** (Схема 1.7) характерна висока протигрибкова активність. І хоча обробка з концентрацією IC_{50} 16 мкМ не показала суттєву ефективність у порівнянні із контрольним зразком, однак концентрація **13** IC_{99} у 100 мкМ продемонструвала повне порушення біоплівки. Це свідчить про можливості застосування подібних зразків, як протигрибкових агентів.

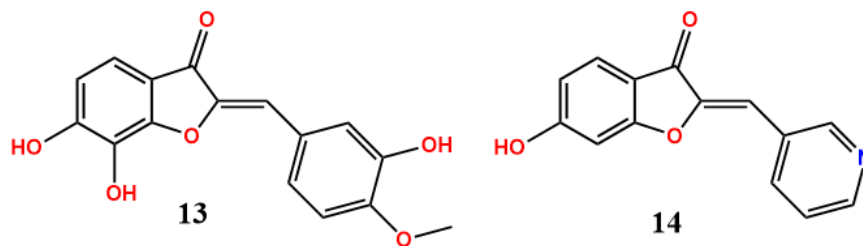


Схема 1.7

У дослідженні 2019 року були синтезовані похідні ауронів **15-17**, що виявили антибактеріальну активність проти метицилін-резистентного золотистого стафілококу (MRSA) [24]. Можливий механізм їх дії полягає у структурних змінах, які вносять ці молекули у структуру мембрани грам-позитивних бактерій. Найбільш активні та нетоксичні сполуки серії мають замісники у положеннях 4 та 6, а саме гідроксильні групи (Схема 1.8). Неочікувано було виявлено дію даних сполук на грам-негативні патогени *H. Pylori* та *V. alginolyticus*.

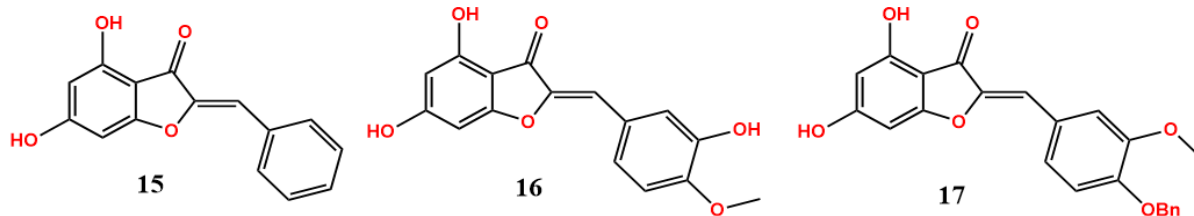


Схема 1.8

Повідомляється про ефективність аза-аналогів ауронів проти *M. Tuberculosis* [25]. Наявні дані про активність цих сполук **18-19** (Схема 1.9) зі значеннями MIC₉₉ у субмікролярному діапазоні. Хінолінові похідні **20-21** також демонструють антибактеріальну та протигрибкову активність [26].

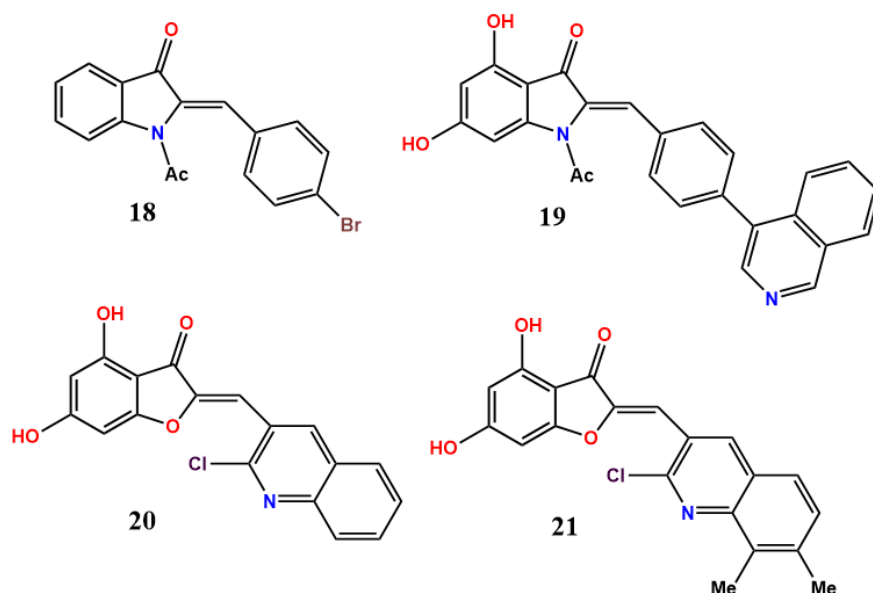


Схема 1.9

Однією з перспективних мішеней для протизапальних препаратів є індукцибельна синтаза оксиду азоту (iNOS). У дослідженні 2017 року було показано, що заміщені аурони та їх гетероарильні похідні можуть інгібувати активність даного ферменту, пригнічуючи синтез монооксиду азоту (NO), та проявляти протизапальну активність [27]. Найкращі результати показали гідроксифенільні похідні **22** і **23** та 2-піридилний аналог **24** (Схема 1.10) зі значеннями IC_{50} 5,22-12,23 мкМ у стимульованих LPS клітинах RAW 264,7 макрофагів.

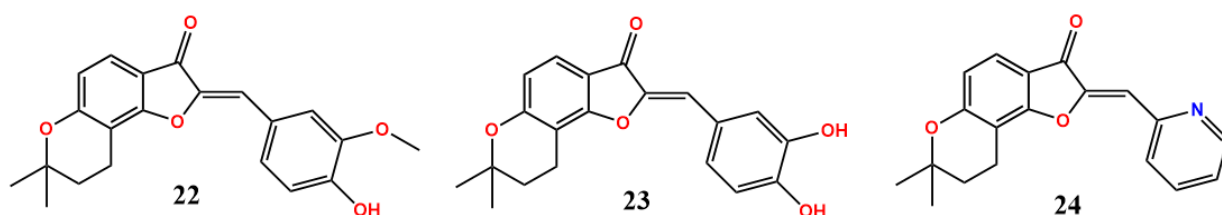


Схема 1.10

У іншій роботі 2017 року було досліджено здатність ауронів інгібувати запальну сигналізацію у моноцитах людини (THP-1) та мишачих макрофагах (RAW 267.4) [28]. В результаті було визначено, що 2-(5-гідроксиметилфурил)-аурон **25** (Схема 1.11) здатний до селективного

пригнічення індукованої LPS активності NF-κB в макрофагах, не маючи при цьому суттєвого впливу на фосфорилування MAPK, і завдяки цьому не зачіпаючи каскади фосфорилування ERK, JNK та p38. І хоча молекулярна мішень для даної сполуки ще не визначена, така вибіркова активність дає всі підстави розглядати дану сполуку як фармакологічний засіб для лікування хронічних розладів процесів запалення.

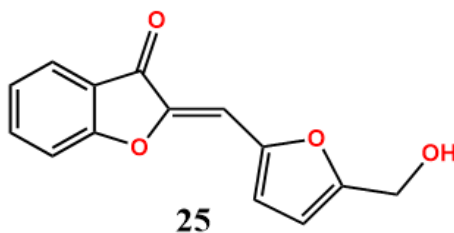


Схема 1.11

1.2 Фотохімічні властивості похідних ауронів

В сучасному житті чи не найшвидше розвивається фотоніка – сфера науки та технологій про генерацію та використання світла, приклад квантових технологій, де основна одиниця – фотон. Минуле сторіччя було часом електроніки, проте зараз сучасні технології прагнуть до мініатюризації приладів, підвищення їх якості, надійності та швидкості роботи. На думку вчених, одні з можливих матеріалів в основі таких приладів – матеріали з нелінійно-оптичними властивостями, тобто з великою кількістю НЛО-хромофорів. Тоді такі матеріали матимуть необхідні характеристики: надшвидкий відгук, малі оптичні втрати та загальну високу оптичну нелінійність [29]. На прояв НЛО властивостей впливають молекулярні параметри, наприклад, дипольний момент молекули або гіперполяризуємість, які залежать від будови зразка: наявність донорів (Д) та акцепторів (А), вклад їх коливань, чергування одинарних та подвійних зв'язків, симетрія молекули тощо [30]. Перша гіперполяризуємість (β) хромофора зі структурою Д-π-А зростає зі збільшенням сили А та/або Д, що призводить до батохромного

зсуву. Тому цікавим є синтез хромофорів та полімерів з нелінійними властивостями не тільки з сильними електродорами та акцепторами [31].

З огляду на перевагу органічних НЛО матеріалів у порівнянні з неорганічними [32] та визначення молекулярної інженерії, що молекулярна планарність, спряжені системи, наявність і довжина π -кон'югованого містка визначають наявність НЛО властивостей та регулюють їх [33], можна зробити висновок, що аурони, які мають π -кон'юговану систему та екзоциклічний подвійний зв'язок, демонструють неабиякий потенціал у галузі нелінійної оптики. Наразі експериментальних даних щодо вивчення саме нелінійно-оптичних властивостей ауронів дуже мало, проте вони багатообіцяючі. Наприклад є дослідження НЛО властивостей полімерів на основі аурону з додаванням наночастинок ZnO [34]. Основні дані стосуються флюоресценції, наприклад, завдяки подібності до хемі-оксоіндиго структури [35] (Схема 1.12) і здатності поглинати та флуоресціювати у видимому діапазоні, їх можна використовувати як оптичні хемосенсиори [36] або флуоресцентні мітки та зонди в медицині, біології та хімічному аналізі, оскільки деякі ауронові похідні флуоресціюють з великими Стоксовими зсувами та квантовими виходами [37, 38].

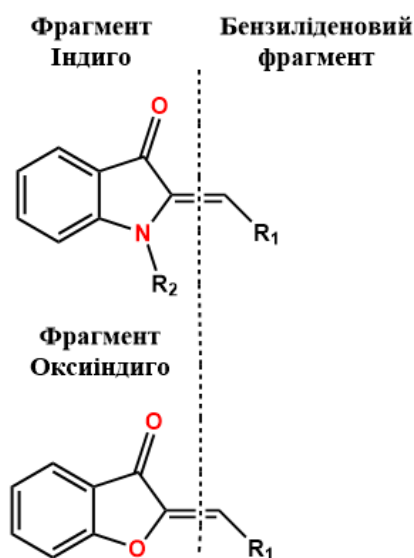


Схема 1.12

Вкрай важливою є наявність екзоциклічного подвійного зв'язка, яка обумовлює здатність до Z-E – фотоізомеризації (Схема 1.13). Практичним шляхом доведено, що майже всі синтетичні та природні похідні знаходяться в більш термодинамічно стабільній Z-формі через стеричні ефекти, а саме уникання зштовхування карбонільною групи та В-кільця [39]. E-ізомери можна отримати, опромінюючи зразок у Z-формі УФ опроміненням при довжині хвилі $\lambda=366$ нм [40]. Повідомляється, що максимум поглинання Z-ізомеру знаходиться у більш високоенергетичній області, а E-ізомер не проявляє здатності до флуоресценції [37].

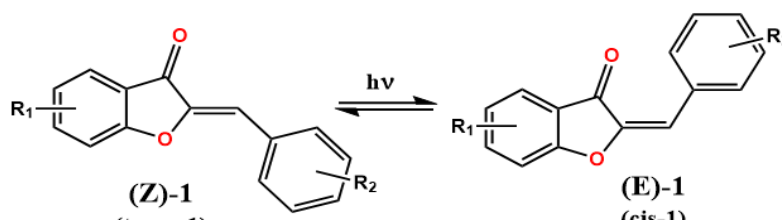


Схема 1.13

Робота *Ma та ін.* підтверджує, що молекули з переносом заряду мають високу кубічну гіперполяризуємість, можуть проявляти цікаві нелінійні властивості та використовуватися в різноманітних оптичних приладах. Для дослідження було синтезовано 3 похідні ауронів з різними замісниками у фенольному кільці: N,N-диметиламіно групою в 4' положенні - **26**, N-етилкарбазолом **27** та піреном **28** (Схема 1.14) [41], зафіксовано, що всі зразки показали лінійне поглинання з максимумами 451, 428 та 451 нм, відповідно. Було досліджено можливість одночасного поглинання двох фотонів (ТРА) або нелінійного поглинання та поперечний переріз як міру ймовірності того, що процес відбудеться. Всі зразки показали двох фотонне поглинання, а саме зразок **26** з більш сильною донорною кінцевою групою, що дуже важливо для явища перенесення заряду, показав найбільший поперечний переріз.

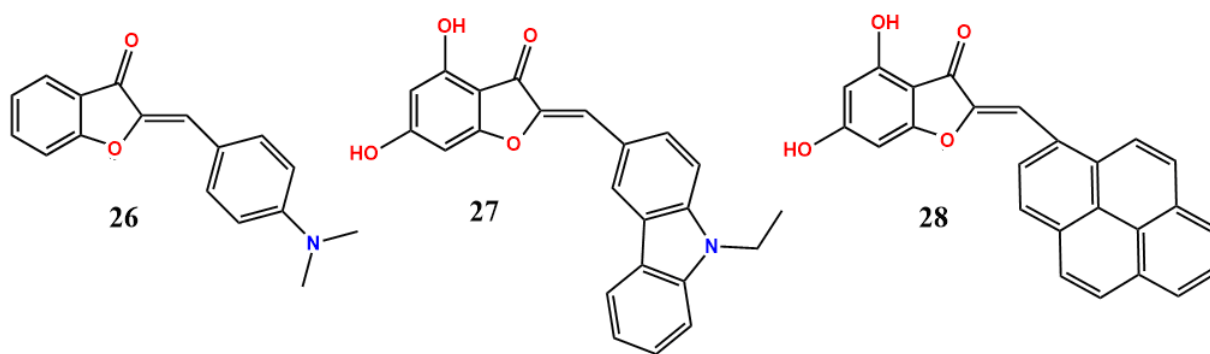


Схема 1.14

1.3 Методи синтезу похідних ауронів

1.3.1 Хімічний синтез

Основними лабораторними методами синтезу ауронів **1** та їх похідних є окиснювальна циклізація 2'-гідроксихалконів та конденсація бензофуран-3(2H)-онів з ароматичними альдегідами [42].

