

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

На правах рукопису

БОНДАРЕНКО СВІТЛАНА ПЕТРІВНА

УДК

547.814+547.83+547.94

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ МІМЕТИКІВ
БЕНЗОПРОНОВИХ АЛКАЛОЇДІВ**

02.00.03 – органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Науковий консультант:

Хиля Володимир Петрович

доктор хімічних наук, професор,

член - кор. НАН України

Київ - 2016

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень.....	6
Вступ	8
Розділ 1. Особливості структури та розповсюдженість в природі хроманових, хроменових та хроменонових алкалоїдів	17
1.1. Хроманові, хроменові та хроменонові протоалкалоїди	18
1.2. Кон'югати хроманових, хроменових та хроменонових похідних з гетероциклами	29
1.2.1. Кон'югати хроманових, хроменових та хроменонових похідних з піролідіном	29
1.2.2. Кон'югати хроманових, хроменових та хроменонових похідних з піперидином.....	38
1.2.3. Основи Манніха.....	41
1.2.4. Кон'югати хроманових, хроменових та хроменонових похідних з іншими гетероциклами	42
1.3. Поліциклічні конденсовані системи на основі хроманового, хроменового та хроменонового ядра	48
1.3.1. Поліциклічні конденсовані похідні піролу та піролідину	48
1.3.2. Поліциклічні конденсовані похідні піридину та піперидину	50
1.3.3. Поліциклічні конденсовані похідні індолізіну та хіноліну	56
1.3.4. Конденсовані системи з фрагментом піроло[2,1- <i>a</i>]ізохіноліну .	57
1.3.5. Поліциклічні конденсовані похідні інших гетероциклів	61
1.3.6. Хроманові, хроменові, хроманонові алкалоїди з макроциклічними фрагментами	62
1.3.7. Хроманові, хроменові та хроменонові алкалоїди зі спіропоеднанням циклічних фрагментів	64

Розділ 2. Синтез, хімічні та біологічні властивості міметиків хроменонових алкалоїдів, фрагменти яких поєднані метиленовим лінкером.....	67
2.1. Синтез амінометильних похідних 3-арилбензопіронів в умовах реакції Манніха.....	69
2.1.1. Синтез основ Манніха 7-гідроксиізофлавонів за участю поліфункціональних амінів	69
2.1.2. Синтез основ Манніха 7-гідроксиізофлавонів та 3-арил-7-гідроксикумаринів з фрагментами алкалоїдів.....	84
2.1.3. Синтез амінометильних похідних 7'-гідрокси-3',4-біс-кумаринів	93
2.2. Синтез амінометильних похідних бензопіронів шляхом алкілування амінів.....	96
2.3. Відновлювальне амінування як метод одержання міметиків флавоалкалоїдів	98
2.4. Кон'югація метиленовим лінкером 7-гідроксиізофлавонів та 3-арил-7-гідроксикумаринів з нітрогеновмісними гетероциклами.....	102
2.5. Біологічні властивості міметиків бензопіронових алкалоїдів, фрагменти яких поєднані метиленовим лінкером, та їх похідних	115
Розділ 3. Синтез та властивості міметиків алкалоїдів, нітрогеновмісний та бензопіроновий фрагменти яких поєднані алкоксильними лінкерами.....	123
3.1. Синтез 7-(β -(<i>N,N</i> -діалкіламіно)етокси) похідних ізофлавонів та 3-арилкумаринів.....	123
3.2. Синтез 7-(3-аміно-2-гідроксипропокси)похідних ізофлавонів.....	126
3.3. Дослідження особливостей взаємодії 7-(β -(<i>N,N</i> -діалкіламіно)-етоксиізофлавонів з нуклеофільними реагентами	129
3.4. Біологічні властивості міметиків алкалоїдів, нітрогеновмісний та бензопіроновий фрагменти яких поєднані алкоксильними лінкерами ...	136

3.4.1. Вивчення нейропсихотропної активності 7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4 <i>H</i> -хромен-4-ону.....	136
3.4.2. Дослідження впливу міметиків алкалоїдів, нітрогеновмісний та бензопіроновий фрагменти яких поєднані алкоксильним лінкером, на канцерогенез	139
Розділ 4. Кон'югація нітрогеновмісних фрагментів з бензопіроновим ядром С – С зв'язком та конденсовані системи на основі хромену й кумарину.....	144
4.1. Кон'югація нітрогеновмісних фрагментів з бензопіроновим ядром С – С зв'язком.....	144
4.2. Синтез та властивості нітрогеновмісних конденсованих систем на основі кумаринового ядра.....	151
4.3. Синтез та властивості похідних 3,4-дигідро-1,3-бензоксазинів в ряду бензопіронів	161
4.4. Біологічна активність міметиків бензопіронових алкалоїдів з С–С кон'югацією фрагментів та нітрогеновмісних конденсованих систем на основі кумаринового ядра.....	168
Розділ 5. Експериментальна частина.....	173
Висновки	308
Список використаних джерел.....	311

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

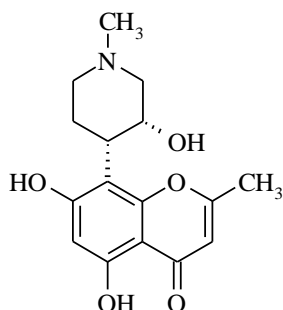
AChE	Acetylcholinesterase; ацетилхолінестераза
AMPK	Adenosine monophosphate-activated protein kinase; протеїнкіназа, яка активується аденозин монофосфатом
BChE	Butyrylcholinesterase; бутирилхолінестераза
CDK	Cyclin-dependent kinase; циклінзалежна кіназа
HSD17B4	Hydroxysteroid 17- β dehydrogenase 4; гідроксистероїд 17- β -дегідрогеназа типу 4
Hsp90	Heat shock protein 90; білки теплового шоку з молекулярною масою 90 кДа
mTOR	Mammalian target of rapamycin; мішень рапаміцину ссавців
nAChR	Nicotinic acetylcholine receptor; нікотиновий ацетилхоліновий рецептор
Par-4	Prostate Apoptosis Response Protein-4; білок, який викликає апоптоз клітин раку простати
PC-3	Prostate cancer cell line; клітинна лінія раку простати
PPARs	Peroxisome proliferator-activated receptors; рецептори, що активуються пероксисомними проліфераторами
Wnt	Комбінація <i>Wg</i> (<i>wingless</i>) – ген дрозофіли і <i>Int</i> – ген хребетних, дослідження функцій яких привело до відкриття лігандів, що регулюють ембріональний

	розвиток
--	----------

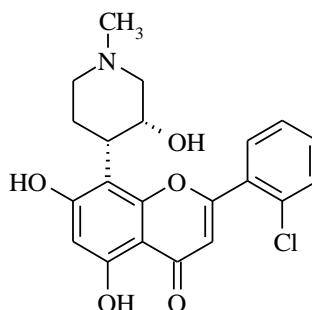
ВСТУП

Ключову роль у пошуку нових ефективних лікарських засобів відіграють природні сполуки, а серед них і алкалоїди. Унікальна хімічна структура й цінні фармакологічні властивості хромонових алкалоїдів є перспективною відправною точкою для створення препаратів з новими механізмами дії. Ці вторинні метаболіти виявляють імуномодулюючу, протизапальну, противірусну, протиракову активність, мають потенційні терапевтичні показання щодо неврологічних і психічних розладів та діабету [1, 2]. Крім того, відомим є й той факт, що напівсинтетичні похідні та синтетичні аналоги хромонових алкалоїдів часто зумовлюють подібний ефект, але при цьому можуть виявляти й свої специфічні особливості, варіюючи дію природних біомолекул [1].

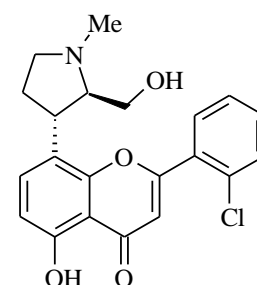
Так, рохітукін відомий своїми протизапальними, протизапідними, протипухлинними, противірусними та імуномодулюючими властивостями [3-7]. Цінні біологічні властивості рохітукіну стали передумовою для цілого ряду досліджень по синтетичному одержанню цього алкалоїду та його похідних. Так, було одержано кілька напівсинтетичних аналогів рохітукіну, серед яких найбільшу популярність здобули флавопіридол (Sanofi), також відомий як L868275, NSC649890, HMR1275, та P-276-00 (Piramal) [8].



рохітукін



флавопіридол



P-276-00

Флавопіридол є потужним інгібітором CDK зі специфічністю до кількох кіназ, включаючи CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, CDK8 і CDK9, зупиняє

клітинний цикл як на G1, так і на G2 фазі, блокуючи перехід в мітоз [9, 10]. Завдяки інгібуванню CDK, флавопіридол пригнічує проліферацію клітин карциноми молочної залози [11] та простати [12], а також хронічного лімфолейкозу [13]. Крім того, флавопіридол індукує зупинку клітинного циклу та апоптоз у випадку недрібноклітинного раку легень [14, 15].

Флавопіридол став першим інгібітором CDK, який проходить клінічні випробування. Наразі триває II та III фаза його клінічних випробувань, як у якості монотерапевтичного засобу так і в комбінації з іншими агентами [16]. Нещодавно флавопіридол був затверджений в якості препарату для лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії [17].

Флавоалкалоїд P-276-00 селективно інгібує CDK4 / циклін D1, CDK1 / циклін B, CDK9 / циклін T1 та виявляє відповідну протипухлинну активність по відношенню до багатьох ліній ракових клітин. Наразі тривають його клінічні випробування [8, 18].

Цінні біологічні властивості притаманні багатьом хромоновим алкалоїдам. Наприклад, кротакуміни G та J інгібують диференціювання остеокластів, не впливаючи на життєздатність клітин [19], що є дуже важливим для регулювання процесу резорбції кісток. Варто відзначити противірусну дію O-деметилбученавіаніну, який є перспективним кандидатом для хіміотерапії ВІЛ-інфекції [20-23]. Противірусна дія характерна й для алкалоїдів *Schumanniophyton magnificum*. Так, шуманіофісин виявляє потужну анти-ВІЛ активність, в той час як його похідні чинять більш сильну дію на вірус герпесу [23, 24]. Крім того, O-деметилбученавіанін і N,O-дідеметилбученавіанін проявляють високу інгібуючу активність по відношенню до циклінзалежних кіназ CDK1/циклін B та CDK5/p25 [25]. Новобіоцин, амінокумариновий антибіотик, який продукується актиноміцетами роду *Streptomyces*, знаходить застосування в клінічній практиці, як ефективний антистафілококовий агент [26].

Хромонові алкалоїди, а серед них і флавоалкалоїди, виявляючи різнопланову біологічну дію, володіють високим потенціалом для

направленого конструювання на основі їх хімічної структури нових лікарських препаратів. Виходячи з цього, синтез міметиків хромонових алкалоїдів є перспективним напрямом дизайну нових ефективних лікарських засобів.

Висока біологічна активність флавопіридолу зумовила всебічне дослідження особливостей синтезу та фізіологічної дії нітрогеновмісних похідних флавонів, разом з тим похідним ізофлавонів та кумаринів була приділена значно менша увага. Варто зазначити, що структурна схожість ізофлавонів зі стероїдними естрогенами обумовлює їх здатність впливати на метаболізм ендогенних естрогенів. Ці сполуки характеризуються вираженими профілактичними й терапевтичними властивостями щодо багатьох захворювань. Велика кількість робіт присвячена ролі природних ізофлавоноїдів як протекторів, які перешкоджають розвитку гормонозалежних пухлинних процесів [27-31]. Крім того, вони запобігають виникненню серцево-судинних захворювань та остеопорозу, ослаблюють клімактеричні симптоми [28, 32].

В свою чергу, похідні кумарину відомі своєю протизапальною, антикоагулянтною, антибактеріальною, протигрибковою, противірусною, антигіпертензивною, протитуберкульозною, антигіперглікемічною дією [33-36]. Крім того, ці сполуки відіграють важливу роль для профілактики та терапії ракових захворювань, включаючи фотохіміотерапію, а також для розробки стратегій дизайну протипухлинних засобів [37-40].

З огляду на цінні профілактичні й терапевтичні властивостями щодо багатьох захворювань та широкі можливості для модифікації, ізофлавони та ізомерні їм 3-арилкумарини безперечно є привілейованою платформою для хімічного дизайну міметиків бензопіронових алкалоїдів. До того ж пошук та розробка підходів до кон'югації хроменонового та нітрогеновмісного фрагментів є актуальними й для розвитку та удосконалення методів органічного синтезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках наукових тем кафедри “Нові гетероциклічні сполуки – ефективні джерела біологічно-активних речовин, флуоресцентних зондів, модифікаторів супрамолекулярних об'єктів” (№ держреєстрації 11БФ037-02), “Дизайн, синтез та дослідження нових гетероциклічних сполук для створення перспективних лікарських засобів з широким спектром дії” (№ держреєстрації 16БФ037-02).

Мета і завдання дослідження

Метою роботи є пошук та розробка підходів до синтезу міметиків бензопіронових алкалоїдів і виявлення серед синтезованих сполук перспективних біорегуляторів.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

- Дослідити можливість та особливості застосування для поєднання бензопіронового ядра та нітрогеновмісних фрагментів метиленовим лінкером реакції Манніха за участю поліфункціональних амінів й алкалоїдів, алкілювання амінів та *NH*-гетероциклів, відновлювального амінування;
- Здійснити пошук та розробку методик синтезу міметиків алкалоїдів, нітрогеновмісний та бензопіроновий фрагменти яких поєднані алкоксильними лінкерами;
- Розробити методи синтезу міметиків хромонових алкалоїдів шляхом кон'югації фрагментів С–С зв'язком та нітрогеновмісних конденсованих систем на основі бензопіронового ядра;
- Виявити серед синтезованих міметиків бензопіронових алкалоїдів перспективні біорегулятори.

Об'єкт дослідження – міметики бензопіронових алкалоїдів.

Предмет дослідження – синтез та властивості міметиків бензопіронових алкалоїдів.

Методи дослідження

Основні результати роботи отримані шляхом використання сучасних методів органічного синтезу та фізичних методів дослідження хімічних сполук. Контроль перебігу реакцій та чистоти продуктів здійснювали з використанням тонкошарової хроматографії та хромато-мас спектрометрії. Склад синтезованих сполук підтверджували результатами елементного аналізу. Дослідження будови проміжних і цільових сполук проводили спектроскопічними методами: ЯМР ^1H , ^{13}C , причому, залежно від мети, використовували двовимірні експерименти (HSQC, HMBC, NOESY); ІЧ спектроскопія. Для виявлення фізіологічно активних сполук був використаний біологічний скринінг.

Наукова новизна

- Досліджено особливості застосування для поєднання бензопіронового ядра та нітрогеновмісних фрагментів метиленовим лінкером реакції Манніха за участю поліфункціональних амінів. Запропоновано умови регіоспецифічного амінометилування природних ізофлавонів та їх похідних по положенню С-8 за участю циклічних аміноспиртів та амінокислот. Показано, що амінометилування 7-гідроксиізофлавонів аміноспиртами лінійної будови супроводжується утворенням 3-арил-9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-онів та/або основ Манніха із залишками циклічних амінів напівамінальної будови, які є рівноважними таутомерними формами.
- Вперше показана можливість використання алкалоїдів цитизину, алоперину та анабазину як амінного компонента в реакції Манніха для фенольних сполук. Запропоновано умови амінометилування бензопіронового циклу ізофлавонів та 3-арилкумаринів за участю цих алкалоїдів.

- Розроблено оптимальні умови алкілювання цитизину з використанням 4-хлорометилкумаринів, що відкриває нові шляхи модифікації цього алкалоїду.
- Вперше показана можливість введення заміщеної амінометильної групи в кільце В ізофлакону шляхом відновлювального амінування. Адаптація відомих методик відновлювального амінування дозволила отримати ряд нових 2'-амінометильних похідних природного 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлакону та його метоксильованого аналога.
- Розроблено метод синтезу й вперше отримані 8-метоксиметильні та 8-гідроксиметильні похідні 7-гідроксиізофлаконів і 3-арил-7-гідроксикумаринів. Показана можливість їх застосування для кон'югації гетероцикл-флавоноїд, встановлено особливості протікання взаємодії з нітрогеновмісними гетероциклами, а також з'ясовано коло гетероциклічних субстратів, здатних до подібних перетворень.
- Розроблено методичу кон'югації бензопіронового ядра з нітрогеновмісними фрагментами етоксильним лінкером. Синтезовано ряд 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси похідних ізофлаконів і 3-арилкумаринів. Вперше показано ефективність цього підходу для поєднання фрагментів флавоноїдів та алкалоїдів.
- Запропоновано умови алкілювання епіхлоргідрином 7-гідроксигрупи ізофлаконів без залучення в реакцію оксиранового кільця, які дозволяють уникнути розщеплення піронового циклу та отримувати гліцидилові етери з високим виходом. Вперше застосовано хінолізидинові алкалоїди як нуклеофільні реагенти для розмикання оксиранового циклу й отримано міметики хромонових алкалоїдів з поєднанням фрагментів 2-гідроксипропоксильним лінкером.
- Досліджено особливості взаємодії 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)-етоксиізофлаконів з гідрaziном. Показано відсутність впливу β -(*N,N*-діалкіламіно)етоксильних замісників, а серед них і

N^{12} -цитизинілетоксильного, на швидкість і напрям нуклеофільної атаки. В результаті рециклізації вперше синтезовано 4-арил-3-[2-гідрокси-4-(β -(N,N -діалкіламіно)етокси)феніл]піразоли. Запропоновано умови регіоселективної рециклізації 7-(β -(N,N -діалкіламіно)етокси та 7-(N^{12} -цитизиніл)етокси похідних 2-незаміщених ізофлавонів за участю гідроксиламіну, яка протікає з утворенням 4-арил-5-[2-гідрокси-4-(β -(N,N -діалкіламіно)етокси)феніл]ізоксазолів.

- Удосконалено методики синтезу 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів та 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів. Показано, що вони є зручними вихідними сполуками для побудови на платформі кумаринового ядра нітрогеновмісних гетероциклічних систем, які є фрагментами молекул хромонових алкалоїдів.
- Розроблено новий спосіб одержання 6*H*-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]піридин-6-онів на основі 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів. Вперше запропоновано методи синтезу похідних 6*H*-хромено[4,3-*d*]-тієно[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипіридин-6-ону, 6*H*-хромено[3,4-*c*]піридо[3',2':4,5]тієно-[2,3-*e*]піридазин-6-ону, а також пірано[4'',3'',2'':4',5']-хромено[2',3':4,5]тієно[2,3-*b*]піридину, виходячи з 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів.
- Синтезовано нові заміщені 9,10-дигідро-2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-они та 9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*]-[1,3]оксазин-4-они. Вперше отримано похідні 3,4-дигідро-1,3-бензоксазину, які містять в положенні 3 фрагмент хінолізидинового алкалоїду лупініну. Розроблено простий і ефективний метод синтезу 8-амінометильних похідних ізофлавонів із різноманітними залишками біля вторинного Нітрогену.

Практичне значення одержаних результатів

- На прикладі кон'югації ізофлавонів і 3-арилкумаринів з нітрогеновмісними фрагментами розроблено препаративні методи

синтезу, які можуть бути застосовані для одержання міметиків хромонових алкалоїдів й флавоалкалоїдів на основі інших класів флавоноїдів.

- Запропоновані методики відкривають нові підходи до модифікації алкалоїдів цитизину, алоперину, анабазину й лупініну.
- Проведена оцінка впливу синтезованих сполук на компоненти шляхів передачі внутрішньоклітинних сигналів показала доцільність розроблених підходів до кон'югації бензопіронового ядра з нітрогеновмісними фрагментами для хімічного дизайну лікарських засобів, а також перспективи пошуку протипухлинних агентів серед синтезованих міметиків хромонових алкалоїдів.
- На основі скринінгу фокусованих бібліотек сполук, що виявляють вплив на канцерогенез, були відібрані сполуки-лідери для подальших доклінічних випробувань та лікарські кандидати для створення нових антинеопластичних засобів.
- Проведені доклінічні випробування 7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4*H*-хромен-4-ону показали можливість створення нового ефективного і безпечного лікарського засобу нейропсихотропної дії.

Особистий внесок здобувача

Особистий внесок автора в одержанні наукових результатів є визначальним на всіх етапах дослідження і полягає в загальній постановці проблеми та обґрунтуванні завдання на основі аналізу літератури, у виборі об'єктів дослідження, розробці методів експерименту, аналізі та узагальненні експериментальних даних, одержаних як самостійно, так і у співпраці зі співавторами публікацій.

Метод кон'югації флавоноїд-гетероцикл з використанням 8-метоксиметильних похідних флавоноїдів розроблено у співпраці з к. х. н., с. н. с. М. С. Фрасинюком (ІБОНХ НАН України). Автор висловлює

вдячність David S. Watt, Chunming Liu, Vitaliy M. Sviripa, Wen Zhang, Xianfeng Cai, Ravshan Burikhanov, Vivek M. Rangnekar (University of Kentucky, Lexington, USA), Michael V. Fiandalo, James L. Mohler (Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York, USA), І. С. Безверхій, Т. М. Пантелеймоновій, М. У. Заїці, Л. Б. Шарабурі (ДУ “Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України”) за проведені дослідження біологічної активності синтезованих сполук; В. І. Виноградовій за вилучення з рослинної сировини алкалоїдів (Інститут химии растительных веществ АН Республики Узбекистан).

Апробація результатів дисертації

Основні результати досліджень представлені на таких наукових конференціях та симпозиумах: Vth Scientific international conference in chemistry “Kiev – Toulouse” (Kiev, 2009), “Актуальные проблемы химии природных соединений” (Ташкент, 2010), Международный симпозиум “Advanced Science in Organic Chemistry” (Мисхор, 2010), Международная научно-практическая конференция “Ускоренное старение: механизмы, диагностика, профилактика” (Київ, 2012), XXVII та XXIX наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії (Київ, 2012 та 2014), V Международная конференция “Химия, структура и функция биомолекул” (Минск, Беларусь, 2014), Всеукраїнська конференція “Актуальні проблеми хімії та хімічної технології” (Київ, 2014), 8th International Chemistry Conference Toulouse – Kiev (Toulouse, France, 2015), Drug Discovery Conference (Riga, Latvia, 2015), VI Українська конференція “Домбровські читання” (Чернівці, 2015), International Scientific Congress “Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology” (Lviv, 2015).

Публікації

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 27 статей у фахових наукових виданнях, 1 патент України та тези 15 доповідей на конференціях.

РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ ТА РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ В ПРИРОДІ ХРОМАНОВИХ, ХРОМЕНОВИХ ТА ХРОМЕНОНОВИХ АЛКАЛОЇДІВ

Велику та різноманітну групу природних сполук складають нітрогеновмісні вторинні метаболіти. Класифікація алкалоїдів, яка склалась історично, ґрунтується на хімічній структурі нітрогеновмісного фрагменту. Проте розмаїття структур цих вторинних метаболітів не завжди піддається класичній класифікації. Шляхи біосинтезу природних нітрогеновмісних основ різноманітні, складні та багатоступінчасті. Часто спостерігаються відхилення від магістральних шляхів біосинтезу або ж пересічення цих шляхів. В результаті мінорних біосинтетичних послідовностей можуть утворюватись унікальні за своєю архітектурою молекули [41].

Результатом унікального поєднання різних шляхів біосинтезу є “хромонові алкалоїди”. Ця незвичайна група природних нітрогеновмісних метаболітів з’явилась в класифікації алкалоїдів в 80-х роках минулого століття [42]. Варто зазначити, що ознакою, за якою вищезгадані сполуки були виділені в окрему структурну родину, була особливість хімічної будови фрагменту, який не містить атома Нітрогену.

Хромонові алкалоїди – група різноманітних вторинних метаболітів, які широко розповсюджені в рослинному та тваринному світі. Їх структура - це поєднання бензопіронового циклу, який часто містить фенольні гідроксильні групи, з нітрогеновмісними фрагментами, що включають основний (або нейтральний чи четвертинний) Нітроген.

Розповсюдженості в природі та біологічній активності хромонових алкалоїдів присвячено кілька оглядових статей [1, 2, 42]. Як відомо, ці сполуки виявляють потенційний терапевтичний ефект щодо раку і вірусних інфекцій, запалення й неврологічних та психічних розладів, цукрового діабету [1].

В даному огляді літератури увага зосереджена на структурних особливостях та розповсюдженості в природі нітрогеновмісних вторинних метаболітів, які містять хроманові, хроменові та хроменонові фрагменти. Унікальна хімічна архітектура цих створених природою сполук може слугувати джерелом моделей для синтезу міметиків цих алкалоїдів, що відкриває шляхи до створення лікарських засобів з новими механізмами дії.

Більшість хроманових, хроменових та хроменонових алкалоїдів мають гетероциклічний чи аліциклічний нітрогеновмісний фрагмент, проте в деяких випадках містять і ациклічний атом Нітрогену. Класифікація побудована за ознакою спорідненості типу поєднання нітрогеновмісного фрагменту з оксигеновмісним циклом. Варто зазначити, що серед цих алкалоїдів часто зустрічаються й представники біогенетичного типу, в якому нітрогеновмісний фрагмент комбінується з ароматичними партнерами флавоноїдної будови $C_6 - C_3 - C_6$.

Так, проаналізувавши структурні особливості хроманових, хроменових та хроменонових алкалоїдів, нами виділені їх основні групи:

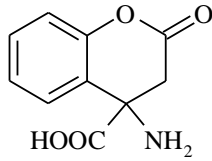
- хроманові, хроменові та хроменонові протоалкалоїди;
- кон'югати хроманових, хроменових та хроменонових похідних з гетероциклами;
- поліциклічні конденсовані системи на основі хроманового, хроменового та хроменонового ядра.

Крім того, для кожного з вищезгаданих типів алкалоїдів проведена класифікація за ознакою спорідненості будови вуглецевого скелету нітрогеновмісних фрагментів.

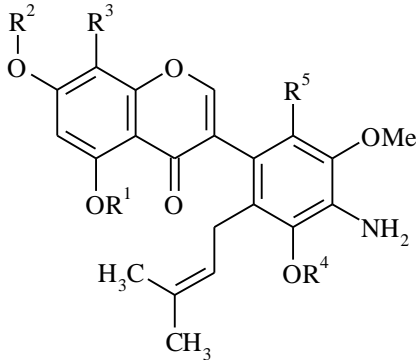
1.1. Хроманові, хроменові та хроменонові протоалкалоїди

Органічні основи, що містять ациклічний атом Нітрогену, відносять до протоалкалоїдів. Як виявилось, серед хроманових, хроменових та хроменонових протоалкалоїдів зустрічаються представники, які містять

аміногрупу. Ці метаболіти вилучені з рослин родин *Rosaceae* (Розові) та *Fabaceae* (Бобові).

**1.1.1***Prunus domestica* L. [43]

1.1.2 пісцеритрамін
 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H,$
 $R^5 = \text{ізопреніл}$

Piscidia Erythrina L. [44-46]**1.1.3**

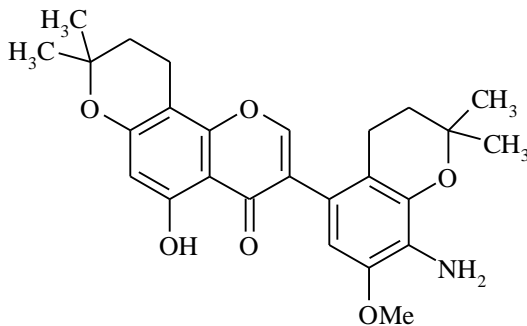
$R^1 = R^3 = H,$
 $R^2 = R^4 = Me,$
 $R^5 = \text{ізопреніл}$

Piscidia Erythrina L. [44, 45]**1.1.4**

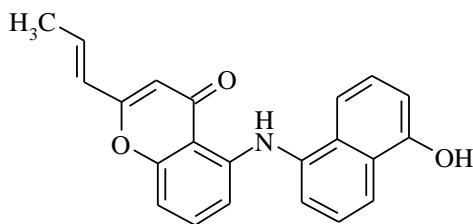
$R^3 = H, R^1 = R^2 = R^4 =$
 $Me, R^5 = \text{ізопреніл}$

Piscidia Erythrina L. [45]

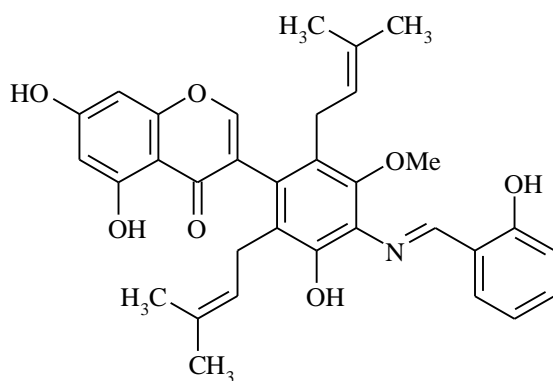
1.1.5 ізопісцеритрамін
 $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H,$
 $R^3 = \text{ізопреніл}$

Piscidia Erythrina L. [45]**1.1.6***Piscidia Erythrina* L. [45]

Аскоміцетові гриби виявились продуцентом мутадалесолу С **1.1.7**, особливістю хімічної структури якого є хромоновий цикл, що містить 1-нафтиламіно залишок у положенні 5.

**1.1.7** мутаделсол С*ΔpksTL* mutant strain of *Daldinia eschscholzii* [47]

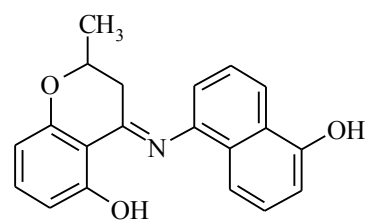
Крім того, серед вторинних метаболітів рослин та аскоміцетових грибів зустрічаються і основи Шиффа, як наприклад, **1.1.8, 1.1.9**.



1.1.8

1.1.8 основа Шиффа пісцеритраміну

1.1.9 мугадесол D

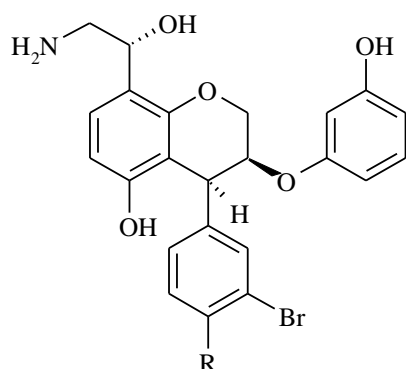


1.1.9

Piscidia Erythrina L. [44, 45]

$\Delta pksTL$ mutant strain of *Daldinia eschscholzii* [47]

Відомо, що метаболітами гідротермічних морських бактерій *Thermovibrio ammonificans* є гідроксиетиламініні похідні хроману амоніфіцину А і В (1.1.10, 1.1.11).



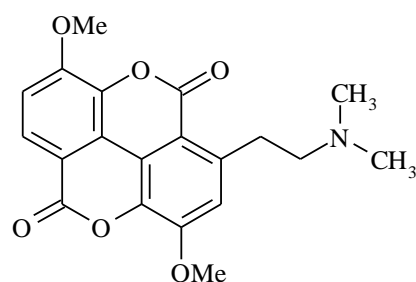
1.1.10
амоніфіцин А
R = OH

Thermovibrio ammonificans
[48]

1.1.11
амоніфіцин В
R = Br

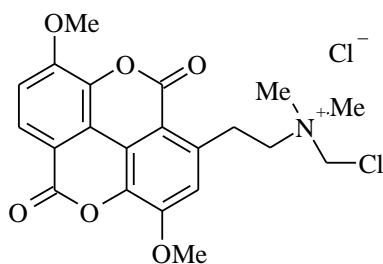
Thermovibrio ammonificans
[48]

Рослини родин *Euphorbiaceae* (Молочайних), *Berberidaceae* (Барбарисових) та *Magnoliaceae* (Магнолієвих) продукують алкалоїд таспін 1.1.12, основою структури якого є 2 конденсованих бензопіронових ядра та фрагмент *N,N*-диметилетан-2-іламіну. Відомо й про вилучення *N*-(хлорометил)таспіну 1.1.13 з *Aconitum sinomontanum* Nakai родини *Ranunculaceae* (Жовтецевих).



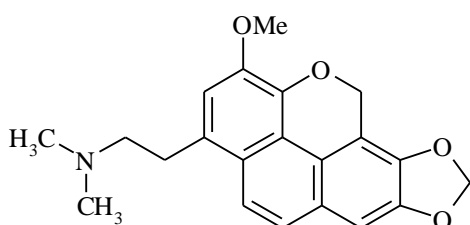
1.1.12 таспін

Croton lechleri [49-52],
Croton palanostigma [53],
Caulophyllum thalictroides
rhizomes [54],
Magnolia liliflora [55],
Magnolia soulangiana [56]



1.1.13 *Aconitum sinomontanum*
N-(хлорометил)гаспін Nakai [57]

Фрагменти *N,N*-диметилетан-2-іламіну та *N*-метилетан-2-іламіну характерні й для алкалоїдів **1.1.14** – **1.1.23**, вилучених з рослин роду *Thalictrum* (Рутвиця) родини *Ranunculaceae* (Жовтецевих) та роду *Zanthoxylum* (Зантоксилум) *Rutaceae* (Рутових).

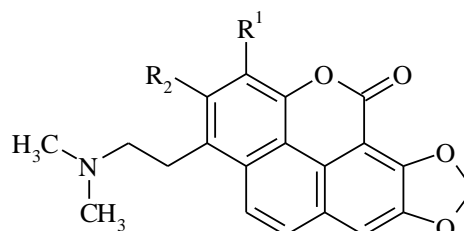


1.1.14

1.1.14 талфенінметин метин

1.1.15 $R^1 = H, R^2 = OMe$

1.1.16 таліглуцінон $R^1 = OMe, R^2 = H$

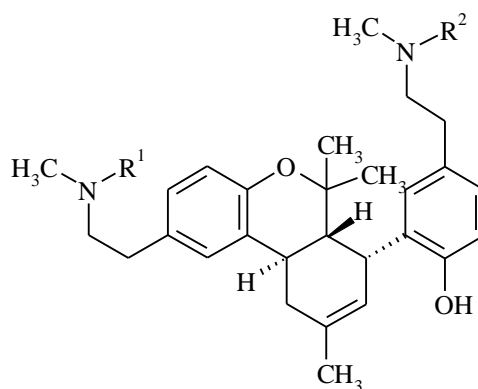


1.1.15, 1.1.16

Thalictrum polygamum [58]

Thalictrum simplex [59]

Thalictrum flavum L. [60]



1.1.17 алфілерамін

$R^1 = R^2 = Me$

Zanthoxylum coriaceum [61, 62],

Zanthoxylum Integrifoliolum [63]

1.1.18 *N*-деметилалфілерамін

$R^1 = Me, R^2 = H$

Zanthoxylum coriaceum [62]

1.1.19 *N'*-деметилалфілерамін

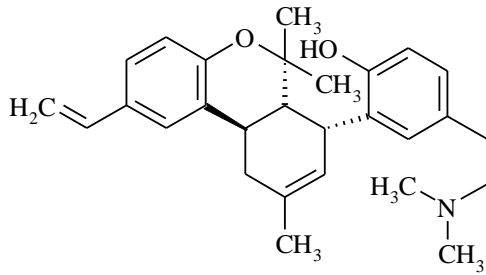
$R^1 = H, R^2 = Me$

Zanthoxylum coriaceum [62]

1.1.20 *N,N'*-деметилалфілерамін

$R^1 = R^2 = H$

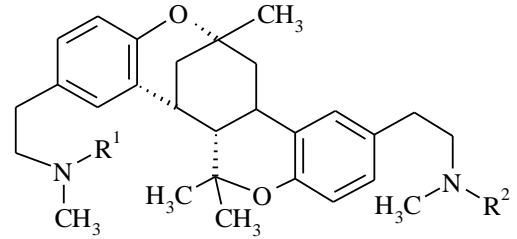
Zanthoxylum coriaceum [62]



1.1.21

1.1.21 інтеграмін

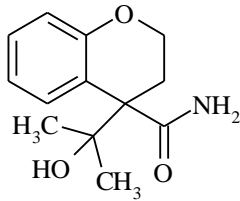
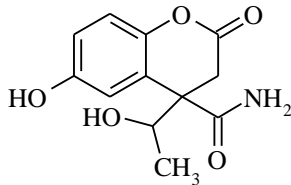
1.1.22 ізоалфілерамін

1.1.23 *N,N'*-деметилізоалфілерамін $R^1 = R^2 = \text{Me}$ $R^1 = R^2 = \text{H}$ 

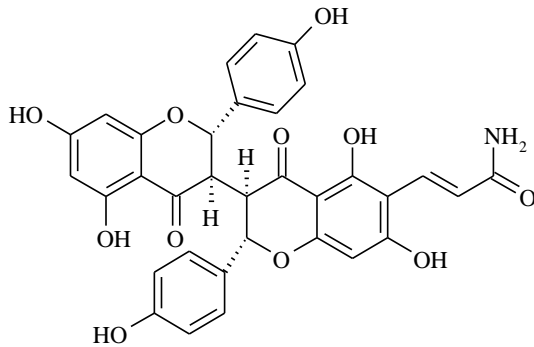
1.1.22, 1.1.23

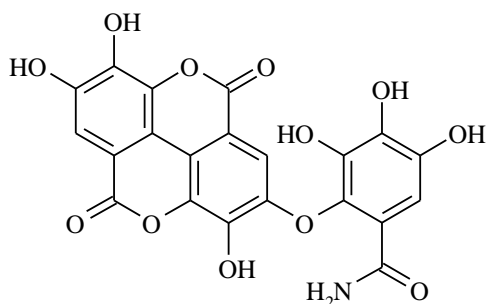
Zanthoxylum integrifoliolum [63]*Zanthoxylum coriaceum* [62]*Zanthoxylum coriaceum* [62]

Серед вторинних метаболітів грибів, рослин родин Fabaceae (Бобові), Onagraceae (Онагрові), Rutaceae (Рутові), Asparagaceae (Спаржеві), Annonaceae (Аннонові), Asteraceae (Айстрові) зустрічаються й аміді, як наприклад, **1.1.24 – 1.1.33**.

1.1.24
монаскусаохроманfungus *Monascus species*
[64]

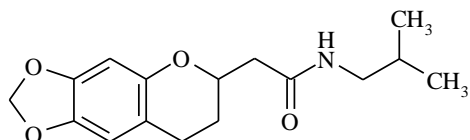
1.1.25 гіпоксилоамід

fungus *Hypoxylon
investiens*
10F0115 (Xylariaceae)
[65]1.1.26
6-аміноакрилоїл-
хамажасмін*Ormocarpum kirkii* [66]



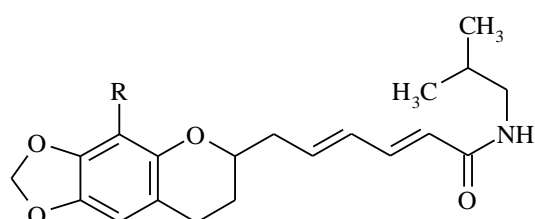
1.1.27
епілобамід А

Epilobium hirsutum [67,
68]



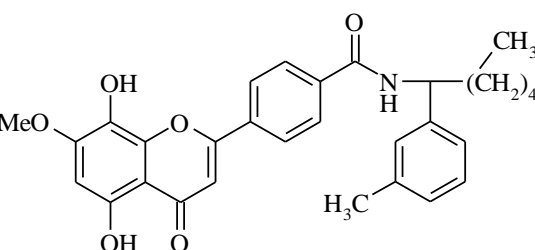
1.1.28
еритрококамід В

Dinosperma
erythrococca [69]



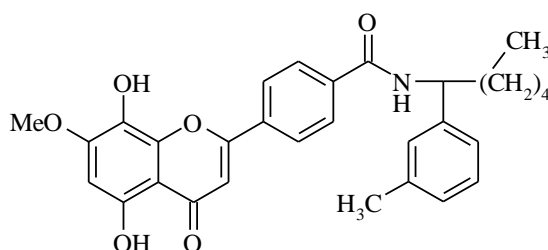
1.1.29
еритрококамід А
R = H

Dinosperma
erythrococca [69]



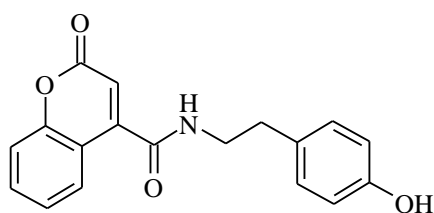
1.1.30
еритрококамід С
R = OMe

Dinosperma
erythrococca [69]



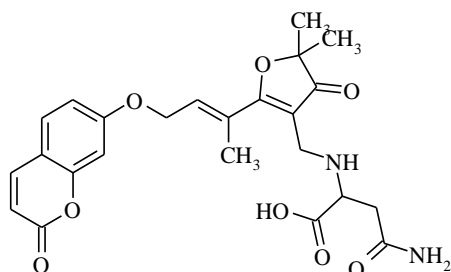
1.1.31
N-(пентилокси(*m*-
толіл)метил)ацет-
амідізовогонін

Centaurea carduiformis
DC [70]



1.1.32 N-*p*-
кумаройтирамін

Asimina triloba [71],
Zanthoxylum
ailanthoides [72], *Liriope*
muscari [73],
Ophiopogon japonicas
[73]

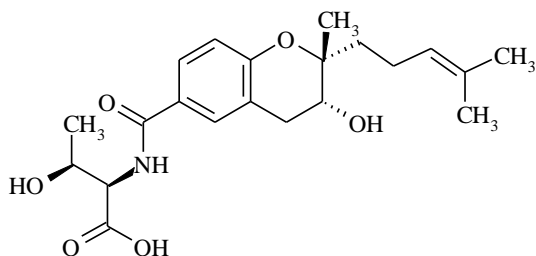


1.1.33
парвифлоранін В

Geijera parviflora [74]

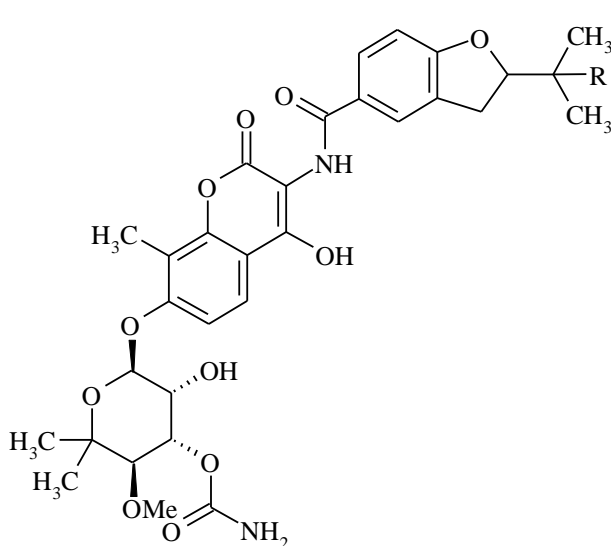
Продуцентами деяких амідів є й стрептоміцетові бактерії. Так, бензопірановий алкалоїд N-[[3,4-дигідро-3*S*-гідрокси-2*S*-метил-2-(4'*R*-метил-

3'-S-пентеніл)-2H-1-бензопіран-6-іл]карбоніл]-треоніл **1.1.34** є метаболітом стрептоміцетів мангрових лісів.



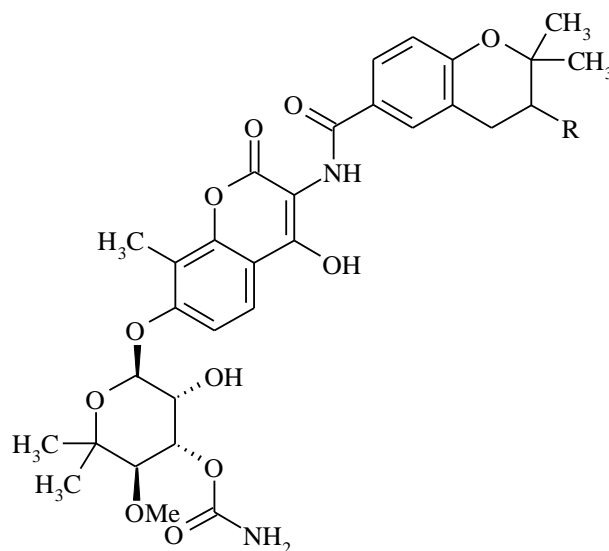
1.1.34 Mangrove-Derived
Streptomyces xiamenensis
[75]

Варто зазначити, що представники роду *Streptomyces* характеризуються здатністю виробляти велику кількість антибіотиків. Так, було вилучено ряд амінокумаринів: кумабіюцини А, В, С, D, Е, F **1.1.35 – 1.1.40**, новобіюцин **1.1.41** та його похідні **1.1.42 – 1.1.47**.



1.1.35 – 1.1.36

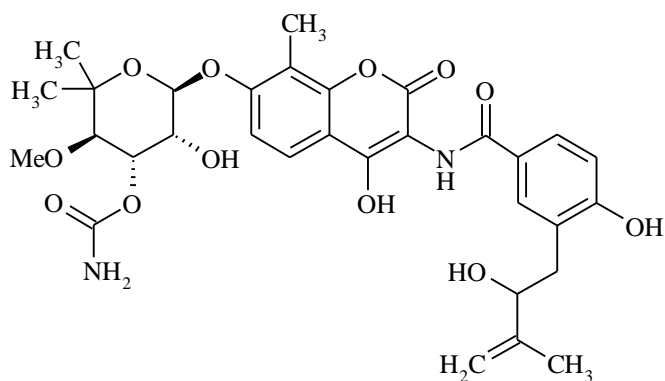
1.1.35 кумабіюцин А R = OH
1.1.36 кумабіюцин В R = H
1.1.37 кумабіюцин С R = H
1.1.38 кумабіюцин D R = OH



1.1.37 – 1.1.38

Streptomyces sp. L-4-4 [76]
Streptomyces sp. L-4-4 [76]
Streptomyces sp. L-4-4 [76]
Streptomyces sp. L-4-4 [76]

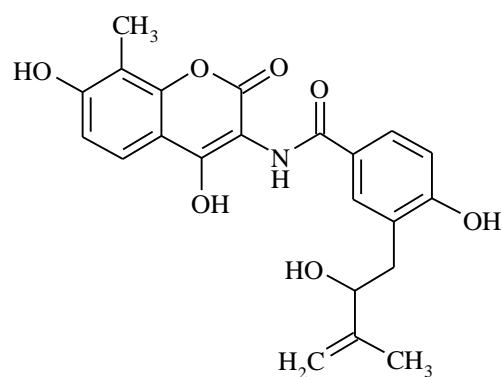
Слід відмітити, що кумабіюцини містять кілька структурних фрагментів. Так, центральним елементом є 3-аміно-7-гідроксикумарин, зв'язаний по аміногрупі з пренільованою 4-гідроксибензойною кислотою. Кумабіюцини А – Е, а також новобіюцин та його похідні, крім того, ще й глікозильовані по 7-гідроксигрупі.



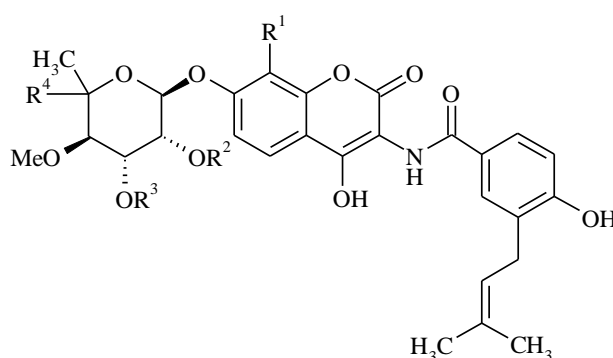
1.1.39

1.1.39 кумабіоцин Е

1.1.40 кумабіоцин F



1.1.40

Streptomyces sp. L-4-4 [76]*Streptomyces* sp. L-4-4 [76]

1.1.41 новобіоцин

 $R^1 = R^4 = \text{Me}, R^2 = \text{H},$
 $R^3 = \text{CONH}_2$

Streptomyces spheroides (NCIB 11891) [77], *Streptomyces* sp. IFM 10937 [78], *Streptomyces* sp. L-4-4 [76], *Streptomyces niveus* NRRL 2466 [79], *Streptomyces roseochromogenes* subsp. *oscitans* DS 12.976 (*clo-hal* mutant) [80]

1.1.42
декарбоміліновобіо-
цин

 $R^1 = R^4 = \text{Me},$
 $R^2 = R^3 = \text{H}$

Streptomyces roseochromogenes subsp. *oscitans* DS 12.976 (*clo-hal* mutant) [80]

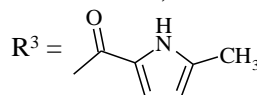
1.1.43
7'-деметилновобіоцин

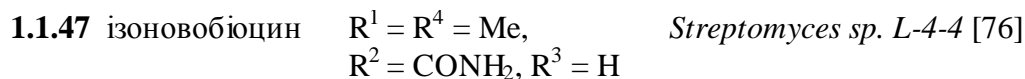
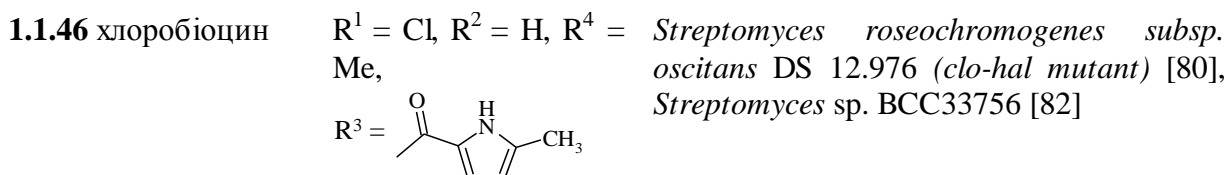
 $R^1 = R^2 = \text{H},$
 $R^3 = \text{CONH}_2, R^4 = \text{Me}$
Streptomyces sp. TP-A0556 [81]

1.1.44
5''-деметилновобіоцин

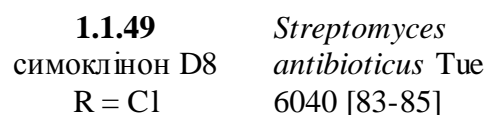
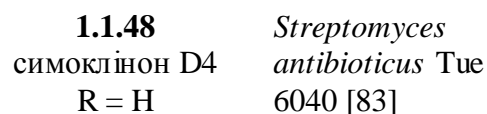
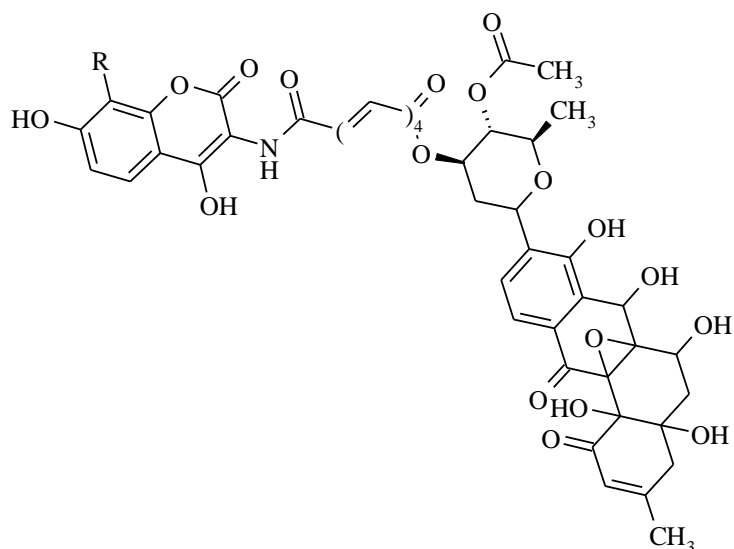
 $R^1 = \text{Me}, R^2 = R^4 = \text{H},$
 $R^3 = \text{CONH}_2$
Streptomyces sp. TP-A0556 [81]

1.1.45
новхлобіоцин 101

 $R^1 = R^2 = \text{H}, R^4 = \text{Me},$
Streptomyces sp. BCC33756 [82]

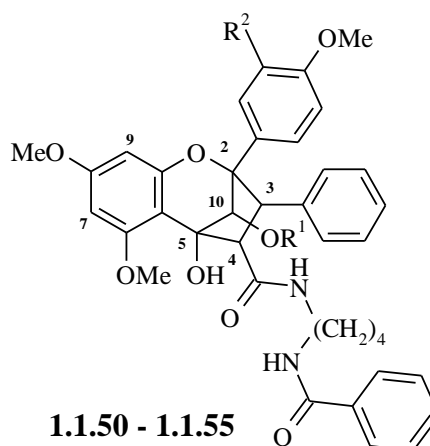


Представники ангуциклінонових антибіотиків симоциклінон D4 і D8 (**1.1.48**, **1.1.49**), похідні 3-амінокумарину, були вилучені з штаму Tue 6040 *Streptomyces antibioticus*.



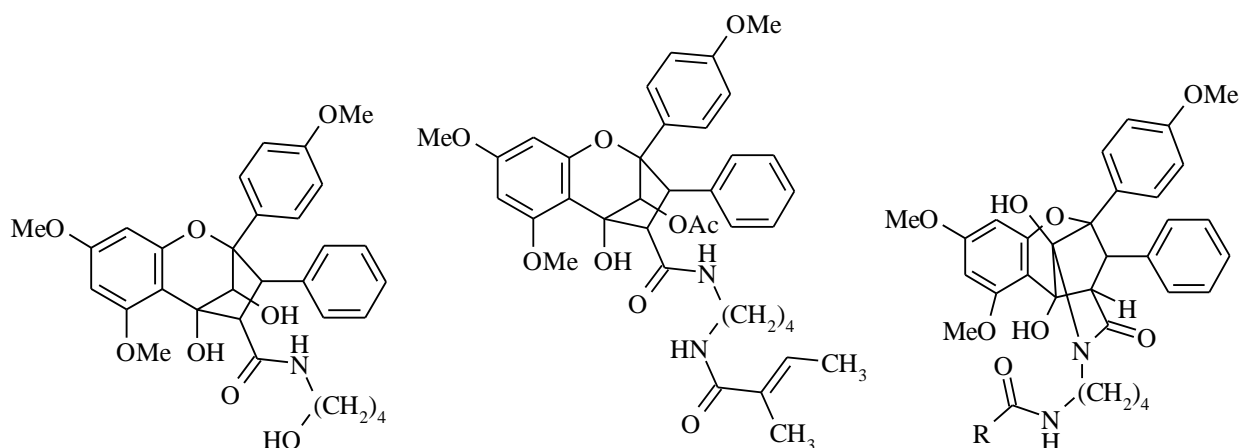
З рослин родини Мелієвих (*Meliaceae*) було вилучено ряд нітрогеновмісних циклопентабензопіранових похідних, вторинних метаболітів характерних виключно для роду Аглаїя (*Aglaia*). Біосинтетичні шляхи утворення цих сполук включають поєднання фрагментів флавоноїдів із залишком коричної кислоти [86]. Враховуючи їх обмежену одним таксоном розповсюдженість в природі та біогенетичне походження, ця група алкалоїдів отримала назву флавагліни [86].

Похідні циклопента[bc]бензопірану, які містять ациклічний Нітроген, можна поділити на 2 групи відповідно до положення нітрогеновмісного фрагменту. Так, серед похідних циклопента[bc]бензопірану першу групу складають вторинні метаболіти, які включають нітрогеновмісний фрагмент в положенні C-4.



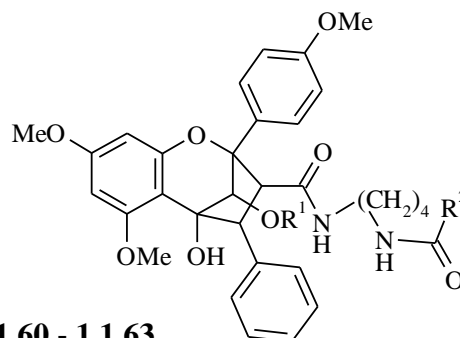
1.1.50 ізофовеоглін	2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 10 <i>R</i> R ¹ = R ² = H	<i>Aglaia foveolata</i> [87]
1.1.51 пірамідаглаїн А	2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>S</i> R ¹ = Ac, R ² = H	<i>Aglaia andamanica</i> [88]
1.1.52 пірамідаглаїн В	2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>S</i> R ¹ = Ac, R ² = H	<i>Aglaia andamanica</i> [88]
1.1.53 дезацетилпірамідаглаїн А	2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>S</i> R ¹ = R ² = H	<i>Aglaia forbesii</i> [89]
1.1.54 дезацетилпірамідаглаїн С	2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>R</i> R ¹ = R ² = H	<i>Aglaia forbesii</i> [89]
1.1.55 дезацетилпірамідаглаїн D	2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>S</i> R ¹ = R ² = H	<i>Aglaia forbesii</i> [89]

Біосинтез флаваглінів, розповсюджених у рослинах роду Аглаїя, може супроводжуватись гетероциклізацією з утворенням піперидинового циклу, як наприклад, у випадку циклофовеогліну **1.1.58**. Алкалоїд подібної структури **1.1.59** був вилучений нещодавно і з *Amoora cucullata* родини Meliaceae.



1.1.56 аглаодоратин Н	2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 10 <i>R</i>	
1.1.57 грандіамід А	2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>S</i>	
1.1.58 циклофовеоглін	R = Ph	<i>Aglaia odorata</i> [90]
1.1.59	R = C(CH ₃)CHCH ₂ OH	<i>Aglaia grandis</i> [91] <i>Aglaia foveolata</i> [87] <i>Amoora cucullata</i> [92]

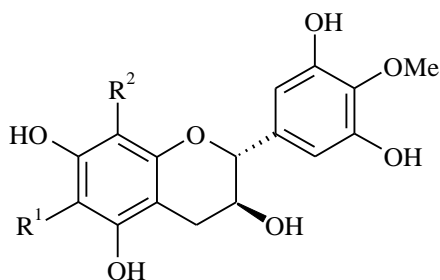
Серед похідних циклопента[bc]бензопірану другу групу складають вторинні метаболіти з нітрогеновмісним фрагментом в положенні С-3.



1.1.60 - 1.1.63

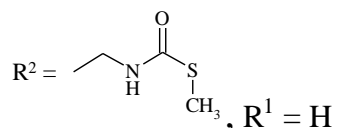
1.1.60 фовеоглін А	$R^1 = H, R^2 = Ph$ 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia foveolate</i> [87]
1.1.61 фовеоглін В	$R^1 = H, R^2 = Ph$ 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>S</i>	<i>Aglaia foveolate</i> [87]
1.1.62 первиридизин А	$R^1 = H, R^2 = C(CH_3)CH_2OH$ 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 10 <i>S</i>	<i>Aglaia perviridis</i> [93]
1.1.63 первиридизин В	$R^1 = H, R^2 = C(CH_3)CH_2OH$ 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia perviridis</i> [93]

Родина Рутових є багатим джерелом амідів сульфуровмісних кислот. Відомо й про вилучення S-метилтіокарбаматів в ряду бензопірану, таких як глимонтанін А **1.1.64** і В **1.1.65**. Сульфуровмісний амід **1.1.66** продукується й аскоміцетами *Chaetomium quadrangulatum*.



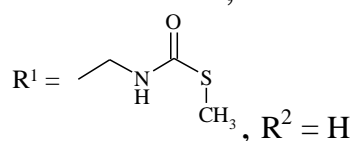
1.1.64, 1.1.65

1.1.64 глимонтанін А



Glycosmis montana [94]

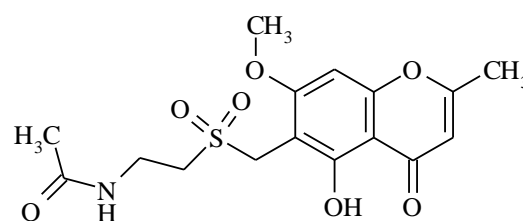
1.1.65 глимонтанін В



Glycosmis montana [94]

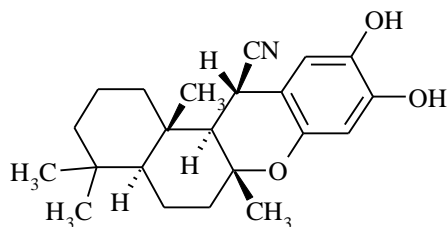
1.1.66 чаетоквадрин D

Chaetomium quadrangulatum [95]



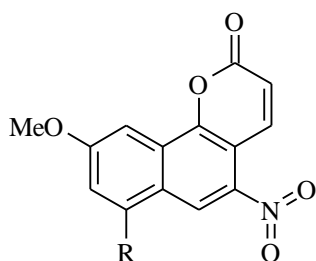
1.1.66

Продукти змішаного біогенезу, які включають сесквітерпеновий та шикиматний фрагменти, продукуються губками. Так, *Order Verongida* є продуцентом псевдо алкалоїду **1.1.67** - аддукту сесквітерпен-шикиматного метаболіту з HCN.



1.1.67 15-ціанопупехенол *Order Verongida* [96]

З коренів *Aristolochia heuipes* родини Aristolochiaceae (Хвилівникових) були вилучені 5-нітро-2*H*-бензо[*h*]хроменони **1.1.68**, **1.1.69**.



1.1.68 9-метокситариакурупірон *Aristolochia brevipes* [97, 98]
R = H

1.1.69 *Aristolochia brevipes* [97, 98]
7,9- диметокситариакурупірон
R = OMe

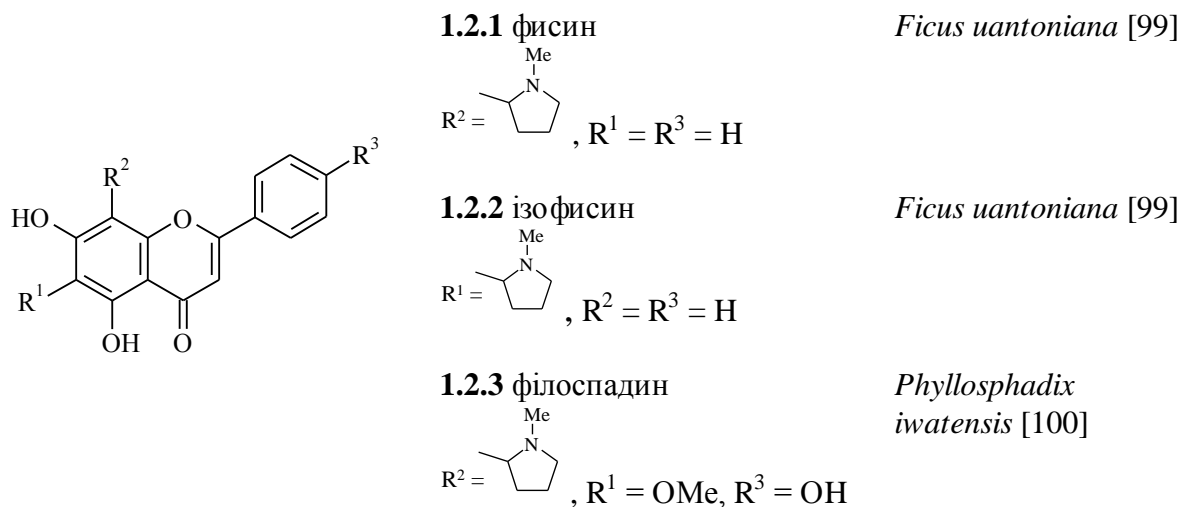
1.2. Кон'югати хроманових, хроменових та хроменонових похідних з гетероциклами

До цієї групи вторинних метаболітів нами віднесені алкалоїди та антибіотики, у яких хроманові, хроменові та хроменонові ядра з'єднані з нітрогеновмісними гетероциклами C – C, C – O зв'язками, аліфатичними лінкерами чи амідним зв'язком.

1.2.1. Кон'югати хроманових, хроменових та хроменонових похідних з піролідином

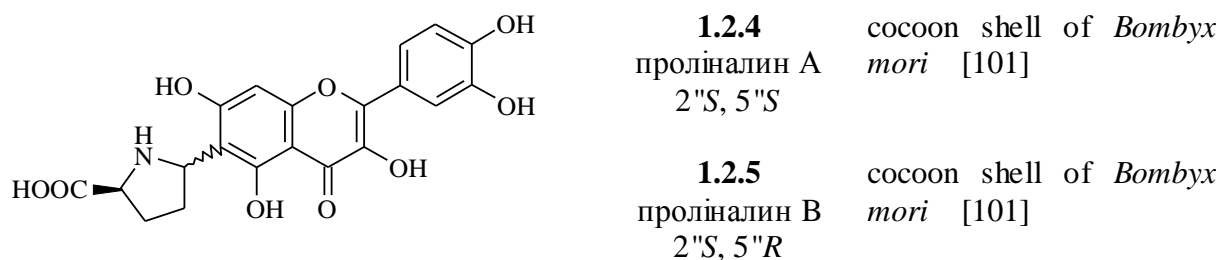
Перші відомі флавоалкалоїди фисин **1.2.1** та ізофисин **1.2.2** були вилучені в 1965 році з *Ficus uantonia*. Особливістю їх хімічної структури є поєднання 5,7-дигідроксифлавону з *N*-метилпіролідиновим циклом. При цьому у випадку фисину **1.2.1** C–C-зв'язок спостерігається між атомами C-8

хромонового ядра та С-2 піролідину, в ізофисині **1.2.2** гетероцикли поєднані положеннями С-6 та С-2 відповідно.

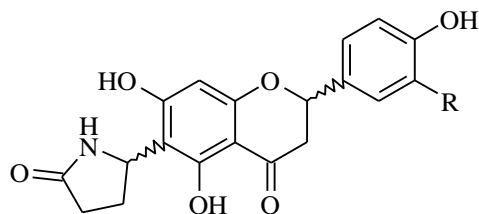


Алкалоїд подібної структури філоспадин **1.2.3** був вилучений з морської трави *Phyllosphadix iwatensis* родини Zosteraceae (Камкових).

Відомо про вилучення з оболонки коконів тутового шовкопряда *Bombyx mori* 6-С-[(2*S*,5*S*)-пролін-5-іл]кверцетину (проліналіну А) **1.2.4** і 6-С-[(2*S*,5*R*)-пролін-5-іл]кверцетину (проліналіну В) **1.2.5**. Варто зазначити, що, так як ці сполуки не були виявлені в листі шовковиці *Morus alba* L., рослини-господаря тутового шовкопряда, то імовірно вони є метаболітами комахи. Це перший випадок виявлення серед природних сполук амінокислотних похідних флавоноїдів.



Дослідження надземної частини *Dracoscephalum rupestre* родини Lamiaceae (Губоцвіті) привело до виділення чотирьох груп флавоноїдних алкалоїдів, дракосефінів А, В, С і D (**1.2.6 – 1.2.21**).

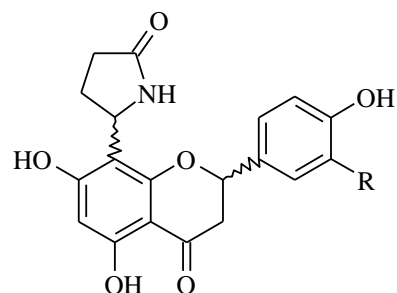

1.2.6-1.2.9, 1.2.14-1.2.17

дракосефін А R = H	1.2.6	2 <i>R</i> , 5'' <i>S</i>
	1.2.7	2 <i>S</i> , 5'' <i>S</i>
	1.2.8	2 <i>S</i> , 5'' <i>R</i>
	1.2.9	2 <i>R</i> , 5'' <i>R</i>

дракосефін В R = H	1.2.10	2 <i>S</i> , 5'' <i>S</i>
	1.2.11	2 <i>R</i> , 5'' <i>S</i>
	1.2.12	2 <i>R</i> , 5'' <i>R</i>
	1.2.13	2 <i>S</i> , 5'' <i>R</i>

дракосефін С R = OH	1.2.14	2 <i>R</i> , 5'' <i>S</i>
	1.2.15	2 <i>S</i> , 5'' <i>S</i>
	1.2.16	2 <i>S</i> , 5'' <i>R</i>
	1.2.17	2 <i>R</i> , 5'' <i>R</i>

дракосефін D R = OH	1.2.18	2 <i>S</i> , 5'' <i>S</i>
	1.2.19	2 <i>R</i> , 5'' <i>S</i>
	1.2.20	2 <i>R</i> , 5'' <i>R</i>
	1.2.21	2 <i>S</i> , 5'' <i>R</i>


1.2.10-1.2.13, 1.2.18-1.2.21

<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]
<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]
<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]
<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]

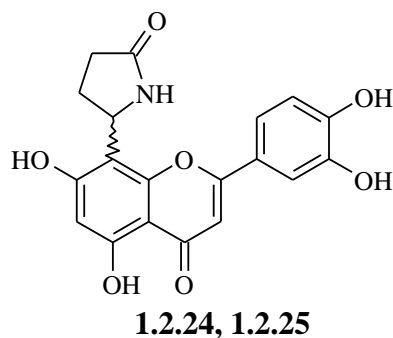
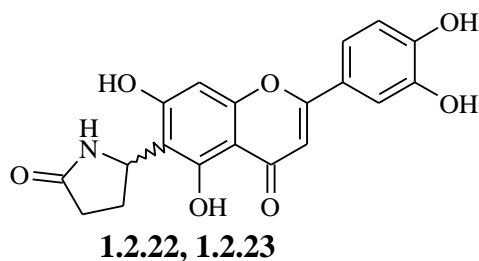
<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]
<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]
<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]
<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]

<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]
<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]
<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]
<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]

<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]
<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]
<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]
<i>Dracocephalum rupestre</i> [102]

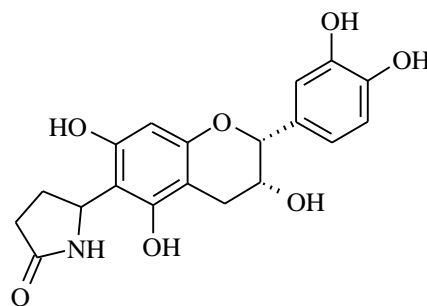
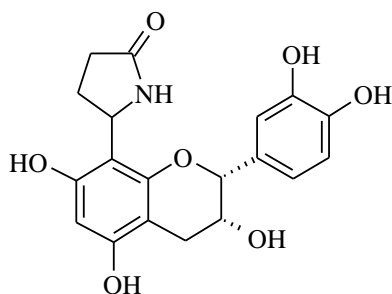
Ці сполуки включають фрагменти флаванонів та піролідин-2-ону. Завдяки наявності в молекулах цих алкалоїдів двох асиметричних центрів, кожен з дракосефінів зустрічається в природі у вигляді двох пар енантіомерів одночасно. Так, дракосефіни А і С містять фрагмент піролідону в положенні 6 хроманового ядра, а дракосефіни В і D – в положенні 8.

З надземної частини *Dracocephalum heterophyllum* були вилучені й коню'гати флавонів з піролідонем, драхебефіни А і В (**1.2.22 – 1.2.25**), кожен з яких зустрічається в рослинній сировині у вигляді двох енантіомерів.



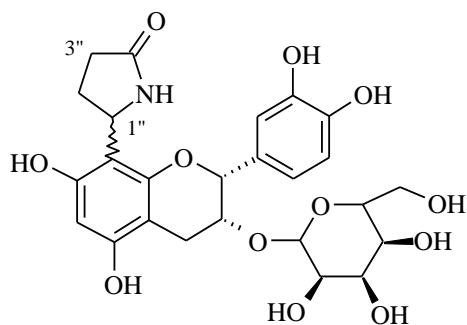
драхебефін А	1.2.22	5''S	<i>Dracocephalum heterophyllum</i> [103]
	1.2.23	5''R	<i>Dracocephalum heterophyllum</i> [103]
драхебефін В	1.2.24	5''S	<i>Dracocephalum heterophyllum</i> [103]
	1.2.25	5''R	<i>Dracocephalum heterophyllum</i> [103]

З коренів актинидії гострої *Actinidia arguta*, багаторічної ліани родини Actinidiaceae (Актинидієвих), були вилучені й 8- та 6-(2-піролідінон-5-іл)-(-)-епікатехіни **1.2.26**, **1.2.27**. Дослідження хімічного складу рослин роду *Phyllanthus* родини Euphorbiaceae (Молочайних) також привело до вилучення алкалоїду **1.2.26**.



1.2.26	8-(2-піролідінон-5-іл)-(-)-епікатехін	<i>Actinidia arguta</i> [104], <i>Phyllanthus cochinchinensis</i> [105]
1.2.27	6-(2- піролідінон-5-іл)-(-)-епікатехін	<i>Actinidia arguta</i> [104]

Джерелом стереоізомерних піролідінонових похідних епікатехіну виявилась **1.2.28**, **1.2.29** і папороть *Davallia mariesii* родини Davalliaceae (Давалієвих).

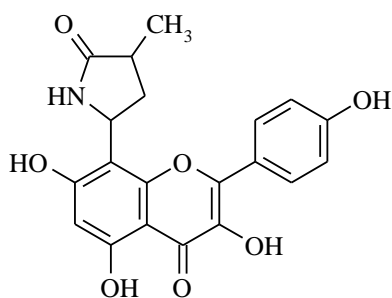


1.2.28 даваліюзид А *Davallia mariesii* [106]
1''R

1.2.29 даваліюзид В *Davallia mariesii* [106]
1''S

Флавоалкалоїд лілалін **1.2.30**, утворений поєднанням фрагментів піролідону та флавонолу є вторинним метаболітом *Lilium candidum L.*

Фрагмент проліну включає алкалоїд парвифлоранін А **1.2.31**, вилучений з *Geijera parviflora* родини Rutaceae (Рутових).



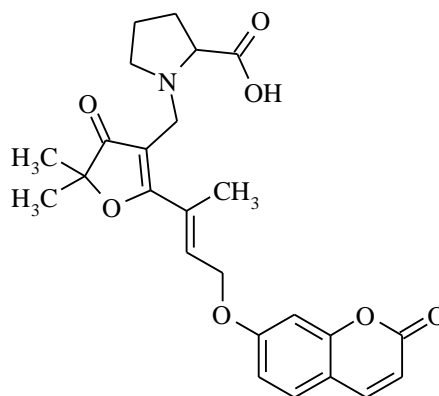
1.2.30

1.2.30 лілалін

Lilium candidum L. [107]

1.2.31 парвифлоранін А

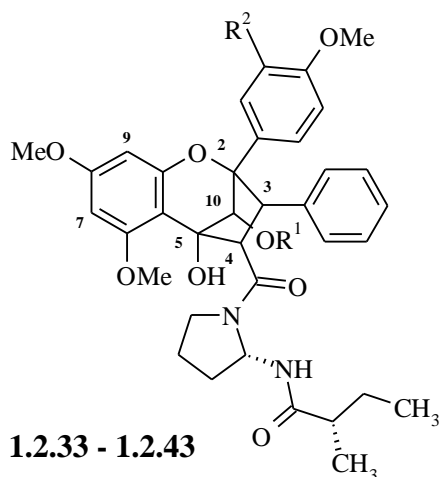
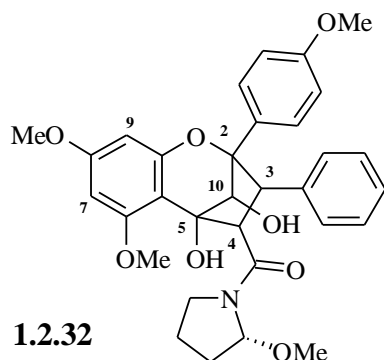
Geijera parviflora [74]



1.2.31

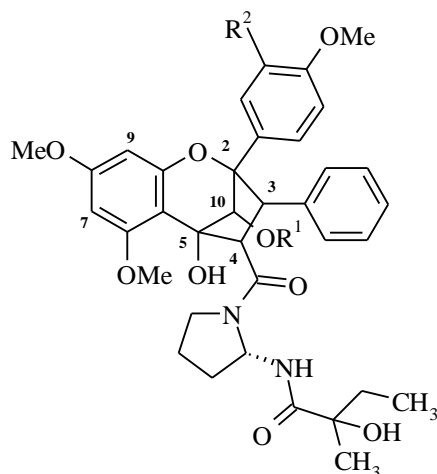
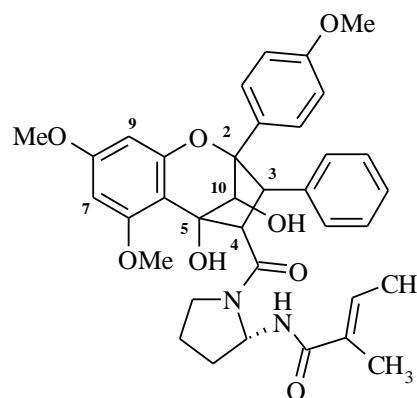
Серед флаваглінів, похідних циклопента[bc]бензопірану, які вже розглядались у розділі 1.1, найбільш розповсюдженими є сполуки з фрагментом піролідину. Ці алкалоїди були вилучені з різних видів роду Аглаїя, таких як *Aglaia argentea*, *Aglaia elliptica*, *Aglaia ponapensis*, *Aglaia gracilis*, *Aglaia roxburghiana*, *Aglaia laxiflora*, *Aglaia odorata*, *Aglaia elliptifolia*, *Aglaia foveolata*, *Aglaia forbesii*, *Aglaia grandis*.

Так, серед піролідиновмісних похідних циклопента[bc]бензопірану першу групу складають вторинні метаболіти, які включають нітрогеновмісний гетероцикл в положенні С-4.



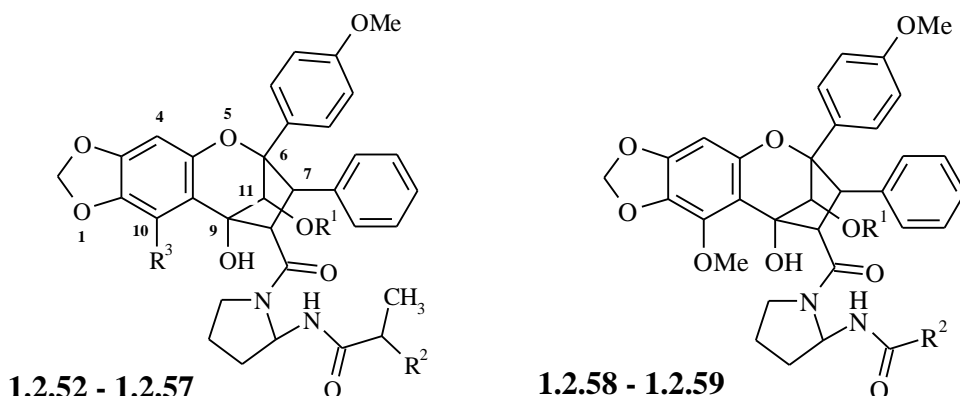
1.2.32 понапенсин	2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia ponapensis</i> [108]
1.2.33 аглаїн А	R ¹ = Ac, R ² = H 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>S</i>	<i>Aglaia argentea</i> [86], <i>Aglaia elliptica</i> [109]
1.2.34 аглаїн В	R ¹ = R ² = H 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia argentea</i> [86], <i>Aglaia ponapensis</i> [108], <i>Aglaia odorata</i> [90]
1.2.35 аглаїн С	R ¹ = R ² = H 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia argentea</i> [86], <i>Aglaia ponapensis</i> [108], <i>Aglaia odorata</i> [90]
1.2.36 10-О-ацетилаглаїн В	R ¹ = Ac, R ² = H 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia elliptica</i> [109], <i>Aglaia ponapensis</i> [108]
1.2.37 4- <i>epi</i> - аглаїн А	R ¹ = Ac, R ² = H 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>S</i>	<i>Aglaia elliptica</i> [109], <i>Aglaia ponapensis</i> [108]
1.2.38 аглароксин К	R ¹ = R ² = H 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>	<i>Aglaia gracilis</i> [110], <i>Aglaia roxburghiana</i> [111]
1.2.39 аглароксин J	R ¹ = Ac, R ² = H 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>	<i>Aglaia roxburghiana</i> [111]
1.2.40 С-3'-гідроксіяглаїн С	R ¹ = H, R ² = OH 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia odorata</i> [112]
1.2.41	R ¹ = H, R ² = OH 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia odorata</i> [112]
1.2.42 аглаодоратин А	R ¹ = H, R ² = H 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia odorata</i> [90]
1.2.43 аглаодоратин В	R ¹ = Ac, R ² = H 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia odorata</i> [90]

Варто зазначити, що циклопента[bc]бензопірани роду Аглаїя найчастіше містять фрагмент 2-амінопіролідину. Алкалоїди **1.2.33** – **1.2.43** зустрічаються у вигляді амідів 2-метилбутанової кислоти. Флавагліни **1.2.44** – **1.2.50** є амідами 2-гідрокси-2-метилбутанової кислоти, а **1.2.51** – 2-метилбутенової кислоти.

**1.2.44 – 1.2.50****1.2.51**

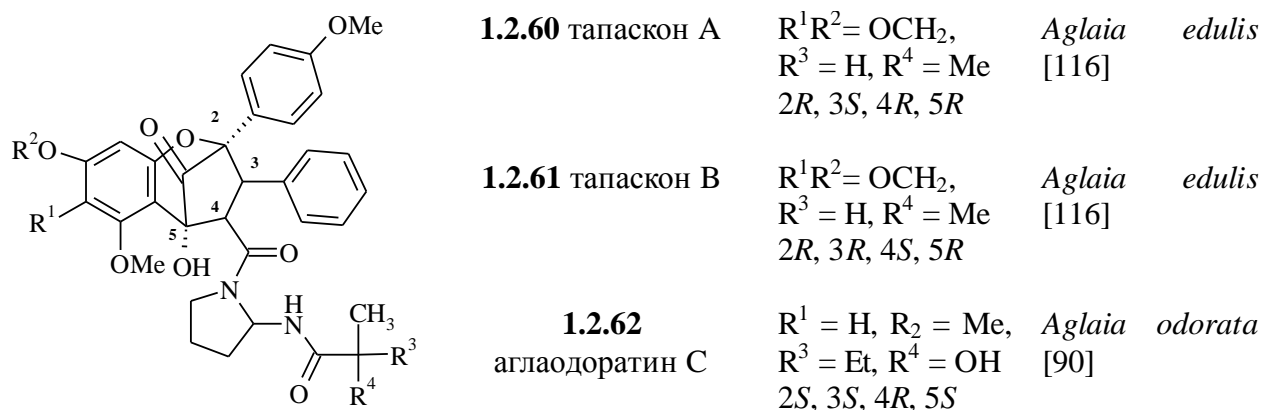
1.2.44 аглароксин L	$R^1 = R^2 = H$ 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>	<i>Aglaia roxburghiana</i> [111]
1.2.45	$R^1 = R^2 = H$ 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>	<i>Aglaia roxburghiana</i> [111]
1.2.46 аглаксифлорин А	$R^1 = Ac, R^2 = H$ 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia laxiflora</i> [113]
1.2.47 аглаксифлорин В	$R^1 = Ac, R^2 = H$ 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia laxiflora</i> [113]
1.2.48 аглаксифлорин D	$R^1 = R^2 = H$ 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>S</i>	<i>Aglaia laxiflora</i> [113], <i>Aglaia odorata</i> [114]
1.2.49 С-19,С-3'-дигідроксіяглаїн С	$R^1 = H, R^2 = OH$ 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia odorata</i> [112]
1.2.50 С-19-гідрокси,С-3'-метокси-аглаїн С	$R^1 = H, R^2 = OMe$ 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 10 <i>R</i>	<i>Aglaia odorata</i> [112]
1.2.51 еліптифолін	2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 10 <i>S</i>	<i>Aglaia elliptifolia</i> [115]

Крім того, з рослинних джерел були вилучені й 7,8-метилендіокси похідні циклопента[bc]бензопірану з фрагментами 2-амінопіролідину **1.2.52** – **1.2.59**.

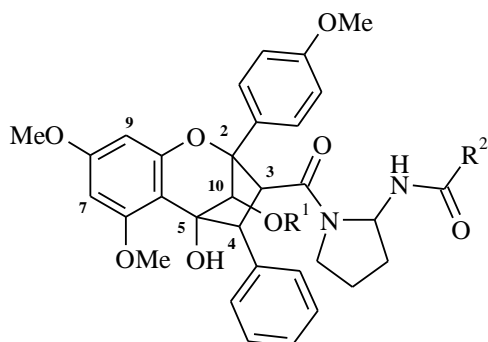


1.2.52	$R^1 = \text{Ac}, R^2 = \text{Et}, R^3 = \text{H}; 7S, 8R$	<i>Aglaia roxburghiana</i> [111]
1.2.53 тапсакін В	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{OMe}$ $6R, 7R, 8S, 9R, 11S$	<i>Aglaia edulis</i> [116]
1.2.54 ізотапсакін В	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{OMe}$ $6R, 7R, 8S, 9R, 11R$	<i>Aglaia edulis</i> [116]
1.2.55 тапсакінацетат А	$R^1 = \text{Ac}, R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{OMe}$ $6R, 7S, 8R, 9R, 11S$	<i>Aglaia edulis</i> [116, 117]
1.2.56 гомотапсакін А	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Et}, R^3 = \text{OMe}$ $6R, 7S, 8R, 9R, 11S$	<i>Aglaia edulis</i> [116], <i>Aglaia oligophylla</i> [118]
1.2.57	$R^1 = R^3 = \text{H},$ $R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH}); 7S, 8R$	<i>Aglaia roxburghiana</i> [111]
1.2.58 едулірін А	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CH}_2\text{CHMe}_2$ $6R, 7S, 8R, 9R, 11S$	<i>Aglaia edulis</i> [119]
1.2.59 едулірін А О-ацетат	$R^1 = \text{Ac}, R^2 = \text{CH}_2\text{CHMe}_2$ $6R, 7S, 8R, 9R, 11S$	<i>Aglaia edulis</i> [119]

В процесі біосинтетичного окиснення утворюються й алкалоїди, які містять в положенні С-10 карбонільну групу, як наприклад, флавагліни **1.2.60** – **1.2.62**.

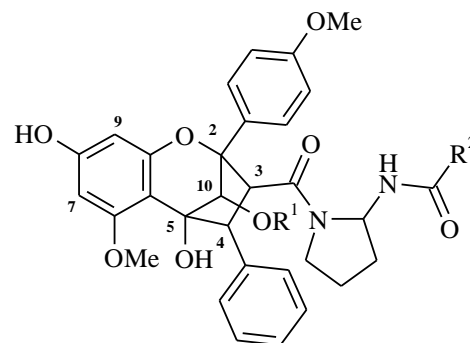


Серед похідних циклопента[bc]бензопірану другу групу складають вторинні метаболіти з нітрогеновмісним фрагментом в положенні С-3.



1.2.63 – 1.2.68

- 1.2.63** аглафорбесин А $R^1 = H, R^2 = CH(Me)CH_2CH_3$
2*R*, 3*R* 4*S*, 5*R*, 10*R*
- 1.2.64** аглафорбесин В $R^1 = H, R^2 = CH(Me)CH_2CH_3$
2*S*, 3*R* 4*S*, 5*S*, 10*R*
- 1.2.65** аглаодоратин F $R^1 = H, R^2 = CH(Me)CH_2CH_3$
2*S*, 3*R* 4*S*, 5*S*, 10*S*
- 1.2.66** аглаксифлорин С $R^1 = Ac, R^2 = C(Me)(OH)CH_2CH_3$
2*R*, 3*R* 4*S*, 5*R*, 10*S*
- 1.2.67** $R^1 = H, R^2 = C(Me)(OH)CH_2CH_3$
2*S*, 3*S* 4*R*, 5*S*, 10*R*
- 1.2.68** аглаодоратин Е $R^1 = H, R^2 = C(Me)(OH)CH_2CH_3$
2*R*, 3*R* 4*S*, 5*R*, 10*S*
- 1.2.69** аглаодоратин D $R^1 = H, R^2 = CH(Me)CH_2CH_3$
2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*, 10*R*



1.2.69

Aglaia forbesii [86]

Aglaia forbesii [86],
Aglaia odorata [90]

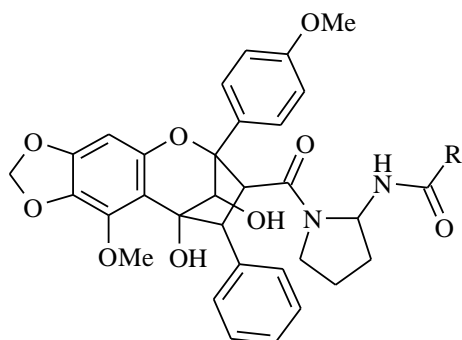
Aglaia odorata [90]

Aglaia laxiflora [113]

Aglaia odorata [90]

Aglaia odorata [90]

Aglaia odorata [90]



1.2.70 R = CH(CH₃)CH₃
6*S*, 7*R* 8*S*, 9*S*, 11*R*

1.2.71 едулірин В
R = CH₂CH(CH₃)₂
6*R*, 7*R* 8*S*, 9*R*, 11*S*

1.2.72 ізоедулірин А
R = CH₂CH(CH₃)₂
6*R*, 7*S*, 8*R*, 9*R*, 11*S*

Aglaia oligophylla [118]

Aglaia edulis [119]

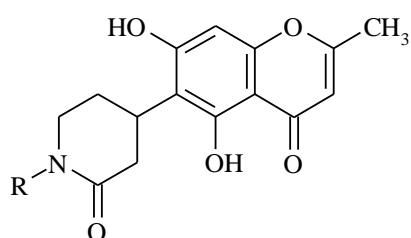
Aglaia edulis [119]

Варто зазначити, що з *Aglaia oligophylla* та *Aglaia edulis* були вилучені 7,8-метилендіокси похідні циклопента[bc]бензопірану **1.2.70** – **1.2.72**, які містять фрагменти 2-амінопіролідину в положенні С-3.

1.2.2. Кон'югати хроманових, хроменових та хроменонових похідних з піперидином

Піперидинові алкалоїди - широко розповсюджена в природі група істинних алкалоїдів, попередниками яких є амінокислоти пролін і лізин.

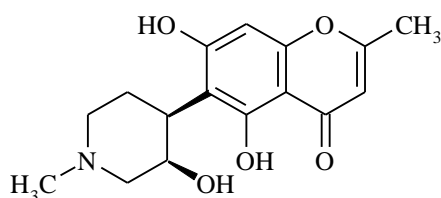
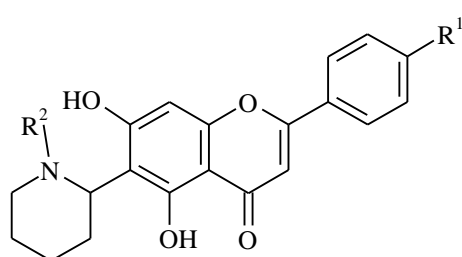
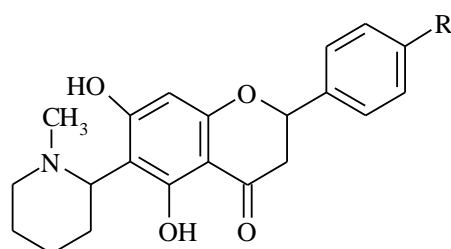
Відомо про вилучення з рослинної сировини продуктів змішаного біогенезу, які включають цикли піперидину і хромону чи хроманону. Для цих фрагментів найчастіше характерне поєднання по положеннях 2 або 4 піперидину та положеннях 6 і 8 бензопірану.

**1.2.73**

R = H

*Schumanniphyton
problematicum* [120]**1.2.74**

R = Me

*Schumanniphyton
problematicum* [120]**1.2.75** дисолін*Dysoxylum
binectariferum* [121,
122]**1.2.76** N-деметилкапігавінR¹ = R² = H*Buchenavia
macrophylla* [123]**1.2.77** капігавінR¹ = H, R² = Me*Buchenavia capitata*
[123]**1.2.78**R¹ = OH, R² = Me*Buchenavia capitata*
[123]**1.2.79**

R = H

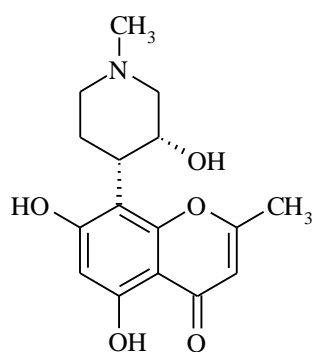
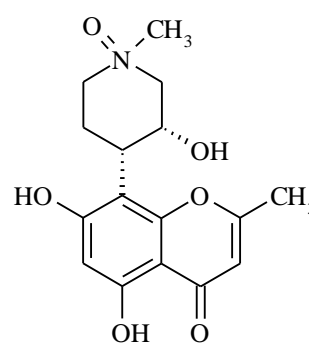
*Buchenavia
macrophylla* [123]**1.2.80**

R = OH

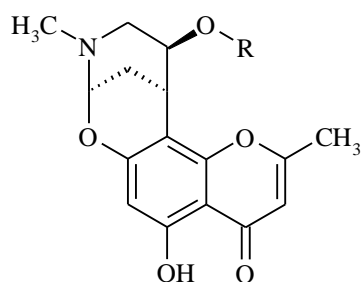
Buchenavia capitata
[123]

Так, основними рослинними джерелами хромонових алкалоїдів, які містять піперидиновий цикл в положенні 6, є *Schumanniohyton problematicum* родини Rubiaceae (Маренових) і *Dysoxylum binectariferum* родини Meliaceae (Мелієвих). Крім того з рослин роду *Buchenavia* родини Combretaceae (Комбретових) також було вилучено ряд флавоноїдних алкалоїдів з фрагментом піперидину.

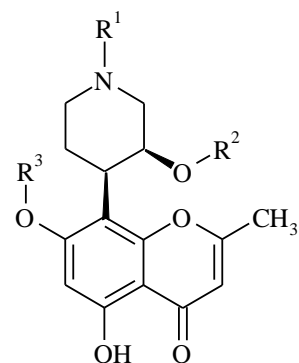
Хроманові, хроменові та хроменонові алкалоїди містять піперидиновий фрагмент і в положенні 8. Завдяки своїй протипухлинній, імуномодулюючій, протизапальній дії [3, 6, 7], найбільш відомим серед цих алкалоїдів є рохітукін **1.2.81**, вторинний метаболіт рослин родини Meliaceae, таких як *Amoora rohituka*, *Dysoxylum binectariferum* та *Dysoxylum acutangulum*. Крім того, відомо й про вилучення рохітукіну з *Schumanniohyton magnifium* родини Rubiaceae. *Dysoxylum binectariferum* є рослинним джерелом рохітукіну *N*-оксиду **1.2.82**.

**1.2.81****1.2.82****1.2.81** рохітукін*Amoora rohituka* [3], *Dysoxylum binectariferum* [5, 6, 121, 124, 125], *Dysoxylum acutangulum* [7], *Schumanniohyton magnifium* [126, 127]**1.2.82** рохітукін-*N*-оксид*Dysoxylum binectariferum* [121, 125]

З листя та кори *Dysoxylum acutangulum* родини Meliaceae було вилучено ряд хромонових алкалоїдів – кротакумінів А, В, С, D, Е, F, G, H, I, J (**1.2.83** – **1.2.93**), їх структура включає 5,7-дигідрокси-2-метилхромон та фрагменти *N*-метилпіперидин-4-ілу або піперидин-4-ілу в положенні 8. Подібну структуру має й алкалоїд тубастрин **1.2.92**, який був вилучений з морських коралів *Tubastraea micrantha*.