Окиснювальна циклізація 2'-гідроксихалконів

Циклізація може відбуватися з утворенням флавонів **2** та ізофлавонів **4**, в залежності від обраного окисника. Тому приділяється значна увага пошуку специфічних реагентів для отримання ауронів **1**.

Лужний розчин H_2O_2 – один з найбільш доступних реагентів, використовується в реакції Алгара-Флінна-Оямади (АФО). В залежності від будови вихідного халкону **29** та умов, процес протікає з утворенням флавону **32** та аурону **1** в різних співвідношеннях [43]. Якщо в положенні 6' знаходиться OMe, епоксидний цикл розкривається з утворенням енолу **34**, далі – перегрупування в ауронол **35** та дегідратація з утворенням переважно аурону **1** (Схема 1.15), що можна пояснити електронними та стеричними ефектами [44].

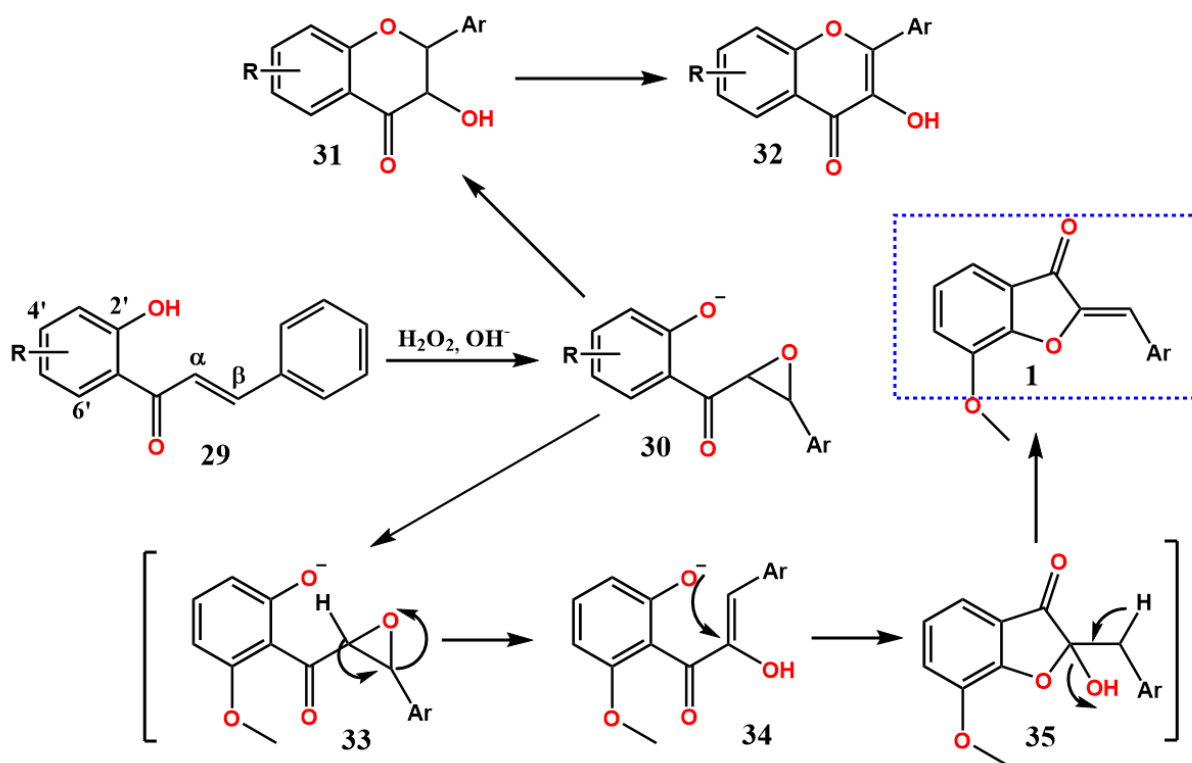


Схема 1.15

Бромовання подвійного зв'язку 2'-гідроксихалконів **29** – один з основних методів отримання ауронів. Як і у випадку з пероксидом водню, продукт реакції залежить від будови вихідної сполуки, а саме від активності атомів броду біля карбонільної групи та бензольного кільця. Електроноакцепторні замісники в циклі А провокують алкілювання з участю атома броду, ближчого до циклу, в результаті реакції утворюється флавон **2** (Схема 1.16) [45].

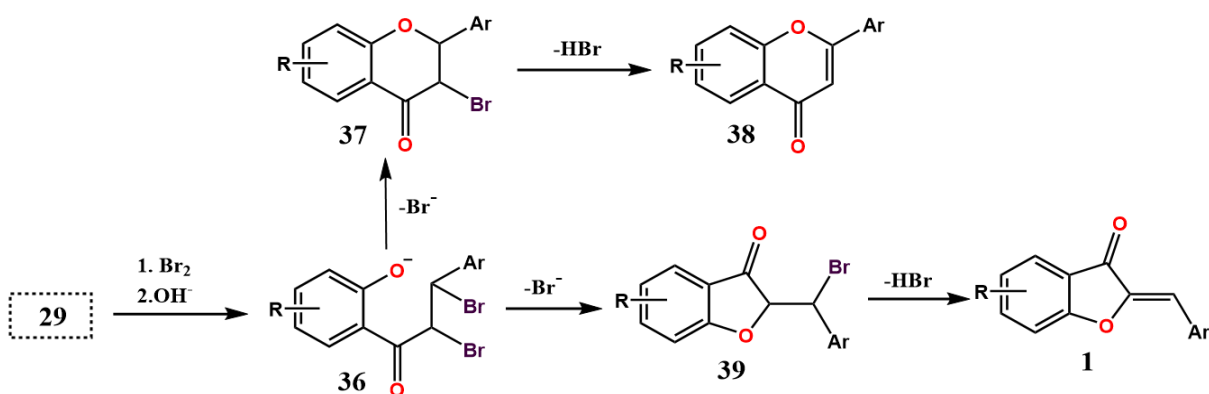


Схема 1.16

Конденсація бензофуран-3(2H)-онів

Дуже зручним є метод синтезу, що полягає у конденсації бензофуран-3(2H)-онів **40a-g** з відповідними ароматичними альдегідами, в умовах лужного або кислотного каталізу (Схема 1.17). І хоча у окремих випадках можливе утворення побічних продуктів типу **41**, за цим методом можна отримати аурони **1** з високими виходами та практично будь-якої будови.

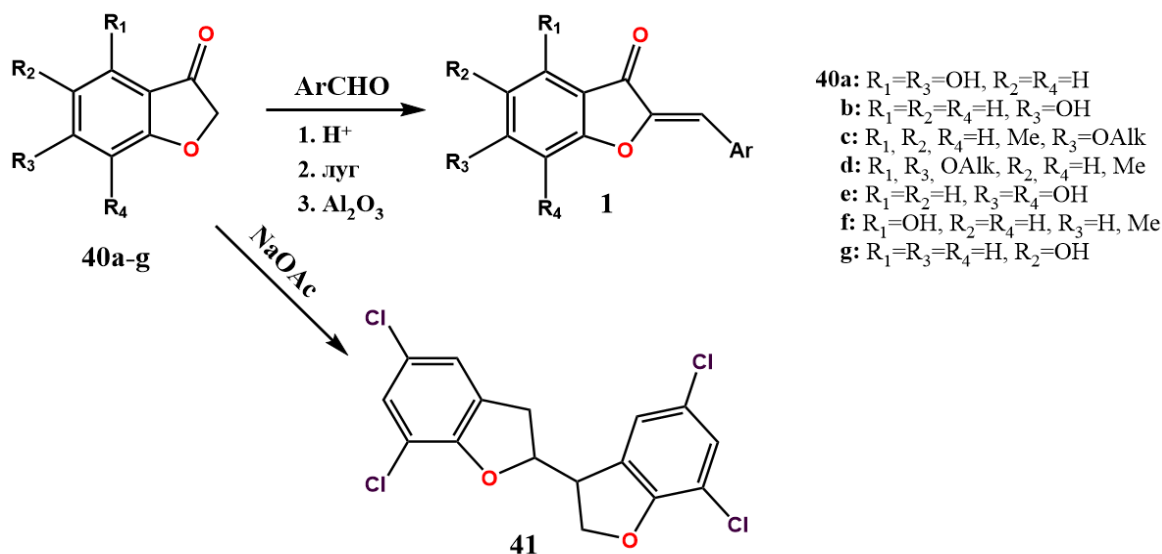


Схема 1.17

Каталіз кислотами є історично першим варіантом такого синтезу. Можливим є використання сумішей AcOH-HCl [46], EtOH-HCl [47] та EtOH-SOCl_2 [48], для синтезу як незаміщених, так і гідроксиауронів з відповідних похідних [49]. Перевагою у даному способі каталізу є те, що гідроксигрупи вихідних речовин не потребують попереднього захисту. Для конденсації відповідних глікозильованих вихідних сполук використовується модифікація з оцтовим ангідридом як розчинника і каталізатора [50, 51].

Іншим варіантом є використання лужного каталізу, але при цьому у молекулі альдегіду мають бути відсутні або бути захищені OH -групи, оскільки в умовах реакції утворення фенолятів буде сильно знижувати реакційну здатність альдегіду. Часто використовують систему KOH/NaOH у водно-спиртовому розчині, з концентрацією лугу 10-50%. У той же час

наявність гідроксигрупи у бензофуран-3(2H)-оні реакції не заважає, і описані синтети з відповідними 4-гідрокси- [52], 5-гідрокси- [53], 6-гідрокси- [48], 6,7-дигідрокси- [54], 6-алкокси- [55], 4,6-диалкоксибензофуран-3(2H)-онами [56]. Також показано, що 4,6-дигідрокси- похідне реагує з альдегідами у присутності луку під впливом мікрохвильового випромінювання [53]. Аналогічно, ефективним варіантом є використання системи MeOH/MeONa для 6-гідрокси- та 6-алкоксибензофуран-3(2H)-онів [57].

Повідомляється також про можливість утворення похідних ауронів **46** в результаті взаємодії 2'-гідрокси-2-хлорацетофенонів **43** з ароматичними альдегідами, хоча раніше було відомо про утворення флавонів **2** за даних умов [58]. Описано методику, за якою 2-хлор-1-(2,4-дигідроксифеніл)-етанон **43** був введений у реакцію з ароматичними альдегідами, у метанолі з 10% KOH, за кімнатної температури (Схема 1.18) [59].

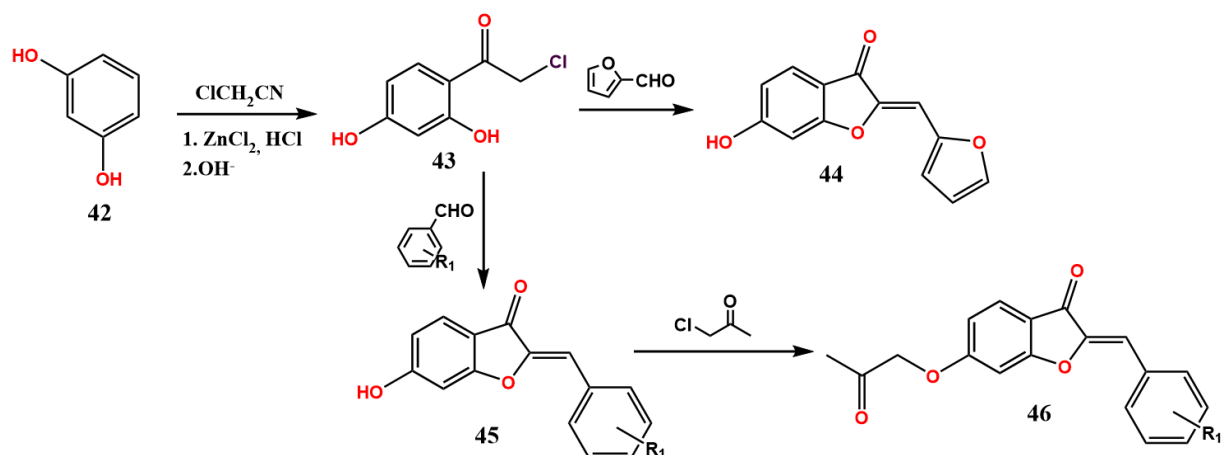


Схема 1.18

Як каталізатори конденсації також застосовують аміни. Описано конденсацію бензофуран-3(2H)-ону з гідроксибензальдегідами у системі піперазин – EtOH [60]. Для подібних перетворень також можуть бути використані системи піперидин у піридині [61] та піперидин у EtOH [62]. Наявні також відомості про використання такої нестандартної сполуки як діацетатетилендіаміну як каталізатора при конденсації 7-метокси- та 6-

гідроксибензофуран-3-(2H)-онів з алкоксибензальдегідами при відсутності [63] та за наявності ультразвукового опромінення [64].

Нещодавно були отримані результати, які показують можливість утворення суміші ауринолів **47** та ауронів **1** (Схема 1.19) при кип'ятінні суміші бензофуран-3-(2H)-онів **40** з ароматичними альдегідами у воді [65].