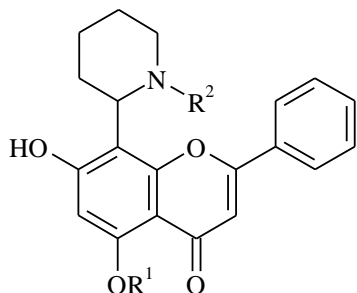
1.2.83 – 1.2.84



1.2.85 – 1.2.93

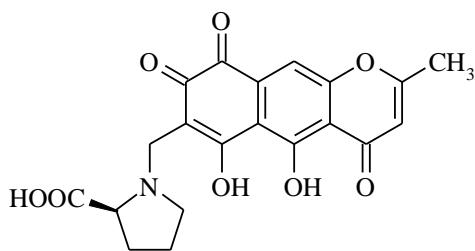
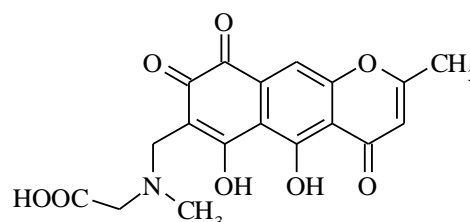
1.2.83	кротакумін А	$R = C(O)C_6H_5$	<i>Dysoxylum acutangulum</i> [7]
1.2.84	кротакумін Е	$R = H$	<i>Dysoxylum acutangulum</i> [128]
1.2.85	кротакумін В	$R^1 = Me,$ $R^2 = C(O)C(CH_3)CHCH_3, R^3 = H$	<i>Dysoxylum acutangulum</i> [7]
1.2.86	кротакумін С	$R^1 = Me, R^3 = H,$ $R^2 = C(O)C_6H_2(OMe)_{3-3,4,5}$	<i>Dysoxylum acutangulum</i> [7]
1.2.87	кротакумін І	$R^1 = Me, R^3 = H,$ $R^2 = C(O)C_6H_2(OH)-4(OMe)_{2-3,5}$	<i>Dysoxylum acutangulum</i> [19]
1.2.88	кротакумін D	$R^1 = Me, R^3 = H,$ $R^2 = C(O)C_6H_3(OMe)_{2-3,4}$	<i>Dysoxylum acutangulum</i> [7]
1.2.89	кротакумін J	$R^1 = Me, R^3 = H,$ $R^2 = C(O)C_6H_3(OH)-4(OMe)-3$	<i>Dysoxylum acutangulum</i> [19]
1.2.90	кротакумін F	$R^1 = R^3 = H,$ $R^2 = C(O)CHCHC_6H_5$	<i>Dysoxylum acutangulum</i> [128]
1.2.91	кротакумін G	$R^1 = Me, R^3 = H,$ $R^2 = C(O)CHCHC_6H_2(OMe)_{3-3,4,5}$	<i>Dysoxylum acutangulum</i> [19]
1.2.92	тубастрен	$R^1 = Me, R^2 = R^3 = C(O)C_6H_4Br-4$	<i>Tubastraea micrantha</i> [129]
1.2.93	кротакумін H	$R^1 = Me, R^3 = H,$ $R^2 = C(O)CHC(CH_3)CH(CH_3)_2$	<i>Dysoxylum acutangulum</i> [19]

Наряду з капітавіном та його аналогами з *Buchenavia macrophylla* було вилучено й ряд флавоноїдних алкалоїдів з фрагментом піперидину в положенні 8 хромонового ядра, таких як бученавіанін **1.2.94** та його похідні *O*-деметилбученавіанін **1.2.95**, *N*-деметилбученавіанін **1.2.96**, *N,O*-дідеметилбученавіанін **1.2.97**.

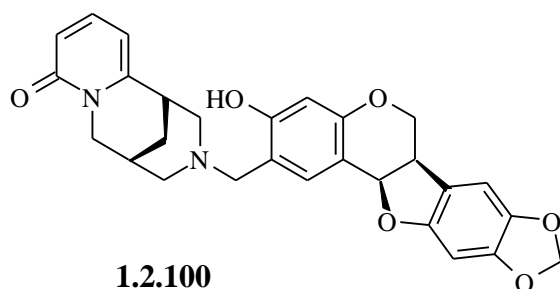
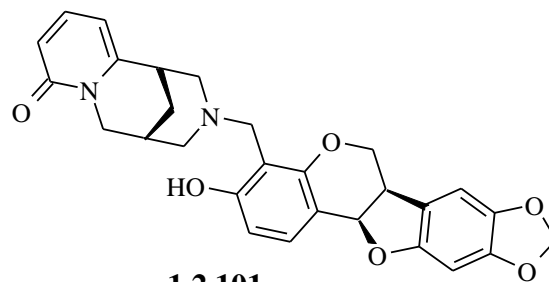
**1.2.94** бученавіанін $R^1 = R^2 = \text{Me}$ *Buchenavia**macrophylla* [123]**1.2.95** *O*-деметилбученавіанін $R^1 = \text{H}; R^2 = \text{Me}$ *Buchenavia**macrophylla* [123]**1.2.96** *N*-деметилбученавіанін $R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{H}$ *Buchenavia**macrophylla* [123]**1.2.97** *N,O*-дідеметилбученавіанін $R^1 = R^2 = \text{H}$ *Buchenavia**macrophylla* [123]

1.2.3. Основи Манніха

Серед природних алкалоїдів зустрічаються й основи Манніха, як наприклад, рубросиненсихінони А і В (**1.2.98** і **1.2.99**) – червоні пігменти, вилучені з лишайників *Lethariella sinensis*. Ці сполуки умовно можна віднести до хромонових алкалоїдів, разом з тим їх можна розглядати як похідні і 1,2-бензохінонохромону, і 1,2-нафтохінонопірону.

**1.2.98****1.2.98** рубросиненсихінон А**1.2.99** рубросиненсихінон В**1.2.99***Lethariella sinensis* [130]*Lethariella sinensis* [130]

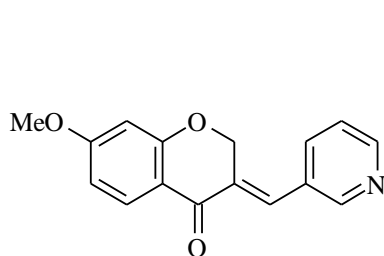
Цікавим прикладом природних основ Манніха є амінометильні похідні птерокарпанів **1.2.100** – **1.2.101**, які в якості амінного фрагменту включають залишки хінолізидинового алкалоїду цитизину.

**1.2.100****1.2.100** толкінензин А**1.2.101** толкінензин В**1.2.101***Sophora tonkinensis* [131]*Sophora tonkinensis* [131]

Сполуки **1.2.100** й **1.2.101**, названі толкінензинами А і В, вперше були вилучені з коренів *Sophora tonkinensis*.

1.2.4. Кон'югати хроманових, хроменових та хроменонових похідних з іншими гетероциклами

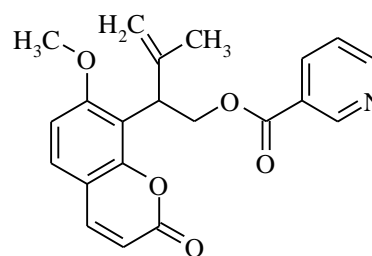
До цієї групи кон'югатів ми віднесли представників піридинових алкалоїдів. Так, кон'югат хроманону з (3-піридил)метиліденовим фрагментом **1.2.102** є продуктом вторинного метаболізму *Derris ovalifolia* родини Fabaceae (Бобових). А ізомуралонгінолу нікотат **1.2.103** був вилучений з *Murraya paniculata* родини Rutaceae.



1.2.102

1.2.102

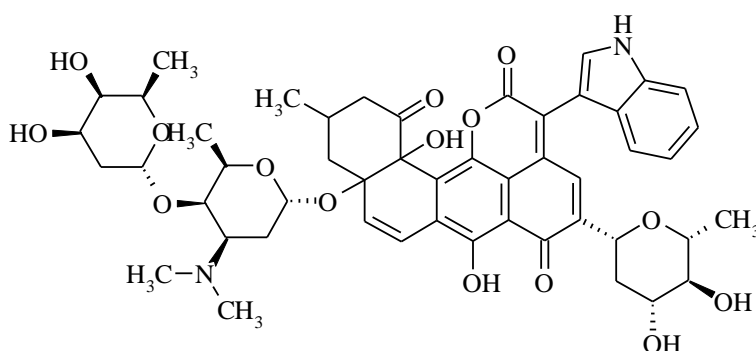
1.2.103 ізомуралонгінолнікотат



1.2.103

Derris ovalifolia [132]

Murraya paniculata [133]



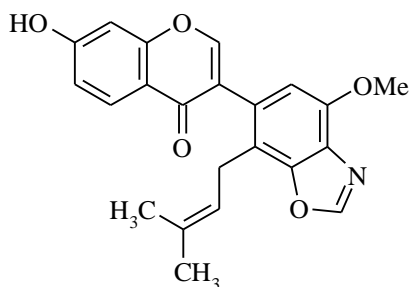
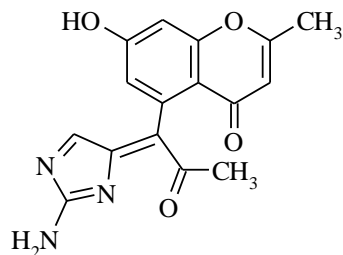
1.2.104
JBIR-93

Streptomyces sp.
RI33 [134]

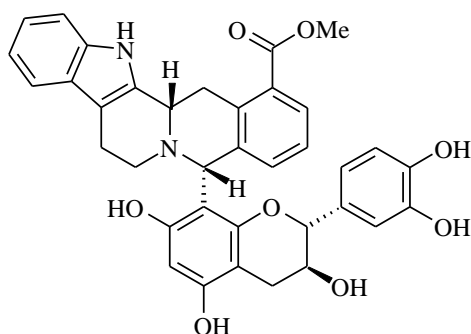
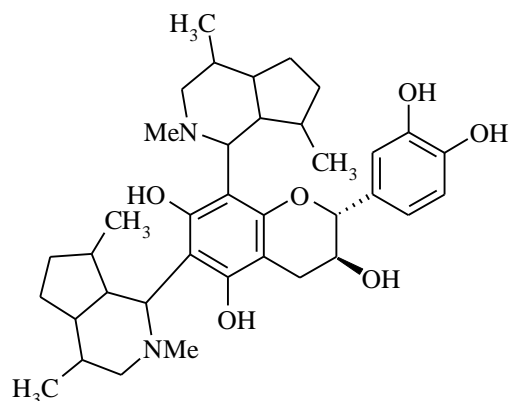
З штаму *Streptomyces* sp. RI33 був вилучений новий ангуциклін JBIR-93 **1.2.104**, фрагментами хімічної структури якого є ядра кумарину та індолу.

Крім того рослини роду *Piscidia* є джерелом хромонового алкалоїду **1.2.105** з фрагментом 1,3-бензоксазолу.

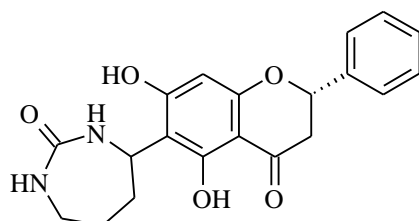
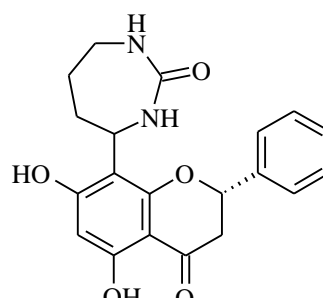
Рослини родини Бобових є продуцентами й хромонового алкалоїду кассіядиніну **1.2.106**, який був вилучений з квітів *Cassia siamea*.

**1.2.105****1.2.105** писцерісоксазол**1.2.106** кассіядинін**1.2.106***Piscidia erythrina* [45, 135]*Cassia siamea* [136]

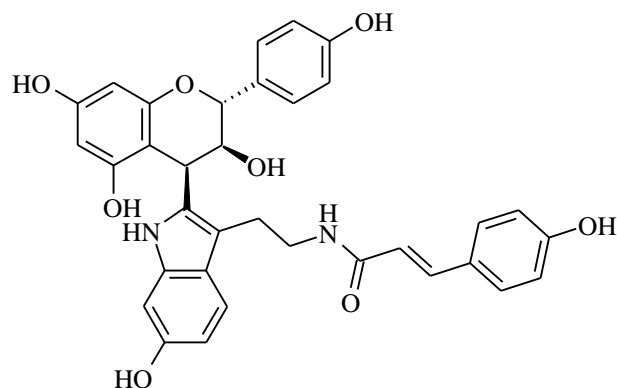
З листя *Ungaria gambir* родини Rubiaceae було вилучено хромановий алкалоїд ункаріягамбіриїн **1.2.107**, який включає фрагмент катехіну. Фрагмент катехіну включає й алкалоїд копсирахін **1.2.108**, вилучений з *Kopsia dasyrachis* родини барвінкових Aporocynaceae.

**1.2.107****1.2.107** ункаріягамбіриїн**1.2.108** копсирахін**1.2.108***Ungaria gambir* [137]*Kopsia dasyrachis* [138, 139]

З екстракту *Aquilegia ecalcarata* (Ranunculaceae) було вилучено два флавоноїдних алкалоїди **1.2.109** й **1.2.110**, які є кон'югатами хроман-4-ону та 1,3-дiazепан-2-ону.

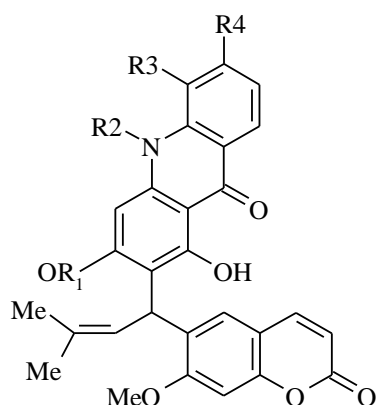
**1.2.109****1.2.109** аквулідин**1.2.110** ізоаквулідин**1.2.110***Aquilegia ecalcarata* [140]*Aquilegia ecalcarata* [140]

Відомо й про вилучення флавоноїдного індольного алкалоїду лотанонгін **1.2.111** з коренів *Trigonostemon reidioides*, представника родини Euphorbiaceae (Молочайних).

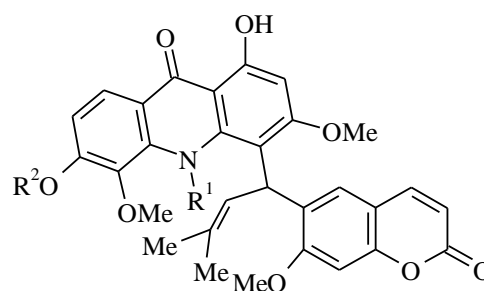


1.2.111 лотанонгін *Trigonostemon reidioides* [141]

Дослідження хімічного складу рослин роду *Citrus* (Rutaceae) привело до вилучення ряду алкалоїдів, гібридів кумаринового фрагменту з акридоновим. Так, з коренів *Citrus funadoko* Hort. ex. Y. Tanaka (гібриду солодкого апельсину), *Yalaha* (гібриду грейпфрута *Citrus paradisi* Macf. з мандарином *C. tangerina* Hort. ex Tanaka), помаранчевого апельсину *Citrus sinensis* L. Osbeck та його гібридів було вилучено акримарини **1.2.112** – **1.2.125**.



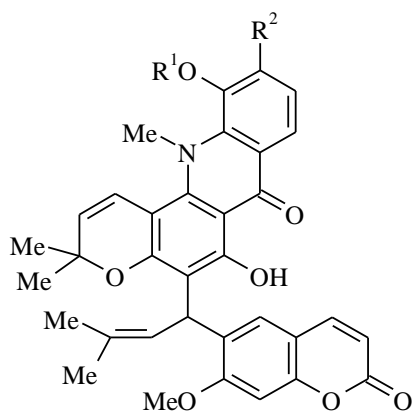
1.2.112 – 1.2.120



1.2.121, 1.2.122

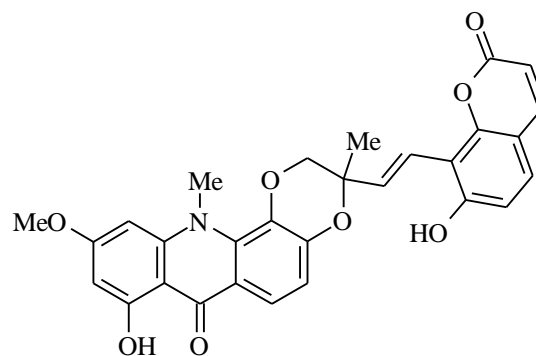
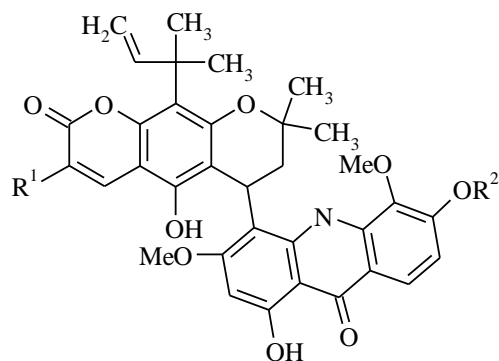
1.2.112 акримарин М	$R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = Me$	<i>Citrus funadoko</i> [142]
1.2.113 акримарин G	$R^1 = R^4 = H, R^2 = Me, R^3 = OH$	<i>Citrus funadoko</i> [143]
1.2.114 акримарин К	$R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = OMe, R^4 = OH$	<i>Citrus funadoko</i> [142]
1.2.115 акримарин А	$R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = R^4 = OMe$	<i>Citrus funadoko</i> [143, 144]

1.2.116 акримарин Н	$R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{OH}, R^4 = \text{H}$	<i>Yalaha</i> [145], <i>Citrus sinensis</i> <i>L. Osbeck</i> [146]
1.2.117 акримарин Е	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}, R^4 = \text{OH}$	<i>Yalaha</i> [145], <i>Citrus funadoko</i> [143]
1.2.118 акримарин F	$R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{OMe}, R^4 = \text{OH}$	<i>Yalaha</i> [145], <i>Citrus funadoko</i> [143, 147]
1.2.119 акримарин В	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = R^4 = \text{OMe}$	<i>Yalaha</i> [145], <i>Citrus funadoko</i> [143, 144]
1.2.120 акримарин N	$R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = R^4 = \text{OMe}$	<i>Yalaha</i> [145, 148], <i>Citrus funadoko</i> [147]
1.2.121 акримарин С	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$	<i>Yalaha</i> [145], <i>Citrus funadoko</i> [143, 144]
1.2.122 акримарин D	$R^1 = R^2 = \text{Me}$	<i>Citrus funadoko</i> [147]

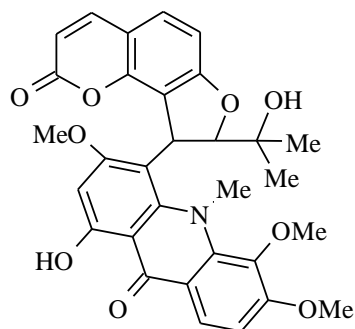
**1.2.123, 1.2.124**

- 1.2.123** акримарин I
1.2.124 акримарин J
1.2.125 дioxиноакримарин A

$R^1 = R^2 = \text{H}$	<i>Yalaha</i> [142, 145]
$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{OH}$	<i>Yalaha</i> [142, 145]
	<i>Yalaha</i> [145, 148]

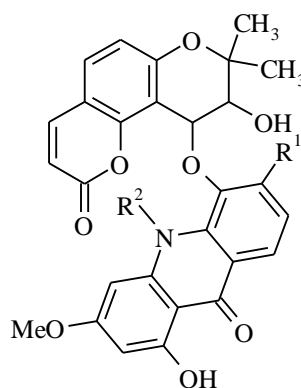
**1.2.125**

1.2.126 неоакримарин A	$R^1 = \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array},$ $R^2 = \text{Me}$	<i>Yalaha</i> [145, 149]
1.2.127 неоакримарин B	$R^1 = \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array},$ $R^2 = \text{H}$	<i>Yalaha</i> [145, 149]
1.2.128 неоакримарин E	$R^1 = \text{H},$ $R^2 = \text{Me}$	<i>Yalaha</i> [145, 148]



1.2.129

1.2.129 неоакримарин К



1.2.130 – 1.2.133

Marsh grapefruit [150]

1.2.130 неоакримарин J $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{H}$

Marsh grapefruit [150]

1.2.131 неоакримарин I $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{H}$

Marsh grapefruit [150]

1.2.132 неоакримарин G $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$

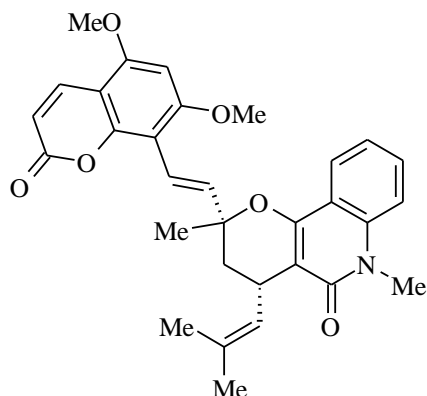
Yalaha [151]

1.2.133 неоакримарин F $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{Me}$

Yalaha [151]

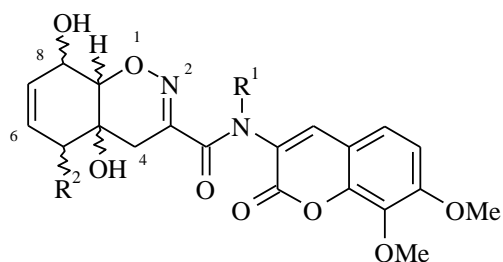
Корені *Yalaha* виявились багатим джерелом кумарин-акридонових димерних алкалоїдів – неоакримаринів **1.2.126 – 1.2.133**. Так, повідомлялось про вилучення неоакримаринів А, В та Е, які містять гетероциклічні фрагменти поєднані С – С зв'язком. Кумарин - акридонові гібриди, неоакримарин J, I, G та F (**1.2.130 – 1.2.133**), утворені С – О поєднанням гетероциклів, були вилучені з *Marsh grapefruit* та *Yalaha*.

Кумарин-хінолоновий димер тоддакумалон **1.2.134** був вилучений з *Toddalia asiatica* (Rutaceae), яка є багатим джерелом пренільованих кумаринів, а також деяких алкалоїдів.



1.2.134 тоддакумалон *Toddalia asiatica* (L.) Lam. [152, 153]

Відомо, що гриби *Trichoderma virens* CNL910, *Aspergillus unilateralis* MST-F8675, а також *Eupenicillium* sp. є продуцентами алкалоїдів **1.2.135** – **1.2.137**, утворених поєднанням амідним містком фрагментів 4a,5,8,8a-тетрагідро-4H-1,2-бензоксазину та метоксильованого кумарину.

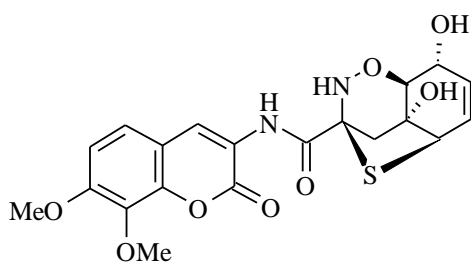


1.2.135 *Trichoderma virens* CNL910
триходермамід А [154],
4a*S*,5*R*,8*R*,8a*S* *Aspergillus*
unilateralis (MST-F8675)
 $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$ [155]

1.2.136 *Trichoderma virens* CNL910
триходермамід В [154],
4a*R*,5*R*,8*R*,8a*S* *Aspergillus*
unilateralis (MST-F8675)
 $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Cl}$ [155]

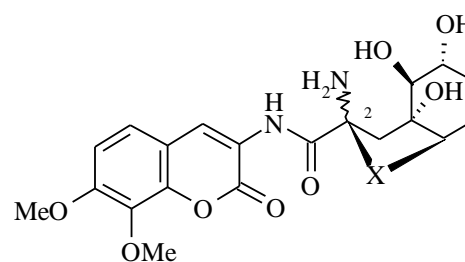
1.2.137 *Eupenicillium* sp. [156]
триходермамід С [156]
4a*S*,5*R*,8*R*,8a*S*
 $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{OH}$

Мінорним метаболітом *Aspergillus unilateralis* є сульфуровмісний алкалоїд аспергілазин А **1.2.138**. Ізомерними відновленими аналогами аспергілазину А з розімкнутим оксазиновим циклом є сульфуровмісні аспергілазини В і С (**1.2.139**, **1.2.140**), а також оксигеновмісні аспергілазини D і E (**1.2.141**, **1.2.142**).



1.2.138

1.2.138
аспергілазин А



1.2.139, 1.2.140, 1.2.141, 1.2.142

1.2.139 і **1.2.140** *Aspergillus* *unilateralis*
аспергілазин В і С $X = \text{S}$ (MST-F8675) [155]

1.2.139 і **1.2.140** *Aspergillus* *unilateralis*
аспергілазин В і С $X = \text{S}$ (MST-F8675) [155]

1.2.141 і **1.2.142** *Aspergillus* *unilateralis*
аспергілазин D і E $X = \text{O}$ (MST-F8675) [155]

Варто зазначити, що сполуки **1.2.139** і **1.2.140**, а також **1.2.141** і **1.2.142** є С-2-епімерами.

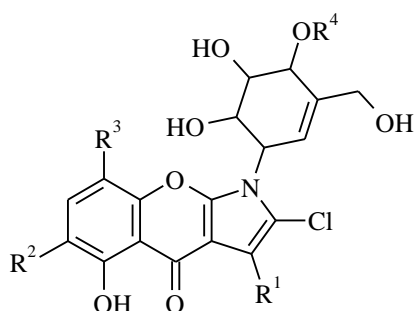
1.3. Поліциклічні конденсовані системи на основі хроманового, хроменового та хроменонового ядра

1.3.1. Поліциклічні конденсовані похідні піролу та піролідину

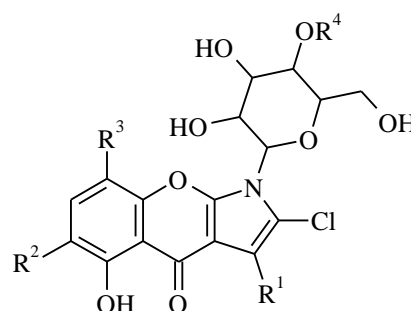
Виявлено, що штам бактерій *Actinomadura Spiralis* MI178-34F18, виділений з ґрунту, продукує ряд антибіотиків піраломіцинів 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c (1.3.1 – 1.3.7).

Особливістю хімічної структури цих сполук є наявність пірольного циклу, анельованого до ядра хромену. Піраломіцини 1a, 1b, 1c, 1d включають циклогексенове кільце, приєднане по атому Нітрогену. Антибіотики 1.3.5 – 1.3.7 містять пірановий цикл біля пірольного Нітрогену.

Варто зазначити, що перегляд таксономічної класифікації актиноміцетів родів *Actinomadura* та *Microtetraspora* привів до віднесення штаму бактерій MI178-34F18 до *Microtetraspora spiralis* [157].



1.3.1 -1.3.4

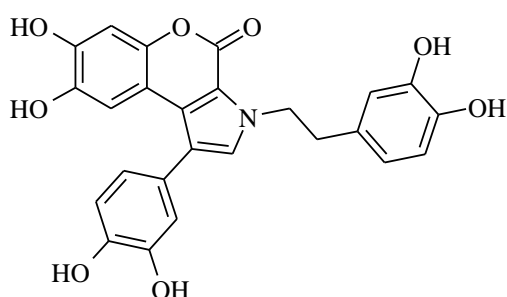
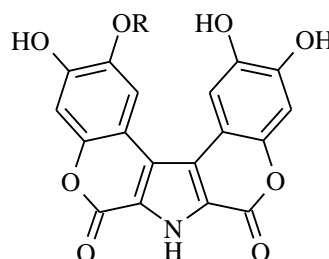
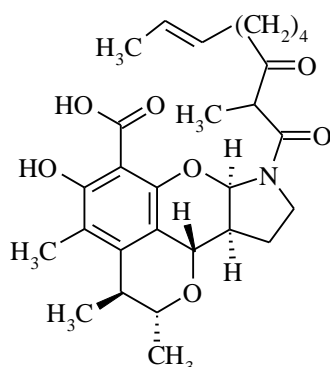


1.3.5 – 1.3.7

1.3.1 піраломіцин 1a	$R^1 = H, R^2 = Cl, R^3 = R^4 = Me$	<i>Actinomadura spiralis</i> MI178-34F18 [157-160]
1.3.2 піраломіцин 1b	$R^1 = H, R^2 = R^4 = Me, R^3 = Cl$	<i>Actinomadura spiralis</i> MI178-34F18 [158-160]
1.3.3 піраломіцин 1c	$R^1 = R^4 = H, R^2 = Cl, R^3 = Me$	<i>Actinomadura spiralis</i> MI178-34F18 [158-160]
1.3.4 піраломіцин 1d	$R^1 = R^2 = Cl, R^3 = Me, R^4 = H$	<i>Actinomadura spiralis</i> MI178-34F18 [158-160]
1.3.5 піраломіцин 2a	$R^1 = H, R^2 = Cl, R^3 = R^4 = Me$	<i>Actinomadura spiralis</i> MI178-34F18 [157-160]
1.3.6 піраломіцин 2b	$R^1 = H, R^2 = R^4 = Me, R^3 = Cl$	<i>Actinomadura spiralis</i> MI178-34F18 [158-160]
1.3.7 піраломіцин 2c	$R^1 = R^4 = H, R^2 = Cl, R^3 = Me$	<i>Actinomadura spiralis</i> MI178-34F18 [158-160]

Морські темно-фіолетові західно-австралійські асцидії роду *Didemnum*, як виявилось, продукують ряд забарвлених алкалоїдів, серед яких нінгалін А **1.3.9**, який має жовтий колір, та темно-жовтий нінгалін В **1.3.8**.

Особливістю структури нінгаліну В **1.3.8** є наявність кумаринового фрагменту та анельованого до нього пірольного циклу по положеннях С3-С4. Скелет нінгаліну А **1.3.9**, джерелом якого, крім асцидій, є й морські губки *Iotrochota baculifera*, – конденсована система двох бензопіран-2-онових ядер з пірольним циклом. Подібну структуру має й алкалоїд бакуліферин О **1.3.10**, який є О-сульфатом нінгаліну А.

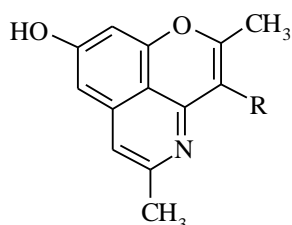
**1.3.8****1.3.8** нінгалін В**1.3.9 – 1.3.10**Ascidian of the Genus *Didemnum* [161]**1.3.9** нінгалін А R = HAscidian of the Genus *Didemnum* [161],
Iotrochota baculifera [162]**1.3.10** бакуліферин О R = SO₃H*Iotrochota baculifera* [162]**1.3.11** перинадин А *Penicillium citrinum* [163, 164]

Гриби *Penicillium* морського походження є джерелом унікальних піролідинових алкалоїдів. Так, з *Penicillium citrinum* (штаму N055), отриманого з риби-папуги *Scalus ovifrons*, був вилучений перинадин А **1.3.11**,

структурною особливістю якого є тетрациклічне ядро, утворене конденсацією хроманового, піранового та піролідинового циклів. Крім того, джерелом алкалоїду перинадину А стали ендоефітні гриби *Penicillium citrinum*, вилучені з квіток *Ocimum tenuiflorum* (родина *Lamiaceae*) та культивованих на білій квасолі та рисі.

1.3.2. Поліциклічні конденсовані похідні піридину та піперидину

Багатим джерелом алкалоїдів, конденсованих похідних піридину, виявилась Кассія сіамська *Cassia Siamea* родини Fabaceae (Бобових), яка здавна застосовувалась для лікування малярії.



1.3.12 касіярин А

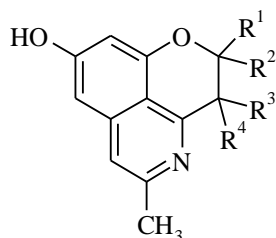
R = H

Cassia Siamea [165-167]

1.3.13 касіярин К

R = Cl

Cassia Siamea [168]



1.3.14 касіярин С

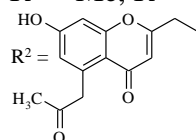
R¹ = Me, R² = R³ = R⁴ = H

Cassia Siamea [169]

1.3.15 касіярин D

R¹ = Me, R³ = R⁴ = H,

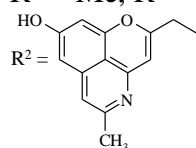
Cassia Siamea [169]



1.3.16 касіярин Е

R¹ = Me, R³ = R⁴ = H,

Cassia Siamea [169]



1.3.17 касіярин J

R¹ = Me, R² = OMe, R³ = OH,

R⁴ = CH₂COOMe

Cassia Siamea [168]

1.3.18 касіярин G

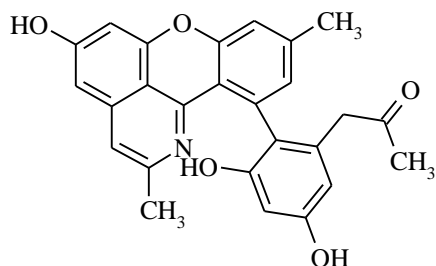
R¹ = Me, R² = OMe,

R³R⁴ = O

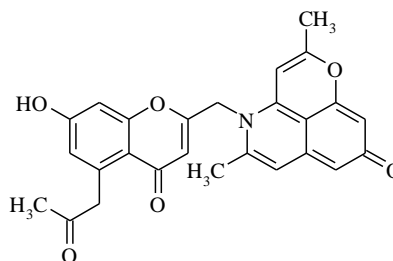
Cassia Siamea [168]

Особливістю структури касіяринів **1.3.12** – **1.3.20** є наявність піридинового циклу, конденсованого з хромановим чи хроменовим ядром по

ребрах 4-4a та 4a-5. Димерний хроменоновий алкалоїд **1.3.20** був вилучений і з *Cassia fistula*.

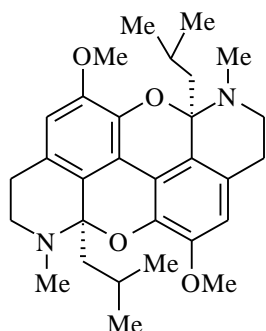
**1.3.19**

1.3.19 касіарин F
1.3.20 фістулен А

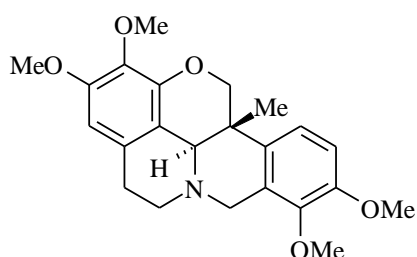
**1.3.20**

Cassia Siamea [170]
Cassia fistula [171]

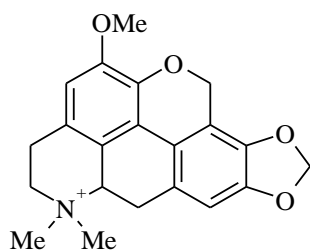
З екстракту мексиканського кактуса *Lophocereus schottii* був вилучений димерний алкалоїд лофоцин **1.3.21**.

**1.3.21** лофоцин *Lophocereus schottii* [172]

Трава *Corydalis pallida* var. *sparsimamma* є джерелом палімаміну **1.3.22**, який є представником бербінових алкалоїдів, але разом з тим включає й хромановий фрагмент.

**1.3.22** палімамін *Corydalis pallida* var. *sparsimamma* [173]

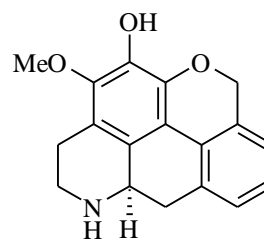
Серед апорфінових алкалоїдів відомі представники, які містять метиленокси місток між атомами С-1 і С-11 і можуть розглядатись, як похідні хроману. Так, з різних видів *Thalictrum* родини Ranunculaceae (Жовтецевих) був вилучений талфенін **1.3.23**. Мінорним компонентом листя *Guatteria ouregou* виявився алкалоїд пенторегін **1.3.24**.



1.3.23

1.3.23 талфенін

Thalictrum polygamum [58], *Thalictrum przewalskii* [174],
Thalictrum minus subsp. Elatum [175]

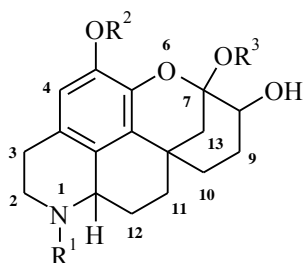


1.3.24

1.3.24 пенторегін

Guatteria ouregou [176]

Серед проапорфінових алкалоїдів, що можуть виступати біогенетичними попередниками апорфінової гетероциклічної системи, відомі представники, які включають хромановий фрагмент. Так, з *Merendera jolantae Czerniak* родини Melanthiaceae (Мелантієвих) був вилучений алкалоїд йолантидин **1.3.25**, а з кореневищ *Colchicum Kesselringii* родини Liliaceae (Лілійних) – кеселрингін **1.3.26**. Крім того пізньоцвіт Кессельринга є джерелом і алкалоїдів регелініну **1.3.27**, регеколіну **1.3.30**, регелінону **1.3.31** та ізорегелінону **1.3.32**.



1.3.25 йолантидин
 $R^1 = R^3 = H, R^2 = Me$
 7S, 8R, 12aR

Merendera jolantae
Czerniak [177]

1.3.26 кеселрингін
 $R^1 = R^3 = Me, R^2 = H$
 8S

Colchicum Kesselringii
 RGL [178]

1.3.27 регелінін
 $R^1 = R^2 = R^3 = Me$
 7R, 8R, 12aR

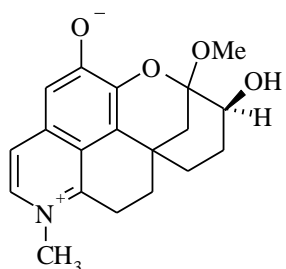
Colchicum Kesselringii
 RGL [179]

1.3.28 робустамін
 $R^1 = R^2 = R^3 = Me$
 7R, 8R, 12aS

Merendera robusta [180]

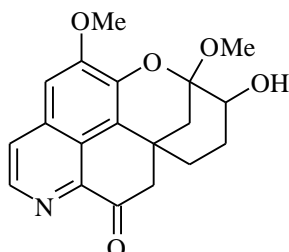
1.3.29 робустаміну N-оксид
 $R^1 = Me(C=O), R^2 = R^3 = Me$
 7R, 8R, 12aS

Merendera robusta [181]



1.3.30 регеколін
8S

Colchicum Kesselringii
RGL [182]



1.3.31 регеліон
7R, 8S

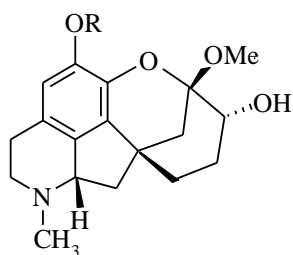
Colchicum Kesselringii
RGL [183]

1.3.32 ізорегеліон
7R, 8R

Colchicum Kesselringii
RGL [184]

Дослідження хімічного складу *Merendera robusta* родини Liliaceae показало, що наряду з трополоновими алкалоїдами, рослина містить й гомопрорпорфінові алкалоїди робустамін **1.3.28** й робустаміну *N*-оксид **1.3.29**.

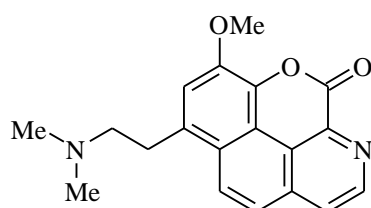
Пентациклічний проапорфін місрамін **1.3.33** був вилучений з різних видів ремерії *Roemeria hybrida* та *Roemeria dodecandra* родини Papaveraceae. *Roemeria hybrida* виявилась і джерелом алкалоїду лабрандину **1.3.34**.



1.3.33 (-)-місрамін
R = Me
Roemeria dodecandra,
Roemeria hybrida [185, 186]

1.3.34 (-)-лабрандин
R = H
Roemeria hybrida [186]

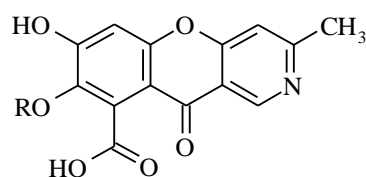
Сантьягонамін **1.3.35**, похідна фенантридину, яка є продуктом окиснювальної деструкції апорфінового скелету, зустрічається в *Berberis darwinii* (Berberidaceae). Разом з тим структура цього алкалоїду включає й фрагмент хроманону.



1.3.35 сантьягонамін
Berberis darwinii [187]

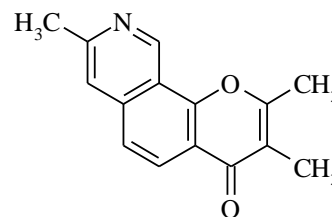
З штамів *Chaetomium funicola* та *Penicillium sp.* I09F 484 були вилучені трициклічні похідні **1.3.36** й **1.3.37**, в яких піридиновий цикл анельований до хроманового ядра по ребру С-2 – С-3.

Гриби *Aspergillus versicolor*, вилучені з морської губки *Xestospongia exigua*, зібраної в Індонезії, є джерелом хромоногового алкалоїду аспергілітину **1.3.38**.



1.3.36, 1.3.37

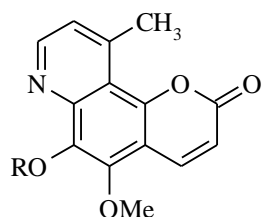
1.3.36 R = H
1.3.37 R = Me
1.3.38 аспергілітин



1.3.38

Chaetomium funicola [188]
Penicillium sp. I09F 484 [189]
Aspergillus versicolor [190]

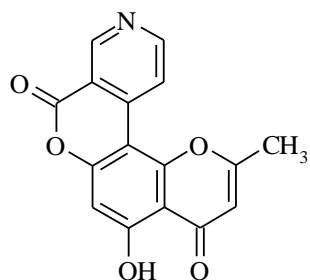
Результатом дослідження хімічного складу екстрактів австралійської рослини *Goniothalamus australis* родини Annonaceae (Аннонових), яка входить у порядок Магнолієцвітих, стало вилучення двох піридокумаринових алкалоїдів гоніоталіну А і В (**1.3.39, 1.3.40**).



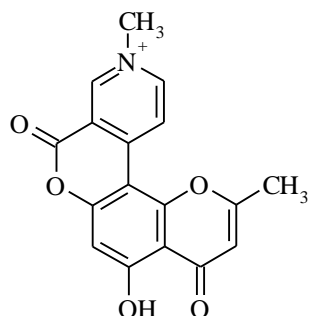
1.3.39 гоніоталін А *Goniothalamus australis* [191]
R = Me

1.3.40 гоніоталін В *Goniothalamus australis* [191]
R = H

Рослини родини Rubiaceae (Маренових) *Schumanniohyton problematicum*, *Schumanniohyton magnificentum* є джерелом піридиновмісних хромонових алкалоїдів, таких як шуманіофітин **1.3.41** та його похідні **1.3.42, 1.3.43**.

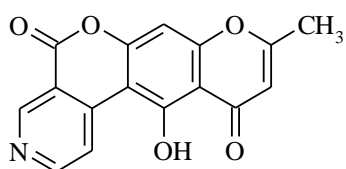
**1.3.41** шуманіюфігін

Schumanniophyton problematicum [120],
Schumanniophyton magnificentum [24, 126]

**1.3.42**

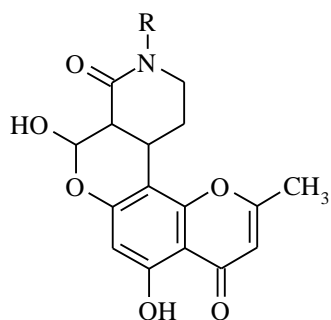
N-метилшуманіюфігін

Schumanniophyton magnificentum [24]

**1.3.43** ізошуманіюфігін

Schumanniophyton magnificentum [24, 126]

Відомо про вилучення з *Schumanniophyton magnificentum* піперидиновмісних алкалоїдів з хромоновим фрагментом, таких як **1.3.44** – **1.3.47**.

**1.3.44** шуманіфісін

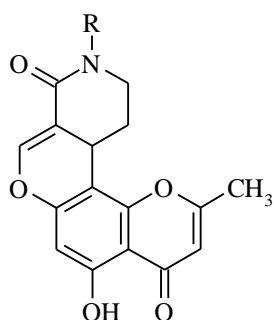
R = H

Schumanniophyton magnificentum [24, 126]

1.3.45 *N*-метилшуманіфісін

R = Me

Schumanniophyton magnificentum [24, 126]

**1.3.46** ангідрошуманіфісін

R = H

Schumanniophyton magnificentum [24, 126]

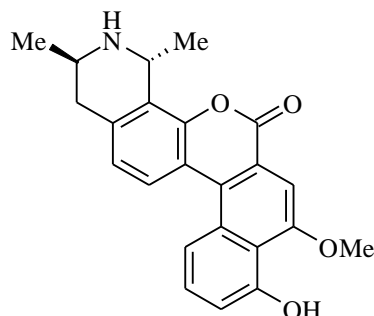
1.3.47

N-метилангідрошуманіфісін

R = Me

Schumanniophyton magnificentum [24]

Із західноафриканської рослини *Triphyophyllum peltatum*, найвідомішого представника родини Dioncophyllaceae (Діонкофілових), було вилучено діонколактон А **1.3.48**.



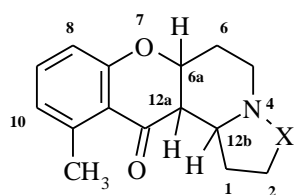
1.3.48 діонколактон А *Triphyophyllum peltatum* [192]

Наявність хромен-2-онового фрагменту у структурі цього пентациклічного лактону, цілком ймовірно, можна пояснити біосинтетичними процесами циклізації нафтілізохінолінових алкалоїдів, які є продуктами вторинного метаболізму монотипного роду *Triphyophyllum*.

1.3.3. Поліциклічні конденсовані похідні індолізіну та хіноліну

З рослин роду *Elaeocarpus* родини Elaeocarpaceae (Елеокарпових) було вилучено ряд алкалоїдів, особливістю структури яких наявність індолізинового циклу анельованого до хроманового по ребру 6a – 12a.

Так, *Elaeocarpus polydactylus* Schl, *Elaeocarpus ganitrus*, *Elaeocarpus ganitrus*, *Elaeocarpus fuscooides* є джерелом елаеокарпіну **1.3.49** та ізомерного алкалоїду ізоелаеокарпіну **1.3.50**. Відомо й про вилучення з *Elaeocarpus sphaericus* 3-оксоелаеокарпіну **1.3.51** та N-оксиду елаеокарпіну **1.3.52**.



1.3.49 елаеокарпін
X = CH₂
6aR, 12aR, 12bR

Elaeocarpus polydactylus Schl.
[193],

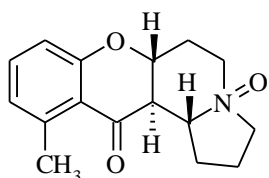
Elaeocarpus ganitrus [194],
Elaeocarpus sphaericus [195, 196],
Elaeocarpus fuscooides [197]

1.3.50 ізоелаеокарпін
X = CH₂
6aS, 12aR, 12bR

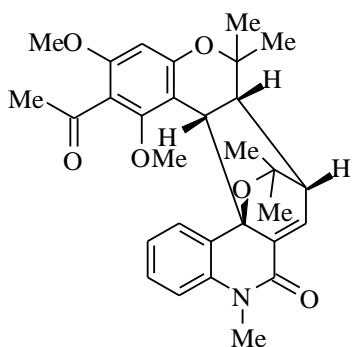
Elaeocarpus polydactylus Schl.
[193], *Elaeocarpus ganitrus* [194],
Elaeocarpus sphaericus [195, 196],
Elaeocarpus fuscooides [197]

1.3.51 3-оксоізоелаеокарпін
X = CO
6aS, 12aR, 12bR

Elaeocarpus sphaericus [195]



1.3.52 елаеокарпін *N*-оксид *Elaeocarpus sphaericus* [195]
6a*R*, 12a*R*, 12b*R*

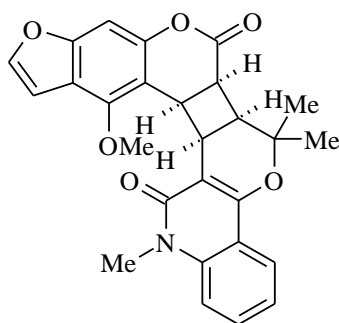


1.3.53

1.3.53 мелікоденін В

1.3.54 мелікоденін F

1.3.55 мелікоденін G

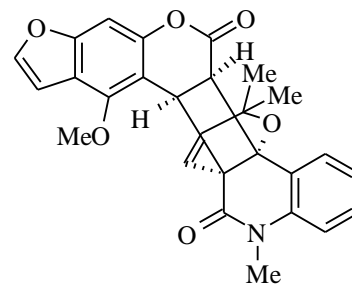


1.3.54

Melicope denhamii (Seem.) [198, 199]

Melicope denhamii (Seem.) [199]

Melicope denhamii (Seem.) [199]



1.3.55

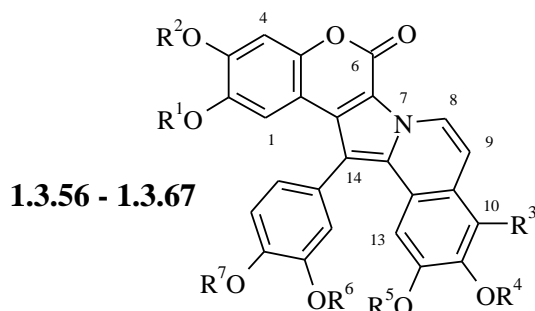
З листя *Melicope denhamii* родини Rutaceae (Рутових) були вилучені нові алкалоїди – мелікоденін В, F й G (**1.3.53 – 1.3.55**), особливістю структури яких є наявність бензопіранового та хінолінонового фрагментів. На думку авторів, біосинтетичні процеси утворення цих алкалоїдів, цілком ймовірно, протікають через реакцію Дільса-Альдера [198].

1.3.4. Конденсовані системи з фрагментом піроло[2,1-*a*]ізохіноліну

У 1985 році Фолкнер і його колеги повідомили про виділення з морських моллюсків *Lamellaria* sp. (родини Lamellariidae) чотирьох вторинних метаболітів, ламелларинів А, В, С, D, які й поклали початок цілому класу морських алкалоїдів [200]. Пізніше ряд ламелларинів було вилучено з асцидій, морських безхребетних тварин родини Didemnidae [201].

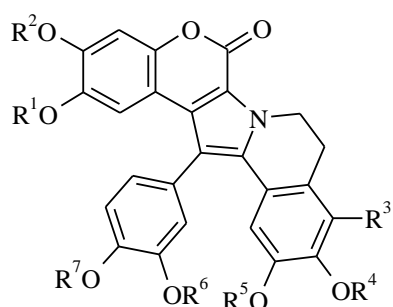
Особливістю структури ламелларинів є наявність поліциклічного 6*H*-хромено[4',3':4,5]піроло[2,1-*a*]ізохінолінового скелету. Структурна різноманітність цього класу морських метаболітів зумовлена наявністю

гідроксигруп та метоксигруп в положеннях С-2, С-3, С-11, С-12, С-14 6Н-хромено[4',3':4,5]піроло[2,1-а]ізохіноліну, а також в арильному заміснику.

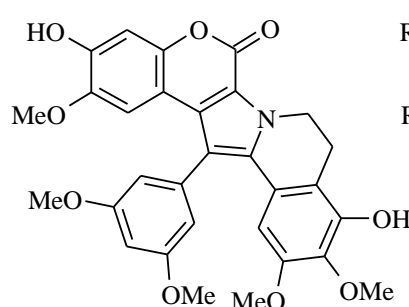


1.3.56 ламеларин Н	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = H$	<i>Didemnum chartaceum</i> [202]
1.3.57 ламеларин А5	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^7 = H,$ $R^6 = Me$	<i>Didemnum sp.</i> CMB-01656 [203]
1.3.58 ламеларин D	$R^1 = R^5 = R^6 = Me,$ $R^2 = R^3 = R^4 = R^7 = H$	<i>Lamellaria sp.</i> [200]
1.3.59 ламеларин N	$R^1 = R^5 = R^7 = Me,$ $R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = H$	unidentified ascidian (IIC-197) [204]
1.3.60 ламеларин η	$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = Me,$ $R^2 = R^3 = H$	<i>Didemnum obscurum</i> [205]
1.3.61 ламеларин α	$R^1 = R^4 = R^5 = R^7 = Me,$ $R^2 = R^3 = R^6 = H$	<i>Didemnum obscurum</i> [206]
1.3.62 ламеларин M	$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = Me,$ $R^2 = R^3 = R^7 = H$	<i>Didemnum sp.</i> [207], <i>Didemnum obscurum</i> [206]
1.3.63 ламеларин ε	$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = Me, R^2 = H,$ $R^3 = OH$	<i>Didemnum obscurum</i> [206]
1.3.64 ламеларин X	$R^1 = R^4 = R^5 = R^7 = Me,$ $R^2 = R^6 = H, R^3 = OH$	unidentified ascidian (IIC-197) [204]
1.3.65 ламеларин B	$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = Me, R^2 = R^7 = H,$ $R^3 = OMe$	<i>Lamellaria sp.</i> [200], <i>Didemnum sp.</i> [207], <i>Didemnum chartaceum</i> [208]
1.3.66 ламеларин W	$R^1 = R^4 = R^5 = R^7 = Me, R^2 = R^6 = H,$ $R^3 = OMe$	unidentified ascidian (IIC-197) [204]
1.3.67 ламеларин ξ	$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = Me, R^2 = H,$ $R^3 = OMe$	<i>Didemnum obscurum</i> [205]

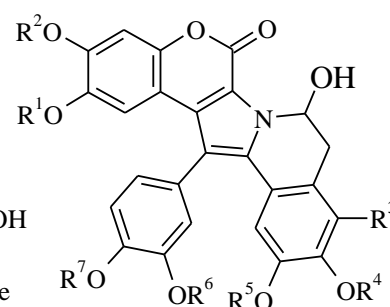
Серед представників цього класу алкалоїдів зустрічаються й частково гідровані по положеннях С8 – С9 представники, а також 8-гідроксипохідні.



1.3.68 – 1.3.85



1.3.86

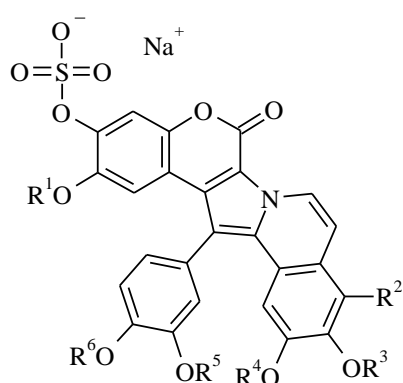


1.3.87 – 1.3.89

1.3.68 ламеларин Z	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = H$	<i>Didemnum</i> sp. CMB-01656 [203]
1.3.69 ламеларин S	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = R^7 = H, R^5 = Me$	<i>Didemnum</i> sp. [209]
1.3.70 ламеларин Z	$R^1 = R^3 = R^4 = R^6 = R^7 = H, R^2 = R^5 = Me$	<i>Didemnum chartaceum</i> [208]
1.3.71 ламеларин A1	$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^7 = H, R^5 = R^6 = Me$	<i>Didemnum</i> sp. CMB-01656 [203]
1.3.72 ламеларин G	$R^1 = R^3 = R^4 = R^6 = H, R^2 = R^5 = R^7 = Me$	<i>Didemnum chartaceum</i> [202, 208]
1.3.73 ламеларин A6	$R^1 = R^3 = R^4 = R^4 = R^7 = H, R^2 = R^5 = R^6 = Me$	<i>Didemnum</i> sp. CMB-02127 [203]
1.3.74 ламеларин A2	$R^1 = R^2 = R^7 = H, R^3 = OH, R^4 = R^5 = R^6 = Me$	<i>Didemnum</i> sp. CMB-01656 [203]
1.3.75 ламеларин L	$R^1 = R^5 = R^7 = Me, R^2 = R^3 = R^4 = R^6 = H$	<i>Didemnum</i> sp. [207], <i>Didemnum chartaceum</i> [208]
1.3.76 ламеларин χ	$R^1 = R^5 = R^6 = Me, R^2 = R^3 = R^4 = R^7 = H$	<i>Didemnum</i> sp. CMB-01656 [203]
1.3.77 ламеларин J	$R^1 = R^5 = R^6 = R^7 = Me, R^2 = R^3 = R^4 = H$	<i>Didemnum</i> sp. [207]
1.3.78 ламеларин U	$R^1 = R^4 = R^5 = R^7 = Me, R^2 = R^3 = R^6 = H$	unidentified ascidian (IIC-197) [204], <i>Didemnum obscurum</i> [206]
1.3.79 ламеларин A3	$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = Me, R^2 = R^3 = R^7 = H$	<i>Didemnum</i> sp. CMB-01656 [203]

1.3.80 ламеларин Е	$R^1 = R^4 = R^5 = R^7 = \text{Me},$ $R^2 = R^6 = \text{H}, R^3 = \text{OH}$	<i>Didemnum chartaceum</i> [202, 208]
1.3.81 ламеларин К	$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{Me},$ $R^2 = R^7 = \text{H}, R^3 = \text{OH}$	<i>Didemnum</i> sp. [207, 209], <i>Didemnum obscurum</i> [206]
1.3.82 ламеларин F	$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = \text{Me},$ $R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OH}$	<i>Didemnum chartaceum</i> [202]
1.3.83 ламеларин С	$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{Me},$ $R^2 = R^7 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$	<i>Lamellaria</i> sp. [200], <i>Didemnum</i> sp. [207], <i>Didemnum chartaceum</i> [208]
1.3.84 ламеларин Т	$R^1 = R^4 = R^5 = R^7 = \text{Me},$ $R^2 = R^6 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$	unidentified ascidian (IIC-197) [204]
1.3.85 ламеларин I	$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = \text{Me},$ $R^2 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$	<i>Didemnum</i> sp. [207], <i>Didemnum</i> <i>obscurum</i> [206]
1.3.86 ламеларин γ		<i>Didemnum obscurum</i> [206]
1.3.87 ламеларин А	$R^1 = R^4 = R^5 = \text{Me},$ $R^2 = R^6 = R^7 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$	<i>Didemnum chartaceum</i> [208]
1.3.88 ламеларин А	$R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{Me},$ $R^2 = R^7 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$	<i>Lamellaria</i> sp. [200], <i>Didemnum</i> sp. [207]
1.3.89 ламеларин V	$R^1 = R^4 = R^5 = R^7 = \text{Me},$ $R^2 = R^6 = \text{H}, R^3 = \text{OMe}$	unidentified ascidian (IIC-197) [204]

Морські асцидії стали джерелом й сульфуровмісних ламеларинів **1.3.90** – **1.3.98**.



1.3.90, 1.3.91

1.3.90 ламеларин α
20-сульфат

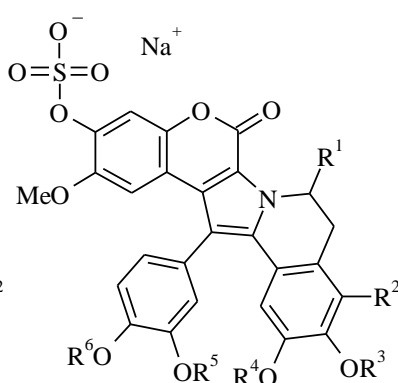
$R^1 = R^3 = R^4 = R^6 = \text{Me},$
 $R^2 = R^5 = \text{H}$

marine ascidians (tunicates) [210]

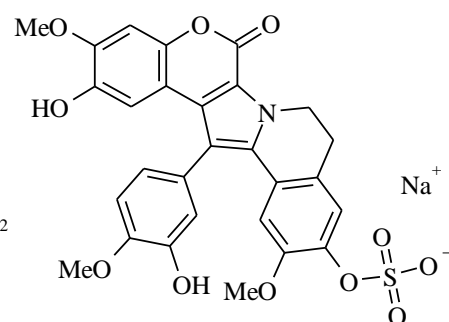
1.3.91 ламеларин В
20-сульфат

$R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{Me},$
 $R^2 = \text{OMe}, R^6 = \text{H}$

Didemnum chartaceum [208]



1.3.92 – 1.3.97

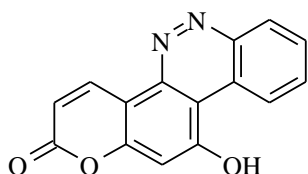


1.3.98

1.3.92 ламеларин Y 20- сульфат	$R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H,$ $R^3 = R^6 = Me$	unidentified ascidian (IIC-197) [204]
1.3.93 ламеларин U 20- сульфат	$R^1 = R^2 = R^5 = H,$ $R^3 = R^4 = R^6 = Me$	unidentified ascidian (IIC-197) [204]
1.3.94 ламеларин L 20- сульфат	$R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = H,$ $R^4 = R^6 = Me$	<i>Didemnum chartaceum</i> [208]
1.3.95 ламеларин T 20- сульфат	$R^1 = R^5 = H, R^2 = OMe,$ $R^3 = R^4 = R^6 = Me$	unidentified ascidian (IIC-197) [204]
1.3.96 ламеларин C 20- сульфат	$R^1 = R^6 = H, R^2 = OMe,$ $R^3 = R^4 = R^5 = Me$	<i>Didemnum chartaceum</i> [208]
1.3.97 ламеларин V 20- сульфат	$R^1 = OH, R^2 = OMe,$ $R^3 = R^4 = R^6 = Me, R^5 = H$	unidentified ascidian (IIC-197) [204]
1.3.98 ламеларин G 8- сульфат		<i>Didemnum chartaceum</i> [208]

1.3.5. Поліциклічні конденсовані похідні інших гетероциклів

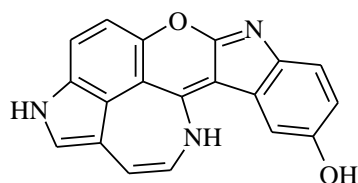
З чорних груздів *Lactarius necator* родини Russulaceae (Сироїжкових) був вилучений алкалоїд некторин **1.3.99**, скелет якого складає кумаринове ядро з анельованим до нього цинноліновим.



1.3.99 некторин

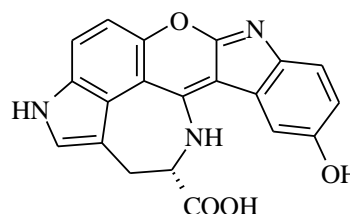
Lactarius necator [211]

Морські губки, як відомо, є джерелом гетероароматичних алкалоїдів різної структури. Відомо про вилучення з *Hyrtios* sp. гиртимонінів А **1.3.100** та В **1.3.101**, утворених конденсацією хроменового, індольного та піроло[3,4-*d*]азепінового фрагментів.



1.3.100

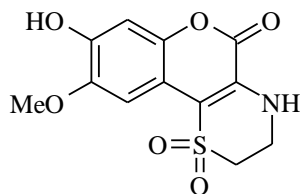
1.3.100 гиртимонін А
1.3.101 гиртимонін В



1.3.101

Hyrtios sp. [212]
Hyrtios sp. [212]

Австралійські морські губки *Iotrochota* sp., як виявилось, є продуцентом алкалоїду іотрохотазину А **1.3.102**, який включає конденсовані фрагменти кумарину і діоксиду тіоморфоліну.



1.3.102 іотрохотазин А

sponge *Iotrochota* sp.
QM2256 [213]

З грибів роду *Aspergillus* було вилучено ряд нових конденсованих систем, основою структури яких є бензопірано-бензотіазинонове ядро.

1.3.103 феофунгін А

$R^1 = R^2 = H$

Aspergillus nidulans

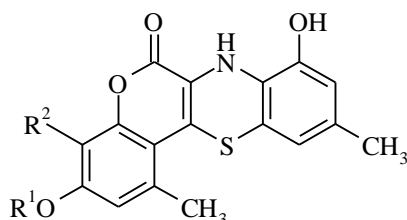
A1153 [214]

1.3.104 феофунгін В

$R^1 = H, R^2 = OH$

Aspergillus nidulans

A1153 [214]



1.3.105 феофунгін С

$R^1 = C_6H_2(OH)_2-2,3-Me-5,$
 $R^2 = OH$

Aspergillus nidulans

A1153 [214]

1.3.106 феофунгін D

$R^1 = C_6H_2(OH)_2-2,5-Me-4,$
 $R^2 = OH$

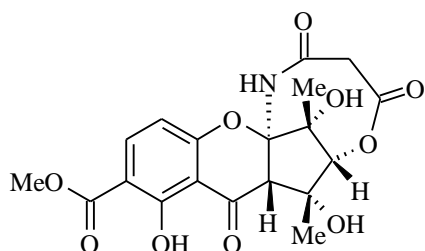
Aspergillus nidulans

A1153 [214]

Феофунгіни А – D (**1.3.103 – 1.3.106**) забарвлені в червоний колір і виконують роль грибкових пігментів.

1.3.6. Хроманові, хроменові, хроманонові алкалоїди з макроциклічними фрагментами

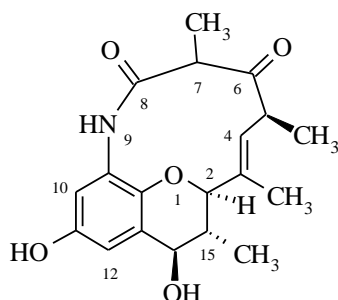
Особливістю структури природних полікетидів-антибіотиків є наявність лактамного макроциклу. Так, криптоспоріоптид **1.3.107**, який був вилучений з екстракту ендоефітних грибів *Cryptosporiopsis* sp має 8-членний лактамний цикл.



1.3.107
криптоспоріоптид

Cryptosporiopsis sp. [215]

Макролактами фігурують й у вторинному метаболізмі морських актиноміцетів. Продуцентами цебулактаму A1 **1.3.108** й цебулактаму A2 **1.3.109** виявились бактерії *Saccharopolyspora cebuensis*. Джерелом ще одного 11-ланкового лактаму ансаєтерону **1.3.110**, який включає хроманове ядро, є *Streptomyces sp.* штаму USF-4727.

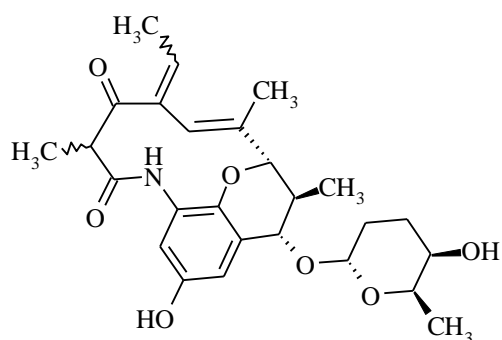


1.3.108
цебулактама A1
2*R*,5*S*,7*R*,14*R*,15*R*

Saccharopolyspora
cebuensis [216]

1.3.109
цебулактама A2
2*R*,5*S*,7*S*,14*R*,15*R*

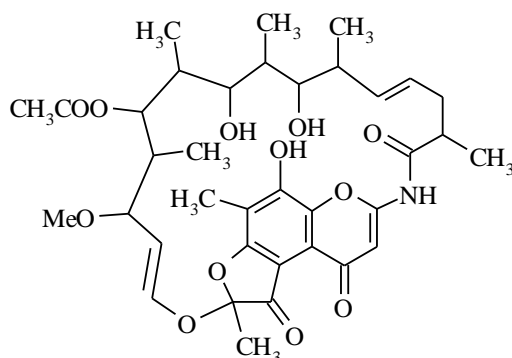
Saccharopolyspora
cebuensis [216]



1.3.110
ансаєтерон

Streptomyces sp. USF-4727
[217]

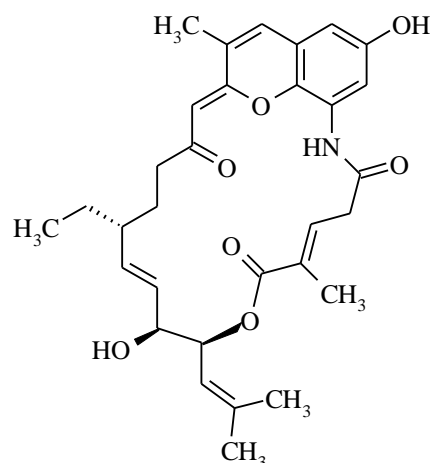
Серед продуктів метаболізму бактерій слід відмітити й рифаміцин G **1.3.111**, який був вилучений з *Nocardia mediterranei*.



1.3.111

1.3.111 рифаміцин G

1.3.112 диверголід B



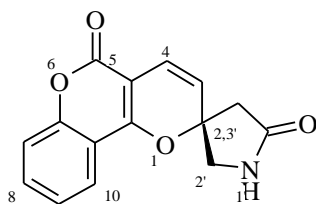
1.3.112

Nocardia mediterranei [218]*Bruguiera gymnorrhiza* [219]

З ендофітів мангрових дерев *Bruguiera gymnorrhiza* був вилучений представник ансаміцинів, який включає хроменове ядро, диверголід B **1.3.112**.

1.3.7. Хроманові, хроменові та хроменонові алкалоїди зі спіропосіднанням циклічних фрагментів

З екстракту червоних мурах гори Чанбайшань, *Tetramorium* sp., які традиційно використовуються в китайській медицині, був вилучений (2*S*)-5*H*,5'*H*-спіро[пірано[3,2-*c*]хромен-2,3'-піролідин]-5,5'-діон **1.3.113**.



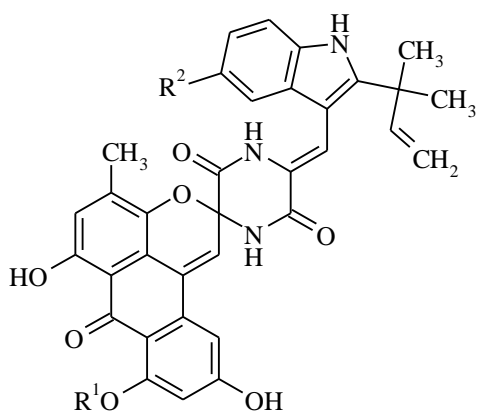
1.3.113

Tetramorium sp. [220]

Спіроциклічні похідні індолдикетопіперазину **1.3.114** – **1.3.116**, які включають хроменований фрагмент, були вилучені з *Aspergillus varicolor* B-17. Продуктентами цих алкалоїдів виявились і *Eurotium rubrum* MA-150, гриби ризосферного ґрунту мангрів.

Морські губки *Neopetrosia exigua* виявились джерелом ще одного поліциклічного алкалоїду ексгуаміну А **1.3.117**, який включає індольний та

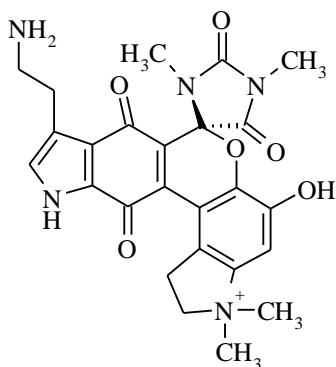
піролідиновий фрагменти, конденсовані з хроменовим ядром, а також спіроприєднаний імідазоліндіон.



1.3.114 варієколотрид А *Aspergillus varicolor* B-17 [221],
R¹ = H, R² = ізопреніл

1.3.115 варієколотрид В *Aspergillus varicolor* B-17 [221], *Eurotium rubrum* MA-150 [222]
R¹ = R² = H

1.3.116 варієколотрид С *Aspergillus varicolor* B-17 [221], *Eurotium rubrum* MA-150 [222]
R¹ = Me, R² = H



1.3.117 ексгуамін А *Neopetrosia exigua* [223]

Таким чином, хроманові, хроменові та хроменонові алкалоїди представлені різними структурними типами відповідно до особливостей поєднання нітрогеновмісного фрагменту з оксигеновмісними ядрами. Як виявилось, найбільш розповсюдженими у природі є кон'югати хроманових, хроменових та хроменонових похідних з гетероциклами. Поліциклічні конденсовані системи з фрагментами хроману, хромену та хроменону дещо менше представлені у природних джерелах. Найменш розповсюдженими є хроманові, хроменові та хроменонові_протоалкалоїди.

Варто зазначити, що кон'югати хроманових, хроменових та хроменонових ядер з гетероциклами в найчастіше включають піролідиновий чи піперидиновий цикли. Велику групу серед алкалоїдів цього типу складають флавагліни - похідні циклопента[bc]бензопірану з фрагментами 2-амінопіролідину. До складу ж поліциклічних конденсованих систем на основі

хроманового, хроменового та хроменонового ядер найчастіше входять піридиновий та піперидиновий цикли. Розповсюдженими в природі є й конденсовані системи з фрагментом піроло[2,1-*a*]ізохіноліну.

Хроманові, хроменові та хроменонові алкалоїди є переважно рослинними метаболітами. Проте деякі з них продукуються грибами й бактеріями і можуть бути віднесені до антибіотиків.

Так, біосинтетичні процеси, які супроводжуються утворенням хроманових, хроменових та хроменонових протоалкалоїдів, найчастіше протікають у рослинах родин *Meliaceae* (Мелієвих), *Fabaceae* (Бобових), *Rutaceae* (Рутових).

Кон'югати хроманових, хроменових та хроменонових похідних з гетероциклами переважно є продуктами вторинного метаболізму *Meliaceae* (Мелієвих), *Rubiaceae* (Маренових), *Combretaceae* (Комбретових), *Rutaceae* (Рутових), *Lamiaceae* (Губоцвітих).

Поліциклічні конденсовані системи на основі хроманового, хроменового та хроменонового ядра були вилучені з рослин наступних родин: *Fabaceae* (Бобових), *Ranunculaceae* (Жовтецевих), *Melanthiaceae* (Мелантієвих), *Liliaceae* (Лілійних), *Rubiaceae* (Маренових), *Elaeocarpaceae* (Елеокарпових), *Rutaceae* (Рутових). Варто зазначити, що поліциклічні конденсовані похідні піролу та піролідину, а також макролактами та алкалоїди зі спіропоєднанням циклічних фрагментів, які включають хромановий, хроменовий чи хроменоновий цикли, продукуються виключно грибами або бактеріями.

З'ясовані нами структурні особливості розповсюджених в природі нітрогеновмісних вторинних метаболітів, які містять хроманові, хроменові та хроменонові фрагменти, є відправною точкою для розробки підходів до синтезу міметиків бензопіронових алкалоїдів.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МІМЕТИКІВ ХРОМЕНОНОВИХ АЛКАЛОЇДІВ, ФРАГМЕНТИ ЯКИХ ПОЄДНАНІ МЕТИЛЕНОВИМ ЛІНКЕРОМ

Кон'югація нітрогеновмісних фрагментів з флавоноїдними фрагментами метиленовим лінкером – перспективний шлях одержання біологічно активних сполук. Як відомо, амінометильні похідні флавонів є інгібіторами α -глюкозидази [224] та тромбіну [225], виявляють гастропротекторну, антимікробну, анти-ВІЛ активність [226]. Крім того, ці сполуки є інгібіторами CDK1/циклін В, причому деякі амінометильні похідні флавонів виявляють вищу активність в порівнянні з флавопіридолом [227]. Як було показано, амінометильні похідні ізофлавенів є перспективними протипухлинними агентами. Ці сполуки виявляють значну антипроліферативну дію по відношенню до клітин лінії SHEP нейробластоми і лінії MDA-MB-231 аденокарциноми молочної залози [228]. Відомо про кардіопротекторну активність амінометильних похідних ізофлавононів [229], а основи Манніха кумаринів виявляють вплив на центральну нервову систему [230], а також антитомботичну [231], протизапальну й антиоксидантну дію [232].

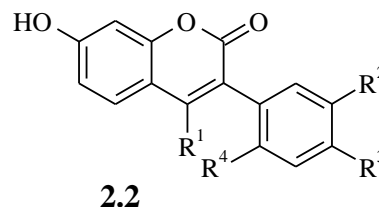
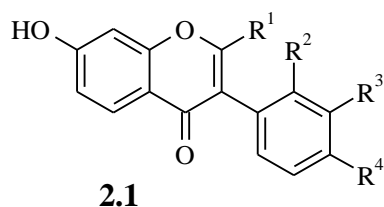
Класичними умовами для одержання амінометильних похідних ароматичних та гетероароматичних сполук є реакція Манніха або ж реакція Бетті, яка відрізняється використовуваними реагентами (альдегіди замість формальдегіду та первинні аміни замість вторинних). Крім того, для одержання даних сполук широке застосування знаходять й інші методи, такі як взаємодія амінів з алкілюючими реагентами [233, 234] чи відновлювальне амінування.

Кожна з цих стратегій має свої особливості й обмеження. Так, не кожен субстрат можна ввести в реакцію Манніха і не в кожному випадку можна підібрати умови для препаративного одержання цільових продуктів. Разом з

тим, взаємодію амінів з алкілюючими агентами не завжди можна зупинити на стадії моноалкілювання. Конверсія карбонільної групи в аміноалкільну, хоча і є досить універсальним методом, вимагає ретельного підбору селективного відновника, здатного реагувати лише з іміном. Певні труднощі у випадку похідних бензопірону може викликати й введення в молекулу субстрату галогенометильної чи альдегідної груп.

Виходячи з цього, для синтезу міметиків алкалоїдів, в яких ізофлавоновий чи кумариновий фрагменти поєднані метиленовим лінкером з нітрогеновмісними фрагментами, нами застосовані різні підходи – реакція Манніха, алкілювання амінів, відновлювальне амінування, алкілювання гетероциклів.

Як скаффолди для синтезу міметиків бензопіронових алкалоїдів нами використані природні ізофлаволи формонетин **2.1a** [235], 2-метилформонетин **2.1b** [236], кладрин **2.1c** [237], 2-метил-7-гідроксиізофлаволи **2.1d** [238], псевдобаптігенін **2.1e** [239] та їх похідні **2.1f - p**, а також ізомерні 3-арил-7-гідроксикумарини **2.2a - k**.



- 2.1a** $R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = OMe$;
2.1b $R^1 = Me, R^2 = R^3 = H, R^4 = OMe$;
2.1c $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = OMe$;
2.1d $R^1 = Me, R^2 = R^3 = R^4 = H$;
2.1e $R^1 = R^2 = H, R^3 R^4 = OCH_2O$;
2.1f $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$;
2.1g $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = Cl$;
2.1h $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = F$;
2.1i $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = OMe$;
2.1j $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = R^4 = OMe$;
2.1k $R^1 = Me, R^2 = R^3 = H, R^4 = Cl$;
2.1l $R^1 = Me, R^2 = R^3 = H, R^4 = F$;
2.1m $R^1 = Me, R^2 = OMe, R^3 = R^4 = H$;
2.1n $R^1 = CF_3, R^2 = R^3 = H, R^4 = OMe$;
2.1o $R^1 = CF_3, R^2 = H, R^3 = R^4 = OMe$;
2.1p $R^1 = CF_3, R^2 = R^3 = H, R^4 = F$;
2.1q $R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = Br$

- 2.2a** $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$;
2.2b $R^1 = R^2 = R^4 = H; R^3 = OMe$;
2.2c $R^1 = R^4 = H, R^2 = R^3 = OMe$;
2.2d $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = Cl$;
2.2e $R^1 = R^3 = R^4 = H, R^2 = OMe$;
2.2f $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = OMe$;
2.2g $R^1 = R^3 = H, R^2 = R^4 = OMe$;
2.2h $R^1 = Me, R^2 = R^3 = R^4 = H$;
2.2i $R^1 = Me, R^2 = R^4 = H, R^3 = OMe$;
2.2j $R^1 = Me, R^2 = R^3 = OMe, R^4 = H$;
2.2k $R^1 = Me, R^2 = R^4 = H, R^3 = Cl$

2.1. Синтез амінометильних похідних 3-арилбензопіронів в умовах реакції Манніха

Одним із методів, придатних для амінометилування ароматичних чи гетероароматичних сполук, є реакція Манніха, особливостям протікання якої присвячено ряд оглядових публікацій [234, 240].

Реакція Манніха – трикомпонентна конденсація за участю *XH*-компоненту з активним Гідрогеном, аміну та формальдегіду. На протікання такої взаємодії значною мірою впливають, як умови реакції, так і особливості структури субстрату й аміну. Слід зазначити, що реакція Манніха може протікати, як в умовах кислотного, так і основного каталізу, при цьому рН середовища є визначальним фактором для утворення проміжних сполук та продуктів взаємодії. У випадку ж наявності в молекулі субстрату кількох реакційно здатних центрів, реакція Манніха може протікати не регіоселективно або супроводжуватись циклізацією чи полімеризацією. Так, структурні особливості *CH*-субстату зумовлюють необхідність підбору умов проведення реакції Манніха. Крім того, введення в реакцію поліфункціональних амінів [233, 234, 240], а також алкалоїдів вимагає певної адаптації методик.

Варто зазначити, що реакція Манніха, яка дозволяє варіювати в широких масштабах амінний компонент, має широкі перспективи у дизайні лікарських засобів.

2.1.1. Синтез основ Манніха 7-гідроксиізофлавонів за участю поліфункціональних амінів

Враховуючи особливості хімічної структури алкалоїдів рохітукіну та кротакумінів А – D, а саме наявність в їх молекулах фрагменту аміноспирту, а також цінні фармакологічні властивості напівсинтетичних похідних рохітукіну флавопіридолу, Р-276-00, L-868276, наш інтерес викликало дослідження особливостей введення аміноспиртів в реакцію

амінометилування 7-гідроксиізофлавонів. Незважаючи на те, що ці сполуки містять піперидиновий чи піролідиновий фрагменти з'єднані С – С зв'язком, подібну їм біологічну активність виявляють також регіоізомерні основи Манніха [227].

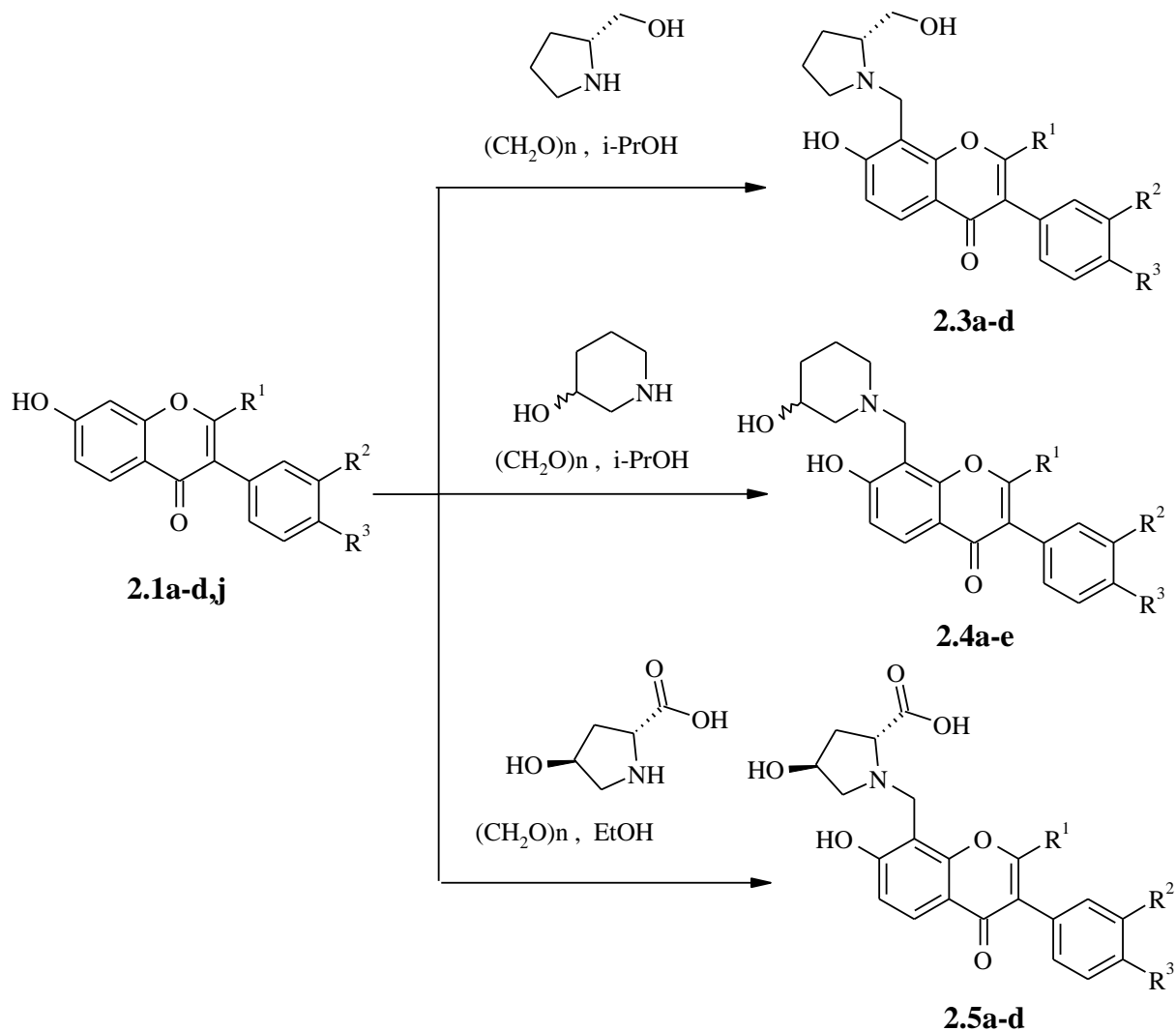
Як відомо діапазон продуктів амінометилування карбонільних та активованих ароматичних сполук включає аміно- та *N*-бензиламіноспирти [241, 242], *N,N*-добензиламіноспирти [243, 244], 3,4-дигідро-2*H*-1,3-бензоксазини [245-247], (1,3-оксазолідін-3-іл)метилфеноли і (1,3-морфолін-3-іл)метилфеноли [245, 248]. Разом з тим наявність гідроксильних груп у *СН*-субстраті може докорінним чином впливати на будову продуктів реакції.

Варто зазначити, що введення *N*-заміщених аміноспиртів в реакцію Манніха має обмежене використання завдяки протіканню побічних процесів, а використання первинних аміноспиртів може призводити до неочікуваних продуктів. У зв'язку з цим для введення залишку *N*-заміщених аміноспиртів також використовується непряме амінометилування, зокрема, за участю *N*-заміщених оксазолідинів [249-252].

Виходячи з вищесказаного, нашою метою було вивчення амінометилування 7-гідроксиізофлавонів з використанням (*S*)-пролінолу, *транс*-4-гідрокси-*L*-проліну, 3-гідроксипіперидину, які містять фрагмент етаноламіну.

Так, в якості *СН*-субстату нами були досліджені природні ізофлаволи формонетин **2.1a**, 2-метилформонетин **2.1b**, кладрин **2.1c**, 7-гідрокси-2-метил-3-фенілхромон **2.1d** та 2-метил аналог кладрину **2.1j**. Варто зазначити, що бензопіроновий цикл містить два положення з підвищеною електронною густиною – С-6 та С-8, по яких можливе протікання електрофільного заміщення [233]. Структурні особливості *СН*-субстату та аміну вимагали ретельного підбору умов проведення реакції Манніха. Так, найбільш придатним розчинником для прямого амінометилування з використанням *транс*-4-гідрокси-*L*-проліну виявився абсолютний етанол. У випадку ж застосування (*S*)-пролінолу та 3-гідроксипіперидину був

використаний пропанол-2. Результати пошуку каталізатора показали доречність застосування в цій якості 4-*N,N*-диметиламінопіридину (DMAP). Формальдегід, який є обов'язковим компонентом реакції Манніха, був використаний нами у вигляді параформу, що дало можливість уникнути присутності води в реакційній суміші.



2.3a, 2.4a, 2.5a	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{OMe};$
2.3b, 2.4b	$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OMe};$
2.3c, 2.4c, 2.5b	$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{OMe};$
2.3d, 2.4d, 2.5c	$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OMe};$
2.4e, 2.5d	$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$

Слід зазначити, що в застосованих нами умовах реакція амінометилювання протікає регіоспецифічно, виключно по положенню С-8 хромонового циклу.

Склад усіх синтезованих речовин доведений елементним аналізом, а будова підтверджена за допомогою спектроскопії ЯМР. Так, наявність асиметричного центру в сполуках **2.3** та **2.5** приводить до появи гемінальної константи розщеплення діастереотопних протонів метиленової групи з КССВ 15.6–16.1 Гц, що є типовим значенням для подібних ациклічних сполук. Сигнали CH_2 -8 груп сполук **2.4** спостерігаються як синглети, незважаючи на наявність асиметричного центру в залишку 3-гідроксипіперидину. Цілком ймовірно, в даному випадку можлива вільна інверсія піперидинового циклу. Сигнали протонів амінного залишку проявляються у вигляді складних мультиплетів, а достатньо жорстка конфігурація заміщеного піролідинового циклу та наявність асиметричного центру сполук **2.3** та **2.5** призводить до того, що аксіальні та екваторіальні протони мають різний хімічний зсув. Підтвердженням того, що амінометилювання протікає по положенню 8 хромонового циклу є КССВ між Н-5 та Н-6, яка складає близько 9 Гц.

Отже, досліджено амінометилювання ізофлавонів за участю циклічних аміноспиртів – (*S*)-пролінолу, транс-4-гідрокси-*L*-проліну та 3-гідроксипіперидину та запропоновано умови регіоспецифічного протікання реакції по положенню С-8 хромонового циклу.

Крім того, наш інтерес викликало дослідження особливостей амінометилювання 7-гідроксиізофлавонів за участю ω -аміноспиртів.

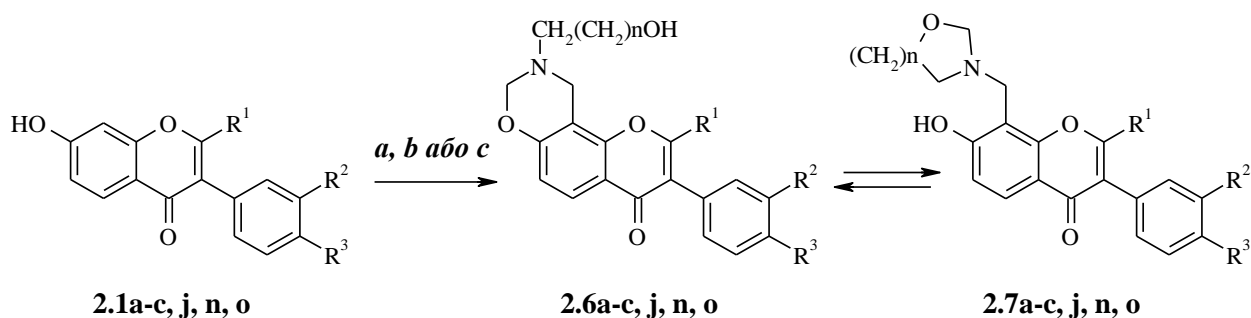
Як повідомлялось, у випадку взаємодії калікс[4]аренів, які містять резорцинові фрагменти, з β -аміноспиртами та параформом в присутності каталітичної кількості КОН утворюються похідні 1,3-оксазолідину [248]. Більш детальне дослідження взаємодії резоркаренів з аміноспиртами та надлишком формальдегіду в присутності оцтової кислоти показало, що при введенні в реакцію 2-аміноетанолу, 4-амінобутан-1-олу та 6-аміногексан-1-олу спостерігається утворення бензоксазинових похідних. Разом з тим при застосуванні 3-амінопропан-1-олу головним продуктом була похідна 1,3-оксазину. Утворення п'яти- чи шестичленних *O/N*-ацеталів одночасно у випадку введення в реакцію 2-заміщених похідних аміноетанолу Шмідт і

співавтори пояснюють схожістю відносних енергій цих ізомерних продуктів [245]. Крім того, ці автори зазначали, що в більш полярних розчинниках, таких як ДМСО, переважає більш полярний бензоксазин, а CDCl_3 зростає кількість менш полярних за рахунок внутрішньо молекулярних зв'язків похідних 1,3-оксазолідину чи 1,3-оксазину.

Виходячи з цього, наш інтерес викликало дослідження особливостей взаємодії 7-гідроксиізофлавонів з аміноспиртами лінійної будови, так як це може відкрити шляхи до синтезу нових міметиків кротакуміну А, який включає гетероциклічний напівамінальний фрагмент.

Як *СН*-компоненти реакції Манніха нами були використані природні ізофлавони формонетин та кладрин, а також їх 2-метил та 2-трифлуорометил заміщені похідні.

Так, амінометилування 7-гідроксиізофлавонів **2.1a-c, j** за участю ω -аміноспиртів при надлишку формаліну в ізопропанолі в присутності каталітичної кількості DMAP (метод А) супроводжується утворенням суміші 3-арил-9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-онів **2.6a-c, j** та основ Манніха із залишками циклічних амінів напівамінальної будови **2.7a-c, j**.



- a $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $n = 1 - 4$, CH_2O , EtOH чи *i*-PrOH, DMAP, 80°C , 4 – 6 год;
 b біс(1,3-оксазолідин-3-іл)метан, діоксан, 100°C , 2 – 4 год;
 c 3-бутоксиметил-1,3-оксазолідин, діоксан, 100°C , 2 – 4 год.

- 2.1a, 2.6a, 2.7a** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{OMe}$;
2.1b, 2.6b, 2.7b $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{OMe}$;
2.1c, 2.6c, 2.7c $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OMe}$;
2.1j, 2.6j, 2.7j $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OMe}$;
2.1n, 2.6n, 2.7n $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{OMe}$;
2.1o, 2.6o, 2.7o $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OMe}$;

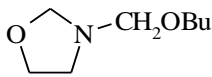
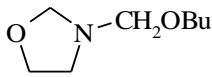
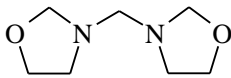
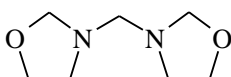
На відміну від Шмідта та співавторів, які вважали похідні 1,3-оксазолідину та 1,3-оксазину ізомерами [245], ми припускаємо утворення при взаємодії з ω -аміноспиртами двох рівноважних таутомерних форм **2.6** і **2.7** (таблиця 2.1).

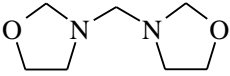
Присвоєння структури для сполук **2.6** і **2.7** однозначно підтверджено на основі даних мас- та ^1H ЯМР спектроскопії:

- утворенням йона з m/z $[\text{MH}-12]^+$ в результаті втрати гемі-амінальної метиленової групи таутомерами **2.6** або **2.7**;
- значення 3J (H,H) 8.3 – 9.2 Гц підтверджує амінометилування в положення С-8 хромону і виключає амінометилування по С-5 і С-6;
- синглет при 4.99 – 5.03 м.ч., який відповідає напівамінальній метиленовій групі **2.6a-c, j** або синглет при 4.43 – 4.49 м.ч., який відповідає протонам напівамінальної метиленової групи **2.7a-c, j**.

Таблиця 2.1

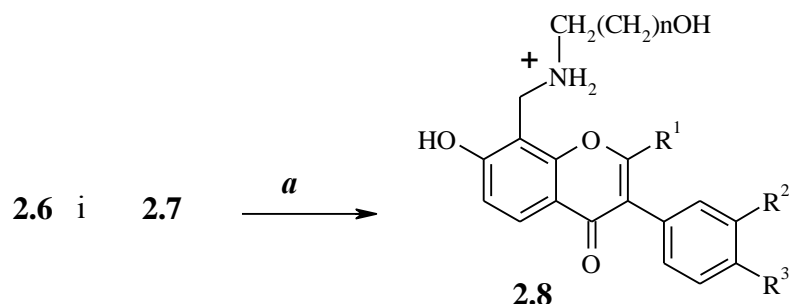
Співвідношення таутомерів **2.6** і **2.7**

№	Ізофлавіон	Аміноспирт $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ або еквівалентний реагент	Співвідно- шення 2.6 і 2.7 , %		Розчинник	Вихід, %
1	2	3	4		5	6
1	2.1a	$n = 1$	95	5	EtOH	68
2	2.1a	$n = 1$	91	9	<i>i</i> -PrOH	50
3	2.1a		93	7	діоксан	63
4	2.1b	$n = 1$	88	12	EtOH	47
5	2.1b		87	13	діоксан	42
6	2.1b		87	13	ТГФ	37
7	2.1b		89	11	діоксан	43

Продовження таблиці 2.1						
1	2	3	4		5	6
8	2.1c	n = 1	88	12	EtOH	49
9	2.1c		90	10	діоксан	45
10	2.1o	n = 1	79	21	<i>i</i> -PrOH	60
11	2.1a	n = 2	3	97	EtOH	75
12	2.1b	n = 2	0	100	<i>i</i> -PrOH	58
13	2.1c	n = 2	0	100	EtOH	78
14	2.1j	n = 2	3	97	EtOH	52
15	2.1n	n = 2	3	97	<i>i</i> -PrOH	48
16	2.1o	n = 2	2	98	<i>i</i> -PrOH	83
17	2.1a	n = 3	94	6	<i>i</i> -PrOH	82
18	2.1b	n = 3	94	6	<i>i</i> -PrOH	48
19	2.1c	n = 3	94	6	<i>i</i> -PrOH	83
20	2.1o	n = 3	90	10	<i>i</i> -PrOH	36
21	2.1a	n = 4	100	0	<i>i</i> -PrOH	65
22	2.1b	n = 4	100	0	<i>i</i> -PrOH	66
23	2.1c	n = 4	100	0	<i>i</i> -PrOH	73
24	2.1j	n = 4	100	0	<i>i</i> -PrOH	77
25	2.1n	n = 4	100	0	<i>i</i> -PrOH	41
26	2.1o	n = 4	100	0	<i>i</i> -PrOH	83

Так як 1,3-оксазолідини хімічно еквівалентні суміші 2-аміноетанолу й формальдегіду і придатні для амінометилування гетероциклів, ми використали в реакції з ізофлавонами біс(оксазолідин-3-іл) метан (метод В) та 3-бутоксиметил-1,3-оксазолідин (метод С). У випадках застосування 1,3-оксазолідинів, як амінометилуючих реагентів, ми спостерігали утворення сумішей **2.6** і **2.7** у співвідношеннях, подібних до отримуваних при проведенні реакції за методом А.

Ще одним підтвердженням напівамінальної структури таутомерів **2.6** і **2.7** стало одержання амінодіолів **2.8** в результаті гідролізу суміші **2.6** і **2.7** в кислому середовищі.



a HCl, EtOH, 80 °C, 0.5 – 1 год

Саме полярність розчинника й кислотність фенольної 7-гідроксигрупи в ізофлавонах **2.1** є визначальними факторами щодо утворення таутомерів **2.6** і **2.7** чи амінодіолів **2.8**. Наприклад, сполука **2.1n** містить в положенні 2 електроноакцепторну трифлуорометильну групу, що приводить до збільшення кислотності фенольної 7-гідроксигрупи. Взаємодія цього ізофлавоноу з формальдегідом та 2-аміноетанолом (спосіб А) протікала з утворенням виключно **2.8n** амінодіолу. Разом з тим введення двох електронодонорних метоксигруп в кільце В, як наприклад в ізофлавоноу **2.1o**, врівноважує ефект 2-трифлуорометильної групи і приводить до утворення осазолідилзаміщеної похідної **2.6o**.

Розчинник також мав величезний вплив на результати реакції. Для прикладу, амінометилування ізофлавоноу **2.1n** за участю 3-амінопропан-1-олу та формальдегіду в етанолі привело до амінодіолу **2.8n**, разом з тим в ізопропанолі реакція протікала з утворенням 2-(1,3-оксазинаніл)метильної похідної ізофлавоноу **2.7n**. Нарешті, продуктом амінометилування ізофлавонів **2.1** за участю 4-амінобутан-1-олу або 5-амінопентан-1-олу був переважно таутомер **2.6**, ізомер **2.7** або утворювався в незначній кількості, або ж був відсутній. Варто зазначити, що трифлуорометильні групи ізофлавонів **2.1n,o** не мали впливу на результат взаємодії і основним продуктом реакції були похідні 1,3-оксазину **2.6**.

Загалом, ми прийшли до висновку, що полярні розчинники і електроноакцепторні замісники в ізофлавіні приводять до утворення амінодіолів **2.8**, тоді як менш полярні розчинники і електронодонорні групи в молекулах ізофлавінів сприяють утворенню таутомерів **2.6** і **2.7**.

За допомогою ЯМР спектроскопічних методів нам вдалося підтвердити існування двох рівноважних таутомерних форм **2.6** і **2.7** способом, який раніше був застосований для 1,3-оксазолідинів та 1,3-тетрагідрооксазинів, для яких характерна кільчасто-ланцюгова ізомерія за участю NH протона і основ Шиффа [253-260].

Наприклад, співвідношення **2.6c** і **2.7c** у CDCl_3 – 9 : 1 (рис 2.1, B), разом з тим і в DMCO-d_6 , і в CD_3OD спостерігалось співвідношення 19: 1 (рис. 2.1, C) або (рис. 2.1, D). Додавання DMCO-d_6 до розчину в CDCl_3 , для якого спостерігалось співвідношення 9: 1 таутомерів **2.6c** і **2.7c**, також привело до збільшення кількості **2.6c**. З іншого боку, якщо до розчину **2.6c** і **2.7c** в CDCl_3 додавали CCl_4 співвідношення змінювалось на користь **2.7c**. Ці результати узгоджуються з утворенням водневих зв'язків між аміногрупою і фенольною 7-гідроксигрупою в **2.7c** в неполярних розчинниках, таких як CCl_4 і руйнуванням цих зв'язків та зсувом рівноваги в бік **2.6c** в полярних розчинниках, як наприклад DMCO-d_6 або CD_3OD . Перевага формування N-AlkOH-Solv (для **2.6**) чи ArOH-Solv (для **2.7**) найкраще пояснюється кислотно-основною теорією Пірсона. Додатковим підтвердженням цього були результати, отримані з використанням неполярного розчинника C_6D_6 , у якому співвідношення **2.6c** і **2.7c** були аналогічні тим, що спостерігались у CDCl_3 . Застосування полярного розчинника Py-d_5 приводило до збільшення кількості форми **2.6**, завдяки взаємодії з ArOH як сильнішою кислотою, в порівнянні з AlkOH . Слід також зазначити, що рівновага між таутомерами швидко встановлювалась і залишалась незмінною на протязі 24 годин.

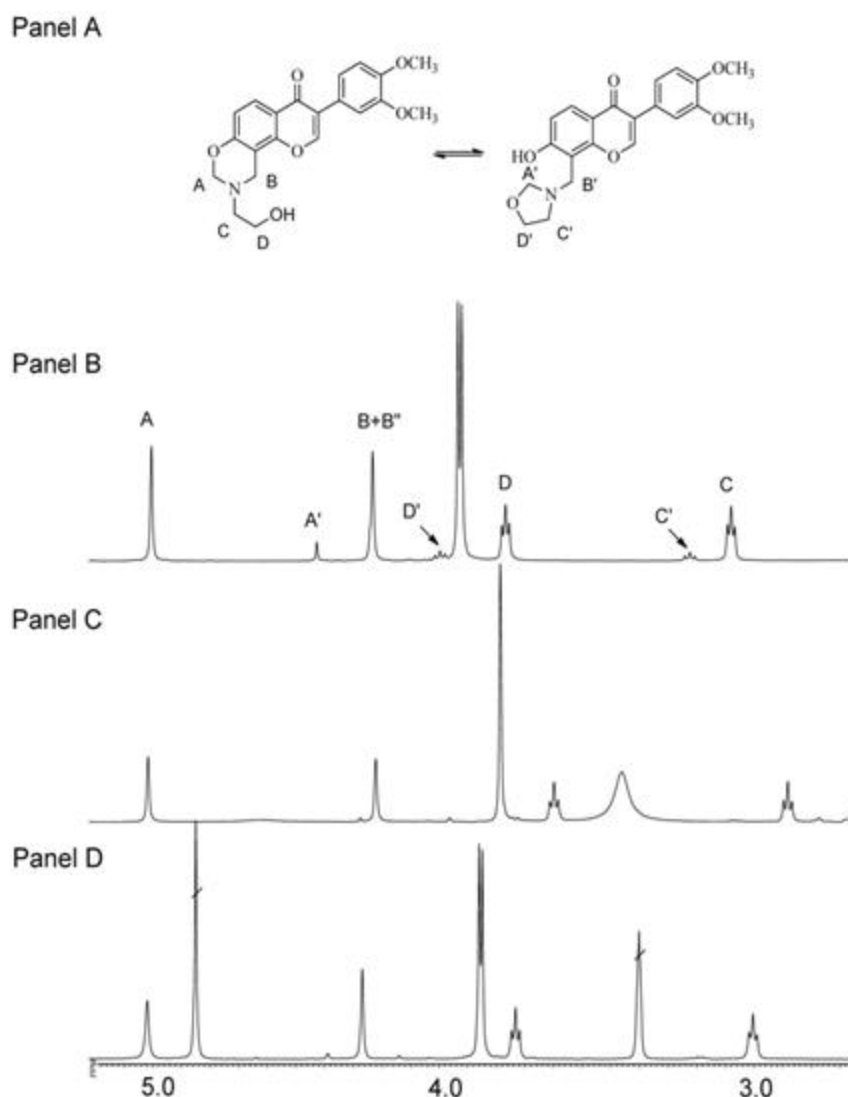


Рис. 2.1. ЯМР ^1H аналіз таутомерів **2.6c** і **2.7c**, $n = 1$.

A – структура ізофлавонів **2.6c** і **2.7c** $n = 1$; B – спектр ЯМР ^1H (400 МГц) в CDCl_3 ; C – спектр ЯМР ^1H (400 МГц) в DMSO-d_6 ; D – спектр ЯМР ^1H (400 МГц) в CD_3OD

У 2D-NOESY спектрі таутомерів **2.6c** і **2.7c** спостерігаються крос-піки між парами метиленових груп, які мали ту ж фазу, що і діагональні піки. Крос-піки також були помічені між напівамінальними метиленовими групами і 2-аміноетанольними фрагментами. Ці кореляції мали протилежну фазу, на відміну від крос-пиків ароматичних протонів і метиленових груп фрагмента аміну для **2.6c** і **2.7c** (рис. 2.2). Ці крос-піки є однозначним свідченням динамічної оборотної конверсії таутомерів і підтверджує існування рівноваги між **2.6c** і **2.7c**.

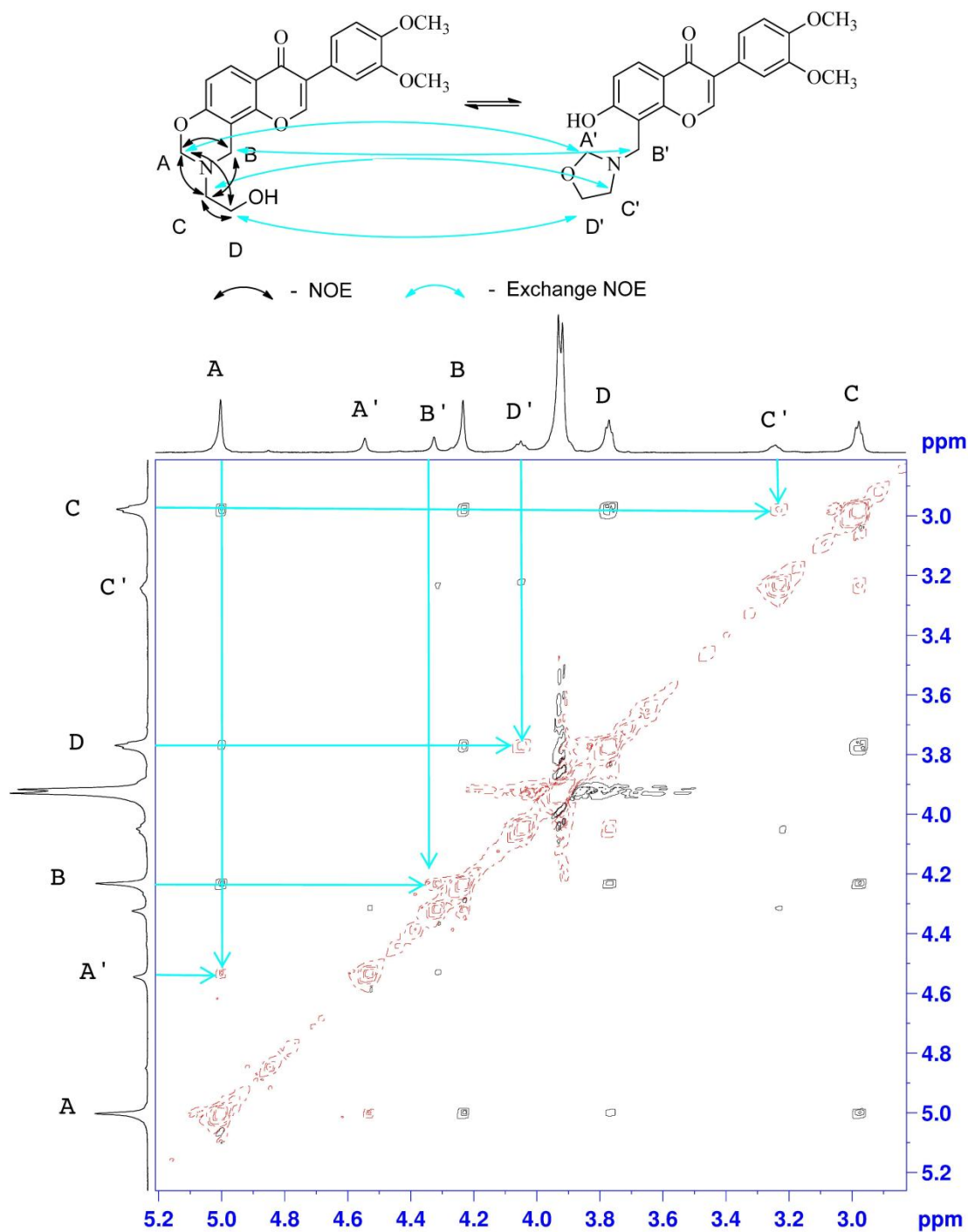


Рис. 2.2. 2D NOESY спектр **2.6c** і **2.7c**, $n = 1$

Спектр вимірюваний при 400 МГц, CDCl_3 , 25°C . Чорні піки – істинні NOE, червоні – обмінні NOE. Стрілками показані поперечні піки між протонами, що беруть участь в обміні.

Аналогічні результати були отримані для таутомерів, отриманих при взаємодії 7-гідроксиізофлавонів з 3-амінопропан-1-олом і 4-амінобутан-1-олом. Неочікуваною була відсутність похідних **2.6** при введенні в реакцію

амінометилування 5-амінопентан-1-олу 4 ($n = 4$), незважаючи на очікуване підвищення стабільності 1,3-бензоксазинового циклу в **2.6** при $n = 3$ або 4, в порівнянні з 1,3-аксазепановим кільцем (**2.7**, $n = 3$) або 1,3-оксазокановим кільцем (**2.7**, $n = 4$). Цілком можливо, кільчасто-кільчаста таутомерія **2.6** ($n = 1 \dots 3$) і **2.7** ($n = 1 \dots 3$) можлива завдяки стеричній близькості $\text{AlkO-N} \cdot \text{N}$ і $\text{ARO-H} \cdots \text{N}$ фрагментів, як і кільчасто-ланцюгова таутомерія в 1,3-діаза і 1,3-оксаза гетероциклах [261].

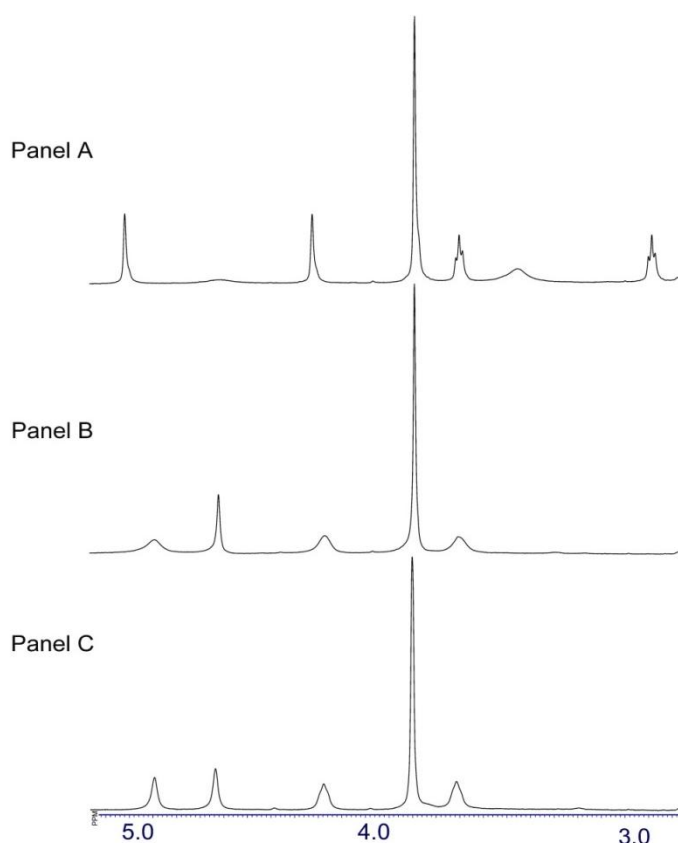


Рис. 2.3. Спектр ЯМР ^1H таутомерів **2.6c** і **2.7c**, $n = 1$.

A – DMSO-d_6 , 20 C; B – DMSO-d_6 and TFA, 20 C; C - DMSO-d_6 and TFA, 60 C.

Ми також відзначили, що сигнали в спектрах ЯМР ^1H **2.6c** і **2.7c** в DMSO-d_6 не змінюється при нагріванні. Крім того було показано, що взаємоперетворення таутомерних форм відбувалося швидко в присутності трифлуорооцтової кислоти (TFA) при 20 °C (рис. 2.3, панелі A і B). Додавання TFA при кімнатній температурі і при нагріванні до 60 °C приводить до мінімальних змін, таких як загострення деяких піків (рис. 2.3,

панель С). Охолодження нижче 20 °С привело, як ми і очікували, до розширення сигналів для аліфатичних протонів, зв'язаних з Нітрогеном.

Так, поєднанням хімічних і спектроскопічних досліджень встановлено, що ізофлавіони **2.1** в умовах реакції Манніха взаємодіють з аміноспиртами й надлишком формальдегіду з утворенням двох таутомерів **2.6** і **2.7**. Співвідношення таутомерних форм визначається рядом факторів, таких як: полярність розчинника; електронні ефекти, обумовлені замісниками в ізофлавіні; структура аміноспирту. У деяких випадках, як наприклад, в присутності полярних розчинників і електроноакцепторних груп в ізофлавіні **2.1**, продуктом реакції є амінодіоли **2.8**. За допомогою спектроскопічних досліджень показано, що рівновага між двома таутомерними формами має динамічний характер.

Введення амінокислотного фрагменту в органічні сполуки зі збереженням аміно й карбоксильної функцій є перспективним підходом до створення фізіологічно активних речовин, який дозволяє отримувати водорозчинні солі цих сполук як в аніонній, так і в катіонній формах. Так як хімічна модифікація природних біологічно активних сполук є перспективним шляхом створення нових низькомолекулярних біорегуляторів, нашою метою був синтез амінокислотних похідних ізофлавінів. Введення залишків амінокислот в молекули флавоноїдів, для яких в організмі людини існують спеціальні транспортні механізми, покращує проникність сполук крізь клітинну мембрану, тим самим підвищуючи їх біодоступність, що в свою чергу може підвищити ефективність фізіологічної дії таких похідних [262].

Варто зазначити, що залишок амінокислоти проліну містять флавоалкалоїди проліналін А **1.2.4** і проліналін В **1.2.5**, які були вилучені з оболонки коконів тутового шовкопряда *Bombyx mori*.

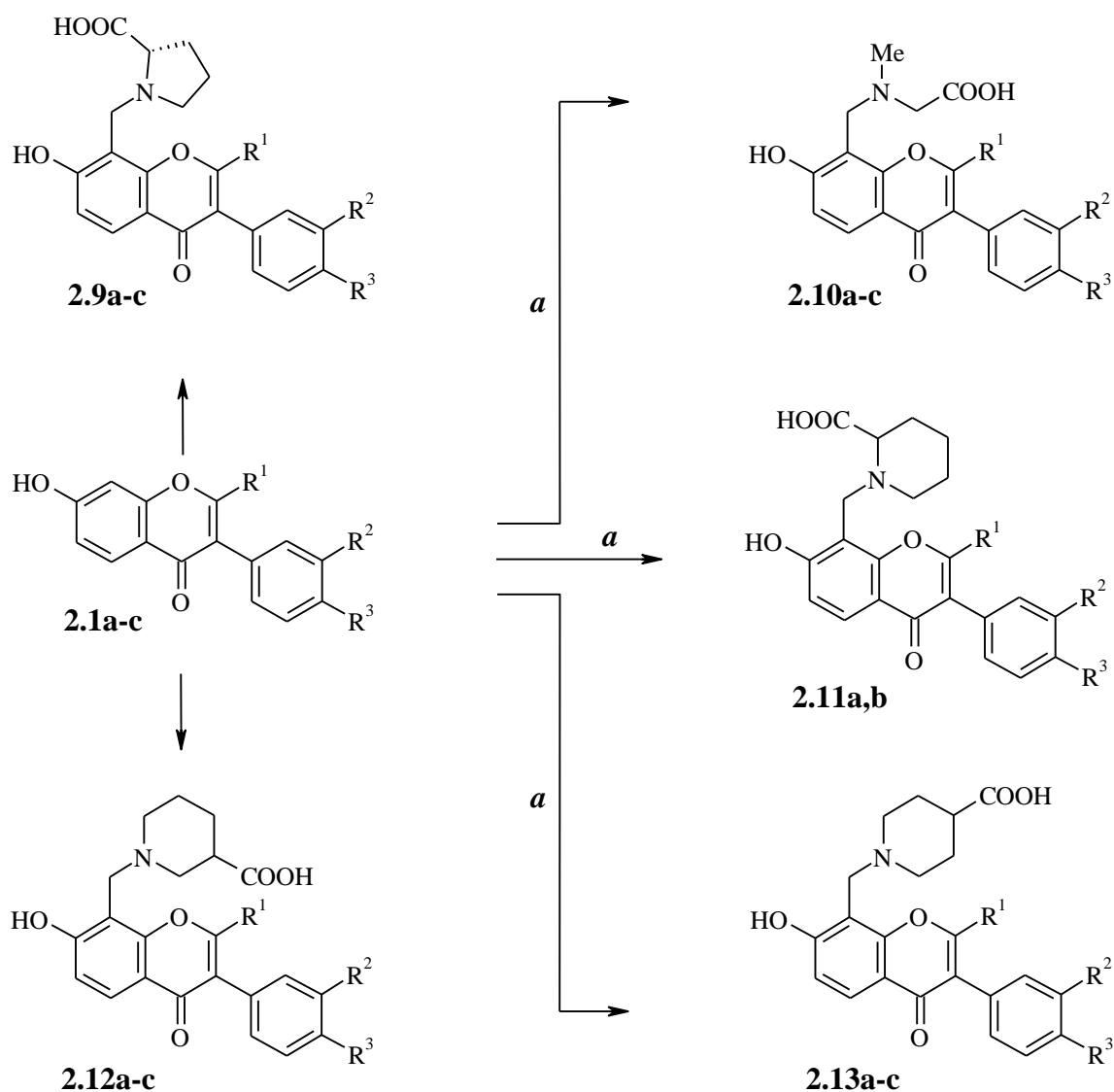
З цієї точки зору, реакція Манніха є методом, придатним для синтезу похідних природних амінокислот та їх міметиків зі збереженням асиметричних центрів. Однак, в залежності від структури вихідних речовин й

реагентів, визначальною умовою проведення амінометилування є рН середовища. Як відомо, для амінометилування фенолів за участю амінокислот використовувався каталіз як кислотами [263-265], так і основами [266-269]. Так, в умовах кислотного каталізу наряду з утворенням цільових моно *N*-заміщених амінокислот, були одержані й *N,N*-біс-похідні амінокислот [270-272]. При проведенні реакції Манніха в нейтральному чи лужному середовищі спостерігалось й утворення похідних 1,3-бензоксазину [273]. Амінометилування 3-формілхромонів за участю амінокислот супроводжувалось їх деформілюванням [274].

Так, нам було досліджено амінометилування природних ізофлавонів формонетину **2.1a**, 2-метилформонетину **2.1b**, кладрину **2.1c** в умовах реакції Манніха за участю амінокислот, які містять вторинний атом Нітрогену, – L-проліну, саркозину та піперидинкарбонових кислот.

Описаний раніше метод амінометилування 7-гідрокси-3-феноксихромонів та похідних 7-гідроксикумарину в водно-спиртовому середовищі [275-277] у випадку природних ізофлавонів та їх похідних виявився непридатним. Низька розчинність сполук **2.1a-c** і довготривале нагрівання реакційної суміші сприяло утворенню 8-етоксиметилпохідних ізофлавонів, як було описано в [275], що знижувало вихід і утруднювало очистку цільових амінокислотних похідних ізофлавонів.

Для синтезу основ Манніха, які містять амінокислотні залишки, нами запропонований метод амінометилування ізофлавонів в абсолютному етанолі з використанням параформу в присутності каталітичної кількості DMAP. В цих умовах протікає регіоселективне амінометилування 7-гідроксиізофлавонів з утворенням їх 8-амінометилпохідних з високим виходом.



a L-пролін, саркозин чи піперидинкарбонова кислота, $(\text{CH}_2\text{O})_n$, DMAP, EtOH

2.9a, 2.10a, 2.11a, 2.12a, 2.13a $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{OMe};$
2.9b, 2.10b, 2.11b, 2.12b, 2.13b $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{OMe};$
2.9c, 2.10c, 2.12c, 2.13c $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OMe}$

Структура сполук **2.9 – 2.13** підтверджена даними спектроскопії ЯМР. Так, в спектрах ЯМР ^1H цих похідних присутні сигнали протонів ізофлавонового і амінокислотного фрагментів. Сигнал протонів групи CH_2 -8 хромонового фрагменту похідних саркозину **2.10**, *N*-заміщених ніпекотинової кислоти **2.12** та ізоніпекотинової кислоти **2.13** спостерігається у вигляді двопротонного синглету в області 3.90 – 4.18 м.ч. В спектрах похідних L-проліну **2.9** і DL-піпеколінової кислоти **2.11** через близькість розміщення асиметричного центру піки протонів групи CH_2 -8 спостерігаються у вигляді

діастереотопної пари дублетів в області 4.00 – 4.18 м.ч. з КССВ 14.0 – 14.3 Гц.

Таким чином, в результаті дослідження амінометилування ізофлавонів за участю циклічних аміноспиртів – (*S*)-пролінолу, *транс*-4-гідрокси-*L*-проліну та 3-гідроксипіперидину нами запропоновано умови регіоспецифічного амінометилування ізофлавонів по положенню С-8 хромонового циклу.

Амінометилування 7-гідроксиізофлавонів аміноспиртами лінійної будови супроводжується утворенням 3-арил-9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-онів та/або основ Манніха із залишками циклічних амінів напівамінальної будови, які є рівноважними таутомерними формами. Співвідношення цих таутомерів залежить від полярності розчинника, електронних ефектів замісників в ізофлавоні й структури аміноспирту. За допомогою ЯМР досліджень підтверджено взаємне перетворення таутомерних форм.

Синтезовано ряд амінокислотних похідних формонетину, кладрину та їх аналогів, присутність основної й кислотної груп в яких розширює можливості вивчення їх біологічної активності. Запропонована нами методика амінометилування ізофлавонів, які володіють невисокою розчинністю, може бути використана для синтезу амінокислотних похідних інших природних сполук.

2.1.2. Синтез основ Манніха 7-гідроксиізофлавонів та 3-арил-7-гідроксикумаринів з фрагментами алкалоїдів

Надзвичайне різноманіття структур алкалоїдів та їх фізіологічної дії, від гіркот до знеболювальних та протипухлинних засобів, обумовлюють широке використання цих сполук в клінічній практиці та в якості моделей для створення нових ефективних препаратів. Велике число алкалоїдів відноситься до психоактивних речовин, які впливають на функціонування центральної нервової системи. Саме тому їх структурна модифікація, яка

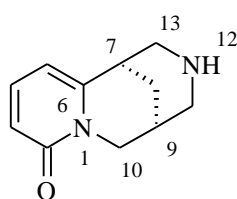
може посилити чи змінити фармакологічну дію і ослабити небажані побічні ефекти, є актуальним завданням сучасної органічної хімії [278, 279].

2.1.2.1. Алкалоїд цитизин в реакції амінометилування 7-гідроксиізофлавонів та 3-арил-7-гідроксикумаринів

Як відомо, нейронні нікотинові ацетилхолінові рецептори (nAChR) привертають увагу дослідників, оскільки приймають участь в складних мозкових процесах, таких як здатність до навчання, формування мотивацій, пам'яті, уваги, больової чутливості та ін. Наразі nAChR розглядаються як перспективні мішені для розробки нових препаратів для лікування дисфункцій нервової системи [280-283]. Так, селективні агоністи nAChR володіють високим потенціалом у якості терапевтичних агентів для різних груп захворювань центральної й периферичної нервової системи, таких як когнітивні розлади, хвороби Альцгеймера та Паркінсона, шизофренія, тривога, депресії, відвикання від паління та ін. [280].

Наряду з ацетилхоліном та ніотином, велика кількість лігандів nAChR була знайдена серед алкалоїдів. Так, модуляторами nAChR є анабазин, анабазеїн, ареколін, цитизин, епібатидин, лобелін та ін. [280, 281, 283].

Наш інтерес викликав хінолізидиновий алкалоїд цитизин, рослинними джерелами якого є ракітник (*Cytisus laburnum L.*) та термопсис ланцетолистий (*Thermopsis lanceolata R.Br.*) родини Бобових (*Fabaceae*). Він володіє вираженою дією на гангліонарну нервову систему та використовується в медицині в якості дихального аналептика та засобу для відвикання від паління [284-286].



ЦИТИЗИН

Цитизин, як відомо, є перспективною моделлю для одержання підтип-селективних лігандів nAChR. Цей алкалоїд володіє високою спорідненістю до багатьох підтипів nAChR, а особливо до $\alpha 4\beta 2$ й $\alpha 3$, але його низька ліпофільність утруднює проникність через гематоенцефалічний бар'єр [281, 283, 286-290]. З метою пошуку нових агоністів чи антагоністів nAChR за останній час було синтезовано й охарактеризовано ряд похідних цитизину, заміщених як по положенню N¹² [290-299], так і по інших положеннях [287, 288]. Як показано в результаті біологічних досліджень, введення замісника в положення N¹² приводить до деякого зниження ступеня спорідненості до nAChR, але дозволяє отримувати сполуки з вищою селективністю до центрального $\alpha 4\beta 2$ -підтипу, в порівнянні з $\alpha 3$ -підтипом рецепторів [286, 293].

Крім того, цитизин та його похідні виявляють спазмолітину, протизапальну, антидіабетичну, протівірусну, знеболювальну дію [298].

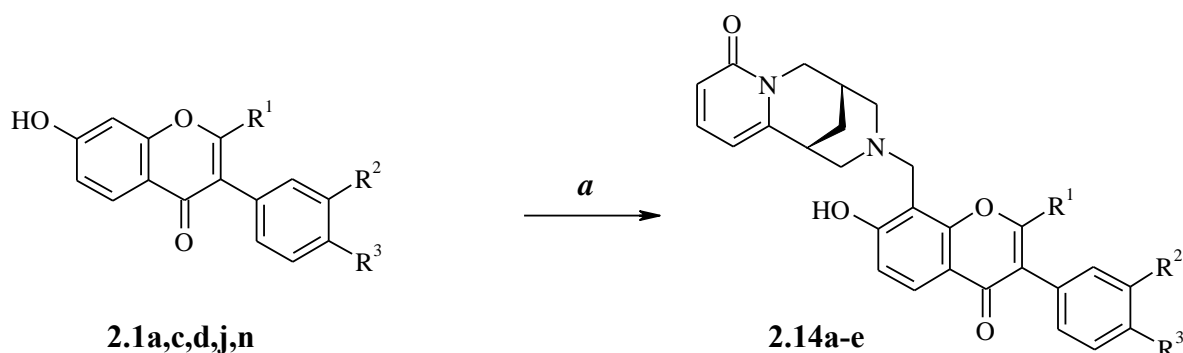
Синтез похідних цитизину в ряду флавоноїдів цікавий, на нашу думку, як поєднанням двох фармакофорних фрагментів в одній молекулі, так і підвищенням її ліпофільності, що може сприяти проникненню цих кон'югатів крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Крім того, наш інтерес до вивчення електрофільного заміщення в ряду флавоноїдів під дією цитизину обумовлений ще й тим фактом, що з коренів софори *Sophora tonkinensis* L. були вилучені гетарилметильні похідні цитизину - тонкіненсин А **1.2.100** і тонкіненсин В **1.2.101**. Ці основи Манніха птерокарпанів виявляють протиракову активність [131].

Враховуючи складність виділення цільових 8-цитизинілметилбензопіранонів у випадку введення в реакцію метилен-біс-цитизину [300, 301], ми вирішили дослідити можливість амінометилування природних ізофлавононів та їх аналогів, а також ізомерних їм 3-арилкумаринів з використанням цитизину і формаліну, так як наявність електронодонорних замісників в їх молекулах сприяє протіканню реакцій електрофільного заміщення.

Пошук найбільш оптимальних умов амінометилування в ряду природних флавоноїдів та їх аналогів з використанням цитизину, як амінного компоненту, полягав у підборі підходящого розчинника, а також каталізатора для проведення реакції.

Результати пошуку каталізатора при введенні цитизину в реакцію амінометилування природних ізофлавонів формонетину, 2-метилформонетину, кладрину та їх аналогів, а також ізомерних 3-арилкумаринів показали доречність застосування в цій якості DMAP. Найбільш підходящим розчинником у випадку похідних ізофлавонової виявився пропанол-2, а у випадку похідних кумарину – діоксан.



a цитизин, CH₂O, DMAP, пропанол-2

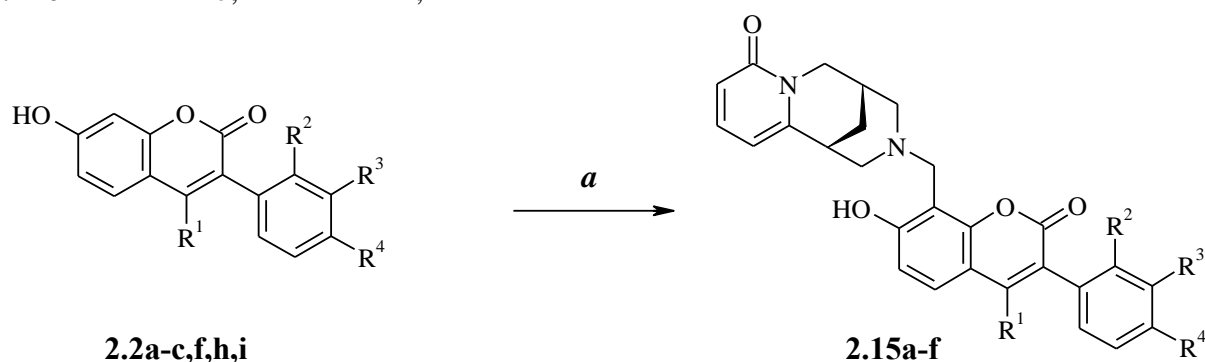
2.14a R¹ = R² = H, R³ = OMe;

2.14b R¹ = H, R² = R³ = OMe;

2.14c R¹ = Me, R² = R³ = H;

2.14d R¹ = Me, R² = R³ = OMe;

2.14e R¹ = CF₃, R² = H, R³ = OMe



a цитизин, CH₂O, DMAP, діоксан

2.15a R¹ = R² = R³ = R⁴ = H;

2.15b R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = OMe;

2.15c R¹ = R² = H, R³ = R⁴ = OMe;

2.15d R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = OMe;

2.15e R¹ = Me, R² = R³ = R⁴ = H;

2.15f R¹ = Me, R² = R³ = H, R⁴ = OMe

Так, при нагріванні 7-гідроксиізофлавонів **2.1a,c,d,j,n** чи 3-арил-7-гідроксикумаринів **2.2a-c,f,h,i** цитизину й формаліну в присутності каталітичної кількості DMAP амінометилування хромонового циклу протікає регіоселективно з утворенням 8-(N¹²-цитизиніл)метильних похідних **2.14** та **2.15**.

Як ми й очікували, 3-арильний замісник з електронодонорними метоксигрупами значно підвищує реакційну здатність хромонового ядра до електрофільної атаки. Взаємодія 7-гідроксиізофлавонів **2.1** та 3-арил-7-гідроксикумаринів **2.2** з цитизином та формаліном протікає на протязі 2 – 8 год, що свідчить про значну реакційну здатність 3-арилбензопіронів в реакції Манніха.

Будова синтезованих основ Манніха **2.14**, **2.15** підтверджена даними ЯМР спектроскопії. Так, в спектрах ЯМР ¹H цих похідних присутні сигнали протонів цитизинового фрагменту, бензопіронового ядра та 3-арильного залишку. Сигнали протонів CH₂-8 групи спостерігаються в області 3.88 – 4.20 м.ч у вигляді двох дублетів з КССВ 14.3 – 16.5 Гц, що свідчить про їх діастереотопність через наявність оптичних центрів в цитизиновому фрагменті.

Отже, нами запропоновані оптимальні умови амінометилування бензопіронового циклу ізофлавонів та 3-арилкумаринів за участю цитизину, що відкриває нові хімічні можливості модифікації цього алкалоїду, а також синтезу міметиків бензопіронових алкалоїдів.

2.1.2.2. Синтез основ Манніха 7-гідроксиізофлавонів за участю алкалоїду алоперину

При вивченні можливості використання хінолізидинових алкалоїдів в реакціях електрофільного заміщення в хромоновому циклі флавононоїдів наш інтерес викликав алоперин, який був вилучений як мінорний компонент

з насіння й листя *Sophora alopecuroides* L. [302-306] та може бути синтезований за запропонованими методиками [307-310].

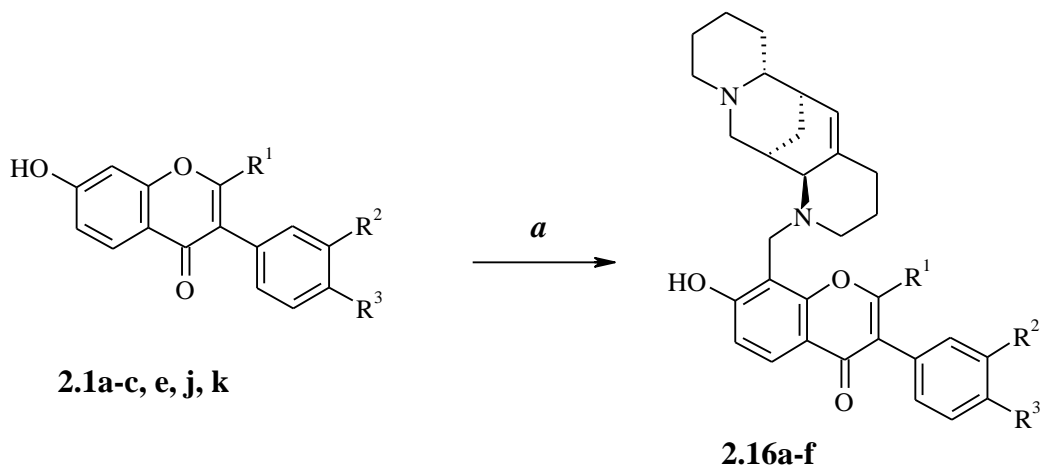
Як відомо, алоперин виявляє протизапальну й протиалергійну активність [311], що обумовлює терапевтичний ефект цього алкалоїду при лікуванні алергічного контактного дерматиту й екземи [312]. Крім того, алоперин є перспективним хемотерапевтичним агентом, так як виявляє значну антипроліферативну дію по відношенню до ракових клітин НСТ116, ініціює апоптоз і зупинку клітинного циклу [313]. Варто відзначити й противірусну активність алоперину, яку цей алкалоїд проявляє по відношенню до вірусу грипу А (IAV) [314]. Не менш актуальним, як з хімічної, так і з фармакологічної точки зору, є синтез похідних алоперину. Так, повідомлялось, що алкілювання алоперину по положенню N¹² приводить до п'ятикратного підвищення дії проти вірусу H1N1 грипу А [314].



З метою синтезу міметиків бензопіронових алкалоїдів нами була вивчена можливість поєднання хромонового циклу ізофлавонів з алоперином. Так як амінометилування є найбільш зручним шляхом введення нітрогеновмісних фрагментів в молекулу, наш інтерес викликало вивчення електрофільного заміщення в ряду ізофлавонів під дією алоперину.

Так, нами вивчені особливості взаємодії природних 7-гідроксиізофлавонів **2.1a-c, e** і їх 2-метил похідних **2j, k** з алкалоїдом алоперином в умовах реакції Манніха. Пошук підходящих умов проведення реакції показав доцільність застосування DMAP в якості каталізатора, як і при введенні в реакцію цитизину. Найкращі результати були отримані при

проведенні реакції Манніха в абсолютному етанолі з використанням параформу.



a алоперин, $(\text{CH}_2\text{O})_n$, DMAP, EtOH

2.16a $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{OMe}$;

2.16b $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{OMe}$;

2.16c $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OMe}$;

2.16d $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2\text{R}^3 = \text{OCH}_2\text{O}$;

2.16e $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OMe}$;

2.16f $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$

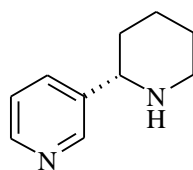
На основі спектрів ЯМР ^1H , синтезовані сполуки **2.16** були ідентифіковані як 8-амінометильні похідні. Так КССВ протонів Н-5 й Н-6 хромонового фрагменту складала 8–9 Гц, що підтверджує їх структуру. Наявність об'ємних замісників біля атома N-12 алоперину обумовлює утруднене обертання навколо зв'язку N(12)-CH₂(8), тому сполуки **2.16** є сумішами ротамерів, в зв'язку з чим піки сигналів алоперинового фрагменту є мультиплетами, для яких неможливо встановити тонку структуру.

Так, нами вперше показана можливість використання алкалоїду алоперину як аміної компоненти в реакції Манніха. Запропоновано умови амінометилування бензопіронового циклу за участю алоперину. Синтезовано ряд заміщених 8-(N¹²-алопериніл)метильних похідних ізофлавонів.

2.1.2.3. Алкалоїд анабазин в реакції амінометилування 7-гідроксиізофлавонів

Алкалоїд анабазин (3-(2-піперидил)піридин), вилучений в 1929 році А. П. Ореховим з середньоазійської рослини їжачника безлистого *Anabasis aphylla* [315, 316], завдяки подібності хімічної структури, виявляє й подібні з нікотином фармакологічні властивості [315-317].

Так, відомо про нейротропну дію анабазину та його похідних. Ці сполуки є інгібіторами холінестерази [318-321], а також агоністами nAChR [322-326]. Крім того, *N*-алкільні похідні анабазину є ефективними й селективними лігандами рецепторів дофаміну D3 [327]. У зв'язку з високою токсичністю, застосування анабазину в практичній медицині й сільському господарстві, як інсектициду, наразі обмежене [328]. Разом з тим введення в молекулу *N*-алкільних або *N*-ацильних груп обумовлює зниження токсичності [329]. Власне це й стимулює інтерес до розробки нових синтетичних підходів до модифікації анабазину. Варто зазначити, що відомі похідні анабазину синтезовані з використанням обмеженого числа методів, зазвичай це алкілювання чи ацилювання атома Нітрогену піперидинового циклу [318, 319, 327, 329, 330].

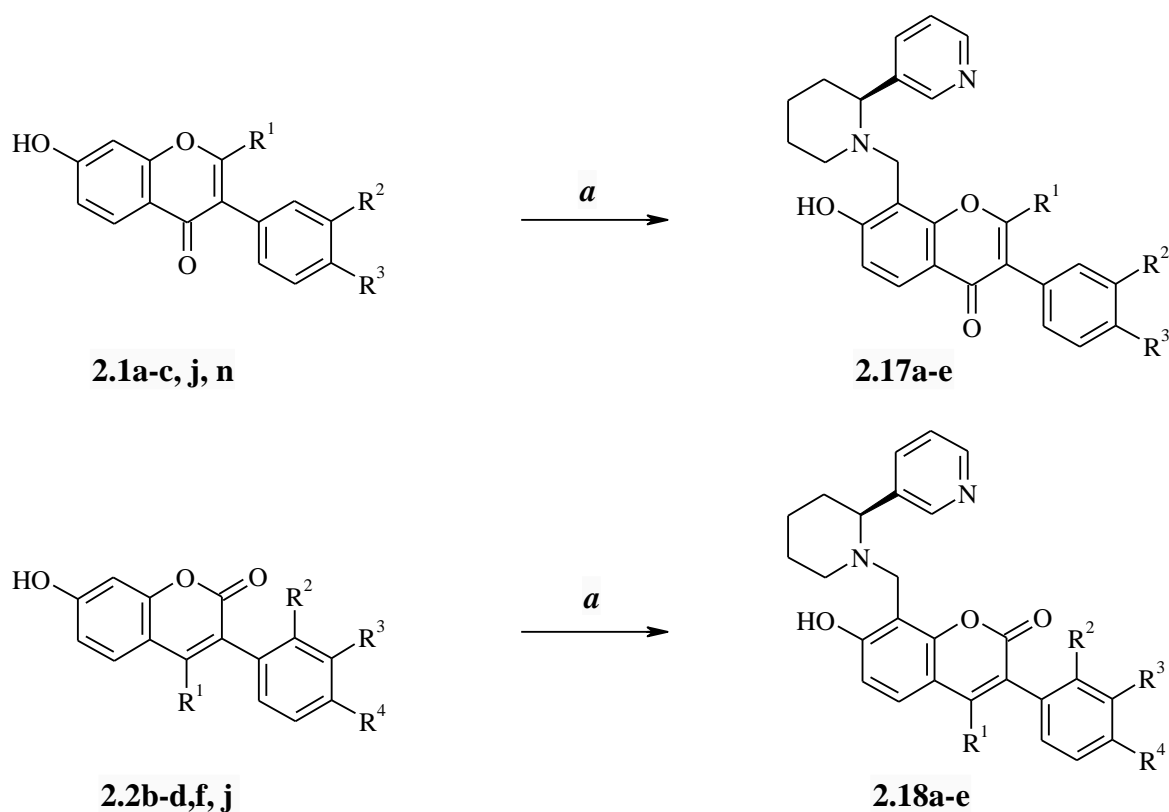


анабазин

Наявність в молекулі анабазину вторинної амінофункції викликає інтерес до вивчення можливості його використання як амінного компоненту в реакції амінометилування фенольних сполук. Актуальність одержання амінометильних похідних флавоноїдів з фрагментом анабазину обумовлена ще й тим фактом, що з коренів *Alangium chinense* були виділені нові алкалоїди – похідні *N*-гідроксибензиланабазину. Крім того, було показано,

що (2*S*)-*N*-гідроксибензиланабазин пригнічує розвиток запальних процесів периферійної нервової системи [331].

Для синтезу кон'югатів, які містять фрагменти анабазину й ізофлавоону чи 3-арилкумарину, нами вивчена їх взаємодія в умовах реакції Манніха. Як відомо, на протікання реакції Манніха впливають як умови її проведення, так і особливості структури субстрату й аміну, які обумовлюють їх реакційну здатність [332].



a анабазин, (CH₂O)_n, DMAP, EtOH

2.17a R¹ = R² = H, R³ = OMe;

2.17b R¹ = Me, R² = H, R³ = OMe;

2.17c R¹ = H, R² = R³ = OMe;

2.17d R¹ = Me, R² = R³ = OMe;

2.17e R¹ = R² = H, R³ = Cl;

2.18a R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = OMe

2.18b R¹ = R² = H, R³ = R⁴ = OMe;

2.18c R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = Cl;

2.18d R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = OMe;

2.18e R¹ = Me, R² = H, R³ = R⁴ = OMe

Як виявилось, найбільш підходящим розчинником для прямого амінометилування з використанням анабазину виявився абсолютний етанол. Як і у випадку введення в реакцію Манніха алкалоїдів цитизину й алоперину, результати пошуку каталізатора показали доречність застосування в цій

якості ДМАР. Формальдегід, який є обов'язковим компонентом реакції, був використаний нами у вигляді параформу.

Варто зазначити, що амінометилування 7-гідроксиізофлавонів **2.1** та 3-арил-7-гідроксикумаринів **2.2** за участю анабазину вимагає більш тривалого нагрівання, ніж у випадках введення в реакцію Манніха цитизину й алоперину. Протікання реакції на протязі 20 – 25 годин, на нашу думку, може бути обумовлене нижчою реакційною здатністю анабазину при генеруванні електрофілу. Крім того, в даному випадку не варто й виключати можливий вплив стеричних утруднень на взаємодію піперидинового атома Нітрогену.

В запропонованих нами умовах реакція амінометилування за участю анабазину протікає регіоселективно по положенню С-8 бензопіронового циклу. На основі спектрів ЯМР ^1H , синтезовані сполуки **2.17**, **2.18** були ідентифіковані як 8-амінометильні похідні. Так, КССВ протонів Н-5 і Н-6 бензопіронового фрагменту складала 8 – 9 Гц, що підтверджує їх структуру.

Таким чином, нами вперше показано можливість використання анабазину для амінометилування фенольних сполук в умовах реакції Манніха. Синтезовано ряд сполук, в яких бензопіронове ядро поєднане з фрагментом анабазину метиленовим лінкером.

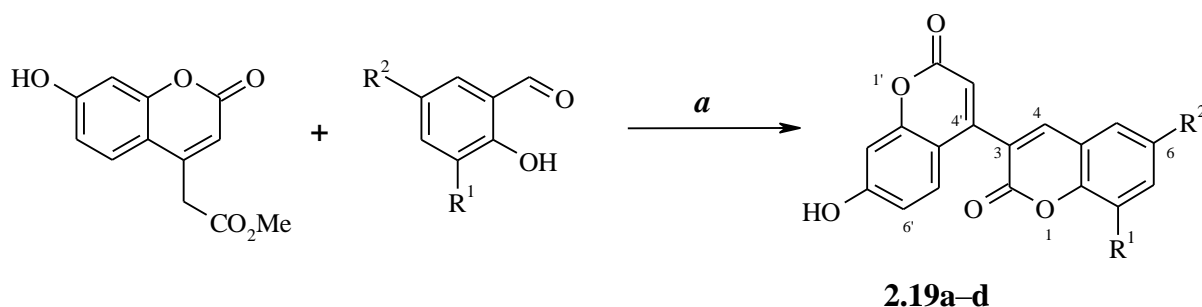
2.1.3. Синтез амінометильних похідних 7'-гідрокси-3',4'-біс-кумаринів

У рослинному світі широко розповсюджені біс-бензопірони, в яких кумаринові фрагменти з'єднані між собою С–С' або ефірним С–О–С' зв'язками [333]. Природні біс-кумарини в багатьох випадках мають симетричну структуру, як наприклад, заміщені 3,3'-біс-кумарин (з *Toddalia asiatica*) [334], 4,4'-біс-кумарин (з *Impatiens balsamina*) [335] чи 8,8'-біс-кумарини – мікотоксини котанін й дезметилкотанін (з *Aspergillus glaucus*) [336]. Крім того відомо й про виділення з природних джерел 3,8'-біс-кумаринів [337, 338].

Варто зазначити, що серед синтетичних похідних біс-кумаринів виявлені інгібітори HIV-1 IN [339] та сполуки з антиоксидантною активністю [340].

Виходячи з цього, нашою метою був синтез 3,4'-біс-кумаринів, регіоізомерів природних 3,3'-біс-кумаринів або 4,4'-біс-кумаринів, та введення в їх молекули нітрогеновмісних фрагментів. Хоча про вилучення з природних джерел заміщених 3,4'-біс-кумаринів невідомо, їх синтез привертає увагу дослідників. Відомі різні підходи до одержання 3,4'-біс-кумаринів. Описана взаємодія 4-гідроксикумарину із заміщеними кислотами Мельдрума [341], а також конденсація кумарин-4-іл-оцтових кислот чи їх естерів із заміщеними саліциловими альдегідами [342, 343].

Для одержання гідроксипохідних 3,4'-біс-кумарину **2.19a-d** ми використали останній підхід, який, на нашу думку, є більш зручним.



a DBU, діоксан

2.19a $R^1 = R^2 = H$;

2.19b $R^1 = H, R^2 = Cl$;

2.19c $R^1 = H, R^2 = Br$;

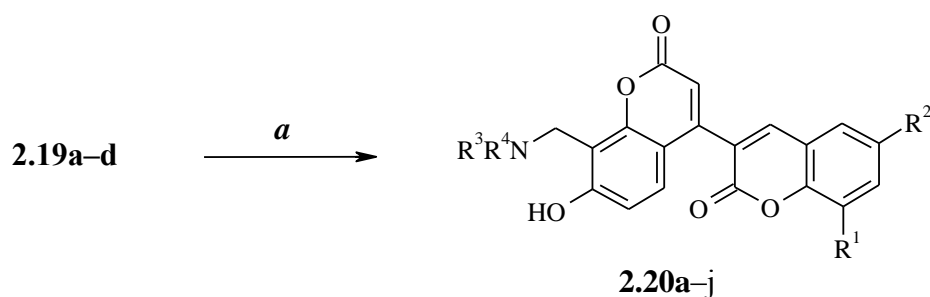
2.19d $R^1 = OMe, R^2 = H$

Враховуючи незначну активність метиленової групи метилового естеру (7-гідроксикумарин-4-іл)оцтової кислоти в реакції конденсації з альдегідами, доцільним був підбір каталізатора, який сприяв би активації метиленової групи, й розчинника для проведення реакції. Так, як основи нами були досліджені поташ, ацетат калію, піперидин й третинні аміни (триетиламін, 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), *N*-метилморфолін), а в якості розчинника використані етанол, діоксан й ДМФА. В результаті варіювання розчинника й каталізатора ми прийшли до висновку, що найбільш

підходящим розчинником для синтезу 3,4'-біс-кумаринів **2.19a–c** є діоксан, а каталізатором – DBU. Варто зазначити, що при введенні в реакцію 3-метоксисаліцилового альдегіду для завершення реакції необхідним було тривале кип'ятіння реакційної суміші, яке супроводжувалось її осмоленням. В даному випадку використання ДМФА як розчинника привело до скорочення часу протікання реакції синтезу кумарину **2.19d**.

З огляду на те, що серед бензопіронових алкалоїдів нітрогеновмісні похідні кумарину складають багато чисельну групу, цікаво було дослідити особливості амінометилування синтезованих 3,4'-біс-кумаринів. Слід зауважити, що введення амінометильної групи в молекули заміщених 7'-гідрокси-3,4'-біс-кумаринів **2.19** підвищить їх розчинність і тим самим розширить можливості вивчення їх фізіологічної дії.

Враховуючи будову синтезованих сполук **2.19a–d**, найбільш підходящим, на нашу думку, методом для одержання їх амінометильних похідних є використання аміналів вторинних амінів. Як виявилось, електрофільне заміщення під дією аміналів протікає виключно у положення 8' 7'-гідрокси-3,4'-біс-кумаринів. Пошук розчинника для реакції Манніха показав доцільність використання з цією метою діоксану. Так, в результаті взаємодії заміщених 7'-гідрокси-3,4'-біс-кумаринів з аміналями нами синтезовані основи Манніха **2.20a–j** з виходами 48–82%.



a $\text{CH}_2(\text{NR}^3\text{R}^4)_2$, діоксан

2.20a $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Bu}$;

2.20b $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Bu}$;

2.20c $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Br}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Bu}$;

2.20d $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Pr}$;

2.20e $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = i\text{-Bu}$;

2.20f $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = i\text{-Bu}$;

2.20g $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = (\text{CH}_2)_2\text{OMe}$;

2.20h $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = (\text{CH}_2)_2\text{OMe}$;

2.20i $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{Ph}$;

2.20j $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{Ph}$;

Спектральні дані підтверджують протікання амінометилування в положення 8', про що свідчать зміни спин-спінових взаємодій в спектрах ЯМР ^1H : на відміну від вихідних сполук, у похідних **2.20a–j** відсутній сигнал протону Н-8', а сигнали протонів Н-6' і Н-5' спостерігаються у вигляді дублету з КССВ 8.7–9.0 Гц.

Так, нами показано, що простим та ефективним способом одержання заміщених 7'-гідрокси-3,4'-біс-кумаринів є конденсація Кневенагеля заміщених саліцилових альдегідів з метиловим естером 7-гідроксикумарин-4-іл-оцтової кислоти в діоксані в присутності DBU. Встановлено, що амінометилування 7'-гідрокси-3,4'-біс-кумаринів протікає під дією аміналів з утворенням 8'-амінометильних похідних.

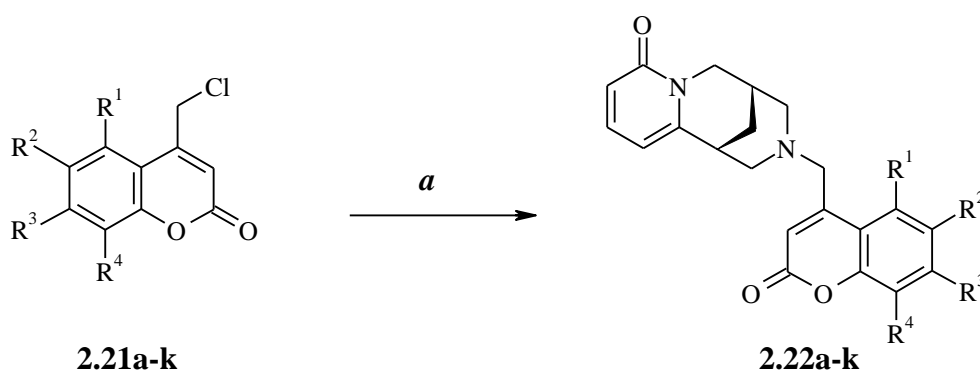
2.2. Синтез амінометильних похідних бензопіронів шляхом алкілування амінів

Крім реакції Манніха, зручним методом амінометилування похідних бензопірону є взаємодія амінів з алкілюючими реагентами, а саме реакції обміну галогенів в галогенометильних похідних [344-349]. Варто зауважити, що реакція обміну галогену практично виключає можливість синтезу похідних хромону, що містять гідроксигрупи в *пара*- та *орто*-положеннях до амінометильної групи, оскільки наявність вільної гідроксильної та галогенометильної груп призводить до нестійкості таких сполук. [233].

Так, в якості алкілюючих агентів для одержання міметиків бензопіронових алкалоїдів ми обрали заміщені 4-хлорометилкумарини, найбільш зручним методом синтезу яких є взаємодія фенолів з 4-хлороацетооцтовим естером в H_2SO_4 [350-356]. Враховуючи літературні дані, вихідні 4-хлорометилкумарини **2.21a-k** були отримані нами в умовах реакції Пехмана.

Наш інтерес викликало дослідження можливості алкілування алкалоїду цитизину 4-хлорометилкумаринами. Враховуючи, що 4-хлорометилкумарини

нестабільні до дії лугів [357], нашим завданням був пошук оптимальних умов проведення реакції алкілування. Так як атом N¹² цитизину володіє низькою нуклеофільністю в даній реакції, його алкілування заміщеними 4-хлорометилкумаринами протікає виключно в присутності основ. Для синтезу 4-(N¹²-цитизилметил)кумаринів **2.22a-k** в якості основ ми використовували карбонат Калію та третинні аміни (триетиламін, *N*-метилморфолін, DBU, дізопропілетиламін). Як виявилось, використання карбонату Калію не дає бажаного результату як при проведенні реакції в спирті, так і в ацетонітрилі. У випадку застосування триетиламіну чи *N*-метилморфоліну основними продуктами взаємодії були четвертинні біс-алкільні похідні по атому N¹² цитизину, а також четвертинні алкільні похідні амінів. Основним напрямком реакції при використанні більш сильної основи DBU була (за даними ТШХ) рециклізація 4-хлорометилкумаринів в похідні 3-бензофурилоцтової кислоти.



a цитизин, (*i*Pr)₂EtN, EtOH

2.21a, 2.22a R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = Me;

2.21b, 2.22b R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Me;

2.21c, 2.22c R¹ = R² = H, R³ = OH, R⁴ = Me;

2.21d, 2.22d R¹ = R² = H, R³ = R⁴ = Me;

2.21e, 2.22e R¹ = R⁴ = H, R² = Cl, R³ = Me;

2.21f, 2.22f R¹ = R⁴ = H, R² = OH, R³ = Me;

2.21g, 2.22g R¹ = R³ = Me, R² = R⁴ = H;

2.21h, 2.22h R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = Me;

2.21i, 2.22i R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Et;

2.21j, 2.22j R¹ = R⁴ = H, R²R³ = (CH₂)₃;

2.21k, 2.22k R¹ = R⁴ = H, R² = R³ = Me

Найбільш оптимальним виявилось використання (*i*Pr)₂EtN (основи Хьюніга) в етанолі. В даних умовах алкілування цитизину 4-хлорометилкумаринами **2.21a-k** протікає при нагріванні протягом 5 – 10 год. Так, нами були синтезовані 4-(N¹²-цитизилметил)кумарини **2.22a-k** з

високим виходом. Варто зазначити, що запропоновані нами умови алкілювання дали можливість селективно провести реакцію по атому N¹² цитизину й у випадку введення в реакцію гідроксипохідних 4-хлорометилкумаринів **2.21c, f** виключивши алкілювання гідроксильних груп, та отримати феноли **2.22c, f**.

Таким чином, нами розроблені оптимальні умови алкілювання вторинних амінів та цитизину з використанням 4-хлорометилкумаринів, що відкриває нові можливості для кон'югації кумаринового ядра з нітрогеновмісними фрагментами.

2.3. Відновлювальне амінування як метод одержання міметиків флавоалкалоїдів

Однією з відомих стратегій введення заміщеної аміноалкільної групи в молекули органічних сполук є відновлювальне амінування карбонільної групи. Ключовою особливістю протікання реакції є утворення проміжного іміну (основи Шиффа), подальше відновлення якого приводить до утворення алкілованого аміну. Надзвичайно важливу роль при цьому відіграє вибір відновника, оскільки він повинен селективно реагувати з основою Шиффа в присутності альдегіду чи кетону. Як відомо, найбільш підходящими відновниками, які швидко реагують з іміном і не реагують (або повільно реагують) з альдегідом чи кетоном, зарекомендували себе ціаноборогідрид Натрію Na[BH₃CN] [358, 359], борогідрид Натрію NaBH₄ [360] та триацетоксиборогідрид Натрію Na[BH(OAc)₃] [360, 361].

При відновлювальному амінуванні 3-формілхромону за участю Na[BH(OAc)₃], NaBH₄ чи Na[BH₃CN] та амінів одержані 3-амінометильні похідні хромонів [362-365]. Крім того, відомо й про синтез похідних 2-[N-(арилметил)амінометил]хромону взаємодією 2-формілхромону з заміщеними бензилами та Na[BH₃CN] [366].

Відомо про синтез 8-амінометильних похідних 7-гідроксихромонів шляхом відновлювального амінування 8-формілхромонів під дією амінів та NaBH_4 після попереднього захисту гідроксигрупи ацилюванням *m*-метоксибензоїл хлоридом з наступним дезилуванням під дією трифлуорооцтової кислоти [367, 368].

Наш інтерес викликав синтез амінометильних похідних флавоноїдів по кільцю В. Як відомо, зв'язування нітрогеновмісного фрагменту з кумариновим ядром через фенільне кільце є перспективним шляхом одержання біологічно активних сполук. Так, серед 4'-амінометильних похідних 3-арилкумаринів знайдено ряд інгібіторів ацетилхолінестерази (AChE), які, сповільнюючи активність ферменту AChE і тим самим підвищуючи рівень нейромедіатора ацетилхоліну, є перспективними агентами в фармакотерапії хвороби Альцгеймера [369-373].

Разом з тим, 3'- та 4'-амінометильні похідні ізофлавонів також продемонстрували високу селективність інгібування AChE, не інгібуючи при цьому BChE (бутирилхолінестеразу) [374]. Основи Манніха ізофлавонів, які містять амінометильні фрагменти як по кільцю А, так і по В, інгібують проліферацію клітин лінії MDA-MB-231 аденокарциноми молочної залози та SHEP нейробластоми [228].

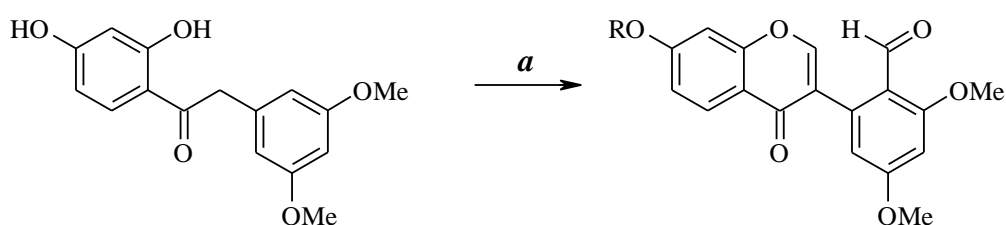
Варто зазначити, що широкі перспективи в хімічному дизайні препаратів для симптоматичного лікування хвороби Альцгеймера похідних флавоноїдів обумовлені не лише високою AChE-інгібуючою здатністю їх представників, а й антиоксидантною активністю та низькою токсичністю цих сполук [375, 376]. Так як структура ізофлавоону є перспективним скаффолдом для розробки нових інгібіторів AChE, нашою метою було його амінометилування по кільцю В.

Нашу увагу привернув природний 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлавоон, вилучений з *Astragalus peregrinus* родини Fabaceae [377]. Як було показано, цей ізофлавоон виявляє цитотоксичність по відношенню до клітин U251 пухлин мозку [377], а також є агоністом PPAR α і γ (Peroxisome Proliferator-

Activated Receptor), які відіграють істотну роль у регуляції клітинного диференціювання, ліпідного обміну, запальних та нейродегенеративних процесів, гомеостазу глюкози [378-380]. Крім того, модуляція 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлавоном нейромедіаторних рецепторів GABA_A (γ-аміномасляної кислоти) [381] також відкриває перспективи пошуку серед його похідних засобів для лікування розладів психіки та центральної нервової системи.

Враховуючи вищесказане, хімічний дизайн нових інгібіторів AChE, а також лігандів PPAR та GABA_A рецепторів на основі ізофлавоноїдів, які б не виявляли небажаних і потенційно небезпечних побічних ефектів є актуальною та перспективною задачею.

Так, в взаємодію резорцину з 3,5-диметоксифенілацетонітрилом в етераті трифлуориду Бору Et₂O·BF₃ нами було отримано 1-(2,4-дигідрокси-феніл)-2-(3,5-диметоксифеніл)етанон, формілювання та наступна гетероциклізація якого були проведені в умовах реакції Вільсмерса. Дія на вихідний 2-гідроксидезоксибензоїн комплексу ДМФА з хлорокисом Фосфору POCl₃ в присутності Et₂O·BF₃ дала змогу отримати 7-гідрокси-3',5'-диметокси-2'-формілізофлавоон **2.23a**. Варто зазначити, що формілювання кільця В цільового ізофлавоону при нетривалому витримуванні вихідного кетону з надлишком реактиву Вільсмерса є виключенням із відомого методу синтезу 2-незаміщених ізофлавонів [382, 383].



2.23a (R = H)

2.23b (R = Ac)

2.23c (R = Me)

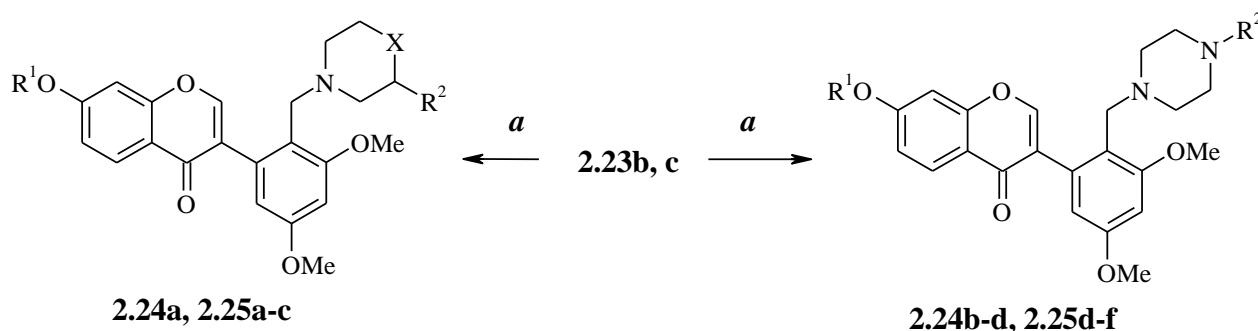
a POCl₃, DMF, Et₂O·BF₃; *b* Ac₂O, AcONa; *c* Me₂SO₄, DMF, K₂CO₃

Структура ізофлавону **2.23a** підтверджена даними спектроскопії ЯМР. Так, в спектрі ЯМР ^1H відсутній сигнал протону Н-2'. Сигнали протонів Н-4' та Н-6' спостерігаються у вигляді двох дублетів з константою 2.4 Гц.

Синтез 2'-амінометильних похідних 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлавону шляхом відновлювального амінування 2'-формільної групи вимагав попереднього захисту 7-гідроксигрупи. З цією метою нами було проведено ацилювання 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлавону **2.23a** під дією оцтового ангідриду в присутності АсОК, в результаті був отриманий 7-ацетокси-3',5'-диметокси-2'-формілізофлавіон **2.23b**.

Крім того, був синтезований 7-метокси-3',5'-диметокси-2'-формілізофлавіон **2.253c** алкілюванням 7-гідрокси-3',5'-диметокси-2'-формілізофлавіону **2.23a** диметилсульфатом в присутності поташу.

Для синтезу 2'-амінометильних похідних 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлавону **2.23a** нами був використаний $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$, який відомий як м'який та селективний реагент [360, 384], ефективний у реакціях відновлювального амінування за участю неактивних ароматичних амінів [361].



a вторинний амін, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$

2.24a $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$;

2.25a $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$;

2.25b $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{OH}$, $\text{X} = \text{CH}_2$;

2.25c $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{CHMe}$;

2.24b $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$;

2.24c $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$;

2.24d $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2\text{O})\text{-3,4}$;

2.25d $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$;

2.25e $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$;

2.24f $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2\text{O})\text{-3,4}$;

Відновлення основи Шиффа, яка утворюється *in situ* з 7-ацетокси-3',5'-диметокси-2'-формілізофлаону **2.23b** й вторинного аміну в присутності каталітичної кількості АсОН, протікає під дією $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$ при кімнатній температурі на протязі 20 – 24 год.

Так, в результаті відновлювального амінування альдегідної групи сполуки **2.23b** нами отримані 2'-амінометильні похідні 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлаону **2.24**, структура яких підтверджена даними спектроскопії ЯМР. В спектрах ЯМР ^1H сполук **2.24** спостерігаються сигнали як ізофлавонового фрагменту, так і метиленової групи та залишку вторинного аміну.

Крім того, 7-метокси-3',5'-диметокси-2'-формілізофлаон **2.23c** також був введений в реакцію відновлювального амінування під дією $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$ за участю морфоліну, 4-метилпіперидину, 3-гідроксипіперидину й *N*-заміщених піперазинів. Як і у випадку 7-ацетокси-3',5'-диметокси-2'-формілізофлаону **2.23b**, взаємодія протікає в дихлороетані з додаванням каталітичної кількості оцтової кислоти.

На основі спектрів ЯМР ^1H синтезовані сполуки **2.25** були ідентифіковані як 2'-амінометильні похідні 7-метокси-3',5'-диметоксиізофлаону **2.23c**.

Отже, нами вперше показана можливість введення заміщеної амінометильної групи в кільце В ізофлаону шляхом відновлювального амінування. Адаптація відомих методик відновлювального амінування дозволила отримати ряд нових 2'-амінометильних похідних природного 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлаону та його метоксильованого аналога.

2.4. Кон'югація метиленовим лінкером 7-гідроксиізофлавонів та 3-арил-7-гідроксикумаринів з нітрогеновмісними гетероциклами

Кон'югація гетероцикл-флавоноїд має цінність не лише для синтетичної органічної хімії, але й є для розроблення підходів до синтезу

бібліотек біологічно активних сполук та для раціонального дизайну хемотерапевтичних агентів.

Варто зауважити, що класичний метод алкілювання гетероароматичних нітрогеновмісних сполук, який полягає у їх взаємодії з алкіл- чи бензилгалогенідами в присутності основних агентів, є непридатним для одержання кон'югатів гетероцикл-флавоноїд. Цей факт обумовлений тим, що висока реакційна здатність фенолів та їх етерів робить практично неможливим їх хлорометилування, а наявність гідрокси та метоксигруп є візитівкою природних флавоноїдів.

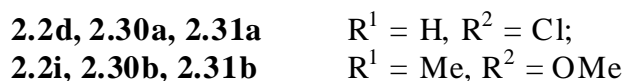
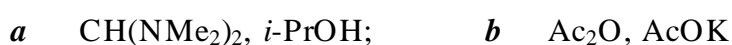
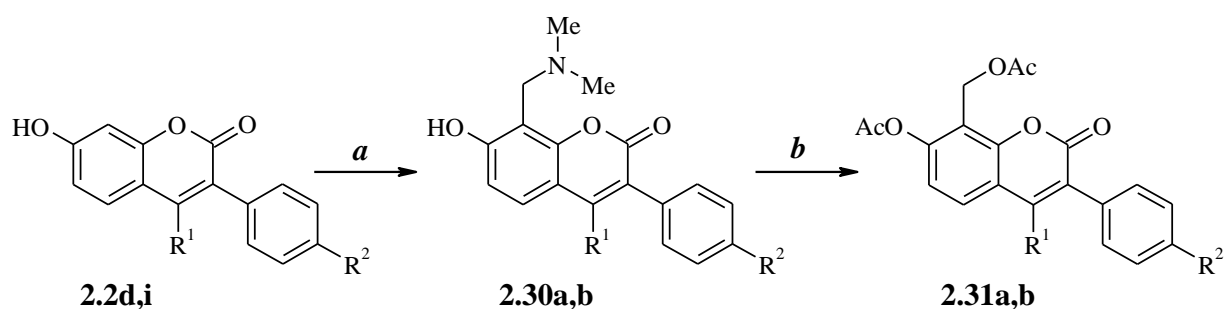
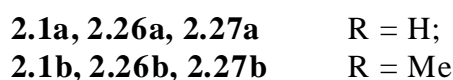
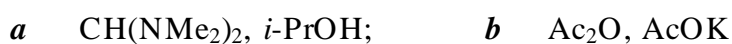
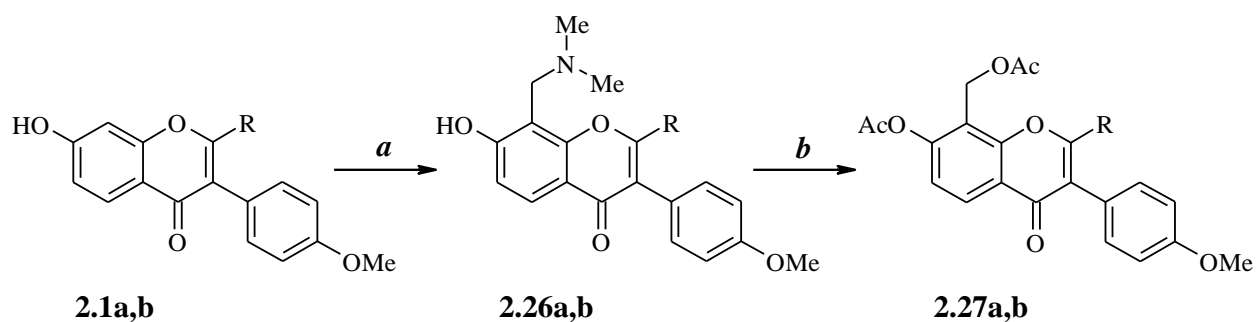
Хоча *N*- та *C*-алкілювання різних гетероароматичних сполук є детально вивченим, розроблені зручні препаративні методики бензилювання багатьох гетероциклів, однак в літературі відсутні приклади застосування цієї реакції для поєднання нітрогеновмісного та флавоноїдного фрагментів метиленовим лінкером.

Виходячи з цього, наш інтерес викликало вивчення можливості використання 8-гідрокси- й 8-метоксиметильних похідних ізофлавонів й 3-арилкумаринів для кон'югації гетероцикл-флавоноїд. Такий вибір стратегії дослідження певною мірою був обумовлений тим відомим фактом, що саліциловому спирту та його метокси й ацетокси похідним притаманна здатність до взаємодії з нуклеофілами, при цьому, реакція включає генерування *in situ ortho*-хінон метидів, електрофільна природа та здатність до ароматизації яких робить можливим протікання алкілювання [385]. Варто зазначити, що нами було показано здатність 8-метоксиметил- та 8-гідроксиметилізофлавонів до генерування *in situ ortho*-хінон метидів та можливість їх застосування як прекурсорів гетеродієнів в реакції Дільса-Альдера.

Так, зручним варіантом синтезу гідроксиметильних й алкоксиметильних похідних ізофлавонів та кумаринів, на наш погляд, може бути введення в їх молекули функціональної групи, яка може бути трансформована в гідроксиметильну або алкоксиметильну, оскільки пряме

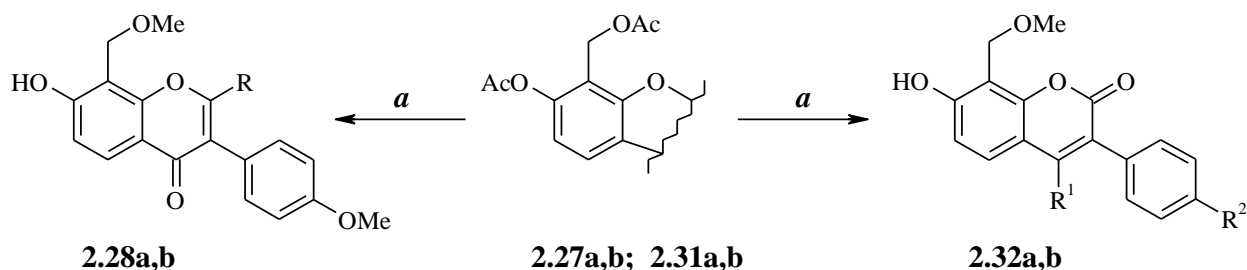
введення цільових замісників є проблематичним. Як відомо, у випадку простих фенолів для синтезу їх алкоксиметильних та гідроксиметильних похідних були використані четвертинні амонієві солі основ Манніха [386-388].

Для введення гідроксиметильних й алкоксиметильних груп в молекули 7-гідроксиізофлавонів **2.1** та 3-арил-7-гідроксикумаринів **2.2** в якості вихідних сполук нами використані їх 7-ацетокси-8-ацетоксиметильні похідні **2.27** та **2.31**, які були отримані з відповідних основ Манніха. Амінометилування формонетину **2.1a**, 2-метилформонетину **2.1a** та 3-арил-7-гідроксикумаринів **2.2d,i** проведено під дією біс-диметиламінометану з використанням пропанолу-2 як розчинника.



Варто зазначити, що при короткотривалому нагріванні основ Манніха **2.26** та **2.30** з оцтовим ангідридом в присутності ацетату калію діацетати **2.27** та **2.31** були отримані з практично кількісним виходом.

Будова діацетоксипохідних ізофлавонів й кумаринів **2.27** та **2.31** була підтверджена за допомогою спектроскопії ЯМР ^1H . Так, в спектрах спостерігається зникнення спільного шестипротонного синглету метильних груп диметиламінометильного фрагменту похідних (2.43 – 2.46 м.ч.) та поява двох трьохпротонних синглетів ацетильних залишків у більш сильному полі, в порівнянні з амінометильними похідними ізофлавонів та кумаринів (2.05 – 2.14, 2.21 – 2.40 м.ч.).



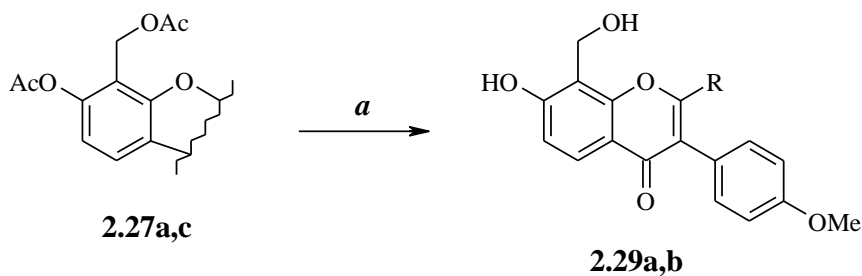
a H_2SO_4 , MeOH

2.28a R = H;
2.28b R = Me

2.32a R¹ = H, R² = Cl;
2.32b R¹ = Me, R² = OMe

Дезацильовання діацетатів **2.27** та **2.31** у метанолі в присутності сульфатної кислоти приводило до утворення 7-гідрокси-8-метоксиметилізофлавонів **2.28** чи 3-арил-7-гідрокси-8-метоксиметилкумаринів **2.32**.

Підтвердженням структури синтезованих метоксиметильних похідних слугували дані ЯМР ^1H та ^{13}C спектроскопії. В спектрах ЯМР ^1H похідних **2.28** та **2.32** спостерігаються характерні синглети – трьохпротонний метильної групи та двохпротонний метиленової групи при 3.24 – 3.43 м.ч і 4.43 – 4.59 м.ч відповідно.



a H_2SO_4 , діоксан, H_2O

2.29a R = H;

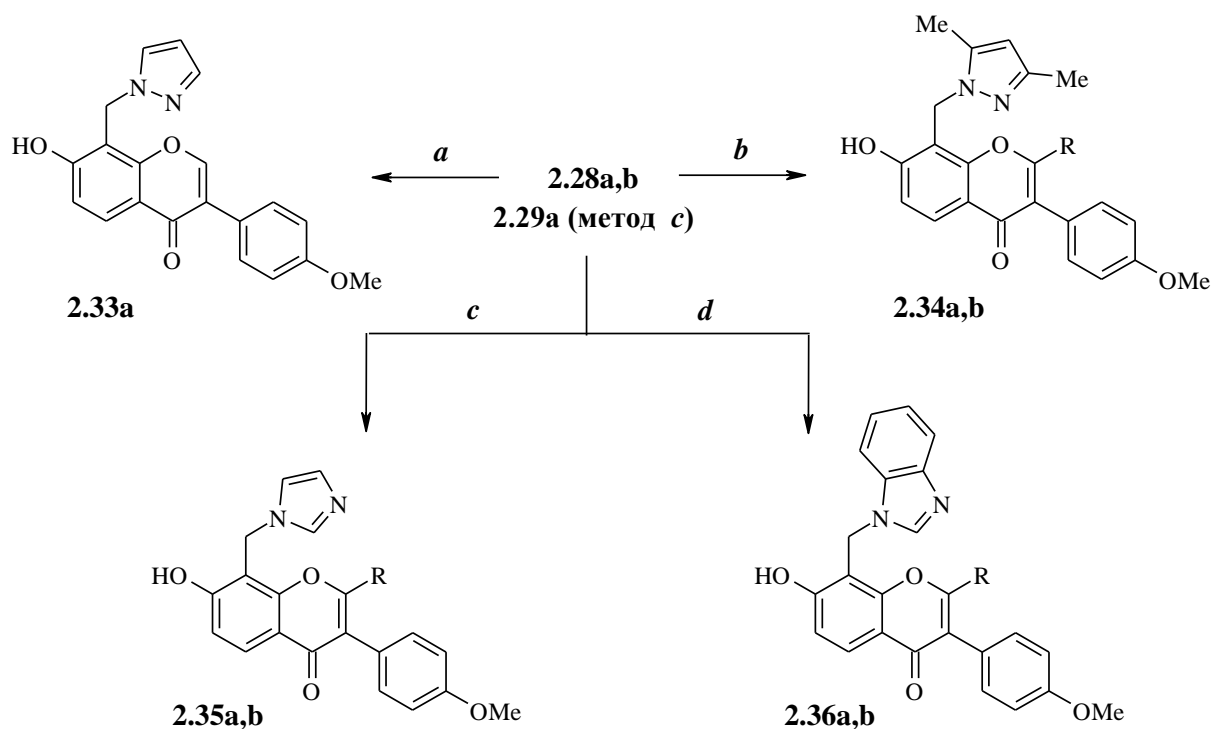
2.29b R = Me

Синтез 8-гідроксиметильних похідних 7-гідроксиізофлавонів **2.29** був здійснений шляхом гідролізу діацетоксипохідних **2.27** в умовах відсутності нуклеofilів, сильніших за воду. Найбільш придатним розчинником для цієї реакції виявилась суміш діоксан-вода в співвідношенні 2:1. В результаті нагрівання сполук **2.27** у суміші діоксан – вода в присутності сульфатної кислоти були синтезовані цільові 7-гідрокси-8-гідроксиметильні похідні ізофлавонів **2.29**.

В спектрах ЯМР отриманих сполук спостерігаються двопротонний синглет метиленової групи (4.70 – 4.71 м.ч.) і спиртової групи (4.89 – 4.93 м.ч.), що підтверджує утворення гідроксиметильних похідних **2.29**.

З метою вивчення можливості застосування 8-метоксиметильних та 8-гідроксиметильних похідних 7-гідроксиізофлавонів **2.28**, **2.29** й 3-арил-7-гідроксикумаринів **2.32** для одержання алкільних похідних нітрогеновмісних нами була досліджена їх взаємодія з *NH*-гетероциклами. Як субстрати для алкілювання були використані піразол, 3,5-диметилпіразол, імідазол, бензімідазол.

Як виявилось, найбільш прийнятними умовами для взаємодії похідних ізофлавонів **2.28a,b** та **2.29a** з зазначеними *NH*-гетероциклами є проведення реакції в етанолі. Так, *N*-алкілювання піразолу, 3,5-диметилпіразолу, імідазолу й бензімідазолу протікає при відсутності каталізатора при кип'ятінні реакційної суміші на протязі 15 – 20 год.



a піразол, EtOH;
c імідазол, EtOH;

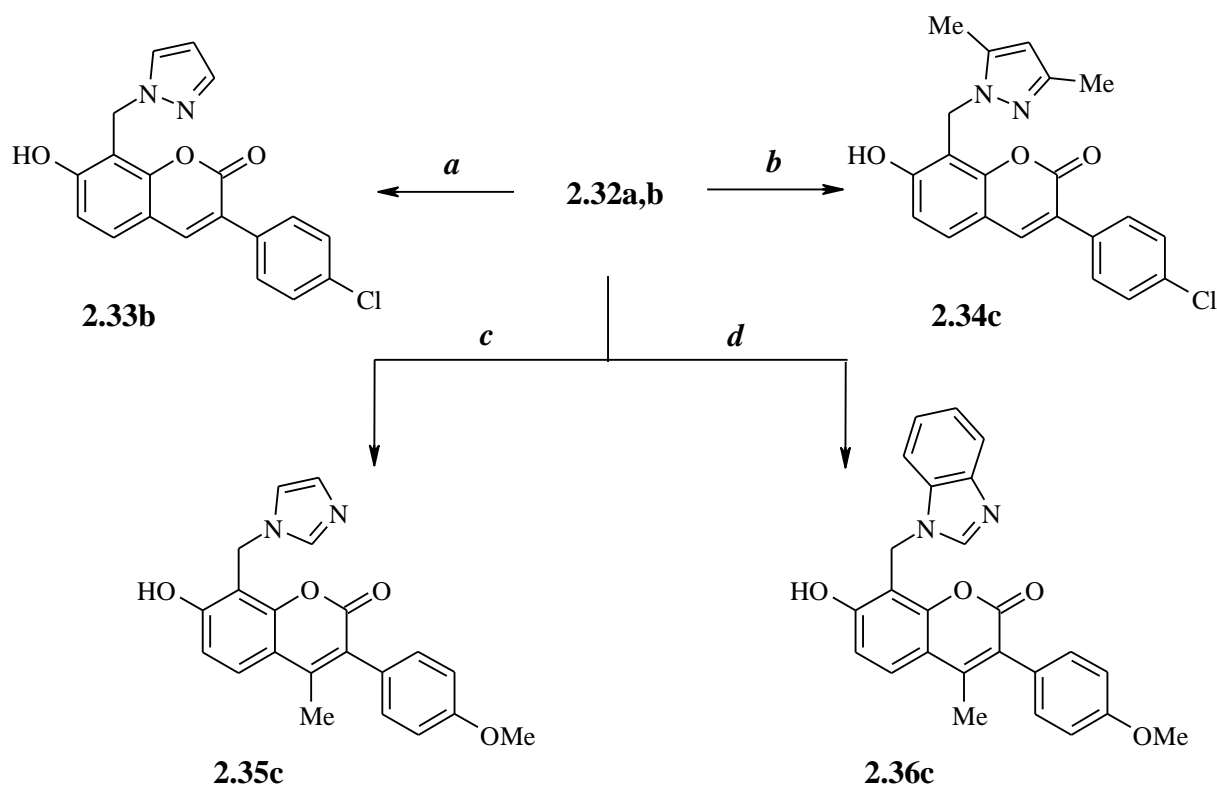
b 3,5-диметилпіразол, EtOH;
d бензімідазол, EtOH

2.34a R = H;
2.34b R = Me;
2.35a R = H;

2.35b R = Me;
2.36a R = H;
2.36b R = Me

Слід звернути увагу й на той факт, що введення в реакцію з імідазолом 8-гідроксиметилформонетину **2.29a** вимагає більш тривалого кип'ятіння реакційної суміші, крім того, супроводжується конкурентною трансформацією 8-гідроксиметильної групи в 8-етоксиметильну. Менш тривалий час взаємодії 8-метоксиметил-7-гідроксиізофлавонів **2.28a,b** з гетероциклами, легкість їх отримання, а також вищий вихід цільових продуктів синтезу обумовлює доцільність застосування в цій реакції саме 8-метоксиметильних похідних.

Крім того, нами вивчена взаємодія в аналогічних умовах 8-метоксиметильних похідних 3-арил-7-гідроксикумаринів **2.32** з піразолом, 3,5-диметилпіразолом, імідазолом й бензімідазолом. Як виявилось, запропоновані нами умови забезпечують гладке протікання реакції *N*-алкілювання вищезгаданих гетероциклів.

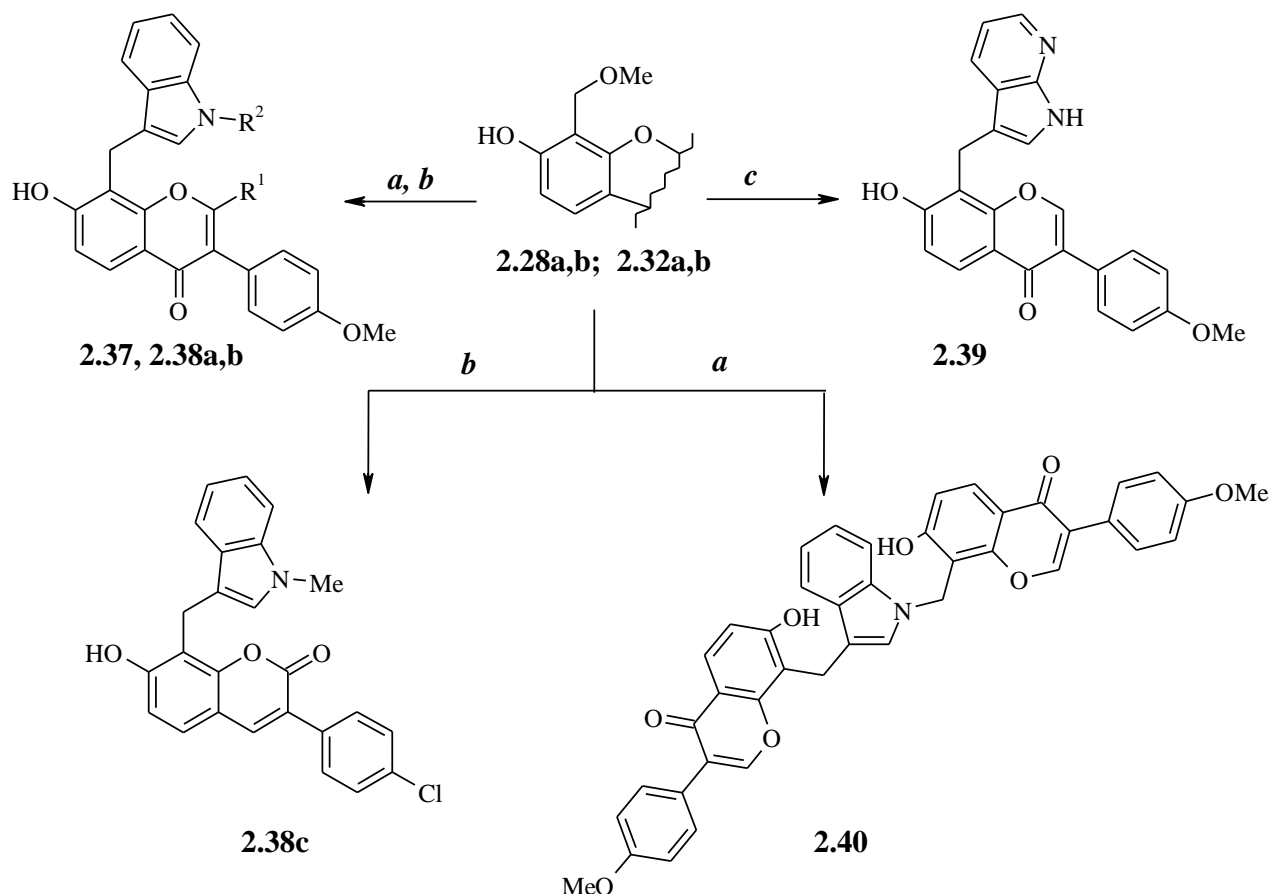


- a* піразол, EtOH; *b* 3,5-диметилпіразол, EtOH;
c імідазол, EtOH; *d* бензімідазол, EtOH

Так, в результаті взаємодії 8-метоксиметил-7-гідроксиізофлавонів **2.28** та 3-арил-7-гідрокси-8-метоксиметилкумаринів **2.32** з *NH*-гетероциклами нами були синтезовані *N*-алкільні похідні піразолу **2.33**, 3,5-диметилпіразолу **2.34**, імідазолу **2.35** й бензімідазолу **2.36**, структура яких підтверджена методами ЯМР спектроскопії. У спектрах ЯМР ^1H сполук **2.33** - **2.36** спостерігаються сигнали як ізофлавонового чи кумаринового та гетероциклічного фрагментів, так і метиленової групи. При цьому сигнал метоксигрупи 8-метоксиметильного замісника відсутній.

Враховуючи особливості реакційної здатності гетероциклічних систем індолу та 7-азаіндолу при взаємодії з електрофільними реагентами, наш інтерес викликало вивчення їх взаємодії з 8-метоксиметильними похідними 7-гідроксиізофлавонів та 3-арил-7-гідроксикумаринів. Як виявилось, сполуки **2.28** та **2.32** можуть бути застосовані й до алкілування індолу та його 1-метильної похідної, 7-азаіндолу, причому, як і очікувалось, реакція

протікає по положенню С-3 досліджуваних гетероциклічних систем з утворенням відповідних кон'югатів **2.37** – **2.39**.



a індол, EtOH;

b 1-метиліндол, EtOH;

c 7-азайндол, EtOH

2.37 R¹ = R² = H;

2.38a R¹ = H, R² = Me;

2.38b R¹ = R² = Me;

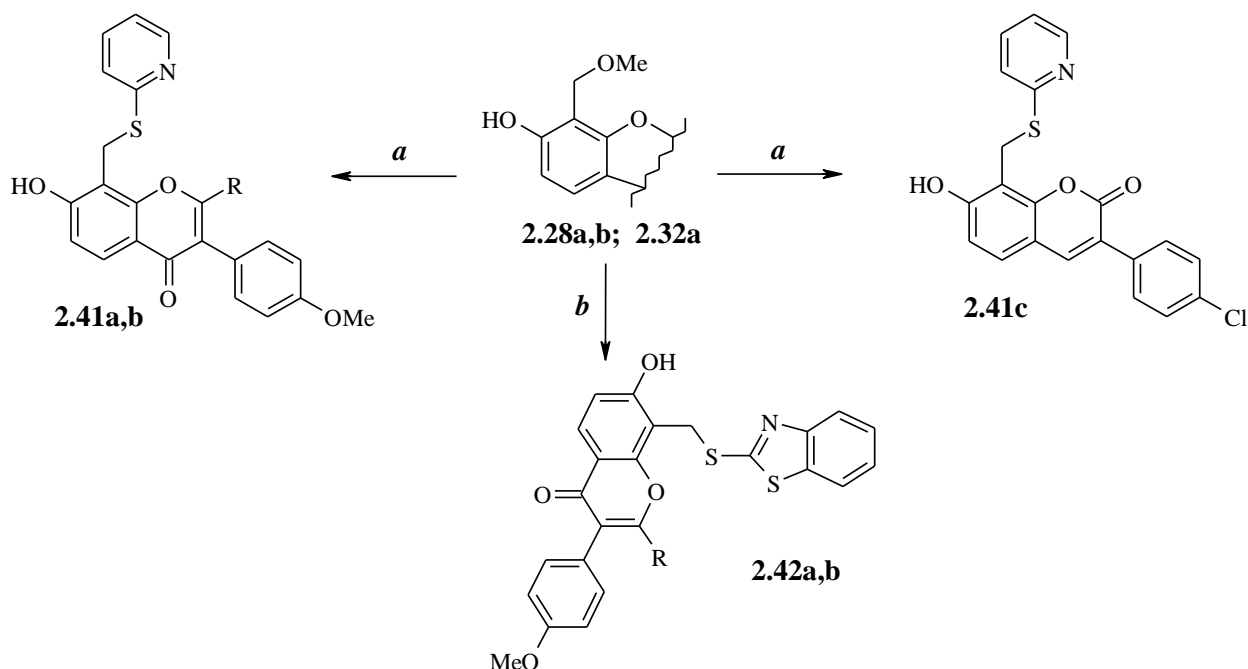
Слід зауважити, що результатом взаємодії індолу з 8-метоксиметилформононетином **2.28a** у еквімолярному співвідношенні при довготривалому кип'ятінні в етанолі спостерігалось його алкілювання по положенню С-3 та *N*-алкілювання з утворенням суміші продуктів **2.37** та **2.40**. Використання надлишку індолу дозволило уникнути його біс-алкілювання та розробити методики регіоселективного синтезу 3-заміщених індолів.

Структура синтезованих кон'югатів підтверджена даними спектроскопії ЯМР. Так, в спектрах ЯМР ¹H сполук **2.37** – **2.40**

спостерігаються сигнали як ізофлавонового чи кумаринового фрагментів, так і метиленової групи та гетероциклічного залишку.

Таким чином, запропоновані нами умови є ефективними для проведення *S*-алкілювання індолу, 1-метиліндолу, 7-азаіндолу та дозволяють отримувати кон'югати цих гетероциклів з флавоноїдами з високим виходом.