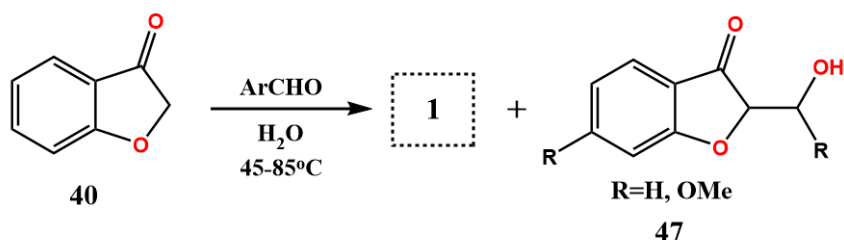


Схема 1.19

Також описаний синтез ауронів **1** конденсацією, що каталізована Al_2O_3 . Припускається використання як нейтрального [66], так і основного оксиду алюмінію [67]. Проте необхідність проведення реакції у CH_2Cl_2 або CHCl_3 накладає обмеження на використання гідроксильованих похідних бензофуран-3-(2H)-онів. В той же час в умовах каталізу $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ та відсутності розчинника були отримані 6-метоксіяурони, 4,6-диметоксіяурони і 2-аріліден-нафто[2,1-b]фуран-1-(2H)-они [28]. Аналогічний синтез може бути проведений з використанням евтектичного розчинника утвореного з суміші сечовини та хлориду холіну [68]. Необхідним для реакції є нагрівання суміші або її мікрохвильове опромінення.

Циклізація заміщених ацетиленів

Ацетиленові кетони часто використовуються в органічному синтезі як електронodefіцитні сполуки через сильно поляризовану карбонільну групу [69, 70].

Внутрішньомолекулярна циклізація ацетиленових сполук підпорядковується правилам англійського вченого Болдвіна для

передбачення найвигідніших напрямків реакцій циклізації [71, 72]. Так, за Болдвіном, внутрішньомолекулярна циклізація 1-(2-гідроксифеніл)-3-фенілпроп-2-ін-1-ону **48** в залежності від конфігурації електрофільного атому С та кута, під яким він буде атакуватися нуклеофілом, можливі 2 конкуруючі напрямки: 5-екзо-діг з утворенням похідних ауронів **1** мта 6-ендо-діг, в результаті якого утворюються похідні флавонів **3** (Схема 1.20) [73]. За правилом, більшу перевагу має 2 варіант.

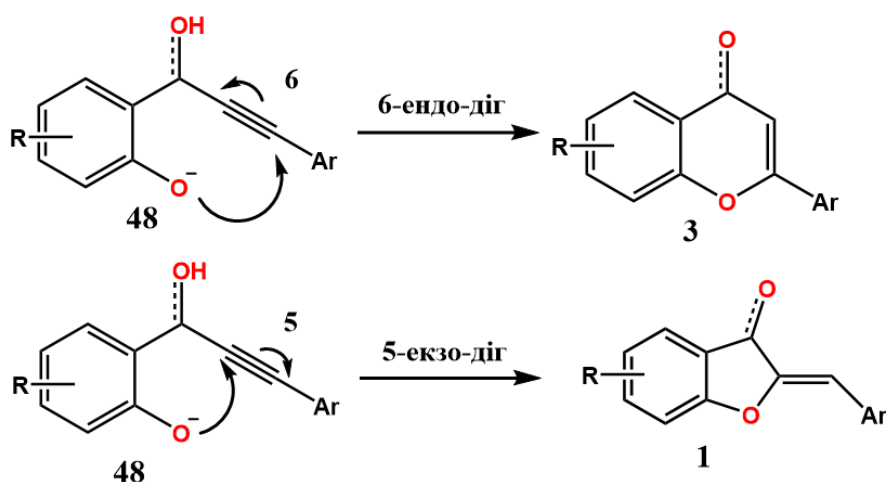


Схема 1.20

Оскільки твердження емпіричні, вони не раз піддавалися сумнівам послідовників [74, 75], а нові теоретичні та експериментальні дані свідчать про те, що у випадку електронно-незаміщених ацетиленів вигіднішим є екзо-процес [76]. Водночас є дослідження, які підтверджують висновки Болдвіна [73] і підкреслюють залежність напрямку замикання кільця, а отже і співвідношення отриманих флавону та аурону від підібраних умов. Замісники кілець А і В значною мірою впливають на вихід [69], проте на напрямок реакції вплив незначний. Так, при нагріванні суспензії вихідного ацетиленового кетону з K_2CO_3 в ацетоні було виділено і флавон **3**, і аурон **1**, проте ендо процес переважав через вразливість β-атома С до атаки нуклеофілу. Зміна циклізуючого агента та більшою мірою розчинника (NaOEt/етанол, K_2CO_3 /етанол) не тільки значно прискорила циклізацію, а й

дозволила отримати переважно *Z*-2-бензиліденфуран-3(2H)-они **51** (Схема 1.21) [74].

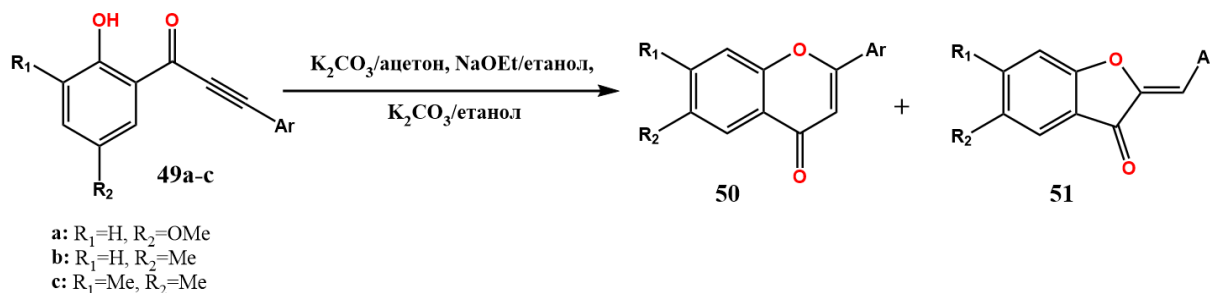


Схема 1.21

Також для регіоселективного отримання ауронів шляхом анелювання використовували наступні реагенти: P₄ (вихід 75-95%) (Схема 1.22) [69], 2-PyONa (93%) [39], *t*-BuOK (75%). Найчастіше обирали такі розчинники як ТГФ, MeOH, EtOH та CH₂Cl₂. Підсумовуючи, можна окреслити загальну схему проходження внутрішньомолекулярної циклізації (Схема 1.23): на першій стадії трифенілфосфін депротонував орто-гідрокси групу, в наслідок чого утворився інтермедіат **48** (феноксид), нуклеофільний центр якого атакував α-атом карбону з утворенням нестійкого вінілового карбаніону **52** (5-екзо-діг циклізація). Останній швидко протонується P⁺NBu. Описаний механізм підтверджує експериментальні дані щодо важливості додавання основних реагентів задля проходження реакції [69, 77].

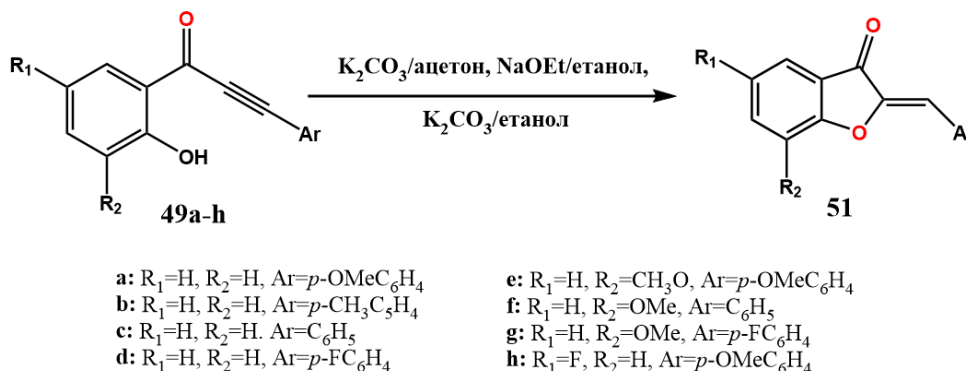


Схема (1.22)

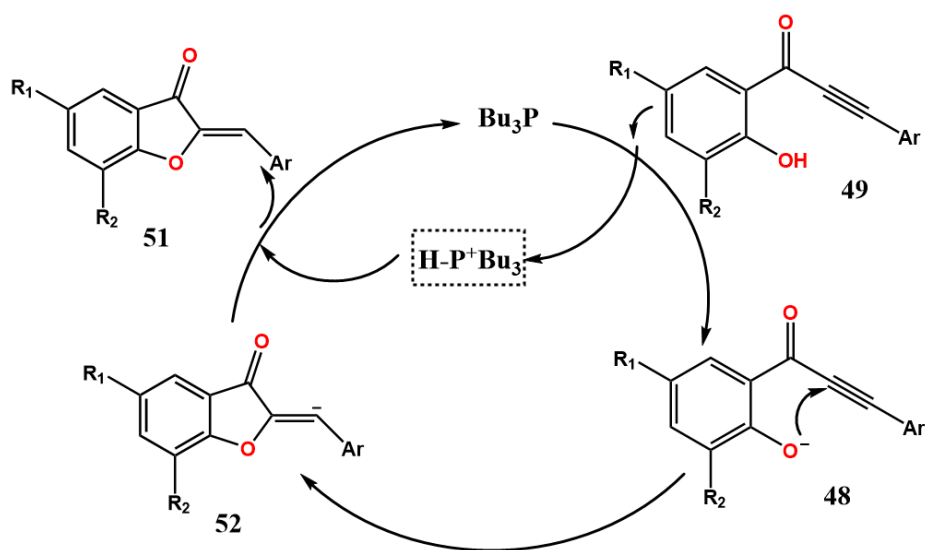


Схема 1.23

Окремо варто розглянути метод проведення циклізації з використанням солей та комплексів металів як каталізаторів, перевагами якого є швидкість, м'які умови та висока селективність до 5-екзо напрямку. Сполуки золота зарекомендували себе як ефективні каталізатори в реакціях гетероциклізації [78, 79]. Групою хіміків [9] було визначено 2 основні стадії синтезу: утворення циклу із заміщених 1-(2-гідроксифеніл)-3-фенілпропінолів **49** (каталізатор AuCl) з наступним окисненням (Схема 1.24). Всі 8 експериментів проводилися за однакових умов: в атмосфері аргону в ацетонітрилі (при кімнатній температурі) з додаванням AuCl та K_2CO_3 у співвідношенні 1:1, перебіг реакції контролювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), окиснення проводили MnO_2 в ацетонітрилі. Можна замінити сіль із золотом на наночасточки міді або срібла з лігандами 2,2'-біпіридином та трифенілфосфіном, відповідно [80, 81]. Результати демонструють високі виходи заміщених ауронів – 66-99% та утворення єдиного регіо- та стереоізомеру в кожному з випадків, що є результатом селективного проходження 5-екзо-діг циклізації.

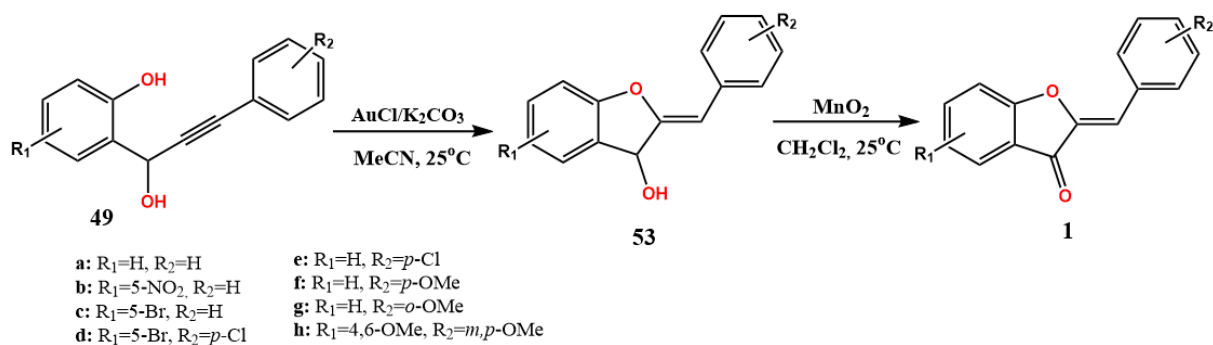


Схема 1.24

Схоже дослідження із сполуками срібла демонструє не гірші результати [82]. З-поміж групи можливих каталізаторів (Bi(OTf)₃, In(OTf)₃, Cu(OTf)₂, Fe(OTf)₃, Ag₂CO₃) експериментально було відібрано AgOAc, з яким реакція в розчині ДМФА пройшла з найвищим виходом 99%. Для отримання ауронів з різними замісниками розчин вихідної речовини в ДМФА і певною кількістю каталізатора неперервно перемішували протягом години (Схема 1.25).

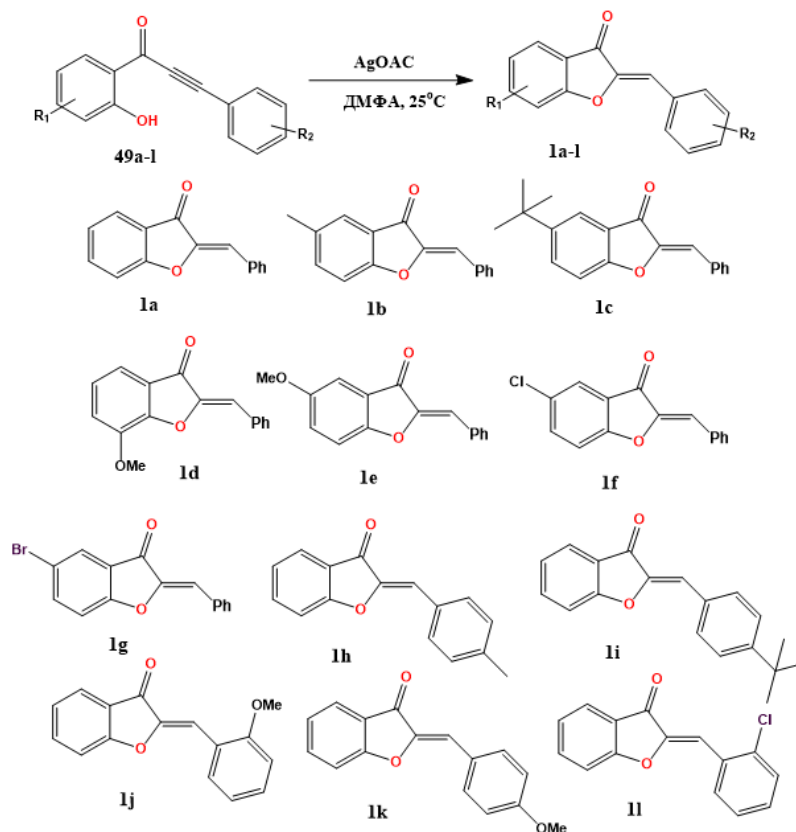


Схема 1.25

Можливе використання інших розчинників: ТГФ (88%), толуол (90%), CH₃CN (91%), ДМА (95%), ДМСО (96%). Цікаво, що практичним шляхом було доведено вплив ароматичного кільця в фенілацетилені – за його відсутності утворювався флавон або суміш продуктів 6-ендо та 5-екзо циклізацій (Схема 1.26). Тобто, для забезпечення часткового позитивного заряду на атомі С в α-положенні до карбонільної групи, потрібно, щоб Ag(I) координував і потрійний зв'язок і фенільне кільце. За цією методикою можна отримати аурони з широким діапазоном замісників: трет-бутилом, метокси, галогенами тощо. Відомо про використання каталізаторів AgNO₃ [83], Cs₂CO₃ [84].