З метою вивчення потенційних можливостей 8-метоксиметильних похідних 7-гідроксиізофлавонів й 3-арил-7-гідроксикумаринів **2.28** та **2.32**, як алкілюючих агентів, а також для розширення кола субстратів, здатних до аналогічних перетворень, нами було досліджено *S*-алкілювання на прикладі 2-меркаптопіридину та 2-меркаптобензтіазолу.



a 2-меркаптопіридин, EtOH;

b 2-меркаптобензтіазол, EtOH

2.41a R = H;

2.41b R = Me;

2.42a R = H;

2.42b R = Me

Як виявилось, 8-метоксиметильні похідні 7-гідроксиізофлавонів й 3-арил-7-гідроксикумаринів **2.28** та **2.32** є придатними агентами для алкілювання меркаптогрупи. Так, при кип'ятінні сполук **2.28a,b** та **2.32a** з 2-меркаптопіридином та 2-меркаптобензтіазолом було отримано продукти *S*-алкілювання **2.41**, **2.42** з високим виходом.

Структура синтезованих сполук підтверджена даними спектроскопії ЯМР. Так, в спектрах ЯМР ^1H сполук **2.41**, **2.42** спостерігаються сигнали ізофлавонового чи кумаринового фрагментів, а також тіометиленової групи та залишку піридину або бентіазолу.

Як відомо з літературних джерел, однією з властивостей четверинних солей основ Манніха простих фенолів, а також саліцилового спирту та його метокси й ацетокси похідних є їх здатність генерувати *in situ орто*-хінон метиди, причому ця реакція відповідає першому порядку [385, 388-392].

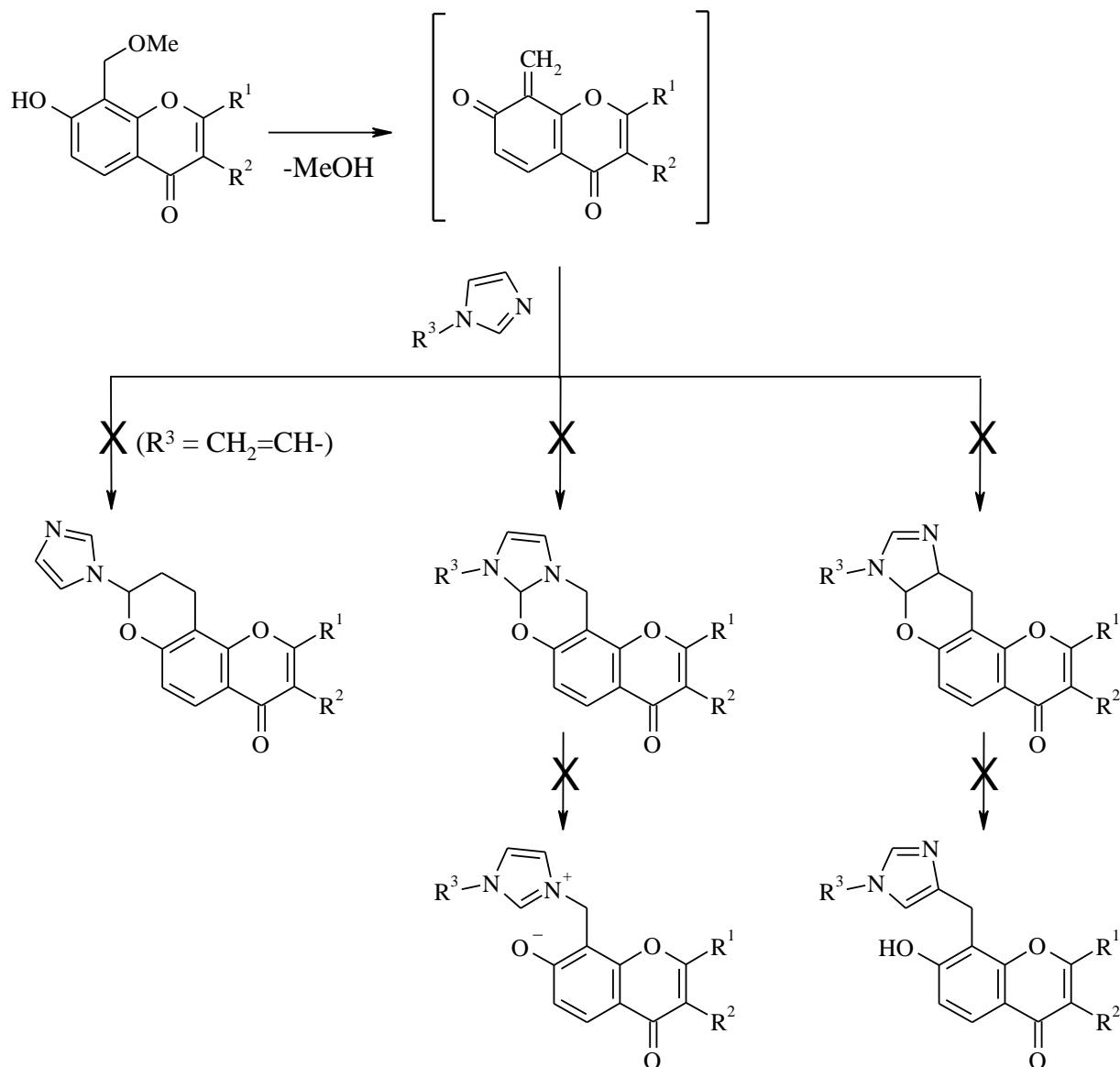
На нашу думку, взаємодія 8-метоксиметильних похідних з гетероциклами може протікати по трьох ймовірних механізмах:

1. класичне нулеофільне заміщення метоксигрупи нуклеофілом;
2. [4+2] аза-циклоприєднання за Дільсом-Альдером по подвійному C=N звязку з подальшим розщепленням напів-аміналів;
3. аза-приєднання нуклеофілів за Міхаелем.

Для встановлення найбільш ймовірного процесу, по якому протікає дана реакція, нами були досліджені загальні особливості взаємодії 8-метоксиметильних похідних з гетероциклами. Слід відмітити, що постулювати механізм цієї реакції практично неможливо, оскільки кожен з гетероциклів може вносити свої деталі в істинний процес взаємодії, крім того, є безліч реакцій, які в залежності від умов, прямують різними шляхами, а для деяких хімічних процесів характерною є одночасна реалізація двох різних механізмів.

Найбільш очікуваний, на нашу думку, механізм циклоприєднання за Дільсом-Альдером у даному випадку не підтвердився при заміні імідзолу на 1-метилімідазол чи 1-вінілімідазол в реакції з 8-метоксиметилформонетином **2.28a**. Вибір цих реагентів був обумовлений тим, що у випадку 1-метилімідазолу метильна група не повинна заважати приєднанню по C=N звязку, а також тим фактом, що нами спостерігалась взаємодія 8-метоксиметильних похідних з 1-метиліндолом та 1-метил-7-азаіндолом.

Проте варіювання температури, розчинника, часу реакції не дало позитивних результатів.



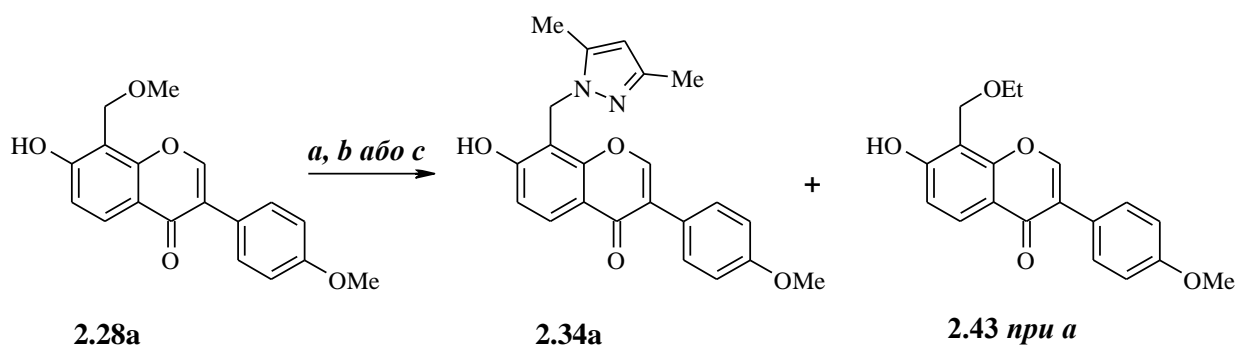
Як відомо, похідні імідазолу здатні вступати в реакцію Дільса-Альдера з оберненими електронними вимогами як дієнофіли по положеннях 4-5 імідазольного циклу [393, 394], що нами також не спостерігалось, разом з тим нами була показана ефективність використання 8-метоксиметильних похідних ізофлавонолу для їх взаємодії з електронозбагаченими дієнофілами саме за цією реакцією, як наприклад, синтез сполуки **2.44**.

Взаємодія похідної **2.28a** за реакцією Дільса-Альдера з оберненими електронними вимогами була відсутня й у випадку 1-вінілімідазолу, який

містить ще й додатковий “енамінний” фрагмент, що могло б значно полегшити підтвердження утворення *орто*-хінон метиду.

У зв'язку з цим, для встановлення ймовірного механізму взаємодії алкоксиметильних похідних **2.28**, **2.32** з гетероциклами нами вибраний 3,5-диметилпіразол як NH-нуклеофіл, оскільки наявність метильних груп значно утруднює його приєднання за реакцією Ділься-Альдера і цей механізм можна виключити з вірогідних шляхів протікання реакції. Модельною реакцією стала взаємодія 3,5-диметилпіразолу з 8-метоксиметилформоненином **2.28a**.

З метою виявлення особливостей протікання процесу, був досліджений вплив концентрації реагентів та розчинника на перебіг реакції. Так, нами були використані етанол, метанол (як полярні протонні розчинники) та ацетонітрил (як полярний апротонний розчинник). Ступінь перетворення реагентів в процесі реакції контролювали методом мас-спектроскопії.



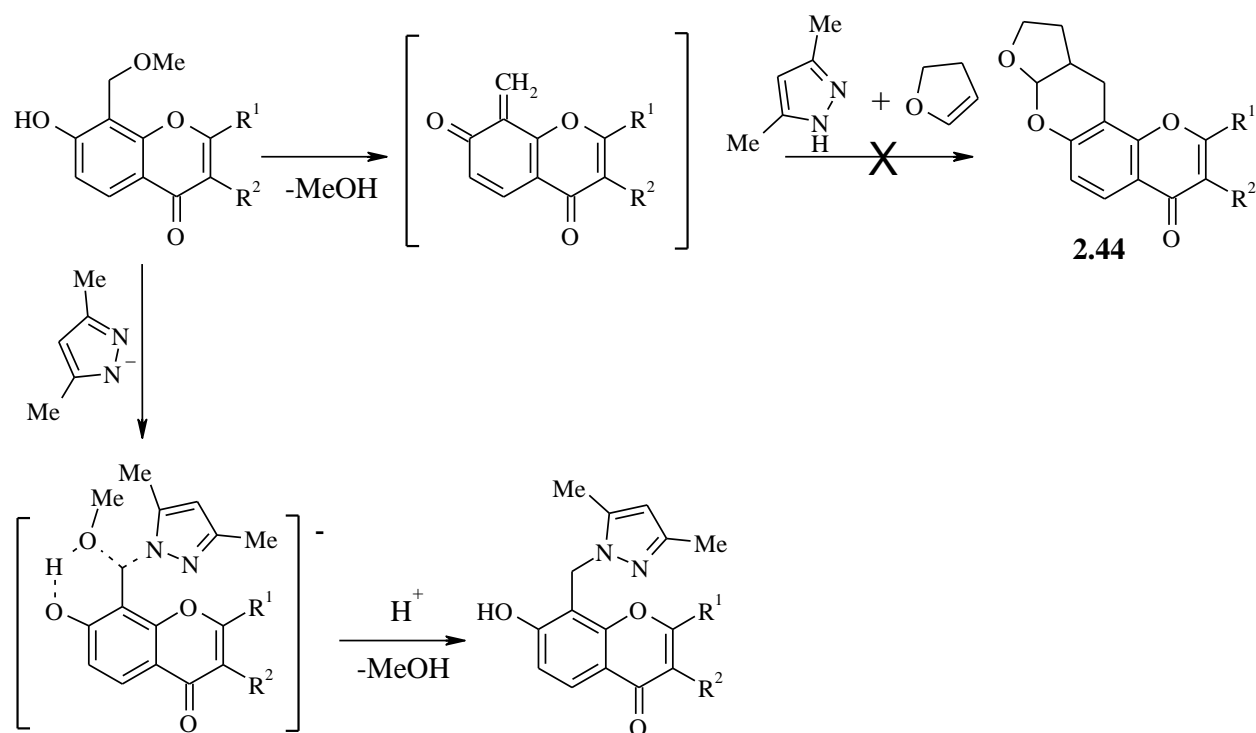
- a* 3,5-диметилпіразол, EtOH
b 3,5-диметилпіразол, MeOH
c 3,5-диметилпіразол, MeCN

Так, при проведенні реакції в етанолі (*a*), метанолі (*b*) та ацетонітрилі (*c*) зміна співвідношення субстрат-нуклеофіл супроводжувалась пропорційним лінійним збільшенням концентрації сполуки **2.34a**. Крім того при використанні етанолу як розчинника також спостерігалось утворення 8-етоксиметилформонетину **2.43**, що можна розглядати як конкуруючу взаємодію субстрату з етанолом як нуклеофілом.

Цей факт з високою достовірністю може свідчити про бімолекулярний механізм реакції по типу S_N2 заміщення. Проте, досить неочікуваною є роль є

метоксигрупи як нуклеофуга, так як вона відноситься до поганих відхідних груп через сильну основність та високу енергію. Таке незвичайне протікання реакції можливе також завдяки близькому розташуванню в просторі метоксигрупи з кислотою фенольною, а спряжене елімінування у вигляді MeOH під дією основ може мати вирішальне значення для протікання цієї реакції.

Цікавим є й той факт, що проведення реакції в присутності 2,3-дигідрофурану як дієнофіла не супроводжується утворенням продукту реакції Дільса-Альдера **2.44**, синтезованого нами взаємодією 8-метоксиметилформонетину **2.28a** з 2,3-дигідрофураном в ДМФА. Цілком ймовірно, що в даному випадку швидкість S_N2 заміщення значно перевищує швидкість гетеро-реакції Дільса-Альдера з оберненими електронними вимогами.



Таким чином, на прикладі 8-метоксиметилформонетину **2.28a** нами показано, що при його взаємодії з гетероциклами реалізується S_N2 заміщення.

Отже, нами вперше синтезовані 8-метоксиметильні та 8-гідроксиметильні похідні 7-гідроксиізофлавонів та 3-арил-7-гідроксикумаринів та показана можливість їх застосування для кон'югації

гетероцикл-флавоноїд. Встановлено особливості протікання їх взаємодії з нітрогеновмісними гетероциклами, а також з'ясовано коло субстратів, здатних до подібних перетворень.

2.5. Біологічні властивості міметиків бензопіронових алкалоїдів, фрагменти яких поєднані метиленовим лінкером, та їх похідних

Перспективним шляхом створення нових протипухлинних препаратів з молекулярною направленістю дії є пошук сполук, які прицільно впливають на компоненти шляхів передачі внутрішньоклітинних сигналів.

Низькомолекулярні біорегулятори, які виявляють вплив на метаболізм, ріст, проліферацію клітин, індукують первинні хімічні сигнали, взаємодіючи з рецепторами на поверхні клітин та викликаючи їх активацію. Вторинний сигнал, сформований активованим рецептором, передається всередину клітини по каскадному ланцюгу реакцій, який включає послідовну активацію різних проміжних компонентів. Ці сукупності реакцій і є шляхами передачі сигналів [395].

Так як серин-треонінова протеїнкіназа mTOR (мішень рапаміцину ссавців) відіграє ключову роль у контролі клітинного росту, універсальним механізмом передачі проліферативного сигналу до апарату синтезу білка в ракових клітинах є mTOR - сигнальний шлях, який відповідає за регуляцію транскрипційного й трансляційного апаратів клітини [396]. До розповсюджених характеристик канцерогенезу відноситься активація mTOR-сигнального шляху, в тому числі й при розвитку гормонозалежного раку [396, 397].

АМПК (протеїнкіназа, яка активується аденозин монофосфатом), що виконує роль клітинного енергетичного сенсора, відноситься до негативних регуляторів mTOR. Активація АМПК в умовах енергетичного голоду приводить до інгібування mTOR-сигнального шляху і відповідно до пригнічення клітинного росту [398-400].

АМРК активується у відповідь на стреси, які зменшують запаси АТФ в клітині, як наприклад, низький рівень глюкози, гіпоксії, ішемії. В свою чергу активація АМРК стимулює окиснення жирних кислот, підвищує чутливість до інсуліну, знижує гіперглікемію та гіперліпідемію [400, 401]. Активація АМРК, стимулюючи виробляючі енергію катаболітичні шляхи та інгібуючи анаболітичні шляхи, такі як ріст і проліферація клітин, обумовлює антагонізм канцерогенезу (рис. 2.4) [402].

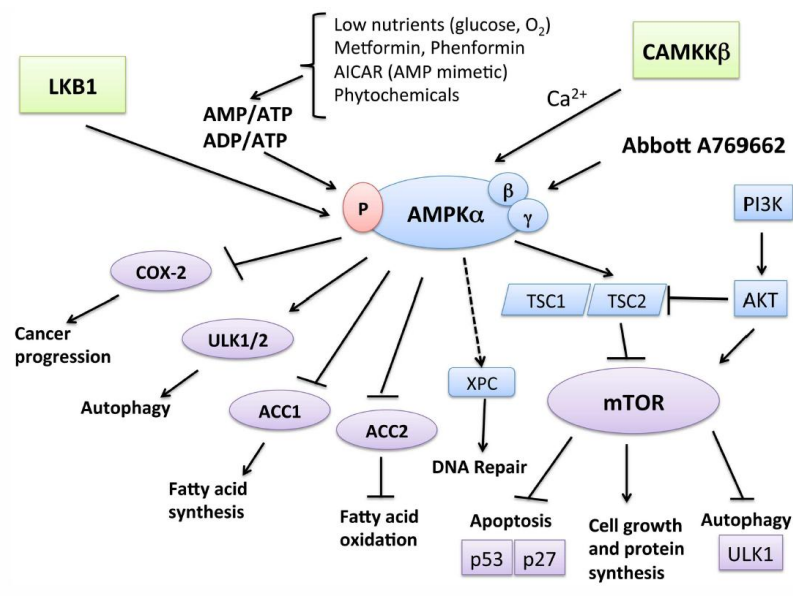


Рис. 2.4. Функції АМРК та її вплив на пригнічення пухлинних процесів [402]

АМРК-залежний антиканцерогенний ефект характерний для багатьох флавоноїдних сполук і їх похідних [402]. Хемотерапевтична дія цих сполук полягає в інгібуванні росту ракових клітин чи індукції апоптозу шляхом активування АМРК, що в свою чергу пригнічує сигнальні шляхи, задіяні в канцерогенезі (рис. 2.5).

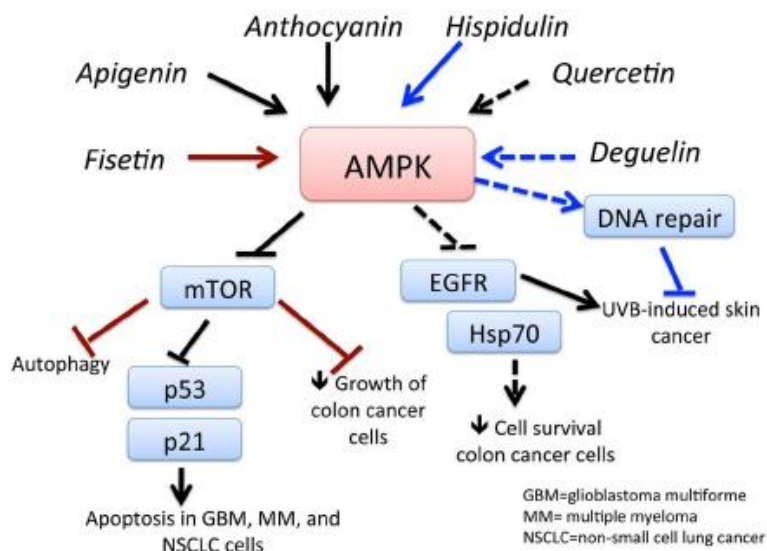
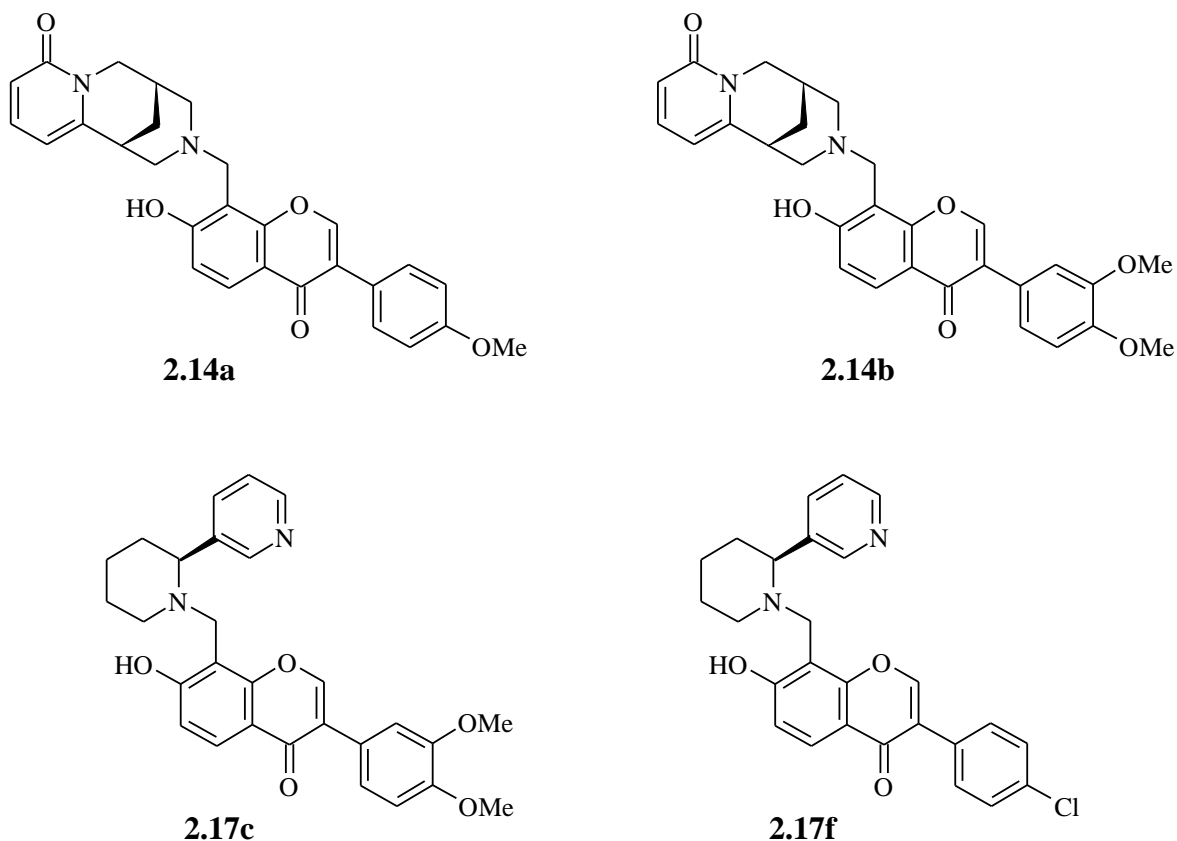


Рис. 2.5. Регулювання канцерогенезу шляхом активації AMPK флавоноїдами [402]

Біологічний скринінг ряду синтезованих сполук щодо активації ними AMPK проведений біохіміками університету Кентуккі (США) Chunming Liu, David S. Watt із застосуванням клітин лінії LS174T (Colorectal adenocarcinoma) шляхом Вестерн-блот аналізу.



Так, серед міметиків хромонових алкалоїдів, фрагменти яких поєднані метиленовим лінкером, було виявлено сполуки, які обумовлюють активацію АМРК при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль. Як виявилось, перспективними сполуками для регулювання канцерогенезу шляхом активації АМРК є основи Манніха, що містять цитизиновий фрагмент, як наприклад, сполуки **2.14a** та **2.14b**. Біологічний скринінг міметиків хромонових алкалоїдів, в яких кон'югація ізофлавонового фрагменту з фрагментом алкалоїду анабазину здійснена за допомогою метиленового лінкера, показав, що активацію АМРК обумовлюють й амінометильні похідні **2.17c** та **2.17f**.

Одним з магістральних внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналів є шлях Wnt, який задіяний в широкому спектрі біологічних процесів, таких як ембріональний розвиток, диференціювання та проліферація клітин, канцерогенез, регенерування тканин та ін. [403, 404].

Активация Wnt сигнального шляху відбувається після зв'язування білків родини Wnt з рецепторами на поверхні клітини, в ролі яких виступають трансмембранний білок Фрайзлед (Fz) та ліпопротеїди низької густини LRP-5 або LRP-6 [403, 404].

Серед механізмів впливу Wnt на клітину варто відзначити канонічний β -катенін залежний сигнальний шлях, так як він відіграє важливу роль у розвитку та канцерогенезі [403-405]. В основі Wnt / β -катенін сигналізації лежить стабілізація β -катеніну. При відсутності активуючого сигналу концентрація β -катеніну в ядрі та цитоплазмі невисока за рахунок деструкції за участю білків аксину (Axin) й APC (adenomatous polyposis coli) та кazeїн кінрази SKI й протеїнкінази GSK-3 β (glycogen synthase kinase 3 β). У складі цього білкового комплексу β -катенін підлягає фосфорилуванню з наступною деградацією [406].

Активация сигнального каскаду Wnt / β -катенін, обумовлена взаємодією Wnt-ліганда з Fz-рецептором та LRP-5/6, приводить до транслокації на мембрану ряду білків, що обумовлює руйнування комплексу деструкції β -

катеніну (рис. 2.6). Стабілізований β -катенін накопичується та транслокується в ядро, де зв'язується з T-клітинним фактором (TCF) й активує транскрипцію. При розвитку канцерогенезу, β -катенін піддається мутації, яка запобігає його деградації, та транслокується в ядро й активує транскрипцію, як неконтрольований процес [403, 404].

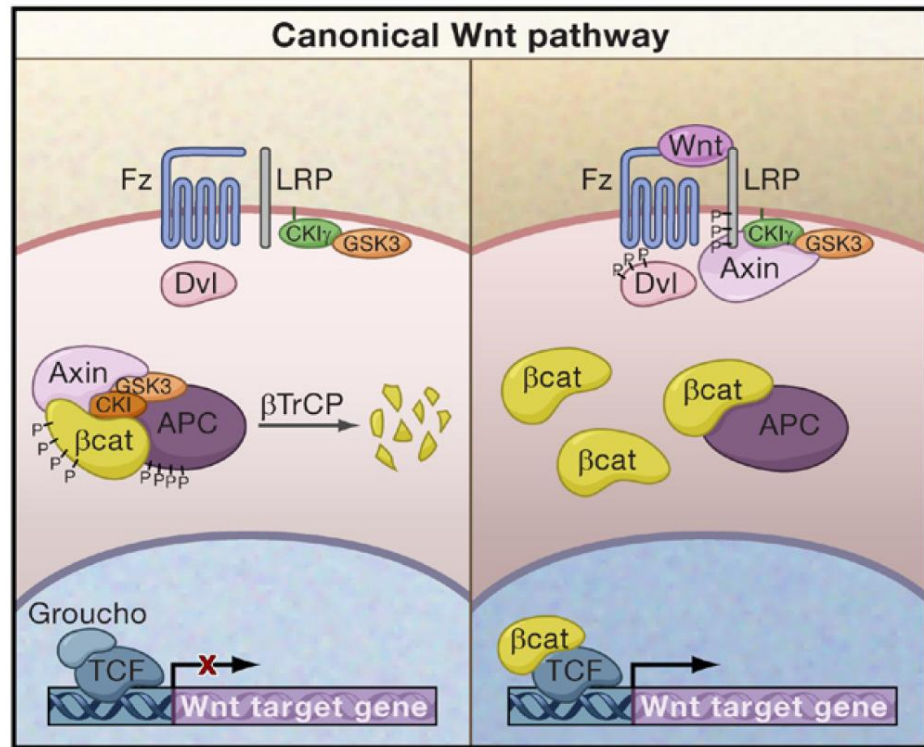
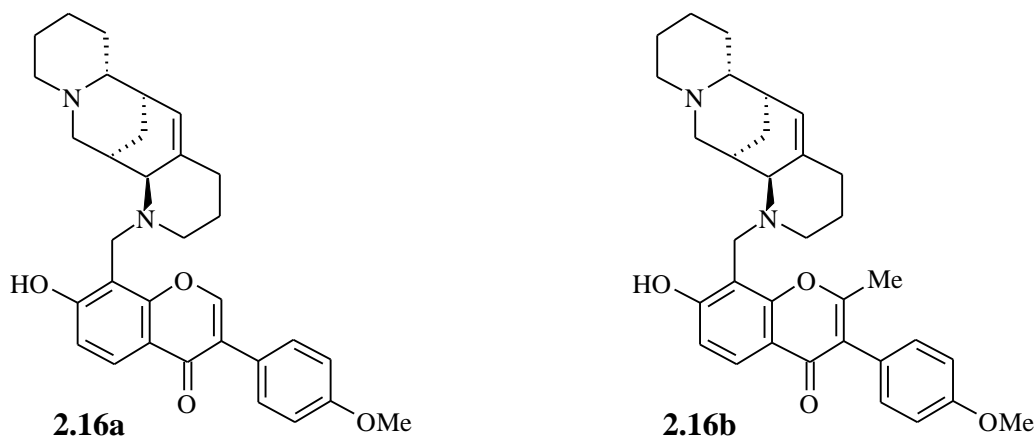


Рис. 2.6. Канонічний шлях Wnt-сигналізації [403]

Блокування шляху Wnt / β -катенін в різних точках сигнального каскаду є перспективним підходом до створення нових протипухлинних агентів [405].

Дослідження інгібування Wnt-сигнального шляху синтезованими міметиками бензопіронових алкалоїдів було проведено біохіміками університету Кентуккі (США) Vitaliy M. Sviripa, Chunming Liu, David S. Watt. Для біологічного скринінгу був застосований люциферазний аналіз з використанням ембріональних ниркових клітин HEK293T трансфікованих Super8xTOPFlash репортером та репортером Renilla luciferase [405].

Так, серед міметиків хромонових алкалоїдів, фрагменти яких поєднані метиленовим лінкером, було виявлено інгібітори Wnt-сигнального шляху. Як виявилось в результаті проведеного біологічного скринінгу, основи Манніха природних ізофлавонів формононетину та 2-метилформононетину **2.16a** й **2.16b** відповідно, що містять фрагмент алкалоїду алоперину, блокують шлях Wnt / β -катенін при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль.



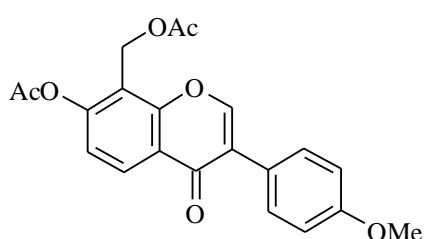
Хоча проведена оцінка впливу синтезованих сполук на компоненти шляхів передачі внутрішньоклітинних сигналів не дозволила виявити взаємозв'язок між хімічною структурою та фізіологічною дією, проте вона показала доцільність кон'югації метиленовим лінкером 7-гідроксиізофлавонів з алкалоїдами - цитизином, алоперином та анабазином, а також перспективи пошуку протипухлинних агентів серед подібних сполук.

Природні ізофлавоони, завдяки естрогенній активності та антиестрогенному ефекту, є перспективних агентами для профілактики та хіміотерапії різних видів раку, особливо гормонозалежних [407-410]. Варто відзначити й здатність ізофлавонів впливати на експресію андрогенових рецепторів та на ферменти, задіяні у метаболізмі андрогенів [411].

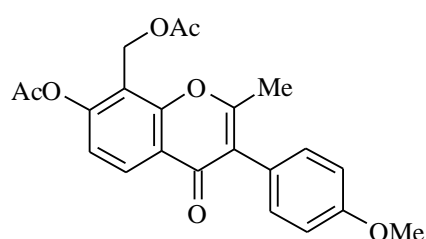
Відомо, що серед клітинних ліній раку простати клітини PC-3 характеризуються високою здатністю до метастазування у кістки та резистентністю до гормонів [412]. Саме тому для оцінки впливу

хіміотерапевтичних агентів на канцерогенез простати клітинна лінія PC-3 є найбільш актуальною.

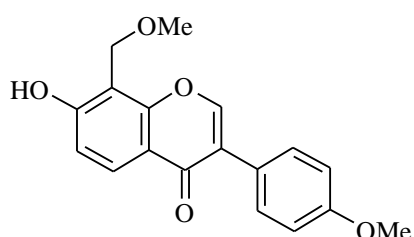
Цілеспрямований скринінг синтезованих сполук як можливих інгібіторів росту ракових клітин був проведений на лінії PC-3 раку простати біохіміками Університету Кентуккі (США) Chunming Liu, David S. Watt, Vitaliy M. Sviripa, Wen Zhang, Xianfeng Cai за участю біологів відділення урології Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York Michael V. Fiandalo, James L. Mohler.



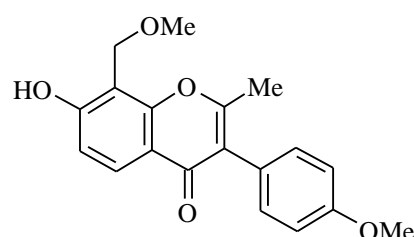
2.27a $99.2 \pm 0.4 \%$ при $1 \cdot 10^{-5}$ M



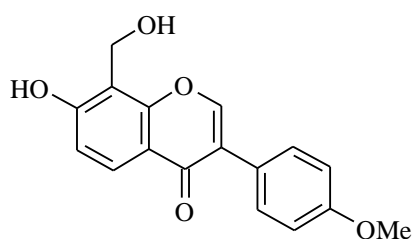
2.27b $98.2 \pm 1.5 \%$ при $1 \cdot 10^{-5}$ M



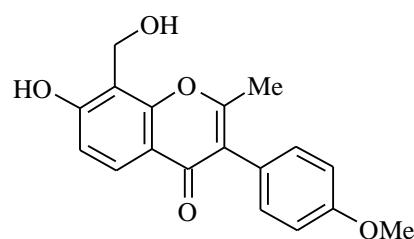
2.28a $34.9 \pm 3.3 \%$ при $1 \cdot 10^{-5}$ M



2.28b $10.7 \pm 0.2 \%$ при $1 \cdot 10^{-5}$ M



2.29a $99.5 \pm 0.2 \%$ при $1 \cdot 10^{-5}$ M



2.29b $99.5 \pm 0.5 \%$ при $1 \cdot 10^{-5}$ M

Як виявилось, основи Манніха природних ізофлавонів формонетину й 2-метилформонетину **2.26a, b** не виявили інгібуючого впливу на проліферацію клітин лінії PC-3. Встановлено, що конверсія

8-диметиламінометильної групи в 8-ацетоксиметильну, 8-гідроксиметильну чи 8-метоксиметильну групи приводить до появи протипухлинної дії.

Варто зазначити, що при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль найбільш активними виявились 7-ацетокси-8-ацетоксиметильні похідні **2.27a, b** та 7-гідрокси-8-гідроксиметильні похідні 7-гідроксиізофлавонів **2.29a, b**. Значно нижчий вплив на проліферацію клітин лінії РС-3 раку простати виявили 7-гідрокси-8-метоксиметильні похідні **2.28a, b**.

Як свідчать експериментальні факти, наявність метильної групи в положенні 2 хромонового ядра не виявляє суттєвого впливу на протипухлинну дію досліджуваних сполук.

За результатами біологічного скринінгу найбільш перспективним виявився 7-ацетокси-8-ацетоксиметилформонетин **2.27a**, оскільки його вплив на проліферацію клітин лінії РС-3 зберігається навіть при концентрації $1 \cdot 10^{-6}$ М.

Таким чином, на основі скринінгу фокусованих бібліотек сполук, що виявляють вплив на канцерогенез, були відібрані сполуки-лідери для подальших до клінічних випробувань та лікарські кандидати для створення нових антинеопластичних засобів.

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ МІМЕТИКІВ АЛКАЛОЇДІВ, НІТРОГЕНОВМІСНИЙ ТА БЕНЗОПРОНОВИЙ ФРАГМЕНТИ ЯКИХ ПОЄДНАНІ АЛКОКСИЛЬНИМИ ЛІНКЕРАМИ

3.1. Синтез 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси похідних ізофлавонів та 3-арилкумаринів

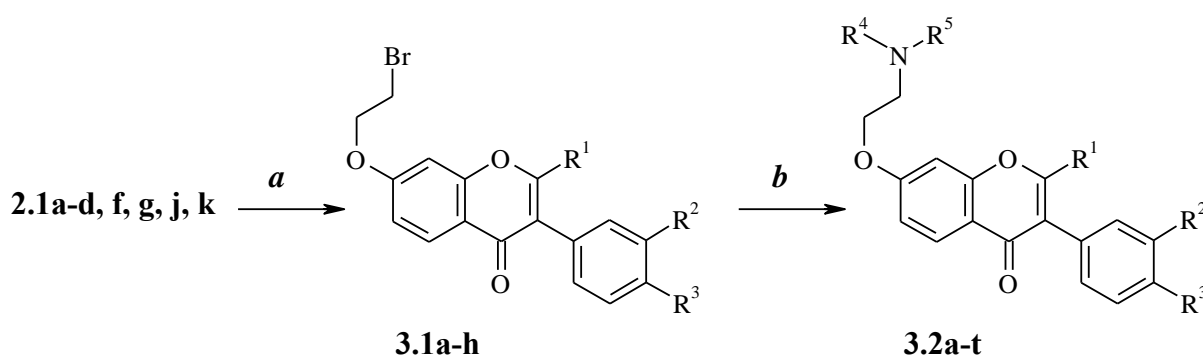
Як відомо, кон'югати, в яких бензопіроновий цикл і залишок вторинного аміну зв'язані аліфатичним лінкером, а саме похідні, що містять ω -(*N,N*-діалкіламіно)алкільні замісники по фенольних гідроксильних групах, виявляють протигрибкову й антибактеріальну дію [413-415], антигістамінну активність [416, 417], спорідненість та селективність по відношенню до α_1 -адренорецепторів [418], інгібують проліферацію ракових клітин [419], є агоністами рецепторів дофаміну [420] та інгібіторами АСhЕ [421]. Крім того, на прикладі флавону апігеніну було показано, що антипроліферативну дію виявляють його 4'-*O*-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етил похідні [422].

Наш інтерес викликав синтез 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси похідних природних ізофлавонів формонетину **2.1a**, 2-метилформонетину **2.1b**, кладрину **2.1c**, 2-метилізофлавону **2.1d** та їх аналогів, так як такий тип поєднання ізофлавонів з нітрогеновмісними фрагментами може відкрити нові перспективи в хімічному дизайні біологічно активних сполук.

Відомо два підходи до синтезу ω -(*N,N*-діалкіламіно)алкоксипохідних флавоноїдів – взаємодія гідроксифлавоноїдів з ω -(*N,N*-діалкіламіно)-алкілгалогенідами [417, 419, 423] та ω -галогеноалкоксифлавоноїдів з амінами [413-416, 418, 420, 421].

Для синтезу 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етоксиізофлавонів **3.2** ми обрали другий підхід – алкілування вторинних амінів 7-(2-бромоетокси)похідними ізофлавонів **3.1**, які були отримані дією надлишку дибромоетану в ДМФА в присутності поташу.

З метою одержання 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси похідних ізофлавонів **3.2** було вивчено алкілування вторинних амінів 7-(2-бромоетокси)-ізофлавонами **3.1**. Так, в якості основ нами були досліджені *N*-метилморфолін, *i*-Pr₂NEt, Et₃N, DBU. Використання Et₃N та *N*-метилморфоліну в деяких випадках призводило до їх кватернізації та зниження виходу цільових продуктів. Застосування DBU викликало утворення вінілових етерів ізофлавонів як побічних продуктів, що утруднювало виділення та очистку цільових похідних. Найкращим акцептором бромоводню виявився *i*-Pr₂NEt. Взаємодія протікає з високим виходом при проведенні реакції в етанолі.



a BrCH₂CH₂Br, K₂CO₃, ДМФА;

b NHR⁴R⁵, *i*-Pr₂EtN, EtOH

3.1a R¹ = R² = H, R³ = OMe;

3.1b R¹ = Me, R² = H, R³ = OMe;

3.1c R¹ = H, R² = R³ = OMe;

3.1d R¹ = Me, R² = R³ = H;

3.1e R¹ = R² = R³ = H;

3.1f R¹ = R² = H, R³ = Cl;

3.1g R¹ = Me, R² = R³ = OMe;

3.1h R¹ = Me, R² = H, R³ = Cl

3.2a,e,h,i,k,o,r,t: R¹ = R² = H, R³ = OMe;

3.2b,f,j,l,s: R¹ = Me, R² = H, R³ = OMe;

3.2c,g,m: R¹ = Me, R² = R³ = OMe;

3.2d: R¹ = H, R² = R³ = OMe;

3.2n: R¹ = Me, R² = H, R³ = Cl;

3.2p: R¹ = R² = R³ = H;

3.2q: R¹ = R² = H, R³ = Cl

3.2 a-c R⁴R⁵ = CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂;

3.2 d R⁴R⁵ = CH₂CH₂CH(CONH₂)CH₂CH₂;

3.2 e-g R⁴R⁵ = CH₂CH₂OCH₂CH₂;

3.2 h R⁴R⁵ = CH₂CH(CH₃)OCH(CH₃)CH₂;

3.2 i,j R⁴R⁵ = CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂;

3.2 k-n R⁴R⁵ = CH₂CH₂N(CH₂CH₃)CH₂CH₂;

3.2 o-q R⁴R⁵ = CH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)CH₂CH₂;

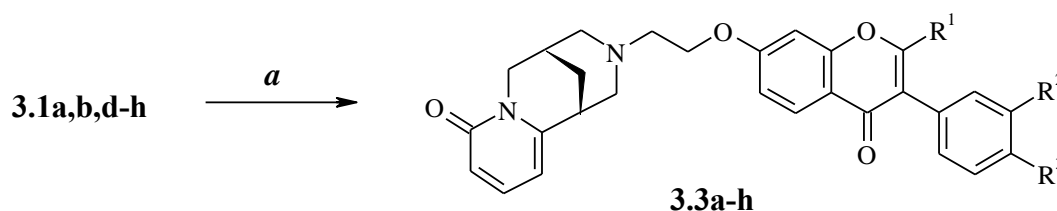
3.2 r,s R⁴R⁵ = CH₂CH₂N(Ph)CH₂CH₂;

3.2 t R⁴R⁵ = CH₂CH₂N(C₆H₄-F-p)CH₂CH₂

Так, були синтезовані 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етоксиізофлавонови **3.2a-t** з залишками піперидину, піперидин-4-карбоксаміду, морфоліну,

2,6-диметилморфоліну, *N*-метил- та *N*-етилпіперазину, 4-феніл- та 4-(4-флуорфеніл)піперазину.

Так як похідні цитизину, які містять 2-гідроксиетильний замісник в положенні N¹², виявляють знеболювальну [294] та антиаритмічну дію [424], нами була вивчена можливість алкілювання алкалоїду цитизину 7-(2-бромоетоксиді)ізофлавономі **3.1**. Як виявилось, запропоновані нами умови дозволяють отримувати 7-(N¹²-цитизинілетоксиді)ізофлавономі **3.3** з виходом 57 – 65%.



a цитизин, *i*-Pr₂EtN, EtOH

3.3a R¹ = R² = H, R³ = OMe;

3.3b R¹ = Me, R² = H, R³ = OMe;

3.3c R¹ = Me, R² = R³ = H;

3.3d R¹ = R² = R³ = H;

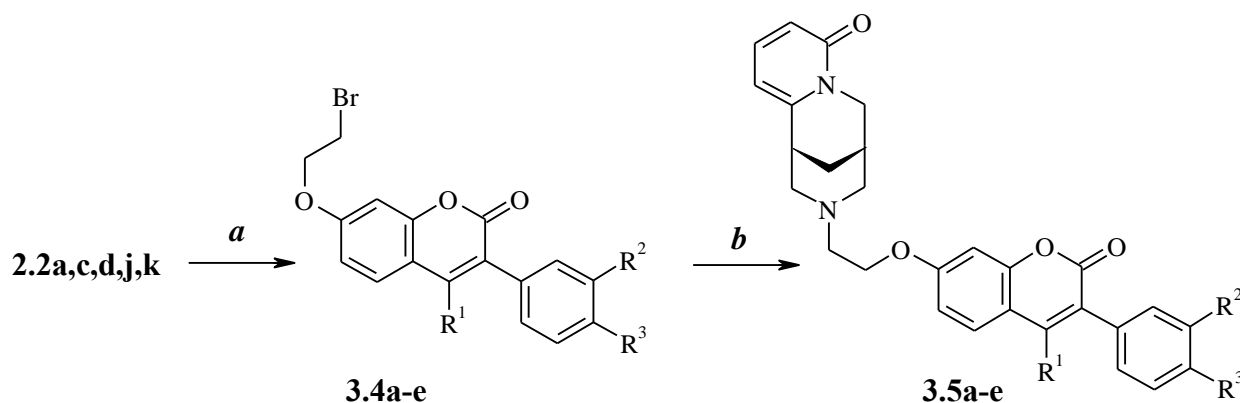
3.3e R¹ = R² = H, R³ = Cl;

3.3f R¹ = Me, R² = R³ = OMe;

3.3g R¹ = Me, R² = H, R³ = Cl;

3.3h R¹ = R² = H, R³ = Br

Цікаво було вивчити й можливість поєднання етоксильним лінкером фрагментів цитизину і 3-арилкумаринів. Вихідні 7-бромоетоксиді похідні 3-арилкумаринів були отримані алкілюванням 7-гідроксигрупи дибромоетаном в ДМФА в присутності поташу.



a BrCH₂CH₂Br, K₂CO₃, ДМФА;

b цитизин, *i*-Pr₂EtN, EtOH

3.4a, 3.5a R¹ = R² = R³ = H;

3.4b, 3.5b R¹ = H, R² = R³ = OMe;

3.4c, 3.5c R¹ = R² = H, R³ = Cl;

3.4d, 3.5d R¹ = Me, R² = R³ = OMe;

3.4e, 3.5e $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Cl}$

Для одержання 3-арил-7-(N^{12} -цитизинілетокси)кумаринів **3.5** нами досліджено взаємодію цитизину з 3-арил-7-(2-бромоетокси)кумаринами **3.4**. Як і у випадку синтезу 7-(N^{12} -цитизинілетокси)ізофлавонів **3.3** найбільш придатними умовами є проведення реакції в етанолі і застосування $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ як основи. Варто зазначити, що алкілювання цитизину 3-арил-7-(2-бромоетокси)кумаринами **3.4** протікає на протязі 14 – 18 год, тоді як реакція під дією 7-(2-бромоетокси)ізофлавонів **3.1** завершується за 3 – 5 год.

Будова синтезованих 7-(β -(N,N -діалкіламіно)етокси) похідних ізофлавонів **3.2**, **3.3** та 3-арилкумаринів **3.5** підтверджена даними ЯМР спектроскопії. Так, в спектрах ЯМР ^1H цих сполук спостерігаються сигнали протонів як ізофлавонового чи кумаринового фрагментів, так і нітрогеновмісного ядра та етоксильного лінкера.

Отже, нами розроблені методики кон'югації бензопіронового ядра з нітрогеновмісними фрагментами метоксильним лінкером. Синтезовано ряд 7-(β -(N,N -діалкіламіно)етокси) похідних ізофлавонів та 3-арилкумаринів. Показано ефективність цього підходу для поєднання фрагментів флавоноїдів та алкалоїдів.

3.2. Синтез 7-(3-аміно-2-гідроксипропокси)похідних ізофлавонів

Важливу роль у лікуванні серцево-судинних захворювань відіграють β -адреноблокатори, протягом багатьох років в клінічній медицині застосовуються їх антиішемічні, антиаритмічні та антигіпертензивні властивості [425, 426].

За хімічною структурою β -адреноблокатори мають елементи подібності з основним β -адреностимулятором ізопропілнорадреналіном (ізадрином). Як відомо, похідні фенілпропаноламіну та феноксипропаноламіну є типовими блокаторами β -адренорецепторів [425, 426].

Відомо й про здатність похідних хромону та флавону з пропаноламінними фрагментами блокувати β -адренорецептори [427, 428].

Для деяких 7-(3-аміно-2-гідроксипропокси) похідних флавоноїдів характерна антигіпертензивна дія. Разом з тим ці сполуки не виявляють антагонізму по відношенню до β -адренорецепторів [429-431].

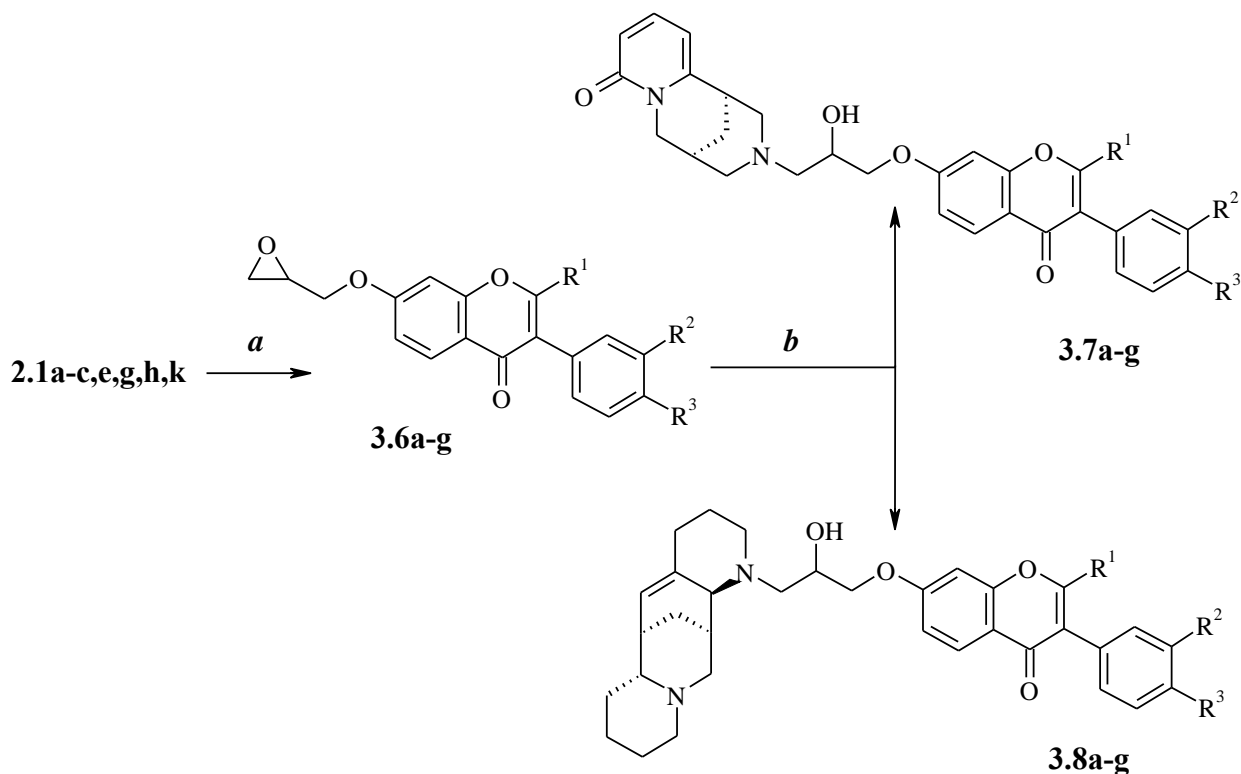
Флавори з амінопропанольним фрагментом виявляють антигіперглікемічну [432] та антипроліферативну дію [422]. Похідні 3-аміно-2-гідроксипропоксиізофлавору виявляють антиостеопорозну дію та естрогенний ефект (підвищують активність остеобластів) [433], протиракову активність [434].

Виходячи з цього було цікаво вивчити можливість поєднання хінолізидинових алкалоїдів цитизину та алоперину з 7-гідроксиізофлаворами гідроксипропановим лінкером.

Для синтезу феноксипропаноламінів широке застосування знаходять оксирани, оскільки їх циклічна система може легко розкриватися з високим ступенем регіоселективності під дією нітрогеновмісних нуклеофілів. Так, у випадку фенольних сполук найвідомішим методом синтезу їх гліцидилових етерів є атака фенольного гідроксилу по оксирановому циклу 1-хлор-2,3-епоксипропану (епіхлоргідрину) з утворенням хлоргідринових етерів та подальшим їх дегідрохлоруванням під дією основи з замиканням епоксидного кільця [417, 422, 428-434].

Враховуючи низьку стабільність похідних ізофлавору до дії лужних реагентів, для синтезу їх гліцидилових етерів необхідне проведення реакції при відсутності сильних основ. В даному випадку найбільш ефективним методом одержання гліцидилових етерів, на нашу думку, було б безпосереднє алкілювання фенольного гідроксилу ізофлавору алкілгалогенідом без залучення в реакцію оксиранового кільця. Для цього нами вивчено взаємодію 7-гідроксиізофлаворів **2.1** з епіхлоргідрином в різних розчинниках і в присутності різних основ. Найбільш підходящим розчинником для алкілювання фенолу епіхлоргідрином виявився

диметилацетамід. Високі виходи гліцидилових етерів **3.6** і відсутність побічних продуктів були досягнуті при використанні значного надлишку епіхлоргідрину в присутності поташу.



a епіхлоргідрин, K_2CO_3 , DMA, $70\text{ }^\circ\text{C}$; *b* цитизин або алоперин, EtOH, $(C_4H_9)_4NI$

3.6a, 3.7a, 3.8a	$R^1 = R^2 = H, R^3 = OMe;$
3.6b, 3.7b, 3.8b	$R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = OMe;$
3.6c, 3.8c	$R^1 = H, R^2 = R^3 = OMe;$
3.6d, 3.8d	$R^1 = H, R^2R^3 = OCH_2O;$
3.6e, 3.8e	$R^1 = R^2 = H, R^3 = F;$
3.6f, 3.7c, 3.8f	$R^1 = R^2 = H, R^3 = Cl;$
3.6g, 3.7d, 3.8g	$R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Cl$

Запропоновані нами умови алкілювання 7-гідроксигрупи ізофлавонів дозволили уникнути розщеплення піронового циклу, утворення похідних феноксихлоргідрину і дифеноксипропанолу, а також отримати гліцидилові етери 7-гідроксиізофлавонів **3.6** з високим виходом.

З метою вивчення можливості поєднання гідроксипропановим лінкером 7-гідроксиізофлавонів і алкалоїдів, як нуклеофільні агенти для розкриття оксиранового циклу нами були застосовані цитизин й алоперин, що вимагало певної адаптації відомих методик.

Як встановлено, реакція гліцидилових етерів 7-гідроксиізофлавонів **3.6** з цитизином та алоперином в етанолі в присутності каталітичної кількості йодиду тетрабутиламонію $(C_4H_9)_4NI$ протікає класично з атакою по найменш заміщеному атому Карбону (S_N2 -механізм). В даних умовах 7-(3-аміно-2-гідроксипропокси)похідні ізофлавоноїдів **3.7**, **3.8** з фрагментами хінолізидинових алкалоїдів були отримані з хорошим виходом.

Структура синтезованих сполук підтверджена на основі спектрів ЯМР. Так, в спектрах ЯМР 1H алкалоїд-ізофлавонових кон'югатів **3.7**, **3.8** відсутні характерні піки оксиранового циклу, разом з тим спостерігаються сигнали цитизинового чи алоперинового фрагментів.

Отже, нами запропоновано умови алкілування епіхлоргідрином 7-гідроксигрупи ізофлавонів без залучення в реакцію оксиранового кільця, які дозволяють уникнути розщеплення піронового циклу та отримувати гліцидилові етери з високим виходом. Адаптація відомих методик розмикання оксиранового циклу дозволила застосувати хінолізидинові алкалоїди як нуклеофільні реагенти і отримати міметики хромонових алкалоїдів з 2-гідроксипропоксильним лінкером.

3.3. Дослідження особливостей взаємодії 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)-етоксиізофлавонів з нуклеофільними реагентами

Вивчаючи хімічні властивості міметиків хромонових алкалоїдів, в яких оксигено- та нітрогеновмісні фрагменти поєднані алкоксильними лінкерами, цікаво було дослідити особливості їх взаємодії з нуклеофільними реагентами – гідразин гідратом та гідрохлоридом гідроксиламіну.

Наш інтерес до дослідження рециклізації хромонового циклу 7-*O*-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етил похідних ізофлавонів під дією гідразину обумовлений цінними біологічними властивостями 4-арил-3-(2-гідроксифеніл)піразолів. Як відомо, 3,4-диарилпіразоли є інгібіторами Hsp90 [435-439], який відіграє центральну роль в клітинній сигналізації,

підтримуючи активність кількох сигнальних білків, у тому числі рецепторів стероїдних гормонів і протеїнкіназ, які беруть участь у розвитку патогенних захворювань, включаючи рак, нейродегенеративні захворювання і вірусні інфекції. Так як Hsp90 стабілізує різні білки, необхідні для виживання ракових клітин, в даний час він є новою перспективною мішенню для терапії раку [440], а пошук його інгібіторів є актуальною задачею.

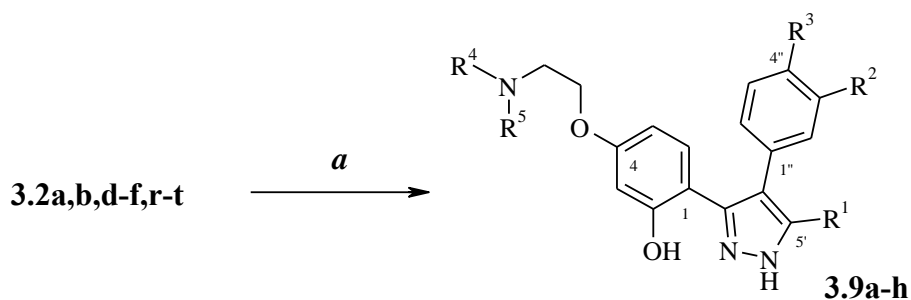
Виходячи з того, що 3,4-діарилпіразоли є інгібіторами катехол-О-метилтрансферази (COMT) [441] та циклооксигенази-2 (COX-2) [442], синтез подібних піразолів, які включають ще й фрагмент третинного аміну, може відкрити нові перспективи в терапії нейродегенеративних захворювань та запальних процесів.

Так як, 4-арил-3-[2-гідрокси-4-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси)феніл]-піразоли – перспективні об'єкти для біологічного скринінгу, розробка методів їх синтезу є актуальною.

Хоча для синтезу подібних похідних піразолу розроблено кілька підходів, найзручнішим методом одержання 3,4-діарилпіразолів є рециклізація хромонового циклу під дією гідразину [378, 443, 444].

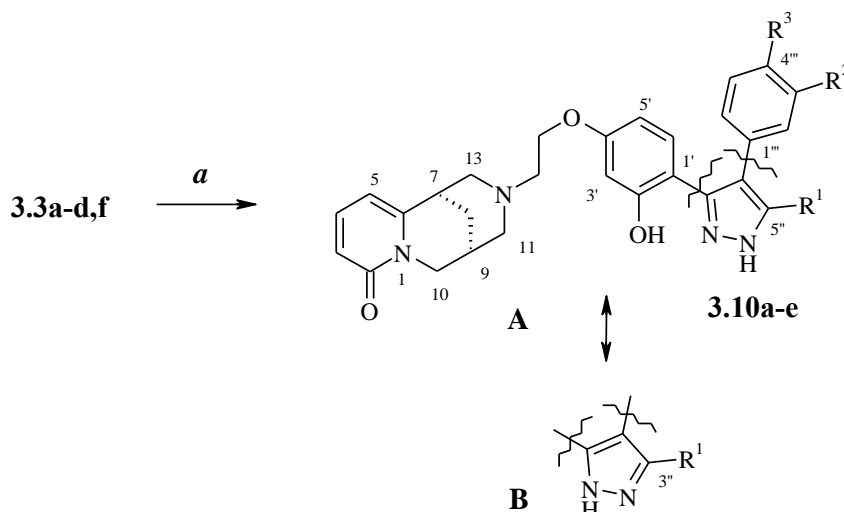
Так, нами були досліджені особливості взаємодії синтезованих 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси)ізофлавонів **3.2**, **3.3** з гідразином. Варто зазначити, що електронодонорні метоксигрупи в кільці В похідних природних ізофлавонів помітно знижують їх реакційну здатність до дії бінуклеофілів, особливо у випадку 2-метилзаміщених ізофлавонів, рециклізація яких під дією гідразину протікає на протязі кількох годин.

Як виявилось, β -(*N,N*-діалкіламіно)етоксильні замісники, а серед них і N^{12} -цитизинілетоксильний, який містить піперидоновий фрагмент, не виявляють впливу на швидкість і напрям нуклеофільної атаки. В результаті рециклізації утворюються 4-арил-3-[2-гідрокси-4-(β -(*N,N*-діалкіламіно)-етокси)феніл]піразоли **3.9**, **3.10**.



a N₂H₄, EtOH

- 3.9a** R¹ = R² = H, R³ = OMe, R⁴R⁵ = CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂;
3.9b R¹ = Me, R² = H, R³ = OMe, R⁴R⁵ = CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂;
3.9c R¹ = H, R² = R³ = OMe, R⁴R⁵ = CH₂CH₂CH(CONH₂)CH₂CH₂;
3.9d R¹ = R² = H, R³ = OMe, R⁴R⁵ = CH₂CH₂OCH₂CH₂;
3.9e R¹ = Me, R² = H, R³ = OMe, R⁴R⁵ = CH₂CH₂OCH₂CH₂;
3.9f R¹ = R² = H, R³ = OMe, R⁴R⁵ = CH₂CH₂N(Ph)CH₂CH₂;
3.9g R¹ = Me, R² = H, R³ = OMe, R⁴R⁵ = CH₂CH₂N(Ph)CH₂CH₂;
3.9h R¹ = R² = H, R³ = OMe, R⁴R⁵ = CH₂CH₂N(C₆H₄-F-p)CH₂CH₂



a N₂H₄, EtOH

- 3.10a** R¹ = R² = H, R³ = OMe;
3.10b R¹ = Me, R² = H, R³ = OMe;
3.10c R¹ = Me, R² = R³ = H;
3.10d R¹ = R² = R³ = H;
3.10e R¹ = Me, R² = R³ = OMe

Піразольна структура сполук **3.9**, **3.10** підтверджена даними спектроскопії ¹H ЯМР. Доказом розмикання хромоногового циклу є діамагнітний зсув на 0.60 – 0.80 м.ч. сигналу протона Н-5' 2-гідроксифенільного замісника сполук **3.9**, **3.10** в порівнянні з сигналом протона Н-6' сполук **3.2**, **3.3**. Для сигналів протона Н-3' піразолів також спостерігається значний діамагнітний зсув на 0.50 – 0.70 м.ч. по відношенню

до сигналів протона Н-8' ізофлавонів **3.2**, **3.3**. Разом з тим, найсильнішого зсуву зазнали сигнали протона Н-5' ізофлавонової хромонової частини – у випадку розмикання хромонового циклу сигнал протона Н-6' фенольного фрагменту сполук **3.9**, **3.10** зсувається в сторону сильного поля на 0.90 – 1.1 м.ч. Крім того, через таутомерію піразольного циклу (форми **A** і **B**) сигнал протона Н-3''(5'') для сполук **3.10a,d** спостерігається у вигляді двох уширених синглетів загальною інтенсивністю 1Н при 7.66 – 7.75 і 7.91 – 8.00 м.ч. Сигнали протонів NH-1'' піразольного циклу та HO-2', які обмінюються, для сполук **3.10a,b,d** також спостерігались у вигляді двох пар уширених синглетів при 9.71 – 9.76 і 10.31 – 11.19 м.ч. (ОН група), 12.26 – 12.75 і 12.98 – 13.14 м.ч. (NH група). На основі COSY спектрів сполук **3.10a,d** нами встановлено, що більш сильнопольні піки протонів NH-1'', HO-2' і Н-5'' відповідають формі **A**. Це підтверджується наявністю відповідних кросс-пиків сигналів протонів NH-1'' і Н-5'' цієї форми піразольного циклу.

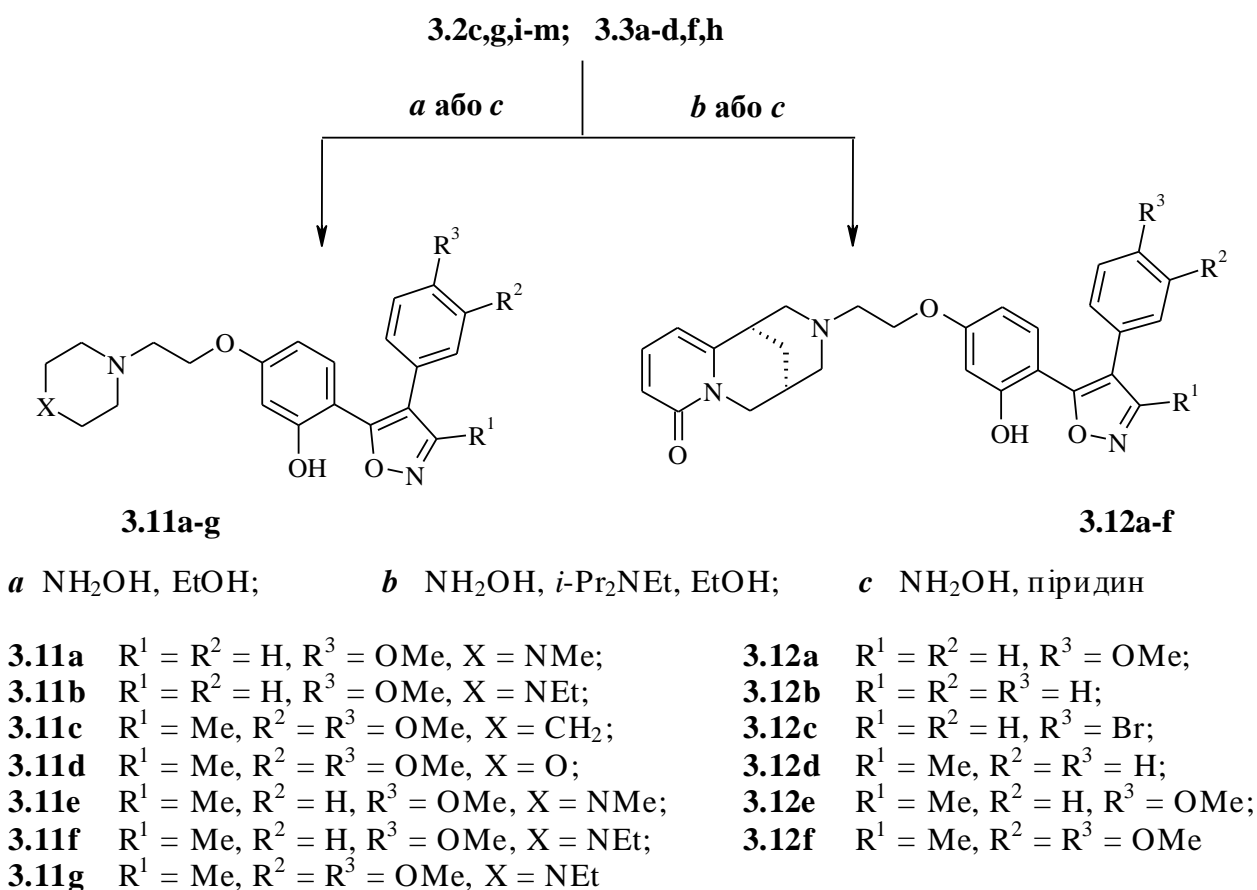
Неоднозначність протікання взаємодії ізофлавонів з гідроксиламіном викликає інтерес до вивчення механізмів, а також будови проміжних та кінцевих продуктів реакції. В залежності від особливостей хімічної будови вихідних ізофлавонов та їх гетероаналогів, а також умов проведення реакції з гідроксиламіном можуть утворюватись регіоізомерні 4-(гет)арил-5-(2-гідроксифеніл)- і 4-(гет)арил-3-(2-гідроксифеніл)ізоксазоли, 3-аміно-4-(гет)арил-5-(2-гідроксифеніл)ізоксазоли, 2-аміноізофлаволи [444-448].

Виходячи з цього цікаво було вивчити особливості рециклізації хромонової частини 7-*O*-(β-(*N,N*-діалкіламіно)етокси)ізофлавонів **3.2**, **3.3** під дією гідроксиламіну. Крім того, актуальність розробки препаративних методів синтезу 4-арил-5-(2-гідроксифеніл)ізоксазолів обумовлена їх протипухлинною активністю – ці сполуки є інгібіторами Hsp90 та проліферації клітин [439, 449], виявляють антимітотичну дію, гальмуючи полімеризацію мікротубул [450]. Варто відзначити, що 3-арил-5-[2-метокси-4-(β-(*N,N*-діалкіламіно)етокси)феніл]ізоксазоли із залишками діетиламіну,

піролідину та піперидину є перспективними антигіперглікемічними агентами [451].

Так як шляхи протікання реакції під дією гідроксиламіну залежать від природи замісників в ізофлавоні, хімічна поведінка сполук **3.2**, **3.3** визначається наявністю замісника в положенні С-2, електродонорних метоксигруп в кільці В, а також в сполуках **3.3** залишку цитизину, що містить піридоновий фрагмент, який також може зазнавати нуклеофільної атаки з можливим розкриванням циклу.

Відомо, що різні основи, істотно впливаючи на нуклеофільність гідрохлориду гідроксиламіну, можуть змінювати напрям нуклеофільної атаки. Раніше нами було показано, що використання *N*-метилморфоліну як основи, обумовлює регіоселективність атаки гідроксиламіном хромонового циклу по положенню 2 і дає можливість препаративно отримувати один 4-арил-5-(2-гідроксифеніл)ізоксазол з можливих ізомерних (2-гідроксифеніл)ізоксазолів.



Підбір умов рециклізації 2-незаміщених ізофлавонів **3.2i,k** з гідроксиламіном дозволив нам провести взаємодію виключно по положенню 2 хромонового ядра. Як виявилось, реакція ізофлавонів **3.2i,k** з солянокислим гідроксиламіном протікає в етиловому спирті и приводить до утворення виключно 4-арил-5-[2-гідрокси-4-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси)феніл]-ізоксазолів **3.11a,b** без додавання основи. Цей цікавий результат можна пояснити тим, що в даному випадку роль основи, яка забезпечує селективність нуклеофільної атаки гідроксиламіном хромонового циклу по положенню 2, відіграє β -(*N,N*-діалкіламіно)етоксильний замісник в молекулі ізофлавонону.

Введення в реакцію з гідроксиламіном 7-(N^{12} -цитизинілетокси)ізофлавонів **3.3a,d,h** вимагало додаткової адаптації методики рециклізації, так як піперидононий фрагмент цитизинового залишку також може зазнавати нуклеофільної атаки.

У випадку 2-незаміщених ізофлавонів **3.3a,d,h** оптимальні умови проведення реакції, при яких нуклеофільна атака протікає по положенню 2, – довготривале нагрівання ізофлавонів з гідрохлоридом гідроксиламіну в етанолі в присутності *i*-Pr₂NEt як основи. Варто зазначити, що використання Et₃N або AcOK приводило до утворення суміші регіоізомерних ізоксазолів. Разом з тим, при застосуванні піридину як основи для проведення рециклізації ізофлавонів **3.3a,d,h** під дією гідрохлориду гідроксиламіну в етанолі взаємодія не відбувалась на протязі 24 год. Використання піридину як розчинника сприяло утворенню суміші регіоізомерних ізоксазолів.

Для рециклізації 2-метилізофлавонів **3.2c,g,j,l,m** та **3.3b,c,f** під дією гідроксиламіну найбільш підходящим розчинником виявився піридин, в цьому випадку спостерігалось утворення виключно 3-метилізоксазолів **3.11b-g**, **3.12d-f**. Зниження реакційної здатності 2-метилізофлавонів до дії нуклеофілів може бути обумовлено електронодонорними властивостями замісника в положенні 2, в той же час наявність 2-метильного замісника не

заважає нуклеофільній атаці по положенню 2. Цілком ймовірно, першим етапом взаємодії 2-метилізофлавонів з гідроксиламіном є приєднання останнього по С=C зв'язку хромонового ядра з наступним розкриттям напівамінального циклу.

Структура синтезованих 4,5-діарилізоксазолів **3.11a-g**, **3.12a-f** підтверджена даними спектроскопії ^1H ЯМР.

Крім того, для встановлення структури ізоксазолів застосована й 2D ЯМР спектроскопія. Як показано на рис. 3.1a, в спектрі HSQC сполуки **3.12c** спостерігається кореляція протона ізоксазольного циклу (8.96 м.ч.) з атомом Карбону при 150.60 м.ч., що підтверджує розкриття хромонового ядра. За даними HMBC спектра сигнали двох інших атомів Карбону ізоксазольного циклу спостерігаються при 162.89 і 115.39 м.ч. Це можливо лише у випадку 4,5-дизаміщених похідних ізоксазолу, що підтверджує структуру сполуки **3.12c**.

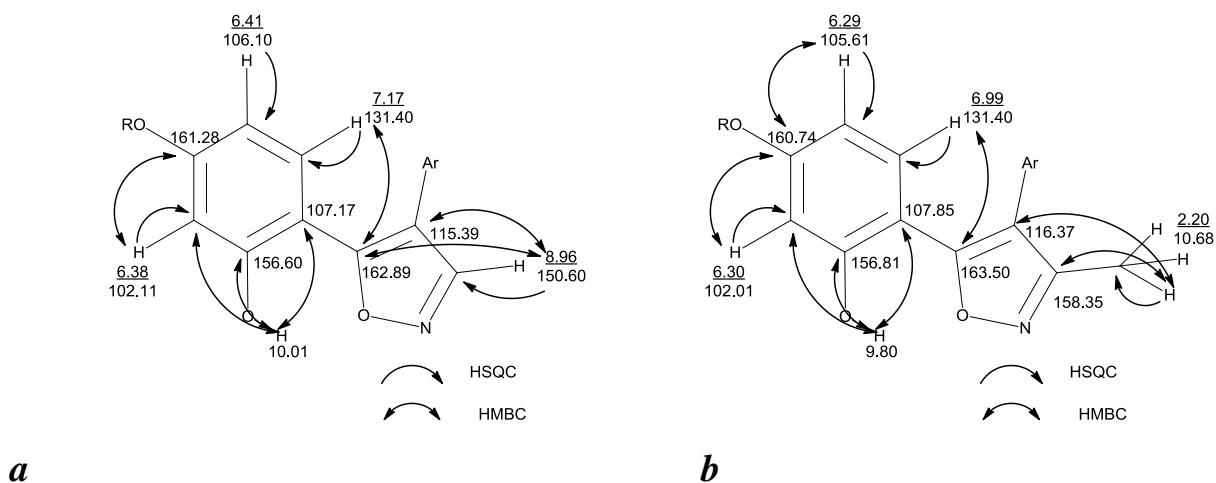


Рис 3.1. HSQC й HMBC кореляції для ізоксазольного фрагменту сполук **3.12c** (a) і **3.12e** (b)

У випадку 3-метилпохідної **3.12e** (рис. 3.1b) на основі кореляцій в спектрі HMBC хім. зсуви атомів Карбону ізоксазольного циклу складають 116.37, 158.35 і 163.50 м.ч. Наявність кросс-піку Н-6' (6.99 м.ч.) з атомом Карбону (163.50 м.ч.) свідчить про поєднання ізоксазольного циклу з фенольним залишком по положенню 5. Підтвердженням наявності

метильного замісника по положенню 3 ізоксазольного циклу є його кросс-піки з атомами Карбону при 159.35 і 116.37 м.ч., що було б неможливим у випадку 5-метилізоксазолів.

Отже, нами досліджено особливості взаємодії 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етоксиізофлавонів з гідразином. Показано відсутність впливу β -(*N,N*-діалкіламіно)етоксильних замісників, а серед них і N^{12} -цитизинілетоксильного, на швидкість і напрям нуклеофільної атаки. В результаті рециклізації синтезовано 4-арил-3-[2-гідрокси-4-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси)феніл]піразоли.

Запропоновано умови регіоселективної рециклізації 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси та 7-(N^{12} -цитизиніл)етокси похідних 2-незаміщених ізофлавонів за участю гідроксиламіну, яка протікає з утворенням 4-арил-5-[2-гідрокси-4-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси)феніл]ізоксазолів.

3.4. Біологічні властивості міметиків алкалоїдів, нітрогеновмісний та бензопіроновий фрагменти яких поєднані алкоксильними лінкерами

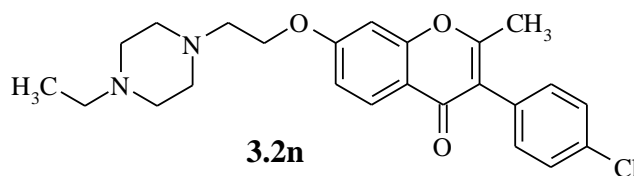
3.4.1. Вивчення нейропсихотропної активності 7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4*H*-хромен-4-ону

Старіння ЦНС створює передумови для розвитку багатьох видів залежної від віку патології, включаючи такі, що виявляються віковими змінами психіки, поведінкових і емоційних реакцій, порушенням пам'яті, зниженням розумової і фізичної працездатності, рухової активності і т.п. [452, 453].

Не дивлячись на чисельність існуючих антидепресантів, їх застосування обмежене небажаними побічними реакціями та проблемами, пов'язаними з недостатньою ефективністю, повільним розвитком терапевтичного ефекту, взаємодією або несумісністю з іншими лікарськими засобами (психостимуляторами, анальгетиками та ін.) [454]. Саме тому актуальним залишається пошук нових фармакологічно активних і

малотоксичних речовин з психотропною дією серед природних сполук або їх синтетичних похідних.

В результаті біологічного скринінгу нітрогеновмісних похідних ізофлавону, проведеного в лабораторії геріатричної фармакології ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф.Чеботарьова НАМН України» Безверхою І. С., Пантелеймоною Т. М., Заїкою М. У., Шарабурою Л. Б., знайдено, що 7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4*H*-хромен-4-он **3.2n** є перспективним кандидатом для вивчення нейропсихотропної активності.



Дослідження психотропної активності і токсичності сполуки **3.2n** проводили на лабораторних білих мишах Valb/c, в якості референтного препарату застосовували антидепресант амітриптилін (Зентіва, Словачія).

Нейротропну дію вивчали за поведінковими показниками при експериментальних емоційно-стресових станах та нейрофармакологічними тестами взаємодії з речовинами, що пригнічують або активують ЦНС і за якими можна орієнтовно визначити задіяні нейромедіаторні механізми.

Дію **3.2n** на ЦНС та оцінку антидепресивної активності вивчали за тестами: вимушеного плавання - тест Порсолта [455], "відчаю" (імобілізація вниз головою) - тест ПЗХ [456], нейрофармакологічними тестами взаємодії з речовинами, що пригнічують (резерпін, нейролептик трифтазин) або активують ЦНС (апоморфін, ареколін, L-ДОФА) [457].

За результатами тесту Порсолта встановлено, що сполука **3.2n** достовірно зменшувала кількість епізодів нерухомості у воді та тривалість пасивного плавання у мишей. Збільшення активності і зменшення часу

пасивного плавання в умовах досліду свідчать про антидепресивну дію сполуки **3.2n**.

У тесті ПЗХ після введення сполуки **3.2n** у мишей дослідної групи статистично вірогідно (у 2,4 рази) зменшувався час нерухомості порівняно з контролем, що свідчить про стимулюючу дію на ЦНС та про антидепресивні (антистресорні) властивості.

Результати тесту на антидепресивну дію з резерпіном показали, що у контрольних мишей після введення резерпіну очікувано спостерігались блефароптоз, гіпотермія та помірне зниження рухової активності. Після введення сполуки **3.2n** (до резерпіну) спостерігалось зниження ректальної температури та значне (на 160 % відносно контролю) підвищення горизонтальної рухової активності у "відкритому полі". Введення резерпіну на цьому фоні нівелювало активуючу дію сполуки **3.2n** на рухливість мишей, що свідчить про антагонізм з резерпіном.

При каталепсії, викликаній у мишей нейролептиком трифтазином, сполука **3.2n** послаблювала або повністю запобігала виникненню каталепсії. Протикаталептична активність сполуки **3.2n** відповідала референтному препарату амітриптиліну.

Встановлено, що після введення апоморфіну у мишей як контрольної, так і дослідних груп, розвивається гіпотермія, яка утримується протягом кількох годин. Найменше зниження температури спостерігалось на кожному етапі вимірювання після введення сполуки **3.2n**, що можна розглядати як слабкий антагонізм з апоморфіном.

Виявилось, що сполука **3.2n**, подібно до амітриптиліну, затримувала розвиток ареколінового тремору, що свідчить про наявність слабкої м-холінолітичної активності.

Гостру токсичність сполуки **3.2n** визначали експрес-методом [458] при пероральному введенні мишам у діапазоні доз від 200 до 1600 мг/кг. Встановлено, що ЛД₅₀ сполуки **3.2n** відповідає третьому класу токсичності і становить 804 мг/кг (помірно токсичні речовини), що свідчить про її меншу

токсичність та більшу безпечність, порівняно з препаратами-антидепресантами, такими як амітриптилін, флуоксетин, мілнаципран, кломіпрамін, що найчастіше застосовуються в медичній практиці.

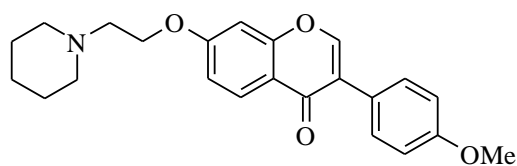
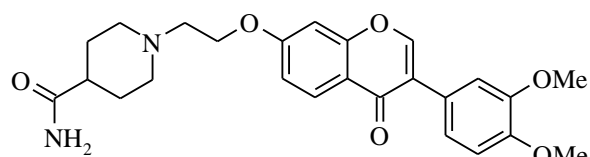
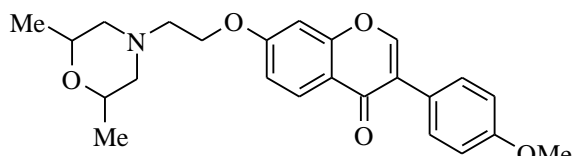
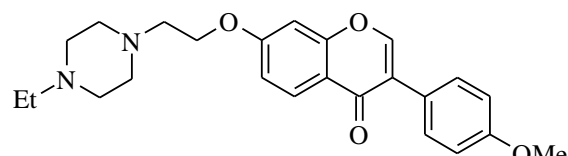
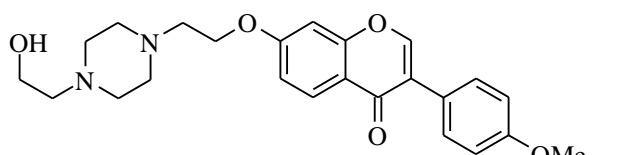
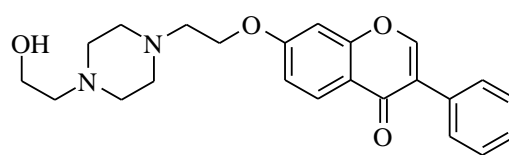
Таким чином, у досліджах на тваринах при експериментальних депресивноподібних та емоційно-стресових станах, а також у нейрофармакологічних тестах взаємодії з речовинами, що пригнічують або стимулюють ЦНС, сполука **3.2n** спричиняла дію, характерну для антидепресантів. Досліджувана речовина має переваги перед деякими сучасними антидепресантами за показником гострої токсичності, а також за відсутністю холінолітичних властивостей, що зумовлюють побічні реакції багатьох антидепресантів. Доклінічне вивчення сполуки **3.2n** в лабораторії геріатричної фармакології ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф.Чеботарьова НАМН України» показало можливість створення нового ефективного і безпечного лікарського засобу нейрорепродуктивної дії для корекції психоемоційних розладів, зокрема, у осіб літнього віку.

3.4.2. Дослідження впливу міметиків алкалоїдів, нітрогеновмісний та бензопіроновий фрагменти яких поєднані алкоксильним лінкером, на канцерогенез

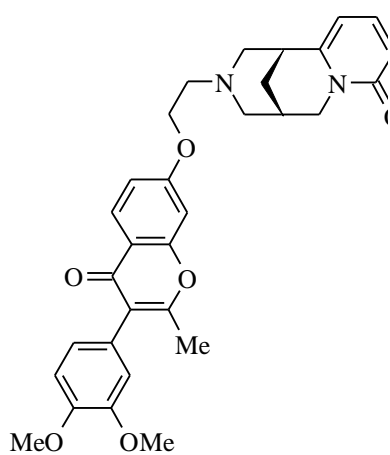
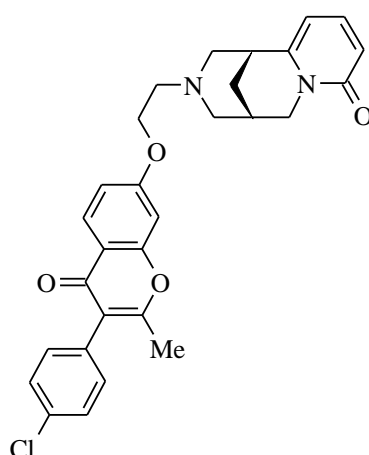
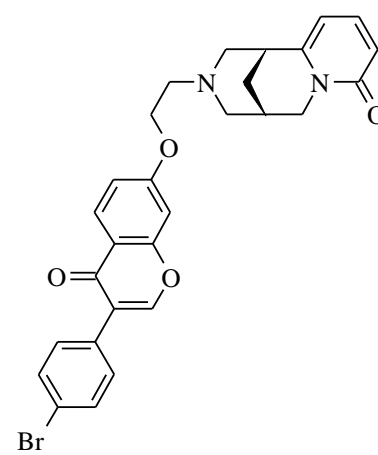
Дослідження дії на молекулярні мішені для протипухлинної терапії синтезованих міметиків алкалоїдів, нітрогеновмісний та бензопіроновий фрагменти яких поєднані алкоксильними лінкерами, проведене в Університеті Кентуккі (США), дозволило виявити ряд сполук, які впливають на ріст-регулюючі сигнальні шляхи.

Так, серед міметиків бензопіронових алкалоїдів, фрагменти яких поєднані алкоксильним лінкером, було виявлено сполуки, які обумовлюють активацію АМРК при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль. В результаті проведеного біологічного скринінгу встановлено, що перспективними для регулювання

канцерогенезу шляхом активації АМРК є ряд 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси)похідних ізофлавонів, як наприклад, **3.2a, d, h, k, o, p**.

**3.2a****3.2d****3.2h****3.2k****o****3.2p**

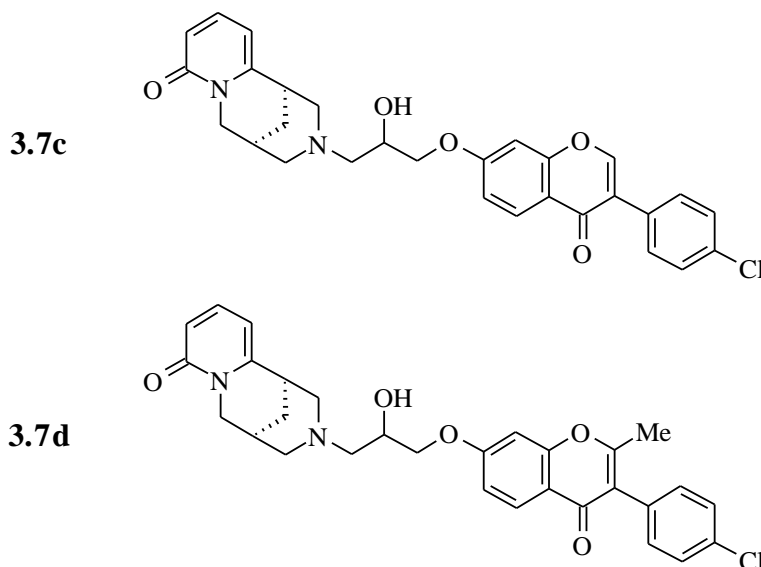
Як виявилось, ряд 7-(N^{12} -цитизинілетокси)ізофлавонів та 3-арил-7-(N^{12} -цитизинілетокси)кумаринів, як наприклад, **3.3f-h** та **3.5b-c**, здатні інгібувати Wnt шлях передачі внутрішньоклітинних сигналів при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль. Ці сполуки є перспективними для подальшого до клінічного вивчення їх впливу на канцерогенез.

**3.2f****3.2g****3.2h**

Так, наприклад, 7-{2-[4-(4-флуорофеніл)піперазин-1-іл]етокси}ізофлавіон **3.2t**, а також 7-(N¹²-цитизинілетокси)ізофлавіони **3.3a,d,e** виявили здатність до активації АМРК, а також до блокування шляху Wnt / β -катенін при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль.

Варто зазначити, що сполуки **3.2t**, **3.3a**, **e** зберігають свою здатність активувати АМРК при концентрації $1 \cdot 10^{-6}$ моль. Найбільш перспективним кандидатом у лікарські засоби виявився кон'югат **3.3e**, який, крім того, продемонстрував здатність блокування Wnt сигнального шляху при концентрації $1 \cdot 10^{-6}$ моль.

В результаті хімічного дизайну фокусованої бібліотеки перспективних протипухлинних агентів були синтезовані міметики хромонових алкалоїдів **3.7**, у яких фрагменти 7-гідроксиізофлавіонів та цитизину поєднані гідроксипропановим лінкером. Ці кон'югати також виявили вплив на внутрішньоклітинну сигналізацію. Так, наприклад, активація АМРК спостерігається при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль сполук **3.7c** та **3.7d**.



Беззаперечне лідерство у цій фокусованій бібліотеці антинеопластичних агентів продемонстрував 7-(N¹²-цитизинілетокси)ізофлавіон **3.3e**, який виявляє вплив на колоректальний рак в концентрації $1 \cdot 10^{-6}$ моль.

Крім того, синтез біотинильованих аналогів кон'югату **3.3e**, проведений к. х. н. Фрасинюком М. С. в Університеті Кентуккі (США), дозволив біохімікам Chunming Liu, David S. Watt, Vitaliy M. Sviripa, Wen Zhang (Університет Кентуккі, США) дозволив ідентифікувати біологічну мішень, зв'язування з якою характерне для сполук цієї бібліотеки. Як виявилось, антинеопластичні агенти, отримані кон'югацією цитизину з 7-гідроксиізофлавонами, інгібують виключно важливий фермент – гідроксистероїд 17- β -дегідрогеназа типу 4 (HSD17B4).

HSD17B4 – біфункціональний фермент, який бере участь в окисленні жирних кислот та в метаболізмі стероїдних гормонів, а саме регулює біологічну дію як андрогену, так і естрогену, каталізуючи взаємоперетворення між активними і неактивними формами специфічних стероїдних гормонів на заключних етапах їх біосинтезу [459, 460].

Як відомо, ензим HSD17B4 надлишково експресується в клітинах раку простати, в порівнянні з доброякісними епітеліальними клітинами. Причому зміна експресії цього ферменту сприяє прогресії раку простати шляхом зміни гормонального балансу і є важливим предиктором несприятливого результату для хворого [460]. Так, HSD17B4 є не лише прогностичним маркером раку простати, але й перспективною мішенню для раціонального дизайну нових протипухлинних агентів.

Таким чином, в результаті проведених біологічних досліджень міметиків алкалоїдів, нітрогеновмісний та бензопіроновий фрагменти яких поєднані алкоксильним лінкером були відібрані сполуки-лідери для подальших до клінічних випробувань та кандидати для створення нових антинеопластичних агентів. Встановлено, що механізм впливу синтезованих кон'югатів на канцерогенез колоректального раку полягає в інгібуванні поліфункціонального ензиму HSD17B4.

РОЗДІЛ 4. КОН'ЮГАЦІЯ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ФРАГМЕНТІВ З БЕНЗОПРОНОВИМ ЯДРОМ С – С ЗВ'ЯЗКОМ ТА КОНДЕНСОВАНІ СИСТЕМИ НА ОСНОВІ ХРОМОНУ Й КУМАРИНУ

4.1. Кон'югація нітрогеновмісних фрагментів з бензопіроновим ядром С – С зв'язком

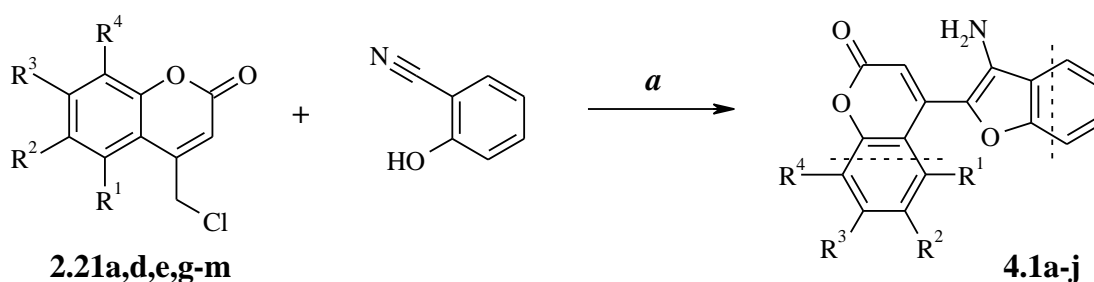
Як було показано в огляді літератури, серед хроманових, хроменових та хроменонових протоалкалоїдів зустрічаються й представники, що містять аміногрупу чи ациламіногрупу. Виходячи з цього, нашою метою був синтез та вивчення властивостей похідних кумарину, які включають фрагменти 3-амінобензофурану.

Хоча похідні оксигеновмісних гетероциклів складають один з найбільш розповсюджених класів природних сполук, вторинні метаболіти, які включають два і більше оксигеновмісних гетероциклів зустрічаються в природі значно рідше. Особливе місце серед них посідають фурокумарини [461], лінійні й ангулярні фурохромони, куместани, ротеноїди [462], а також похідні кумаринів та флавоноїдів, що містять пірановий цикл анельований по кільцю А або В [463].

З огляду на те, що 4-(2-бензо[*b*]фураніл)кумарини володіють антибактеріальною [464] й протизапальною активністю [465, 466], предметом нашого дослідження став синтез й реакційна здатність заміщених 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів, які є міметиками хроманових протоалкалоїдів.

Як відомо, алкілювання 4-бромометилкумаринами саліцилонітрилу в ацетоні в присутності поташу при кімнатній температурі приводить до 4-(2-ціанофеноксиметокси)кумаринів, які при кип'ятінні в спирті в присутності поташу були перетворені в 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумарини [467].

Виходячи з цього, нами були вивчені особливості взаємодії доступних 4-хлорометилкумаринів **2.21** з саліцилонітрилом в різних розчинниках (ацетон, діоксан, ДМФА) й при різній температурі. Так, при проведенні реакції в безводному ДМФА в присутності 4-х кратного надлишку поташу в результаті перемішування реакційної суміші при 80 – 100 °С нам вдалось отримати 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумарини **4.1a-j**. Таким чином, модифікація умов реакції дозволила нам розробити одностадійний метод синтезу цих амінів.



a ДМФА, K₂CO₃

2.21a, 4.1a R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = Me;

2.21d, 4.1b R¹ = R² = H, R³ = R⁴ = Me;

2.21e, 4.1c R¹ = R⁴ = H, R² = Cl, R³ = Me;

2.21g, 4.1d R¹ = R³ = Me, R² = R⁴ = H;

2.21h, 4.1e R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = Me;

2.21i, 4.1f R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Et;

2.21j, 4.1g R¹ = R⁴ = H, R²R³ = (CH₂)₃;

2.21k, 4.1h R¹ = R⁴ = H, R² = R³ = Me;

2.21l, 4.1i R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = *i*-Pr;

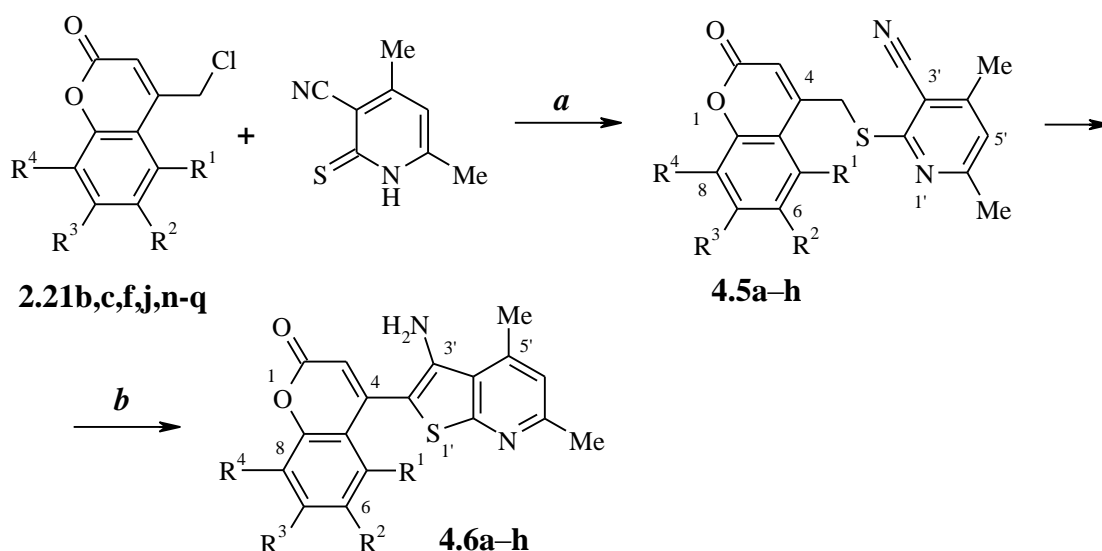
2.21m, 4.1j R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Cl

Наявність аміногрупи в сполуках **4.1a-j** доведена методом спектроскопії ЯМР, а також хімічними перетвореннями. Так, в спектрах ЯМР ¹H синтезованих заміщених кумаринів **4.1a-j** спостерігається двопротонний уширений синглет при 5.38 – 6.30 м.ч, який відповідає аміногрупі.

З метою вивчення реакційної здатності отриманих 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів **4.1a-j** нами вивчена реакція ацилювання аміногрупи. Як виявилось, синтезовані аміни **4.1a-j** ацилюються при тривалому нагріванні до 50 – 60 °С в діоксані з незначним надлишком хлороангідридів аліфатичних, ароматичних й гетероциклічних карбонових кислот з утворенням амідів **4.2a-g**. При проведенні реакції ацилювання сполук **4.1f, i** зі значним надлишком хлороангідридів 2-фуранкарбонової чи 2-тіофенкарбонової кислот в піридині отримані біс-ацильні похідні **4.3a,b**.

Як відомо, похідні 4-(2-піридилетил)- та 4-(2-піридилтіометил) кумарину є інгібіторами 17 β -HSD 3 (17 β -гідроксистероїд дегідрогеназа 3), що відкриває перспективи їх застосування в терапії раку простати [468]. Виходячи з цього, нашою метою було вивчення особливостей взаємодії 4-хлорометилкумаринів з 2-меркапто-4,6-диметилнікотинонітрилом та можливості гетероциклізації отриманих похідних з утворенням заміщених 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів.

Раніше повідомлялось про алкілування 2-меркаптопіридину 4-хлорометилкумаринами в присутності Et₃N та NaH в ДМФА при кімнатній температурі, причому наявність 7-гідроксигрупи в кумариновому ядрі вимагала її попереднього захисту, для чого було застосоване ацилування за участю оцтового ангідриду [468].



a Et₃N, C₂H₅OH;

b ДМФА, K₂CO₃

2.21b, 4.5a, 4.6a

R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Me;

2.21c, 4.5b, 4.6b

R¹ = R² = H, R³ = OH, R⁴ = Me;

2.21f, 4.5c, 4.6c

R¹ = R⁴ = H, R² = OH, R³ = Me;

2.21j, 4.5d, 4.6d

R¹ = R⁴ = H, R²R³ = (CH₂)₃;

2.21n, 4.5e, 4.6e

R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = OH;

2.21o, 4.5f, 4.6f

R¹ = R⁴ = H, R² = Cl, R³ = OH;

2.21p, 4.5g, 4.6g

R¹ = R⁴ = H, R² = OH, R³ = Ph

2.21q, 4.5h, 4.6h

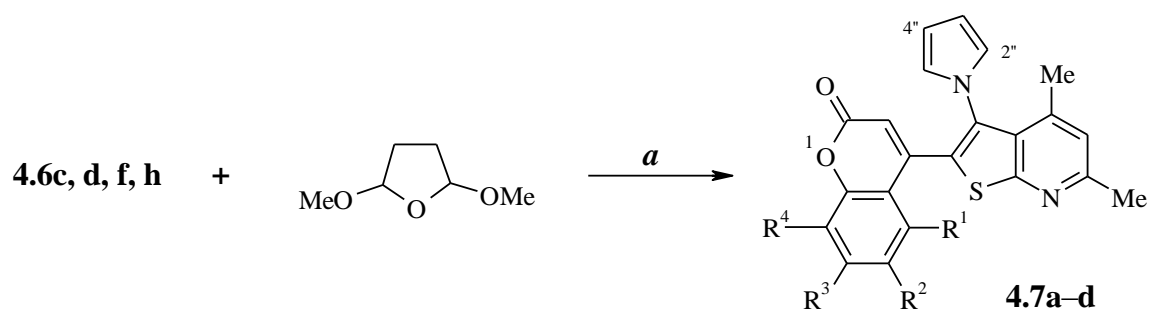
R¹ = R⁴ = H, R² = Et, R³ = OH

Знайдено, що 4-хлорометилкумарини **2.21** взаємодіють з 2-меркапто-4,6-диметилнікотинонітрилом в спирті в присутності Et₃N при кімнатній

температурі з утворенням 4-(2-піридилтіометил)кумаринів **4.5a–h**. Варто зазначити, що при алкілюванні 2-меркапто-4,6-диметилнікотинонітрилу наявність фенольних гідроксильних груп в структурі 4-хлорометилкумарину не виявляє впливу на перебіг та результат взаємодії. В даному випадку протікання реакції виключно по атому Сульфуру обумовлене значною різницею нуклеофільності меркаптогрупи й фенольних гідроксилів.

Крім того, нами здійснена внутрішньомолекулярна циклізація метиленової й ціаногруп 4-(2-піридилтіометил)кумаринів **4.5a–h** в ДМФА під дією поташу, що привело до утворення заміщених 4-(3-амінотієно-[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів **4.6a–h**. Синтезовані сполуки **4.6a–h** є високоплавкими жовтими речовинами, важко розчинними в органічних розчинниках та розчинними в водних розчинах мінеральних кислот й лугів.

Наявність аміногрупи в сполуках **4.6a–h** доведена методом спектроскопії ЯМР. Так, в спектрах ЯМР ^1H синтезованих заміщених кумаринів **4.6a–h** спостерігається двопротонний уширений синглет в області 5.08–5.24 м. ч., який відповідає аміногрупі.



a CH_3COOH

4.7a $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{OH}, \text{R}^3 = \text{Me};$

4.7b $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^2\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_3;$

4.7c $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Cl}, \text{R}^3 = \text{OH};$

4.7d $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Et}, \text{R}^3 = \text{OH}$

З метою модифікації аміногрупи нами побудований пірольний цикл за допомогою 2,5-диметокситетрагідрофурану. Знайдено, що короткочасне нагрівання амінів **4.6c,d,f,h** з цим реагентом в оцтовій кислоті приводить до

утворення 1-(тієно[2,3-*b*]піридин-3-іл)піролів **4.7a-d**, структура яких підтверджена на основі спектрів ЯМР ^1H .

Як було показано в огляді літератури, особливістю структури ряду алкалоїдів є кон'югація хромонового ядра з гетероциклами, такими як імідазол, піридин, бензоксазол та ін. Саме цим і був обумовлений наш інтерес до розробки методу синтезу 2-(ω -карбоксіалкіл)-3-гетарилхромонів.

Як відомо, була розроблена методологія одержання 2-(ω -карбоксіалкіл)ізофлавонів. Ці похідні отримані взаємодією частково *O*-метильованого дезоксибензоїну з етоксикарбоніл алкілкарбоніл хлоридами з подальшою побудовою хромонового ядра перегрупуванням Бейкера-Венкатарамана в присутності ТМС-хлориду та внутрішньомолекулярною циклізацією, а також наступним зняттям захисних груп з фенольних та карбоксільної груп [469]. Слід відзначити, що даний метод вимагає обов'язкового захисту гідроксильних груп, крім 2-гідроксигрупи, що приймає участь у циклізації.

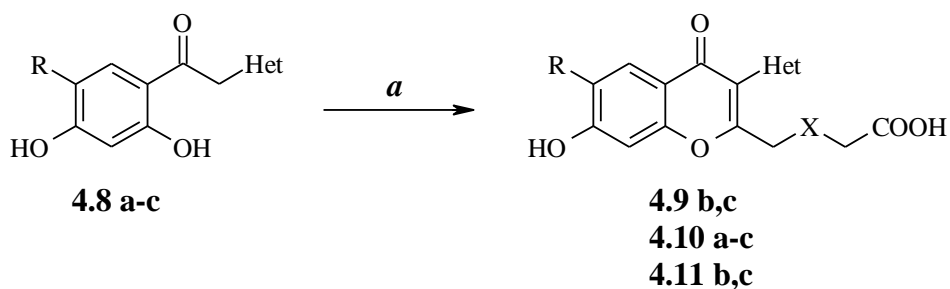
Подальше вдосконалення методу синтезу 2-карбоксіалкільних похідних ізофлавонів полягало в дії на вихідний кетон хлорангідриду кислоти в присутності поташу та $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ з наступним зняттям захисту з карбоксільної групи дало змогу отримати 4',5,7-тригідроксиізофлаволи без попереднього захисту фенольних гідроксильних груп [470]. Відомо про використання LiHMDS як каталізатора в синтезі 2-(ω -карбоксіалкіл) похідних гліцитеїну [471].

Крім того, була продемонстрована цінність 2-(ω -карбоксіалкіл)ізофлавонів для імунологічних досліджень, так як ці сполуки містять бічний ланцюг з карбоксільною групою, здатною приєднувати білки без зміни ізофлавонової системи [472].

На прикладі α -(1-метил-2-бензімідазоліл)-2,4-дигідрокси-5-етилацетофенону була показана можливість застосування янтарного

ангідриду для синтезу 7-гідрокси-2-(β -карбоксіетил)-3-(1-метил-2-бензімідазоліл)-6-етилхромону [473]. Враховуючи це, нашою метою був пошук оптимальних умов одержання 3-гетарил-2-(ω -карбоксіалкіл)хромонів.

Вихідні α -гетарил-2',4'-дигідроксиацетофенони **4.8a-c** були отримані в умовах реакції Геша взаємодією (не)заміщеного резорцину з відповідним 2-азагетарил ацетонітрилом [447, 473-475]. Беручи до уваги той факт, що α -гетарил-2',4'-дигідроксиацетофенони **4.8** містять активовану метиленову групу, ми сподівалися розробити одностадійний метод синтезу 3-гетарил-2-(ω -карбоксіалкіл)хромонів, використовуючи циклічні ангідриди аліфатичних дикарбонових кислот. Як виявилось, взаємодія кетонів з янтарним, глутаровим та дигліколевим ангідридами протікає в піридині при тривалому витримуванні реакційної суміші при кімнатній температурі. В даних умовах нам вдалося виділити ω -(3-гетарил-7-гідрокси-4-оксохромен-2-іл) пропіонової кислоти **4.9b,c**, ω -(3-гетарил-7-гідрокси-4-оксохромен-2-іл) масляні кислоти **4.10a-c**, ((3-гетарил-7-гідрокси-4-оксохромен-2-іл) метокси) оцтові кислоти **4.11b,c**.



a ангідрид дикарбонової кислоти, R_y

a R = H, Het = 1-метилбензімідазол-2-іл;

b R = Et, Het = 4-метилтіазол-2-іл;

c R = Pr, Het = бензотіазол-2-іл

4.9b,c X = зв'язок;

4.10a-c X = CH₂;

4.11b,c X = O

Структура синтезованих сполук підтверджена методом спектроскопії ЯМР та мас-спектроскопії.

Таким чином, нами продемонстрована можливість застосування циклічних ангідридів аліфатичних дикарбонових кислот для синтезу 3-

гетарил-2-(ω -карбоксиалкіл)хромонів. Запропонований одностадійний метод синтезу 3-гетарил-2-(ω -карбоксиалкіл)хромонів, який не вимагає попереднього захисту фенольних гідроксильних та карбоксильних груп.

4.2. Синтез та властивості нітрогеновмісних конденсованих систем на основі кумаринового ядра

Особливий інтерес до синтезу конденсованих похідних піридино-[3,4-*c*]кумаринів обумовлений тим, що подібні алкалоїди, як наприклад шуманіофітин **1.3.41**, *N*-метилшуманіофітин **1.3.42** та ізошуманіофітин **1.3.43**, були вилучені з *Schumanniphyton problematicum* та *Schumanniphyton magnificum* родини Rubiaceae (Маренових). Варто зазначити, що поліциклічні похідні піридино-[3,4-*c*]кумаринів виявляють протизапальну та антибактеріальну активність [467].

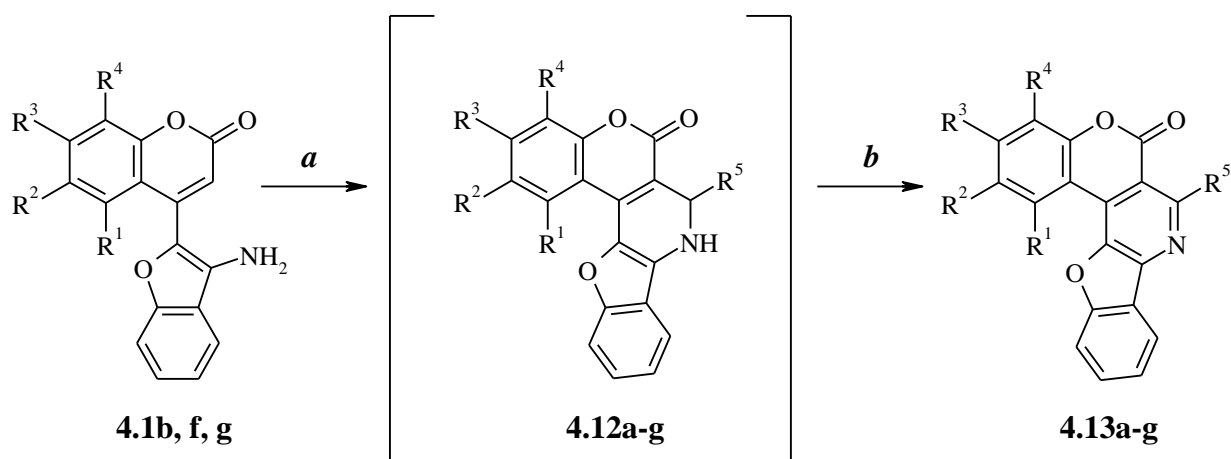
Виходячи з цього нашою метою була розробка методів синтезу нових гетероциклічних систем на основі кумаринового ядра та вивчення їх властивостей.

Синтез заміщених 5*H*-хромено[3,4-*c*]піридин-5-онів досліджувався багатьма авторами й на даний момент відомі різні методи їх одержання: конденсація похідних 4-(2-гідроксифеніл)-3-ціанопіридину в поліфосфорній кислоті чи HBr / HCl [476-478], саліцилового альдегіду, малондинітрилу або ціанооцтового естеру й кетонів в присутності ацетату амонію [479-482] та інші.

Так, при нагріванні сполуки **4.1f** з вератровим альдегідом в оцтовій кислоті в присутності *n*-толуенсульфокислоти нами був виділений 6*H*-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]піридин-6-он **4.13f**, будова якого підтверджена даними ЯМР ^1H спектроскопії й елементного аналізу. Аналогічні поліциклічні сполуки були отримані реакцією [5+1] циклоприєднання в результаті взаємодії 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів з ортоєфірами аліфатичних кислот [467].

Утворення сполуки **4.13f** можливе через послідовне утворення основи Шиффа, її внутрішньомолекулярне циклоприєднання з утворенням конденсованого 1,2-дигідропіридину й окиснення останнього киснем повітря до похідної піридину. Нам вдалося виділити з реакційної суміші похідну 1,2-дигідропіридину **4.12f** й підтвердити її структуру методом ЯМР спектроскопії.

Подальші дослідження взаємодії сполук **4.1** з різними альдегідами дозволили розробити новий метод синтезу похідних 6*H*-[1]бензофуоро[3,2-*b*]-хромено[4,3-*d*]піридин-6-онів **4.13**, які містять залишки як ароматичних, так і гетероароматичних альдегідів. Найбільш підходящим окисником в даному випадку виявився кисень повітря. Придатним є й використання CrO_3 в оцтовій кислоті.



a R^5COH , *n*-толуолсульфо кислота, CH_3COOH ;

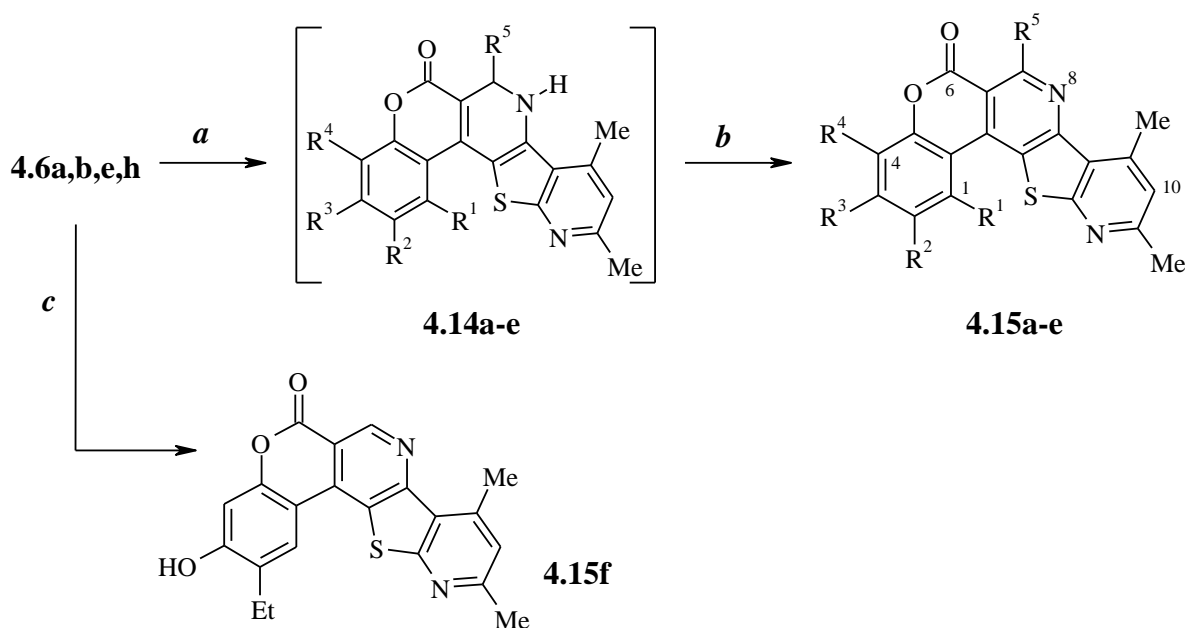
b O_2

4.12a, 4.13a	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$, $\text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$;
4.12b, 4.13b	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$, $\text{R}^5 = \text{піридил-4}$;
4.12c, 4.13c	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$, $\text{R}^5 = \text{піридил-3}$;
4.12d, 4.13d	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$;
4.12e, 4.13e	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$, $\text{R}^5 = \text{C}_6\text{F}_5$;
4.12f, 4.13f	$\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_{2-3,4}$;
4.12g, 4.13g	$\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^2\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_3$, $\text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_{2-3,4}$

Таким чином, нами показано, що 4-(3-аміногетарил)кумарини можуть бути зручними вихідними сполуками для синтезу конденсованих поліциклічних похідних 5*H*-хромено[3,4-*c*]піридин-5-ону. Нами розроблено новий спосіб одержання бензофурано анельованих похідних 5*H*-хромено-

[3,4-*c*]піридин-5-онів конденсацією 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів з аліфатичними, ароматичними, гетероциклічними альдегідами.

Разом з тим наш інтерес викликало й дослідження можливості синтезу полі циклічних конденсованих систем на основі 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів.



a R⁵COH, HCOOH;

b PhI(OAc)₂;

c (для 4.6h) HC(OEt)₃

4.14a, 4.15a

R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Me, R⁵ = C₆H₄-*t*-Bu-4;

4.14b, 4.15b

R¹ = R² = H, R³ = OH, R⁴ = Me, R⁵ = C₆H₃(OMe)₂-3,4;

4.14c, 4.15c

R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = OH, R⁵ = C₆H₄OMe-4;

4.14d, 4.15d

R¹ = R⁴ = H, R² = Et, R³ = OH, R⁵ = Me;

4.14e, 4.15e

R¹ = R⁴ = H, R² = Et, R³ = OH, R⁵ = C₆H₄OMe-4;

4.15f

R¹ = R⁴ = H, R² = Et, R³ = OH, R⁵ = H

Як виявилось, взаємодія 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів 4.6a,b,e,h з аліфатичними чи ароматичними альдегідами в мурашиній кислоті з наступним окисненням проміжних продуктів 4.14 діацетоксидобенzenом привела до утворення похідних нової конденсованої системи 6*H*-хромено-[4,3-*d*]тієно[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипіридин-6-ону 4.15. У випадку синтезу сполуки 4.15f доцільним виявилось використання триетилортоформіату [467].

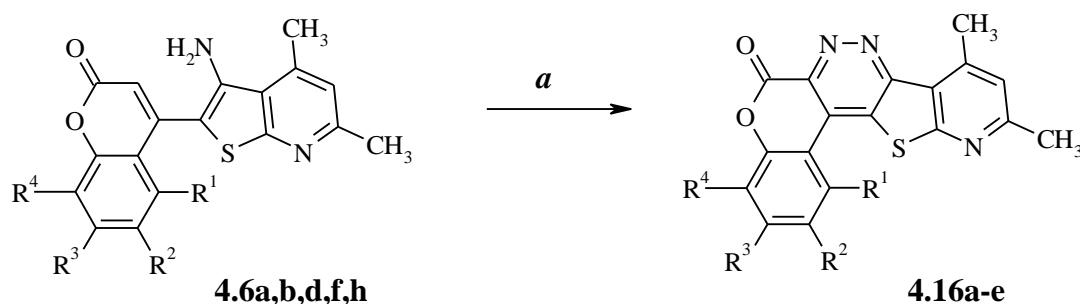
На наш погляд, як і у випадку синтезу похідних 6*H*-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]піридин-6-онів, утворення сполук 4.15 протікає через послідовне утворення основи Шиффа та її внутрішньомолекулярне

циклоприєднання, що приводить до конденсованих 1,2-дигідропіридинів **4.14** та їх окислення до похідних піридину.

Синтезовані поліциклічні сполуки **4.15a–f** – високоплавкі кристалічні речовини, важко розчинні в органічних розчинниках.

Враховуючи привілейовану позицію піридазинового циклу, як структурного елементу чи основного скаффолду, в дизайні лікарських засобів [483, 484], нашою метою було вивчення можливості побудови піридазинового кільця на основі 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумарину **4.6**.

Серед відомих підходів до побудови піридазинового циклу [485] ми обрали варіант нітрузування *орто*-заміщених анілінів.



a *n*-C₄H₉ONO, HCOOH

- 4.6a, 4.16a** R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Me;
4.6b, 4.16b R¹ = R² = H, R³ = OH, R⁴ = Me;
4.6d, 4.16c R¹ = R⁴ = H, R²R³ = (CH₂)₃;
4.6f, 4.16d R¹ = R⁴ = H, R² = Cl, R³ = OH;
4.6h, 4.16e R¹ = R⁴ = H, R² = Et, R³ = OH

Так, дія на 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумарини **4.6a,b,d,f,h** *n*-бутил нітриту в мурашиній кислоті при 25 °С дозволила отримати *6H*-хромено[3,4-*c*]піrido[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піридазин-6-они **4.16a-e** з хорошим виходом.

Подібний підхід до одержання піридазинів нітрузуванням анілінів й подальшою циклізацією проміжного йону діазонію неодноразово використовувався для синтезу конденсованих систем з фрагментом

піридазину, проте не включав атаку по положенню С-3 кумаринового ядра [486-488].

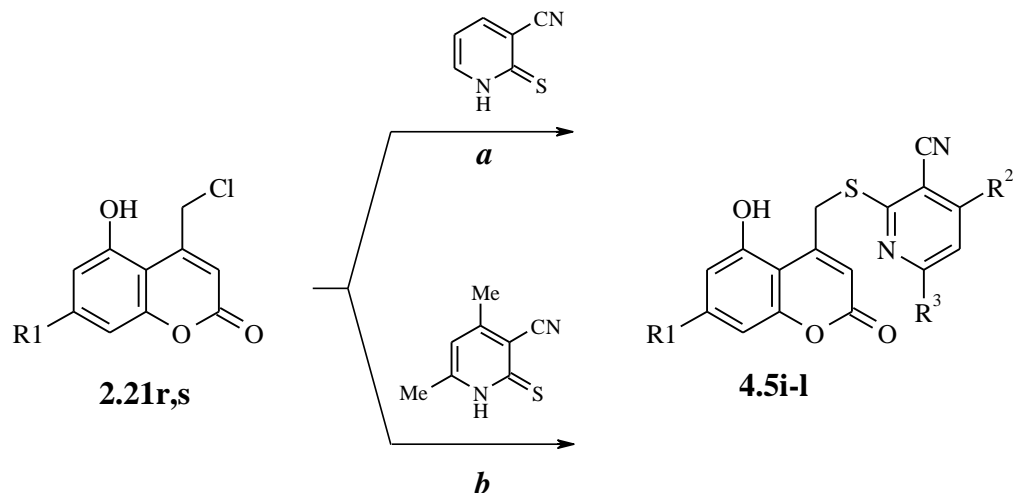
Таким чином, нами запропоновано метод синтезу 6*H*-хромено[3,4-*c*]-піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піридазин-6-онів, виходячи з 4-(3-амінотієно-[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів.

Гетероциклічна система 2*H*-пірано[4,3,2-*de*]хромену, яка є фрагментом природних гетероароматичних сполук, вилучених з *Tabebuia guayacan* [489], *Brosimum acutifolium* Huber[490] й *Heterophragma adenophyllum* [491], наразі привертає підвищену увагу дослідників. Це обумовлено й тим, що моно- і димерні піраноантоціаніни на її основі виявлені в червоному вині [492-494], а конденсовані системи, які включають фрагмент 2*H*-пірано[4,3,2-*de*]хромену, володіють цінними оптичними властивостями [495-497].

Серед хімічних методів синтезу похідних 2*H*-пірано[4,3,2-*de*]хроменів відомі внутрішньомолекулярна циклізація трис(2,6-диметоксифеніл)-метиліум тетрафлуороборату [495] чи 9-(2,6-диметоксифеніл)акридиніум гексафлуорофосфату [496] під дією піридин гідрохлориду, циклізація 9-алліл-1,9-дигідрокси-9*H*-ксиксантену на силікагелі [498], а також 5-ацетокси-2-(диметиламіно)-4*H*-хромен-4-іліден-малононітрилу [499] чи димеризація лапахолу в піридині [500]. Подібні сполуки також можуть бути отримані з хромогліцинової і 1,3-диметилбарбітурової кислот [501]. З огляду на відсутність системного підходу до синтезу похідних 2*H*-пірано[4,3,2-*de*]хроменів, розробка нових методів їх одержання має як науковий, так і практичний інтерес. Виходячи з цього, нашою метою була розробка простого й ефективного методу синтезу конденсованих похідних пірано[4,3,2-*de*]хроменів на основі заміщених 5-гідроксикумаринів.

Так, взаємодією 5,7-дигідрокси-4-хлорометилкумарину **2.21r** й 5-гідрокси-7-метил-4-хлорометилкумарину **2.21s** з 2-меркапто-3-ціано-піридином і його 4,6-диметилпохідною синтезовані заміщені 4-(2-піридилгію)метилкумарини **4.5i-l**. Варто зазначити, що алкілювання 2-меркапто-3-ціанопіридину похідними 5-гідрокси-4-хлорометилкумарину

протікає з задовільним виходом в абсолютному метанолі в присутності MeONa. У випадку 2-меркапто-4,6-диметилнікотинонітрилу реакцію проводили в етанолі в присутності Et₃N.



a MeONa, MeOH;

b Et₃N, EtOH

2.21r R¹ = OH;

2.21s R¹ = Me

4.5i R¹ = OH, R² = R³ = H;

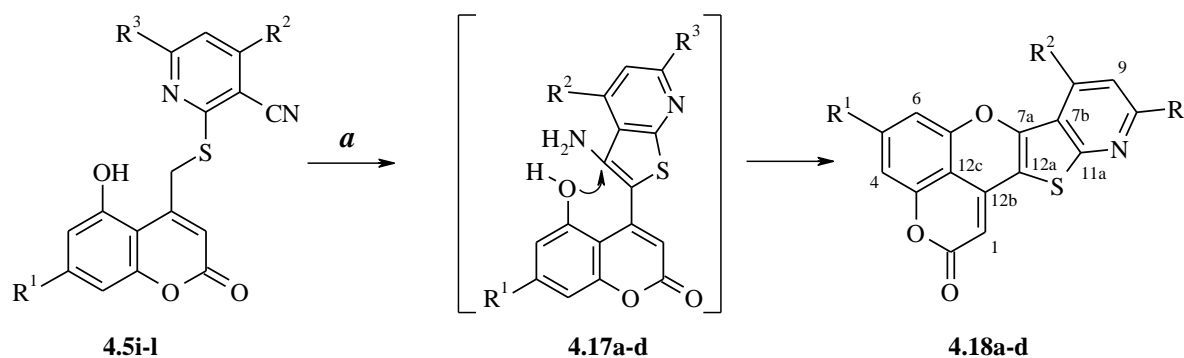
4.5j R¹ = OH, R² = R³ = Me;

4.5k R¹ = Me, R² = R³ = H;

4.5l R¹ = R² = R³ = Me

Отримані заміщені 5-гідрокси-4-(2-піридилтіо)метил кумарини **4.5i-l** слугували вихідними сполуками для побудови гетероциклічної системи 2*H*-пірано[4,3,2-*de*]хромену. Одночасна наявність в їх молекулах щонайменше трьох реакційноздатних фрагментів: активної метиленової, ціаногрупи й фенольної 5-гідроксигрупи – визначає характер перетворень цих сполук в основному середовищі. Як виявилось, на відміну від внутрішньомолекулярної циклізації сполук **4.5a-h**, в даному випадку процес протікає по принципу доміно - реакція не зупиняється на циклоконденсації з утворенням похідних 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумарину **4.17a-d**. Генерування електрофільного центру С-3 в процесі побудови тієно[2,3-*b*]піридинового фрагменту обумовлює протікання внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення аміногрупи під дією фенолят-іону, яке супроводжується циклізацією піранового кільця. Так, в результаті внутрішньомолекулярної доміно-реакції під дією основи утворюються

похідні 2*H*-пірано[4'',3'',2'':4',5']хромено[2',3':4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-2-ону **4.18a-d**. Найбільш підходящими умовами побудови цієї нової гетероциклічної системи є проведення реакції внутрішньомолекулярної циклізації похідних 5-гідрокси-4-(2-піридилтіометил)кумаринів **4.5i-l** в диметилацетаміді в присутності каталітичної кількості DBU.



a DBU, DMA

4.17a, 4.18a $R^1 = \text{OH}, R^2 = R^3 = \text{H}$; **4.17c, 4.18c** $R^1 = \text{Me}, R^2 = R^3 = \text{H}$;
4.17b, 4.18b $R^1 = \text{OH}, R^2 = R^3 = \text{Me}$; **4.17d, 4.18d** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$

Структура синтезованих сполук підтверджена даними 2D ЯМР спектроскопії. У випадку сполуки **4.18d**, на основі спектра HSQC встановлені хімізсуви атомів Карбону C-1 (97.30 м.ч.), C-9 (126.14 м.ч.), а також метильних груп біля C-5 й піридинового фрагменту. Через високу симетрію піранохромонового фрагменту зробити точне співвіднесення протонів Н-6 й Н-6, як і відповідних атомів Карбону неможливо. На основі спектрів подібних сполук, більш сильнопольний сигнал ($\delta_{\text{H}} = 7.24$ м.ч. і $\delta_{\text{C}} = 114.82$ м.ч.) нами віднесений до Н-4.

Як показано на рис. 4.1, на основі спектру НМВС сполуки **4.18d** положення карбонільної групи ($\delta_{\text{C}} = 167.37$ м.ч.) і C-12a ($\delta_{\text{C}} = 114.09$ м.ч.) встановлені завдяки наявності кросс-пиків з атомом Н-1. Сигнали атомів C-3a ($\delta_{\text{C}} = 152.93$ м.ч.) і C-6a ($\delta_{\text{C}} = 150.36$ м.ч.) встановлені на основі їх кореляцій з атомами Н-4 й Н-6 відповідно. Наявність кросс-пиків Н-1, Н-4 й Н-6 дозволяє зробити однозначне віднесення піку $\delta_{\text{C}} = 105.37$ м.ч. атому C-12c. На основі кореляцій протонів метильних груп і Н-9 піридинового фрагменту піки 126.31, 158.06, 126.14 і 158.69 м.ч. віднесені до C-7b, C-8, C-9 і C-10

відповідно. Ймовірно, піки 141.82, 149.35 й 150.74 м.ч., які не мають кореляцій, відповідають атомам С-12b, С-11a і С-7a відповідно.

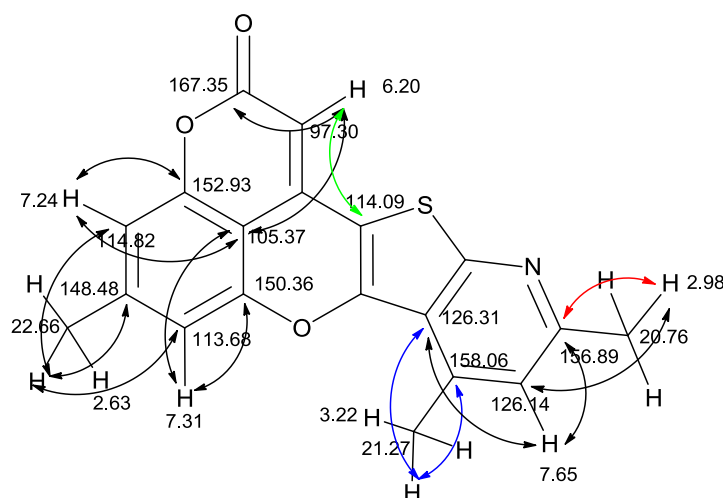


Рис. 4.1. Основні кореляції в НМВС спектрі для сполуки **4.18d** в розчині $\text{CF}_3\text{COOH-CDCl}_3$ 1:1.

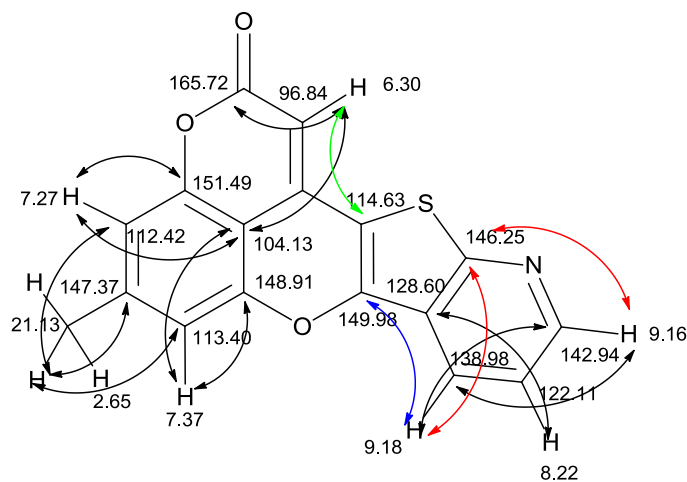


Рис. 4.2. Основні кореляції в НМВС спектрі для сполуки **4.18c** в розчині $\text{CF}_3\text{COOH-CDCl}_3$ 1:1.

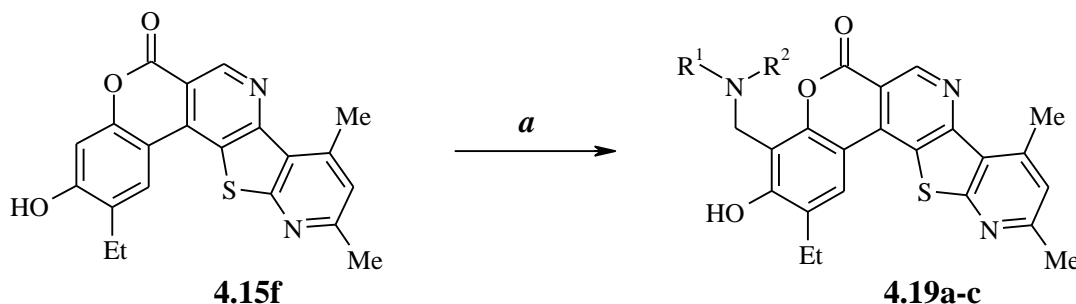
Аналіз 2D спектрів сполуки **4.18c** (рис. 4.2.) дозволив встановити значення хім. зсуву атома С-11a 146.25 м.ч. на основі його кросс-пиків з Н-8 й Н-9. Значення хім. зсуву 149.98 м.ч. відповідає С-7a, що встановлено завдяки наявності кросс-піку з Н-8, а його положення має типове значення для

похідних 4*H*-хромену. Ймовірно, значення хім. зсуву 140.11 м.ч. відповідає атому С-12b, що є типовим значенням для 4-алкілзаміщених кумаринів.

Цікавою особливістю будови сполук **4.18a-d** є швидке заміщення протона Н-1 на дейтерій в розчині CF₃COOD. Так, в спектрі ЯМР ¹H інтегральна інтенсивність протона Н-1 через 10 хв після розчинення складала біля 0.3Н, а через 24 год сигнал цього протона переставав спостерігатись. Аналогічна зміна висоти піку й перетворення в триплет з КССВ 25 Гц спостерігались для сигналу атома С-1 при 97.17 м.ч. в спектрі ЯМР ¹³С.

Так, нами показано, що похідні 5-гідрокси-4-хлорометилкумарину можуть бути використані для побудови конденсованих похідних 2*H*-пірано[4,3,2-*de*]хроменової системи, а саме пірано[4'',3'',2'':4',5']хромено[2',3':4,5]тієно[2,3-*b*]піридину.

Крім того, було вивчено амінометилування конденсованих поліциклічних похідних 5*H*-хромено[3,4-*c*]піридин-5-ону на прикладі **4.15f**, що містить 7-гідроксигрупу в кумариновому ядрі.



a (R¹R²N)₂CH₂, діоксан

4.19a R¹ = R² = Me;

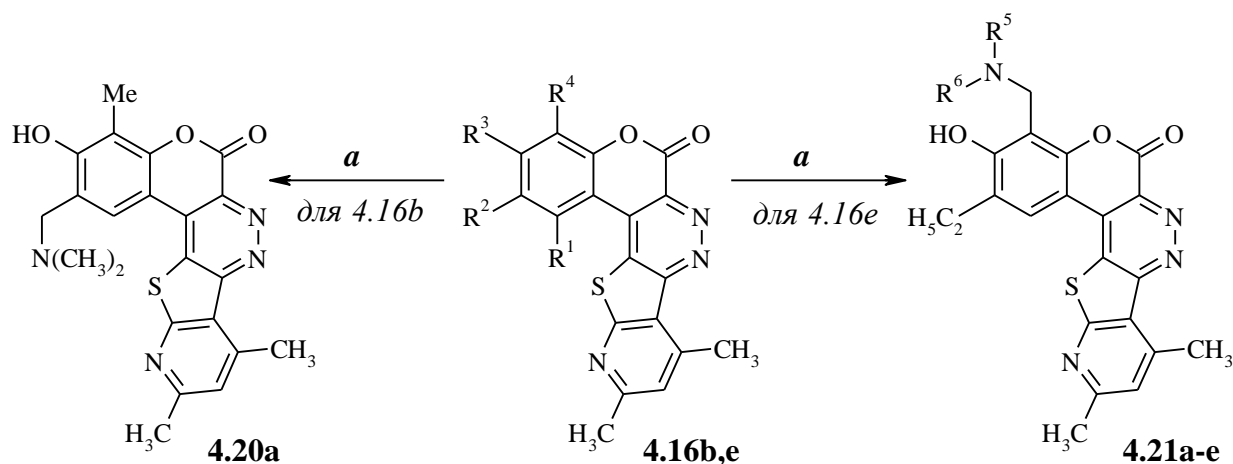
4.19b R¹R² = CH₂CH₂OCH₂CH₂;

4.19c R¹R² = CH₂CH₂CH(Me)CH₂CH₂

Так, основи Манніха сполуки **4.15f** були отримані під дією аміналів. Варто зазначити, що амінометилування протікає в діоксані з утворенням основ Манніха **4.19a-c**, які легко розчиняються в органічних розчинниках і розбавлених розчинах мінеральних кислот.

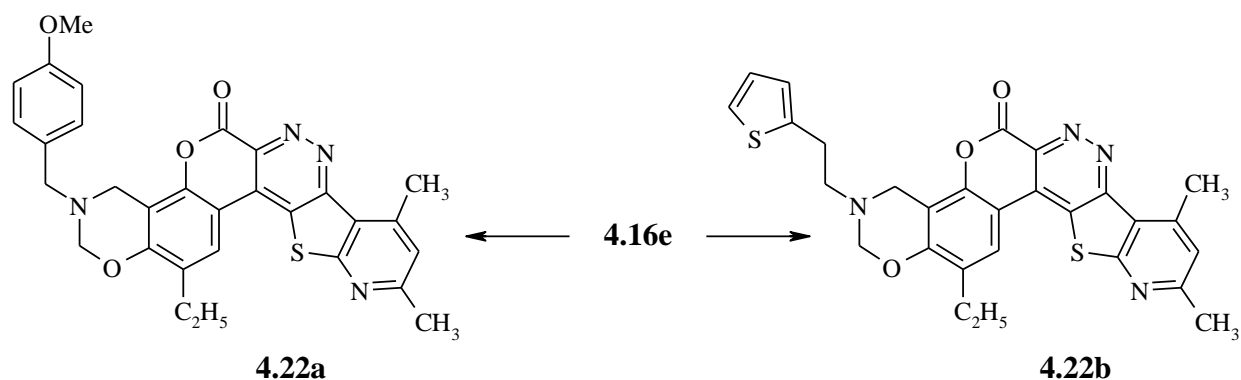
Для амінометилування 6*H*-хромено[3,4-*c*]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піридазин-6-онів **4.16b,e** за участю аміналів найбільш придатним

розчинником виявився монометилловий етер етиленгліколю. Так, нами були синтезовані основи Манніха **4.20a**, **4.21a-e** із залишками вторинних амінів.



a $(R^5 R^6 N)_2 CH_2$, $CH_3 OCH_2 CH_2 OH$

- 4.21a** $R^1 = R^2 = Me$;
4.21b $R^1 R^2 = CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2$;
4.21c $R^1 R^2 = CH_2 CH_2 CH(Me) CH_2 CH_2$;
4.21d $R^1 R^2 = CH_2 CH_2 N(Me) CH_2 CH_2$;
4.21e $R^1 R^2 = CH_2 CH_2 OCH_2 CH_2$



a амін, $(CH_2O)_n$, $CH_3 OCH_2 CH_2 OH$

Варто зазначити, що амінометилування 6*H*-хромено[3,4-*c*]пїридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]пїридазин-6-ону **4.16e** під дією первинних амінів та формалїну в метилцелозольві протїкає з анелюванням оксазинового циклу до кумаринового ядра. В цих умовах нам вдалось отримати похідні 3,4-дигїдро-1,3-бензоксазину **4.22a** і **4.22b**.

Будова синтезованих амінометильних похідних підтверджена даними ЯМР спектроскопії. Так, в спектрах ЯМР ^1H цих сполук спостерігаються сигнали протонів як конденсованих систем *6H*-хромено[4,3-*d*]тієно[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипіридин-6-ону та *6H*-хромено[3,4-*c*]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]-піридазин-6-ону, так і амінометильного фрагменту.

Отже, нами удосконалено методики синтезу 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів та 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів. Показано, що вони є зручними вихідними сполуками для побудови на основі кумаринового ядра нітрогеновмісних гетероциклічних систем, фрагменти яких включають молекули хромонових алкалоїдів.

Так, нами розроблено новий спосіб одержання *6H*-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]піридин-6-онів на основі 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів. Запропоновано методи синтезу похідних *6H*-хромено[4,3-*d*]тієно[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипіридин-6-ону, *6H*-хромено[3,4-*c*]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піридазин-6-ону, а також пірано[4'',3'',2'':4',5']хромено[2',3':4,5]тієно[2,3-*b*]піридину, виходячи з 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів.

4.3. Синтез та властивості похідних 3,4-дигідро-1,3-бензоксазинів в ряду бензопіронів

Як відомо, в умовах реакції Манніха при відповідному співвідношенні кількостей субстрату, аміну й формальдегіду можуть утворюватись різні продукти, а серед них і похідні 3,4-дигідро-1,3-бензоксазинів [332].

При введенні в реакцію еквівалентних кількостей первинного аміну та 7-гідроксикумарину й двохкратного надлишку формальдегіду в присутності гідроксиду Калію, як каталізатора, в результаті електрофільного заміщення утворюються похідні 9,10-дигідро-2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-ону [232, 502-505]. Крім того, описано анелювання оксазинового циклу до кумаринового ядра шляхом взаємодії 7-гідроксикумаринів й попередньо

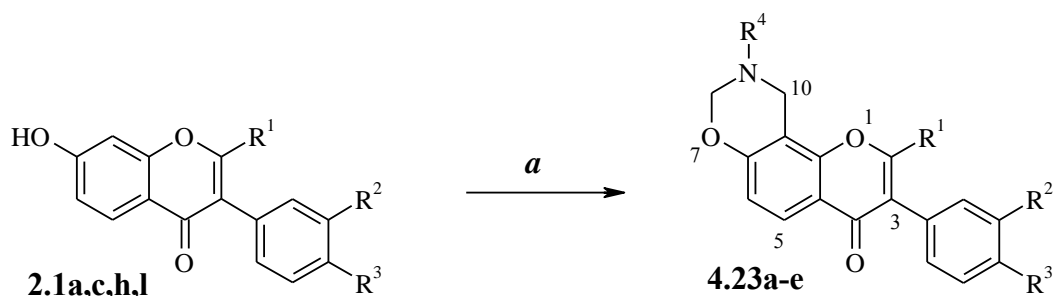
синтезованих *N,N*-біс(гідроксиметил)амінів в присутності DMAP [506], а також циклізацією амінометильних похідних 7-гідроксибензопіран-2-онів під дією формаліну [502].

Відомо про синтез 3-гетарил-4-оксо-9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено-[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-онів взаємодією заміщених 3-гетарил-7-гідроксихроменів з амінокислотами й формальдегідом [273].

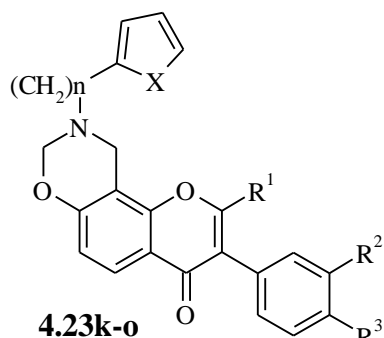
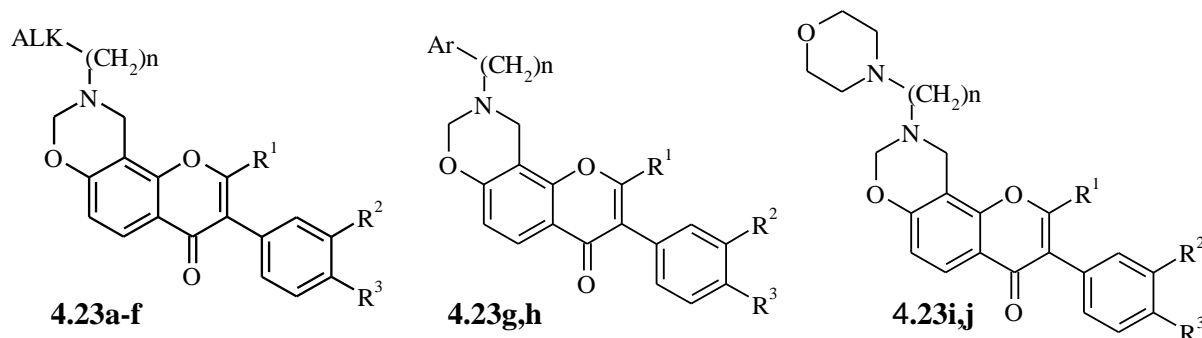
Варто зазначити, що похідні 3,4-дигідро-1,3-бензоксазинів в ряду кумаринів виявляють антибактеріальні [504, 505, 507], антитромботичні властивості [231] та протиракову активність [508]. Протипухлинна дія характерна й для ізофлавоноїдів, що містять фрагмент 1,3-оксазину [228, 509]. Крім того, на прикладі 9,10-дигідро-9-феніл-2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*]-[1,3]оксазин-2-ону, похідної умбеліферону, було показано перспективи використання подібних сполук в дизайні термореактивних полімерних матеріалів [510].

Беручи до уваги результати попередніх досліджень, ми вивчили взаємодію 7-гідроксиізофлавонів **2.1** і 3-арил-7-гідроксикумаринів **2.2** з первинними аліфатичними амінами й формаліном.

Як виявилось, реакція протікає з задовільним виходом при нагріванні реакційної суміші в пропанолі-2 в присутності каталітичної кількості DMAP без попереднього одержання *N,N*-біс(гідроксиметил)амінів. В результаті одночасного *C*- й *O*-амінометилювання бензопіран-4-онового чи бензопіран-2-онового ядра відповідно нами синтезовані похідні 9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-ону **4.23a-o** та 9,10-дигідро-2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-ону **4.24a-h**, які містять в положенні 9 алкільні, бензильні, або гетерилалкільні замісники.

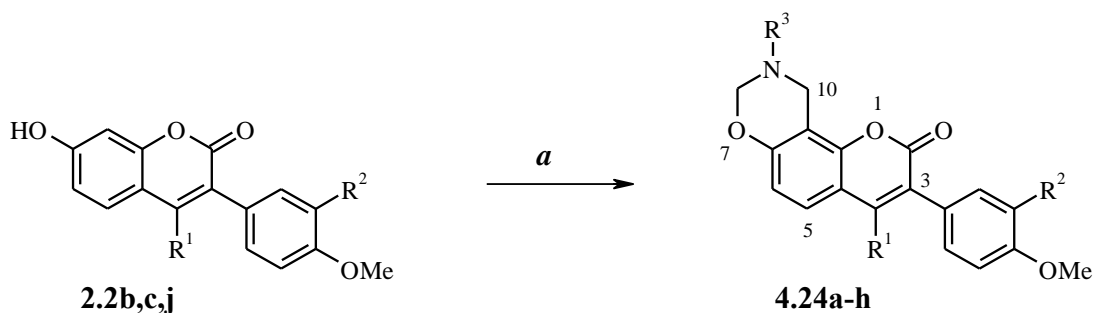


a R^4NH_2 , CH_2O , DMAP, *i*-PrOH



- 4.23a** $R^1 = H, R^2 = R^3 = OMe, n = 2, Alk = OMe;$
4.23b $R^1 = H, R^2 = R^3 = OMe, n = 3, Alk = OMe;$
4.23c $R^1 = R^2 = H, R^3 = F, n = 3, Alk = OMe;$
4.23d $R^1 = R^2 = H, R^3 = F, n = 2, Alk = Me;$
4.23e $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = F, n = 2, Alk = OMe;$
4.23f $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = F, n = 3, Alk = OMe;$
4.23g $R^1 = R^2 = H, R^3 = OMe, n = 2, Ar = C_6H_4OMe-2;$
4.23h $R^1 = H, R^2 = R^3 = OMe, n = 3, Ar = C_6H_5;$
4.23i $R^1 = R^2 = H, R^3 = OMe, n = 2;$
4.23j $R^1 = H, R^2 = R^3 = OMe, n = 3;$
4.23k $R^1 = R^2 = H, R^3 = OMe, n = 1, X = O;$
4.23l $R^1 = H, R^2 = R^3 = OMe, n = 1, X = O;$
4.23m $R^1 = H, R^2 = R^3 = OMe, n = 1, X = S;$
4.23n $R^1 = R^2 = H, R^3 = OMe, n = 2, X = S;$
4.23o $R^1 = H, R^2 = R^3 = OMe, n = 2, X = S$

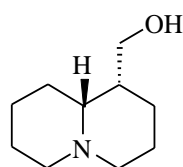
Структура синтезованих похідних підтверджена даними спектроскопії ЯМР. Так, в спектрах 1H ЯМР зникає сигнал протону δH кумаринового чи хромонового циклу, разом з тим з'являються сигнали метиленових груп CH_2 -10 и CH_2 -8 в області 4.18 – 4.28 м.ч. й 4.93 – 5.07 м.ч. відповідно, а також протонів залишку аміну.



a R^3NH_2 , CH_2O , DMAP, *i*-PrOH

- 4.24a** $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = (CH_2)_3Ph$;
4.24b $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = CH_2C_6H_3(OMe)_2-3,4$;
4.24c $R^1 = R^2 = H$, $R^3 =$ піколіл-4
4.24d $R^1 = R^2 = H$, $R^3 =$ сульфолан-3-іл;
4.24e $R^1 = H$, $R^2 = OMe$, $R^3 = CH_2C_6H_4OMe-4$;
4.24f $R^1 = H$, $R^2 = OMe$, $R^3 =$ піколіл-3;
4.24g $R^1 = Me$, $R^2 = OMe$, $R^3 =$ циклопропіл;
4.24h $R^1 = Me$, $R^2 = OMe$, $R^3 = 2$ - (морфолін-4-іл)етил

Досліджуючи особливості синтезу похідних 3,4-дигідро-1,3-бензоксазінів, було цікаво вивчити можливість поєднання лупінінового фрагменту з флавоноїдним. Наш інтерес до введення в молекули флавоноїдів залишку хінолізидинового алкалоїду лупініну, джерелами якого є рослини виду *Lupinus* (Leguminosae) й *Anabasis aphylla* L (Chenopodiaceae) [316, 511], обумовлений його цінними фармакологічними властивостями [512].

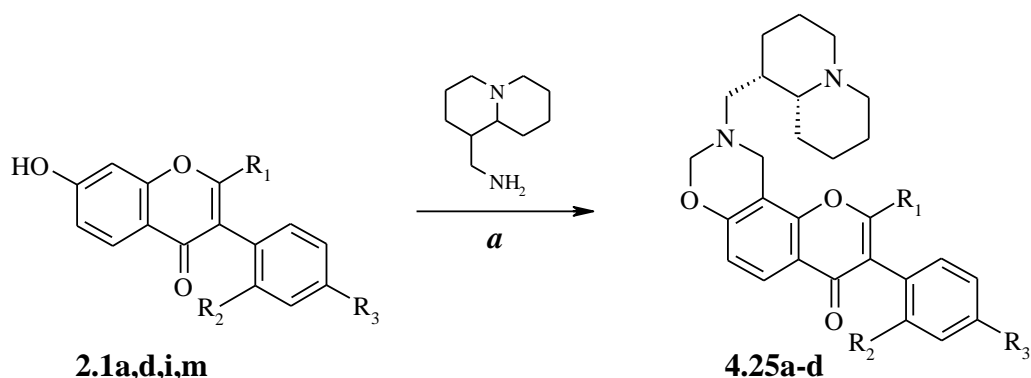


лупінін

Наявність в молекулі лупініну активної гідроксигрупи дозволила отримати на його основі ряд естерів карбонових кислот, які володіють антихолінестеразною активністю [513-515]. Крім того відомо й про інгібування ацетилхолінестерази та β -амілоїдної (A β) агрегації похідними лупініну в ряду ксантен-9-ону, тіоксантен-9-ону, нафто- та антрахінону [516]. Показано, що ряд похідних 4-амінохіноліну, які включають фрагмент лупініламіну, виявляють антималярійну активність [517].

Виходячи з цього, пошук шляхів модифікації цього алкалоїду безумовно є актуальним, а поєднання лупінінового й флавоноїдного фрагментів може відкрити нові можливості для одержання цінних біологічно активних сполук.

З метою синтезу похідних 3,4-дигідро-1,3-бензоксазінів, які містять фрагмент лупініну, нами були вивчені особливості взаємодії 7-гідроксиізофлавонів **2.1** та 3-арил-7-гідроксикумаринів **2.2** з лупініламіном та формаліном.



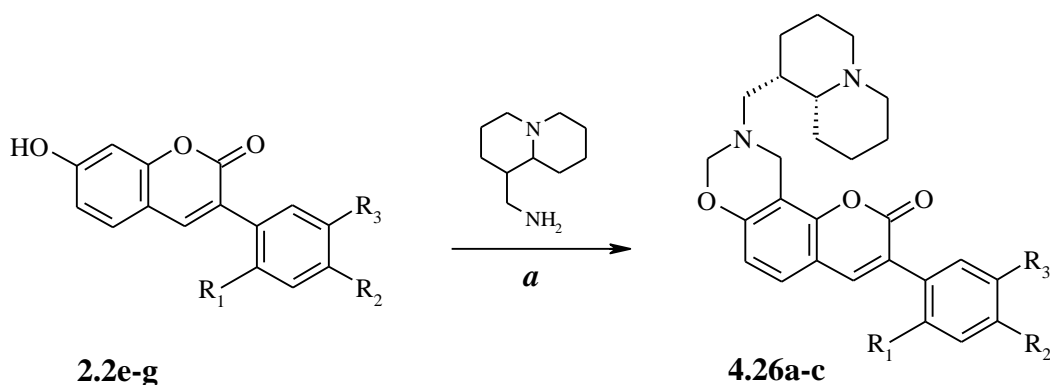
a CH₂O, DMAP, *i*-PrOH

4.25a R¹ = R² = H, R³ = OMe;

4.25b R¹ = Me, R² = R³ = H;

4.25c R¹ = R³ = H, R² = OMe;

4.25d R¹ = Me, R² = OMe, R³ = H



a CH₂O, DMAP, *i*-PrOH

4.26a R¹ = R² = H, R³ = OMe;

4.26c R¹ = R³ = OMe, R² = H

4.26b R¹ = R² = OMe, R³ = H;

Для одержання лупініламіну лупінін під дією тіоніл хлориду був перетворений в 1-хлорометил-(1*R*,9*aR*)-октагідро-2*H*-хінолізину гідрохлорид.

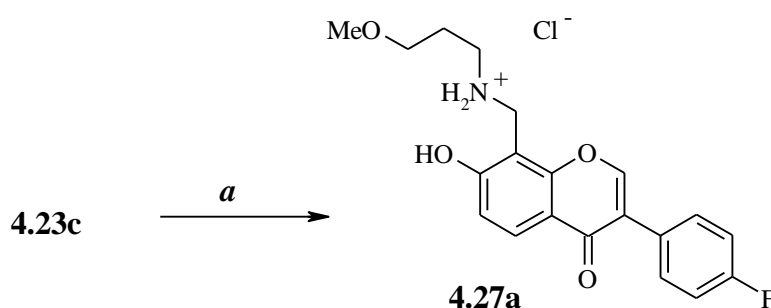
В результаті взаємодії отриманої хлоропохідної з фталімідом Калію, а потім з гідразингідратом було синтезовано лупініламін.

Як і у випадку інших первинних амінів, реакція лупініламіну з 7-гідроксиізофлавонами **2.1** та 3-арил-7-гідроксикумаринами **2.2** та формаліном протікає при нагріванні реакційної суміші в пропанолі-2 в присутності каталітичної кількості DMAP без попереднього одержання *N,N*-біс(гідроксиметил)аміну з аелюванням 1,3-оксазинового циклу до хромонового чи кумаринового ядра.

Структура синтезованих похідних **4.25** та **4.26** підтверджена даними спектроскопії ЯМР. Так, в спектрах ^1H ЯМР зникає сигнал протону 8H кумаринового чи хромонового циклу, з'являються сигнали метиленових груп CH_2 -10 й CH_2 -8 в області 4.11 – 4.19 м.ч. і 4.88 – 4.97 м.ч. відповідно, а також протонів залишку лупініну.

Так, нами вперше отримано похідні 9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено-[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-ону **4.25** та ізомерні їм похідні 9,10-дигідро-2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-ону **4.26**, які містять в положенні 9 фрагмент хінолізидинового алкалоїду лупініну.

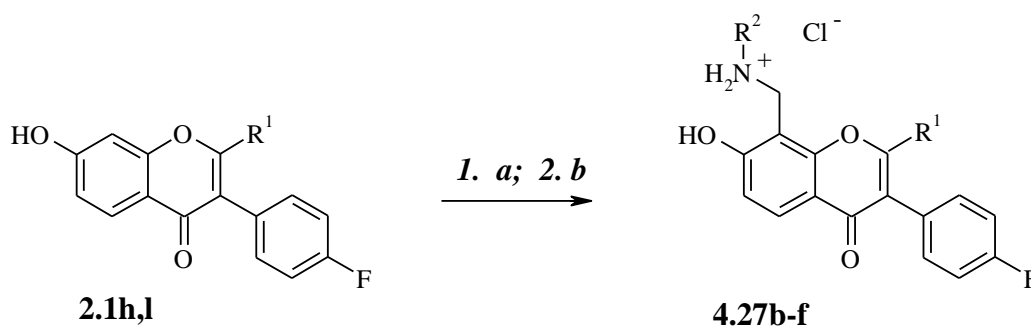
Як відомо, сполуки ацетальної, напівамінальної й амінальної будови нестійкі до дії кислот. Так, в результаті нагрівання сполуки **4.23c** в 10%-ному спиртовому розчині HCl нами був отриманий гідрохлорид основи Манніха **4.27a**. Як і очікувалось, в спектрі ЯМР ^1H останнього відсутній двохпротонний синглет при 4.96 – 5.06 м.ч., що підтверджує розкриття 1,3-оксазинового циклу сполуки **4.23c**.



a 10%-ний розчин HCl в EtOH

Нестійкість в кислому середовищі похідних 3,4-дигідро-1,3-бензоксазину **4.23** обумовила наш інтерес до розроблення одноколбового методу синтезу основ Манніха флавоноїдів на прикладі 4'-флуорозаміщених ізофлавонів.

Так, взаємодією 7-гідроксиізофлавонів **2.1h,l** з первинними амінами й надлишком формаліну в пропанолі-2 в присутності каталітичної кількості DMAP були отримані відповідні похідні 9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено-[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-ону, розмикання 1,3-оксазинового циклу яких було здійснено в результаті додавання до реакційної суміші HCl та подальшого її кип'ятіння. Процес контролювали методом ТШХ.



a R^2NH_2 , CH_2O , DMAP, *i*-PrOH;

b HCl

4.27b $R^1 = H$, $R^2 = Bu$;

4.27c $R^1 = Me$, $R^2 =$ циклопентил;

4.27d $R^1 = H$, $R^2 = CH_2Ph$;

4.27e $R^1 = Me$, $R^2 = CH_2C_6H_4Cl-4$;

4.27f $R^1 = Me$, $R^2 = 2$ -тієнілметил

Запропонована нами методика дозволила синтезувати гідрохлориди 8-амінометил-7-гідроксиізофлавонів **4.27b-f**, які містять залишки первинних аліфатичних амінів, циклопентиламіну, арилметиламінів та 2-тієнілметиламіну, з виходом 65-82%.

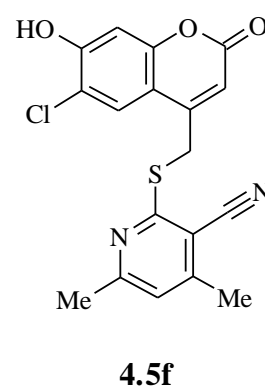
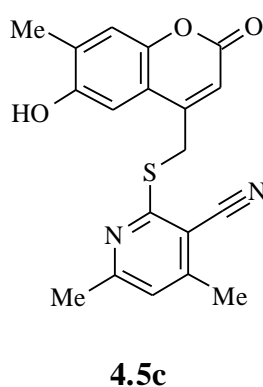
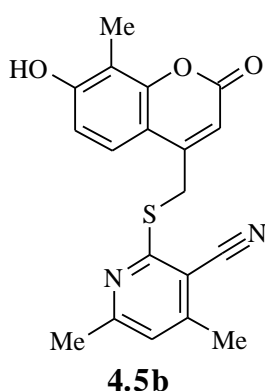
Структура синтезованих сполук **4.27a-f** підтверджена даними спектрів ЯМР 1H . В них відсутній сигнал протона Н-8 хромонового циклу, разом з тим спостерігаються сигнали групи CH_2-8 в області 4.22 – 4.28 м.ч., а також протонів залишку аміну, характерні для амінометильних похідних. Сигнал групи ОН-7 має вигляд вузького синглету при 11.58 – 12.21 м.ч., а сигнал

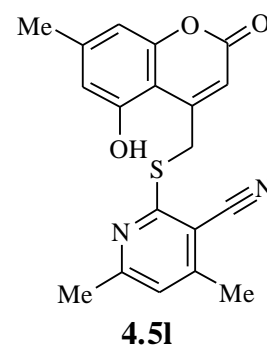
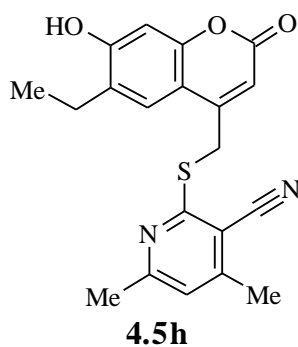
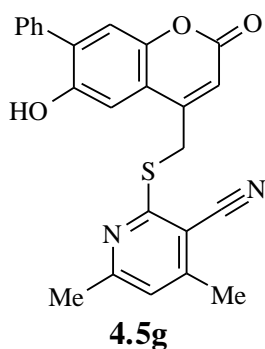
протонів амонієвої групи – двохпротонного уширеного синглету в області 9.06 – 9.74 м.ч., так як швидкі обмінні процеси обумовлюють зникнення спінової взаємодії з протонами аліфатичних метиленових й метинових груп.

Таким чином, нами синтезовані нові заміщені 9,10-дигідро-2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2-они та 9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-они, які містять бензильні, алкільні або гетерилалкільні замісники в положенні 9, а також розроблений простий й ефективний метод синтезу 8-амінометильних похідних ізофлавонів з різноманітними залишками біля вторинного Нітрогену. Крім, того нами вперше отримано похідні 3,4-дигідро-1,3-бензоксазину, які містять в положенні 3 фрагмент хінолізидинового алкалоїду лупініну.

4.4. Біологічна активність міметиків бензопіронових алкалоїдів з С–С кон'югацією фрагментів та нітрогеновмісних конденсованих систем на основі кумаринового ядра

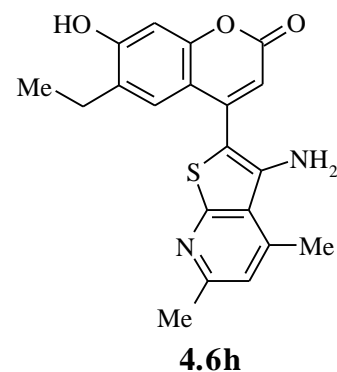
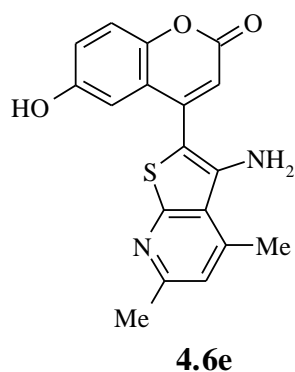
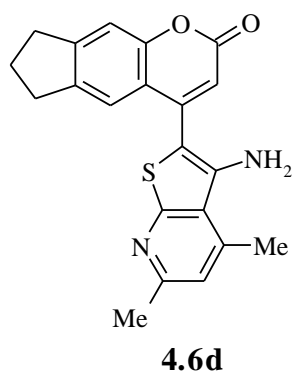
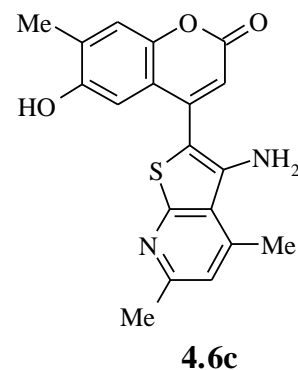
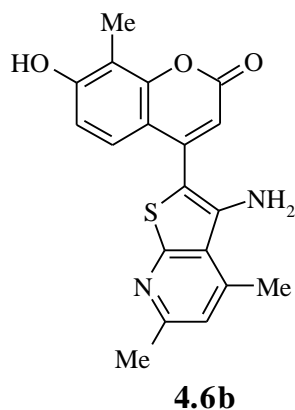
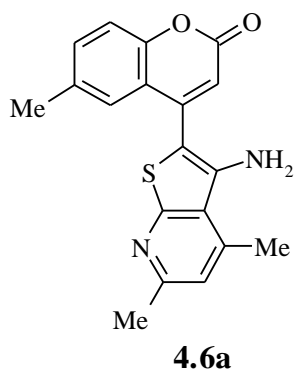
Біологічний скринінг міметиків бензопіронових алкалоїдів з С-С поєднанням нітрогеновмісного та кумаринового фрагментів, проведений в Університеті Кентуккі (США), показав доцільність досліджень протипухлинної дії кон'югатів даного типу. Так, серед похідних 4-(2-піридилтіометил)кумарину були виявлені сполуки, які впливають на регуляцію життєдіяльності клітин шляхом інгібування Wnt сигнальної трансдукції, як наприклад, **4.5b, c, f - h, l**.





Варто зазначити, що найбільш перспективним кандидатом у лікарські засоби виявився кон'югат **4.5c**, який зберігає свою здатність блокувати Wnt сигнальний шлях при концентрації $1 \cdot 10^{-6}$ моль.

Проведена оцінка впливу синтезованих похідних 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]-піридин-2-іл)кумарину на Wnt сигнальну трансдукцію показала, що сполуки **4.6a – e, h** виявляють здатність блокувати сигнальний каскад Wnt / β -катенін при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль. Варто відмітити, що для кон'югатів **4.6a, d, e, h** спостерігається інгібування Wnt сигнального шляху й при концентрації $1 \cdot 10^{-6}$ моль.



Серед досліджуваних сполук були знайдені й мультитаргетні, які, крім інгібування Wnt сигналізації, можуть регулювати канцерогенез шляхом активації АМРК. Так, похідні 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумарину **4.6a** та **4.6d** демонструють здатність активувати АМРК при концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ моль.

Варто зазначити, що здатність антинеопластичних агентів до інгібування кількох сигнальних каскадів має особливу цінність для хеміотерапії ракових захворювань та може запобігати виникненню резистентності клітин пухлини.

Як відомо, резистентні до терапії клітини раку простати, такі як CWR22Rv1, LNCaP-похідна C4-2B, PC-3 і його аналог PC-3 MM2, є сприйнятливими до апоптозу, викликаного Par-4 (Prostate Apoptosis Response Protein-4) [518, 519]. Цей білок-супресор, виявляючи вплив на трансформацію клітин пухлини, може вибірково викликати апоптоз в найрізноманітніших видів раку, не зачіпаючи при цьому нормальні клітини.

Хоча введення екзогенного рекомбінантного Par-4 і є альтернативою ендогенному білку, Par-4, що продукується клітинами ссавців, принаймні в 20 разів потужніший щодо індукції апоптозу ракових клітин, ніж рекомбінантний Par-4, отриманий з *E. Escherichia coli* [520]. Саме тому пошук біорегуляторів, які б, сприяючи секреції Par-4, виявляли вплив на канцерогенез, є надзвичайно важливим завданням.

На жаль, нормальні клітини ізолюють ендогенний Par-4 і експортують його дуже невелику кількість. Виходячи з цього нашою метою був пошук сполук, які стимулюють секрецію Par-4 нормальними клітинами шляхом інгібування ізолюючого білка віментину [521-525]. В даному випадку індукція апоптозу включає специфічне зв'язування Par-4 з білком GRP78 (Glucose-regulated Protein-78 receptor), присутнім на поверхні ракових клітин [519], та участь в активації каскаду протеолітичних ферментів, відомих як каспази (рис.4.3).

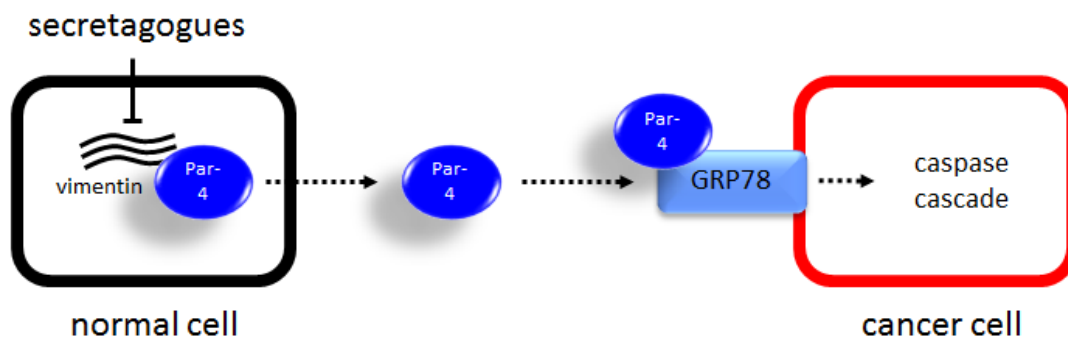


Рис.4.3. Стимулювання секреції Par-4 шляхом інгібування віментину

Дослідження впливу на секрецію Par-4 проведені біохіміками університету Кентуккі (США) Vitaliy M. Sviripa, Ravshan Burikhanov, Vivek M. Rangnekar, Chunming Liu, David S. Watt, які вперше показали механізм впливу цього білка на апоптоз ракових клітин.

Біологічне тестування похідної *6H*-хромено[3,4-*c*]піридо-[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піридазин-6-ону **4.22a** із застосуванням Вестерн-блот аналізу [526] показало, що ця сполука індукує секрецію Par-4 з ембріональних фібробластів миші (MEFs).

Крім того, активація сполукою **4.22a** апоптозу ракових клітин оцінена за кількістю апоптичних ядер, які були ідентифіковані за допомогою імуноцитохімічного аналізу (ИСС) для активної каспази-3. Виявлення забарвлених 4',6-діамідино-2-феніліндолом (DAPI) апоптичних ядер проводили під флуоресцентним мікроскопом [518, 519]. Як виявилось, сполука **4.22a** обумовлює індукцію апоптозу клітин раку простати PC-3 і DU145, але, як і очікувалося, не нормальних фібробластів MEFs (рис. 4.4).

Таким чином, встановлено, що сполука **4.22a** стимулює секрецію Par-4, а також обумовлює індукування апоптозу клітин PC-3 and DU145 раку простати.

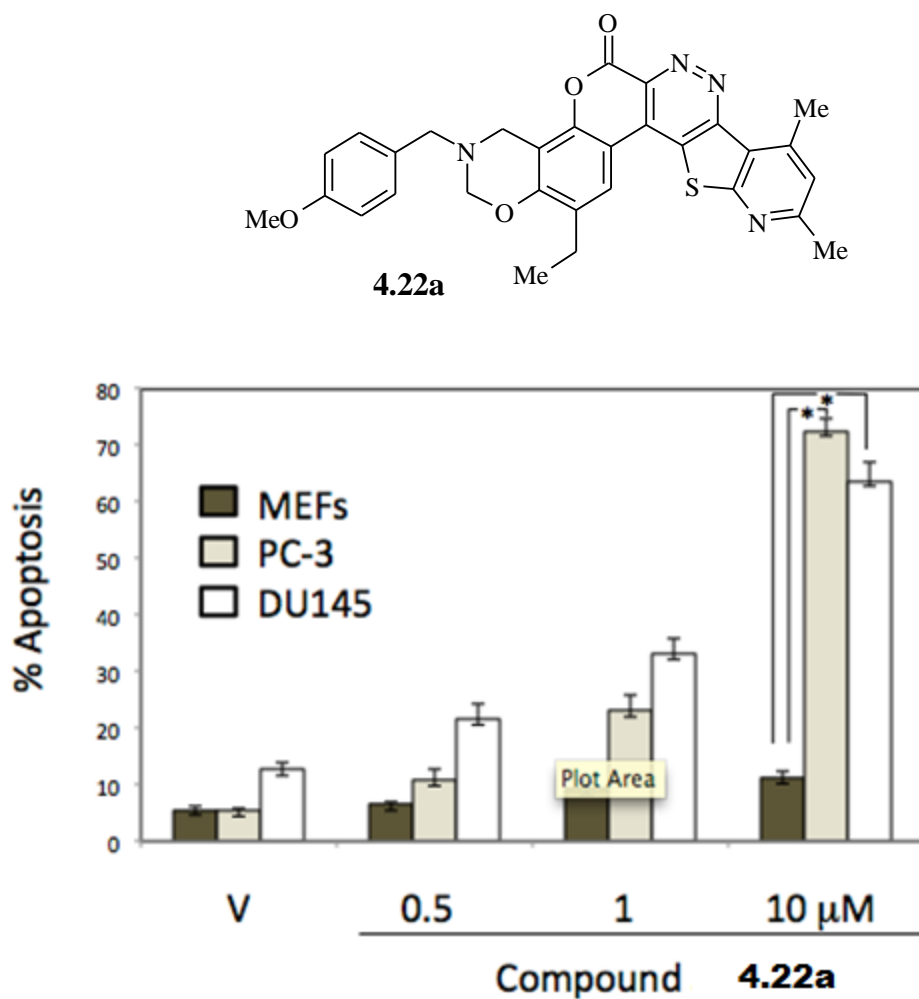


Рис. 4.4. Залежність індукування апоптозу ракових клітин PC-3, DU145 та нормальних клітин MEF сполукою **4.22a** від дози

Отже, в результаті дослідження біологічної активності міметиків бензопіронових алкалоїдів з C–C кон'югацією фрагментів та нітрогеновмісних конденсованих систем на основі кумаринового ядра виявлено сполуки, які впливають на канцерогенез і є перспективними для створення ефективних антинеопластичних агентів.

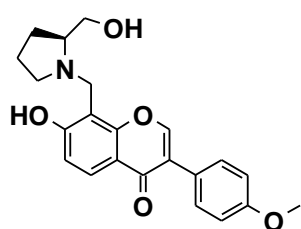
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC, NOESY виміряні на приладі Varian M400 ("Varian", 400 МГц та 100 МГц), Bruker 500 (500 МГц та 126 МГц) або Varian VXR-300 ("Varian", 300 МГц) відносно ТМС (внутрішній стандарт), δ шкала. Мас-спектри записані на Agilent 1100 (іонізаційний метод: API-ES). ІЧ спектри виміряні на приладі Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Температури плавлення визначали у відкритому капілярі на приладі Buchi B - 535.

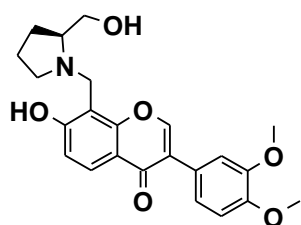
Загальна методика синтезу похідних **2.3a-d**, **2.4a-e**, **2.5a-d**.

До киплячого розчину 2 ммоль 7-гідроксиізофлавону **2.1a-d,j** в 15 мл відповідного спирту (пропанол-2 для сполук **2.3a-d**, **2.4a-e**, етанол для **2.5a-d**) додають 2.5 ммоль аміноспирту, 90 мг (3 ммоль) параформу і 5 мг (0.04 ммоль) 4-(*N,N*-диметиламіно)піридину. Реакційну суміш кип'ячать 6 – 10 год, після охолодження розбавляють гексаном. Осад відфільтровують, сушать та кристалізують з пропанолу-2 чи суміші пропанол-2–гексан.

7-Гідрокси-8-[[*(2S)*-2-(гідроксиметил)пірролідин-1-іл]метил]-3-(4-



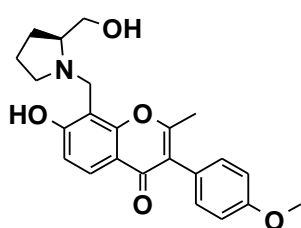
метоксифеніл)-4*H*-хромен-4-он (**2.03a**). Вихід 76 %, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$, т. пл. 161 – 163 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., $J/\text{Гц}$): 1.61 – 1.99 (4H, м, CH_2 -3'', 4''), 2.34 – 2.45 (1H, м, CH -5'' α), 2.76 – 2.88 (1H, м, H-2''), 2.88 – 2.97 (1H, м, CH -5'' β), 3.49 – 3.59 (2H, м, CH_2OH), 3.78 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.06, 4.34 (2H, д, $^3J = 14.6$ Гц, CH_2 -8), 6.84 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-6), 6.99 (2H, д, $^3J = 8.7$ Гц, H-3', 5'), 7.51 (2H, д, $^3J = 8.7$ Гц, H-2', 6'), 7.90 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, 5-H), 8.35 (1H, с, 2-H). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 382.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100).



7-Гідрокси-8-[[*(2S)*-2-(гідроксиметил)пірролідин-1-іл]метил]-3-(3,4-диметоксифеніл)-4*H*-хромен-4-он (**2.03b**). Вихід 88 %, $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_7$, т. пл. 161 – 163 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., $J/\text{Гц}$): 1.61 – 1.99 (4H, м, CH_2 -3'', 4''), 2.34 – 2.45 (1H, м, CH -5'' α), 2.76 – 2.88 (1H, м, H-2''), 2.88 – 2.97 (1H, м, CH -5'' β), 3.49 – 3.59 (2H, м, CH_2OH), 3.78 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.06, 4.34 (2H, д, $^3J = 14.6$ Гц, CH_2 -8), 6.84 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-6), 6.99 (2H, д, $^3J = 8.7$ Гц, H-3', 5'), 7.51 (2H, д, $^3J = 8.7$ Гц, H-2', 6'), 7.90 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, 5-H), 8.35 (1H, с, 2-H). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 404.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100).

$C_{23}H_{25}NO_6$, т. пл. 95 – 97 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.79 – 2.11 (4H, м, CH_2 -3'', 4''), 2.42 – 2.51 (1H, м, CH -5'' α), 2.88 – 2.98 (1H, м, H-2''), 3.14 – 3.23 (1H, м, CH -5'' β), 3.72 – 3.87 (2H, м, CH_2OH), 3.91 (3H, с, OCH_3 -3'), 3.93 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.19, 4.37 (2H, 2д, $^3J = 15.1$ Гц, CH_2 -8), 6.88 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-6), 6.92 (1H, д, $^3J = 8.3$ Гц, H-5'), 7.03 (1H, дд, $^3J = 8.3$ Гц, $^4J = 1.9$ Гц, H-6'), 7.21 (1H, д, $^4J = 1.9$ Гц, H-2'), 7.91 (1H, с, H-2), 8.11 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-5). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 412.2 $[M+H]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-[[*(2S)*-2-(гідроксиметил)пірролідин-1-іл]метил]-3-(4-



метоксифеніл)-2-метил-4H-хромен-4-он (2.03с). Вихід

62 %, $C_{23}H_{25}NO_5$, т. пл. 123 – 125 °С. ЯМР 1H (400 МГц,

$CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.77 – 2.12 (4H, м, CH_2 -3'', 4''), 2.29

(3H, с, CH_3 -2), 2.40 – 2.52 (1H, м, CH -5'' α), 2.87 – 2.98

(1H, м, H-2''), 3.13 – 3.24 (1H, м, CH -5'' β), 3.68 – 3.78 (1H, м, $CH_2OH\alpha$), 3.81 –

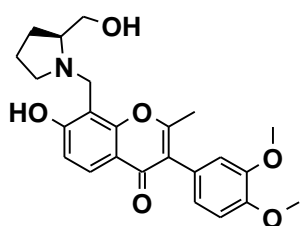
3.88 (4H, с+м, OCH_3 -4', $CH_2OH\beta$), 4.18, 4.37 (2H, 2д, $^3J = 15.1$ Гц, CH_2 -8), 6.83

(1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-6), 6.96 (2H, д, $^3J = 8.7$ Гц, H-3', 5'), 7.21 (2H, д, $^3J = 8.7$

Гц, H-2', 6'), 8.03 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, 5-H). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 396.3

$[M+H]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-[[*(2S)*-2-(гідроксиметил)пірролідин-1-іл]метил]-3-(3,4-



диметоксифеніл)-2-метил-4H-хромен-4-он (2.03d).

Вихід 84 %, $C_{24}H_{27}NO_6$, т. пл. 156 – 158 °С. ЯМР 1H

(400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.75 – 2.14 (4H, м, CH_2 -

3'', 4''), 2.29 (3H, с, CH_3 -2), 2.39 – 2.50 (1H, м, CH -5'' α),

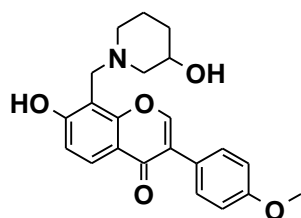
2.87 – 2.97 (1H, м, H-2''), 3.13 – 3.23 (1H, м, CH -5'' β), 3.69 – 3.77 (1H, м,

$CH_2OH\alpha$), 3.80 – 3.93 (7H, 2с+м, OCH_3 -3', 4', $CH_2OH\beta$), 4.16, 4.38 (2H, 2д, $^3J =$

14.9 Гц, CH_2 -8), 6.78– 6.85 (3H, м, H-6, 2', 6'), 6.92 (1H, д, $^3J = 8.0$ Гц, H-5'),

8.01 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-5). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 426.1 $[M+H]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-[(3-гідроксипіперидин-1-

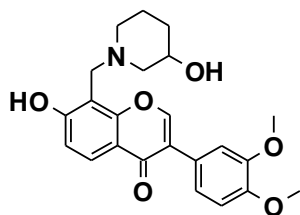


іл)метил]-3-(4-метоксифеніл)-4H-хромен-4-он (2.04а).

Вихід 77 %, $C_{22}H_{23}NO_5$. т. пл. 195 – 197 °С. ЯМР 1H (400

МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.36 – 3.12 (8H, м, CH₂-2'', 4'', 5'', 6''), 3.84 (3H, с, OCH₃-4'), 3.89 – 3.99 (1H, м, CH-3''), 4.03 (2H, с, CH₂-8), 6.89 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, H-6), 6.97 (2H, д, ³J = 8.7 Гц, H-3', 5'), 7.50 (2H, д, ³J = 8.7 Гц, H-2', 6'), 7.88 (1H, с, H-2), 8.12 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, H-5). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 382.2 [M+H]⁺ (100).

7-Гідрокси-8-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)метил]-(3,4-диметоксифе-

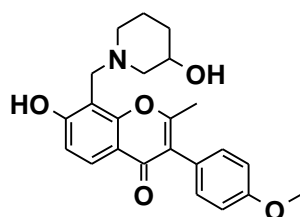


ніл)-4H-хромен-4-он (2.04b). Вихід 90 %, C₂₃H₂₅NO₆, т.

пл. 178 – 180 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц):

1.39 – 3.06 (8H, м, CH₂-2'', 4'', 5'', 6''), 3.86 – 3.98 (7H, 2с+м, OCH₃-3', 4', CH-3''), 4.04 (2H, с, CH₂-8), 6.89 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, H-6), 6.93 (1H, д, ³J = 8.3 Гц, H-5'), 7.04 (1H, дд, ³J = 8.3 Гц, ⁴J = 2.0 Гц, H-6'), 7.22 (1H, д, ⁴J = 2.0 Гц, H-2'), 7.92 (1H, с, H-2), 8.12 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, H-5). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 412.2 [M+H]⁺ (100).

7-Гідрокси-8-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)метил]-2-метил-3-(4-ме-

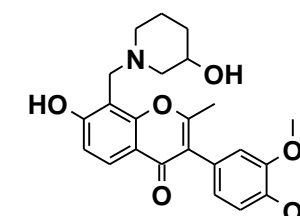


токсифеніл)-4H-хромен-4-он (2.04c). Вихід 72 %, C₂₃H₂₅NO₅, т. пл. 181 – 183 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃,

δ, м.ч., J/Гц): 1.39 – 3.07 (11H, с+м, CH₃-2, CH₂-2'', 4'', 5'', 6''), 3.84 (3H, с, OCH₃-4'), 3.87 – 3.97 (1H, м, CH-3''), 4.03

(2H, с, CH₂-8), 6.84 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, H-6), 6.95 (2H, д, ³J = 8.7 Гц, H-3', 5'), 7.20 (2H, д, ³J = 8.7 Гц, H-2', 6'), 8.03 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, H-5). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 396.2 [M+H]⁺ (100).

7-Гідрокси-8-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)метил]-3-(3,4-диметокси-

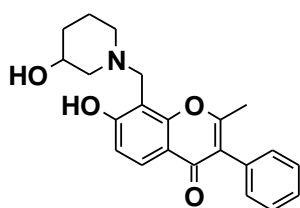


феніл)-2-метил-4H-хромен-4-он (2.04d). Вихід 79 %, C₂₄H₂₇NO₆, т. пл. 192 – 194 °С. ЯМР ¹H (400 МГц,

CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.37 – 3.05 (11H, с+м, CH₃-2, CH₂-2'', 4'', 5'', 6''), 3.81 – 3.99 (7H, 2с+м, OCH₃-3', 4', CH-3''), 4.03

(2H, с, CH₂-8), 6.79– 6.83 (2H, м, H-2', 6'), 6.85 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, H-6), 6.93 (1H, д, ³J = 8.0 Гц, H-5'), 8.04 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, H-5). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 426.3 [M+H]⁺ (100).

7-Гідрокси-8-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)метил]-2-метил-3-феніл-



4H-хромен-4-он (2.04e). Вихід 72 %, $C_{22}H_{23}NO_4$, т. пл.

170 – 172 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$):

1.32 – 3.00 (11H, с+м, CH_3 -2, CH_2 -2'', 4'', 5'', 6''), 3.80 –

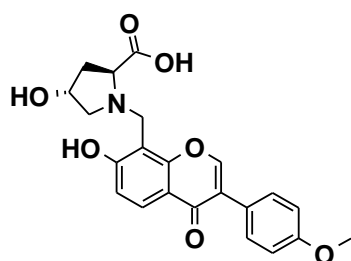
3.90 (1H, м, CH -3''), 4.01 (2H, с, CH_2 -8), 6.83 (1H, д, $^3J =$

8.5 Гц, H-6), 7.24 – 7.29 (2H, м, H-2', 6'), 7.32 – 7.38 (1H, м, H-4'), 7.39 – 7.45

(2H, м, H-3', 5'), 8.02 (1H, д, $^3J = 8.5$ Гц, H-5). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 366.2

$[M+H]^+$ (100).

(4R)-4-Гідрокси-1-((7-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4H-хро-



мен-8-іл)метил)-L-пролін (2.05a). Вихід 56 %, $C_{22}H_{21}NO_7$, т. пл. 249 – 251 °С. ЯМР 1H (400 МГц,

$DMCO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.82 – 2.14 (2H, м, CH_2 -3''),

2.39 – 2.47 (1H, м, H-5'' α), 3.12 – 3.24 (1H, м, H-5'' β),

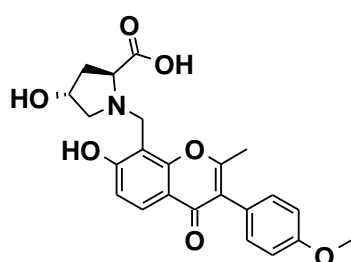
3.59 – 3.72 (1H, м, H-2''), 3.78 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.08 –

4.29 (3H, м, CH_2 -8, H-4''), 6.94 (1H, д, $^3J = 9.2$ Гц, H-6), 6.98 (2H, д, $^3J = 7.9$ Гц,

H-3', 5'), 7.51 (2H, д, $^3J = 7.9$ Гц, H-2', 6'), 7.94 (1H, д, $^3J = 9.2$ Гц, H-5), 8.35

(1H, с, H-2). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 412.1 $[M+H]^+$ (100).

(4R)-4-Гідрокси-1-((7-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-2-метил-4-оксо-



4H-хромен-8-іл)метил)-L-пролін (2.05b). Вихід

63 %, $C_{23}H_{23}NO_7$, т. пл. 250 – 252 °С. ЯМР 1H (400

МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.88 – 2.12 (2H, м,

CH_2 -3''), 2.28 (3H, с, CH_3 -2), 2.52 – 2.60 (1H, м, H-

5'' α), 3.19 – 3.28 (1H, м, H-5'' β), 3.65 – 3.73 (1H, м, H-

2''), 3.80 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.12 – 4.32 (3H, м, CH_2 -8, H-4''), 6.94 (1H, д, $^3J = 8.7$

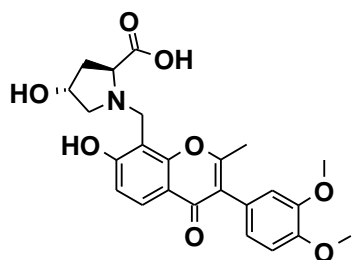
Гц, H-6), 6.98 (2H, д, $^3J = 8.3$ Гц, H-3', 5'), 7.20 (2H, д, $^3J = 8.3$ Гц, H-2', 6'), 7.86

(1H, д, $^3J = 8.7$ Гц, H-5). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 425.3 $[M+H]^+$ (100).

(4R)-4-Гідрокси-1-((7-гідрокси-3-(3,4-метоксифеніл)-2-метил-4-оксо-

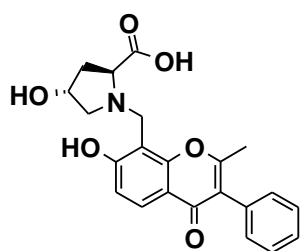
4H-хромен-8-іл)метил)-L-пролін (2.05c). Вихід 48 %, $C_{24}H_{25}NO_8$, т. пл. 267 –

269 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.93 – 2.11 (2H, м, CH_2 -



3''), 2.28 (3H, с, CH₃-2), 2.50 – 2.56 (1H, м, H-5''α), 3.17 – 3.25 (1H, м, H-5''β), 3.62 – 3.70 (1H, м, H-2''), 3.73 (3H, с, OCH₃-3'), 3.78 (3H, с, OCH₃-4'), 4.10 – 4.34 (3H, м, CH₂-8, H-4''), 6.78 (1H, д, ³J = 8.2 Гц, H-5'), 6.84 (1H, с, H-2'), 6.92 (1H, д, ³J = 8.7 Гц, H-6), 6.99 (1H, д, ³J = 8.2 Гц, H-6'), 7.85 (1H, д, ³J = 8.7 Гц, H-5). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 456.2 [M+H]⁺ (100).

(4R)-4-Гідрокси-1-((7-гідрокси-2-метил-4-оксо-3-феніл-4H-хромен-8-іл)метил)-L-пролін (2.05d). Вихід 58 %, C₂₂H₂₁NO₆, т.



пл. 275 – 277 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., *J*/Гц): 1.93 – 2.11 (2H, м, CH₂-3''), 2.27 (3H, с, CH₃-2), 2.52 – 2.58 (1H, м, H-5''α), 3.16 – 3.27 (1H, м, H-5''β), 3.62 – 3.71 (1H, м, H-2''), 4.10 – 4.34 (3H, м, CH₂-8, H-4''), 6.93 (1H, д, ³J = 8.7 Гц, H-6), 7.23 – 7.31 (2H, м, H-2', 6'), 7.32 – 7.39 (1H, м, H-4'), 7.39 – 7.46 (2H, м, H-3', 5'), 7.85 (1H, д, ³J = 8.7 Гц, H-5). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 396.2 [M+H]⁺ (100).

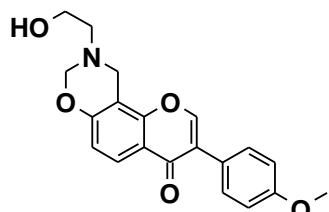
Загальні методики синтезу сполук 2.6, 2.7.

Метод А. Розчин 2.5 ммоль ізофлавоу **2.1**, 3 ммоль відповідного аміноспирту, 6 ммоль 37%-ного водного формаліну і 1-2 мг DMAP в 10 мл відповідного розчинника кип'ятять на протязі 4-6 год. Після охолодження суміші осад відфільтровують. Якщо осад не випадає, до реакційної суміші додають 10 мл гексану або ж розчин концентрують. Продукт кристалізують із суміші пропаном-2-гексан.

Метод В. Розчин 2.5 ммоль ізофлавоу **2.1b,c** 3 ммоль біс-(1,3-оксазолідин-3-іл)метану в 10 мл діоксану чи ТГФ кип'ятять на протязі 2-4 год. Після охолодження суміші розчинник упарюють у вакуумі, продукт обробляють гексаном, осад кристалізують із суміші пропаном-2-гексан. Сполуки, отримані цим методом ідентичні отриманим методом А.

Метод С. Розчин 2.5 ммоль ізофлавону **2.1a,b** і 3 ммоль 3-бутоксиметил-1,3-оксазолідину в 10 мл діоксану кип'ятять на протязі 2-4 год. Після охолодження суміші розчинник упарюють у вакуумі, продукт вилучають як в методі А.