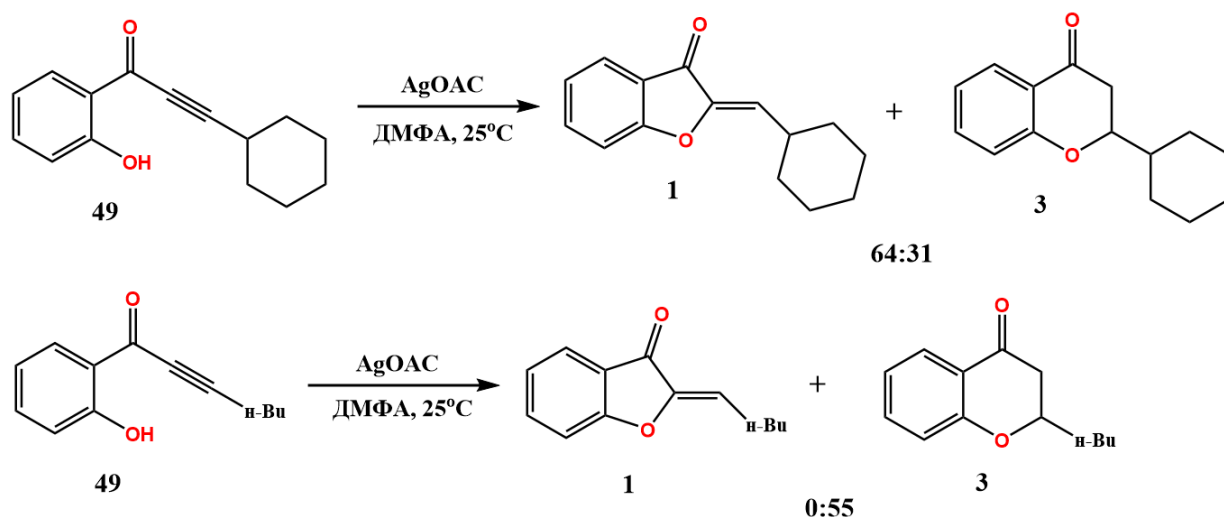


Схема 1.26

Паладій-каталізовані реакції карбонілювання викликають жвавий інтерес через можливість використання для синтезу циклічних сполук. Реакція Соногашири – сполучення 2-галогенфенолів **54** з термінальними алкінами та подальша циклізація дає змогу отримувати окремо похідні 2-феніл-4-хроменонів **2**, 2-бензиліденбензофуран-3-(2H)-онів **1** або їх суміш. Для введення карбонільної групи додають мурашину кислоту [85] або проводять в автоклаві в атмосфері монооксиду вуглецю (CO). Навмисно скерувати напрямок реакції вдалося зміною основного агенту [86]: піперазин прискорював перетворення продукту каплінгу **49** у флавон **2** з виходом 97%,

коли триетиламін (ТЕА), навпаки, каталізував 5-екзо-діг циклізацію (82%) (Схема 1.27).

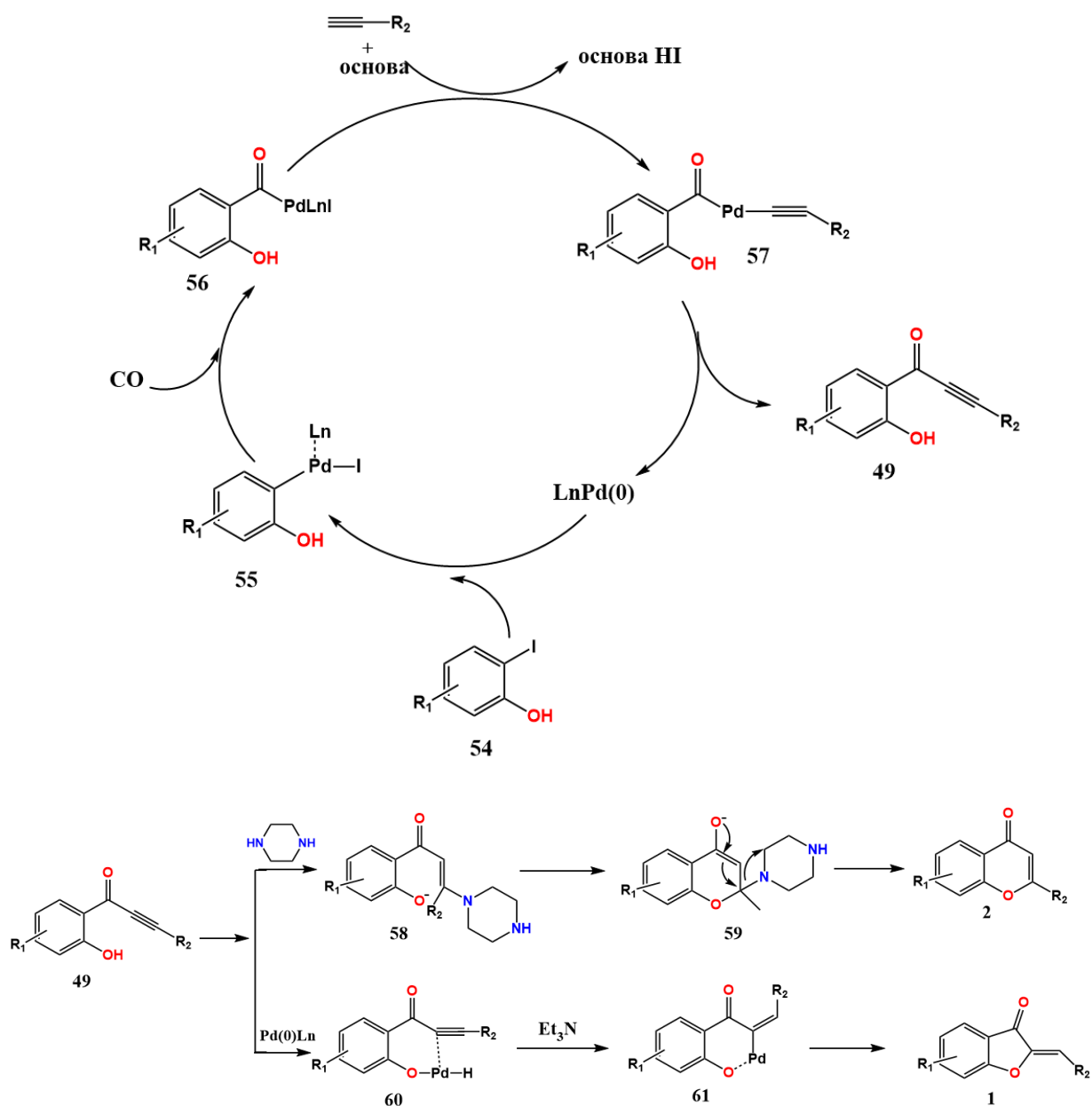


Схема 1.27

Методика для обох напрямків однакова: суміш о-йодфенолу **54**, термінального алкіну **62**, піперазину або ТЕА, еквімолярної кількості $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ та ліганду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцену (dppf) в ТГФ нагрівали в автоклаві в атмосфері CO до 50°C і залишали на 24 год (Схема 1.28). Обробка результатів експерименту показала, що при використанні ароматичних алкінів з електродонорними замісниками (OMe та алкільні

групи) в орто-положенні виходи продуктів реакцій були вищі, ніж з електроакцепторними (Схема).

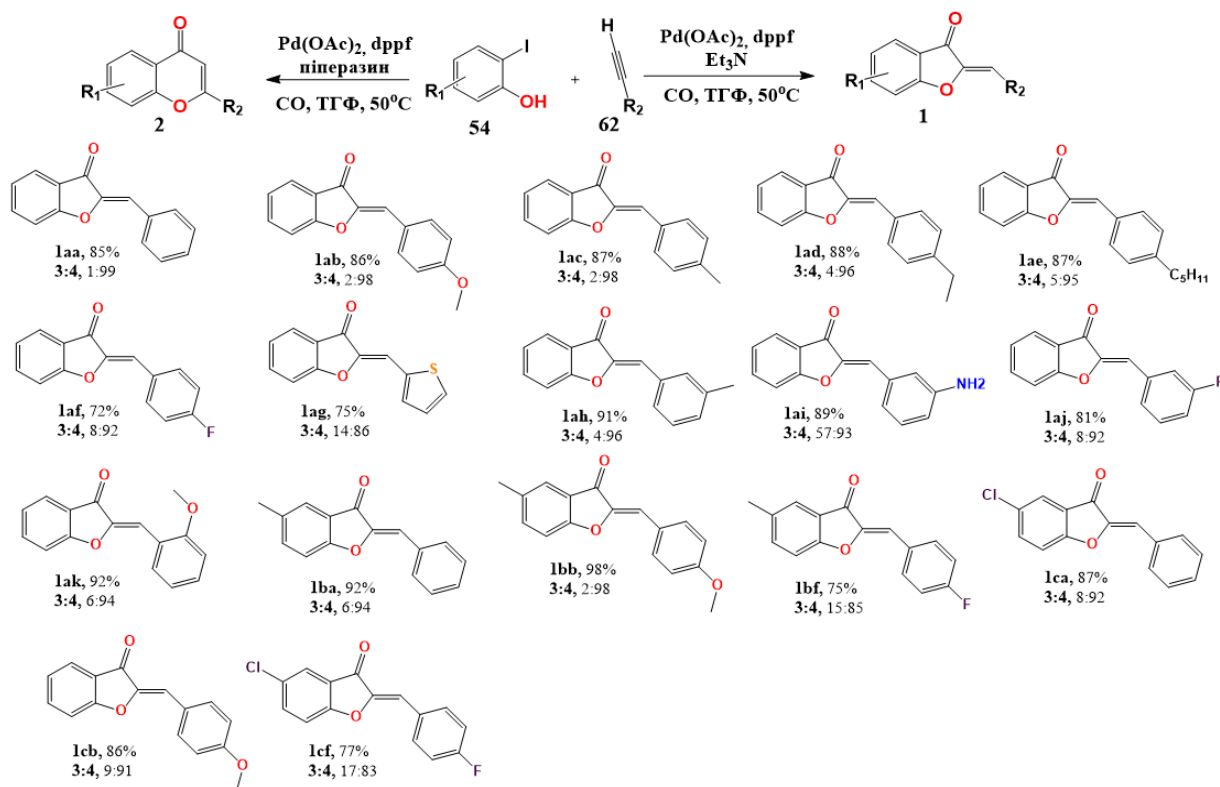


Схема 1.28

Крім розглянутих методів синтезу, неабиякий інтерес викликають нетипові шляхи, наприклад, перегрупування флавонів.

Так, 1'-(алкіламіно)аурони **64** з високими виходами (81-93%) отримували з 3-тозилоксифлавонів **63** або 3-бромфлавонів в ТГФ при дії надлишку первинних амінів як нуклеофільного агенту (Схема 1.29). Рентгеноструктурний аналіз та 2D ПМР-спектроскопія показали, що замість 3-амінофлавону [87] утворився 1'-(алкіламіно)аурон. За допомогою ¹H-спектроскопії було виявлено, що 1'-(метиламіно)аурон (**64a**) – суміш Z- та E-ізомерів, яку не вдалося розділити мікроемульсійною електрокінетичною хроматографією (МЕЕКХ) [88, 89].

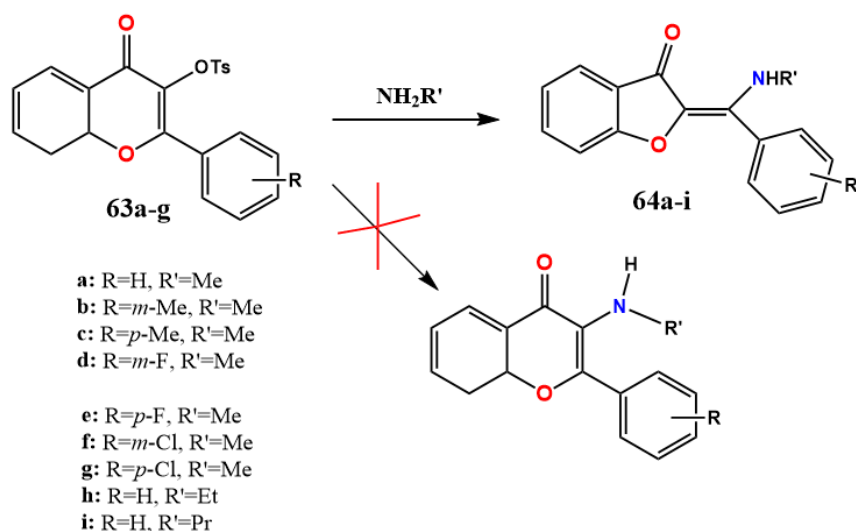


Схема 1.29

Дещо схоже перетворення флавонів спостерігали при обробці відповідного 3-хлорпохідного спиртовим розчином KOH (Схема 1.30). Вихідний 2-феніл-4-хроменон **2** нагрівали зі зворотним холодильником в безводному бензолі з додаванням SOCl_2 протягом 15 год. Продукт **65** покроково обробляли розчином лугу та розбавленою HCl . З отриманого ауранолу **47** можна отримати відповідні ацетати **67**, змішавши з оцтовим ангідридом в піридині. Будову всіх сполук було підтверджено ІЧ, УФ та ПМР-спектроскопіями [90]. Повідомлялося про одержання ауронів з метокси та альдегідною групами в суміші з хлорованим флавоном [91].