9-(2-Гідроксиетил)-3-(4-метоксифеніл)-9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено-



[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-он (2.6a, n=1). Вихід 68%,

$C_{20}H_{19}NO_5$, т. пл. 114–116 °С. ЯМР 1H (400 МГц,

$CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2.98 (т, 2H, $^3J = 5.2$ Гц, 1''- CH_2),

3.77 (т, 2H, $^3J = 5.2$ Гц, 2''- CH_2), 3.85 (с, 3H, 4'- OCH_3),

4.23 (с, 2H, 10- CH_2), 5.00 (с, 2H, 8- CH_2), 6.89 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 6-Н), 6.98 (д,

2H, $^3J = 9$ Гц, 3', 5'-Н), 7.49 (д, 2H, $^3J = 9$ Гц, 2', 6'-Н), 7.93 (с, 1H, 2-Н), 8.10 (д,

1H, $^3J = 8.9$ Гц, 5-Н). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч.): 44.83 (1''-C), 53.70

(10-C), 55.23 (4'- OCH_3), 59.35 (2''-C), 83.38 (8-C), 107.32 (10a-C), 113.85 (3', 5'-

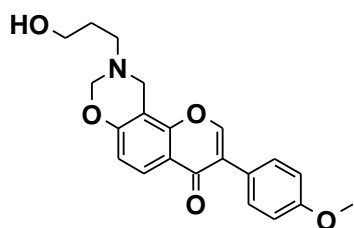
C), 115.17 (6-C), 117.93 (4a-C), 123.94 (1'-C), 124.83 (3-C), 125.30 (5-C), 130.00

(2', 6'-C), 151.53 (2-C), 154.45 (10b-C), 158.31 (4'-C), 159.50 (6a-C), 175.76 (4-

C). ІЧ (KBr): ν_{max} 3410, 2958, 2846, 1632, 1592, 1434, 1250 cm^{-1} . Мас-спектр,

m/z ($I_{відн}$, %): 342.2 (100, $MH^+ - 12$).

9-(4-Гідроксибутил)-3-(4-метоксифеніл)-9,10-



дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-он

(2.6a, n=3). Вихід 82%, $C_{22}H_{23}NO_5$, т.пл. 145–147 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.67–1.75 (м,

4H, 2'', 3''- CH_2), 2.81 (т, 2H, $^3J = 6.4$ Гц, 1''- CH_2), 3.77

(т, 2H, $^3J = 5.8$ Гц, 4''- CH_2), 3.85 (с, 3H, 4'- OCH_3), 4.20 (с, 2H, 10- CH_2), 4.98 (с,

2H, 8- CH_2), 6.88 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, 6-Н), 6.98 (д, 2H, $^3J = 8.8$ Гц, 3', 5'-Н), 7.50

(д, 2H, $^3J = 8.8$ Гц, 2', 6'-Н), 7.92 (с, 1H, 2-Н), 8.09 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, 5-Н). ^{13}C

ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч.): 24.86 (2''-C), 30.69 (3''-C), 44.77 (1''-C), 51.56

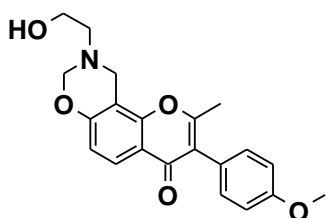
(10-C), 55.29 (4'- OCH_3), 62.58 (4''-C), 82.84 (8-C), 107.35 (10a-C), 113.91 (3', 5'-

C), 115.14 (6-C), 118.01 (4a-C), 124.05 (3-C), 124.92 (1'-C), 125.36 (5-C), 130.08

(2', 6'-C), 151.55 (2-C), 154.59 (10b-C), 158.33 (4'-C), 159.53 (6a-C), 175.86 (4-

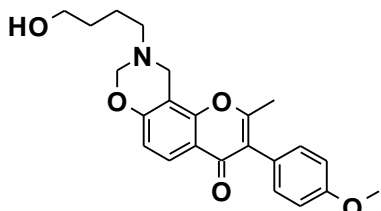
С). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3265, 2940, 1640, 1631, 1509, 1436, 1249, 1034 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 370.2 (100, MH^+ -12).

9-(2-Гідроксиетил)-2-метил-3-(4-метоксифеніл)-9,10-дигідро-4H,8H-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-он (2.6b, n=1). Вихід 47%, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$, т.пл.



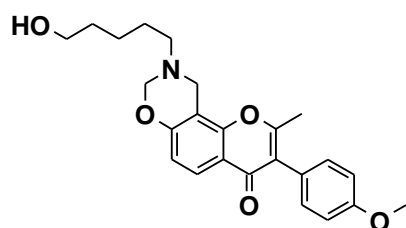
151–153 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.31 (с, 3H, 2- CH_3), 2.99 (т, 2H, $^3J = 5.2$ Гц, 1''- CH_2), 3.77 (т, 2H, $^3J = 5.2$ Гц, 2''- CH_2), 3.85 (с, 3H, 4'- OCH_3), 4.23 (с, 2H, 10- CH_2), 4.99 (с, 2H, 8- CH_2), 6.85 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 6-Н), 6.97 (д, 2H, $^3J = 8.7$ Гц, 3', 5'-Н), 7.20 (д, 2H, $^3J = 8.7$ Гц, 2', 6'-Н), 8.02 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 5-Н). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч.): 19.36 (2- CH_3), 44.97 (1''-C), 53.75 (10-C), 55.25 (4'- OCH_3), 59.30 (2''-C), 83.32 (8-C), 106.95 (10a-C), 113.87 (3', 5'-C), 114.82 (6-C), 116.99 (4a-C), 123.08 (1'-C), 125.10 (3-C), 125.40 (5-C), 131.49 (2', 6'-C), 154.17 (10b-C), 158.16 (2-C), 159.10 (4'-C), 162.23 (6a-C), 176.48 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3434, 2925, 2833, 1630, 1606, 1437, 1246 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 356.3 (100, MH^+ -12).

9-(4-Гідроксибутил)-2-метил-3-(4-метоксифеніл)-9,10-дигідро-4H,8H-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-он (2.6b, n=3). Вихід 48%, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$, т.пл.

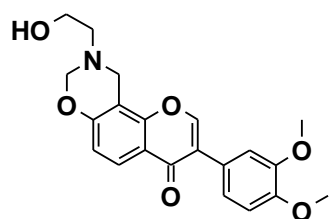


122–123 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.63–1.79 (м, 4H, 2'', 3''- CH_2), 2.31 (с, 3H, 2- CH_3), 2.82 (т, 2H, $^3J = 6.5$ Гц, 1''- CH_2), 3.69 (т, 2H, $^3J = 5.6$ Гц, 4''- CH_2), 3.85 (с, 3H, 4'- OCH_3), 4.20 (с, 2H, 10- CH_2), 4.96 (с, 2H, 8- CH_2), 6.83 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, 6-Н), 6.97 (д, 2H, $^3J = 8.2$ Гц, 3', 5'-Н), 7.20 (д, 2H, $^3J = 8.2$ Гц, 2', 6'-Н), 8.01 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, 5-Н). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 19.36 (2- CH_3), 24.90 (2''-C), 30.71 (3''-C), 45.03 (1''-C), 51.64 (10-C), 55.24 (4'- OCH_3), 62.56 (4''-C), 82.66 (8-C), 107.01 (10a-C), 113.84 (3', 5'-C), 114.69 (6-C), 116.98 (4a-C), 123.03 (1'-C), 125.17 (3-C), 125.26 (5-C), 131.49 (2', 6'-C), 154.21 (10b-C), 158.15 (2-C), 159.07 (4'-C), 162.17 (6a-C), 176.45 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3340, 2934, 2832, 1631, 1608, 1512, 1437, 1246, 1177 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 384.1 (100, MH^+ -12).

9-(4-Гідроксипентил)-2-метил-3-(4-метоксифеніл)-9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-он (2.6*b*, *n*=4). Вихід 66%; C₂₄H₂₇NO₅,



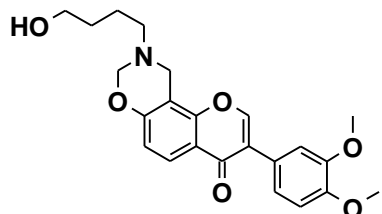
т.пл. 120–121^oC. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., *J*/Гц): 1.40–1.50 (м, 2H, 3''-CH₂), 1.57–1.70 (м, 4H, 2'', 4''-CH₂), 2.31 (с, 3H, 2-CH₃), 2.78 (т, 2H, ³*J* = 7.2 Гц, 1''-CH₂), 3.67 (т, 2H, ³*J* = 7.2 Гц, 5''-CH₂), 3.85 (с, 3H, 4'-OCH₃), 4.18 (с, 2H, 10-CH₂), 4.96 (с, 2H, 8-CH₂), 6.82 (д, 1H, ³*J* = 8.7 Гц, 6-Н), 6.97 (д, 2H, ³*J* = 8.8 Гц, 3', 5'-Н), 7.20 (д, 2H, ³*J* = 8.8 Гц, 2', 6'-Н), 8.00 (д, 1H, ³*J* = 8.7 Гц, 5-Н). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 19.38 (2-CH₃), 23.27 (3''-C), 27.81 (2''-C), 32.42 (4''-C), 45.11 (1''-C), 51.62 (10-C), 55.23(4'-OCH₃), 62.70 (5''-C), 83.00 (8-C), 107.25 (10а-C), 113.81 (3', 5'-C), 114.68 (6-C), 116.85 (4а-C), 122.97 (1'-C), 125.14 (3-C), 125.22 (5-C), 131.50 (2', 6'-C), 154.21 (10б-C), 158.33 (2-C), 158.99 (4'-C), 162.08 (6а-C), 176.49 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3455, 2939, 1636, 1612, 1512, 1406, 1243, 1029 cm⁻¹. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 398.3 (100, МН⁺-12).



9-(2-Гідроксиетил)-3-(3,4-диметоксифеніл)-9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-он (2.6*c*, *n*=1). Вихід 49%, C₂₁H₂₁NO₆, т.пл. 126–128^oC. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., *J*/Гц): 2.98 (т, 2H, ³*J* = 5.2 Гц, 1''-CH₂), 3.77 (т, 2H, ³*J* = 5.2 Гц, 2''-CH₂), 3.92 (с, 3H, 3'-OCH₃), 3.94 (с, 3H, 4'-OCH₃), 4.23 (с, 2H, 10-CH₂), 5.00 (с, 2H, 8-CH₂), 6.90 (д, 1H, ³*J* = 9 Гц, 6-Н), 6.93 (д, 1H, ³*J* = 8.3 Гц, 5'-Н), 7.05 (д.д, 1H, ⁴*J* = 2.1 Гц, ³*J* = 8.3 Гц, 6'-Н), 7.21 (д, 1H, ⁴*J* = 2.1 Гц, 2'-Н), 7.96 (с, 1H, 2-Н), 8.10 (д, 1H, ³*J* = 9 Гц, 5-Н). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 44.89 (1''-C), 53.78 (10-C), 55.94 (3'-OCH₃), 55.96 (4'-OCH₃), 59.33 (2''-C), 83.42 (8-C), 107.31 (10а-C), 111.19 (5'-C), 112.54 (2'-C), 115.35 (6-C), 118.09 (4а-C), 121.03 (6'-C), 124.46 (1'-C), 125.07 (3-C), 125.48 (5-C), 148.79, 149.18 (3', 4'-C), 151.74 (2-C), 154.52 (10б-C), 158.41 (6а-C), 175.86 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3264, 2980, 2880,

1644, 1602, 1442, 1284, 1156 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 372.2 (100, MH^+ -12).

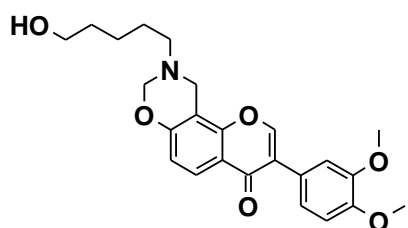
9-(4-Гідроксибутил)-3-(3,4-диметоксифеніл)-9,10-дигідро-4H,8H-



хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-он (2.6с, n=3). Вихід

83%, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6$, т.пл. 132–133 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.45–1.57 (м, 4H, 2'', 3''- CH_2), 2.81 (т, 2H, $^3J = 6.5$ Гц, 1''- CH_2), 3.69 (т, 2H, $^3J = 5.8$ Гц, 4''- CH_2), 3.91 (с, 3H, 3'- OCH_3), 3.93 (с, 3H, 4'- OCH_3), 4.20 (с, 2H, 10- CH_2), 4.97 (с, 2H, 8- CH_2), 6.88 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 6-Н), 6.92 (д, 1H, $^3J = 8.3$ Гц, 5'-Н), 7.04 (д.д, 1H, $^3J = 8.5$ Гц, $^4J = 2.0$ Гц, 6'-Н), 7.20 (д, 1H, $^4J = 2.0$ Гц, 2'-Н), 7.95 (с, 1H, 2-Н), 8.08 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 5-Н). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 24.92 (2''-C), 30.75 (3''-C), 44.87 (1''-C), 51.64 (10-C), 55.96 (3'- OCH_3), 55.98 (4'- OCH_3), 62.64 (4''-C), 82.90 (8-C), 107.37 (10a-C), 111.18 (5'-C), 112.55 (2'-C), 115.20 (6-C), 118.01 (4a-C), 120.98 (6'-C), 124.51 (1'-C), 124.98 (3-C), 125.29 (5-C), 148.72, 149.09 (3', 4'-C), 151.64 (2-C), 154.52 (10b-C), 158.37 (6a-C), 175.77 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{max} 3262, 2936, 1640, 1627, 1517, 1434, 1250, 1145, 1028 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 400.2 (100, MH^+ -12).

9-(4-Гідроксипентил)-3-(3,4-диметоксифеніл)-9,10-дигідро-4H,8H-

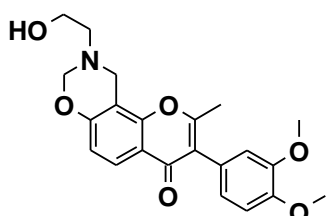


хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-он (2.6с, n=4).

Вихід 73%, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6$, т.пл. 109–110 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.42–1.50 (м, 2H, 3''- CH_2), 1.58–1.69 (м, 4H, 2'', 4''- CH_2), 2.78 (т, 2H, $^3J = 7.2$ Гц, 1''- CH_2), 3.67 (т, 2H, $^3J = 7.2$ Гц, 5''- CH_2), 3.92 (с, 3H, 3'- OCH_3), 3.93 (с, 3H, 4'- OCH_3), 4.18 (с, 2H, 10- CH_2), 4.97 (с, 2H, 8- CH_2), 6.87 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 6-Н), 6.93 (д, 1H, $^3J = 8.3$ Гц, 5'-Н), 7.05 (д.д, 1H, $^4J = 2.0$ Гц, $^3J = 8.3$ Гц, 6'-Н), 7.21 (д, 1H, $^4J = 2.0$ Гц, 2'-Н), 7.96 (с, 1H, 2-Н), 8.08 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 5-Н). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 23.24 (3''-C), 27.76 (2''-C), 32.40 (4''-C), 44.91 (1''-C), 51.59 (10-C), 55.87 (3'- OCH_3), 55.90 (4'- OCH_3), 62.68 (5''-C), 83.14 (8-C), 107.58 (10a-C), 111.06 (5'-C), 112.42 (2'-C), 115.22 (6-C), 117.87

(4a-C), 120.94 (6'-C), 124.52 (1'-C), 124.90 (3-C), 125.16 (5-C), 148.67, 149.02 (3', 4'-C), 151.70 (2-C), 154.56 (10b-C), 158.59 (6a-C), 175.89 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3300, 2935, 1634, 1517, 1433, 1252, 1142, 1026 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 414.3 (100, MH^+-12).

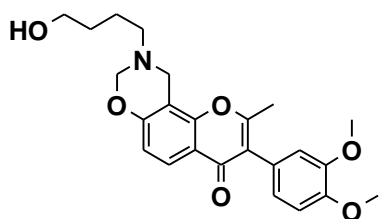
9-(2-Гідроксиетил)-2-метил-3-(3,4-диметоксифеніл)-9,10-дигідро-



4H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (2.6j, n=1).

Вихід 54%, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$, т.пл. 168–170 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.31 (с, 3H, 2- CH_3), 2.98 (т, 2H, $^3J = 5.2$ Гц, 1''- CH_2), 3.76 (т, 2H, $^3J = 5.2$ Гц, 2''- CH_2), 3.88 (с, 3H, 3'- OCH_3), 3.91 (с, 3H, 4'- OCH_3), 4.22 (с, 2H, 10- CH_2), 4.99 (с, 2H, 8- CH_2), 6.78–6.83 (м, 2H, 2', 5'-H), 6.85 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, 6-H), 6.91–6.69 (м, 1H, 6'-H), 8.01 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, 5-H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 19.34 (2- CH_3), 44.92 (1''-C), 53.69 (10-C), 55.81 (3', 4'- OCH_3), 59.30 (2''-C), 83.29 (8- CH_2), 106.95 (10a-C), 111.13 (5'-C), 113.60 (2'-C), 114.78 (6-C), 116.88 (4a-C), 122.70 (6'-C), 123.19 (1'-C), 125.25 (5-C), 125.48 (3-C), 148.55, 148.70 (3', 4'-C), 154.09 (10b-C), 158.15 (2-C), 162.34 (6a-C), 176.37 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3474, 2964, 2930, 2834, 1634, 1620, 1434, 1252 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 386.1 (100, MH^+-12).

9-(4-Гідроксибутил)-2-метил-3-(3,4-диметоксифеніл)-9,10-дигідро-

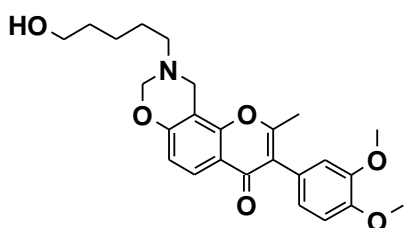


4H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (2.6j, n=3).

Вихід 66%, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6$, т.пл. 78–79 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.63–1.78 (м, 4H, 2'', 3''- CH_2), 2.32 (с, 3H, 2- CH_3), 2.82 (т, 2H, $^3J = 6.4$ Гц, 1''- CH_2), 3.69 (т, 2H, $^3J = 6.7$ Гц, 4''- CH_2), 3.88 (с, 3H, 3'- OCH_3), 3.92 (с, 3H, 4'- OCH_3), 4.20 (с, 2H, 10- CH_2), 4.96 (с, 2H, 8- CH_2), 6.78–6.87 (м, 3H, 6, 2', 6'-H), 6.93 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 5'-H), 8.01 (д, 1H, $^3J = 8.5$ Гц, 5-H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 19.38 (2- CH_3), 24.88 (2''-C), 30.69 (3''-C), 44.96 (1''-C), 51.59 (10-C), 55.82 (3'- OCH_3), 55.83 (4'- OCH_3), 62.52 (4''-C), 82.67 (8-C), 106.99 (10a-C), 111.12 (5'-C), 113.60 (2'-C), 114.72 (6-C), 116.91 (4a-C), 122.72 (6'-C),

123.20 (1'-C), 125.21 (5-C), 125.56 (3-C), 148.54, 148.70 (3', 4'-C), 154.19 (10b-C), 158.16 (2-C), 162.36 (6a-C), 176.46 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3433, 2934, 2836, 1634, 1607, 1516, 1252, 1170 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 414.2 (100, MH^+ -12).

9-(4-Гідроксипентил)-2-метил-3-(3,4-диметоксифеніл)-9,10-дигідро-



4H,8H-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-он (2.6j,

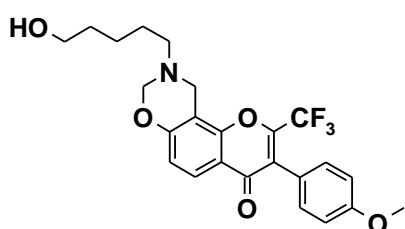
n=4). Вихід 77%, $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_6$, т.пл. 160–161 $^{\circ}\text{C}$.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.41–1.51

(м, 2H, 3''- CH_2), 1.58–1.70 (м, 4H, 2'', 4''- CH_2), 2.32

(с, 3H, 2- CH_3), 2.78 (т, 2H, $^3J = 7.2$ Гц, 1''- CH_2), 3.67 (т, 2H, $^3J = 7.2$ Гц, 5''- CH_2), 3.88 (с, 3H, 3'- OCH_3), 3.92 (с, 3H, 4'- OCH_3), 4.18 (с, 2H, 10- CH_2), 4.96 (с, 2H, 8- CH_2), 6.79–6.85 (м, 3H, 6, 2', 6'-H), 6.93 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, 5'-H), 8.00 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 5-H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 19.42 (2- CH_3), 23.27 (3''-C), 27.80 (2''-C), 32.40 (4''-C), 45.08 (1''-C), 51.62 (10-C), 55.83 (3'- OCH_3), 55.85 (4'- OCH_3), 65.68 (5''-C), 83.02 (8-C), 107.25 (10a-C), 111.09 (5'-C), 113.56 (2'-C), 114.73 (6-C), 116.83 (4a-C), 122.73 (6'-C), 123.17 (1'-C), 125.11 (5-C), 125.64 (3-C), 148.51, 148.8 (3', 4'-C), 154.21 (10b-C), 158.38 (2-C), 162.28 (6a-C), 176.47 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3501, 2934, 1628, 1516, 1433, 1251, 1177, 1139 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 428.2 (100, MH^+ -12).

9-(4-Гідроксипентил)-3-(4-метоксифеніл)-2-(трифлуорометил)-9,10-



дигідро-4H,8H-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-он

(2.6n, n=4). Вихід 41%, $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_5$, т. пл. 114–

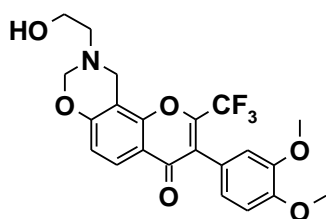
115 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$):

1.41–1.50 (м, 2H, 3''- CH_2), 1.56–1.69 (м, 4H, 2'', 4''-

CH_2), 2.79 (т, 2H, $^3J = 6.8$ Гц, 1''- CH_2), 3.68 (т, 2H, $^3J = 6.8$ Гц, 5''- CH_2), 3.86 (с, 3H, 4'- OCH_3), 4.20 (с, 2H, 10- CH_2), 5.00 (с, 2H, 8- CH_2), 6.91 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 6-H), 6.97 (д, 2H, $^3J = 8.7$ Гц, 3', 5'-H), 7.19 (д, 2H, $^3J = 8.7$ Гц, 2', 6'-H), 8.00 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 5-H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 23.26 (3''-C), 27.76 (2''-C), 32.40 (4''-C), 44.80 (1''-C), 51.66 (10-C), 55.22 (4'- OCH_3), 62.73 (5''-C),

83.38 (8-C), 107.89 (10a-C), 113.68 (3', 5'-C), 116.25 (6-C), 116.63 (4a-C), 119.51 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 277.0$ Гц, 2-CF₃), 120.93 (3, 1'-C), 125.34 (5-C), 131.05 (2', 6'-C), 147.56 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 35.0$ Гц, 2-C), 153.47 (10b-C), 159.77 (4'-C), 159.89 (6a-C), 176.40 (4-C). ЯМР ¹⁹F (376 МГц, DMSO-d₆): δ -63.93. ІЧ (KBr): ν_{max} 3517, 2943, 1646, 1606, 1580, 1430, 1249, 1154, 1026 см⁻¹. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 452.3 (100, МН⁺-12).

9-(2-Гідроксиетил)-3-(3,4-диметоксифеніл)-2-(трифлуорометил)-

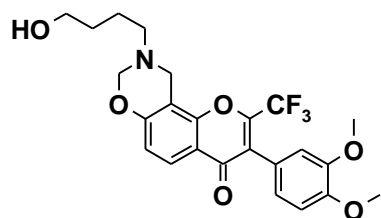


9,10-дигідро-4H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он

(**2.60**, $n=1$). Вихід 60%, C₂₂H₂₀F₃NO₆, т.пл. 168–170 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.99 (т, 2H, $^3J = 5.1$ Гц, 1''-CH₂), 3.78 (т, 2H, $^3J = 5.1$ Гц, 2''-CH₂), 3.88 (с, 3H, 3'-OCH₃), 3.93 (с, 3H, 4'-OCH₃), 4.26 (с, 2H, 10-CH₂), 5.03 (с, 2H, 8-CH₂), 6.76–6.86 (м, 2H, 2', 6'-H), 6.92–6.96 (м, 2H, 6, 5'-H), 8.03 (д, 1H, $^3J = 9$ Гц, 5-H). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 44.70 (1''-C), 53.80 (10-C), 55.81 (3'-OCH₃), 55.84 (4'-OCH₃), 59.33 (2''-C), 83.67 (8-C), 107.57 (10a-C), 110.84 (5'-C), 113.07 (2'-C), 116.36 (6-C), 116.78 (4a-C), 119.44 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 277.8$ Гц, 2-CF₃), 121.09 (6'-C), 122.50 (1'-C), 125.57 (5-C), 127.78 (3-C), 148.02 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 35.9$ Гц, 2-C), 148.59, 149.49 (3', 4'-C), 153.37 (10b-C), 159.51 (6a-C), 176.25 (4-C). ЯМР ¹⁹F (376 МГц, CDCl₃): δ -63.95. ІЧ (KBr): ν_{max} 3527, 2940, 2913, 2839, 1651, 1608, 1435, 1216, 1144, 1134 см⁻¹. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 440.1 (100, МН⁺-12).

9-(4-Гідроксибутил)-3-(3,4-диметоксифеніл)-2-(трифлуорометил)-



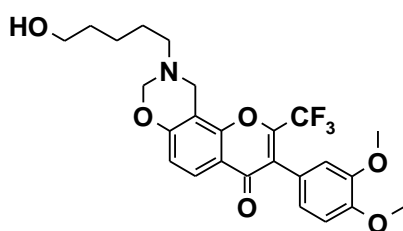
9,10-дигідро-4H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он

(**2.60**, $n=3$). Вихід 36%, C₂₄H₂₄F₃NO₆, т.пл. 154–

156 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.63–1.78 (м, 4H, 2'', 3''-CH₂), 2.82 (т, 2H, $^3J = 6.2$ Гц, 1''-CH₂), 3.71 (т, 2H, $^3J = 5.6$ Гц, 4''-CH₂), 3.88 (с, 3H, 3'-OCH₃), 3.93 (с, 3H, 4'-OCH₃), 4.22 (с, 2H, 10-CH₂), 5.00 (с, 2H, 8-CH₂), 6.76–6.85 (м, 2H, 2', 6'-H), 6.90–6.98 (м, 2H, 6, 5'-H), 8.02 (д, 1H, $^3J = 9.0$ Гц, 5-H). ЯМР ¹³C (125 МГц,

CDCl_3 , δ , м.ч.): 24.76 (2''-C), 30.58 (3''-C), 44.73 (1''-C), 51.63 (10-C), 55.81 (3'-OCH₃), 55.84 (4'-OCH₃), 62.58 (4''-C), 83.07 (8-C), 107.69 (10a-C), 110.81 (5'-C), 113.04 (2'-C), 116.29 (6-C), 116.74 (4a-C), 119.47 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 277.7$ Гц, 2-CF₃), 121.17 (3-C), 122.50 (1'-C), 125.51 (6'-C), 125.44 (5-C), 147.73 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 35.9$ Гц, 2-C), 148.57, 149.44 (3', 4'-C), 153.44 (10b-C), 159.59 (6a-C), 176.32 (4-C). ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -64.32. ІЧ (KBr): ν_{max} 3542, 2947, 1653, 1614, 1518, 1117, 1189, 1132 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 468.2 (100, MH^+ -12).

9-(4-Гідроксипентил)-3-(3,4-диметоксифеніл)-2-(трифлуорометил)-



9,10-дигідро-4H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-

4-он (2.60, n=4). Вихід 83%, $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_6$, т.пл.

164–166 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.,

$J/\text{Гц}$): 1.41–1.51 (м, 2H, 3''-CH₂), 1.57–1.69 (м, 4H,

2'', 4''-CH₂), 2.78 (т, 2H, $^3J = 7.4$ Гц, 1''-CH₂), 3.68

(т, 2H, $^3J = 7.4$ Гц, 5''-CH₂), 3.88 (с, 3H, 3'-OCH₃), 3.93 (с, 3H, 4'-OCH₃), 4.20

(с, 2H, 10-CH₂), 5.00 (с, 2H, 8-CH₂), 6.78 (д, 1H, $^4J = 1.8$ Гц, 2'-H), 6.83 (д,д, 1H,

$^3J = 8.3$ Гц, $^4J = 1.8$ Гц, 6'-H), 6.91 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, 6-H), 6.94 (д, 1H, $^3J = 8.3$

Гц, 5'-H), 8.03 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, 5-H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.):

23.23 (3''-C), 27.73 (2''-C), 32.37 (4''-C), 44.76 (1''-C), 51.63 (10-C), 55.77 (3'-

OCH₃), 55.81 (4'-OCH₃), 62.68 (5''-C), 83.37 (8-C), 107.86 (10a-C), 110.75 (5'-C),

112.96 (2'-C), 116.28 (6-C), 116.60 (6'-C), 119.46 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 276.0$ Гц, 2-CF₃),

121.18 (4a-C), 122.47 (1'-C), 125.30 (5-C), 125.36 (3'-C), 147.68 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) =$

35.6 Гц, 2-C), 148.52, 149.37 (3', 4'-C), 153.43 (10b-C), 159.75 (6a-C), 176.34 (4-

C). ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -64.30. ІЧ (KBr): ν_{max} 3542, 2935, 1658, 1612,

1518, 1266, 1215, 1139, 1027 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 482.2 (100, MH^+ -

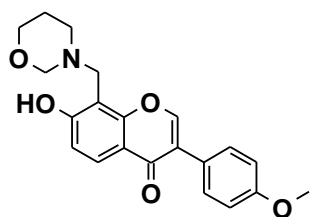
12).

7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-8-(1,3-

оксазинан-3-ілметил)-4H-хромен-4-он (2.7a, n=2).

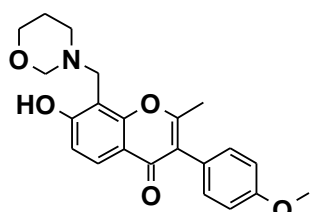
Вихід 75%, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$, т.пл. 129–131 °С. ЯМР ^1H (500

МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.77–19.91 (м, 2H, 5''-CH₂),



2.97–3.05 (м, 2H, 4''-CH₂), 3.83 (с, 3H, 4'-OCH₃), 3.86–3.93 (м, 2H, 6''-CH₂), 4.28 (с, 2H, 8-CH₂), 4.38 (с, 2H, 2''-CH₂), 6.89 (д, 1H, ³J = 8.7 Гц, 6-Н), 6.96 (д, 2H, ³J = 8.7 Гц, 3', 5'-Н), 7.48 (д, 2H, ³J = 8.7 Гц, 2', 6'-Н), 7.90 (с, 1H, 2-Н), 8.13 (д, 1H, ³J = 8.7 Гц, 5-Н). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 22.11 (5''-C), 47.08 (4''-C), 49.48 (8-CH₂), 55.26 (4'-OCH₃), 67.71 (6''-C), 83.59 (2''-C), 106.68 (8-C), 113.88 (3', 5'-C), 115.59 (6-C), 117.30 (4a-C), 124.15 (1'-C), 124.48 (3-C), 126.95 (5-C), 130.05 (2', 6'-C), 151.38 (2-C), 155.25 (8a-C), 159.52 (4'-C), 163.39 (7-C), 175.78 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{max} 3425, 2964, 1633, 1601, 1405, 1255 см⁻¹. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 356.3 (100, МН⁺-12).

7-Гідрокси-2-метил-3-(4-метоксифеніл)-8-(1,3-оксазинан-3-



ілметил)-4H-хромен-4-он (2.7b, n=2). Вихід 58%,

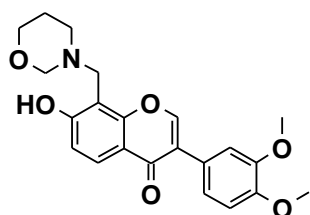
C₂₂H₂₃NO₅, т.пл. 258–260 °С. ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃,

δ, м.ч., *J*/Гц): 1.79–1.91 (м, 2H, 5''-CH₂), 2.31 (с, 2H, 2-

CH₃), 2.96–3.06 (м, 2H, 4''-CH₂), 3.84 (с, 3H, 4'-OCH₃),

3.88–3.96 (м, 2H, 6''-CH₂), 4.28 (с, 2H, 8-CH₂), 4.40 (с, 2H, 2''-CH₂), 6.86 (д, 1H, ³J = 8.8 Гц, 6-Н), 6.96 (д, 2H, ³J = 8.3 Гц, 3', 5'-Н), 7.20 (д, 2H, ³J = 8.3 Гц, 2', 6'-Н), 8.05 (д, 1H, ³J = 8.8 Гц, 5-Н). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 19.41 (2-CH₃), 22.31 (5''-C), 47.48 (4''-C), 49.43 (8-CH₂), 55.29 (4'-OCH₃), 67.84 (6''-C), 83.98 (2''-C), 106.59 (8-C), 113.88 (3', 5'-C), 115.17 (6-C), 116.33 (4a-C), 122.68 (1'-C), 125.38 (3-C), 126.84 (5-C), 131.58 (2', 6'-C), 154.89 (8a-C), 159.09 (2-C), 161.81 (4'-C), 163.23 (7-C), 176.44 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{max} 3432, 2958, 1651, 1606, 1400, 1261, 1213, 1140 см⁻¹. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 412.1 (100, МН⁺-12).

7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-8-(1,3-оксазинан-3-ілметил)-4H-



хромен-4-он (2.7с, n=2). Вихід 78%, C₂₂H₂₃NO₆, т.пл.

261–263 °С. ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., *J*/Гц):

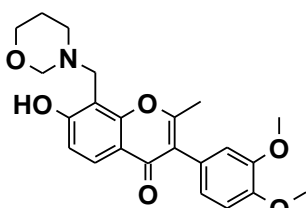
1.78–1.90 (м, 2H, 5''-CH₂), 3.00–3.08 (м, 2H, 4''-CH₂),

3.87–3.98 (м, 8H, 3', 4'-OCH₃, 6''-CH₂), 4.30 (с, 2H, 8-CH₂),

4.38 (с, 2H, 2''-CH₂), 6.89–6.96 (м, 2H, 6-Н, 5'-Н), 7.05 (д,д, 1H, ³J = 8.4 Гц, ⁴J = 2.0 Гц, 6'-Н), 7.22 (д, 1H, ⁴J = 2.0 Гц, 2'-Н), 7.94 (с, 1H, 2-Н), 8.14 (д, 1H, ³J =

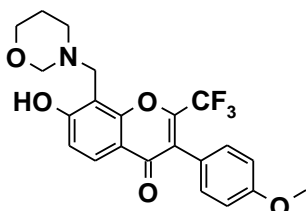
8.9 Гц, 5-Н). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 22.15 (5''-C), 47.28 (4''-C), 49.54 (8- CH_2), 55.95 (3'- OCH_3), 55.96 (4'- OCH_3), 67.80 (6''-C), 83.65 (2''-C), 106.95 (8-C), 111.25 (5'-C), 112.64 (2'-C), 115.69 (6-C), 117.35 (4a-C), 120.99 (6'-C), 124.58 (3-C), 124.71 (1'-C), 126.87 (5-C), 148.81, 149.12 (3', 4'-C), 151.53 (2-C), 155.20 (4a-C), 163.52 (7-C), 175.82 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{max} 3427, 1632, 1603, 1411, 1267 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 386.3 (100, MH^+-12).

7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-2-метил-8-(1,3-оксазинан-3-



ілметил)-4H-хромен-4-он (2.7j, n=2). Вихід 52%, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6$, т.пл. 156–158 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.81–1.90 (м, 2H, 5''- CH_2), 2.33 (с, 3H, 2- CH_3), 2.99–3.06 (м, 2H, 4''- CH_2), 3.87–3.98 (м, 8H, 3', 4'- OCH_3 , 6''- CH_2), 4.29 (с, 2H, 8- CH_2), 4.41 (с, 2H, 2''- CH_2), 6.79–6.74 (м, 2H, 2', 6'-H), 6.87 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 6-H), 6.93 (д, 1H, $^3J = 9$ Гц, 5'-H), 8.06 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 5-Н). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 19.39 (2- CH_3), 22.15 (5''-C), 47.10 (4''-C), 49.33 (8- CH_2), 55.87 (3', 4'- OCH_3), 67.70 (6''-C), 83.78 (2''-C), 106.21 (8-C), 111.23 (5'-C), 113.77 (2'-C), 115.19 (6-C), 116.22 (4a-C), 122.79 (6'-C), 122.85 (1'-C), 125.67 (3-C), 126.95 (5-C), 148.60, 148.77 (3', 4'-C), 154.92 (8a-C), 162.12 (2-C), 163.17 (7-C), 176.41 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{max} 3429, 2931, 1635, 1601, 1512, 1410, 1259 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 400.2 (100, MH^+-12).

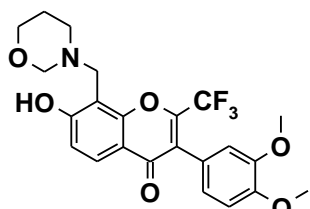
7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-8-(1,3-оксазинан-3-ілметил)-2-



(трифлуорометил)-4H-хромен-4-он (2.7n, n=2). Вихід 48%, $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5$, т.пл. 128–130 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.79–1.89 (м, 2H, 5''- CH_2), 2.96–3.03 (м, 2H, 4''- CH_2), 3.85 (с, 3H, 4'- OCH_3), 3.87–3.94 (м, 2H, 6''- CH_2), 4.26 (с, 2H, 8- CH_2), 4.40 (с, 2H, 2''- CH_2), 6.91–7.00 (м, 3H, 6, 3', 5'-H), 7.18 (д, 2H, $^3J = 8.7$ Гц, 2', 6'-H), 8.05 (д, 1H, $^3J = 8.7$ Гц, 5-Н). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 22.40 (5''-C), 47.34 (4''-C), 49.56 (8- CH_2), 55.26 (4'- OCH_3), 67.75 (6''-C), 84.07 (2''-C), 107.01 (8-C), 113.73 (3', 5'-C), 116.09 (4a-C), 116.75 (6-C), 119.64 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 276.3$ Гц, 2- CF_3), 121.05 (1'-C), 125.06 (3-C),

127.14 (5-C), 131.11 (2', 6'-C), 147.35 (q, $^3J(\text{C},\text{F}) = 39.5$ Гц, 2-C), 154.12 (8a-C), 159.97 (4'-C), 164.71 (7-C), 176.28 (4-C). ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): δ -63.91. ІЧ (KBr): ν_{max} 3432, 1651, 1610, 1516, 1295, 1192, 1140 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$ %): 424.2 (100, MH^+ -12).

7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-8-(1,3-оксазинан-3-ілметил)-2-



(трифлуорометил)-4H-хромен-4-он (2.7o, n=2). Вихід

83%, $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_6$, т.пл. 214–216 °С. ЯМР ^1H (400 МГц,

CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.81–1.90 (м, 2H, 5''- CH_2), 2.97–3.04

(м, 2H, 4''- CH_2), 3.83–3.95 (м, 8H, 3', 4'- OCH_3 , 6''- CH_2),

4.27 (с, 2H, 8- CH_2), 4.40 (с, 2H, 2''- CH_2), 6.76–6.86 (м, 2H, 2', 6'-H), 6.91–6.97

(м, 2H, 6, 5'-H), 8.06 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, 5-H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ ,

м.ч.): 22.24 (5''-C), 47.20 (4''-C), 49.38 (8- CH_2), 55.70 (3'- OCH_3), 55.72 (4'-

OCH_3), 67.60 (6''-C), 83.88 (2''-C), 106.97 (8-C), 110.69 (5'-C), 112.97 (2'-C),

115.86 (4a-C), 116.62 (6-C), 119.46 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 276.4$ Гц, 2- CF_3), 121.18 (1'-C),

122.41 (6'-C), 124.94 (3-C), 126.83 (5-C), 147.33 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 36.0$ Гц, 2-C),

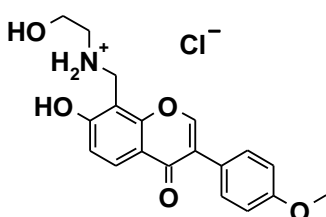
148.44, 149.28 (3', 4'-C), 153.91 (8a-C), 164.63 (7-C), 176.13 (4-C). ЯМР ^{19}F (376

МГц, CDCl_3): δ -63.15. ІЧ (KBr): ν_{max} 3435, 2931, 1647, 1606, 1261, 1219, 1140

cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$ %): 424.1 (100, MH^+ -12).

Загальна методика синтезу сполук 2.8. Розчин 2.5 ммоль ізофлавоноу **2.1**, 3 ммоль 2-аміноспирту, 6 ммоль 37%-ного водного формаліну і 1-2 мг DMAР в 10 мл етанолу кип'ятять на протязі 4-6 год. До реакційної суміші додають 0.2 мл HCl і кип'ятять 10–15 хв. Після охолодження продукт відфільтровують і кристалізують з суміші метанол-ацетонітрил.

7-Гідрокси-8-[[2-гідроксиетил)аміно]метил]-3-(4-метоксифеніл)-



4H-хромен-4-он гідрохлорид (2.8a, n=1). Вихід 78%,

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$, т.пл. 187–191 °С. ЯМР ^1H (400 МГц,

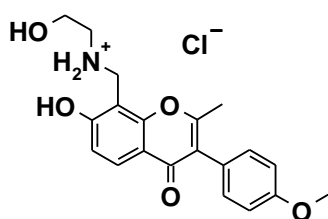
DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.99–3.10 (м, 2H, 1''- CH_2),

3.66–3.74 (м, 2H, 2''- CH_2), 3.80 (с, 3H, 4'- OCH_3), 4.28–

4.37 (м, 2H, 8- CH_2), 7.01 (д, 2H, $^3J = 8.7$ Гц, 3', 5'-H), 7.20 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 6-

H), 7.51 (д, 2H, $^3J = 8.7$ Гц, 2', 6'-H), 8.05 (д, 1H, $^3J = 8.9$ Гц, 5-H), 8.43 (с, 1H, 2-H), 8.88–8.98 (м, 2H, NH_2^+), 11.84 (br. с, 1H, 7-OH). ЯМР ^{13}C (125 МГц, D_2O , δ , м.ч.): 39.56 (1''-C), 49.23 (8- CH_2), 55.81 (4'- OCH_3), 56.96 (2''-C), 105.02 (8-C), 114.30 (3', 5'-C), 115.26 (6-C), 116.95 (4a-C), 123.79, 123.82 (3, 1'-C), 129.10 (5-C), 130.37 (2', 6'-C), 154.43 (2-C), 156.36 (8a-C), 159.25 (4'-C), 162.02 (7-C), 177.76 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{max} 3388, 2958, 2834, 1626, 1512, 1448, 1294 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$ %): 342.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-[[2-гідроксиетил)аміно]метил}-2-метил-3-(4-



метоксифеніл)--4H-хромен-4-он гідрохлорид (2.8b,

n=1). Вихід 69%, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{-HCl}$, т.пл. 207–209 $^{\circ}\text{C}$.

ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.33 (с, 3H,

2- CH_3), 3.02–3.10 (м, 2H, 1''- CH_2), 3.72–3.77 (м, 2H, 2''-

CH_2), 3.79 (с, 3H, 4'- OCH_3), 4.30–4.37 (м, 2H, 8- CH_2), 6.99 (д, 2H, $^3J = 8.8$ Гц,

3', 5'-H), 7.16–7.22 (м, 3H, 6, 2', 6'-H), 7.94 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, 5-H), 8.97–9.05

(м, 2H, NH_2^+), 11.78 (br. с, 1H, 7-OH). ЯМР ^{13}C (125 МГц, D_2O , δ , м.ч.): 19.51

(2- CH_3), 39.64 (1''-C), 49.27 (8- CH_2), 56.05 (4'- OCH_3), 56.97 (2''-C), 105.02 (8-

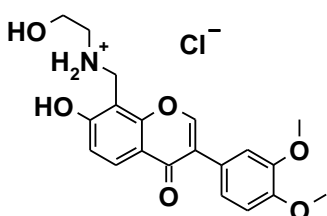
C), 114.67 (3', 5'-C), 114.94 (6-C), 116.02 (4a-C), 122.46 (1'-C), 125.30 (3-C),

128.95 (5-C), 132.26 (2', 6'-C), 156.23 (8a-C), 159.26 (4'-C), 161.89 (2-C), 166.19

(7-C), 178.73 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{max} 3392, 2962, 1641, 1631, 1513, 1450, 1267 cm^{-1} .

Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$ %): 356.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-[[2-гідроксиетил)аміно]метил}-3-(3,4-



диметоксифеніл)--4H-хромен-4-он гідрохлорид (2.8c,

n=1). Вихід 69%, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{-HCl}$, т.пл. 221–223 $^{\circ}\text{C}$.

ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 3.01–3.09

(м, 2H, 1''- CH_2), 3.69–3.75 (м, 2H, 2''- CH_2), 3.79 (с, 6H,

3', 4'- OCH_3), 4.30–4.37 (м, 2H, 8- CH_2), 7.02 (д, 1H, $^3J = 8.5$ Гц, 5'-H), 7.13 (д, д,

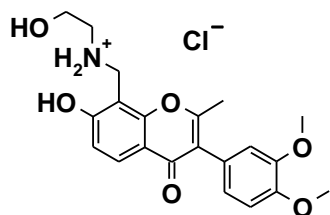
1H, $^3J = 8.5$ Гц, $^4J = 1.7$ Гц, 6'-H), 7.18 (д, 1H, $^4J = 1.7$ Гц, 2'-H), 7.23 (д, 1H, $^3J =$

9 Гц, 6-H), 8.05 (д, 1H, $^3J = 9$ Гц, 5-H), 8.46 (с, 1H, 2-H), 8.92–9.05 (м 2H,

NH_2^+), 11.85 (br. с, 1H, 7-OH). ЯМР ^{13}C (125 МГц, D_2O , δ , м.ч.): 39.63 (1''-C),

49.35 (8-CH₂), 55.84 (3'-OCH₃), 56.06 (4'-OCH₃), 59.99 (2''-C), 104.96 (8-C), 111.60 (5'-C), 112.09 (2'-C), 115.15 (6-C), 116.90 (4a-C), 121.60 (6'-C), 123.36 (1'-C), 124.04 (3-C), 129.05 (5-C), 147.82, 148.32 (3', 4'-C), 154.49 (2-C), 156.06 (8a-C), 161.91 (7-C), 177.47 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3427, 3247, 3016, 1645, 1622, 1516, 1450, 1286 см⁻¹. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 372.2 [M+H]⁺ (100).

7-Гідрокси-8-[[2-гідроксиетил)аміно]метил}-3-(3,4-диметокси-

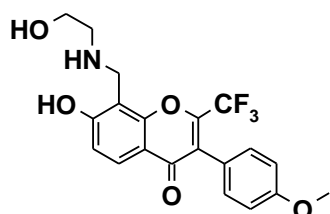


феніл)-2-метил-4H-хромен-4-он гідрохлорид (2.8j,

n=1). Вихід 64%, C₂₁H₂₃NO₆-HCl, т.пл. 234–236 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.ч., J /Гц): 2.33 (с, 3H, 2-CH₃), 3.01–3.09 (м, 2H, 1''-CH₂), 3.68–3.82 (м, 8H, 3', 4'-OCH₃, 2''-CH₂), 4.29–4.37 (м, 2H, 8-CH₂), 5.29–5.38 (br. с, 1H, CH₂OH), 6.78 (д.д, 1H, ⁴ J = 1.7 Гц, ³ J = 8.3 Гц, 6'-H), 6.82 (д, 1H, ⁴ J = 1.7 Гц, 2'-H), 7.01 (д, 1H, ³ J = 8.3 Гц, 5'-H), 7.18 (д, 1H, ³ J = 8.8 Гц, 6-H), 7.94 (д, 1H, ³ J = 8.8 Гц, 5-H), 8.91–9.05 (br. с, 2H, NH₂⁺), 11.77 (с, 1H, 7-OH). ЯМР ¹³C (125 МГц, D₂O, δ , м.ч.): 19.49 (2-CH₃), 39.61 (1''-C), 49.31 (8-CH₂), 56.32 (3'-OCH₃), 56.36 (4'-OCH₃), 56.97 (2''-C), 105.02 (8-C), 112.30 (5'-C), 114.70 (6-C), 114.90 (2'-C), 116.01 (4a-C), 122.57 (1'-C), 124.04 (6'-C), 125.69 (3-C), 128.91 (5-C), 148.59, 148.62 (3', 4'-C), 156.17 (8a-C), 161.86 (2-C), 166.22 (7-C), 178.56 (4-C). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3436, 2996, 1637, 1608, 1518, 1446, 1265 см⁻¹. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 386.1 [M+H]⁺ (100).

7-Гідрокси-8-[[2-гідроксиетил)аміно]метил}-3-(4-метоксифеніл)-2-



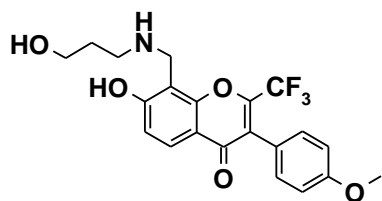
(трифлуорометил)-4H-хромен-4-он (2.8n, n=1). Вихід

73%, C₂₀H₁₈F₃NO₅, т.пл. 207–208 °С. ЯМР ¹H (400

МГц, DMSO-d₆, δ , м.ч., J /Гц): 2.86 (т, 2H, ³ J = 5.4 Гц, 1''-CH₂), 3.60 (т, 2H, ³ J = 5.4 Гц, 2''-CH₂), 3.80 (с, 3H, 4'-OCH₃), 4.19 (с, 2H, 8-CH₂), 6.63 (д, 1H, ³ J = 9 Гц, 6-H), 6.99 (д, 2H, ³ J = 8.5 Гц, 3', 5'-H), 7.16 (д, 2H, ³ J = 8.5 Гц, 2', 6'-H), 7.71 (д, 1H, ³ J = 9 Гц, 5-H). ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-d₆, δ , м.ч.): 42.74 (1''-C), 49.04 (8-CH₂), 55.04 (4'-OCH₃), 57.92 (2''-C), 105.58 (8-C), 110.73 (4a-C), 113.17 (3', 5'-C), 118.96 (6-C), 119.93

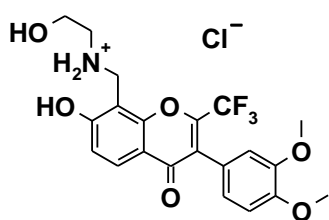
(q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 276.0$ Гц, 2- CF_3), 121.60 (3-C), 124.01 (1'-C), 125.65 (5-C), 131.01 (2', 6'-C), 145.05 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 34.8$ Гц, 2-C), 154.48 (8a-C), 159.07 (4-C), 171.42 (7-C), 174.12 (4'-C). ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMSO-d_6): δ -61.96. ІЧ (KBr): ν_{max} 3427, 2912, 1639, 1608, 1396, 1286, 1180 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 410.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-[[3-гідроксипропіл)аміно]метил}-3-(4-метоксифеніл)-2-(трифлуорометил)-4H-хромен-4-он (2.8n, n=2).



Вихід 74%, $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5$, т.пл. 214–216 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.65–1.76 (м, 2H, 2''- CH_2), 2.77–2.93 (м, 2H, 1''- CH_2), 3.44–3.52 (м, 2H, 3''- CH_2), 3.80 (с, 3H, 4'- OCH_3), 4.13 (с, 2H, 8- CH_2), 6.59 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, 6-H), 6.98 (д, 2H, $^3J = 8.5$ Гц, 3', 5'-H), 7.15 (д, 2H, $^3J = 8.5$ Гц, 2', 6'-H), 7.68 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, 5-H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч.): 29.98 (2''-C), 42.74 (1''-C), 44.43 (8- CH_2), 55.05 (4'- OCH_3), 58.37 (3''-C), 104.82 (8-C), 109.94 (4a-C), 113.16 (3', 5'-C), 119.52 (6-C), 119.58 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 275.1$ Гц, 2- CF_3), 121.71 (3-C), 123.97 (1'-C), 125.68 (5-C), 131.03 (2', 6'-C), 144.86 (q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 34.6$ Гц, 2-C), 154.72 (4'-C), 159.05 (8a-C), 172.68 (7-C), 173.91 (4-C). ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMSO-d_6): δ -60.82. ІЧ (KBr): ν_{max} 3423, 3075, 2925, 1641, 1599, 1282, 1180, 1144 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 424.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-[[2-гідроксиетил)аміно]метил}-3-(3,4-диметокси-



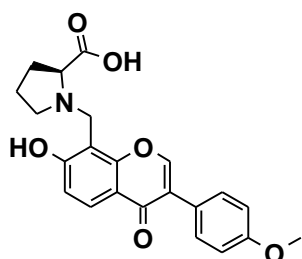
феніл)-2-(трифлуорометил)-4H-хромен-4-он (2.8o, n=1). Вихід 63%, $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_6\text{-HCl}$, т.пл. 230–232 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.96–3.13 (м, 2H, 1''- CH_2), 3.68–3.90 (м, 8H, 3', 4'- OCH_3 , 2''- CH_2), 4.32 (с, 2H, 8- CH_2), 5.20–5.40 (br. с, 1H, OH), 6.76–6.86 (м, 2H, 2', 6'-H), 7.04 (д, 1H, $^3J = 8.1$ Гц, 5'-H), 7.31 (д, 1H, $^3J = 9$ Гц, 6-H), 8.01 (д, 1H, $^3J = 9$ Гц, 5-H), 8.70–9.28 (br. с, 2H, NH_2^+), 11.91–12.52 (br. с, 1H, 7-OH). ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч.): 38.46 (1''-C), 49.33 (8- CH_2), 55.44 (3'- OCH_3), 55.53 (4'- OCH_3), 56.17 (2''-C), 105.56 (8-C), 111.18 (5'-C), 113.58 (2'-C), 115.14 (6-C),

115.48 (4a-C), 119.27 (q, $^1J(\text{C},\text{F}) = 276.3$ Гц, 2-CF₃), 121.05 (6'-C), 122.33 (1'-C), 124.71 (3-C), 127.88 (5-C), 146.55(q, $^2J(\text{C},\text{F}) = 35.9$ Гц, 2-C), 147.99, 148.97 (3', 4'-C), 154.75 (8a-C), 162.74 (7-C), 175.08 (4-C). ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMSO-d₆): δ -60.72. ІЧ (KBr): ν_{max} 3400, 3126, 2962, 1655, 1612, 1454, 1272 см⁻¹. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 440.1 [M+H]⁺ (100).

Загальна методика синтезу одержання амінокислотних похідних 7-гідроксиізофлавонів 2.9a-c, 2.10a-c, 2.11a,b, 2.12a-c, 2.13a-c.

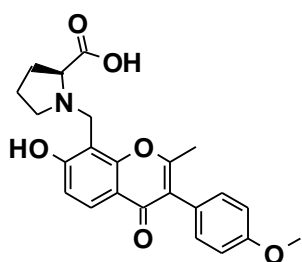
До киплячого розчину 2 ммоль 7-гідроксиізофлавонів **2.1a-c** в 10 мл абсолютного етанолу додають 2.4 ммоль відповідної амінокислоти, 2.4 ммоль (в перерахунку на формальдегід) параформу і 5 мг DMAP. Реакційну суміш кип'ять 2 – 8 годин (кінець реакції визначають методом ТШХ), охолоджують та фільтрують осад, що випав. Залишок кристалізують з етанолу.

1-{{7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-8-іл}метил}-L-



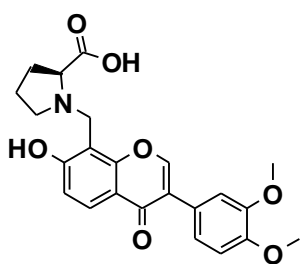
пролін (**2.09a**). Вихід 46 %, C₂₂H₂₁NO₆, т. пл. 200 – 202 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.65 – 1.97, 2.14 – 2.30, 2.52 – 2.65, 2.98 – 3.11, 3.39 – 3.54 (3H, 1H, 1H, 1H, 1H, 5м, протони проліну), 3.80 (3H, с, OCH₃-4'), 4.16, 4.21 (2H, 2д, $^2J = 14.0$ Гц, CH₂-8), 6.94 (1H, д, $^3J = 9.2$ Гц, H-6), 6.98 (2H, д, $^3J = 8.2$ Гц, H-3', H-5'), 7.52 (2H, д, $^3J = 8.2$ Гц, H-2', H-6'), 7.95 (1H, д, $^3J = 9.2$ Гц, H-5), 8.29 (1H, с, H-2).

1-{{7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-2-метил-4-оксо-4H-хромен-8-



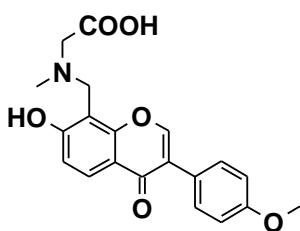
іл}метил}-L-пролін (**2.09b**). Вихід 81 %, C₂₃H₂₃NO₆, т. пл. 194 – 195 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.68 – 2.00, 2.13 – 2.23, 2.56 – 2.68, 3.01 – 3.11, 3.43 – 3.55 (3H, 1H, 1H, 1H, 1H, 5м, протони проліну), 2.28 (3H, с, CH₃-2), 3.81 (3H, с, OCH₃-4'), 4.17, 4.22 (2H, 2д, $^2J = 14.0$ Гц, CH₂-8), 6.90 (1H, д, $^3J = 8.5$ Гц, H-6), 6.98 (2H, д, $^3J = 9.2$ Гц, H-3', H-5'), 7.19 (2H, д, $^3J = 9.2$ Гц, H-2', H-6'), 7.85 (1H, д, $^3J = 8.5$ Гц, H-5).

1-[[7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-4-оксо-4*H*-хромен-8-іл]ме-



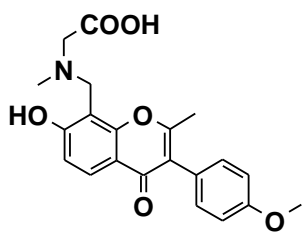
тил}-L-пролін (2.09с). Вихід 46 %, $C_{23}H_{23}NO_7$, т. пл. 216 – 217 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.66 – 1.97, 2.13 – 2.22, 2.52 – 2.62, 2.99 – 3.10, 3.43 – 3.55 (3H, 1H, 1H, 1H, 1H, 5м, протони проліну), 3.79 (6H, с, OCH_3 -3', OCH_3 -4'), 4.18 (2H, с, CH_2 -8), 6.95 (1H, д, $^3J = 8.9$ Гц, H-6), 7.00 (1H, д, $^3J = 8.2$ Гц, H-5'), 7.15 (1H, дд, $^3J = 8.2$ Гц, $^4J = 1.4$ Гц, H-6'), 7.21 (1H, д, $^4J = 1.4$ Гц, H-2'), 7.96 (1H, д, $^3J = 8.9$ Гц, H-5), 8.33 (1H, с, H-2).

N-[[7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4*H*-хромен-8-іл]метил}-N-

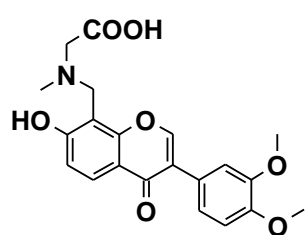


метилгліцин (2.10а). Вихід 94 %, $C_{20}H_{19}NO_6$, т. пл. 225 – 226 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2.39 (3H, с, NCH_3), 3.38 (2H, с, NCH_2), 3.81 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.01, (2H, с, CH_2 -8), 6.92 (1H, д, $^3J = 9.2$ Гц, H-6), 6.98 (2H, д, $^3J = 8.5$ Гц, H-3', H-5'), 7.52 (2H, д, $^3J = 8.5$ Гц, H-2', H-6'), 7.95 (1H, д, $^3J = 9.2$ Гц, H-5), 8.27 (1H, с, H-2).

N-[[7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-2-метил-4-оксо-4*H*-хромен-8-

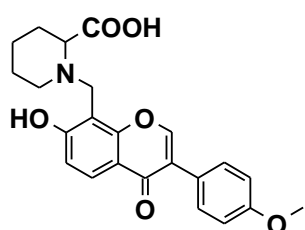


іл]метил}-N-метилгліцин (2.10b). Вихід 92 %, $C_{21}H_{21}NO_6$, т. пл. 219 – 220 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2.26 (3H, с, CH_3 -2), 2.50 (3H, с, NCH_3), 3.38 (2H, с, NCH_2), 3.81 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.08 (2H, с, CH_2 -8), 6.88 (1H, д, $^3J = 8.9$ Гц, H-6), 6.98 (2H, д, $^3J = 8.2$ Гц, H-3', H-5'), 7.19 (2H, д, $^3J = 8.2$ Гц, H-2', H-6'), 7.84 (1H, д, $^3J = 8.9$ Гц, H-6).



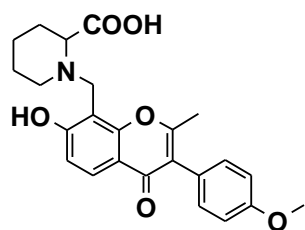
N-[[7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-8-іл]метил}-N-метилгліцин (2.10с). Вихід 95 %, $C_{21}H_{21}NO_7$, т. пл. 214 – 215 °С. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/Гц$): 2.39 (3H, с, NCH_3), 3.39 (2H, с, NCH_2), 3.80 (6H, с, OCH_3 -3', OCH_3 -4'), 4.08, (2H, с, CH_2 -8), 6.92 (1H, д, $^3J = 8.5$ Гц, H-6), 7.00 (1H, д, $^3J = 8.5$ Гц, H-5'), 7.15 (1H, дд, $^3J = 8.5$ Гц, $^4J = 2.4$, H-6'), 7.22 (1H, д, $^4J = 2.4$ Гц, H-2'), 7.95 (1H, д, $^3J = 8.5$ Гц, H-5), 8.33 (1H, с, H-2).

1-[[7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-8-іл]метил}-



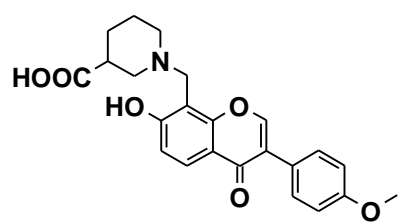
піперидин-2-карбонова кислота (2.11а). Вихід 89%, $C_{23}H_{23}NO_6$, т. пл. 220 – 222 °С. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/Гц$): 1.28 – 2.12, 2.69 – 3.34 (6H, 3H, 2м, протони піпеколінової кислоти), 3.79 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.00, 4.10 (2H, 2д, $^2J = 14.3$ Гц, CH_2 -8), 6.89 (1H, д, $^3J = 9.2$ Гц, H-6), 6.98 (2H, д, $^3J = 8.2$ Гц, H-3', H-5'), 7.51 (2H, д, $^3J = 8.2$ Гц, H-2', H-6'), 7.92 (1H, д, $^3J = 9.2$ Гц, H-5), 7.31 (1H, с, H-2).

1-[[7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-2-метил-4-оксо-4H-хромен-8-



іл]метил}піперидин-2-карбонова кислота (2.11b). Вихід 96 %, $C_{24}H_{25}NO_6$, т. пл. 242 – 243 °С. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/Гц$): 1.28 – 2.11, 2.68 – 3.37 (6H, 3H, 2м, протони піпеколінової кислоти), 2.25 (3H, с, CH_3 -2), 3.81 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.00, 4.08 (2H, 2д, $^2J = 14.3$ Гц, CH_2 -8), 6.84 (1H, д, $^3J = 8.5$ Гц, H-6), 6.97 (2H, д, $^3J = 8.5$ Гц, H-3', H-5'), 7.18 (2H, д, $^3J = 8.5$ Гц, H-2', H-6'), 7.82 (1H, д, $^3J = 8.5$ Гц, H-5).

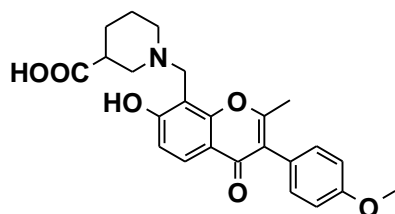
1-[[7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-8-іл]метил}-



піперидин-3-карбонова кислота (2.12а). Вихід 95 %, $C_{23}H_{23}NO_6$, т. пл. 215 - 216 °С. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/Гц$): 1.41 – 1.96, 2.26 – 2.40, 2.68 – 2.80, 2.91 – 3.02, 3.33 – 3.53 (5H, 1H, 1H, 1H, 5м, протони ніпекотинової кислоти), 3.80 (3H, с, OCH_3 -4'), 3.98

(2H, с, CH₂-8), 6.90 (1H, д, ³J = 8.9 Гц, H-6), 6.98 (2H, д, ³J = 8.9 Гц, H-3', H-5'), 7.52 (2H, д, ³J = 8.5 Гц, H-2', H-6'), 7.93 (1H, д, ³J = 8.9 Гц, H-6), 8.29 (1H, с, H-2).

1-[[7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-2-метил-4-оксо-4H-хромен-8-



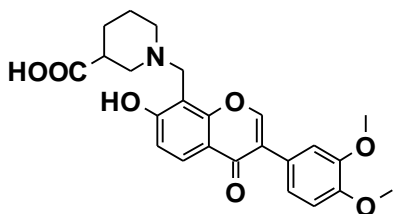
іл]метил}піперидин-3-карбонова кислота

(2.12b). Вихід 75 %, C₂₄H₂₅NO₆, т. пл. 159 – 161 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 1.36 –

1.87, 2.28 – 2.38, 2.65 – 2.81, 2.88 – 3.02 (6H, 1H, 1H, 1H, 4м, протони ніпекотинової кислоти), 2.25 (3H, с, CH₃-2), 3.78 (3H, с, OCH₃-4'), 3.96 (2H, с, CH₂-8), 6.86 (1H, д, ³J = 8.9 Гц, H-6), 6.97 (2H, д, ³J = 8.5 Гц, H-3', H-5'), 7.18 (2H, д, ³J = 8.5 Гц, H-2', H-6'), 7.81 (1H, д, ³J = 8.9 Гц, H-5).

1-[[7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-8-іл]ме-



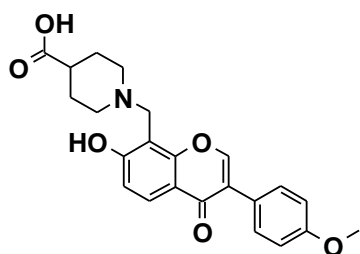
тил}піперидин-3-карбонова кислота (2.12c).

Вихід 92 %, C₂₄H₂₅NO₇, т. пл. 227 – 229 °С. ЯМР ¹H

(400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 1.43 – 1.95, 2.27

– 2.42, 2.51 – 2.59, 2.70 – 2.80, 2.93 – 3.02 (5H, 1H, 1H, 1H, 5м, протони ніпекотинової кислоти), 3.80 (6H, с, OCH₃-3', OCH₃-4'), 3.99 (2H, с, CH₂-8), 6.90 (1H, д, ³J = 8.5 Гц, H-6), 7.00 (1H, д, ³J = 8.2 Гц, H-5'), 7.15 (1H, дд, ³J = 8.2 Гц, ⁴J = 1.4 Гц, H-6'), 7.23 (1H, д, ⁴J = 1.4 Гц, H-2'), 7.94 (1H, д, ³J = 8.5 Гц, H-6), 8.32 (1H, с, H-2).

1-[[7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-8-іл]метил}-



піперидин-4-карбонова кислота (2.13a). Вихід 86

%, C₂₃H₂₃NO₆, т. пл. 160 – 162 °С. ЯМР ¹H (400 МГц,

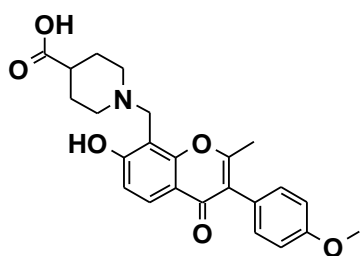
DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 1.50 – 1.66, 1.81 – 1.91, 2.23

– 2.35, 2.85 – 2.95, (2H, 2H, 3H, 2H, 4м, протони

ізоніпекотинової кислоти), 3.78 (3H, с, OCH₃-4'), 3.95

(2H, с, CH₂-8), 6.89 (1H, д, ³J = 9.2 Гц, H-6), 6.98 (2H, д, ³J = 8.5 Гц, H-3', H-5'), 7.49 (2H, д, ³J = 8.5 Гц, H-2', H-6'), 7.90 (1H, д, ³J = 9.2 Гц, H-5), 8.34 (1H, с, H-2).

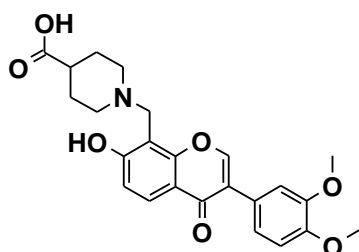
1-[[7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-2-метил-4-оксо-4H-хромен-8-



іл]метил}піперидин-4-карбонова кислота (2.13b).

Вихід 57 %, $C_{24}H_{25}NO_6$, т. пл. 182 – 184 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.48 – 1.68, 1.79 – 1.94, 2.27 – 2.37, 2.85 – 2.98 (2H, 2H, 3H, 2H, 4м, протони ізоніпекотинової кислоти), 2.24 (3H, с, CH_3 -2), 3.78 (3H, с, OCH_3 -4'), 3.97 (2H, с, CH_2 -8), 6.84 (1H, д, $^3J = 8.9$ Гц, H-6), 6.97 (2H, д, $^3J = 8.9$ Гц, H-3', H-5'), 7.18 (2H, д, $^3J = 8.9$ Гц, H-2', H-6'), 7.81 (1H, д, $^3J = 8.9$ Гц, H-5).

1-[[7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-8-іл]ме-

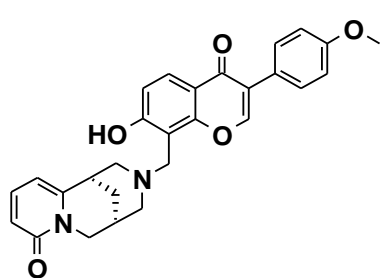


тил}піперидин-4-карбонова кислота (2.13с). Вихід

86 %, $C_{24}H_{25}NO_7$, т. пл. 170 – 172 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.48 – 1.97, 2.23 – 2.42, 2.83 – 3.08, (5H, 2H, 2H, 3м, протони ізоніпекотинової кислоти), 3.80 (6H, с, OCH_3 -3', OCH_3 -4'), 3.98 (2H, с, CH_2 -8), 6.88 (1H, д, $^3J = 9.2$ Гц, H-6), 6.99 (1H, д, $^3J = 9.2$ Гц, H-5'), 7.15 (1H, дд, $^3J = 9.2$ Гц, $^4J = 2.4$ Гц, H-6'), 7.23 (1H, д, $^4J = 2.4$ Гц, H-2'), 7.93 (1H, д, $^3J = 9.2$ Гц, H-5), 8.30 (1H, с, H-2).

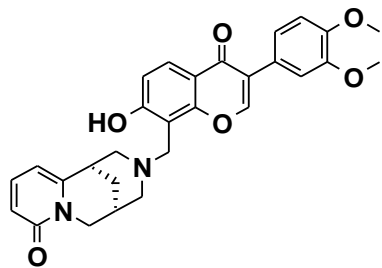
Загальна методика синтезу 7-гідрокси-8-(цитизин-12-іл)ізофлавонів 2.14а-е. До киплячого розчину 2 ммоль 7-гідроксиізофлавоону **2.1а,с,д,і,п** в 30 мл пропанолу-2 додають 2.5 ммоль цитизину, 1 мл 35%-ного формаліну і 5 мг DMAP. Реакційну суміш кип'яють 3 – 7 год (кінець реакції визначають методом ТШХ), охолоджують, розбавляють гексаном. Осад відфільтровують, сушать й кристалізують з пропанолу-2 чи суміші пропанол-2–гексан.

(1R,5S)-3-[[7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-8-іл]-метил]-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіrido[1,2-а][1,5]діазоцин-8-он (2.14а). Вихід 78%, $C_{28}H_{26}N_2O_5$, т.пл. 196 – 198°. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): протони цитизину: 1.84 – 2.08 (2H, м, CH_2 -8), 2.45 – 2.65 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 3.03 – 3.18 (3H, м, H-11, H-13, H-7), 3.86, 3.98 (2H, 2д, $^2J =$



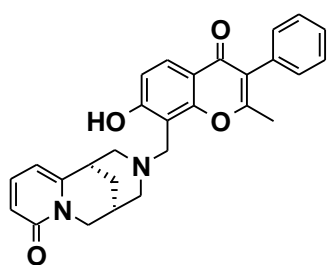
15.3, CH₂-10), 6.01 (1H, дд, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, H-5), 6.55 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2, H-3), 7.32 (1H, дд, ³J = 6.9, ³J = 8.7, H-4); протони ізофлавонового фрагменту: 3.83 (3H, с, OCH₃-4'), 3.95, 4.19 (2H, 2д, ²J = 14.9, CH₂-8), 6.79 (1H, д, H-6, ³J = 9.0), 6.96 (2H, д, ³J = 9.0, H-3', H-5'), 7.47 (2H, д, ³J = 9.0, H-2', H-6'), 7.85 (1H, с, H-2), 8.06 (1H, д, ³J = 9.0, H-5).

(1R,5S)-3-[[7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-8-іл]метил}-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-а][1,5]діазоцин-



8-он (2.14b). Вихід 82%, C₂₉H₂₈N₂O₆, т.пл. 200 – 201°. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.85 – 2.08 (2H, м, CH₂-8), 2.46 – 2.67 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 3.05 – 3.21 (3H, м, H-11, H-13, H-7), 3.87, 3.98 (2H, 2д, ²J = 15.3, CH₂-10), 6.03 (1H, дд, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, H-5), 6.55 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2, H-3), 7.32 (1H, дд, ³J = 6.9, ³J = 8.7, H-4); протони ізофлавонового фрагменту: 3.90, 3.92 (6H, 2с, OCH₃-3' и OCH₃-4'), 3.92, 4.19 (2H, 2д, ²J = 15.4, CH₂-8), 6.80 (1H, д, H-6, ³J = 9.0), 6.92 (1H, д, ³J = 8.4, H-5'), 7.02 (1H, дд, ³J = 8.4, ⁴J = 1.8 H-6'), 7.19 (1H, д, ⁴J = 1.8, H-2'), 7.89 (1H, с, H-2), 8.07 (1H, д, ³J = 9.0, H-5).

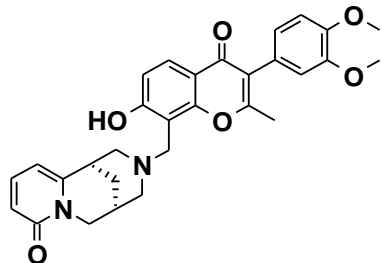
(1R,5S)-3-[[7-Гідрокси-2-метил-3-феніл-4-оксо-4H-хромен-8-іл)-метил]-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-а][1,5]діазоцин-8-он



(2.14c). Вихід 82%, C₂₈H₂₆N₂O₄, т.пл. 246 – 248°. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.87, 2.02 (2H, 2м, CH₂-8), 2.44 – 2.61 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 3.03 – 3.18 (3H, м, H-11, H-13, H-7), 3.83, 3.93 (2H, 2д, ²J = 15.4, CH₂-10), 5.94 (1H, дд, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, H-5), 6.50 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2, H-3), 7.30 (1H, дд, ³J = 6.9, ³J = 8.7, H-4); протони ізофлавонового фрагменту: 2.25 (3H, с, Me-2), 3.89, 4.16 (2H, 2д,

$^2J = 15.4$, $\text{CH}_2\text{-8}$), 6.73 (1H, д, $^3J = 9.0$, H-6), 7.21, 7.27, 7.38 (5H, м, Ph-3), 7.95 (2H, д, $^3J = 9.0$, H-5).

(1R,5S)-3-[[7-Гідрокси-2-метил-3-(3,4-диметоксифеніл)-4-оксо-4H-



хромен-8-іл]метил}-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-а][1,5]діазоцин-8-он (2.14d).

Вихід 78%, $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$, т.пл. 229 – 230°. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): протони цитизину:

1.84 – 2.09 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-8}$), 2.47 – 2.66 (3H, м, H-9,

H-11, H-13), 3.05 – 3.22 (3H, м, H-11, H-13, H-7), 3.86, 3.98 (2H, 2д, $^2J = 15.3$,

$\text{CH}_2\text{-10}$), 6.01 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.55 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.2$, H-

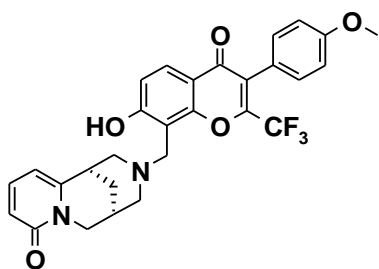
3), 7.33 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^3J = 8.7$, H-4); протони ізофлавонового фрагменту:

2.28 (3H, с, Me-2), 3.86, 3.90 (6H, 2с, $\text{OCH}_3\text{-3'}$ і $\text{OCH}_3\text{-4'}$), 3.91, 4.20 (2H, 2д, 2J

$= 15.4$, $\text{CH}_2\text{-8}$), 6.75 (1H, д, H-6, $^3J = 9.0$), 6.81 (2H, м, H-2', H-6'), 6.92 (1H, д, 3J

$= 8.4$, H-5'), 7.98 (1H, д, H-5, $^3J = 9.0$).

(1R,5S)-3-[[7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-2-трифлуорометил-



4H-хромен-8-іл]метил}-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-а][1,5]діазоцин-8-он (2.14e).

Вихід 56%, $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$, т.пл. 228 – 230°. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): протони цитизину:

1.87 – 2.09 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-8}$), 2.54 – 2.69 (3H, м, H-9,

H-11, H-13), 3.13 – 3.22 (3H, м, H-11, H-13, H-7), 3.87, 3.99 (2H, 2д, $^2J = 14.2$,

$\text{CH}_2\text{-10}$), 6.03 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.55 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.2$, H-

3), 7.34 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^3J = 8.7$, H-4); протони ізофлавонового фрагменту:

3.84 (3H, с, $\text{OCH}_3\text{-4'}$), 3.92, 4.21 (2H, 2д, $^2J = 16.5$, $\text{CH}_2\text{-8}$), 6.84 (1H, д, H-6, $^3J =$

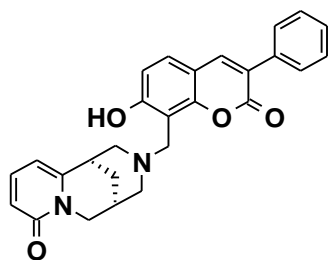
9.0), 6.95 (2H, д, $^3J = 8.2$, H-3', H-5'), 7.17 (2H, д, $^3J = 8.2$, H-2', H-6'), 7.99 (1H,

д, H-5, $^3J = 9.0$).

Загальна методика синтезу 3-арил-7-гідрокси-8-(цитизин-12-іл)метилкумаринів 2.15a-f. До киплячого розчину 2 ммоль 7-гідрокси-3-арилкумарину **2.2a-c,f,h,i** в 30 мл абсолютного діоксану додають 2.5 ммоль

цитизину, 1 мл 35%-ного формаліну й 5 мг DMAP. Реакційну суміш кип'ять 2 – 8 год (кінець реакції визначають методом ТШХ), охолоджують, упарюють у вакуумі діоксан. Залишок кристалізують з пропанолу-2 чи суміші пропанол-2–гексан.

(1*R*,5*S*)-3-[(7-Гідрокси-3-феніл-2-оксо-2*H*-хромен-8-іл)метил]-

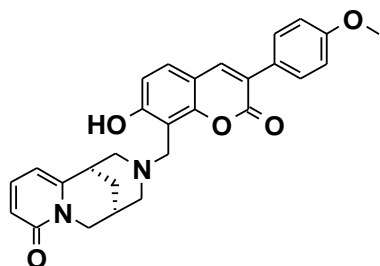


1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (2.15a). Вихід 71%, C₂₈H₂₆N₂O₄,

т.пл. 205 – 207 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.81 – 2.08 (2H, м, CH₂-8), 2.44–2.69 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 3.11 (3H, м, H-11, H-13, H-7), 3.92, 4.18 (2H, 2м, ²J = 15.4, CH₂-10), 6.02 (1H, дд, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, H-5), 6.54 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2, H-3), 7.34 (1H, дд, ³J = 6.9, ³J = 8.7, H-4);

протони кумаринового фрагменту: 3.89, 4.09 (2H, 2д, ²J = 14.6, CH₂-8), 6.70 (1H, д, H-6, ³J = 8.9), 7.28 (1H, д, ³J = 8.9, H-5), 7.41–7.66 (5H, 3м, Ph-3), 10.78 (1H, с, OH-7).

(1*R*,5*S*)-3-[[7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2*H*-хромен-8-іл]-



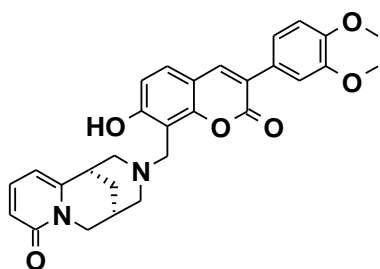
метил}-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (2.15b).

Вихід 83%, C₂₈H₂₆N₂O₅, т.пл. 243 – 244 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): протони цитизину:

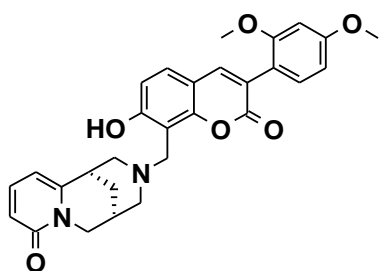
1.84 – 2.05 (2H, м, CH₂-8), 2.47–2.69 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 3.10 (3H, м, H-11, H-13, H-7), 3.92, 4.17 (2H, 2м, CH₂-10), 6.02 (1H, дд, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, H-5), 6.54 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2, H-3), 7.33 (1H, дд, ³J = 6.9, ³J = 8.7, H-4); протони кумаринового фрагменту: 3.84 (3H, с, OCH₃-4'), 3.88, 4.08 (2H, 2д, ²J = 14.3, CH₂-8), 6.69 (1H, д, H-6, ³J = 8.7), 6.96 (2H, д, ³J = 9.0, H-3', H-5'), 7.26 (1H, д, ³J = 8.7, H-5), 7.61 (2H, д, ³J = 9.0, H-2', H-6'), 7.65 (1H, с, H-4).

(1*R*,5*S*)-3-[[7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-2-оксо-2*H*-хромен-8-іл]метил]-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-

он (2.15c). Вихід 67%, $C_{29}H_{28}N_2O_6$, т.пл. 229 - 231°C. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.86 – 2.05 (2H, м, CH_2 -8), 2.48–2.68 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 3.11 (3H, м, H-11, H-13, H-7), 3.88, 4.18 (2H, 2м, CH_2 -10), 6.02 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.54 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.32 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^3J = 8.7$, H-4); протони кумаринового фрагменту: 3.91, 3.93 (6H, 2с, OCH_3 -3', OCH_3 -4'), 3.84, 4.08 (2H, 2д, $^2J = 14.6$, CH_2 -8), 6.69 (1H, д, H-6, $^3J = 8.7$), 6.92 (1H, м, H-5'), 7.23 (1H, м, H-6'), 7.26 (1H, м, H-2'), 7.27 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-5), 7.67 (1H, с, H-4).

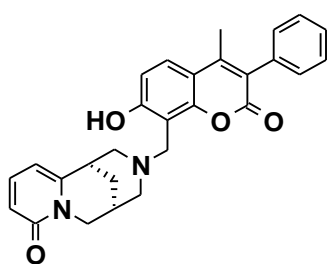


(1R,5S)-3-[[7-Гідрокси-3-(2,4-диметоксифеніл)-2-оксо-2H-хромен-8-іл]метил}-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-а][1,5]діазоцин-8-



он (2.15d). Вихід 54%, $C_{29}H_{28}N_2O_6$, т.пл. 196 – 197 °C. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.84 – 2.08 (2H, м, CH_2 -8), 2.47–2.69 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 3.11 (3H, м, H-11, H-13, H-7), 3.93, 4.21 (2H, 2м, $^2J = 15.4$, CH_2 -10), 6.06 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.57 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.35 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^3J = 8.7$, H-4); протони кумаринового фрагменту: 3.78, 3.79 (6H, 2с, OCH_3 -2', OCH_3 -4'), 3.89, 4.09 (2H, 2д, $^2J = 14.5$, CH_2 -8), 6.69 (1H, д, H-6, $^3J = 8.7$), 6.90 (3H, 3м, H-3', H-5', H-6'), 7.25 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-5), 7.64 (1H, с, H-4).

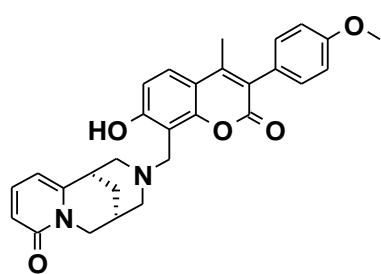
(1R,5S)-3-[[7-Гідрокси-2-метил-3-феніл-2-оксо-2H-хромен-8-іл]-метил}-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-а][1,5]діазоцин-8-он



(2.15e). Вихід 49%, $C_{27}H_{24}N_2O_4$, т.пл. 253 - 255°C. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.87 – 2.07 (2H, м, CH_2 -8), 2.49–2.69 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 3.11 (3H, м, H-11, H-13, H-7), 3.87, 4.17 (2H, 2м, CH_2 -10), 5.97 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.53 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.35 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^3J = 8.7$, H-4);

протони кумаринового фрагменту: 2.24 (3H, с, Me-4), 3.90, 4.10 (2H, 2д, $^2J = 14.9$, CH₂-8), 6.70 (1H, д, H-6, $^3J = 8.8$), 7.23–7.41 (5H, 3м, Ph-3), 7.24 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5), 10.72 (1H, с, OH-7).

(1*R*,5*S*)-3-[[7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2*H*-хромен-8-іл]-метил]-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он

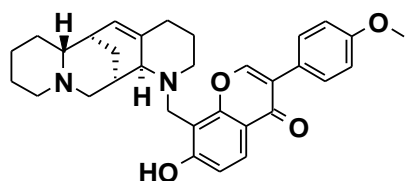


(2.15f). Вихід 62%, C₂₉H₂₈N₂O₅, т.пл. 251 - 252°C.

ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.85 – 2.06 (2H, м, CH₂-8), 2.47–2.68 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 3.11 (3H, м, H-11, H-13, H-7), 3.92, 4.19 (2H, 2м, $^2J = 14.9$, CH₂-10), 6.03 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.56 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.34 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^3J = 8.7$, H-4); протони кумаринового фрагменту: 2.24 (3H, с, Me-4), 3.84 (3H, с, OCH₃-4'), 3.88, 4.11 (2H, 2д, $^2J = 14.9$, CH₂-8), 6.72 (1H, д, H-6, $^3J = 9.0$), 6.97 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-3', H-5'), 7.20 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-2', H-6'), 7.43 (1H, д, $^3J = 9.0$, H-5).

Загальна методика синтезу сполук 2.16а-f, 2.17а-е, 2.18а-е. До киплячого розчину 2 ммоль відповідного 7-гідроксиізофлавоу **2.1** чи 3-арил-7-гідроксикумарину **2.2** в 30 мл етанолу додають 2.5 ммоль алоперину або анабазину, 90 мг (3 ммоль) параформу й 2–5 мг DMAP. Реакційну суміш кип'ячать 4 – 8 год у випадку алоперину або 20- 25 год у випадку анабазину (кінець реакції визначають методом ТШХ), охолоджують, розбавляють гексаном. Осад відфільтровують, сушать й кристалізують з пропанолу-2 чи суміші пропанол-2–гексан.

7-Гідрокси-8-[(6*S*,6*aR*,13*S*,13*aS*)-3,4,6,7,8,9,10,12,13,13*a*-декагідро-2*H*-6,13-метанодипіридо[1,2-*a*:3',2'-*e*]азоцин-1(6*aH*)-ілметил]-3-(4-



метоксифеніл)-4*H*-хромен-4-он (2.16а). Вихід

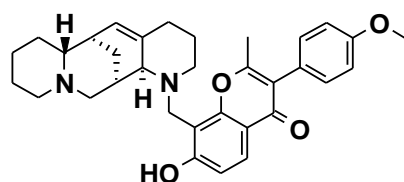
75%, C₃₂H₃₆N₂O₄, т. пл. 181 – 182 °C. ЯМР ¹H

(400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): протони

алоперину: 1.31 – 1.47 (4H, м), 1.51 – 1.72 (4H,

м), 1.75 – 1.83 (1H, м), 1.96 – 2.02 (1H, м), 2.03 – 2.20 (4H, м), 2.31 – 2.45 (2H, м), 2.67 – 2.79 (2H, м), 2.85 – 2.97 (3H, м), 3.08 – 3.15 (1H, м), 5.66 – 5.71 (1H, м); протони ізофлавонового фрагменту: 3.80, 4.32 (1H, 1H, 2д, $^2J = 15.0$, CH₂-8), 3.84 (3H, с, OCH₃-4'), 6.90 (1H, д, $^3J = 8.8$, Н-6), 6.97 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н-3', Н-5'), 7.49 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н-2', Н-6'), 7.88 (1H, с, Н-2), 8.11 (1H, д, $^3J = 8.8$, Н-5). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 23.03, 24.10, 24.83, 25.05, 29.76, 33.26, 35.15, 49.49, 49.73, 53.37, 55.17, 55.32, 62.74, 65.47, 107.65, 113.90, 115.58, 116.99, 124.31, 124.46, 126.43, 128.83, 130.13, 133.37, 151.35, 155.54, 159.49, 163.26, 175.93. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 513.1 [M+H]⁺ (100).

7-Гідрокси-8-[(6S,6aR,13S,13aS)-3,4,6,7,8,9,10,12,13а-декагідро-2H-6,13-метанодипіридо[1,2-а:3',2'-е]азоцин-1(6aH)-ілметил]-2-метил-3-(4-



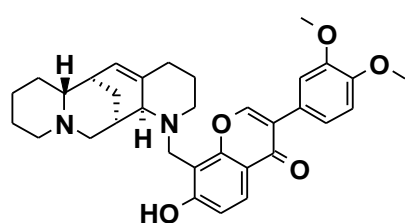
метоксифеніл)-4H-хромен-4-он (2.16b). Вихід

45%, C₃₃H₃₈N₂O₄, т. пл. 169 – 170 °С. ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Γ): протони алоперину: 1.23 – 1.48 (4H, м), 1.50 – 1.86 (5H, м), 1.94 – 1.99 (1H, м), 2.02 – 2.17 (4H, м), 2.24 – 2.41 (2H, м), 2.55 – 2.62 (1H, м), 2.69 – 2.99 (4H, м), 3.09 – 3.18 (1H, м), 5.66 – 5.70 (1H, м); протони ізофлавонового фрагменту: 2.30 (3H, с, CH₃-2), 3.80, 4.34 (1H, 1H, 2д, $^2J = 15.1$, CH₂-8), 3.84 (3H, с, OMe-4'), 6.84 (1H, д, $^3J = 8.8$, Н-6), 6.96 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н-3', Н-5'), 7.20 (2H, д, $^3J = 8.8$, Н-2', Н-6'), 8.02 (1H, д, $^3J = 8.8$, Н-5). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 19.37, 23.46, 24.18, 24.93, 25.23, 26.90, 29.81, 33.31, 35.30, 49.66, 50.08, 53.40, 55.27, 63.01, 65.53, 107.17, 113.81, 115.10, 115.95, 116.35, 122.56, 125.41, 126.33, 129.23, 131.58, 156.01, 158.99, 161.74, 162.98, 176.57. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 527.2 [M+H]⁺ (100).

7-Гідрокси-8-[(6S,6aR,13S,13aS)-3,4,6,7,8,9,10,12,13а-декагідро-2H-6,13-метанодипіридо[1,2-а:3',2'-е]азоцин-1(6aH)-ілметил]-3-(3,4-

диметоксифеніл)-4H-хромен-4-он (2.16с). Вихід 66%, C₃₃H₃₈N₂O₅, т. пл. 200 – 201 °С. ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Γ): протони алоперину: 1.29 – 1.83 (10H, м), 2.00 – 2.18 (4H, м), 2.29 – 2.41 (2H, м), 2.49 – 2.59 (1H, м), 2.68 –

2.78 (1H, м), 2.80 – 2.97 (3H, м), 3.07 – 3.16 (1H, м), 5.65 – 5.71 (1H, м);

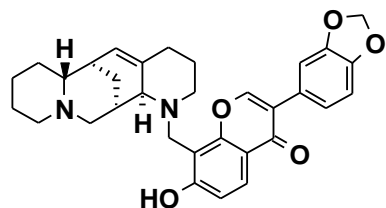


протони ізофлавонового фрагменту: 3.45, 3.82 (2H, 2д, $^2J = 15.0$, CH₂-8), 3.91 (3H, с, OMe-3'), 3.93 (3H, с, OMe-4'), 6.88 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6), 6.92 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-5'), 7.04 (1H, дд, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.7$, H-6'), 7.22 (1H, д, $^4J = 1.7$, H-2'), 7.91 (1H, с, H-2), 8.10 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 23.50, 24.27, 24.95, 25.35, 29.93, 33.27, 35.36, 49.72, 50.10, 53.48, 55.26, 55.96, 55.98, 62.92, 65.62, 107.53, 111.16, 112.60, 115.68, 117.03, 121.00, 124.57, 124.79, 126.36, 129.45, 132.66, 148.75, 149.06, 151.48, 155.43, 163.37, 175.94. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 543.2 [M+H]⁺ (100).

3-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)-7-гідрокси-8-[(6*S*,6*aR*,13*S*,13*aS*)-

3,4,6,7,8,9,10,12,13,13*a*-декагідро-2*H*-6,13-метанодипіридо[1,2-*a*:3',2'-

***e*]азоцин-1(6*aH*)-ілметил]-4*H*-хромен-4-он**

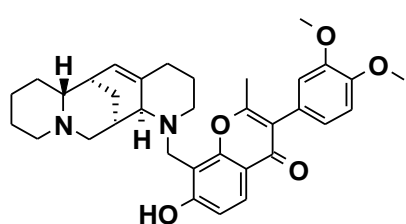


(2.16d). Вихід 90%, C₃₂H₃₄N₂O₅, т. пл. 183 - 184 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., *J*/Гц): протони алоперину: 1.30 – 1.47 (4H, м), 1.51 – 1.71 (4H, м), 1.75 – 1.82 (1H, м), 1.93 – 1.99 (1H, м), 2.00 – 2.15 (4H, м), 2.29 - 2.39 (2H, м), 2.49 – 2.57 (1H, м), 2.68 – 2.75 (1H, м), 2.81 – 2.96 (3H, м), 3.08 – 3.16 (1H, м), 5.66 – 5.71 (1H, м); протони ізофлавонового фрагменту: 3.81, 4.35 (1H, 1H, 2д, $^2J = 15.4$, CH₂-8), 5.99 (2H, с, OCH₂O), 6.84 - 6.90 (2H, м, H-6, 5'), 6.94 – 6.99 (1H, м, H-6'), 7.07 – 7.11 (1H, м, H-2'), 7.87 (1H, с, H-2), 8.10 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 23.61, 24.27, 24.97, 25.39, 29.92, 33.26, 35.37, 49.72, 50.17, 53.45, 55.27, 62.97, 65.58, 101.12, 107.50, 108.34, 109.79, 115.64, 116.95, 122.34, 124.64, 125.79, 126.36, 129.53, 132.51, 147.55, 147.61, 151.45, 155.39, 163.37, 175.72. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 527.2 [M+H]⁺ (100).

7-Гідрокси-8-[(6*S*,6*aR*,13*S*,13*aS*)-3,4,6,7,8,9,10,12,13,13*a*-декагідро-2*H*-6,13-метанодипіридо[1,2-*a*:3',2'-*e*]азоцин-1(6*aH*)-ілметил]-3-(3,4-диметоксифеніл)-2-метил-4*H*-хромен-4-он (2.16e). Вихід 76%, C₃₄H₄₀N₂O₅,

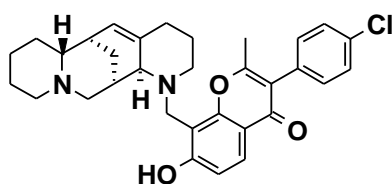
т. пл. 157 - 158 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): протони



алоперину: 1.31 – 1.89 (10H, м), 1.93 – 2.16 (4H, м), 2.31 - 2.40 (2H, м), 2.52 – 2.61 (1H, м), 2.72 – 2.99 (4H, м), 3.09 – 3.17 (1H, м), 5.67 – 5.71 (1H, м); протони ізофлавонового фрагменту: 2.30 (3H, с, CH₃-2), 3.81, 4.35 (2H, 2д, ²J = 15.1, CH₂-8), 3.87 (3H, с, OMe-3'), 3.91 (3H, с, OMe-4'), 6.74 – 6.96 (4H, м, H-6, 2', 5', 6'), 8.03 (1H, д, ³J = 8.7, H-5). ЯМР ¹³C

(100 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 19.40, 23.59, 24.26, 24.98, 25.35, 26.92, 29.90, 33.31, 35.38, 49.74, 50.17, 53.45, 55.28, 55.91, 63.02, 65.60, 107.16, 111.16, 113.74, 115.17, 115.97, 116.70, 122.83, 125.87, 126.29, 129.44, 132.66, 148.54, 148.74, 155.07, 161.94, 163.07, 176.56. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 557.4 [M+H]⁺ (100).