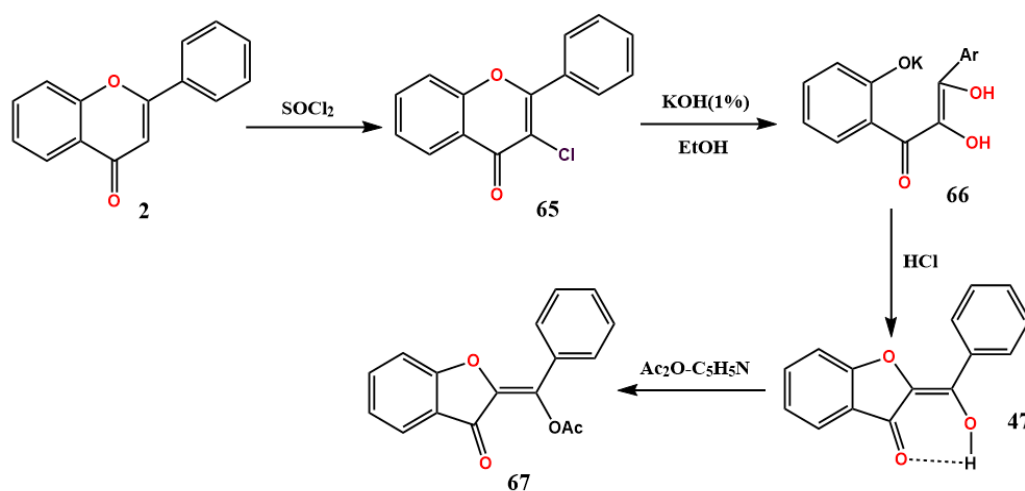


Схема 1.30

Металоорганічна реакція крос-сполучення (реакція Сузукі) дозволяє отримати 4,5,6-триметоксиаурони **70a-c** при взаємодії фенілборонової кислоти **69** з відповідним бром похідним бензофуран-3(2H)-ону **68** як електрофільним компонентом (Схема 1.31). Каплінг проводили в діоксані при нагріванні до 90°C, як каталізатор використовували трифенілфосфіновий комплекс паладію Pd(PPh₃)₄ [92]. Реакція дуже поширена через доступність каталізаторів, проводиться з високими виходами і використовується для синтезу бібліотек хімічних речовин.

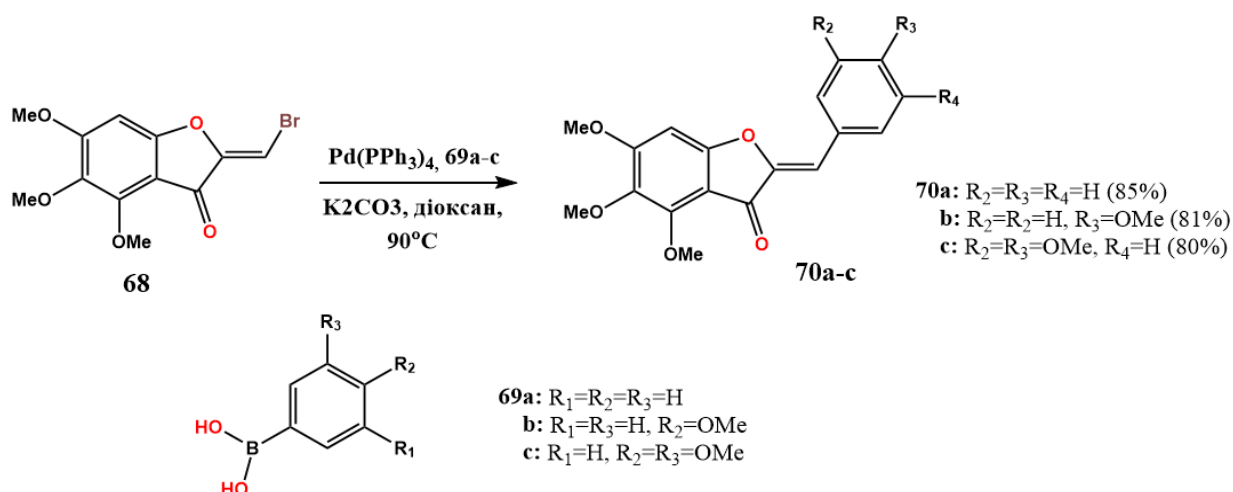


Схема 1.31

1.3.2 Біологічний синтез

З огляду на те, що аурони є класом пігментів флавоноїдної структури і грають важливу роль у забарвленні квітів, овочів та фруктів, можна виділити другий метод їх синтезу – біологічний.

Вивчення біосинтезу ауронів почалося з дослідження ротиків садових (*Antirrhinum majus*), яке виявило, що наявність 4,6,3',4',5'-пентагідроксиаурону (брактеатин) **71** та 4,6,3',4'-тетрагідроксиаурону (ауреусидин) **6** (Схема 1.32) зумовлює жовте та оранжеве забарвлення квітів.

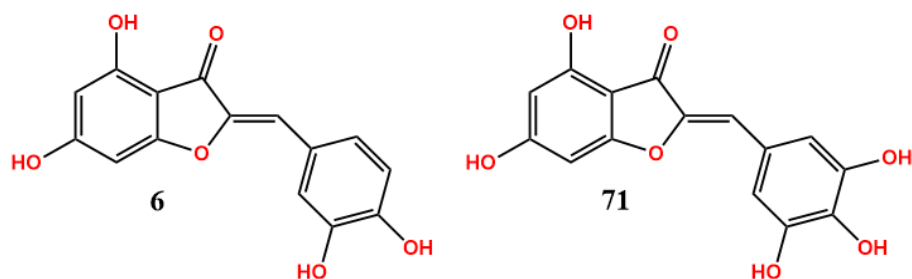


Схема 1.32

Ауреусидин **6** синтезується природним шляхом з 2',4',6',4-тетрагідроксихалкону (ТГХ) **72** або 2',4',6',3,4-пентагідроксихалкону (ПГХ) **73**, коли брактеатин **71** – тільки з ПГХ. Такі перетворення каталізує фермент ауреусидинсинтаза (АС) – двоядерний мідьвмісний глікопротеїн. Окрім того, це гомолог рослинного ферменту поліфенолоксидази, який каталізує окиснення одно- і двоатомних фенолів, наприклад покорицневіння м'якоті картоплі або яблука на повітрі. АС каталізує подвійне хімічне перетворення – 3-гідроксилування та окиснювальну циклізацію (Схема 1.33). Було досліджено здатність ферменту каталізувати перетворення ряду флавоноїдів та халконів **5** в аурони **1**. Флаванони виявилися нечутливими до дії ферменту. Виявилось, що для отримання цільового продукту з халконів обов'язковою є наявність ОН-груп в 2' і 4' положеннях, а введення О-глюкозидного залишку в положення 4' збільшило швидкість реакції у 10 разів. Виявлено закономірність – збільшення кількості гідроксигруп в В-кільці сприяє зростанню реакційності здатності субстрату, і як наслідок, утворення більш гідроксильованого аурону як побічного продукту. Проте метилування або глюкозилювання ОН-груп В-кільця спричинило повну втрату реакційної здатності [93]. Результати цього дослідження були взяті за основу у подальшому вивченні біосинтезу ауронів для використання у генній інженерії.

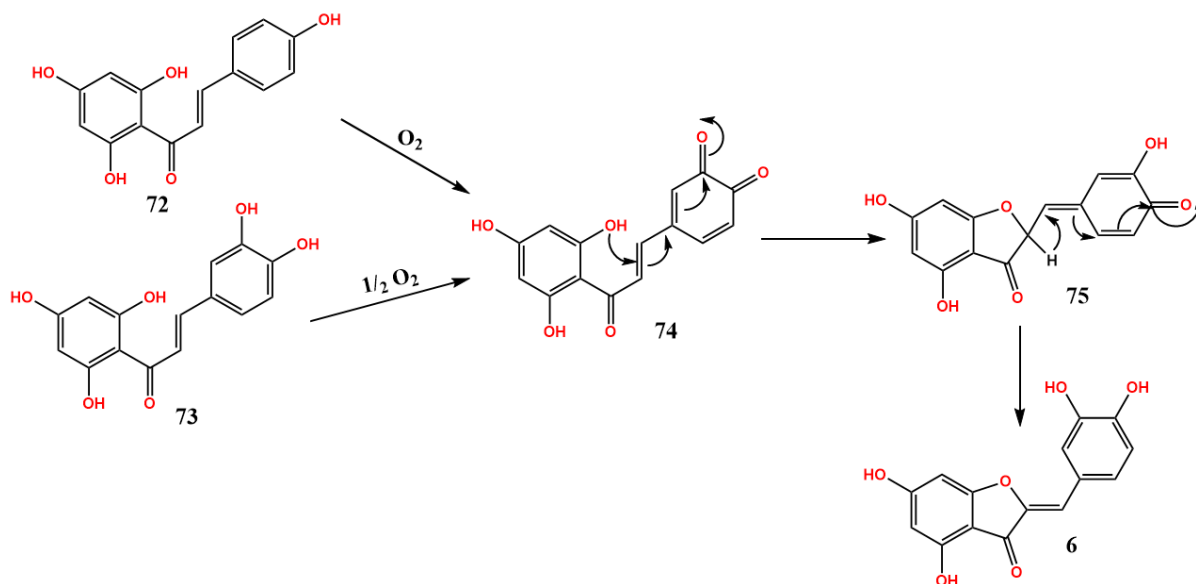


Схема 1.33

Декілька років потому в ході дослідження було зроблено висновок, що колір забезпечують переважно глюкозильовані аурони, тоді як біосинтез з відповідних халконів відбувається у вакуолях під дією 2 ферментів – 4'-халконглікозилтрансферази (4'ХГТ) та ауреусидинсинтетази (Схема 1.34) [94, 95]. Дослідники дійшли висновку, що ауреусидинсинтетаза не тільки каталізує біосинтез ауреусидину з ТГХ та ПГХ, а також перетворює ПГХ, ТГХ 4-О-глюкозид **76** і ПГХ 4-О-глюкозид **77** у брактеатин **71**, ауреусидин 6-О-глюкозид **78** та брактеатин 6-О-глюкозид **79**, відповідно. Введення генетичних конструкцій з генами 4'ХГТ та АС ротиків садових в зразки торенії (*Torenia hybrida*), квіти якої мають синє забарвлення завдяки високій концентрації антоціанів у клітинах, призвело до зміни кольору з синього на яскраво-жовтий через інгібування біосинтезу антоціанових барвників та накопиченню ауронів. Тобто, глюкозилювання халконів – найважливіший етап експерименту, який полегшив вакуумний транспорт молекул, регулюючи напрямок руху продуктів метаболізму, тим самим викликавши інгібування біосинтезу антоціанів.

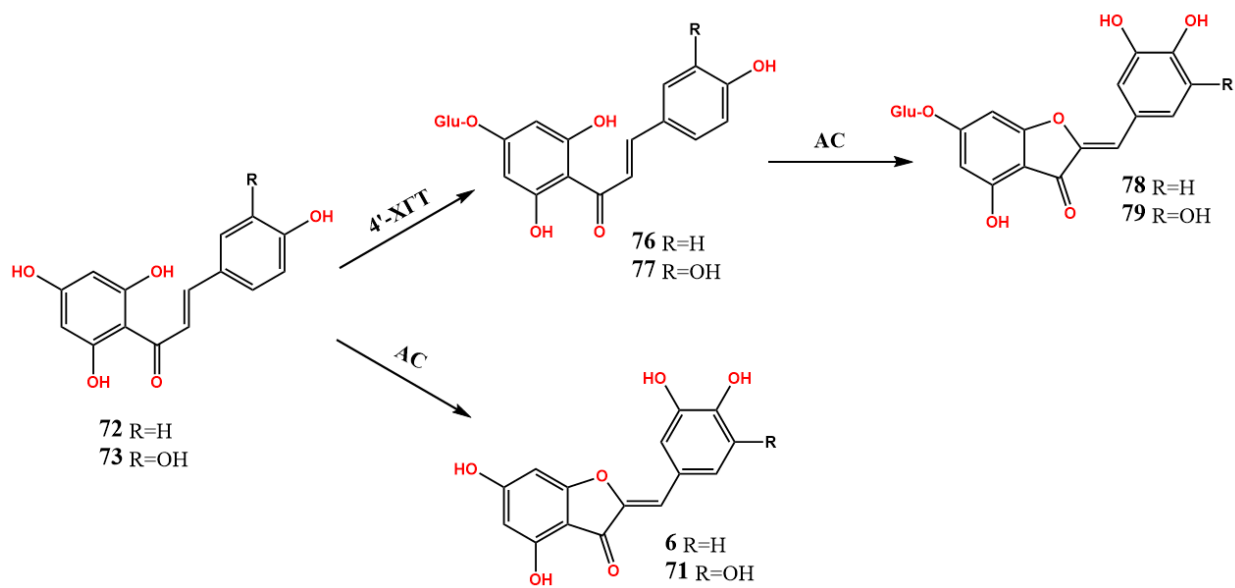


Схема 1.34

РОЗДІЛ 2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1 Підготовка реагентів

Реактиви, що використовувалися під час синтезів – триетиламін та розчинники – хлороформ і N,N-диметилформамід (ДМФА), були використанні без попередньої очистки (виробник – ТОВ «НВП «УКРОРГСИНТЕЗ»).

Хлорангідрид метакрилової кислоти (ХМАК) було синтезовано за методикою [96] шляхом нагрівання метакрилової кислоти з надлишком бензоїл хлориду у співвідношенні 1:2 з наступною відгонкою продукту реакції. Отриманий ХМАК – безбарвна рідина з різким запахом ($T_{\text{кип}} = 95-97$ °С, вихід 68-70 %).

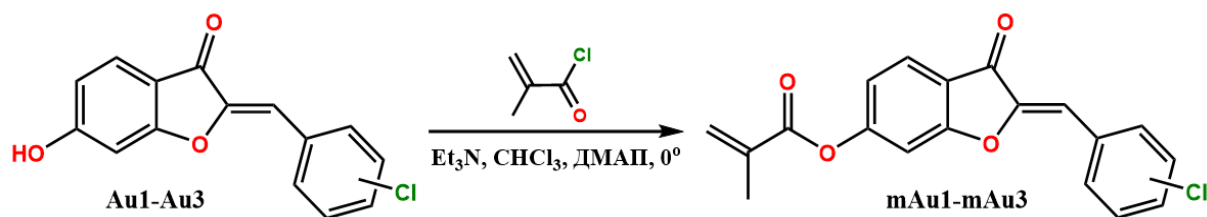
2.2 Синтез нових метакрилатів

Для отримання нових метакрилатів шляхом ацилювання гідроксигрупи похідних 6-гідроксиаурону – (2Z)-6-гідрокси-2-(4'-хлорбензиліден)-1-бензофуран-3(2H)-ону (Au1), (2Z)-6-гідрокси-2-(3'-хлорбензиліден)-1-бензофуран-3(2H)-ону (Au2) та (2Z)-6-гідрокси-2-(2'-хлорбензиліден)-1-бензофуран-3(2H)-ону (Au3), використовували хлорангідрид метакрилової кислоти (Схема 2.1).

Реакції з хлорангідридом та надлишком триетиламіну проводили в хлороформі при постійному охолодженні нижче 0°C та перемішуванні. Повноту проходження реакції перевіряли методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках силуфолу (елюент – система толуол:етилацетат (1:1)).

Отримані метакрилові мономери перекристалізовували з толуолу. Для доведення будови всіх сполук використовували метод ПМР–спектроскопії.

Синтезовані метакрилові похідні – це кристалічні мономери жовтого кольору (вихід – 60-78 %).



, де **mAu1** – пара-положення, **mAu2** – мета-, **mAu3** – орто-.

Схема 2.1

*Синтез (2Z)-2-[(4'-хлорфеніл)метиліден]-3-оксо-2,3-дигідро-1-бензофуран-6-іл-2-метилпроп-2-еноату (**mAu1**)*

У конічній колбі готують розчин (2Z)-2-[(4'-хлорфеніл)метиліден]-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-ону 1,8 г (6,6 ммоль) в 20 мл хлороформу з каталітичною кількістю каталізатора диметиламінопіридину (ДМАЛ). Після цього додають 2 мл триетиламіну (ТЕА) (14,4 ммоль). При охолодженні нижче 0°C та постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки поступово прикачують 0,7 мл ХМАК (7,2 моль) по 0,1-0,2 мл з інтервалом 5-10 хв. Реакція проходить протягом 4 годин. Реакційну суміш упарюють, потім очищують наступними методами: екстрагують в системі $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, промивають розчином Na_2CO_3 , сушать над Na_2SO_4 та упарюють. Перекристалізацію проводять з толуолу. Одержують 1,22 г жовтих кристалів (2Z)-2-[(4'-хлорфеніл)метиліден]-3-оксо-2,3-дигідро-1-бензофуран-6-іл-2-метилпроп-2-еноату. $T_{\text{пл}} = 166-168$ °C. Вихід 68 %.

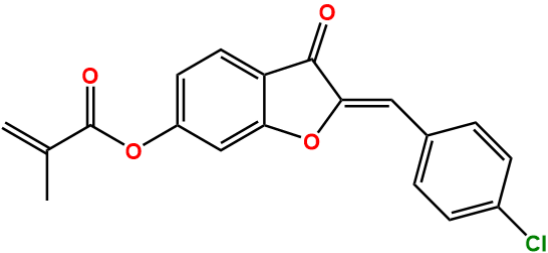
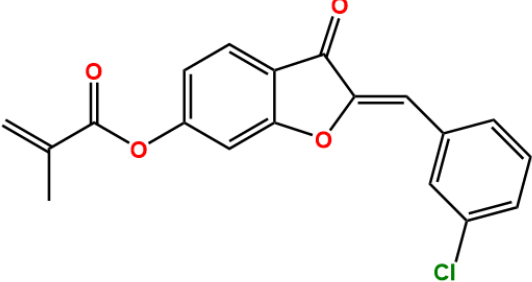
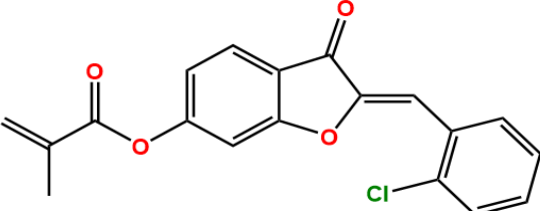
Синтез (2Z)-2-[(3'-хлорфеніл)метиліден]-3-оксо-2,3-дигідро-1-бензофуран-6-іл-2-метилпроп-2-еноату (mAu2)

У колбі на 250 мл розчиняють 1,8 г (2Z)-2-[(3'-хлорфеніл)метиліден]-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-ону (6,6 ммоль) в 20 мл хлороформу з каталітичною кількістю ДМАП. Колбу поміщують в баню з льодом так, щоб його рівень був вище, ніж рівень реакційної суміші, і встановлюють на магнітну мішалку. Додають 2 мл ТЕА (14,4 ммоль). 0,7 мл ХМАК (7,2 ммоль) прикапують по краплинам з інтервалом 5-10 хв. Тривалість реакції коригується методом ТШХ (~ 4 години). Реакційну суміш упарюють, проводять екстракцію в системі $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$, промивають розчином кальцинованої соди, сушать та упарюють. Кінцевий продукт – жовті кристали (2Z)-2-[(3'-хлорфеніл)метиліден]-3-оксо-2,3-дигідро-1-бензофуран-6-іл-2-метилпроп-2-еноату (1,40 г). $T_{\text{пл}} = 125-126\text{ }^\circ\text{C}$. Вихід 78 %.

Синтез (2Z)-2-[(2'-хлорфеніл)метиліден]-3-оксо-2,3-дигідро-1-бензофуран-6-іл-2-метилпроп-2-еноату (mAu3)

До розчину 1,8 г кристалічного (2Z)-2-[(2'-хлорфеніл)метиліден]-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-ону (6,6 ммоль) в 20 мл додають каталітичну кількість ДМАП і 2 мл ТЕА (14,4 ммоль). До реакційної суміші, яка перемішується в бані з льодом, з інтервалом 5-10 хв по 0,1-0,2 мл прикапують 0,7 мл ХМАК (7,2 ммоль). Реакція проходить протягом 4 годин. Реакційну суміш упарюють, екстрагують в системі $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$, промивають розчином Na_2CO_3 , сушать над Na_2SO_4 та упарюють. Перекристалізацію проводять з толуолу. Отримана сполука – жовті кристали (2Z)-2-[(4'-хлорфеніл)метиліден]-3-оксо-2,3-дигідро-1-бензофуран-6-іл-2-метилпроп-2-еноату (1,08 г). $T_{\text{пл}} = 145-146\text{ }^\circ\text{C}$. Вихід 60 %.

Деякі характеристики нових метакрилових мономерів (М.М=340,76)

Шифр	Формула	Вихід, %	T _{пл} , °C
mAu1		68	166-168
mAu2		78	125-126
mAu3		60	145-146

2.3 Дослідження кінетики термоініційованої радикальної полімеризації

Зміну величини об'єму вихідного зразка фіксували дилатометричним методом за відповідною методикою [97, 98].

2.4 Кополімеризація нових метакрилових мономерів з метилметакрилатом

Поліметилметакрилат, полістирол, полігідроксиетилакрилати та метакрилати є одними з найвикористовуваниших полімерних матриць, оскільки вони мають задовільні фізико-механічні властивості та високу

прозорість. Для проведення кополімеризації з мономерами mAu1, mAu2, mAu3 було обрано метилметакрилат (ММА) через його: високу оптичну прозорість, вдале поєднання жорсткості, щільності та помірної в'язкості, висока температура розкладу, що важливо для дослідження фотохімічних та нелінійно-оптичних властивостей.

Оскільки для дослідження явищ нелінійної оптики – генерацій другої та третьої гармонік необхідні зразки з оптимальними значеннями $T_{\text{скл}}$ та часом релаксації, для нових кополімерів було обране вихідне співвідношення мономерів 1:3, де 1 – mAu1, mAu2, mAu3 та 3 - ММА, відповідно.

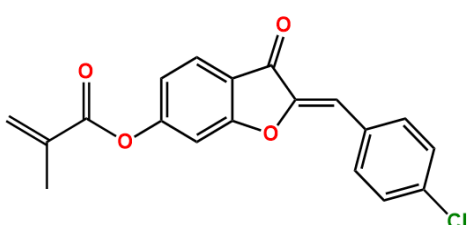
Для кополімеризації готують 10% розчин в ДМФА (1 мольна частка синтезованих метакрилових мономерів, 3 мольні частки – ММА), додають 1% ініціатору (від маси комономерів) 2,2'-азо-біс-ізобутиронітрилу (АІБН) та завантажують у колбу Шленка. Перед початком кополімеризації вміст колби дегазують та заповнюють аргоном. Полімеризація проходить при постійній температурі 80°C на масляній бані.

2.5 ЯМР-спектри нових метакрилатів

Для доведення будови синтезованих метакрилатів було використано ^1H ЯМР-спектроскопію. Спектри сполук mAu1, mAu2 та mAu3 в CDCl_3 були записані на спектрометрі «Mercury-400», (внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС)) (Таблиця 2.2).

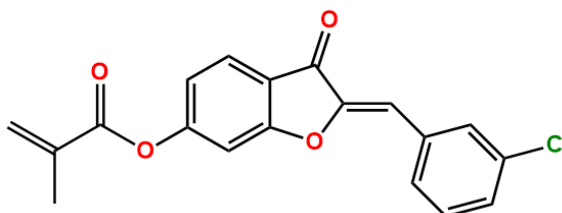
Таблиця 2.2

Дані ПМР-спектрів нових метакрилатів mAu1, mAu2, mAu3 (Додаток 1-3)

Шифр	Формула та назва	Дані ПМР-спектрів
mAu1		2,10 м.ч., с (3H, $-\text{CH}_3$); 5,81 м.ч. (1H) та 6,37 м.ч. (1H), с ($=\text{CH}_2$); 6,73 м.ч., с (1H, $=\text{CH}-$);

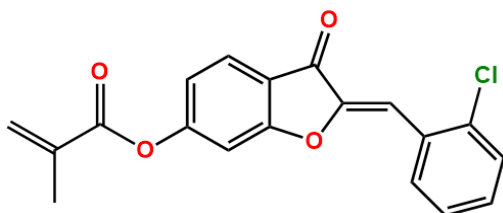
6,96-98 м.ч, дд (1H, H⁵);
7,19 м.ч., д (1H, H⁷);
7,38-7,40 м.ч., д (2H, Ar^{3', 5'});
7,80-7,82 м.ч., м (3H, Ar^{2', 6', H⁴}).

mAu2



2,08 м.ч., с (3H, CH₃);
5,81 м.ч., с (1H, =CH₂) та 6,36
м.ч., с (1H, =CH₂);
6,70 м.ч., с (1H, =CH-);
6,96-6,98 м.ч., дд (1H, H⁵);
7,21 м.ч., д (2H, H⁷);
7,33-7,35 м.ч., м (2H, Ar^{4', 5'});
7,67-7,69 м.ч., дд (1H, Ar^{6'});
7,79-7,81 м.ч., дд (1H, H⁴);
7,89 м.ч., с (1H, Ar^{2'}).

mAu3



2,09 м.ч., с (3H, CH₃);
5,81 м.ч. (1H) та 6,37 м.ч. (1H), с
(=CH₂);
6,96-6,99 м.ч., дд (1H, H⁵);
7,18-7,19 м.ч, д (1H, H⁷);
7,25-7,33 м.ч., м (3H, Ar<sup>4', 5',
=CH-</sup>);
7,43-7,46 м.ч, дд (1H, Ar^{3'});
7,82-7,84 м.ч., д (1H, H⁴);
8,27-8,29 м.ч., дд (1H, H⁶).

РОЗДІЛ 3

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Полімеризаційну здатність нових метакрилатів **mAu1-mAu3** на основі 6-гідроксиаурону вивчали кінетично. Кінетику термоініційованої радикальної гомополімеризації **mAu1-mAu3** досліджували дилатометричним методом за стандартних умов: 10 % розчин метакрилатів у ДМФА, ініціатор – АІБН, при температурі 80 °С та в атмосфері аргону. Полімеризат висаджували в етиловий спирт та висушували у вакуумній шафі при 50 °С.

Кінетичні криві гомополімеризації нових метакрилатів **mAu1-mAu3** наведено на рисунку 3.1

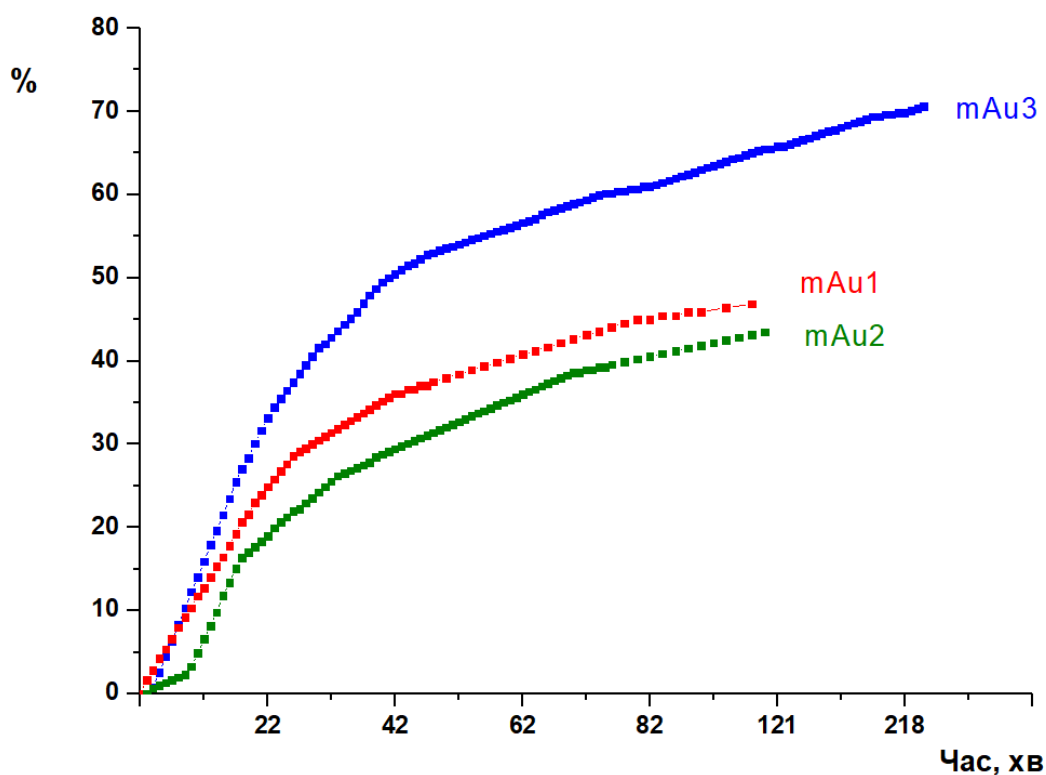
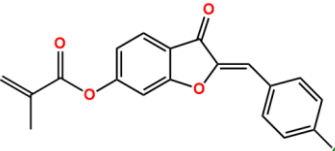
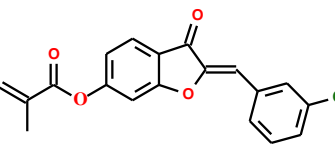
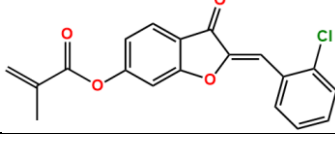


Рис.3.1 Кінетичні криві гомополімеризації 10%-х розчинів мономерів **mAu1-mAu3**

За кінетичними кривими розраховано швидкості росту (V_p), приведену швидкість (V_{np}) та сумарну константу швидкості полімеризації ($K_{сум}$) (Таблиця 3.1).

Таблиця 3.1.

Виходи, швидкості росту (V_p), приведені швидкості (V_{np}) та сумарні константи швидкості полімеризації ($K_{сум}$) радикальної гомополімеризації нових метакрилових мономерів **mAu1-mAu3**

Шифр мономеру	Мономер	Конверсія, %, (225 хв)	$V_{np} \times 10^4, \text{ с}^{-1}$	$V_p \times 10^5, \text{ моль/л} \times \text{с}^{-1}$	$K_{сум} \times 10^3, \text{ моль/л} \times \text{с}^{-1}$
mAu1		58	2.16	6.34	1.72
mAu2		50	2.76	8.10	2.20
mAu3		70	2,28	6,70	1,82
ММА	-	33	1,08	1,08	0,51
ФМА	-	-	0,52	0,86	1,10

Для порівняння у таблиці 3.1 наведено кінетичні параметри гомополімеризації метилметакрилату (ММА) та фенілметакрилату (ФМА). Як видно з таблиці 3.1, гомополімеризація ауронвмісних метакрилатів проходить зі швидкістю в 3-5 разів більше, ніж гомополімеризація ММА, та в 2 рази більше, ніж гомополімеризація ФМА.

Як видно з рисунку 3.1 та даних, наведених в таблиці 3.1 полімеризація нових метакрилатів **mAu1-mAu3** відбувається з достатньо високою швидкістю ($K_{\text{сум}} = 1,72-2,20 \times 10^3$ моль/л \times с) і проходить до високих конверсій (50-70%).

Нові метакрилати **mAu1-mAu3** полімеризуються з більшою швидкістю, ніж MMA та ФМА. Встановлено, що на швидкість гомополімеризації впливає положення замісника – о-, м- чи п-. Гомополімеризація метакрилату **mAu2** відбувається з більшою швидкістю, ніж гомополімеризація метакрилатів **mAu1** та **mAu3**.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано відомі на даний час методи синтезу похідних ауронів, їх фотохімічні властивості та біологічну активність.
2. Ацилюванням хлорангідридом метакрилової кислоти похідних 6-гідроксиаурону – (2Z)-6-гідрокси-2-(4'-хлорбензиліден)-1-бензофуран-3(2H)-ону, (2Z)-6-гідрокси-2-(3'-хлорбензиліден)-1-бензофуран-3(2H)-ону та (2Z)-6-гідрокси-2-(2'-хлорбензиліден)-1-бензофуран-3(2H)-ону одержано 3 нових метакрилових мономерів.
3. Будову одержаних сполук доведено методом ПМР-спектроскопії
4. Полімеризаційну здатність нових мономерів в радикальній гомополімеризації вивчено кінетичним методом в розчині ДМФА і показано, що вони активно полімеризуються з близькими швидкостями до високих конверсій. Найбільшу швидкість полімеризації має метакрилат з атомом хлору в несупряженому (мета-) положенні бензольного кільця, найменшу – метакрилат з атомом хлору в пара- положенні бензольного кільця

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ковальчук А. И., Кобзарь Я. Л., Ткаченко И. М., Шевченко В. В. Синтез, свойства и применение полимеров, сочетающих азо- и азометиновые группы в своем составе. Высокомолекулярные соединения (серия Б). 2019. Т. 61, № 2. С. 83–98.
2. de Souza Farias, S. A., da Costa, K. S., & Martins, J. Analysis of Conformational, Structural, Magnetic, and Electronic Properties Related to Antioxidant Activity: Revisiting Flavan, Anthocyanidin, Flavanone, Flavonol, Isoflavone, Flavone, and Flavan-3-ol. ACS omega. 2021. Vol. 6, No 13. P. 8908–8918.
3. Andersen O. M., Markham K. R. Flavanoids: Chemistry, Biochemistry and Applications. CRC Press Taylor & Francis Group. 2006. 1198 p.
4. Veitch, N. C., & Grayer, R. J. Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins. Natural Product Reports. 2011. Vol. 28, No 10. P. 1626.
5. Boumendjel A. Aurones: a subclass of flavones with promising biological potential. Current Medicinal Chemistry. 2003. Vol. 10. P. 2621–2630.
6. Ono E., Fukuchi-Mizutani M. Yellow flowers generated by expression of the aurone biosynthetic pathway. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006. Vol. 103. P. 11075–11080.
7. Morikawa T. et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of dimeric dihydrochalcone glycosides from flowers of *Helichrysum arenarium*. Journal of Natural Medicines. 2015. Vol. 69. P. 494–506.
8. Atta-ur-Rahman, Choudhary M. I., Hayat, S., Khan, A. M. Two new aurones from marine brown alga *Spatoglossum variabile*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2001. Vol. 49. P. 105–107.
9. Harkat H., Blanc A., Weibel J.-M., Pale P. Versatile and Expeditious Synthesis of Aurones via AuI-Catalyzed Cyclization. The Journal of Organic Chemistry. 2008. Vol. 73, No 4. P. 1620–1623.

10. Тараховский Ю. С., Ким Ю. А., Абдрасилов Б. С., Музафаров Е. Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина : учебник. Пушино: Synchronobook, 2013. 310 с.
11. Sui G., Li T., Zhang B., Wang R., Hao H., Zhou W. Recent advances on synthesis and biological activities of aurones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2021. Vol. 29 P. 115895.
12. Iwashina T. The Structure and Distribution of the Flavonoids in Plants. *Journal of Plant Research*. 2000. Vol. 113. P. 287–299.
13. Andersen O.M., Jordheim M. Chemistry of flavonoid-based colors in plants. *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology*. 2010. Vol. 3. P. 547–614.
14. Haudecoeur R. et. al. Discovery of naturally occurring aurones that are potent allosteric inhibitors of hepatitis C virus RNA-Dependent RNA polymerase. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 54, No.15. P. 5395–5402.
15. Meguellati A. et. al. B-ring modified aurones as promising allosteric inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 80. P. 579–592.
16. Meguellati A. et. al. New pseudodimeric aurones as palm pocket inhibitors of Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 115. P. 217–229.
17. Malbari K. D., Chintakrindi A. S., Ganji L. R., Gohil D. J. Structure-aided drug development of potential neuraminidase inhibitors against pandemic H1N1 exploring alternate binding mechanism. *Molecular Diversity*. 2019.
18. Liu A.-L., Wang H.-D., Lee S. M., Wang Y.-T. Structure–activity relationship of flavonoids as influenza virus neuraminidase inhibitors and their in vitro anti-viral activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008. Vol. 16, No 15. P. 7141–7147.
19. Chintakrindi A. S., Gohil D. J., Chowdhary A. S., Kanyalkar M. A. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Substituted Flavones and Aurones as

- Potential Anti-Influenza Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2019. 115191.
20. Pare P.W., Dmitrieva N., Mabry T. Phytoalexin aurone induced in *Cephalocereus senilis* liquid suspension culture. *Phytochemistry*. 1991. Vol. 30. P. 1133–1135.
21. Farag M. A., Deavours B. E., de Fatima A., Naoumkina M., Dixon R. A. Integrated Metabolite and Transcript Profiling Identify a Biosynthetic Mechanism for Hispidol in *Medicago truncatula* Cell Cultures. *PLANT PHYSIOLOGY*. 2009. Vol. 151, No 3. P. 1096–1113.
22. Zhao X., Mei W., Gong M., Zuo W., Bai H., & Dai H. Antibacterial Activity of the Flavonoids from *Dalbergia odorifera* on *Ralstonia solanacearum*. *Molecules*. 2011. Vol. 16, No 12. P. 9775–9782.
23. Sutton C. L., Taylor Z. E., Farone M. B., & Handy S. T. Antifungal activity of substituted aurones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017. Vol. 27, No 4. P. 901–903.
24. Olleik H., Yahiaoui S., Roulier B., Courvoisier-Dezord E. et. al. Aurone derivatives as promising antibacterial agents against resistant Gram-positive pathogens. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 165. P. 133–141.
25. Campaniço A., Carrasco M. P., Njoroge M., Seldon R. et. al. Azaaurones as potent antimycobacterial agents active against MDR - and XDR - TB. *ChemMedChem*. 2019.
26. Kumar G., Lathwal E., Saroha B. et. al. Synthesis and Biological Evaluation of Quinoline - Based Novel Aurones. *ChemistrySelect*. 2020. Vol. 5, No 12. P. 3539–3543.
27. Wang Z., Bae E. J., Han Y. T. Synthesis and anti-inflammatory activities of novel dihydropyranoaurone derivatives. *Archives of Pharmacal Research*. 2017. Vol. 40, No 6. P. 695–703.

28. Park H. S., Nelson D. E., Taylor Z. E., Hayes J. B., et al. Suppression of LPS-induced NF- κ B activity in macrophages by the synthetic aurone, (Z)-2-((5-(hydroxymethyl) furan-2-yl) methylene) benzofuran-3(2H)-one. *International Immunopharmacology*. 2017. Vol. 43. P. 116–128.
29. Kumar G. A. Nonlinear optical response and reverse saturable absorption of rare earth phthalocyanine in DMF solution. *Journal of Nonlinear Optical Physics & Materials*. 2003. Vol. 12, No 03. P. 367–376.
30. Фурер В.Л. Полимеры с нелинейно-оптическими свойствами. *Соросовский образовательный журнал*. 2004. No 1. С. 38–43.
31. Zhang C.-Z., Wang C.-Y., Im C., L, G.-Y. Significant Effect of Bromo Substituents on Nonlinear Optical Properties of Polymer and Chromophores. *The Journal of Physical Chemistry*. 2010. Vol. 114, No 1. P. 42–48.
32. Kajzar F., Lee K.S., Jen A.K.-Y. Polymeric materials and their orientation techniques for second-order nonlinear optics *Advances in Polymer Science*. 2003. Vol. 161. P. 1-85.
33. Nalwa, H. S., Kakuta, A. Third-order non-linear optical properties of donor- and acceptor-substituted metallophthalocyanines. *Thin Solid Films*. 1995. Vol. 254, No 1-2. P. 218–223.
34. Waszkowska K., Krupka O., Kharchenko O. et al. Influence of ZnO nanoparticles on nonlinear optical properties. *Applied Nanoscience*. 2020. Vol. 10. P. 4977–4982.
35. Petermayer C., Thumser S., Kink F., Mayer P., Dube, H. Hemiindigo: Highly Bistable Photoswitching at the Biooptical Window. *Journal of the American Chemical Society*. 2017. Vol. 139, No 42. P. 15060–15067.
36. Chen, H., Sun, Y., Zhou, C., Cao, D. et al. Three hydroxy aurone compounds as chemosensors for cyanide anions. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2013. Vol. 116. P. 389–393.
37. Shanker N., Dilek O., Mukherjee K. et al. Aurones: Small Molecule Visible Range Fluorescent Probes Suitable for Biomacromolecules. *Journal of Fluorescence*. 2011. Vol. 21, No 6. P. 2173–2184.

38. Espinosa-Bustos C., Cortés-Arriagada D., Soto-Arriaza M. A. et. al. Fluorescence properties of aurone derivatives: an experimental and theoretical study with some preliminary biological applications. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2017. Vol. 16, No 8. P. 1268–1276.
39. Lee J. I. Novel Synthesis of Aurones by 2-PyONa-catalyzed Regioselective Cyclization of o-(Alkynon-1-yl)phenols. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2018. Vol. 39, No 5. P. 679–682.
40. Brady B.A., Kennedy J.A., O'Sullivan W.I. The configuration of aurones. *Tetrahedron*. 1973. Vol. 29, No 2. P. 359-362.
41. Ma L., Sun Y., Cao D. et. al. Synthesis, crystal structure and two-photon excited fluorescence properties of three aurone derivatives. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2013. Vol. 103. P. 120–124.
42. Popova A. V., Bondarenko S. P., Frasinuk M. S. Aurones: Synthesis and properties. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2019. Vol. 55, No 4. P. 285–299.
43. Shen X., Zhou Q., Xiong W., Pu W. et. al. Synthesis of 5-substituted flavonols via the Algar-Flynn-Oyamada (AFO) reaction: The mechanistic implication. *Tetrahedron*. 2017. Vol. 73, No 32. P. 4822–4829.
44. Geissman T.A, Fukushima D.K. The Oxidation of Z'-Hydrochalcones with Alkaline Hydrogen Peroxide. *Journal of the American Chemical Society*. 1948. Vol. 70. P. 1686-1689.
45. Donnelly, J. A., & Doran, H. J. Chalcone dihalides—VII. *Tetrahedron*. 1975. Vol. 31, No 13-14. P. 1565–1569.
46. Geissman T. A., Harborne J. B. Anthochlor Pigments. X. Aureusin and Cernuoside. *Journal of the American Chemical Society*. 1955. Vol. 77. P. 4622–4624.
47. Shin S. Y., Shin M. C., Shin J.-S. et. al Synthesis of aurones and their inhibitory effects on nitric oxide and PGE2 productions in LPS-induced

- RAW 264.7 cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2011. Vol. 21. P. 4520–4523.
48. Shrestha A., Jo H., Kwon Y., Lee E.-S. Design, synthesis, and structure-activity relationships of new benzofuro[3,2-b]pyridin-7-ols as DNA topoisomerase II inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018. Vol. 28, No 4. P. 566–571.
49. Dyker G., Bauer M. Synthesis of 2,3,6,8-Tetrahydroxybenzofuro[3,2-b][1]benzopyrylium Chloride (Riccionidin A). *Journal Für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung*. 1998. Vol. 340. P. 271–273.
50. Farkas L., Pallos L., Hidasi G. Synthese des Cernuosids und Aureusidins. *Chemische Berichte*. 1961. Vol. 94, No 8. P. 2221–2224.
51. Farkas L., Berényi E., Pallos L. Aurones and aurone glucosides—XI. *Tetrahedron*. 1968. Vol. 24, No 11. P. 4213–4216.
52. Okombi S., Rival D., Bonnet S., Mariotte A.-M. et. al. Discovery of Benzylidenebenzofuran-3(2H)-one (Aurones) as Inhibitors of Tyrosinase Derived from Human Melanocytes. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 49, No 1. P. 329–333.
53. Lee C.-Y., Chew E.-H., Go M.-L. 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. Vol. 45, No 7. P. 2957–2971.
54. Thomas M. G., Lawson C., Allanson N. M., Leslie B. W. et. al. A series of 2(Z)-2-Benzylidene-6,7-dihydroxybenzofuran-3[2H]-ones as inhibitors of chorismate synthase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2003. Vol. 13, No 3. P. 423–426.
55. Liew K.-F., Chan K.-L., Lee C.-Y. Blood–brain barrier permeable anticholinesterase aurones: Synthesis, structure–activity relationship, and drug-like properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 94. P. 195–210.

56. Boumendjel A., Beney C., Mariotte A.-M. An Efficient Synthesis of 4,6-Dimethoxyaurones. *Heterocycles*. 2001. Vol. 55, No 5. P. 967.
57. Muzychka O. V., Kobzar O. L., Popova A. V., Frasinuk M. S. et. al. Carboxylated aurone derivatives as potent inhibitors of xanthine oxidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 25, No 14. P. 3606–3613.
58. Zheng X., Cao J.-G., Meng W.-D., Qing F.-L. Synthesis and anticancer effect of B-Ring trifluoromethylated flavonoids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2003. Vol. 13, No 20. P. 3423–3427.
59. Bao Y.-T., Zhang M., Li T., Xiao H.-F. et. al. Synthesis and Biological Activities of 6-Hydroxyaurone Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2015. Vol. 53, No 2. P. 637–642.
60. Ghadami S.A., Hossein-pour Z., Khodarahmi R. et al. Synthesis and in vitro characterization of some benzothiazole- and benzofuranone-derivatives for quantification of fibrillar aggregates and inhibition of amyloid-mediated peroxidase activity. *Medicinal Chemistry Research*. 2013. Vol. 22. P. 115–126.
61. Takeuchi Y., Choshi T., Tomozane H. et. al. The Wittig Reaction Of Benzofuran-2,3-Diones. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 1990. Vol. 38, No 8. P. 2265–2267.
62. Sun H., Ding W., Song X., Wang D. et. al. Synthesis of 6-hydroxyaurone analogues and evaluation of their α -glucosidase inhibitory and glucose consumption-promoting activity: Development of highly active 5,6-disubstituted derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017. Vol. 27, No 15. P. 3226–3230.
63. Rambabu D., Srinivas S., Manjulatha K., Basavoju S. et. al. Synthesis and Structural Characterization of 2-Benzylidenebenzofuran-3-(2H)-Ones. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. 2013. Vol. 577, No 1. P. 83–94.
64. Manjulatha K., Srinivas S., Mulakayala N., Rambabu D. et. al. Ethylenediamine diacetate (EDDA) mediated synthesis of aurones under

- ultrasound: Their evaluation as inhibitors of SIRT1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2012. Vol. 22, No 19. P. 6160–6165.
65. Venkateswarlu S., Murty G. N., Satyanarayana M. "On water" synthesis of aurones: first synthesis of 4,5,3',4',5'-pentamethoxy-6-hydroxyaurone from *Smilax riparia*. *ARKIVOC*. 2017. Vol. 4. P. 303.
66. Lawrence N. J., Rennison D., McGown A. T., Hadfield, J. A. The total synthesis of an aurone isolated from *Uvaria hamiltonii* : aurones and flavones as anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2003. Vol. 13, No 21. P. 3759–3763.
67. Nakabo D., Okano Y., Kandori N., Satahira T. et. al. Convenient Synthesis and Physiological Activities of Flavonoids in *Coreopsis lanceolata* L. Petals and Their Related Compounds. *Molecules*. 2018. Vol. 23, No 7. P. 1671.
68. Boussafi K., Villemin D., Bar N., Belghosi M. Green synthesis of aurones and related compounds under solvent-free conditions. *Journal of Chemical Research*. 2016. Vol. 40, No 9. P. 567–569.
69. Liu C., Zhang Z., Zhang J. et. al. Regioselective Synthesis of Aurone Derivatives via PBu₃-Catalyzed Cyclization of 2-Alkynoylphenols. *Chinese Journal of Chemistry*. 2014. Vol. 32, No 12. P. 1233–1237.
70. Bannwarth P., Valleix A., Grée D., Grée R. Flexible Synthesis of Pyrimidines with Chiral Monofluorinated and Difluoromethyl Side Chains. *The Journal of Organic Chemistry*. 2009. Vol. 74, No 12. P. 4646–4649.
71. Baldwin J. E. Rules for Ring Closure. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. 1976, 734.
72. Baldwin J. E., Thomas R. C., Kruse L. I., Silberman L. Rules for ring closure: ring formation by conjugate addition of oxygen nucleophiles. *The Journal of Organic Chemistry*. 1977. Vol. 42, No 24. P. 3846–3852.
73. Brennan C. M., Johnson C. D., McDonnell P. D. Ring closure to ynone systems: 5- and 6-endo- and -exo-dig modes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. 1989. No 8. P. 957.

74. Garcia H., Iborra S., Primo J., Miranda M. A. 6-Endo-Dig vs. 5-Exo-Dig ring closure in o-hydroxyaryl phenylethynyl ketones. A new approach to the synthesis of flavones and aurones. *The Journal of Organic Chemistry*. 1986. Vol. 51, No 23. P. 4432–4436.
75. Alabugin I. V., Gilmore K. Finding the right path: Baldwin “Rules for Ring Closure” and stereoelectronic control of cyclizations. *Chemical Communications*. 2013. Vol. 49, No 96. P. 11246.
76. Evans C. M., Kirby A. J. Intramolecular nucleophilic addition of phenolate to unactivated double and triple bonds. Relative reactivity, regioselectivity, stereochemistry, and mechanism. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. 1984. No 7. P. 1269.
77. Yoshida M., Saito K., Fujino Y., Doi T. A concise synthesis of 3-aryloxyflavones via Lewis base 9-azajulolidine-catalyzed tandem acyl transfer–cyclization. *Chemical Communications*. 2012. Vol. 48, No 96. P. 11796.
78. Alcaide B., Almendros P., Alonso J. M. Gold catalyzed oxycyclizations of alkynols and alkyndiols. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2011. Vol. 9, No 12. P. 4405.
79. Harkat H., Weibel J.-M., Pale, P. Synthesis of functionalized THF and THP through Au-catalyzed cyclization of acetylenic alcohols. *Tetrahedron Letters*. 2007. Vol. 48, No 8. P. 1439–1442.
80. Yu M., Han C., Zhu L., Yao, X. One-pot Synthesis of Aurones through Oxidation-cyclization Tandem Reaction Catalyzed by Copper Nanoparticles Catalyst. *Letters in Organic Chemistry*. 2017. Vol. 15, No 1.
81. Yu M., Lin M., Han C. et. al. Ligand-promoted reaction on silver nanoparticles: phosphine-promoted, silver nanoparticle-catalyzed cyclization of 2-(1-hydroxy-3-arylprop-2-ynyl)phenols. *Tetrahedron Letters*. 2010. Vol. 51, No 51. P. 6722–6725.

82. Hwang W., Kim H., Choi H. et. al. Synthesis of Aurones through Silver-catalyzed Intramolecular Cyclization from *o*-Alkynonylphenols. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2018. Vol. 3, No 3. P. 397–400.
83. Li S., Jin F., Viji M. et. al. A novel cyclization/oxidation strategy for a two-step synthesis of (*Z*)-aurone. *Tetrahedron Letters*. 2017. Vol. 58, No 14. P. 1417–1420.
84. Taylor C., Bolshan Y. Metal-free methodology for the preparation of sterically hindered alkynoylphenols and its application to the synthesis of flavones and aurones. *Tetrahedron Letters*. 2015. Vol. 56, No 29. P. 4392–4396.
85. Qi X., Li R., Wu X.-F. Selective palladium-catalyzed carbonylative synthesis of aurones with formic acid as the CO source. *RSC Advances*. 2016. Vol. 6, No 67. P. 62810–62813.
86. Xu S., Sun H., Zhuang M., et. al. Divergent synthesis of flavones and aurones via base-controlled regioselective palladium catalyzed carbonylative cyclization. *Molecular Catalysis*. 2018. Vol. 452. P. 264–270.
87. Takechi A., Takikawa H., Miyake H., Sasaki, M. Synthesis of 3-Aminoflavones from 3-Hydroxyflavones via 3-Tosyloxy- or 3-Mesyloxyflavones. *Chemistry Letters*. 2006. Vol. 3, No 1. P. 128–129.
88. Kandioller W., Kubanik M., Bytzek A. K. et. al. The rearrangement of tosylated flavones to 1'-(alkylamino)aurones with primary amines. *Tetrahedron*. 2015. Vol. 71, No 47. P. 8953–8959.
89. Kónya K., Pajtás D., Kiss-Sziksizai A., Patonay T. Buchwald-Hartwig Reactions of Monohalo flavones. *European Journal of Organic Chemistry*. 2014. Vol. 2015, No 4. P. 828–839.
90. Merchant J. R., Rege D. V. Reaction of thionyl chloride with flavone. *Tetrahedron Letters*. 1969. Vol. 10, No 41. P. 3589–3591.
91. Merchant J.R., Rege D.V. Reaction of substituted flavones with thionyl and sulphuryl chlorides. *Tetrahedron Letters*. 1971. Vol. 2, No 19. P. 4837–4842.

92. Kraus G.A., Gupta, V. Divergent Approach to Flavones and Aurones via Dihaloacrylic Acids. Unexpected Dependence on the Halogen Atom. *Organic Letters*. 2010. Vol. 12, No 22. P. 5278–5280.
93. Nakayama T., Sato T., Fuku Y. et. al. Specificity analysis and mechanism of aurone synthesis catalyzed by aureusidin synthase, a polyphenol oxidase homolog responsible for flower coloration. *FEBS Letters*. 2001. Vol. 499. 107-111.
94. Ono E., Fukuchi-Mizutani M., Nakamura N. et. al. Yellow flowers generated by expression of the aurone biosynthetic pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006. Vol. 103, No 29. P. 11075–11080.
95. Nakayama T., Yonekura-Sakakibara K., Sato T. et. al. Aureusidin synthase: a polyphenol oxidase homolog responsible for flower coloration. *Science*. 2000. Vol. 290, No 5494. P. 163-1166.
96. Н. Н. Дыханов, А. Б. Джиджелава. Методы получения химических реактивов и препаратов, вып. 26. М, ИРЕА, 1974, С. 153.
97. Гетьманчук Ю.П., Сиромятніков В.Г., Практикум з полімерної хімії: Навчальний посібник. – К.: Видавничо – поліграфічний центр «Київський університет». 2006. 86 с.
98. Амагуни А. Н. Методы и приборы для определения температурных коэффициентов линейного расширения материалов, М.: Изд-во стандартов, 1972. – 140 с.

ДОДАТКИ

Додаток 1