7-Гідрокси-8-[(6*S*,6*aR*,13*S*,13*aS*)-3,4,6,7,8,9,10,12,13*a*-декагідро-2*H*-6,13-метанодипіридо[1,2-*a*:3',2'-*e*]азоцин-1(6*aH*)-ілметил]-2-метил-3-(4-

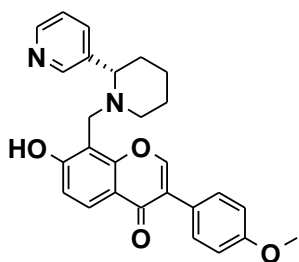


хлорфеніл)-4*H*-хромен-4-он (2.16*f*). Вихід 63%, C₃₂H₃₅ClN₂O₃, т. пл. 208 - 209 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): протони алоперину:

1.29 – 1.84 (10H, м), 1.92 – 2.17 (4H, м), 2.30 - 2.39 (2H, м), 2.50 – 2.56 (1H, м), 2.68 – 2.97 (4H, м), 3.09 – 3.17 (1H, м), 5.67 – 5.71 (1H, м); протони ізофлавонового фрагменту: 2.29 (3H, с, CH₃-2), 3.81, 4.36 (1H, 1H, 2д, ²J = 15.1, CH₂-8), 6.84 (1H, д, ³J = 8.6, H-6), 7.22 (2H, м, H-3', H-5'), 7.40 (2H, м, H-2', H-6'), 8.02 (1H, д, ³J = 8.6, H-5). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 19.34, 23.67, 24.26, 24.98, 25.38, 29.90, 33.29, 35.38, 49.75, 50.23, 53.45, 55.29, 63.05, 65.56, 107.17, 115.32, 115.81, 122.01, 126.25, 128.55, 129.56, 131.76, 131.88, 132.48, 133.62, 155.05, 161.79, 163.25, 176.07. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 532.1 [M+H]⁺ (100).

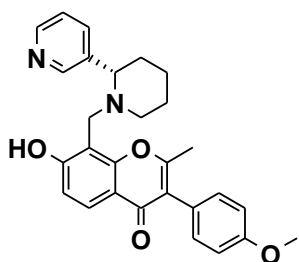
7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-8-[[*(2S)*-2-піридин-3-ілпіперидин-1-іл]метил]-4*H*-хромен-4-он(2.17*a*). Вихід 75 %, C₂₇H₂₆N₂O₄, т.пл. 102 - 104 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.46 – 2.02 (м, 6H, CH₂-3'', 4'', 5''), 2.25 – 2.37 (м, 1H, CH₂-6''α), 3.25 – 3.43 (м, 2H, H-2'', CH₂-6''β), 3.81, 3.90 (2д,

2H, $^2J = 15.2$ Гц, CH₂-8), 3.84 (с, 3H, OMe-4'), 6.85 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, H-6), 6.96 (д, 2H, $^3J = 8.5$ Гц, H-3', 5'), 7.29 – 7.36 (м, 1H, H-5'''), 7.46 (д, 2H, $^3J = 8.5$ Гц, H-2', 6'), 7.78 – 7.84 (м, 2H, H-2, 4'''), 8.06 (д, 1H, $^3J = 8.7$ Гц, H-5), 8.51 – 8.55 (м, 1H, H-6'''), 8.60 – 8.65 (м, 1H, H-2'''). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.) 24.33, 25.33, 35.49, 51.41, 54.04, 55.06, 66.77, 106.88, 113.51, 115.03, 116.79, 123.78, 123.81, 124.08, 126.08, 129.66, 134.67, 137.26, 148.72, 148.73, 150.74, 154.48, 159.02, 162.48, 175.24. ІЧ (KBr): ν_{\max} 2940, 2595, 1629, 1512, 1444, 1294, 1267, 1247, 1179, 835 см⁻¹. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 443.1 [M+H]⁺ (100).

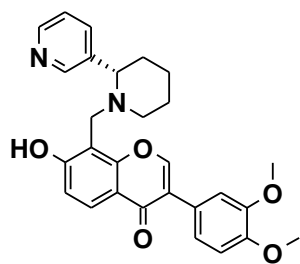


7-Гідрокси-2-метил-3-(4-метоксифеніл)-8-[(2-піридин-3-ілпіперидин-1-іл)метил]-4H-хромен-4-он (2.17b). Вихід 64 %, C₂₈H₂₈N₂O₄, т.

пл. 211 - 213 °С. ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.45 – 2.04 (м, 6H, CH₂-3'', 4'', 5''), 2.25 (с, 3H, CH₃-2), 2.26 – 2.39 (м, 1H, CH₂-6''α), 3.28 – 3.42 (м, 2H, H-2'', CH₂-6''β), 3.77, 3.91 (2д, 1H, 1H, $^2J = 15.2$ Гц, CH₂-8), 3.83 (с, 3H, OMe-4'), 6.80 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, H-6), 6.90 – 6.97 (м, 2H, H-3', 5'), 7.13 – 7.19 (м, 2H, H-2', 6'), 7.30 (д.д, 1H, $^3J = 4.8$ Гц, $^3J = 8.0$ Гц, H-5'''), 7.77 – 7.83 (м, 1H, H-4'''), 7.98 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, H-5), 8.53 (д.д, 1H, $^3J = 4.8$ Гц, $^4J = 1.6$ Гц, H-6'''), 8.62 (д, 1H, $^4J = 2.0$ Гц, H-2'''). ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.) 19.16, 24.38, 25.37, 35.63, 51.42, 54.02, 55.01, 66.74, 106.50, 113.40, 114.55, 115.72, 122.13, 123.71, 124.87, 125.99, 131.09, 134.36, 137.17, 149.08, 149.09, 154.10, 158.47, 161.18, 162.21, 175.85. ІЧ (KBr): ν_{\max} 2934, 2853, 1725, 1604, 1582, 1488, 1276, 1221, 1024, 798. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 457.2 [M+H]⁺ (100).

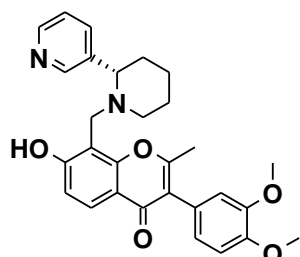


7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-8-[(2S)-2-піридин-3-ілпіперидин-1-іл]метил}-4H-хромен-4-он (2.17c). Вихід 95 %, C₂₈H₂₈N₂O₅, т. пл. 109 - 111 °С. ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.50 – 2.01 (м, 6H, CH₂-3'', 4'', 5''), 2.25 – 2.34 (м, 1H, CH₂-6''α), 3.26 – 3.41 (м, 2H, H-2'', CH₂-6''β),



3.79, 3.91 (2д, 2H, $^2J = 15.3$ Гц, CH₂-8), 3.90, 3.91 (2с, 3H, 3H, OMe-3',4'), 6.85 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, H-6), 6.91 (д, 1H, $^3J = 8.3$ Гц, H-5'), 7.00 (д.д, 1H, $^4J = 2.0$ Гц, $^3J = 8.3$ Гц, H-6'), 7.18 (д, 1H, $^4J = 2.0$ Гц, H-2'), 7.31 (д.д, 1H, $^3J = 8.0$ Гц, $^3J = 4.8$ Гц, H-5'''), 7.77 – 7.82 (м, 1H, H-4'''), 7.84 (с, 1H, H-2), 8.06 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, H-5), 8.53 (д.д, 1H, $^3J = 4.8$ Гц, $^4J = 1.6$ Гц, H-6'''), 8.62 (д, 1H, $^4J = 1.8$ Гц, H-2'''). ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.) 24.33, 25.33, 35.49, 51.37, 54.01, 55.67, 55.68, 66.78, 106.89, 110.70, 112.11, 115.11, 116.74, 120.53, 123.71, 124.08, 124.22, 125.99, 134.40, 137.08, 148.20, 148.53, 149.04, 149.08, 150.91, 154.46, 162.56, 175.26. ІЧ (KBr): ν_{\max} 2938, 2565, 1627, 1514, 1444, 1290, 1267, 1169, 1142, 1020 см⁻¹. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 473.2 [M+H]⁺ (100).

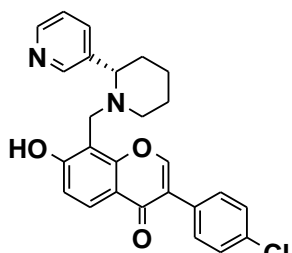
7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-2-метил-8-[[*(2S)*-2-піридин-3-ілпіперидин-1-іл]метил]-4H-хромен-4-он (2.17d). Вихід 95 %, C₂₉H₃₀N₂O₅,



т. пл. 111–113 °С. ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.50 – 2.00 (м, 6H, CH₂-3'', 4'', 5''), 2.26 (с, 3H, CH₃-2), 2.27 – 2.36 (м, 1H, CH₂-6''α), 3.27 – 3.42 (м, 2H, H-2'', CH₂-6''β), 3.77, 3.91 (2д, 2H, $^2J = 15.3$ Гц, CH₂-8), 3.86, 3.90 (2с, 6H, OMe-3',4'), 6.74 – 6.83 (м, 3H, H-6, 2', 6'), 6.91 (д, 1H, $^3J = 8.4$ Гц, H-5'), 7.28 – 7.35 (м, 1H, H-5'''), 7.77 – 7.83 (м, 1H, 4'''), 7.98 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, H-5), 8.53 (д.д, 1H, $^3J = 4.8$ Гц, $^4J = 1.6$ Гц, H-6'''), 8.62 (д, 1H, $^4J = 1.7$ Гц, H-2'''). ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.) 19.16, 24.36, 25.37, 35.58, 51.42, 54.03, 55.63, 66.76, 106.54, 110.78, 113.34, 114.60, 115.70, 122.34, 122.37, 123.68, 125.33, 125.94, 134.38, 137.16, 148.07, 148.25, 149.02, 149.03, 154.09, 161.36, 162.28, 175.81. ІЧ (KBr): ν_{\max} 2934, 2833, 1635, 1515, 1444, 1396, 1263, 1206, 1026, 787 см⁻¹. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 487.1 [M+H]⁺ (100).

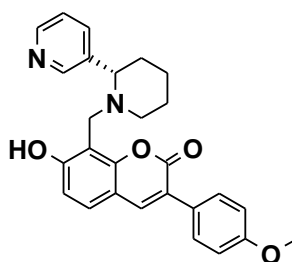
7-Гідрокси-8-[[*(2S)*-2-піридин-3-ілпіперидин-1-іл]метил]-3-(4-хлорофеніл)-4H-хромен-4-он (2.17e). Вихід 73 %, C₂₆H₂₃ClN₂O₃, т. пл. 123–

125 °С. ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.46 – 2.00 (м, 6Н, CH₂-3'', 4'', 5''), 2.28 – 2.39 (м, 1Н, CH₂-6''α), 3.20 – 3.42 (м, 2Н, Н-2'', CH₂-6''β), 3.91, 3.97 (2д, 2Н, ²J = 15.4 Гц, CH₂-8), 6.74 (д, 1Н, ³J = 8.5 Гц, Н-6), 7.24 – 7.32 (м, 2Н, Н-5, 5'''), 7.34 – 7.42 (м, 2Н, Н-3', 5'), 7.55 – 7.63 (м, 2Н, Н-2', 6'), 7.68 (с, 1Н, Н-4), 7.73 – 7.78 (м, 1Н, Н-4'''), 8.52 (д.д, 1Н, ³J = 4.8 Гц, ²J = 1.6 Гц, Н-6'''), 8.64 (д, 1Н, ²J = 1.6 Гц, Н-2'''). ІЧ (KBr): ν_{max} 2935, 2854, 1728, 1603, 1495, 1282, 1224, 1091, 833, 715 см⁻¹. Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 447.2 [M+H]⁺ (100).



7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-8-[(2S)-2-піридин-3-ілпіперидин-1-іл]метил}-2H-хромен-2-он (2.18a). Вихід 69 %, C₂₇H₂₆N₂O₄, т. пл. 111 – 113

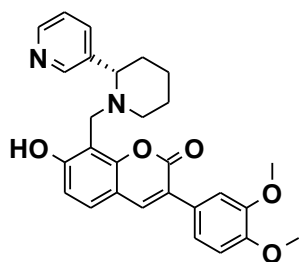
°С. ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.49 – 1.99 (м, 6Н, CH₂-3'', 4'', 5''), 2.27 – 2.38 (м, 1Н, CH₂-6''α), 3.20 – 3.42 (м, 2Н, Н-2'', CH₂-6''β), 3.84 (с, 3Н, ОMe-4'), 3.88, 3.95 (2д, 2Н, ²J = 15.4 Гц, CH₂-8), 6.73 (д, 1Н, ³J = 8.5 Гц, Н-6), 6.95 (д, 2Н, ³J = 8.7 Гц, Н-3', 5'), 7.27 – 7.32 (м, 2Н, Н-5, 5'''), 7.60 (д, 2Н, ³J = 8.7 Гц, Н-2', 6'), 7.63 (с, 1Н, Н-4), 7.72 – 7.78 (м, 1Н, Н-4'''), 8.53 (д.д, 1Н, ³J = 4.8 Гц, ⁴J = 1.6 Гц, Н-6'''), 8.64 (д, 1Н, ⁴J = 2.0 Гц, Н-2'''). ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.) 24.35, 25.34, 35.57, 51.29, 53.83, 55.08, 66.78, 107.19, 111.84, 113.42, 113.45, 122.51, 123.47, 127.05, 127.11, 129.09, 134.61, 137.15, 139.09, 148.94, 149.09, 151.71, 159.17, 160.44, 161.10. ІЧ (KBr): ν_{max} 2920, 2662, 1715, 1610, 1581, 1515, 1294, 1253, 1183, 1100, 843 см⁻¹. Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 443.50 [M+H]⁺ (100).



7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-8-[(2S)-2-піридин-3-

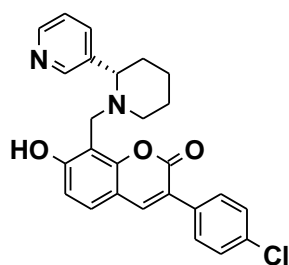
ілпіперидин-1-іл]метил}-2H-хромен-2-он (2.18b).

Вихід 86 %, C₂₈H₂₈N₂O₅, т. пл. 114 - 116 °С. ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.49 – 2.02 (м, 6Н, CH₂-3'', 4'', 5''), 2.27 – 2.36 (м, 1Н, CH₂-6''α), 3.21 – 3.41 (м, 2Н, Н-2'', CH₂-6''β), 3.88, 3.95 (2д, 2Н, ²J = 15.4 Гц,



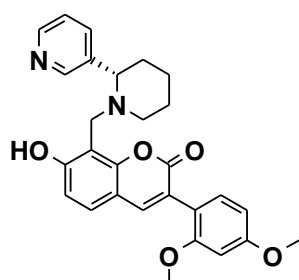
CH₂-8), 3.91, 3.93 (2с, 3H, 3H, OMe-3',4'), 6.74 (д, 1H, ³J = 8.5 Гц, H-6), 6.92 (д, 1H, ³J = 8.2 Гц, H-5'), 7.19 – 7.32 (м, 4H, H-5, 2', 6', H-5'''), 7.65 (с, 1H, H-4), 7.73 – 7.78 (м, 1H, H-4'''), 8.53 (д.д, 1H, ³J = 4.8 Гц, ⁴J = 1.6 Гц, H-6'''), 8.64 (д, 1H, ⁴J = 1.8 Гц, H-2'''). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.) 24.32, 25.32, 35.52, 51.27, 53.82, 55.69, 55.71, 66.74, 107.18, 110.60, 111.21, 111.78, 113.47, 120.47, 122.51, 123.57, 127.19, 127.36, 134.76, 137.24, 139.38, 148.14, 148.73, 148.79, 148.90, 151.67, 160.43, 161.12. ІЧ (KBr): ν_{max} 2933, 2534, 1715, 1612, 1518, 1462, 1272, 1253, 1095, 1022, 813 см⁻¹. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 473.1 [M+H]⁺ (100).

7-Гідрокси-8-{[(2S)-2-піридин-3-ілпіперидин-1-іл]метил}-3-(4-хлорофеніл)-2H-хромен-2-он (2.18с). Вихід 86 %, C₂₆H₂₃ClN₂O₃, т. пл. 113–



115 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., *J*/Гц): 1.48 – 2.00 (м, 6H, CH₂-3'', 4'', 5''), 2.26 – 2.37 (м, 1H, CH₂-6''α), 3.20 – 3.42 (м, 2H, H-2'', CH₂-6''β), 3.90, 3.93 (2д, 2H, ²J = 15.4 Гц, CH₂-8), 6.74 (д, 1H, ³J = 8.5 Гц, H-6), 7.24 – 7.32 (м, 2H, H-5, 5'''), 7.34 – 7.42 (м, 2H, H-3', 5'), 7.55 – 7.63 (м, 2H, H-2', 6'), 7.68 (с, 1H, H-4), 7.73 – 7.78 (м, 1H, H-4'''), 8.52 (д.д, 1H, ³J = 4.8 Гц, ²J = 1.6 Гц, H-6'''), 8.64 (д, 1H, ²J = 1.6 Гц, H-2'''). ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.) 24.32, 25.32, 35.50, 51.26, 53.85, 66.75, 107.25, 111.51, 113.70, 121.53, 123.52, 127.47, 128.14, 129.14, 133.04, 133.74, 134.64, 140.40, 148.95, 149.04, 151.99, 160.02, 161.74. ІЧ (KBr): ν_{max} 2935, 2854, 1728, 1603, 1495, 1282, 1224, 1091, 833, 715 см⁻¹. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 447.2 [M+H]⁺ (100).

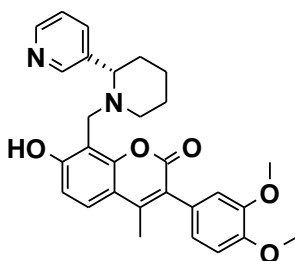
7-Гідрокси-3-(2,4-диметоксифеніл)-8-{[(2S)-2-піридин-3-ілпіперидин-1-іл]метил}-2H-хромен-2-он (2.18d). Вихід 94 %, C₂₈H₂₈N₂O₅,



т. пл. 109–111 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., *J*/Гц): 1.47 – 1.98 (м, 6H, CH₂-3'', 4'', 5''), 2.24 – 2.35 (м, 1H, CH₂-6''α), 3.20 – 3.41 (м, 2H, H-2'', CH₂-6''β), 3.78, 3.83 (2с, 3H, 3H, OMe-2', 4'), 3.86, 3.95 (2д, 2H, ²J = 15.4 Гц, CH₂-8), 6.50 – 6.56 (м, 2H, H-3', 5'), 6.71 (д, 1H, ³J =

8.5 Гц, Н-6), 7.20 – 7.33 (м, 3Н, Н-5, 6', 5'''), 7.57 (с, 1Н, Н-4), 7.73 – 7.77 (м, 1Н, Н-4'''), 8.53 (д.д, 1Н, $^3J = 4.8$ Гц, $^2J = 1.6$ Гц, Н-6'''), 8.64 – 8.61 (д, 1Н, $^2J = 1.6$ Гц, Н-2'''). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.) 24.35, 25.33, 35.60, 51.28, 53.76, 55.19, 55.45, 66.74, 98.69, 104.14, 107.17, 111.65, 113.16, 116.66, 120.65, 123.57, 126.79, 131.93, 134.77, 137.31, 141.86, 148.76, 148.90, 151.97, 157.75, 160.31, 160.61, 160.95. ІЧ (KBr): ν_{max} 2935, 2836, 1730, 1605, 1508, 1456, 1308, 1281, 1208, 1094, 1023, 809 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 473.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-4-метил-8-[[*(2S)*-2-піридин-3-ілпіперидин-1-іл]метил]-2*H*-хромен-2-он (2.18e). Вихід 91 %, $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$, т.



пл. 119–121 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$):

1.48 – 1.98 (м, 6Н, CH_2 -3'', 4'', 5''), 2.23 (с, 3Н, CH_3 -4), 2.24 – 2.33 (м, 1Н, CH_2 -6'' α), 3.20 – 3.41 (м, 2Н, Н-2'', CH_2 -6'' β),

3.86, 3.91 (2с, 3Н, 3Н, OMe -3',4'), 3.87, 3.97 (2д, 2Н, $^2J = 15.4$ Гц, CH_2 -8), 6.73 – 6.82 (м, 3Н, Н-6, 2', 6'), 6.93 (д, 1Н,

$^3J = 8.2$ Гц, Н-5'), 7.27 – 7.33 (м, 1Н, Н-5'''), 7.42 (д, 1Н, $^3J = 8.8$ Гц, Н-5), 7.73 –

7.78 (м, 1Н, Н-4'''), 8.53 (д.д, 1Н, $^3J = 4.8$ Гц, $^4J = 1.6$ Гц, Н-6'''), 8.64 (д, 1Н, $^4J =$

1.8 Гц, Н-2'''). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 16.50, 24.33, 25.33, 35.60,

51.44, 53.75, 55.61, 55.62, 66.72, 107.20, 110.63, 112.37, 112.89, 112.97, 122.26,

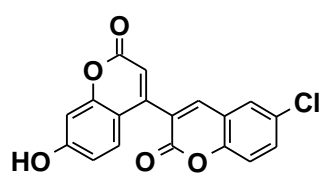
122.33, 123.50, 124.44, 126.81, 134.67, 137.22, 148.15, 148.19, 148.21, 148.86,

149.03, 150.90, 160.80, 160.91. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 487.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

Загальна методика синтезу 7'-гідрокси-3,4'-біскумаринів 2.19a–d.

Розчин 0.1 моль метилового естеру (7-гідроксикумарин-4-іл)оцтової кислоти), 0.1 моль відповідного саліцилового альдегіду й 0.01 моль DBU в 100 мл абс. діоксану (або 50 мл ДМФА у випадку **2.19d**) перемішують при 100–105 $^{\circ}\text{C}$ на протязі 4–10 год. Після охолодження розчин упарюють при зниженому тиску, залишок переносять в 200 мл підкисленої води. Відфільтровують кристали, що випадають, промивають на фільтрі водою, сушать й перекристалізують із суміші ДМФА–MeOH.

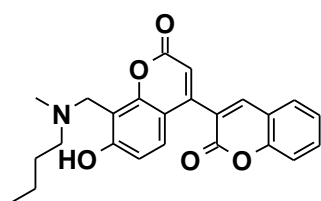
7'-Гідрокси-6-хлоро-2H,2'H-3,4'-дихромен-2,2'-діон (2.19b). Вихід 58



%, $C_{18}H_9ClO_5$, т. пл. 278–280 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 6.35 (1H, с, H-3'), 6.74 (1H, д, д, $^3J = 8.6$, $^4J = 2.4$, H-6'), 6.79 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8'), 7.47 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-5'), 7.55 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-8), 7.75 (1H, д, д, $^3J = 8.8$, $^4J = 2.8$, H-7), 7.92 (1H, д, $^4J = 2.8$, H-5), 8.23 (1H, с, H-4), 10.65 (1H, уш. с, OH-7')

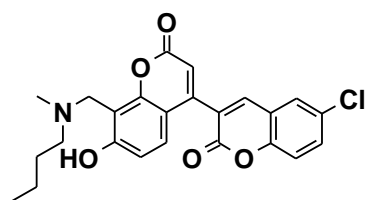
Загальна методика синтезу сполук 2.20a–n. До гарячого розчину 2 ммоль біс-кумарину **2.19a–d** в 10 мл діоксану додають 2.2 ммоль відповідного аміналю й кип'яють на протязі 3–5 год, після чого охолоджують. Розчинник упарюють при зниженому тиску, залишок кристалізують із суміші *i*-PrOH–гексан, 1:2.

8'-{[Бутил(метил)аміно]метил}-7'-гідрокси-2H,2'H-3,4'-дихромен-



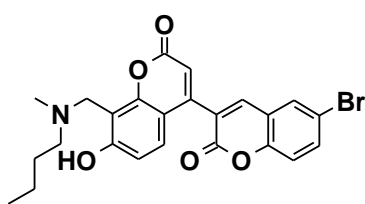
2,2'-діон (2.20a). Вихід 63 %, $C_{24}H_{23}NO_5$, т. пл. 148–150 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 0.90–0.99 (3H, м, CH_3CH_2), 1.29–1.44 (2H, м, CH_3CH_2), 1.52–1.65 (2H, м, NCH_2CH_2), 2.37 (3H, с, NCH_3), 2.53–2.65 (2H, м, NCH_2CH_2), 4.09 (2H, с, CH_2 -8'), 6.25 (1H, с, H-3'), 6.70 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6'), 7.18 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5'), 7.34–7.47 (2H, м, H-6, 8), 7.56–7.71 (2H, м, H-5, 7), 7.86 (1H, с, H-4).

8'-{[Бутил(метил)аміно]метил}-6-хлоро-7'-гідрокси-2H,2'H-3,4'-



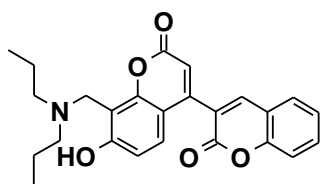
дихромен-2,2'-діон (2.20b). Вихід 56 %, $C_{24}H_{22}ClNO_5$, т. пл. 206–207 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 0.90–0.99 (3H, м, CH_3CH_2), 1.29–1.44 (2H, м, CH_3CH_2), 1.52–1.65 (2H, м, NCH_2CH_2), 2.37 (3H, с, NCH_3), 2.52–2.65 (2H, м, NCH_2CH_2), 4.06 (2H, с, CH_2 -8'), 6.23 (1H, с, H-3'), 6.70 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6'), 7.13 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5'), 7.35–7.42 (1H, м, H-8), 7.58–7.63 (2H, м, H-5, 7), 7.78 (1H, с, H-4).

6-Бromo-8'-{[бутил(метил)аміно]метил}-7'-гідрокси-2H,2'H-3,4'-
дихромен-2,2'-діон (2.20c). Вихід 48 %, $C_{24}H_{22}BrNO_5$, т. пл. 200–202 °С. ЯМР



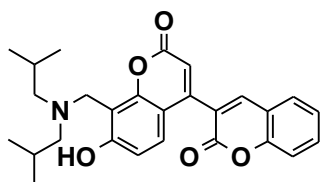
^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 0.90–0.99 (3H, м, CH_3CH_2), 1.29–1.44 (2H, м, CH_3CH_2), 1.53–1.67 (2H, м, NCH_2CH_2), 2.37 (3H, с, NCH_3), 2.53–2.65 (2H, м, NCH_2CH_2), 4.07 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-}8'$), 6.22 (1H, с, H-3'), 6.70 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-6'), 7.13 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-5'), 7.30–7.34 (1H, м, H-8), 7.70–7.77 (2H, м, H-5, 7), 7.78 (1H, с, H-4).

7'-Гідрокси-8'-[(дипропіламіно)метил]-2H,2'H-3,4'-дихромен-2,2'-



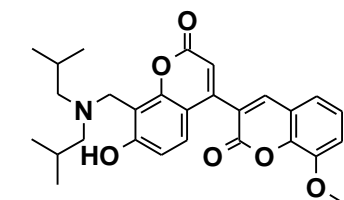
діон (2.20d). Вихід 71 %, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5$, т. пл. 183–185 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 0.86–1.01 (6H, м, CH_3CH_2), 1.54–1.70 (4H, м, NCH_2CH_2), 2.51–2.66 (4H, м, NCH_2CH_2), 4.14 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-}8'$), 6.24 (1H, с, H-3'), 6.68 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6'), 7.17 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5'), 7.34–7.41 (1H, м, H-6), 7.42–7.48 (1H, м, H-8), 7.51–7.61 (1H, м, H-5), 7.61–7.69 (1H, м, H-7), 7.86 (1H, с, H-4).

7'-Гідрокси-8'-[(диізобутиламіно)метил]-2H,2'H-3,4'-дихромен-2,2'-



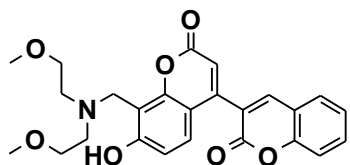
діон (2.20e). Вихід 67 %, $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_5$, т. пл. 175–176 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 0.90–1.03 (12H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.88–2.07 (2H, м, NCH_2CH), 2.25–2.42 (4H, м, NCH_2CH), 4.05 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-}8'$), 6.25 (1H, с, H-3'), 6.70 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-6'), 7.18 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-5'), 7.33–7.48 (1H, м, H-6, 8), 7.56–7.70 (1H, м, H-5, 7), 7.86 (1H, с, H-4).

7'-Гідрокси-8'-[(диізобутиламіно)метил]-8-метокси-2H,2'H-3,4'-



дихромен-2,2'-діон (2.20f). Вихід 59 %, $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_6$, т. пл. 188–190 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 0.91–1.03 (12H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.89–2.05 (2H, м, NCH_2CH), 2.27–2.40 (4H, м, NCH_2CH), 4.01 (3H, с, $\text{OCH}_3\text{-}8$), 4.05 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-}8'$), 6.25 (1H, с, H-3'), 6.69 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-6'), 7.12–7.21 (3H, м, H-6, 7, 5'), 7.27–7.31 (1H, м, H-5), 7.82 (1H, с, H-4).

8'-{[Біс(2-метоксиетил)аміно]метил}-7'-гідрокси-2*H*,2'*H*-3,4'-



дихромен-2,2'-діон (2.20g). Вихід 78 %, $C_{25}H_{25}NO_7$,

т.пл. 157–158 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч.,

J/Γ): 2.89 (4H, т, $^3J = 5.4$, NCH_2CH_2O), 3.35 (3H, с,

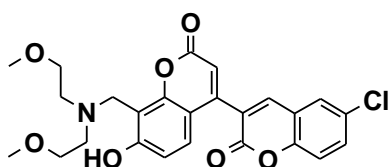
OCH_3), 3.57 (4H, т, $^3J = 5.4$, NCH_2CH_2O), 4.23 (2H, с,

CH_2-8'), 6.26 (1H, с, H-3'), 6.73 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6'), 7.18 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5'),

7.34–7.41 (1H, м, H-6), 7.42–7.48 (1H, м, H-8), 7.57–7.61 (1H, м, H-5), 7.61–7.69

(1H, м, H-7), 7.85 (1H, с, H-4).

8'-{[Біс(2-метоксиетил)аміно]метил}-7'-гідрокси-6-хлоро-2*H*,2'*H*-



3,4'-дихромен-2,2'-діон (2.20h). Вихід 65 %, $C_{25}H_{24}ClNO_7$,

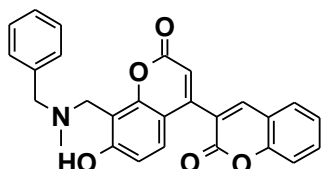
т. пл. 137–138 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., J/Γ): 2.89 (4H, т, $^3J = 5.3$,

NCH_2CH_2O), 3.34 (3H, с, OCH_3), 3.56 (4H, т, $^3J = 5.3$, NCH_2CH_2O), 4.23 (2H, с,

CH_2-8'), 6.24 (1H, с, H-3'), 6.73 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-6'), 7.14 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5'),

7.36–7.42 (1H, м, H-8), 7.55–7.62 (2H, м, H-5, 7), 7.77 (1H, с, H-4).

8'-{[Бензил(метил)аміно]метил}-7'-гідрокси-2*H*,2'*H*-3,4'-дихромен-



2,2'-діон (2.20i). Вихід 63 %, $C_{27}H_{21}NO_5$, т. пл. 188–

190 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., J/Γ): 2.36

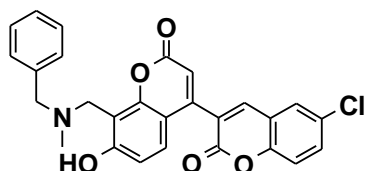
(3H, с, NCH_3), 3.72 (2H, м, $NCH_2C_6H_5$), 4.14 (2H, с,

CH_2-8'), 6.26 (1H, с, H-3'), 6.75 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6'),

7.20 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5'), 7.28–7.40 (6H, м, H-6, $NCH_2C_6H_5$), 7.40–7.46 (1H, м,

H-8), 7.55–7.60 (1H, м, H-5), 7.60–7.69 (1H, м, H-7), 7.84 (1H, с, H-4).

8'-{[Бензил(метил)аміно]метил}-6-хлоро-7'-гідрокси-2*H*,2'*H*-3,4'-



дихромен-2,2'-діон (2.20j). Вихід 59 %, $C_{27}H_{20}ClNO_5$,

т. пл. 205–206 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., J/Γ): 2.36 (3H, с, NCH_3), 3.73 (2H, м,

$NCH_2C_6H_5$), 4.14 (2H, с, CH_2-8'), 6.24 (1H, с, H-3'),

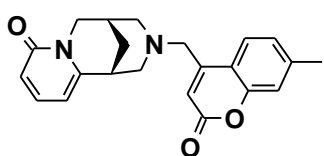
6.75 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6'), 7.15 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5'), 7.29–7.43 (6H, м, H-8,

$NCH_2C_6H_5$), 7.54–7.64 (2H, м, H-5, 7), 7.76 (1H, с, H-4).

Загальна методика синтезу 4-(цитизин-12-іл)метил кумаринів 2.22а-к.

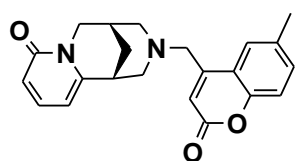
Суміш 2 ммоль 4-хлорометилкумарину **2.21а-к**, 2 ммоль цитизину, 2,5 ммоль *i*-Pr₂NEt в 20 мл етанолу перемішують на протязі 5 – 10 год при 70° (кінець реакції визначають методом ТШХ), охолоджують, змішують з 20 мл води й залишають на ніч. Осад, що випадає, фільтрують, промивають водою й кристалізують з етанолу.

(1*R*,5*S*)-3-[(7-Метил-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)метил]-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанопіrido[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (2.22а). Вихід



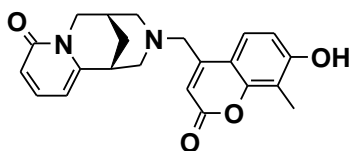
68%, C₂₂H₂₂N₂O₃, т. пл. 176-178°. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.67 – 1.90 (2H, м, CH₂-8), 2.30–2.45 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 2.80 (1H, м, H-11), 2.95 (1H, м, H-13), 3.02 (1H, м, H-7), 3.60-3.82 (2H, 2д, ²J = 15.5, CH₂-10), 5.99 (1H, дд, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, H-5), 6.21 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2, H-3), 7.25 (1H, дд, ³J = 6.9, ³J = 8.7, H-4); протони кумарину: 2.35 (3H, с, CH₃-7), 3.59 (2H, с, CH₂-4), 6.06 (1H, с, H-3), 6.85 (1H, дд, ³J = 8, ⁴J = 2, H-6), 7.12 (1H, д, ⁴J = 2, H-8), 7.42 (1H, д, ³J = 8, H-5).

(1*R*,5*S*)-3-[(6-Метил-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)метил]-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанопіrido[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (2.22б). Вихід 80%, C₂₂H₂₂N₂O₃, т. пл. 149-151°. ЯМР



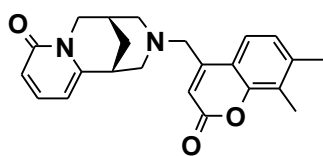
¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.69 – 1.88 (2H, м, CH₂-8), 2.30–2.46 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 2.85 (1H, м, H-11), 2.96 (1H, м, H-13), 3.03 (1H, м, H-7), 3.62-3.80 (2H, 2д, ²J = 15.5, CH₂-10), 6.02 (1H, дд, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, H-5), 6.18 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2, H-3), 7.26 (1H, дд, ³J = 6.9, ³J = 8.7, H-4); протони кумарину: 2.20 (3H, с, CH₃-6), 3.58 (2H, с, CH₂-4), 6.12 (1H, с, H-3), 7.20 (1H, д, ³J = 8, H-8), 7.32 (1H, дд, ³J = 8, ⁴J = 2, H-7), 7.37 (1H, д, ⁴J = 2, H-5).

(1*R*,5*S*)-3-[(7-Гідрокси-8-метил-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)метил]-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанопіrido[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (2.22с).



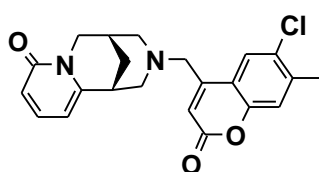
Вихід 45%, $C_{22}H_{22}N_2O_4$, т. пл. 212–214°. ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.65 – 1.92 (2H, м, CH_2 -8), 2.29–2.45 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 2.81 (1H, м, H-11), 2.91 (1H, м, H-13), 3.03 (1H, м, H-7), 3.56–3.81 (2H, 2д, $^2J = 15.5$, CH_2 -10), 6.02 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.22 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.27 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^3J = 8.7$, H-4); протони кумарину: 2.09 (3H, с, CH_3 -8), 3.52 (2H, с, CH_2 -4), 5.91 (1H, с, H-3), 6.56 (1H, д, $^3J = 8$, H-6), 7.25 (1H, д, $^3J = 8$, H-5), 10.3 (1H, с, HO-7).

(1R,5S)-3-[(7,8-Диметил-2-оксо-2H-хромен-4-іл)метил]-1,2,3,4,5,6-

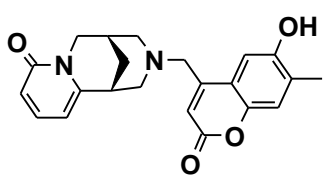


гексагідро-8H-1,5-метанопіrido[1,2-a][1,5]діазоцин-8-он (2.22d). Вихід 63%, $C_{23}H_{24}N_2O_3$, т. пл. 198–200°. ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.69–1.89 (2H, м, CH_2 -8), 2.35–2.45 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 2.82 (1H, м, H-11), 2.92 (1H, м, H-13), 3.03 (1H, м, H-7), 3.60–3.80 (2H, 2д, $^2J = 15.5$, CH_2 -10), 6.02 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.23 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.27 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^3J = 8.7$, H-4); протони кумарина: протони кумарину: 2.23 (3H, с, CH_3 -8), 2.30 (3H, с, CH_3 -7), 3.58 (2H, с, CH_2 -4), 6.05 (1H, с, H-3), 6.86 (1H, д, $^3J = 8$, H-6), 7.29 (1H, д, $^3J = 8$, H-5).

(1R,5S)-3-[(7-Метил-6-хлор-2-оксо-2H-хромен-4-іл)метил]-1,2,3,4,5,6-



гексагідро-8H-1,5-метанопіrido[1,2-a][1,5]діазоцин-8-он (2.22e). Вихід 76%, $C_{22}H_{21}ClN_2O_3$, т. пл. 207–208°. ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.69 – 1.88 (2H, м, CH_2 -8), 2.36–2.45 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 2.87 (1H, м, H-11), 2.95 (1H, м, H-13), 3.04 (1H, м, H-7), 3.68–3.79 (2H, 2д, $^2J = 15.5$, CH_2 -10), 6.04 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.19 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.27 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^3J = 8.7$, H-4); протони кумарину: 2.36 (3H, с, CH_3 -7), 3.56, 3.63 (2H, 2д, $^2J = 15$, CH_2 -4), 6.07 (1H, с, H-3), 7.34 (1H, с, H-8), 7.58 (1H, с, H-5).

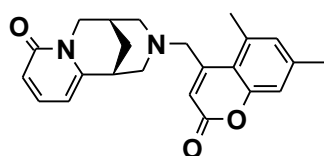
(1*R*,5*S*)-3-[(6-Гідрокси-7-метил-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)метил]-**1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанопіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (2.22f).**

Вихід 68%, C₂₂H₂₂N₂O₄, т. пл. 293–295°. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц):

протони цитизину: 1.70 – 1.92 (2H, м, CH₂-8), 2.33–2.48 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 2.84 (1H, м, H-11), 2.96 (1H, м, H-13), 3.06 (1H, м, H-7), 3.68–4.00 (2H, 2д, ²J = 15.5, CH₂-10), 6.08 (1H, дд, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, H-5), 6.24 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2, H-3), 7.32 (1H, дд, ³J = 6.9, ³J = 8.7, H-4); протони кумарину: 2.19 (3H, с, CH₃-7), 3.45, 3.60 (2H, 2д, ²J = 16, CH₂-4), 5.75 (1H, с, H-3), 6.91 (1H, с, H-8), 7.09 (1H, с, H-5), 9.44 (1H, с, HO-7).

(1*R*,5*S*)-3-[(5,7-Диметил-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)метил]-1,2,3,4,5,6-**гексагідро-8*H*-1,5-метанопіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (2.22g).**

Вихід 72%, C₂₃H₂₄N₂O₃, т. пл. 200–202°. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц):



протони цитизину: 1.68–1.88 (2H, м, CH₂-8), 2.23–2.45

(3H, м, H-9, H-11, H-13), 2.79 (1H, м, H-11), 2.90 (1H,

м, H-13), 3.03 (1H, м, H-7), 3.59–3.75 (2H, 2д, ²J = 15.5,

CH₂-10), 6.01 (1H, дд, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, H-5), 6.21 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2, H-

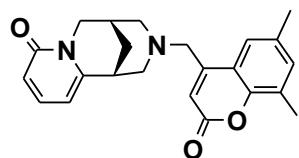
3), 7.25 (1H, дд, ³J = 6.9, ³J = 8.7, H-4); протони кумарину: 2.28 (3H, с, CH₃-7),

2.36 (3H, с, CH₃-5), 3.55, 3.66 (2H, 2д, ²J = 15, CH₂-4), 6.09 (1H, с, H-3), 6.79,

6.97 (2H, 2с, H-6 и H-8).

(1*R*,5*S*)-3-[(6,8-Диметил-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)метил]-1,2,3,4,5,6-**гексагідро-8*H*-1,5-метанопіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (2.22h).**

Вихід 75%, C₂₃H₂₄N₂O₃, т. пл. 120–122°. ЯМР ¹H (300 МГц,



DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.68–1.88

(2H, м, CH₂-8), 2.31 – 2.45 (3H, м, H-9, H-11, H-13), 2.85

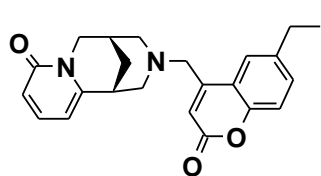
(1H, м, H-11), 2.93 (1H, м, H-13), 3.03 (1H, м, H-7), 3.60–

3.80 (2H, 2д, ²J = 15.5, CH₂-10), 6.03 (1H, дд, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, H-5), 6.18 (1H,

дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2, H-3), 7.27 (1H, дд, ³J = 6.9, ³J = 8.7, H-4); протони

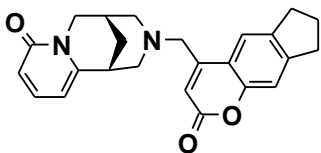
кумарину: 2.16 (3H, с, CH₃-8), 2.28 (3H, с, CH₃-6), 3.53, 3.60 (2H, 2д, ²J = 15, CH₂-4), 6.12 (1H, с, Н-3), 7.22 (2H, с, Н-5 и Н-7).

(1*R*,5*S*)-3-[(2-Оксо-6-етил-2*H*-хромен-4-іл)метил]-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанопіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (2.22i). Вихід



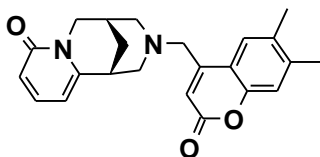
91%, C₂₃H₂₄N₂O₃, т. пл. 155–156°. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.70 – 1.88 (2H, м, CH₂-8), 2.34–2.45 (3H, м, Н-9, Н-11, Н-13), 2.88 (1H, м, Н-11), 2.97 (1H, м, Н-13), 3.04 (1H, м, Н-7), 3.63–3.80 (2H, 2д, ²J = 15.5, CH₂-10), 6.04 (1H, дд, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, Н-5), 6.18 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2, Н-3), 7.27 (1H, дд, ³J = 6.9, ³J = 8.7, Н-4); протони кумарину: 1.12, 2.53 (3H, т, 2H, к, ³J = 8, CH₃CH₂-6), 3.57, 3.64 (2H, 2д, ²J = 15, CH₂-4), 6.08 (1H, с, Н-3), 7.24 (1H, д, ³J = 8, Н-8), 7.38 (1H, дд, ³J = 8, ⁴J = 2, Н-7), 7.40 (1H, д, ⁴J = 2, Н-5).

(1*R*,5*S*)-3-[(2-Оксо-2,6,7,8-тетрагідроциклопента[*g*]хромен-4-іл)метил]-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанопіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (2.22j). Вихід 85%, C₂₄H₂₄N₂O₃, т. пл. 223–225°.



ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.67 – 1.88 (2H, м, CH₂-8), 2.30–2.45 (3H, м, Н-9, Н-11, Н-13), 2.70, 2.98 (6H, м, Н-11, Н-13, CH₂-6 и CH₂-7 кумарину), 3.02 (1H, м, Н-7), 3.61–3.78 (2H, 2д, ²J = 15.5, CH₂-10), 5.99 (1H, дд, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2, Н-5), 6.16 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.2, Н-3), 7.24 (1H, дд, ³J = 6.9, ³J = 8.7, Н-4); протони кумарину: 2.02 (3H, м, CH₂CH₂CH₂), 3.56 (2H, с, CH₂-4), 6.09 (1H, с, Н-3), 7.15 (1H, с, Н-8), 7.37 (1H, с, Н-5).

(1*R*,5*S*)-3-[(6,7-Диметил-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)метил]-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанопіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (2.22k). Вихід 83%, C₂₃H₂₄N₂O₃, т. пл. 237–239°.

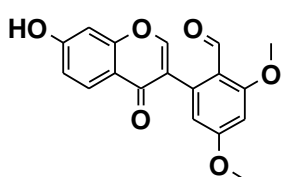


ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.68 – 1.88 (2H, м, CH₂-8), 2.31–2.44 (3H, м, Н-9, Н-11, Н-13), 2.85 (1H, м, Н-11), 2.94 (1H, м, Н-13), 3.03 (1H, м, Н-7), 3.60-

3.78 (2H, 2д, $^2J = 15.5$, CH₂-10), 6.02 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.18 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.26 (1H, дд, $^3J = 6.9$, $^3J = 8.7$, H-4); протони кумарину: 2.09 (3H, с, CH₃-6), 2.25 (3H, с, CH₃-7), 3.56 (2H, с, CH₂-4), 6.03 (1H, с, H-3), 7.10 (1H, с, H-8), 7.32 (1H, с, H-5).

2-(7-Гідрокси-4-оксо-4*H*-хромен-3-іл)-4,6-диметоксибензальдегід

2.23а. До розчину 2.88 г (10 ммоль) 1-(2,4-дигідроксифеніл)-2-(3,5-диметоксифеніл)етанону в 15 мл ДМФА додають краплями при перемішуванні 3.8 мл (30 ммоль) Et₂O·BF₃. Після цього додають 2.3 мл (25 ммоль) POCl₃ з такою швидкістю, щоб температура не піднімалась вище 70 – 75 °С. Реакційну суміш витримують на протязі 1 год при 75 °С, після чого розчин виливають в 200 мл води і нагрівають при 90 – 95 °С 0.5 год. Осад ізофлаону відфільтровують й кристалізують з етанолу. Вихід 1.53 г (47 %), C₁₈H₁₄O₆, т. пл. 245–247 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 3.89,

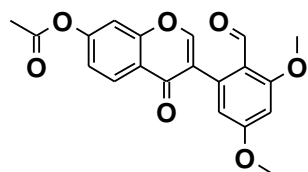


3.93 (3H, 3H, 2с, OCH₃-4,6), 6.49 (1H, д, J = 2.2, H-5), 6.77 (1H, д, J = 2.2, H-3), 6.87 (1H, д, J = 2.3, H-8'), 6.93 (1H, дд, J = 8.8, 2.3, H-6'), 7.88 (1H, д, J = 8.8, H-5'), 8.16 (1H, с, H-2'), 10.14 (1H, с, CHO), 10.82 (1H, с, OH-7'). Мас-спектр,

m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 327.1 [M+H]⁺ (100).

3-(3,5-Диметокси-2-формілфеніл)-4-оксо-4*H*-хромен-7-іл ацетат

2.23б. До гарячого розчину 1.63 г (5 ммоль) 7-гідрокси-3',5'-диметокси-2'-формілізофлаону **2.23а** в 2 мл (22 ммоль) Ac₂O додають 0.49 г (5 ммоль) AcOK. Реакційну суміш кип'ятять 3-4 хв, охолоджують, розбавляють 10 мл пропанолу-2, відфільтровують осад й кристалізують з пропанолу-2. Вихід

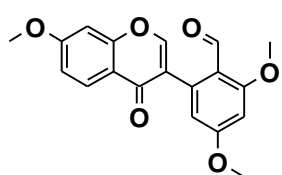


1.44 г (78 %), C₂₀H₁₆O₇, т. пл. 194–195 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 2.36 (3H, с, OCOCH₃-7), 3.88, 3.93 (3H, 3H, 2с, OCH₃-3',5'), 6.36 (1H, д, J = 2.3, H-4'), 6.54 (1H, д, J = 2.3, H-6'), 7.15 (1H, дд, J = 8.7, 2.1, H-6),

7.29 (1H, д, J = 2.1, H-8), 7.81 (1H, с, H-2), 8.27 (1H, д, J = 8.7, H-5), 10.34 (1H, с, CHO-2'). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 369.0 [M+H]⁺ (100).

2,4-Диметокси-6-(7-метокси-4-оксо-4*H*-хромен-3-іл)бензальдегід

2.23с. До гарячого розчину 1.63 г (5 ммоль) 7-гідрокси-3',5'-диметокси-2'-формілізофлавону **2.23а** в 30 мл ДМФА вносять 1.38 г (10 ммоль) поташу, а потім при перемішуванні при 50 – 60 °С додають 0.57 мл (6 ммоль) диметилсульфату. Реакційну суміш перемішують при 50 – 60 °С 3 год (кінець реакції визначають методом ТШХ), потім виливають в 100 мл льодяної підкисленої води. Осад відфільтровують й кристалізують з етанолу. Вихід 1.38 г (81 %), C₁₉H₁₆O₆, т. пл. 231–233 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ,

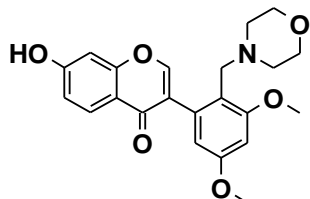


м.ч., J/Гц): 3.89, 3.92 (3H, 3H, 2с, OCH₃-2,4), 3.94 (3H, с, OCH₃-7'), 6.51 (1H, д, J = 2.2, H-3), 6.78 (1H, д, J = 2.2, H-5), 7.07 (1H, дд, J = 8.8, 2.4, H-6'), 7.17 (1H, д, J = 2.4, H-8'), 7.94 (1H, д, J = 8.8, H-5'), 8.24 (1H, с, H-2'), 10.15 (1H,

с, СНО). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 341.1 [M+H]⁺ (100).

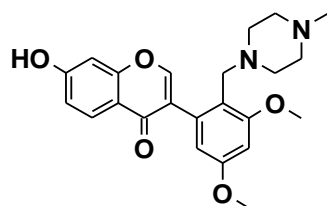
Загальна методика синтезу сполук 2.24а-d, 2.25а-f. До розчину 1 ммоль ізофлавону **2.23b** або **2.23с** в 20 мл C₂H₄Cl₂ додають 2 ммоль відповідного вторинного аміну й 0.05 мл AcOH. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі на протязі 0.5 год, потім двома рівними частинами з проміжком 6 год додають по 0.315 г (1.5 ммоль) Na[BH(OAc)₃]. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 20 – 24 год (кінець реакції визначають методом ТШХ), після чого розбавляють 20 мл C₂H₄Cl₂, додають 50 мл 5%-ного розчину NaHCO₃. Органічну фазу відділяють, водну - додатково екстрагують C₂H₄Cl₂ (40 мл), об'єднують з попереднім екстрактом, промивають водою, сушать над безводним Na₂SO₄, фільтрують й упарюють розчинник у вакуумі. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі в системі CH₂Cl₂ - MeOH 50 : 1.

7-Гідрокси-3-[3,5-диметокси-2-(морфолін-4-ілметил)феніл]-4*H*-хромен-4-он гідрохлорид (2.24а). Вихід 70 %, C₂₂H₂₃NO₆·HCl, т. пл. 219–221 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 2.82 – 3.25 (4H, м, N⁺H(CH₂CH₂O)₂), 3.64 – 3.81 (4H, м, N⁺H(CH₂CH₂O)₂), 3.82, 3.91 (3H, 3H, 2с,



OCH₃-3',5'), 3.93 (2H, с, CH₂-2'), 6.52 (1H, д, J = 2.4, H-4'), 6.75 (1H, д, J = 2.4, H-6'), 6.92 – 7.11 (2 H, м, H-6, 8), 7.96 (1H, д, J = 8.6, H-5), 8.37 (1H, с, H-2), 9.61 (1H, с, NH⁺), 11.11 (1H, с, OH-7). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 398.3 [M+H]⁺ (100).

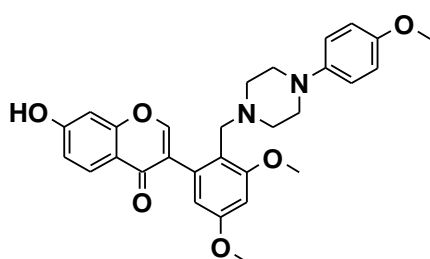
7-Гідрокси-3-{3,5-диметокси-2-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл}-4H-хромен-4-он (2.24b). Вихід 42 %, C₂₃H₂₆N₂O₅, т. пл.



129–130 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 2.25 (3H, с, N'-CH₃), 2.28 – 2.66 (8H, м, N(CH₂CH₂)₂N'), 3.55 (2H, с, CH₂-2'), 3.79, 3.80 (3H, 3H, 2с, OCH₃-3',5'), 6.43 (1H, д, J = 2.4, H-4'), 6.49 (1H, д, J = 2.4, H-6'), 6.65 (1H, д, J = 2.2, H-8), 6.87 (1H, дд, J = 8.8, 2.2, H-6),

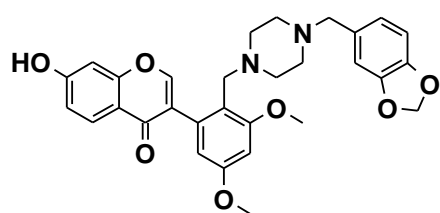
7.97 (1H, с, H-2), 8.03 (1H, д, J = 8.8, H-5). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 411.3 [M+H]⁺ (100).

7-Гідрокси-3-(3,5-диметокси-2-{[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-ил]метил}феніл)-4H-хромен-4-он (2.24с). Вихід 64 %, C₂₉H₃₀N₂O₆, т. пл.



127–128 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 2.82 – 3.21 (8H, м, N(CH₂CH₂)₂N'), 3.57 (2H, с, CH₂-2'), 3.75, 3.81 (3H, 3H, 2с, OCH₃-3',5'), 3.86 (3H, с, OCH₃-4''), 6.43 (1H, д, J = 2.4, H-4'), 6.53 (1H, д, J = 2.4, H-6'), 6.73 – 6.99 (6H, м, N'-C₆H₄, H-6, 8), 7.99 (1H, д, J = 8.8, H-5), 8.02 (1H, с, H-2). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 503.3 [M+H]⁺ (100).

3-(2-{[4-(1,3-Бензодіоксол-5-ілметил)піперазин-1-іл]метил}-7-гідрокси-3,5-диметоксифеніл)-4H-хромен-4-он (2.24d). Вихід 60 %, C₃₀H₃₀N₂O₇, т. пл. 124–125 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц):

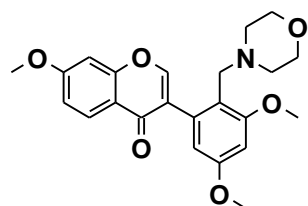


2.20 – 2.78 (8H, м, N(CH₂CH₂)₂N'), 3.35 (2H, с, N'-CH₂), 3.63 (2H, с, CH₂-2'), 3.80, 3.81 (3H, 3H, 2с, OCH₃-3',5'), 5.92 (2H, с,

3.80, 3.81 (3H, 3H, 2с, OCH₃-3',5'), 5.92 (2H, с,

OCH₂O), 6.41 (1H, д, J = 2.4, H-4'), 6.43 – 6.52 (2H, м, H-6', 4''), 6.65 – 6.74 (2H, м, H-6'', 7''), 6.79 (1H, д, J = 2.0, H-8), 6.88 (1H, дд, J = 8.9, 2.0, H-6), 7.91 (1H, с, H-2), 8.03 (1H, д, J = 8.9, H-5). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 531.2 [M+H]⁺ (100).

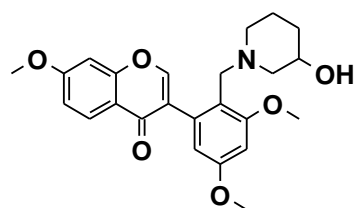
3-[3,5-Диметокси-2-(морфолін-4-ілметил)феніл]-7-метокси-4H-хромен-4-он (2.25a). Вихід 61 %, C₂₃H₂₅NO₆, т. пл. 154–156 °С. ЯМР ¹H (400



МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 2.27 – 2.34 (4H, м, N(CH₂CH₂O)₂), 3.38 (2H, с, CH₂-2'), 3.41 – 3.50 (4H, м, N(CH₂CH₂O)₂), 3.81, 3.82 (3H, 3H, 2с, OCH₃-3',5'), 3.93 (3H, с, OCH₃-7), 6.45 – 6.52 (2H, м, H-4', 6'), 6.88 (1H, д,

J = 2.4, H-8), 7.00 (1H, дд, J = 8.9, 2.4, H-6), 8.15 (1H, с, H-2), 8.19 (1H, д, J = 8.9, H-5). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 412.2 [M+H]⁺ (100).

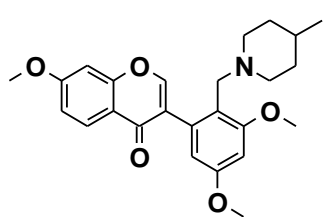
3-{2-[(3-Гідроксипіперидин-1-іл)метил]-3,5-диметоксифеніл}-7-метокси-4H-хромен-4-он (2.25b). Вихід 33 %, C₂₄H₂₇NO₆, т. пл. 75–77 °С.



ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 0.80 – 1.01, 1.29 – 1.74, 2.22 – 2.37, 2.93 – 3.11 (2H, 5H, 1H, 1H, 4м, CH₂-2'', 4'', 5'', 6'', CH-3''), 3.27 (2H, с, CH₂-2'), 3.77, 3.80 (3H, 3H, 2с, OCH₃-3',5'), 3.92 (3H, с, OCH₃-

7), 4.44 – 4.40 (CHОН-3''), 6.42 (1H, д, J = 2.4, H-4'), 6.61 (1H, д, J = 2.4, H-6'), 7.07 (1H, дд, J = 8.8, 2.4, H-6), 7.17 (1H, д, J = 2.4, H-8), 8.00 (1H, д, J = 8.8, H-5), 8.26 (1H, с, H-2). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 426.1 [M+H]⁺ (100).

3-{3,5-Диметокси-2-[(4-метилпіперидин-1-іл)метил]феніл}-7-метокси-4H-хромен-4-он гідрохлорид (2.25c). Вихід 37 %, C₂₅H₂₉NO₅·HCl, т.

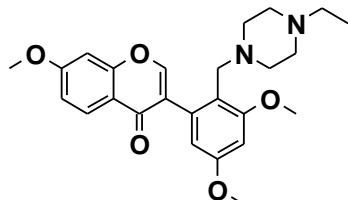


пл. 128–130 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 0.70 (3H, д, J = 6.4, CHCH₃-4''), 1.08 – 1.22, 1.24 – 1.37, 1.66 – 1.82, 2.35 – 2.46, 3.12 – 3.25 (1H, 2H, 2H, 2H, 2H, 5м, CH₂-2'', 3'', 5'', 6'' CH-4''), 3.28 (2H, с, CH₂-2'),

3.78, 3.79 (3H, 3H, 2с, OCH₃-3',5'), 3.92 (3H, с, OCH₃-7), 6.42 (1H, д, J = 2.4, H-4'), 6.60 (1H, д, J = 2.4, H-6'), 7.07 (1H, дд, J = 8.8, 2.4, H-6), 7.14 (1H, д, J = 2.4,

H-8), 8.00 (1H, д, J = 8.8, H-5), 8.20 (1H, с, H-2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 424.2 $[M+H]^+$ (100).

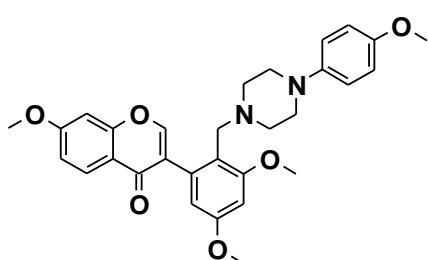
3-{3,5-Диметокси-2-[(4-етилпіперазин-1-іл)метил]феніл}-7-метокси-4H-хромен-4-он (2.25d). Вихід 65 %, $C_{25}H_{30}N_2O_5$, т.



пл. 93–95 °С. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 0.86 (3H, т, J = 7.1, N'-CH $_2$ CH $_3$), 1.73 – 2.43 (10H, м, N'-CH $_2$ CH $_3$ и N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$ N'), 3.35 (2H, с,

CH $_2$ -2'), 3.77, 3.80 (3H, 3H, 2с, OCH $_3$ -3',5'), 3.91 (3H, с, OCH $_3$ -7), 6.42 (1H, д, J = 2.4, H-4'), 6.61 (1H, д, J = 2.4, H-6'), 7.07 (1H, дд, J = 8.9, 2.3, H-6), 7.16 (1H, д, J = 2.3, H-8), 8.00 (1H, д, J = 8.9, H-5), 8.23 (1H, с, H-2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 439.2 $[M+H]^+$ (100).

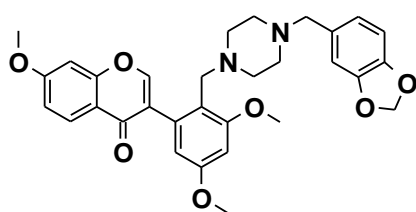
3-(3,5-Диметокси-2-{[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]метил}феніл)-7-метокси-4H-хромен-4-он (2.25e). Вихід 71 %, $C_{30}H_{32}N_2O_6$, т.



пл. 200–202 °С. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 3.07 – 3.41 (8H, м, N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$ N'), 3.52 (2H, с, CH $_2$ -2'), 3.68, 3.83 (3H, 3H, 2с, OCH $_3$ -3',5'), 3.92, 3.93 (3H, 3H, 2с, OCH $_3$ -7, 4''), 6.56 (1H, д, J = 2.4, H-4'), 6.78 (1H,

д, J = 2.4, H-6'), 6.81 – 6.99 (4H, м, N'-C $_6$ H $_4$), 7.13 (1H, дд, J = 9.0, 2.4, H-6), 7.27 (1H, д, J = 2.4, H-8), 8.04 (1H, д, J = 9.0, H-5), 8.50 (1H, с, H-2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 517.0 $[M+H]^+$ (100).

3-(2-{[4-(1,3-Бензодіоксол-5-ілметил)піперазин-1-іл]метил}-3,5-диметоксифеніл)-7-метокси-4H-хромен-4-он (2.25f). Вихід 78 %, $C_{31}H_{32}N_2O_7$, т.

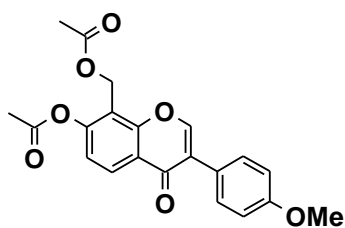


пл. 178–180 °С. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 3.00 – 3.30 (8H, м, N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$ N'), 3.40 (2H, с, N'-CH $_2$), 3.81, 3.89 (5H, 3H, 2с, CH $_2$ -2', OCH $_3$ -3', 5'), 3.93 (3H, с,

OCH₃-7), 6.06 (2H, с, OCH₂O), 6.53 (1H, д, J = 2.4, H-4'), 6.75 (1H, д, J = 2.4, H-6'), 6.92 – 7.27 (5H, м, H-6, 8, 4'', 6'', 7''), 8.01 (1H, д, J = 8.8, H-5), 8.45 (1H, с, H-2). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 545.1 [M+H]⁺ (100).

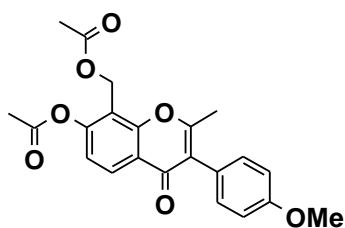
Загальна методика одержання діацетатів 2.27a,b, 3.31a,b. До суспензії 2 ммоль основи Манніха **2.26, 2.30** у 2 мл As₂O додають 2,5 ммоль AsOK і кип'яють 5 – 10 хв. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють 20 мл води й фільтрують після гідролізу надлишку ангідриду, сушать, кристалізують із суміші *i*-PrOH - H₂O.

[7-(ацетокси)-3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-8-іл]метил



ацетат (2.27a). Вихід 84 %, C₂₁H₁₈O₇, т. пл. 141 – 143 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 2.07 (3H, с, CH₂OOCCH₃-8), 2.40 (3H, с, OOCCH₃-7), 3.85 (3H, с, OCH₃-4'), 5.39 (2H, с, CH₂OOCCH₃-8), 6.99 (2H, д, ³J = 8.8 Гц, H-3', H-5'), 7.21 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, H-6), 7.51 (2H, д, ³J = 8.8 Гц, H-2', H-6'), 8.06 (1H, с, H-2), 8.36 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, H-5). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 20.69, 20.78, 54.45, 55.29, 114.02, 117.51, 120.30, 122.53, 123.46, 125.15, 128.05, 130.02, 152.27, 153.64, 155.37, 159.77, 168.62, 170.51, 175.59. ІЧ (KBr): ν_{max} 3076, 1759, 1741, 1660, 1255, 1236, 1178 см⁻¹. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 383.1 [M+H]⁺ (100).

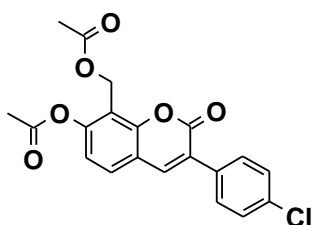
[7-(ацетокси)-3-(4-метоксифеніл)-2-метил-4-оксо-4H-хромен-8-іл]-



метил ацетат (2.27b). Вихід 77 %, C₂₂H₂₀O₇, т. пл. 142 – 144 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 2.08 (3H, с, CH₂OOCCH₃-8), 2.36 (3H, с, CH₃-2), 2.39 (3H, с, OOCCH₃-7), 3.85 (3H, с, OCH₃-4'), 5.40 (2H, с, CH₂OOCCH₃-8), 6.98 (2H, д, ³J = 8.3 Гц, H-3', H-5'), 7.16 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, H-6), 7.21 (2H, д, ³J = 8.3 Гц, H-2', H-6'), 8.28 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, H-5). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 19.45, 20.72, 20.78, 54.55, 55.24, 113.93, 117.08, 119.84, 121.51, 123.30, 124.57, 127.94, 131.42, 153.46, 154.92, 159.22, 163.21,

168.66, 170.50, 176.11. ІЧ (KBr): ν_{\max} 2922, 1765, 1737, 1645, 1223, 1199, 1180 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 397.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

[7-(Ацетокси)-3-(4-хлорофеніл)-2-оксо-2H-хромен-8-іл]метил ацетат



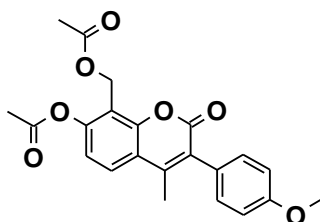
(2.31a). Вихід 89%, $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClO}_6$, т. пл. 179 – 181 $^{\circ}\text{C}$.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 7.80 (с, 1H), 7.64 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.56 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.42 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.10 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 5.38 (с, 2H), 2.37

(с, 3H), 2.05 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.) 170.55, 168.91, 159.35, 153.01, 152.16, 139.30, 135.15, 132.71, 129.80, 128.86, 128.77, 126.73, 119.52, 117.56, 116.72, 54.39, 20.86, 20.77. ІЧ (KBr): ν_{\max} 3090, 2977, 1771, 1735, 1716, 1604, 1360, 1236, 1184, 1069, 1029, 927 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 387.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 9, 327.0 (100).

[7-(Ацетокси)-4-метил-3-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2H-хромен-8-

іл]метил ацетат (2.31b). Вихід 87%, $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_7$, т.пл. 182 – 184 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 7.70 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.23 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H),

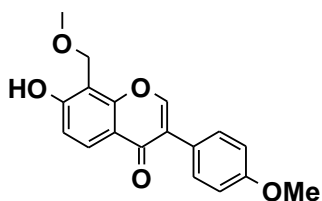


7.12 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 6.99 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 5.40 (с, 2H), 3.86 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 2.33 (с, 3H), 2.05 (с, 3H).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 170.62, 169.03, 160.27, 159.53, 152.13, 151.66, 146.86, 131.33, 126.65, 126.21, 126.12, 118.87, 118.81, 116.60, 113.93, 55.31, 54.57, 20.86, 20.80, 16.86. ІЧ (KBr): ν_{\max} 2962, 2839, 1767, 1743, 1710, 1600, 1511, 1242, 1190, 1081, 1025, 836 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 337.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

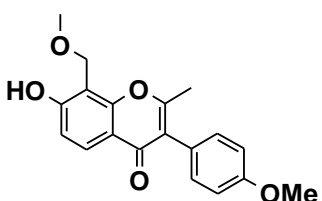
Загальна методика синтезу 8-метоксиметил похідних 2.28a,b, 2.32a,b. До розчину 2 ммоль відповідного діацетату **2.27**, **2.31** у 10 мл метанолу додають 0,5 мл H_2SO_4 і кип'ячать 6 – 8 год (кінець реакції визначають хроматографічно). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють 10 мл води, фільтрують осад, що випадає, й кристалізують із суміші $\text{MeOH} - \text{H}_2\text{O}$.

7-Гідрокси-8-(метоксиметил)-3-(4-метоксифеніл)-4H-хромен-4-он



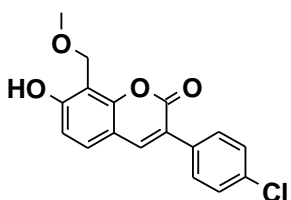
(2.28a). Вихід 89 %, $C_{18}H_{16}O_5$, т. пл. 167 – 199 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 3.30 (3H, с, CH_2OCH_3 -8), 3.79 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.62 (2H, с, CH_2 -8), 6.99 (2H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-3', H-5'), 7.05 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-6), 7.53 (2H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-2', H-6'), 7.98 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-5), 8.40 (1H, с, H-2), 10.83 (1H, с, OH-7). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч.): 55.07, 57.45, 61.37, 111.24, 113.55, 114.45, 116.53, 122.95, 124.13, 126.70, 130.01, 153.03, 156.16, 158.92, 161.10, 174.71. ІЧ (KBr): ν_{max} 2937, 1624, 1579, 1427, 1284, 1259 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 313.1 $[M+H]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-(метоксиметил)-3-(4-метоксифеніл)-2-метил-4H-хро-



ен-4-он (2.28b). Вихід 89 %, $C_{19}H_{18}O_5$, т. пл. 215 – 217 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2.27 (3H, с, CH_3 -2), 3.29 (3H, с, CH_2OCH_3 -8), 3.79 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.61 (2H, с, CH_2 -8), 6.98 (2H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-3', H-5'), 7.00 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-6), 7.20 (2H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-2', H-6'), 7.87 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-5), 10.85 (1H, с, OH-7). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч.): 19.13, 55.01, 57.48, 61.40, 110.99, 113.41, 114.03, 115.43, 121.52, 125.21, 126.48, 131.60, 155.70, 158.48, 160.89, 162.25, 175.08. ІЧ (KBr): ν_{max} 2927, 1614, 1585, 1406, 1294, 1246, 1065 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 327.1 $[M+H]^+$ (100).

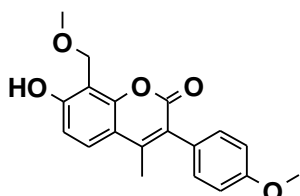
7-Гідрокси-8-(метоксиметил)-3-(4-хлорофеніл)-2H-хромен-2-он



(2.32a). Вихід 53%, $C_{17}H_{13}ClO_4$, т.пл. 265 – 267 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 10.76 (уш. с, 1H), 8.21 (с, 1H), 7.75 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.59 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.50 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.93 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.56 (с, 2H), 3.29 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч.): 160.20, 159.79, 153.75, 141.69, 133.84, 132.68, 129.99, 129.68, 128.19, 120.62, 112.92,

111.78, 110.83, 61.30, 57.55. ІЧ (KBr) : ν_{\max} 3258, 2938, 2834, 1724, 1700, 1606, 1499, 1263, 1208, 1108 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 317.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-(метоксиметил)-3-(4-метоксифеніл)-4-метил-2H-

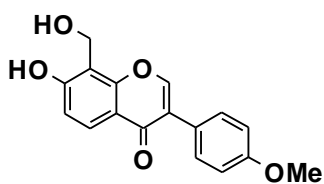


хромен-2-он (2.32b). Вихід 63%, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$, т.пл.: 192 – 194 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 10.59 (уш.с, 1H), 7.65 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.22 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.00 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.92 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.57

(с, 2H), 3.28 (с, 3H), 2.22 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.): 160.32, 159.39, 158.64, 152.51, 148.19, 131.55, 126.86, 126.60, 121.88, 113.49, 112.38, 112.32, 110.82, 61.42, 57.47, 55.10, 16.48. ІЧ (KBr): ν_{\max} 3362, 2924, 2830, 1682, 1607, 1572, 1344, 1279, 1245, 1086 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 327.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

Загальна методика синтезу 8-гідроксиметильних похідних 2.29. До розчину 2 ммоль відповідного діацетату **2.27** у суміші 20 мл діоксану й 10 мл води додають 0,5 мл H_2SO_4 та нагрівають реакційну суміш при 50 – 60 °С 8 – 16 год (кінець реакції визначають хроматографічно). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють 50 мл води, фільтрують осад, що випадає, і кристалізують із суміші $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$.

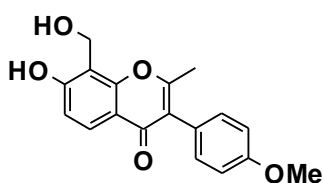
7-Гідрокси-8-(гідроксиметил)-3-(4-метоксифеніл)-4H-хромен-4-он



(2.29a). Вихід 69 %, $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$, т. пл. 150 – 152 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 3.79 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.70 (2H, с, CH_2OH -8), 4.91 (1H, ш. с, CH_2OH -8), 6.95 – 7.05 (3H, м, H-6, H-3', H-5'), 7.52 (2H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-2', H-6')

, 7.93 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-5), 8.41 (1H, с, H-2), 10.77 (1H, с, OH-7). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.): 51.39, 55.13, 113.60, 114.59, 114.87, 116.60, 122.88, 124.25, 125.91, 130.06, 153.10, 155.85, 158.94, 160.51, 174.86. ІЧ (KBr): ν_{\max} 2953, 1627, 1603, 1441, 1267, 1237 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 299.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-(гідроксиметил)-3-(4-метоксифеніл)-2-метил-4H-хро-



мен-4-он (2.29b). Вихід 58 %, $C_{18}H_{16}O_5$, т. пл. 212 – 214

$^{\circ}C$. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2.28 (3H,

с, CH_3 -2), 3.79 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.71 (2H, с, CH_2OH -8),

4.89 (1H, ш. с, CH_2OH -8), 6.92 – 7.05 (3H, м, H-6, H-3', H-5'), 7.19 (2H, д, $^3J =$

8.8 Гц, H-2', H-6'), 7.82 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-5), 10.68 (1H, с, OH-7). ЯМР ^{13}C

(100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч.): 19.18, 51.48, 55.02, 113.44, 114.13, 114.55,

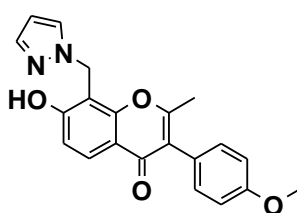
115.51, 121.43, 125.33, 125.64, 131.62, 155.27, 158.47, 160.30, 162.37, 175.19.

ІЧ (KBr): ν_{max} 2958, 1633, 1589, 1438, 1246, 1066 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$,

%): 313.1 $[M+H]^+$ (100).

Загальна методика синтезу сполук 2.33 – 2.42. Суміш 8-метоксиметильної похідної 7-гідроксиізофлавану чи 3-арил-7-гідроксикумарину **2.28**, **2.32** (2 ммоль), відповідного нуклеофілу (4 ммоль) та етанолу (15 мл) кип'ятили на протязі 16–24 год. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою. Осад, що випадає, відфільтровують і очищують колонковою хроматографією, використовуючи як елюент суміш метанол – дихлорометан 1 : 20.

7-Гідрокси-2-метил-3-(4-метоксифеніл)-8-(1H-піразол-1-ілметил)-



4H-хромен-4-он (2.33a). Вихід 72%, $C_{21}H_{18}N_2O_4$, т. пл.

230 – 232 $^{\circ}C$. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч.,

$J/Гц$): 11.10 (уш. с, 1H), 7.88 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.75 –

7.72 (м, 1H), 7.40 – 7.36 (м, 1H), 7.23 – 7.15 (м, 2H), 7.01

(д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.97 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.21 (т, $J = 2.1$ Гц, 1H), 5.50 (с, 2H),

3.79 (с, 3H), 2.25 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч.): 175.05,

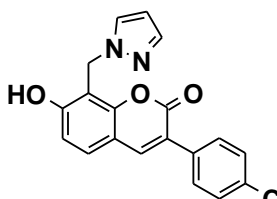
162.34, 160.64, 158.54, 155.32, 138.44, 131.65, 130.00, 126.68, 125.08, 121.65,

115.53, 114.16, 113.49, 109.87, 104.90, 55.08, 43.21, 19.15. ІЧ (KBr) : ν_{max} 3144,

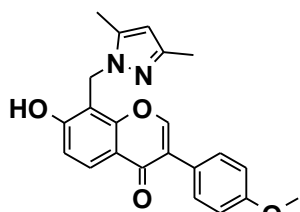
2963, 1630, 1576, 1512, 1430, 1293, 1248, 1169, 1062 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z

($I_{відн}$, %): 363.2 $[M+H]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-(1*H*-піразол-1-ілметил)-3-(4-хлорофеніл)-2*H*-хромен-2-он (2.33b). Вихід 90%, C₁₉H₁₃ClN₂O₃, т. пл. 221 – 223 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, м.ч., *J*/Гц): 11.05 (уш. с, 1H), 8.23 (с, 1H), 7.74 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.69 – 7.66 (м, 1H), 7.62 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.51 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.39 – 7.35 (м, 1H), 6.94 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H), 6.20 (т, *J* = 2.0 Гц, 1H), 5.43 (с, 2H). ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.ч.): 159.91, 159.61, 153.36, 141.69, 138.38, 133.77, 132.75, 130.02, 129.87, 129.80, 128.23, 120.80, 112.99, 111.93, 109.43, 104.91, 43.01. ІЧ (KBr): ν_{max} 2817, 2591, 1705, 1612, 1583, 1501, 1327, 1285, 1092, 1065 см⁻¹. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 353.0 [МН]⁺, (100), 355.0 [МН]⁺, (21).

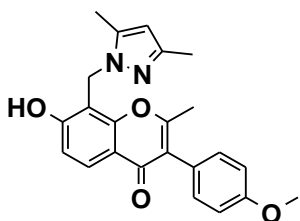


7-Гідрокси-8-[(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)метил]-3-(4-



метоксифеніл)-4*H*-хромен-4-он (2.34a). Вихід 83%, C₂₂H₂₀N₂O₄, т. пл. 228–229 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, м.ч., *J*/Гц): 11.18 (br.с, 1H), 8.45 (с, 1H), 7.97 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.57 – 7.46 (м, 2H), 7.04 – 6.97 (м, 3H), 5.76 (с, 1H), 5.25 (с, 2H), 3.79 (с, 3H), 2.39 (с, 3H), 1.99 (с, 3H). ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.ч.): 174.75, 160.92, 158.98, 155.62, 153.05, 145.85, 139.35, 130.06, 126.48, 124.05, 123.05, 116.64, 114.83, 113.61, 110.88, 104.23, 55.14, 13.34, 10.83. ІЧ (KBr): ν_{max} 2917, 2561, 1637, 1604, 1513, 1445, 1290, 1252, 1179, 833 см⁻¹. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 377.2 [М+Н]⁺ (100).

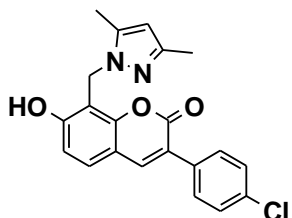
7-Гідрокси-8-[(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)метил]-3-(4-



метоксифеніл)-2-метил-4*H*-хромен-4-он (2.34b). Вихід 57%, C₂₃H₂₂N₂O₄, т. пл. 210–212 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, м.ч., *J*/Гц): 11.13 (уш. с, 1H), 7.86 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.18 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.02 – 6.92 (м, 3H), 5.79 (с, 1H), 5.31 (с, 2H), 3.79 (с, 3H), 2.36 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 2.03 (с, 3H). ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.ч.): 175.04, 162.25, 160.69, 158.54, 155.08, 145.77, 139.30, 131.60, 126.27, 125.09, 121.63, 115.64, 114.57, 113.48, 110.47, 104.32, 55.05, 40.11, 19.01, 13.24, 10.76. ІЧ (KBr): ν_{max} 2922, 2590,

1627, 1605, 1513, 1448, 1392, 1251, 1217, 1179, 1019 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 391.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-[(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)метил]-3-(4-



хлорофеніл)-2H-хромен-2-он (2.34c). Вихід 87%,

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$, т. пл. 216 – 218 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц,

$\text{DMSO}-d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$): 11.04 (br. с, 1H), 8.22 (с, 1H), 7.74

(д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.58 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.50 (д, $J = 8.6$

Гц, 2H), 6.91 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 5.76 (с, 1H), 5.21 (с, 2H),

2.44 (с, 3H), 1.99 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.): 159.99,

159.62, 153.09, 145.89, 141.78, 139.51, 133.76, 132.74, 130.01, 129.40, 128.22,

120.66, 113.42, 111.91, 110.52, 104.17, 39.57, 13.34, 10.85. ІЧ (KBr): ν_{max} 2917,

2527, 1819, 1726, 1604, 1574, 1501, 1335, 1294, 1273, 1226, 1091 cm^{-1} . Мас-

спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 381.2 $[\text{MH}]^+$ (100), 383.2 $[\text{MH}]^+$ (33).

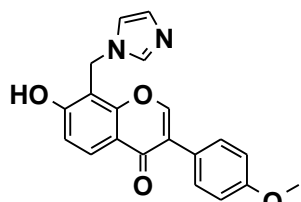
7-Гідрокси-8-(1H-імідазол-1-ілметил)-3-(4-метоксифеніл)-4H-

хромен-4-он (2.35a). Вихід 68% (з **2.28a**) та 47% (з **2.29a**), $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$, т. пл.

223–224 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$):

8.45 (с, 1H), 7.99 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.73 (с, 1H), 7.52 (д,

$J = 8.7$ Гц, 2H), 7.17 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.07 (д, $J = 8.8$



Гц, 1H), 7.00 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.86 (с, 1H), 5.31 (с,

2H), 3.79 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.): 174.63, 160.79, 159.01,

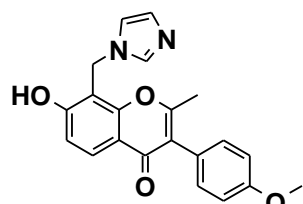
155.41, 153.00, 137.35, 130.02, 128.22, 127.05, 124.03, 123.13, 119.43, 116.54,

114.56, 113.63, 110.36, 55.12, 37.91. ІЧ (KBr): ν_{max} 3129, 2998, 1643, 1622,

1512, 1425, 1267, 1248, 1036 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 349.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(100).

7-Гідрокси-8-(1H-імідазол-1-ілметил)-2-метил-3-(4-метоксифеніл)-



4H-хромен-4-он (2.35b). Вихід 56%, $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, т. пл.

217–218 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$):

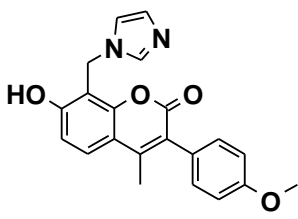
11.26 (уш. с, 1H), 7.88 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.74 (с, 1H),

7.20 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.16 (с, 1H), 7.03 (д, $J = 8.8$ Гц,

1H), 6.98 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.86 (с, 1H), 5.34 (с, 2H), 3.79 (с, 3H), 2.32 (с, 3H).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 175.01, 162.51, 160.41, 158.56, 154.97, 137.44, 131.65, 128.25, 126.85, 125.08, 121.70, 119.49, 115.54, 114.13, 113.50, 110.27, 55.08, 37.93, 19.14. ІЧ (KBr): ν_{max} 3106, 2956, 2832, 1629, 1609, 1511, 1439, 1398, 1293, 1244, 1070 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 363.0 $[\text{MH}]^+$, (100).

7-Гідрокси-8-(1*H*-імідазол-1-ілметил)-3-(4-хлорофеніл)-2*H*-хромен-

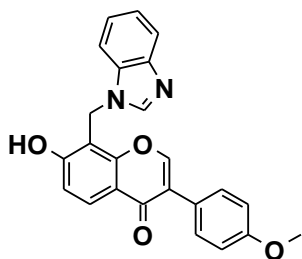


2-он (2.35c). Вихід 91%, $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$, т. пл. 268 – 270 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$): 8.22 (с, 1H), 7.75 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.68 (с, 1H), 7.61 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.51 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.13 (с, 1H), 6.95 (д, $J = 8.6$

Гц, 1H), 6.85 (с, 1H), 5.27 (с, 2H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 159.57, 159.51, 153.04, 141.57, 137.25, 133.75, 132.75, 130.02, 129.92, 128.24, 128.21, 120.91, 119.34, 112.97, 111.93, 109.82, 37.79. ІЧ (KBr): ν_{max} 3116, 1838, 1718, 1695, 1605, 1583, 1466, 1290, 1232, 1096 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 353.0 $[\text{MH}]^+$ (100), 355.0 $[\text{MH}]^+$ (25).

8-(1*H*-Бензімідазол-1-ілметил)-7-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-4*H*-

хромен-4-он (2.36a). Вихід 71%, $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, т. пл. 262—263 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400



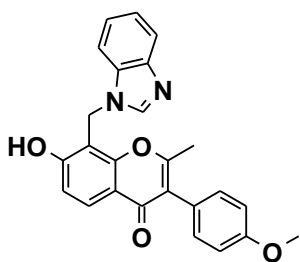
МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$): 11.53 (уш. с, 1H), 8.53 (с, 1H), 8.36 (с, 1H), 7.98 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.76 – 7.70 (м, 1H), 7.66 – 7.59 (м, 1H), 7.51 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.29 – 7.12 (м, 2H), 7.08 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.00 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 5.60 (с, 2H), 3.79 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц,

$\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 174.66, 160.68, 159.06, 155.71, 153.01, 144.83, 143.17, 133.71, 130.10, 127.18, 123.98, 123.30, 122.49, 121.57, 119.42, 116.73, 114.62, 113.67, 110.45, 109.63, 55.17, 36.63. ІЧ (KBr): ν_{max} 3074, 2991, 2834, 1647, 1621, 1509, 1435, 1296, 1245, 1176, 1033, 747 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

8-(1*H*-Бензімідазол-1-ілметил)-7-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-2-

метил-4*H*-хромен-4-он (2.36b). Вихід 72%, $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$, т. пл. 339–341 $^{\circ}\text{C}$.

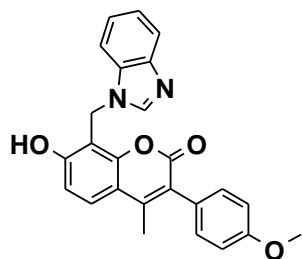
ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$): 11.46 (уш. с, 1H), 8.39 (с, 1H), 7.87



(д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.71 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.63 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.29 – 7.13 (м, 4H), 7.06 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.96 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 5.63 (с, 2H), 3.78 (с, 3H), 2.31 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 174.90, 162.28, 160.28, 158.56, 155.35, 144.78, 143.15, 133.65, 131.62, 126.86, 124.95, 122.35, 121.83, 121.47, 119.41, 115.71, 114.18, 113.47, 110.34, 109.33, 55.05, 36.64, 19.04. ІЧ (KBr): ν_{max} 2966, 2515, 1800, 1645, 1609, 1512, 1452, 1396, 1248, 1248, 1177, 1069, 815 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 413.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

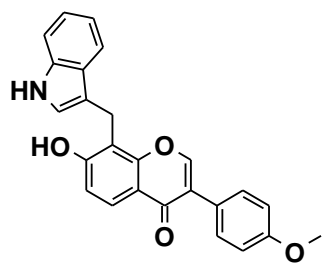
8-(1H-Бензімідазол-1-ілметил)-7-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-4-

метил-2H-хромен-2-он (2.36с). Вихід 35%, $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$,



т. пл. 283 – 285 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$): 11.18 (уш. с, 1H), 8.28 (с, 1H), 7.77 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.63 (м, 2H), 7.20 (м, 4H), 6.98 (м, 3H), 5.56 (с, 2H), 3.30 (с, 3H), 2.18 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 159.89, 158.72, 151.99, 148.34, 144.69, 143.12, 133.64, 131.57, 126.95, 126.63, 122.30, 122.01, 121.44, 119.35, 113.50, 112.67, 112.44, 110.40, 109.10, 55.10, 36.60, 16.50. ІЧ (KBr): ν_{max} 3057, 2920, 2519, 1703, 1611, 1575, 1513, 1462, 1340, 1290, 1241, 1080, 751 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 413.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

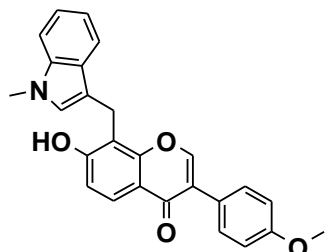
7-Гідрокси-8-(1H-індол-3-ілметил)-3-(4-метоксифеніл)-4H-хромен-4-он (2.37). Вихід 63%, $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, т. пл. 177 – 179 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц,



$\text{DMSO-}d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$): 10.79 (уш. с, 1H), 10.75 (br. с, 1H), 8.46 (с, 1H), 7.88 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.51 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.31 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.09 – 6.90 (м, 6H), 4.19 (с, 2H), 3.78 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 174.97, 159.67, 158.89, 155.46, 153.17, 136.05, 130.01, 126.99, 124.30, 124.27, 122.97, 122.77, 120.79, 118.59, 118.22, 116.81, 115.03, 114.34, 113.57, 112.62, 111.26, 55.12, 18.21. ІЧ

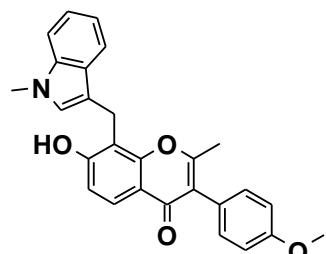
(KBr): ν_{\max} 3311, 3070, 2909, 1627, 1595, 1512, 1432, 1270, 1251, 1175, 1011, 829 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 398.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-[(1-метил-1*H*-індол-3-іл)метил]-3-(4-метоксифеніл)-4*H*-хромен-4-он (2.38a). Вихід 88%, $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, т. пл. 228 – 230 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H



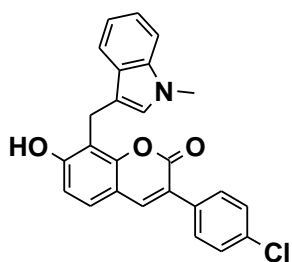
(400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$): 10.79 (уш. с, 1H), 8.44 (с, 1H), 7.88 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.73 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.51 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.34 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.15 – 7.09 (м, 1H), 7.07 – 6.93 (м, 5H), 4.18 (с, 2H), 3.78 (с, 3H), 3.67 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 174.98, 159.70, 158.90, 155.44, 153.21, 136.44, 130.00, 127.31, 124.34, 124.30, 122.75, 120.95, 118.80, 118.33, 116.82, 114.82, 114.36, 113.59, 111.93, 109.42, 55.12, 32.17, 18.06. ІЧ (KBr): ν_{\max} 3293, 2930, 1627, 1593, 1511, 1430, 1290, 1252, 1174, 1017 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 412.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

7-Гідрокси-2-метил-3-(4-метоксифеніл)-8-[(1-метил-1*H*-індол-3-іл)метил]-4*H*-хромен-4-он (2.38b). Вихід 54%, $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, т. пл. 255 – 257



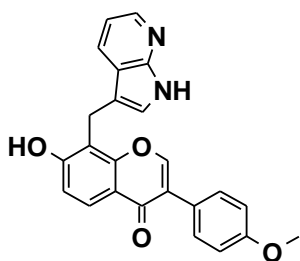
$^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$): 10.77 (уш. с, 1H), 7.80 – 7.72 (м, 2H), 7.34 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.20 – 7.14 (м, 2H), 7.14 – 7.06 (м, 2H), 7.04 – 6.92 (м, 4H), 4.18 (с, 2H), 3.78 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 2.29 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 175.32, 162.29, 159.33, 158.46, 154.97, 136.32, 131.66, 127.52, 127.35, 125.33, 124.05, 121.37, 120.90, 118.85, 118.24, 115.74, 114.89, 113.95, 113.42, 112.12, 109.44, 55.05, 32.19, 19.21, 17.93. ІЧ (KBr): ν_{\max} 3258, 2948, 1629, 1612, 1584, 1511, 1432, 1408, 1290, 1244, 1177, 1049, 1027 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 426.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-[(1-метил-1*H*-індол-3-іл)метил]-3-(4-хлорофеніл)-2*H*-хромен-2-он (2.38c). Вихід 79%, $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$, т. пл. 243 – 245 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 10.71 (уш. с, 1H), 8.16 (с, 1H), 7.86 – 7.68 (м, 3H), 7.56 – 7.40 (м, 3H), 7.32 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.16 – 7.07 (м, 1H), 7.07 –



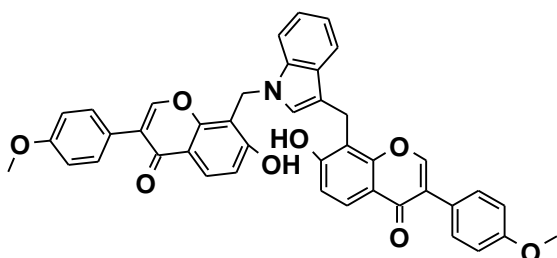
6.87 (м, 3H), 4.14 (с, 2H), 3.66 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 160.01, 159.04, 152.82, 141.86, 136.41, 133.93, 132.61, 129.97, 128.17, 127.39, 127.35, 127.32, 120.96, 120.32, 118.92, 118.30, 114.40, 112.85, 112.05, 111.92, 109.40, 32.18, 17.91. ІЧ (KBr): ν_{max} 3325, 2911, 1687, 1604, 1578, 1500, 1285, 1092, 830, 744 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 416.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (28).

7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-8-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-4H-хромен-4-он (2.39). Вихід 70%, $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, т. пл. 264 – 265 °С.



ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$): 11.33 (уш. с, 1H), 10.86 (уш. с, 1H), 8.47 (с, 1H), 8.19 – 8.15 (м, 1H), 8.10 – 8.04 (м, 1H), 7.88 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.51 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.17 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.08 – 7.00 (м, 2H), 6.98 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.18 (с, 2H), 3.78 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 174.94, 159.61, 158.91, 155.37, 153.19, 148.38, 142.32, 130.02, 126.71, 124.45, 124.28, 123.43, 122.82, 119.19, 116.82, 114.89, 114.61, 114.34, 113.58, 111.56, 55.12, 18.24. ІЧ (KBr): ν_{max} 3158, 3088, 2910, 1630, 1591, 1513, 1442, 1293, 1272, 1248, 798 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 399.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

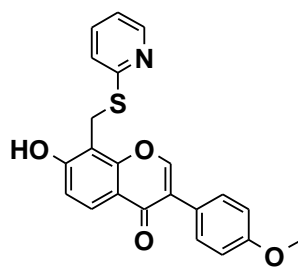
8,8'-[1H-Індоло-1,3-ділди(метилен)]біс[7-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-4H-хромен-4-он] (2.40). Вихід 25%, $\text{C}_{42}\text{H}_{31}\text{NO}_8$, т. пл. 195 –



197 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$): 10.95 (уш. с, 1H), 10.91 (уш. с, 1H), 10.04 (с, 1H), 8.42 (с, 1H), 8.38 (с, 1H), 7.95 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.86 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.55 – 7.47 (м, 5H), 7.18 (дт, $J = 8.1, 0.9$ Гц, 1H), 7.09 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.07 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.01 – 6.93 (м, 4H), 6.92 – 6.83 (м, 1H), 6.85 – 6.76 (м, 1H), 4.55 (с, 2H), 4.36 (с, 2H), 3.78 (с, 3H), 3.77 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 175.08, 174.97, 160.29, 159.62, 158.90, 155.79, 155.77, 153.24, 152.88, 135.20, 133.74, 130.04,

129.95, 127.89, 124.97, 124.29, 124.22, 124.18, 122.88, 122.71, 119.85, 118.08, 116.93, 116.86, 115.27, 114.44, 114.36, 113.60, 113.54, 112.57, 110.79, 108.34, 55.11, 19.71, 17.78. ІЧ (KBr): ν_{\max} 3416, 3070, 2929, 2834, 1624, 1511, 1437, 1247, 1176, 1025, 829 cm^{-1} .

7-Гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-8-[(піридин-2-ілтіо)метил]-4H-



хромен-4-он (2.41a). Вихід 62%, $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$, т. пл.

200–201 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$):

11.27 (уш.с, 1H), 8.51 (дт, $J = 4.6, 1.6$ Гц, 1H), 8.42 (с,

1H), 7.95 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.68 (тд, $J = 7.8, 1.9$ Гц, 1H),

7.51 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.37 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.17

(д.д.д, $J = 7.5, 5.0, 1.0$ Гц, 1H), 7.04 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 6.98 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H),

4.59 (с, 2H), 3.78 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.): 174.75,

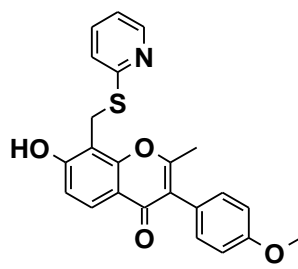
160.59, 159.01, 158.71, 155.43, 153.16, 149.38, 136.86, 130.13, 125.98, 124.08,

123.11, 121.74, 119.97, 116.78, 114.57, 113.64, 110.45, 55.17, 22.51. ІЧ (KBr):

ν_{\max} 3073, 2960, 2828, 1644, 1585, 1510, 1417, 1264, 1241, 1175, 832, 766 cm^{-1} .

Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 392.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

7-Гідрокси-2-метил-3-(4-метоксифеніл)-8-[(піридин-2-ілтіо)метил]-



4H-хромен-4-он (2.41b). Вихід 66%, $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$, т. пл.

210–212 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$):

11.18 (уш. с, 1H), 8.55 – 8.48 (м, 1H), 7.82 (д, $J = 8.8$ Гц,

1H), 7.71 – 7.62 (м, 1H), 7.37 (дт, $J = 8.1, 1.0$ Гц, 1H),

7.23 – 7.13 (м, 3H), 7.02 – 6.91 (м, 3H), 4.65 (с, 2H), 3.78

(с, 3H), 2.15 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.): 175.10, 162.28,

160.20, 158.53, 154.85, 149.27, 136.82, 131.65, 125.60, 125.13, 121.89, 121.62,

119.97, 115.71, 114.10, 113.47, 111.03, 55.07, 22.02, 19.05. ІЧ (KBr): ν_{\max} 3233,

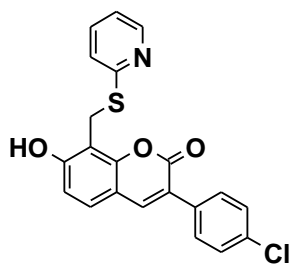
3006, 2958, 1632, 1613, 1581, 1511, 1414, 1291, 1246, 1173, 1026, 762 cm^{-1} .

Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 406.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

7-Гідрокси-8-[(піридин-2-ілтіо)метил]-3-(4-хлорофеніл)-2H-хромен-

2-он (2.41c). Вихід 65%, $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}$, т. пл. 219 – 221 °С. ЯМР ^1H (400 МГц,

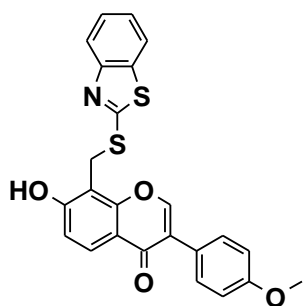
$\text{DMSO}-d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$): 10.98 (уш. с, 1H), 8.49 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H), 8.16 (с, 1H),



7.74 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.71 – 7.61 (м, 1H), 7.55 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.48 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.37 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.22 – 7.08 (м, 1H), 6.93 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.56 (с, 2H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 159.25, 159.20, 158.53, 152.68, 148.87, 141.15, 136.39, 133.52, 132.49, 129.63, 128.41, 127.83, 121.50, 120.52, 119.53, 112.89, 111.78, 110.26, 22.24. ІЧ (KBr): ν_{max} 3039, 2562, 1727, 1601, 1493, 1411, 1276, 1225, 1088, 753 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 396.0 $[\text{MH}]^+$ (100), 398.0 $[\text{M+H}]^+$ (125).

8-[(1,3-Бензотіазол-2-ілтіо)метил]-7-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-

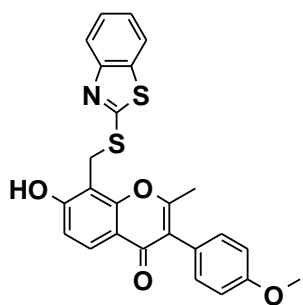
4H-хромен-4-он (2.42a). Вихід 62%, $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$, т. пл.



159–160 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$): 11.37 (уш. с, 1H), 8.43 (с, 1H), 8.04 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.99 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.93 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.55 – 7.46 (м, 3H), 7.43 – 7.36 (м, 1H), 7.07 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 6.99 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.83 (с, 2H), 3.78 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 174.69, 166.24, 160.81, 159.04, 155.39, 153.14, 152.71, 134.87, 130.14, 126.68, 126.50, 124.67, 124.01, 123.22, 121.95, 121.31, 116.74, 114.43, 113.66, 108.97, 55.18, 26.04. ІЧ (KBr): ν_{max} 3062, 2955, 2828, 1636, 1584, 1510, 1424, 1265, 1246, 1177, 1011, 764 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 448.2 $[\text{M+H}]^+$ (100).

8-[(1,3-Бензотіазол-2-ілтіо)метил]-7-гідрокси-2-метил-3-(4-

метоксифеніл)-4H-хромен-4-он (2.42b). Вихід 40%,

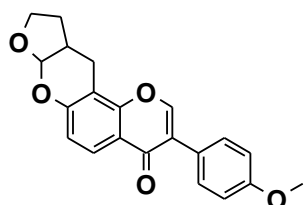


$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_2$, т. пл. 169–171 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.ч., $J/\text{Гц}$): 11.21 (уш. с, 1H), 8.05 – 7.99 (м, 1H), 7.93 – 7.77 (м, 2H), 7.52 – 7.45 (м, 1H), 7.41 – 7.35 (м, 1H), 7.16 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.02 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 6.96 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.86 (с, 2H), 3.78 (с, 3H), 2.15 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 174.98, 166.16, 162.25, 160.37, 158.54, 154.76, 152.64, 134.97, 131.60, 126.42, 126.27, 125.03, 124.61, 121.82, 121.66, 121.22, 115.63, 113.93, 113.46, 109.42, 55.05, 25.99, 19.01. ІЧ (KBr):

ν_{\max} 2957, 2828, 1633, 1581, 1510, 1424, 1393, 1267, 1247, 1176, 1026, 760 cm^{-1} .

Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 462.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

Методика одержання 3-(4-метоксифеніл)-9,10,10а,11-тетрагідро-4Н,7аН-фууро[2,3-*b*]пірано[2,3-*f*]хромен-4-ону (2.44). До розчину 0.62 г (2 ммоль) **2.28а** в 10 мл ДМФА додають 2 мл (26 ммоль, 13 екв.) 2,3-дигідрофурану. Реакційну суміш кип'яють 28 год. Розчинник та надлишок 2,3-дигідрофурану випаровують в вакуумі, а залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії з використанням елюенту 1:50 метанол – дихлорометан. Вихід 70 %, $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5$, т. пл. 201 – 202 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$):

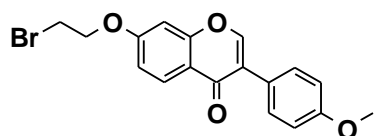


1.69 – 1.82 (1H, м, СН-10 α), 2.10 – 2.20 (1H, м, СН-10 β), 2.75 – 2.86 (1H, м, СН-10а), 3.09 (1H, дд, $^2J = 17.5$ Гц, $^3J = 6.2$ Гц, СН-11 α), 3.19 (1H, дд, $^2J = 17.5$ Гц, $^3J = 2.0$ Гц, СН-11 β), 3.85 (3H, с, ОМе-4'), 4.01 – 4.10 (1H, м, СН-9 α), 4.16 – 4.24 (1H, м, СН-9 β),

5.68 (1H, д, $^3J = 4.2$ Гц, СН-7а), 6.94 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, Н-6), 6.96 – 7.00 (2H, м, Н-3', Н-5'), 7.48 – 7.54 (2H, м, Н-2', Н-6'), 7.96 (1H, с, Н-2), 8.10 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, Н-5). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 19.46, 27.72, 36.27, 55.34, 68.45, 100.86, 107.02, 113.95, 115.55, 118.49, 124.19, 124.79, 125.49, 130.11, 151.74, 155.39, 157.14, 159.57, 175.95. ІЧ (KBr): ν_{\max} 2903, 2844, 1643, 1610, 1510, 1435, 1295, 1242, 1205, 1052 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 351.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

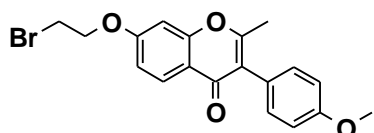
Загальна методика синтезу 7-(2-бромоетокси)ізофлавонів 3.1а-н. До розчину 10 ммоль 7-гідроксиізофлавонону **2.1а-d,f,g,j,k** в 20 мл ДМФА додають 25 ммоль K_2CO_3 й 50 ммоль диброметану. Реакційну суміш перемішують при 75 – 80 °С на протязі 2 – 5 год (кінець реакції визначають методом ТШХ), після чого неорганічний осад відфільтровують, ДМФА упарюють у вакуумі. Залишок кристалізують з суміші пропанол-2 – ДМФА.

7-(2-Бромоетокси)-3-(4-метоксифеніл)-4Н-хромен-4-он (3.01а). Вихід 58 %, $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$, т. пл. 178 – 180 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ ,



м.ч., $J/\text{Гц}$): 3.79 (3H, с, OMe-4'), 3.84 – 3.91 (2H, м, CH₂Br), 4.47 – 4.54 (2H, м, CH₂O-7), 7.0 (2H, д, $^3J = 9.0$, H-3', H-5'), 7.12 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.5$, H-6), 7.21 (1H, д, $^4J = 2.5$, H-8), 7.53 (2H, д, $^3J = 9.0$, H-2', H-6'), 8.05 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5), 8.43 (1H, с, H-2).

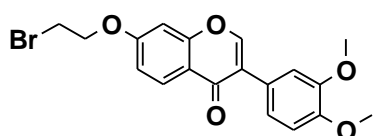
7-(2-Бромоетокси)-2-метил-3-(4-метоксифеніл)-4H-хромен-4-он



(**3.01b**). Вихід 64 %, C₁₉H₁₇BrO₄, т. пл. 165 – 167 °С.

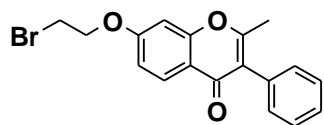
Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.30 (3H, с, CH₃-2), 3.64 – 3.74 (2H, м, CH₂Br), 3.84 (3H, с, OMe-4'), 4.33 – 4.43 (2H, м, CH₂O-7), 6.84 (1H, д, $^4J = 2.3$, H-8), 6.92 – 7.0 (3H, м, H-6, H-3', H-5'), 7.20 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-2', H-6'), 8.14 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-5).

7-(2-Бромоетокси)-3-(3,4-диметоксифеніл)-4H-хромен-4-он (3.01c).



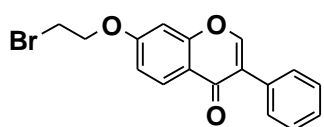
Вихід 60%, C₁₉H₁₇BrO₅, т. пл. 165 – 167 °С. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., $J/\text{Гц}$): 3.80 (6H, с, OCH₃-3' и OCH₃-4'), 3.84 – 3.91 (2H, м, CH₂Br), 4.47 – 4.54 (2H, м, CH₂O-7), 7.00 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-5'), 7.07–7.27 (4H, м, H-6, H-8, H-2', H-6'), 8.05 (1H, д, $^3J = 9.0$, H-5), 8.43 (1H, с, H-2).

7-(2-Бромоетокси)-2-метил-3-феніл-4H-хромен-4-он (3.01d).



Вихід 57 %, C₁₈H₁₅BrO₃, т. пл. 134– 136 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.26 (3H, с, CH₃-2), 3.82 – 3.90 (2H, м, CH₂Br), 4.45 – 4.54 (2H, м, CH₂O-7), 7.08 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.5$, H-6), 7.17 (1H, д, $^4J = 2.5$, H-8), 7.25 – 7.48 (5H, м, Ph-3), 7.96 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5).

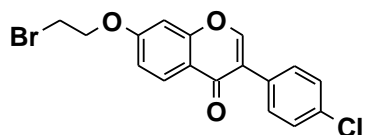
7-(2-Бромоетокси)-3-феніл-4H-хромен-4-он (3.01e).



Вихід 61 %, C₁₇H₁₃BrO₃, т. пл. 202 – 204 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., $J/\text{Гц}$): 3.84 – 3.91 (2H, м, CH₂Br), 4.46 – 4.55 (2H, м, CH₂O-7), 7.13 (1H, дд, $^3J =$

8.9, $^4J = 2.5$, H-6), 7.23 (1H, д, $^4J = 2.5$, H-8), 7.35 – 7.63 (5H, м, Ph-3), 8.06 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5), 8.48 (1H, с, H-2).

7-(2-Бромоетокси)-3-(4-хлорофеніл)-4H-хромен-4-он (3.1f). Вихід 63



%, $C_{17}H_{12}BrClO_3$, т. пл. 180 – 182 °С. ЯМР 1H (300

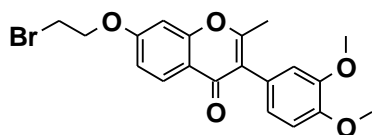
МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 3.84 – 3.92 (2H, м,

CH_2Br), 4.46 – 4.55 (2H, м, CH_2O-7), 7.13 (1H, дд, $^3J =$

8.9, $^4J = 2.5$, H-6), 7.23 (1H, д, $^4J = 2.5$, H-8), 7.50 (2H,

д, $^3J = 8.7$, H-3', H-5'), 7.64 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-2', H-6'), 8.05 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5), 8.53 (1H, с, H-2).

7-(2-Бромоетокси)-3-(3,4-диметоксифеніл)-2-метил-4H-хромен-4-он



(3.01g) Вихід 54 %, $C_{20}H_{19}BrO_5$, т.пл. 170 – 172 °С.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$):

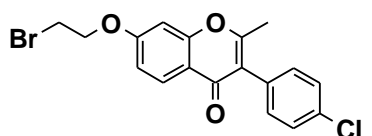
2.28 (3H, с, Me-2), 3.74, 3.80 (3H, 3H, 2с, OMe-3' и

OMe-4'), 3.84 – 3.90 (2H, м, CH_2Br), 4.47 – 4.53 (2H, м, CH_2O-7), 6.80 (1H, дд,

$J = 8.2$, 2.0, H-6'), 6.87 (1H, д, $J = 2.0$, H-2'), 7.00 (1H, д, $J = 8.2$, H-5'), 7.07

(1H, дд, $J = 8.9$, 2.4, H-6), 7.18 (1H, д, $J = 2.4$, H-8), 7.95 (1H, д, $J = 8.9$, H-5).

7-(2-Бромоетокси)-2-метил-3-(4-хлорфеніл)-4H-хромен-4-он (3.01h).



Вихід 63 %, $C_{18}H_{14}BrClO_3$, т. пл. 164 – 165 °С. Спектр

ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2.27 (3H,

с, CH_3-2), 3.84–3.89 (2H, м, OCH_2CH_2Br), 4.46–4.53

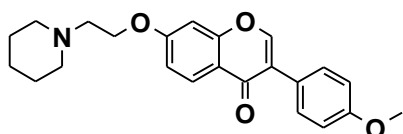
(2H, м, OCH_2CH_2Br), 7.09 (1H, дд, $^3J = 8.8$ Гц, $^4J = 2.0$ Гц, H-6), 7.20 (1H, д, $^4J =$

2.0, H-8), 7.33 (2H, д, $^3J = 8.3$ Гц, H-3' и H-5'), 7.50 (2H, д, $^3J = 8.3$ Гц, H-2' и

H-6'), 7.96 (1H, д, $^3J = 8.8$ Гц, H-5).

Загальна методика синтезу 7-(β -(*N,N*-діалкіламіно)етокси похідних ізофлавонів 3.2a-t, 3.3a-h. До розчину 2 ммоль відповідного 7-(2-бромоетокси)ізофлавоноу **3.1a-h** в 30 мл етанолу додають 2.4 ммоль вторинного аміну й 3 ммоль *i*-Pr₂EtN. Реакційну суміш кип'яють 3 – 8 год (кінець реакції визначають методом ТШХ), охолоджують, розбавляють водою. Осад відфільтровують й кристалізують з суміші етанол-вода.

3-(4-Метоксифеніл)-7-(2-піперидин-1-ілетокси)-4H-хромен-4-он

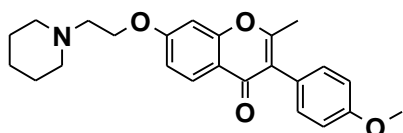


(3.02a). Вихід 70 %, $C_{23}H_{25}NO_4$, т.пл. 122 – 124 °С.

Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.31–1.59, 2.38–2.48 (6H, м, 4H, м, протони

піперидину), 2.63–2.78 (2H, м, NCH_2CH_2O-7), 3.79 (3H, с, OCH_3-4'), 4.18–4.26 (2H, м, NCH_2CH_2O-7), 6.99 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-3', H-5'), 7.07 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.3$, H-6), 7.17 (1H, д, $^4J = 2.3$, H-8), 7.53 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-2', H-6'), 8.02 (1H, д, $^3J = 9.0$, H-5), 8.40 (1H, с, H-2).

2-Метил-3-(4-метоксифеніл)-7-(2-піперидин-1-ілетокси)-4H-хромен-4-он (3.02b).

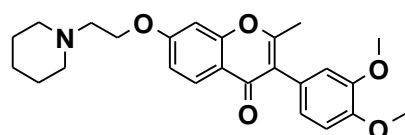


4-он (3.02b). Вихід 67 %, $C_{24}H_{27}NO_4$, т. пл. 113 –

115 °С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.32–1.56, 2.39–2.48 (6H, м, 4H, м,

протони піперидину), 2.26 (3H, с, CH_3-2), 2.65–2.72 (2H, м, NCH_2CH_2O-7), 3.80 (3H, с, OCH_3-4'), 4.17–4.24 (2H, м, NCH_2CH_2O-7), 6.98 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-3', H-5'), 7.03 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.3$, H-6), 7.13 (1H, д, $^4J = 2.3$, H-8), 7.20 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-2', H-6'), 7.92 (1H, д, $^3J = 9.0$, H-5).

3-(3,4-Диметоксифеніл)-2-метил-7-(2-піперидин-1-ілетокси)-4H-

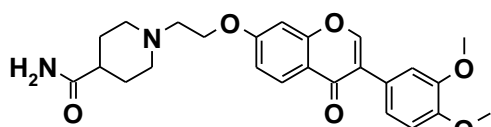


хромен-4-он гідрохлорид (3.02c). Вихід 65 %, $C_{25}H_{29}NO_5 \cdot HCl$, т. пл. 212 – 214 °С. Спектр ЯМР

1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.82 (6H, м, CH_2-3'' , CH_2-4'' , CH_2-5''), 2.29 (3H, с, Me-2), 2.89–3.17 (2H, м, OCH_2CH_2N),

3.53 (4H, м, CH_2-2'' , CH_2-6''), 3.75, 3.80 (3H, 3H, 2с, OMe-3' и OMe-4'), 4.61 (2H, т, $J = 5.0$, OCH_2CH_2N), 6.81 (1H, дд, $J = 8.2$, 2.0, H-6'), 6.87 (1H, д, $J = 2.0$, H-2'), 7.01 (1H, д, $J = 8.2$, H-5'), 7.11 (1H, дд, $J = 8.9$, 2.4, H-6), 7.24 (1H, д, $J = 2.4$, H-8), 7.98 (1H, д, $J = 8.9$, H-5), 10.83 (1H, с, NH^+).

1-(2-([3-(3,4-Диметоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-7-



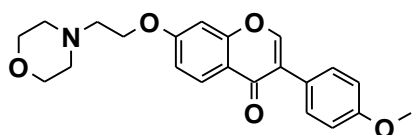
іл]окси}етил)піперидин-4-карбоксамід

(3.02d). Вихід 65 %, $C_{25}H_{28}N_2O_6$, т. пл. 207 – 209 °С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-$

d_6 , δ , м.ч., $J/\Gamma\text{ц}$): 1.45–1.73, 1.92–2.14, 2.89–3.06 (5H, м, 2H, м, 2H, м, протони пиперидина), 2.66–2.79 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -7), 3.79 (6H, с, OCH_3 -3', OCH_3 -4'), 4.19–4.27 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -7), 6.68–7.27 (7H, м, CONH_2 , H-6, H-8, H-2', H-5', H-6'), 8.02 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5), 8.50 (1H, с, H-2).

3-(4-Метоксифеніл)-7-(2-морфолін-4-ілетокси)-4H-хромен-4-он

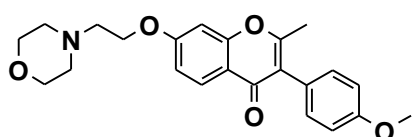
(3.02e). Вихід 74 %, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$, т. пл. 156 – 158 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц,



DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\Gamma\text{ц}$): 2.45–2.53, 3.55–3.62 (4H, м, 4H, м, протони морфоліну), 2.70–2.78 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -7), 3.79 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.21–4.29

(2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -7), 6.99 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-3', H-5'), 7.08 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.3$, H-6), 7.17 (1H, д, $^4J = 2.3$, H-8), 7.53 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-2', H-6'), 8.03 (1H, д, $^3J = 9.0$, H-5), 8.40 (1H, с, H-2).

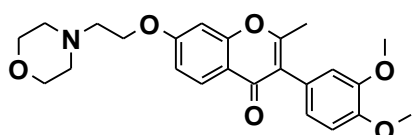
2-Метил-3-(4-метоксифеніл)-7-(2-морфолін-4-ілетокси)-4H-хромен-4-он (5.02f).



Вихід 67 %, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$, т. пл. 112 – 114 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\Gamma\text{ц}$): 2.29 (3H, с, CH_3 -2), 2.44–2.56, 3.56–

3.65 (4H, м, 4H, м, протони морфоліну), 2.72–2.80 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -7), 3.82 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.16–4.24 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -7), 6.93 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-3', H-5'), 6.93 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.3$, H-6), 6.99 (1H, д, $^4J = 2.3$, H-8), 7.14 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-2', H-6'), 7.92 (1H, д, $^3J = 9.0$, H-5).

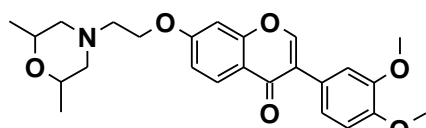
3-(3,4-Диметоксифеніл)-2-метил-7-(2-морфолін-4-ілетокси)-4H-



хромен-4-он гідрохлорид (3.02g). Вихід 68 %, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6 \cdot \text{HCl}$, т. пл. 108 – 109 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\Gamma\text{ц}$): 2.28 (3H,

с, Me-2), 2.77 (2H, т, $J = 5.6$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.00–3.13 (4H, м, CH_2 -3'', CH_2 -5''), 3.69–3.86 (10H, м+2с, OMe-3', OMe-4', CH_2 -2'', CH_2 -6''), 4.26 (2H, т, $J = 5.6$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 6.80 (1H, дд, $J = 8.2$, 1.9, H-6'), 6.87 (1H, д, $J = 1.9$, H-2'), 7.00 (1H, д, $J = 8.2$, H-5'), 7.05 (1H, дд, $J = 8.9$, 2.4, H-6), 7.16 (1H, д, $J = 2.4$, H-8), 7.93 (1H, д, $J = 8.9$, H-5).

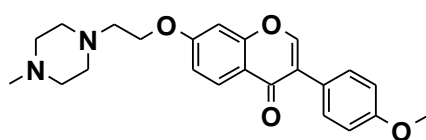
7-[2-(2,6-Диметилморфолін-4-іл)етокси]-3-(3,4-диметоксифеніл)-4H-



хромен-4-он (3.02h). Вихід 73 %, $C_{25}H_{29}NO_6$, т. пл. 107 – 109 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.01–1.15, 1.68–1.80, 2.80–2.89,

3.50–3.64 (6H, 2H, 2H, 2H, 4 м, протони морфолінового фрагменту), 2.68–2.76 (2H, м, NCH_2CH_2O-7), 3.80 (6H, с, O OCH_3-3' , OCH_3-4'), 4.21–4.29 (2H, м, NCH_2CH_2O-7), 6.96–7.24 (5H, м, H-6, H-8, H-2', H-5', H-6'), 8.03 (1H, д, $^3J = 9.0$, H-5), 8.46 (1H, с, H-2).

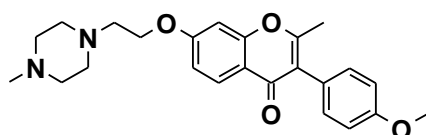
7-[2-(4-Метилпіперазин-1-іл)етокси]-3-(4-метоксифеніл)-4H-хромен-



4-он (3.02i). Вихід 74 %, $C_{23}H_{26}N_2O_4$, т. пл. 166 – 168 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2.15 (3H, с, NMe), 2.28 – 2.34, 2.46 – 2.53

(4H, 4H, 2м, піперазиновий цикл), 2.73 (2H, т, $J = 5.7$, OCH_2CH_2N), 3.79 (3H, с, OMe-4'), 4.22 (2H, т, $J = 5.7$, OCH_2CH_2N), 6.99 (2H, д, $J = 8.8$, H-3', H-5'), 7.07 (1H, дд, $J = 8.9, 2.4$, H-6), 7.14 (1H, д, $J = 2.4$, H-8), 7.53 (2H, д, $J = 8.8$, H-2', H-6'), 8.02 (1H, д, $J = 8.9$, H-5), 8.38 (1H, с, H-2).

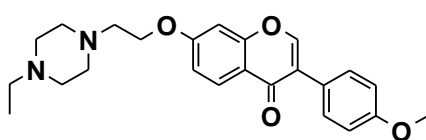
2-Метил-7-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-3-(4-метоксифеніл)-



4H-хромен-4-он (3.02j). Вихід 77 %, $C_{24}H_{28}N_2O_4$, т. пл. 143 – 144 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2.15 (3H, с, NMe), 2.26 (3H, с, Me-2), 2.28 – 2.38, 2.48 – 2.58 (4H, 4H, 2м, піперазиновий

цикл), 2.73 (2H, т, $J = 5.7$, OCH_2CH_2N), 3.80 (3H, с, OMe-4'), 4.22 (2H, т, $J = 5.7$, OCH_2CH_2N), 6.98 (2H, д, $J = 8.7$, H-3', H-5'), 7.02 (1H, дд, $J = 8.9, 2.3$, H-6), 7.12 (1H, д, $J = 2.3$, H-8), 7.20 (2H, д, $J = 8.7$, H-2', H-6'), 7.92 (1H, д, $J = 8.9$, H-5).

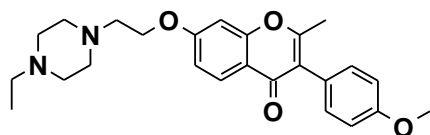
3-(4-Метоксифеніл)-7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-4H-хромен-



4-он (3.02k). Вихід 69 %, $C_{24}H_{28}N_2O_4$, т. пл. 138 – 140 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 0.98 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3), 2.29 (2H,

к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3), 2.33 – 2.42, 2.45 – 2.53 (4H, 4H, 2м, піперазиновий цикл), 2.73 (2H, т, $J = 5.7$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.79 (3H, с, OMe-4'), 4.22 (2H, т, $J = 5.7$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7.00 (2H, д, $J = 8.8$, H-3', H-5'), 7.08 (1H, дд, $J = 8.9$, 2.3, H-6), 7.17 (1H, д, $J = 2.3$, H-8), 7.53 (2H, д, $J = 8.8$, H-2', H-6'), 8.02 (1H, д, $J = 8.9$, H-5), 8.41 (1H, с, H-2).

2-Метил-3-(4-метоксифеніл)-7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-4H-



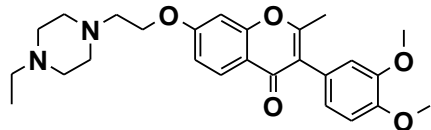
хромен-4-он (3.02l). Вихід 70 %, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$, т.

пл. 102 – 104 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 ,

δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 0.98 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3),

2.26 (3H, с, Me-2), 2.29 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3), 2.33–2.56 (8H, м, піперазиновий цикл), 2.72 (2H, т, $J = 5.7$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.80 (3H, с, OMe-4'), 4.22 (2H, т, $J = 5.7$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 6.99 (2H, д, H-3', H-5'), 7.03 (1, дд, $J = 8.9$, 2.4, H-6), 7.14 (1H, д, $J = 2.4$, H-8), 7.20 (2H, д, H-2', H-6'), 7.92 (1H, д, $J = 8.9$, H-5).

3-(3,4-Диметоксифеніл)-2-метил-7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-



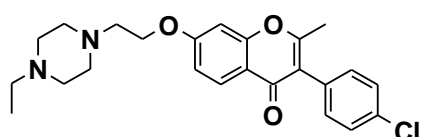
4H-хромен-4-он дигідрохлорид (3.02m). Вихід

71 %, $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl}$, т. пл. 199 – 200 °С. ЯМР

^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.29 (3H,

т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3), 2.30 (3H, с, Me-2), 3.12–3.32 (2H, м, NCH_2CH_3), 3.41–3.93 (16H, 2м+2с, OMe-3' , OMe-4' , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ і піперазиновий цикл), 4.67–4.51 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 6.81 (1H, дд, $J = 8.2$, 2.0, H-6'), 6.87 (1H, д, $J = 2.0$, H-2'), 7.01 (1H, д, $J = 8.2$, H-5'), 7.14 (1H, дд, $J = 8.9$, 2.4, H-6), 7.25 (1H, д, $J = 2.4$, H-8), 7.98 (1H, д, $J = 8.9$, H-5)

2-Метил-7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-3-(4-хлорфеніл)-4H-



хромен-4-он (3.02n). Вихід 57 %, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3$,

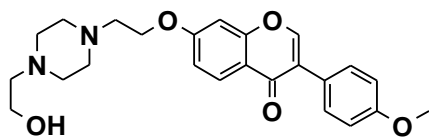
т. пл. 109 – 111 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 ,

δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 0.98 (3H, т, $^3J = 7.3$ Гц, N' -

CH_2CH_3), 2.27 (3H, с, CH_3 -2), 2.30 (2H, к, $^3J = 7.3$ Гц, N' - CH_2CH_3), 2.32–2.58 (8H, м, протони піперазину), 2.69–2.77 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.20–4.27 (2H, м,

OCH₂CH₂N), 7.05 (1H, дд, ³J = 8.8 Гц, ⁴J = 2.0 Гц, H-6), 7.16 (1H, д, ⁴J = 2.0, H-8), 7.32 (2H, д, ³J = 8.6 Гц, H-3' и H-5'), 7.49 (2H, д, ³J = 8.6 Гц, H-2' и H-6'), 7.93 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, H-5).

7-{2-[4-(2-Гідроксиетил)піперазин-1-іл]етокси}-3-(4-метоксифеніл)-



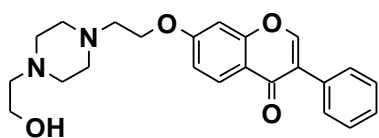
4Н-хромен-4-он (3.2o). Вихід 57 %, C₂₄H₂₈N₂O₅,

т. пл. 146 – 148 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆,

δ, м.ч., J/Гц): 2.29 – 2.49 (10H, м), 2.71 (2H, т,

J=5.6 Гц), 3.43 – 3.54 (2H, м), 3.79 (3H, с), 4.21 (2H, т, J=5.7 Гц), 4.31 – 4.41 (1H, м), 6.99 (2H, д, J=8.9 Гц), 7.07 (1H, д,д, J=8.9, 2.4 Гц), 7.17 (1H, д, J=2.3 Гц), 7.52 (2H, д, J=8.8 Гц), 8.01 (1H, д, J=8.9 Гц), 8.41 (1H, с).

7-{2-[4-(2-Гідроксиетил)піперазин-1-іл]етокси}-3-феніл-4Н-хромен-



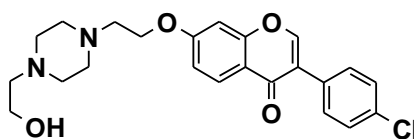
4-он (3.2p). Вихід 65 %, C₂₃H₂₆N₂O₄, т. пл. 144 –

146 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц):

2.30 – 2.59 (10H, м), 2.73 (2H, т, J=5.7 Гц), 3.44 –

3.55 (2H, м), 4.23 (2H, т, J=5.7 Гц), 4.30 – 4.44 (1H, м), 7.09 (1H, д,д, J=8.9, 2.4 Гц), 7.19 (1H, д, J=2.4 Гц), 7.33 – 7.48 (3H, м), 7.54 – 7.63 (2H, м), 8.03 (1H, д, J=8.9 Гц), 8.46 (1H, с).

7-{2-[4-(2-Гідроксиетил)піперазин-1-іл]етокси}-3-(4-хлорофеніл)-



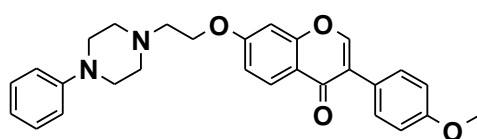
4Н-хромен-4-он (3.2q). Вихід 65 %, C₂₃H₂₆N₂O₄,

т. пл. 144 – 146 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆,

δ, м.ч., J/Гц): 2.29 – 2.51 (10H, м), 2.70 – 2.76

(2H, м), 3.45 – 3.54 (2H, м), 4.23 (2H, т, J=5.7 Гц), 4.34 – 4.46 (1H, м), 7.09 (1H, д,д, J=8.9, 2.4 Гц), 7.20 (1H, д, J=2.4 Гц), 7.50 (2H, д, J=8.5 Гц), 7.63 (2H, д, J=8.4 Гц), 8.02 (1H, д, J=8.9 Гц), 8.51 (1H, с).

3-(4-Метоксифеніл)-7-[2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етокси]-4Н-хромен-



4-он (3.02r). Вихід 69 %, C₂₈H₂₈N₂O₄, т.пл.

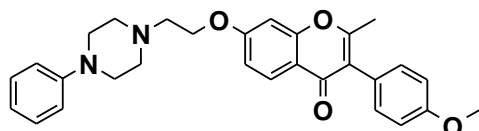
160 – 162 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆,

δ, м.ч., J/Гц): 2.60–2.70, 3.08–3.19 (4H, м,

4H, м, протони піперазину), 2.76–2.85 (2H, м, NCH₂CH₂O-7), 3.79 (3H, с,

OCH₃-4'), 4.23–4.33 (2H, м, NCH₂CH₂O-7), 6.73–6.96 (3H, м, H-2''', H-4''', H-6'''), 7.00 (2H, д, ³J = 8.7, H-3', H-5'), 7.10 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 2.0, H-6), 7.17–7.25 (3H, м, H-8, H-3''', H-5'''), 7.53 (2H, д, ³J = 8.7, H-2', H-6'), 8.04 (1H, д, ³J = 8.7, H-5), 8.42 (1H, с, H-2).

2-Метил-3-(4-метоксифеніл)-7-[2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етокси]-

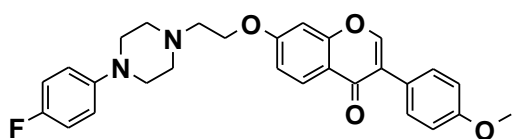


4H-хромен-4-он (3.02s). Вихід 78 %, C₂₉H₃₀N₂O₄, т.пл. 150 – 152 °С. ЯМР ¹H (300

МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 2.27 (3H, с,

CH₃-2), 2.61–2.90, 3.10–3.18 (4H, м, 4H, м, протони піперазину), 2.77–2.85 (2H, м, NCH₂CH₂O-7), 3.80 (3H, с, OCH₃-4'), 4.24–4.33 (2H, м, NCH₂CH₂O-7), 6.72–6.96 (3H, м, H-2''', H-4''', H-6'''), 6.99 (2H, д, ³J = 8.7, H-3', H-5'), 7.06 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 2.3, H-6), 7.15–7.26 (5H, м, H-8, H-2', H-6', H-3''', H-5'''), 7.93 (1H, д, ³J = 8.7, H-5).

3-(4-Метоксифеніл)-7-{2-[4-(4-флуорофеніл)піперазин-1-іл]етокси}-

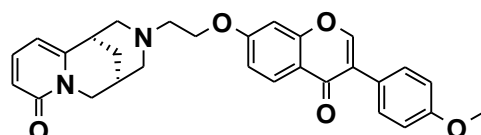


4H-хромен-4-он (3.02t). Вихід 70 %, C₂₈H₂₇FN₂O₄, т. пл. 170 – 172 °С. ЯМР ¹H

(300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 2.61–

2.70, 3.04–3.12 (4H, м, 4H, м, протони піперазину), 2.77–2.85 (2H, м, NCH₂CH₂O-7), 3.79 (3H, с, OCH₃-4'), 4.25–4.32 (2H, м, NCH₂CH₂O-7), 6.89–7.07 (6H, м, H-3', H-5', N'-C₆H₄-F-*p*), 7.10 (1H, дд, ³J = 8.7, ⁴J = 2.0, H-6), 7.20 (1H, д, ⁴J = 2.0, H-8), 7.53 (2H, д, ³J = 8.7, H-2', H-6'), 8.03 (1H, д, ³J = 8.7, H-5), 8.41 (1H, с, H-2).

(1R,5S)-3-(2-{{[3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-7-іл]окси}етил)-



1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-

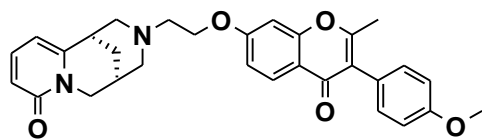
метанпіrido[1,2-α][1,5]діазоцин-8-он

(3.03a). Вихід 74 %, C₂₉H₂₈N₂O₅, т. пл. 85–86

°С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.65 – 1.85 (2H, м, CH₂-8), 2.33 – 2.49 (3H, м, H-9, H-11a, H-13a), 2.86 – 3.06 (3H, м, H-7, H-11b, H-13b), 3.64 – 3.84 (2H, м, CH₂-10), 6.06 (1H, дд, ³J = 7.0, ⁴J = 1.2, H-5),

6.18 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.29 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^3J = 9.0$, H-4); протони ізофлавонового фрагменту: 2.63 – 2.71 (2H, м, OCH₂-CH₂-7), 3.79 (3H, с, OCH₃-4'), 4.04 – 4.17 (2H, м, OCH₂-7), 6.93 – 7.04 (3H, м, H-6, H-3', H-5'), 7.08 (1H, д, $^4J = 2.5$, H-8), 7.53 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-2', H-6'), 7.99 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5), 8.40 (1H, с, H-2).

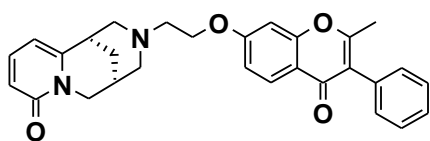
(1*R*,5*S*)-3-(2-[[2-метил-3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4*H*-хромен-7-іл]окси]етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-



a][1,5]діазоцин-8-он (3.03b). Вихід 76 %, C₃₀H₃₀N₂O₅, т. пл. 155–157 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): протони

цитизину: 1.65 – 1.85 (2H, м, CH₂-8), 2.34 – 2.49 (3H, м, H-9, H-11a, H-13a), 2.85 – 3.08 (3H, м, H-7, H-11b, H-13b), 3.65 – 3.89 (2H, м, CH₂-10), 6.05 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.19 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.29 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^3J = 9.0$, H-4); протони ізофлавонового фрагменту: 2.56 (3H, с, CH₃-2), 2.63 – 2.73 (2H, м, OCH₂-CH₂-7), 3.80 (3H, с, OCH₃-4'), 4.03 – 4.16 (2H, м, OCH₂-7), 6.91 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.4$, H-6), 6.98 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-3', H-5'), 7.04 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 7.20 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-2', H-6'), 7.88 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5).

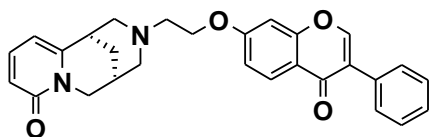
(1*R*,5*S*)-3-{2-[(2-метил-4-оксо-3-феніл-4*H*-хромен-7-іл)окси]етил}-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (3.03c).



Вихід 72 %, C₂₉H₂₈N₂O₄, т. пл. 86–88 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): протони

цитизину: 1.64 – 1.87 (2H, м, CH₂-8), 2.33 – 2.48 (3H, м, H-9, H-11a, H-13a), 2.84 – 3.07 (3H, м, H-7, H-11b, H-13b), 3.64 – 3.86 (2H, м, CH₂-10), 6.05 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.18 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 1.2$, H-3); протони ізофлавонового фрагменту: 2.45 (3H, с, CH₃-2), 2.64 – 2.72 (2H, м, OCH₂-CH₂-7), 4.03 – 4.16 (2H, м, OCH₂-7), 6.92 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 2.4$, H-6), 7.06 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 7.24 – 7.48 (6H, м, Ph-3 і H-4 цитизину), 7.89 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-5).

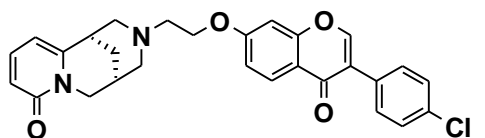
(1*R*,5*S*)-3-{2-[(4-Оксо-3-феніл-4*H*-хромен-7-іл)окси]етил}-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (3.03d). Вихід



71 %, $C_{28}H_{26}N_2O_4$, т. пл. 195–196 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): протони цитизину: 1.63 – 1.86 (2H, м, CH_2-8), 2.32 – 2.55

(3H, м, H-9, H-11a, H-13a), 2.83 – 3.08 (3H, м, H-7, H-11b, H-13b), 3.63 – 3.87 (2H, м, CH_2-10), 6.05 (1H, д, $^3J = 6.8$, H-5), 6.18 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-3), 7.28 (1H, дд, $^3J = 6.8$, $^3J = 8.9$, H-4); протони ізофлавонового фрагменту: 2.62 – 2.74 (2H, м, OCH_2-CH_2-7), 4.01 – 4.19 (2H, м, OCH_2-7), 6.96 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.5$, H-6), 7.07 (1H, д, $^4J = 2.5$, H-8), 7.34 – 7.64 (5H, м, Ph-3), 7.99 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5), 8.35 (1H, с, H-2).

(1*R*,5*S*)-3-(2-{[4-оксо-3-(4-хлорофеніл)-4*H*-хромен-7-іл]окси}етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (3.3e).

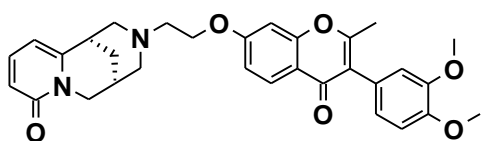


Вихід 69 %, $C_{28}H_{25}ClN_2O_4$, т. пл. 99–101 °С.

ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$):

протони цитизину: 1.64 – 1.87 (2H, м, CH_2-8), 2.30 – 2.48 (3H, м, H-9, H-11a, H-13a), 2.84 – 3.08 (3H, м, H-7, H-11b, H-13b), 3.63 – 3.85 (2H, м, CH_2-10), 6.05 (1H, дд, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.18 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.29 (1H, дд, $^3J = 6.8$, $^3J = 9.0$, H-4); протони ізофлавонового фрагменту: 2.61 – 2.72 (2H, м, OCH_2-CH_2-7), 4.05 – 4.18 (2H, м, OCH_2-7), 6.98 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.4$, H-6), 7.11 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 7.50 (2H, д, $^3J = 8.6$, H-3', H-5'), 7.63 (2H, д, $^3J = 8.6$, H-2', H-6'), 7.99 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5), 8.51 (1H, с, H-2).

(1*R*,5*S*)-3-(2-{[3-(3,4-Диметоксифеніл-2-метил)-4-оксо-4*H*-хромен-7-іл]окси}етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-



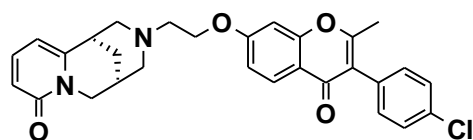
a][1,5]діазоцин-8-он (3.03f). Вихід 76 %, $C_{31}H_{32}N_2O_5$, т. пл. 193 – 194 °С. ЯМР 1H (300

МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): протони цитизину: 1.67 – 1.87 (2H, м, CH_2-8), 2.37 – 2.49 (3H, м, H-9, 11a, 13a), 2.85 –

3.06 (3H, м, Н-7, 11b, 13b), 3.68 – 3.86 (8H, м+2с, CH₂-10, CH₃O-3'', CH₃O-4''), 6.03 (1H, д, ³J = 6.5, Н-5), 6.17 (1H, д, ³J = 9.3, Н-3), 7.27 (1H, дд, ³J = 6.5, ³J = 9.3, Н-4); протони ізофлавонового фрагменту: 2.27 (3H, с, CH₃-2'), 2.62 – 2.73 (2H, м, CH₂-CH₂O-7'), 4.03 – 4.17 (2H, м, CH₂-CH₂O-7'), 6.76 – 7.05 (5H, 4м, Н-6', 8', 2'', 5'', 6''), 7.90 (1H, д, ³J = 8.9, Н-5').

(1S,5R)-3-(2-{{[2-Метил-3-(4-хлорофеніл)-4-оксо-4H-хромен-7-іл]окси}етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-

a][1,5]діазоцин-8-он (3.3g). Вихід 79 %, C₂₉H₂₇ClN₂O₄, т. пл. 181 – 182 °С.



ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц):

1.66 – 1.84 (2H, м), 2.32 – 2.48 (3H, м), 2.60 –

2.76 (2H, м), 2.85 – 3.07 (3H, м), 3.66 – 3.83

(2H, м), 4.03 – 4.17 (2H, м), 6.05 (1H, дд, J=6.8, 1.4 Гц), 6.18 (1H, дд, J=9.0,

1.4 Гц), 6.93 (1H, дд, J=8.8, 2.3 Гц), 7.07 (1H, д, J=2.3 Гц), 7.25 – 7.34 (3H, м),

7.49 (2H, д, J=8.4 Гц), 7.88 (1H, д, J=8.8 Гц). ЯМР ¹³C (400 МГц, DMSO-d₆):

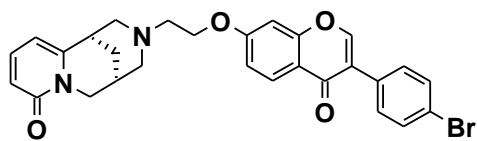
19.21, 25.05, 27.27, 34.58, 49.50, 55.67, 59.44, 60.28, 66.30, 101.00, 103.73,

114.86, 115.29, 116.39, 121.24, 126.68, 128.09, 132.11, 132.27, 132.46, 138.71,

152.08, 156.98, 162.16, 162.78, 163.10, 174.59.

(1R,5S)-3-(2-{{[3-(4-Бромфеніл)-4-оксо-4H-хромен-7-іл]окси}етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-a][1,5]діазоцин-8-он (3.03h).

Вихід 74 %, C₂₈H₂₅BrN₂O₄, т. пл. 93 – 95 °С.



ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц):

протони цитизину: 1.64 – 1.85 (2H, м, CH₂-8),

2.30 – 2.49 (3H, м, Н-9, 11a, 13a), 2.85 – 3.06 (3H, м, Н-7, 11b, 13b), 3.65 – 3.84

(2H, м, CH₂-10), 6.04 (1H, д, ³J = 6.5, Н-5), 6.17 (1H, д, ³J = 9.3, Н-3), 7.28 (1H,

дд, ³J = 6.5, ³J = 9.3, Н-4); протони ізофлавонового фрагменту: 2.61 – 2.74

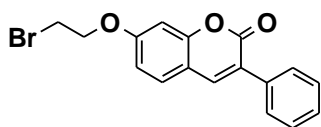
(2H, м, CH₂-CH₂O-7'), 4.02 – 4.17 (2H, м, CH₂-CH₂O-7'), 6.97 (1H, дд, ³J = 9.0,

⁴J = 5.0, Н-8'), 7.09 (1H, д, ⁴J = 5.0, Н-6'), 7.52 – 7.86 (4H, м, C₆H₄-3'), 7.98 (1H,

д, ³J = 9.0, Н-5'), 8.49 (1H, с, Н-2).

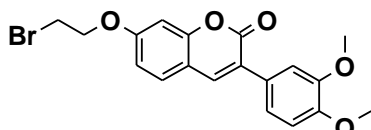
Загальна методика синтезу 3-арил-7-(2-бромоетокси)кумаринів 3.4a-e. До розчину 10 ммоль 3-арил-7-гідроксикумарину **2.2a,c,d,j,k** в 20 мл ДМФА додають 25 ммоль поташу й 50 ммоль диброметану. Реакційну суміш перемішують при 75 – 80 °С на протязі 3 – 5 год (кінець реакції визначають методом ТШХ), після чого неорганічний осад відфільтровують, ДМФА упарюють у вакуумі. Залишок кристалізують з суміші пропанол-2 – ДМФА.

7-(2-Бромоетокси)-3-феніл-2H-хромен-2-он (2.04a). Вихід 65%,



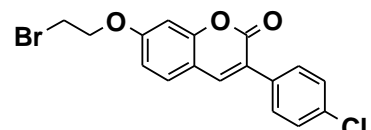
$C_{17}H_{13}BrO_3$, т. пл. 150 – 151 °С. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 3.86 (2H, т, $^3J = 5.0$, OCH_2CH_2Br), 4.46 (2H, т, $^3J = 5.0$, OCH_2CH_2Br), 7.02 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 2.4$, H-6), 7.07 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 7.36 – 7.50 (3H, м, H-3', H-4', H-5'), 7.68 - 7.76 (3H, м, H-5, H-2', H-6'), 8.21 (1H, с, H-4).

7-(2-Бромоетокси)-3-(3,4-диметоксифеніл)-2H-хромен-2-он (3.04b).



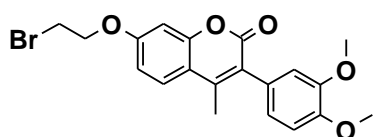
Вихід 68%, $C_{19}H_{17}BrO_5$, т. пл. 135 – 136 °С. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 3.81 (6H, с, OMe-3', OMe-4'), 3.84 – 3.91 (2H, м, OCH_2CH_2Br), 4.42 – 4.52 (2H, м, OCH_2CH_2Br), 6.98 – 7.10 (3H, м, H-6, H-8, H-5'), 7.23 – 7.37 (2H, м, H-2', H-6'), 7.69 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5), 8.19 (1H, с, H-4).

7-(2-Бромоетокси)-3-(4-хлорофеніл)-2H-хромен-2-он (3.04c). Вихід



63%, $C_{17}H_{12}BrClO_3$, т. пл. 165 – 166 °С. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 3.85 (2H, т, $^3J = 5.2$, OCH_2CH_2Br), 4.47 (2H, т, $^3J = 5.2$, OCH_2CH_2Br), 7.02 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 2.4$, H-6), 7.08 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 7.52 (2H, д, $^3J = 8.6$, H-3', H-5'), 7.71 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-5), 7.76 (2H, д, $^3J = 8.6$, H-2', H-6'), 8.26 (1H, с, H-4).

7-(2-Бромоетокси)-3-(3,4-диметоксифеніл)-

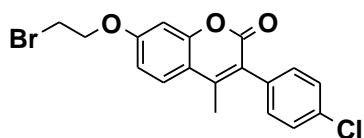


4-метил-2H-хромен-2-он (3.04d). Вихід 65%, $C_{20}H_{19}BrO_5$, т. пл. 157 – 158 °С. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 2.26 (3H, с, CH₃-4), 3.75,

3.80 (3H, 3H, 2с, OMe-3', OMe-4'), 3.86 (2H, т, $^3J = 5.0$, OCH₂CH₂Br), 4.47 (2H, т, $^3J = 5.0$, OCH₂CH₂Br), 6.83 (1H, дд, $^3J = 8.1$, $^4J = 2.0$, H-6), 6.91 (1H, д, $^4J = 2.0$, H-8), 6.98–7.08 (3H, м, H-2', H-5', H-6'), 7.75 (1H, д, $^3J = 8.1$, H-5).

7-(2-Бромоетокси)-4-метил-3-(4-хлорфеніл)-2H-хромен-2-он (3.04e).

Вихід 61%, C₁₈H₁₄BrClO₃, т. пл. 137 – 138 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ,



м.ч., J/Гц): 2.24 (3H, с, CH₃-4), 3.86 (2H, т, $^3J = 5.2$,

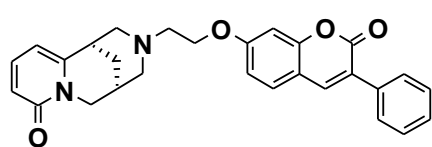
OCH₂CH₂Br), 4.47 (2H, т, $^3J = 5.2$, OCH₂CH₂Br), 7.0 –

7.08 (2H, м, H-6, H-8), 7.35 (2H, д, $^3J = 8.2$, H-3', H-5'),

7.51 (2H, д, $^3J = 8.2$, H-2', H-6'), 7.78 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-5).

Загальна методика синтезу 3-арил-7-(N¹²-цитизинілетокси)-кумаринів 3.5a-e. До розчину 2 ммоль відповідного 3-арил-7-(2-бромоетокси)кумарину **3.4a-e** в 30 мл етанолу додають 2.4 ммоль цитизину й 3 ммоль *i*-Pr₂EtN. Реакційну суміш кип'ятять 14 – 18 год (кінець реакції визначають методом ТШХ), охолоджують, розбавляють водою. Осад відфільтровують й кристалізують з суміші етанол–вода.

(1S,5R)-3-{2-[(2-оксо-3-феніл-2H-хромен-7-іл)окси]етил}-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанопіридо[1,2-a][1,5]діазоцин-8-он (3.05a). Вихід



74%, C₂₈H₂₆N₂O₄, т. пл. 164 – 165 °С. ЯМР ¹H

(300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): протони

цитизину: 1.65 – 1.85 (2H, м, CH₂-8''), 2.32 –

2.48 (3H, м, H-9'', H-11''a, H-13''a), 2.85 – 2.94, 2.97 – 3.07 (1H, 2H, 2м, H-7'', H-

11''b, H-13''b), 3.65 – 3.85 (2H, м, CH₂-10''), 6.06 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.4$, H-

5''), 6.18 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 1.4$, H-3''), 7.29 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^3J = 7.0$, H-4'');

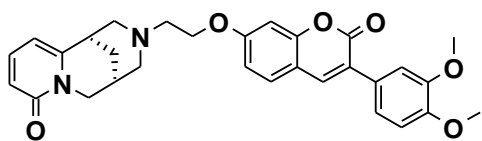
протони кумаринового фрагменту: 2.60 – 2.73 (2H, м, NCH₂CH₂O-7), 4.00 –

4.14 (2H, м, NCH₂CH₂O-7), 6.87 (1H, дд, $^3J = 8.4$, $^4J = 2.4$, H-6), 6.95 (1H, д, 4J

= 2.4, H-8), 7.36 – 7.50 (3H, м, H-3', H-4', H-5'), 7.71 (1H, д, $^3J = 8.4$, H-5), 7.68 –

7.75 (2H, м, H-2', H-6'), 8.18 (1H, с, H-4).

(1S,5R)-3-(2-{[3-(3,4-диметоксифеніл)-2-оксо-2H-хромен-7-іл]окси}етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанопіридо[1,2-



a)[1,5]діазоцин-8-он (3.05b). Вихід 70%,

$C_{30}H_{30}N_2O_6$, т. пл. 87 – 88 °С. ЯМР 1H (300

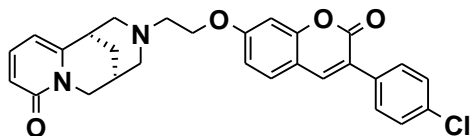
МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., J/Гц): протони

цитизину: 1.66 – 1.85 (2H, м, CH_2-8''), 2.32

– 2.47 (3H, м, H-9'', H-11''a, H-13''a), 2.84 – 2.92, 2.95 – 3.07 (1H, 2H, 2M, H-7'', H-11''b, H-13''b), 3.66 – 3.85 (8H, м, CH_2-10'' , OCH_3-3' , OCH_3-4'), 6.06 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.2$, H-5''), 6.18 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 1.2$, H-3''), 7.25 – 7.37 (3H, м, H-4'', H-2', H-6'); протони кумаринового фрагменту: 2.60 – 2.73 (2H, м, $N-CH_2CH_2O-7$), 3.99 – 4.12 (2H, м, NCH_2CH_2O-7), 6.86 (1H, дд, $^3J = 8.3$, $^4J = 2.0$, H-6), 6.94 (1H, д, $^4J = 2.0$, H-8), 6.98 – 7.06 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-5'), 7.62 (1H, д, $^3J = 8.3$, H-5), 8.15 (1H, с, H-4).

(1S,5R)-3-(2-{{[2-оксо-3-(4-хлорфеніл)-2H-хромен-7-іл]окси}етил)-

1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанопіридо[1,2-а][1,5]діазоцин-8-он (3.05c).



Вихід 77%, $C_{28}H_{25}ClN_2O_4$, т. пл. 176 – 177 °С.

ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., J/Гц):

протони цитизину: 1.65 – 1.86 (2H, м, CH_2-8''),

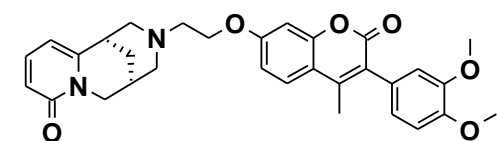
2.29 – 2.47 (3H, м, H-9'', H-11''a, H-13''a), 2.85 – 2.93, 2.96 – 3.06 (1H, 2H, 2M, H-7'', H-11''b, H-13''b), 3.66 – 3.83 (2H, м, CH_2-10''), 6.05 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.4$, H-5''), 6.17 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 1.4$, H-3''), 7.29 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^3J = 7.0$, H-4''); протони кумаринового фрагменту: 2.59 – 2.76 (2H, м, $N-CH_2CH_2O-7$), 4.00 – 4.15 (2H, м, NCH_2CH_2O-7), 6.87 (1H, дд, $^3J = 8.6$, $^4J = 2.4$, H-6), 6.95 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 7.51 (2H, д, $^3J = 8.6$, H-3', H-5'), 7.64 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-5), 7.75 (2H, д, $^3J = 8.6$, H-2', H-6'), 8.23 (1H, с, H-4).

(1S,5R)-3-(2-{{[3-(3,4-диметоксифеніл)-4-метил-2-оксо-2H-хромен-7-іл]окси}етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанопіридо[1,2-

a)[1,5]діазоцин-8-он (3.05d). Вихід 79%,

$C_{31}H_{32}N_2O_6$, т. пл. 103 – 104 °С. ЯМР 1H (300

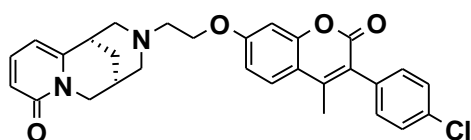
МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., J/Гц): протони



цитизину: 1.69 – 1.86 (2H, м, CH_2-8''), 2.30 – 2.47 (3H, м, H-9'', H-11''a, H-13''a),

2.82 – 2.92, 2.95 – 3.09 (1H, 2H, 2м, H-7'', H-11''b, H-13''b), 3.63 – 3.86 (8H, м, CH₂-10'', OCH₃-3', OCH₃-4'), 6.07 (1H, дд, ³J = 7.0, ⁴J = 1.5, H-5''), 6.20 (1H, дд, ³J = 9.0, ⁴J = 1.5, H-3''), 7.30 (1H, дд, ³J = 9.0, ³J = 7.0, H-4''); протони кумаринового фрагменту: 2.25 (3H, с, CH₃-4), 2.62 – 2.74 (2H, м, NCH₂CH₂O-7), 4.00 – 4.19 (2H, м, NCH₂CH₂O-7), 6.79 – 7.04 (5H, м, H-6, H-8, H-2', H-5', H-6'), 7.70 (1H, д, ³J = 8.4, H-5).

(1S,5R)-3-(2-{{[4-метил-2-оксо-3-(4-хлорфеніл)-2H-хромен-7-іл]окси}етил)-1,2,3,4,5,6-гексагедро-8H-1,5-метанопіrido[1,2-a][1,5]діазоцин-8-он (3.05e). Вихід 70%, C₂₉H₂₇ClN₂O₄, т. пл. 99 – 100 °С.

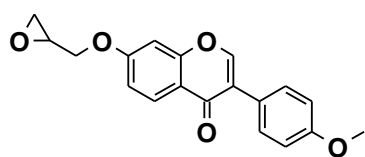


ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): протони цитизину: 1.65 – 1.84 (2H, м, CH₂-8''), 2.30 – 2.44 (3H, м, H-9'', H-11''a, H-13''a), 2.85 – 2.92, 2.96 – 3.07 (1H, 2H, 2м, H-7'', H-11''b, H-13''b), 3.65 – 3.81 (2H, м, CH₂-10''), 6.06 (1H, дд, ³J = 7.0, ⁴J = 1.4, H-5''), 6.18 (1H, дд, ³J = 9.0, ⁴J = 1.4, H-3''), 7.30 (1H, дд, ³J = 9.0, ³J = 7.0, H-4'');

протони кумаринового фрагменту: 2.23 (3H, с, CH₃-4), 2.61 – 2.74 (2H, м, NCH₂CH₂O-7), 4.02 – 4.14 (2H, м, NCH₂CH₂O-7), 6.89 (1H, дд, ³J = 8.4, ⁴J = 2.4, H-6), 6.95 (1H, д, ⁴J = 2.4, H-8), 7.35 (2H, д, ³J = 8.6, H-3', H-5'), 7.52 (2H, д, ³J = 8.6, H-2', H-6'), 7.72 (1H, д, ³J = 8.4, H-5).

Загальна методика синтезу гліцидилових етерів 7-гідроксиізофлавонів 3.6a-g. До розчину 10 ммоль 7-гідроксиізофлавонону **2.1** в 20 мл диметилацетаміду додають 5.56 г (40 ммоль) поташу і 20 мл епіхлоргідрину. Реакційну суміш перемішують при 70 °С на протязі 5 – 10 год (кінець реакції визначають методом ТШХ). Поташ відфільтровують, розчинник упарюють. Залишок кристалізують з пропанолу-2.

3-(4-Метоксифеніл)-7-(оксиран-2-ілметокси)-4H-хромен-4-он



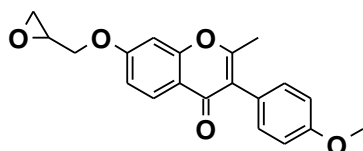
(3.06a). Вихід 78%, C₁₉H₁₆O₅, т. пл. 139 – 141 °С.

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 2.81 (1H, дд, ²J = 4.8, ³J = 2.6, CH₂-3''α), 2.96 (1H, т, ²J = 4.8,

$^3J = 4.8$, $\text{CH}_2\text{-}3''\beta$), 3.38 – 3.44 (1H, м, H-2''), 3.84 (3H, с, $\text{OCH}_3\text{-}4'$), 4.02 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 5.9$, $\text{OCH}_2\text{-}7\alpha$), 4.37 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 2.9$, $\text{OCH}_2\text{-}7\beta$), 6.89 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 6.97 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-3', 5'), 7.02 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.4$, H-6), 7.50 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-2', 6'), 7.92 (1H, с, H-2), 8.22 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5)

2-Метил-3-(4-метоксифеніл)-7-(оксиран-2-ілметокси)-4H-хромен-4-

он (3.06b). Вихід 51%, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5$, т. пл. 102 – 104 °С.

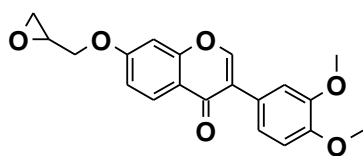


ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): 2.30 (3H, с,

$\text{CH}_3\text{-}2$), 2.81 (1H, дд, $^2J = 4.8$, $^3J = 2.6$, $\text{CH}_2\text{-}3''\alpha$), 2.97 (1H, т, $^2J = 4.8$, $^3J = 4.8$, $\text{CH}_2\text{-}3''\beta$), 3.38 – 3.44 (1H, м, H-2''), 3.84 (3H, с, $\text{OCH}_3\text{-}4'$), 4.02 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 5.9$, $\text{OCH}_2\text{-}7\alpha$), 4.37 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 2.8$, $\text{OCH}_2\text{-}7\beta$), 6.87 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 6.95 – 7.00 (3H, м, H-6, 3', 5'), 7.18 – 7.23 (2H, $^3J = 8.9$, H-2', 6'), 8.14 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5).

3-(3,4-Диметоксифеніл)-7-(оксиран-2-ілметокси)-4H-хромен-4-он

(3.06c). Вихід 75%, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$, т. пл. 151 – 153 °С.

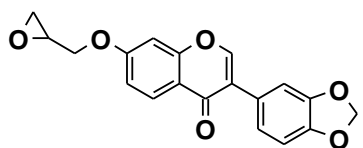


ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): 2.82 (1H,

дд, $^2J = 4.8$, $^3J = 2.6$, $\text{CH}_2\text{-}3''\alpha$), 2.97 (1H, т, $^2J = 4.8$, $^3J = 4.8$, $\text{CH}_2\text{-}3''\beta$), 3.38 – 3.42 (1H, м, H-2''), 3.92 (3H, с, $\text{OCH}_3\text{-}3'$), 3.94 (3H, с, $\text{OCH}_3\text{-}4'$), 4.04 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 5.9$, $\text{OCH}_2\text{-}7\alpha$), 4.39 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 2.8$, $\text{OCH}_2\text{-}7\beta$), 6.90 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 6.93 (1H, д, $^3J = 8.3$, H-5'), 7.00 – 7.05 (2H, м, H-6, 6'), 7.21 (1H, д, $^4J = 2.0$, H-2'), 7.96 (1H, с, H-2), 8.23 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5).

3-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)-7-(оксиран-2-ілметокси)-4H-хромен-4-он

(3.06d). Вихід 87%, $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_6$, т. пл. 150 – 152 °С.

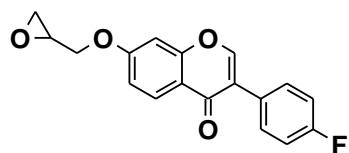


ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): 2.81 (1H, дд,

$^2J = 4.8$, $^3J = 2.6$, $\text{CH}_2\text{-}3''\alpha$), 2.97 (1H, т, $^2J = 4.8$, $^3J = 4.8$, $\text{CH}_2\text{-}3''\beta$), 3.37 – 3.46 (1H, м, H-2''), 4.02 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 5.9$, $\text{OCH}_2\text{-}7\alpha$), 4.38 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 2.8$, $\text{OCH}_2\text{-}7\beta$), 5.99 (2H, с, $\text{OCH}_2\text{O-}3',4'$), 6.87 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-5'), 6.89 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 6.97 (1H, дд, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.7$, H-6'),

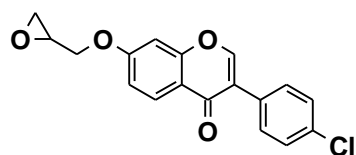
7.02 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.4$, H-6), 7.09 (1H, д, $^4J = 1.7$, H-2'), 7.91 (1H, с, H-2), 8.21 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5).

7-(Оксиран-2-ілметокси)-3-(4-флуорофеніл)-4H-хромен-4-он (3.06e).



Вихід 76%, $C_{18}H_{13}FO_4$, т. пл. 155 – 157 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., J/Гц): 2.81 (1H, дд, $^2J = 4.8$, $^3J = 2.6$, CH_2 -3'' α), 2.96 (1H, т, $^2J = 4.8$, $^3J = 4.8$, CH_2 -3'' β), 3.39 – 3.45 (1H, м, H-2''), 4.03 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 6.0$, OCH_2 -7 α), 4.39 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 2.8$, OCH_2 -7 β), 6.90 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 7.04 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.4$, H-6), 7.13 (2H, т, $^3J_{H,H} = 8.9$, $^3J_{H,F} = 8.9$, H-3', 5'), 7.53 (2H, дд, $^3J_{H,H} = 8.9$, $^4J_{H,F} = 5.5$, H-2', 6'), 7.94 (1H, с, H-2), 8.22 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5).

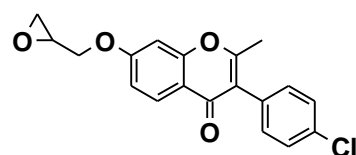
7-(Оксиран-2-ілметокси)-3-(4-хлорфеніл)-4H-хромен-4-он (3.06f).



Вихід 73%, $C_{18}H_{13}ClO_4$, т. пл. 164 – 166 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., J/Гц): 2.81 (1H, дд, $^2J = 4.8$, $^3J = 2.6$, CH_2 -3'' α), 2.97 (1H, т, $^2J = 4.8$, $^3J = 4.8$, CH_2 -3'' β), 3.38 – 3.45 (1H, м, H-2''), 4.03 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 5.9$, OCH_2 -7 α), 4.39 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 2.8$, OCH_2 -7 β), 6.91 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 7.04 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.4$, H-6), 7.40 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-3', 5'), 7.51 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-2', 6'), 7.95 (1H, с, H-2), 8.22 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5).

2-Метил-7-(оксиран-2-ілметокси)-3-(4-хлорфеніл)-4H-хромен-4-он

(3.06g). Вихід 70%, $C_{19}H_{15}ClO_4$, т. пл. 160 – 162 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$,

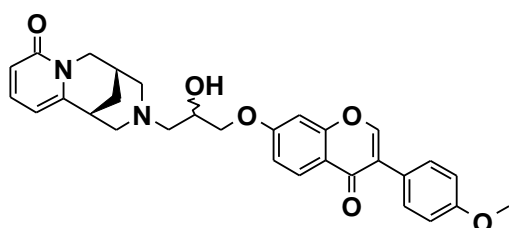


δ , м.ч., J/Гц): 2.29 (3H, с, CH_3 -2), 2.81 (1H, дд, $^2J = 4.8$, $^3J = 2.6$, CH_2 -3'' α), 2.95 (1H, т, $^2J = 4.8$, $^3J = 4.8$, CH_2 -3'' β), 3.38 – 3.44 (1H, м, H-2''), 4.03 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 5.9$, OCH_2 -7 α), 4.38 (1H, дд, $^2J = 11.1$, $^3J = 2.8$, OCH_2 -7 β), 6.88 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 6.99 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.4$, H-6), 7.23 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-3', 5'), 7.41 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-2', 6'), 8.13 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5).

Загальна методика синтезу сполук 3.7, 3.8. До розчину 1 ммоль гліцидилового етеру **3.6a-g** в 20 мл ацетонітрилу додають 0.25 г (1.1 ммоль) цитизину чи алоперину й 10 мг $(C_4H_9)_4N^+I^-$. Реакційну суміш кип'ятять при

перемішуванні на протязі 10 – 15 год (кінець реакції визначають методом ТШХ). Осад, що випадає при охолодженні, відфільтровують та кристалізують з пропанолу-2.

(1*S*,5*R*)-3-(2-Гідрокси-3-{{[3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4*H*-хромен-7-іл]окси}пропіл)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-



a][1,5]діазоцин-8-он (3.7a). Вихід 74%,

$C_{30}H_{30}N_2O_6$, т. пл. 165 – 167 °С. ЯМР 1H

(400 МГц, $CDCl_3$ δ , м.ч., J/Гц): 1.81 – 1.97

(2H, м), 2.40 – 2.55 (4H, м), 2.64 (2H, с),

2.84 – 3.11 (3H, м), 3.74 – 4.04 (6H, м), 4.05 – 4.19 (1H, м), 5.92 – 6.01 (1H, м),

6.42 (1H, д.д, J=9.0, 1.2 Гц), 6.72 – 6.77 (1H, м), 6.87 – 6.93 (1H, м), 6.96 (2H,

д, J=8.8 Гц), 7.19 – 7.25 (1H, м), 7.49 (2H, д, J=8.6 Гц), 7.92 (1H, с), 8.16 (1H, д,

J=8.9 Гц).

(1*S*,5*R*)-3-(2-Гідрокси-3-{{[3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4*H*-хромен-7-іл]окси}пропіл)-2-метил-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-

a][1,5]діазоцин-8-он (3.7b). Вихід 74%, $C_{31}H_{32}N_2O_6$, т. пл. 187 – 189 °С. ЯМР

1H (400 МГц, $CDCl_3$ δ , м.ч., J/Гц): 1.79 –

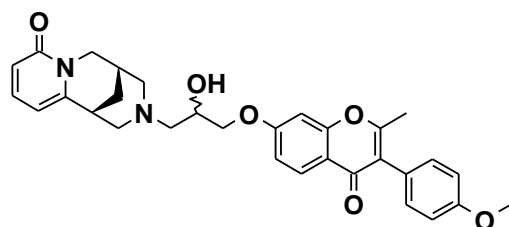
1.99 (2H, м), 2.30 (3H, с), 2.38 – 2.55 (4H,

м), 2.57 – 2.74 (2H, м), 2.83 – 3.16 (3H, м),

3.76 – 4.06 (6H, м), 4.06 – 4.19 (1H, м), 5.90

– 6.04 (1H, м), 6.43 (1H, д, J=9.0 Гц), 6.70 – 6.77 (1H, м), 6.87 (1H, д, J=8.5 Гц),

6.90 – 7.00 (2H, м), 7.15 – 7.25 (3H, м), 8.08 (1H, д, J=8.9 Гц).



(1*S*,5*R*)-3-(2-Гідрокси-3-{{[3-(4-хлорофеніл)-4-оксо-4*H*-хромен-7-

іл]окси}пропіл)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-

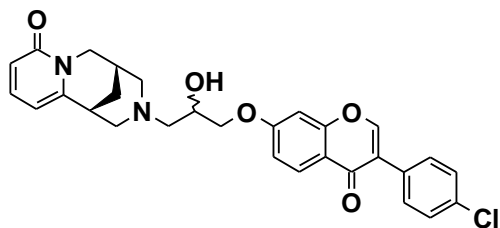
8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-a][1,5]діазоцин-

8-он (3.7 f). Вихід 71%, $C_{29}H_{27}ClN_2O_4$, т.

пл. 149 – 151 °С. ЯМР 1H (400 МГц,

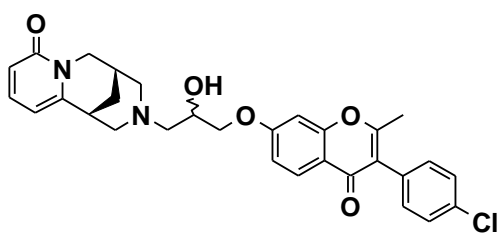
$CDCl_3$ δ , м.ч., J/Гц): 1.59 – 1.86 (2H, м),

2.24 – 2.70 (6H, м), 2.71 – 3.02 (3H, м), 3.63 – 4.06 (5H, м), 5.75 – 5.91 (1H, м),



6.27 (1H, д, $J=9.0$ Гц), 6.61 (1H, т, $J=2.2$ Гц), 6.74 – 6.83 (1H, м), 7.02 – 7.12 (1H, м), 7.21 – 7.32 (2H, м), 7.35 (2H, д, $J=8.4$ Гц), 7.80 (1H, д, $J=0.8$ Гц), 7.95 – 8.06 (1H, м). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 25.70, 27.90, 35.59, 50.01, 59.33, 60.03, 61.97, 66.12, 70.36, 100.85, 104.69, 114.98, 116.86, 118.44, 124.17, 127.69, 128.62, 130.18, 130.33, 134.08, 138.80, 150.84, 152.65, 157.76, 162.95, 163.32, 175.32.

(1*S*,5*R*)-3-(2-Гідрокси-3-{[3-(4-хлорофеніл)-4-оксо-4*H*-хромен-7-іл]окси}пропіл)-2-метил-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-



a][1,5]діазоцин-8-он (3.7g). Вихід 67 %, $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4$, т. пл. 241 – 242 °С. ЯМР ^1H

(400 МГц, CDCl_3 δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.79 – 1.99

(2H, м), 2.30 (3H, с), 2.42 – 2.56 (4H, м), 2.60

(2H, м), 2.86 – 3.12 (3H, м), 3.82 – 4.05 (4H, м), 4.06 – 4.19 (1H, м), 5.95

– 6.02 (1H, м), 6.43 (1H, м), 6.72 – 6.76 (1H, м), 6.83 – 6.94 (1H, м), 7.20 – 7.27

(3H, м), 7.37 – 7.43 (2H, м), 8.08 (1H, д, $J=8.8$ Гц). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3)

δ 19.44, 25.74, 27.92, 35.62, 49.95, 59.85, 60.00, 62.01, 66.13, 70.32, 100.60,

104.59, 114.50, 116.92 Н, 117.37, 122.31, 127.58, 128.59, 131.62, 131.87, 133.68,

138.76, 150.85, 157.41, 162.82, 162.85, 163.32, 175.94.

7-{2-Гідрокси-3-[(6*S*,6*aR*,13*aS*)-3,4,6,7,8,9,10,12,13,13*a*-декагідро-2*H*-6,13-метанодипіридо[1,2-*a*:3',2'-*e*]азоцин-1(6*aH*)-іл]пропокси}-3-(4-

метоксифеніл)-4*H*-хромен-4-он (3.08a).

Вихід 68 %, $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$, т. пл. 161 – 163 °С.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$):

1.17 – 1.94, 1.96 – 2.47, 2.56 – 2.90, 2.96 –

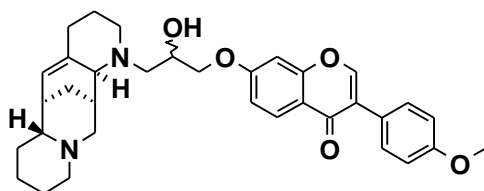
3.23, 5.51 – 5.66 (12H, 7H, 4H, 2H, 1H, 5м, протони алоперину й

$\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-7$), 3.85 (3H, с, OCH_3-4'), 4.00 – 4.24 (3H, м,

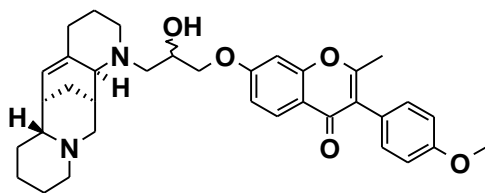
$\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-7$), 6.88 (1H, д, $^4J = 2.4$, Н-8), 6.97 (2H, д, $^3J = 8.9$, Н-3', 5'),

7.02 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.4$, Н-6), 7.50 (2H, д, $^3J = 8.9$, Н-2', 6'), 7.92 (1H, с,

Н-2), 8.22 (1H, д, $^3J = 8.9$, Н-5).



7-{2-Гідрокси-3-[(6*S*,6*aR*,13*aS*)-3,4,6,7,8,9,10,12,13,13*a*-декагідро-2*H*-6,13-метанодипіридо[1,2-*a*:3',2'-*e*]азоцин-1(6*aH*)-іл]пропокси}-2-метил-3-(4-метоксифеніл)-4*H*-хромен-4-он (3.08b).



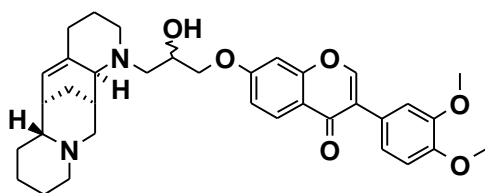
Вихід 69 %, $C_{35}H_{42}N_2O_5$, т. пл. 93 – 95 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., J/Гц):

1.19 – 1.93, 1.95 – 2.48, 2.60 – 2.90, 2.95 – 3.22, 5.51 – 5.65 (12H, 10H, 4H, 2H, 1H, 5м,

протони алоперину, CH_3 -2 и $NCH_2CH(OH)CH_2O$ -7), 3.85 (3H, с, OCH_3 -4'), 3.98 – 4.24 (3H, м, $NCH_2CH(OH)CH_2O$ -7), 6.86 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.4$, H-6), 6.93 – 7.01 (3H, м, H-8, 3', 5'), 7.21 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-2', 6'), 8.13 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5).

7-{2-Гідрокси-3-[(6*S*,6*aR*,13*aS*)-3,4,6,7,8,9,10,12,13,13*a*-декагідро-2*H*-6,13-метанодипіридо[1,2-*a*:3',2'-*e*]азоцин-1(6*aH*)-іл]пропокси}-3-(3,4-



диметоксифеніл)-4*H*-хромен-4-он (3.08c).

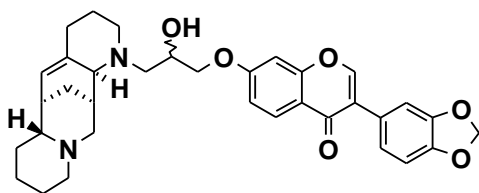
Вихід 82 %, $C_{35}H_{42}N_2O_6$, т. пл. 94 – 96 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., J/Гц):

1.20 – 1.92, 1.95 – 2.46, 2.58 – 2.89, 2.95 –

3.21, 5.51 – 5.63 (12H, 7H, 4H, 2H, 1H, 5м, протони алоперину й $NCH_2CH(OH)CH_2O$ -7), 3.91, 3.93 (3H, 3H, 2с, OCH_3 -3', 4'), 4.00 – 4.26 (3H, м, $NCH_2CH(OH)CH_2O$ -7), 6.81 – 6.96 (2H, м, H-8, 5'), 6.99 – 7.09 (2H, м, H-6, 6'), 7.18 – 7.23 (1H, м, H-2'), 7.95 (1H, с, H-2), 8.21 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5).

3-(1,3-Бензодіоксол-5-ил)-7-{2-гідрокси-3-[(6*S*,6*aR*,13*aS*)-3,4,6,7,8,9,10,12,13,13*a*-декагідро-2*H*-6,13-метанодипіридо[1,2-*a*:3',2'-



***e*]азоцин-1(6*aH*)-іл]пропокси}-4*H*-хромен-**

4-он (3.08d). Вихід 77 %, $C_{34}H_{38}N_2O_6$, т. пл.

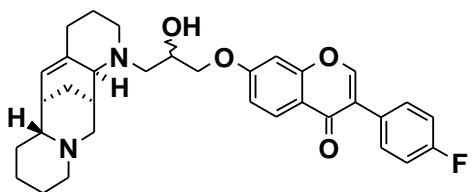
170 – 172 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ ,

м.ч., J/Гц): 1.20 – 1.93, 1.98 – 2.46, 2.58 – 2.90,

2.96 – 3.21, 5.50 – 5.64 (12H, 7H, 4H, 2H, 1H, 5м, протони алоперину й $NCH_2CH(OH)CH_2O$ -7), 4.00 – 4.24 (3H, м, $NCH_2CH(OH)CH_2O$ -7), 6.00 (2H, с,

OCH₂O-3',4'), 6.85 – 6.91 (2H, м, Н-8, 5'), 6.96 – 7.06 (2H, м, Н-6, 6'), 7.11 (1H, д, ⁴J = 1.7, Н-2'), 7.92 (1H, с, Н-2), 8.21 (1H, д, ³J = 8.9, Н-5).

7-{2-Гідрокси-3-[(6*S*,6*aR*,13*aS*)-3,4,6,7,8,9,10,12,13,13*a*-декагідро-2*H*-6,13-метанодипіридо[1,2-*a*:3',2'-*e*]азоцин-1(6*aH*)-іл]пропокси}-3-(4-



флуорофеніл)-4*H*-хромен-4-он (3.08e). Вихід

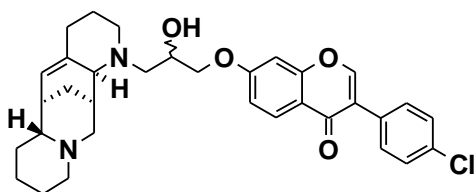
73 %, C₃₃H₃₇FN₂O₄, т. пл. 177 – 179 °С. ЯМР

¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.18 – 1.92,

1.96 – 2.45, 2.58 – 2.90, 2.96 – 3.20, 5.50 – 5.64

(12H, 7H, 4H, 2H, 1H, 5м, протони алоперину й NCH₂CH(OH)CH₂O-7), 4.00 – 4.25 (3H, м, NCH₂CH(OH)CH₂O-7), 6.89 (1H, д, ⁴J = 2.4, Н-8), 7.04 (1H, дд, ³J = 8.9, ⁴J = 2.4, Н-6), 7.13 (2H, т, ³J_{H,H} = 8.9, ³J_{H,F} = 8.9, Н-3', 5'), 7.54 (2H, дд, ³J_{H,H} = 8.9, ⁴J_{H,F} = 5.5, Н-2', 6'), 7.94 (1H, с, Н-2), 8.21 (1H, д, ³J = 8.9, Н-5).

7-{2-Гідрокси-3-[(6*S*,6*aR*,13*aS*)-3,4,6,7,8,9,10,12,13,13*a*-декагідро-2*H*-6,13-метанодипіридо[1,2-*a*:3',2'-*e*]азоцин-1(6*aH*)-іл]пропокси}-3-(4-



хлорфеніл)-4*H*-хромен-4-он (3.08f). Вихід 52

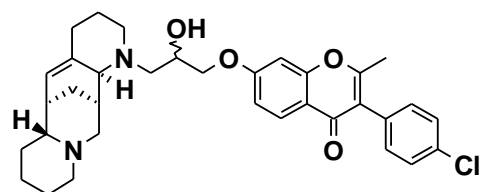
%, C₃₃H₃₇ClN₂O₄, т. пл. 157 – 159 °С. ЯМР ¹H

(400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.19 – 1.90,

1.94 – 2.45, 2.56 – 2.90, 2.93 – 3.20, 5.50 – 5.64

(12H, 7H, 4H, 2H, 1H, 5м, протони алоперину й NCH₂CH(OH)CH₂O-7), 4.00 – 4.26 (3H, м, NCH₂CH(OH)CH₂O-7), 6.89 (1H, д, ⁴J = 2.4, Н-8), 7.05 (1H, дд, ³J = 8.9, ⁴J = 2.4, Н-6), 7.40 (2H, д, ³J = 8.9, Н-3', 5'), 7.51 (2H, д, ³J = 8.9, Н-2', 6'), 7.59 (1H, с, Н-2), 8.21 (1H, д, ³J = 8.9, Н-5).

7-{2-Гідрокси-3-[(6*S*,6*aR*,13*aS*)-3,4,6,7,8,9,10,12,13,13*a*-декагідро-2*H*-



6,13-метанодипіридо[1,2-*a*:3',2'-*e*]азоцин-

1(6*aH*)-іл]пропокси}-2-метил-3-(4-

хлорофеніл)-4*H*-хромен-4-он (3.08g). Вихід

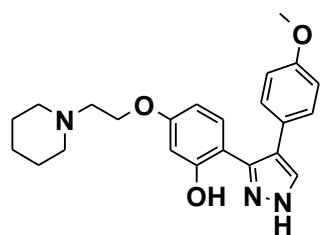
68 %, C₃₄H₃₉ClN₂O₄, т. пл. 89 – 91 °С. ЯМР ¹H

(400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.22 – 1.92, 1.95 – 2.44, 2.57 – 2.87, 2.91 – 3.22, 5.43 – 5.64 (12H, 10H, 4H, 2H, 1H, 5м, протони алоперину, CH₃-2 й

$\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-7$), 3.98 – 4.26 (3H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-7$), 6.87 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-8), 6.99 (1H, дд, $^3J = 8.9$, $^4J = 2.4$, H-6), 7.32 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-3', 5'), 7.41 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-2', 6'), 8.12 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-5).

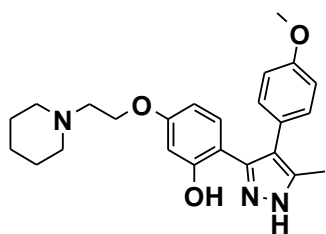
Загальна методика синтезу 4-арил-3-[2-гідрокси-4-(β -(*N,N*-діалкіламіноетокси)феніл]піразолів 3.9а-н, 3.10а-е. До гарячого розчину 4.5 ммоль відповідного ізофлавону **3.2**, **3.3** в мінімальній кількості етанолу додають 2 мл (60 ммоль) 85%-ного гідразин гідрату. Реакційну суміш кип'яють на протязі 0.1 – 2 год (кінець реакції визначають методом ТШХ), після чого виливають в 100 – 150 мл води. Осад відфільтровують, кристалізують з метанолу.

2-[4-(4-Метоксифеніл)-1*H*-піразол-3(5)-іл]-5-(2-піперидин-1-ілетокси)фенол (3.09а). Вихід 85 %, $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, т. пл. 80 – 82 °С. ЯМР ^1H



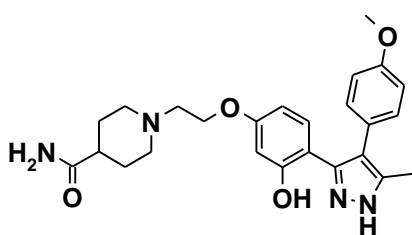
(300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.30–1.59, 2.32–2.46 (6H, м, 4H, м, протони піперидину), 2.60–2.69 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-5$), 3.79 (3H, с, OCH_3-4''), 3.96–4.07 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-5$), 6.36 (1H, дд, $^3J = 8.1$, $^4J = 2.2$, H-4), 6.47 (1H, д, $^4J = 2.2$, H-6), 6.85 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-3'', H-5''), 7.00 (1H, д, $^3J = 8.1$, H-3), 7.20 (2H, д, $^3J = 8.9$, H-2'', H-6''), 7.78 (1H, уш.с, H-5'(3')).

2-[5(3)-Метил-4-(4-метоксифеніл)-1*H*-піразол-3(5)-іл]-5-(2-піперидин-1-ілетокси)фенол (3.09б). Вихід 81 %, $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, т. пл. 192 –

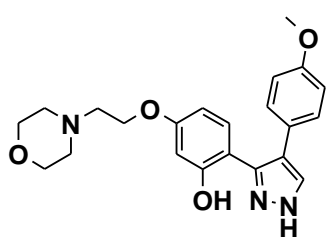


194. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.29–1.55, 2.32–2.48 (6H, м, 4H, м, протони піперидину), 2.15 (3H, с, $\text{CH}_3-5'(3')$), 2.55–2.42 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-5$), 3.77 (3H, с, OCH_3-4''), 3.93–4.03 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-5$), 6.22 (1H, дд, $^3J = 8.6$, $^4J = 2.4$, H-4), 6.42 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-6), 6.94 (2H, д, $^3J = 8.4$, H- H-3'', H-5''), 7.13 (2H, д, $^3J = 8.4$, H-2'', H-6''), 7.13 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-3), 11.20 (1H, с, OH), 13.00 (1H, уш. с, NH).

1-(2-{4-[4-(3,4-Диметоксифеніл)-1*H*-піразол-3(5)-іл]-3-гідроксифенокси}етил)піперидин-4-карбоксамід (3.09c). Вихід 75 %, $C_{25}H_{30}N_4O_5$, т. пл. 104 – 106 °С. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Γ): 1.44–1.73, 1.91–2.12, 2.86–2.99 (5H, 2H, 2H, 3 м, протони піперидину), 2.58–2.70 (2H, м, NCH_2CH_2O-5), 3.59, 3.72 (3H, 3H, 2 с, OCH_3-3'' , OCH_3-4''), 3.98–4.06 (2H, м, NCH_2CH_2O-5), 6.22–7.27 (8H, м, $CONH_2$, H-3, H-4, H-6, H-2'', H-5'', H-6''), 7.73, 7.94 (1H, 2 уш. с, H-5'(3')).

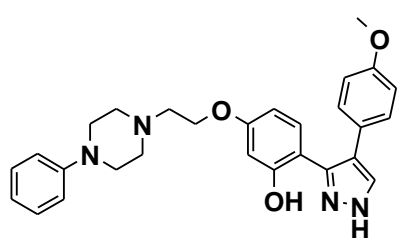


2-[4-(4-Метоксифеніл)-1*H*-піразол-3(5)-іл]-5-(2-морфолін-4-ілетокси)фенол (3.09d). Вихід 84 %, $C_{22}H_{25}N_3O_4$, т. пл. 63 – 65 °С. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Γ): 2.40–2.56, 3.52–3.63 (4H, м, 4H, м, протони морфоліну), 2.62–2.72 (2H, м, NCH_2CH_2O-5), 3.79 (3H, с, OCH_3-4''), 3.99–4.09 (2H, м, NCH_2CH_2O-5), 6.37 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 2.3$, H-4), 6.48 (1H, д, $^4J = 2.3$, H-6), 6.85 (2H, д, $^3J = 8.4$, H-3'', H-5''), 7.01 (1H, д, $^3J = 9.0$, H-3), 7.20 (2H, д, $^3J = 8.4$, H-2'', H-6''), 7.78 (1H, уш. с, H-5'(3')).



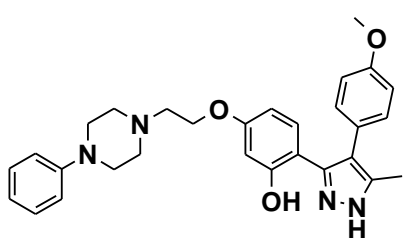
5(3)-Метил-2-[4-(4-метоксифеніл)-1*H*-піразол-3(5)-іл]-5-(2-морфолін-4-ілетокси)фенол (3.09e). Вихід 80 %, $C_{23}H_{27}N_3O_4$, т. пл. 187 – 189 °С. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Γ): 2.15 (3H, с, $CH_3-5'(3'')$), 2.40–2.47, 3.52–3.60 (4H, м, 4H, м, протони морфоліну), 2.60–2.67 (2H, м, NCH_2CH_2O-5), 3.77 (3H, с, OCH_3-4''), 3.97–4.04 (2H, м, NCH_2CH_2O-5), 6.22 (1H, дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 2.2$, H-4), 6.43 (1H, д, $^4J = 2.2$, H-6), 6.89 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-3), 6.92–7.19 (4H, м, $C_6H_4-OMe-p$), 11.20 (1H, с, OH), 12.98 (1H, уш. с, NH).

2-[4-(4-Метоксифеніл)-1*H*-піразол-3(5)-ил]-5-[2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етокси]фенол (3.09f). Вихід 88 %, $C_{28}H_{30}N_4O_3$, т. пл. 92 – 94 °С. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Γ): 2.58–2.67, 3.09–3.17 (4H, м, 4H, м,



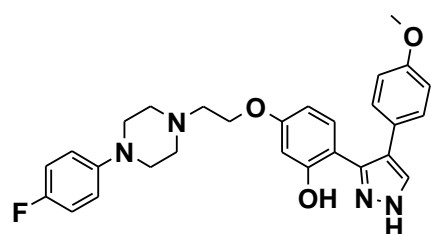
протони піперазину), 2.70–2.78 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -5), 3.72 (3H, с, OCH_3 -4''), 4.04–4.12 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -5), 6.28–6.57 (2H, м, H-4, H-6), 6.72–7.30 (10H, м, H-3, C_6H_4 -OMe-*p*, N'- C_6H_5), 7.68, 7.92 (1H, 2 уш. с, H-5'(3')).

5(3)-Метил-2-[4-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-3(5)-іл]-5-[2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етокси]фенол (3.09g). Вихід 85 %, $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$, т. пл.



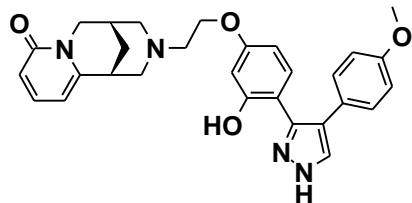
203 – 205 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.16 (3H, с, CH_3 -5'(3')), 2.58–2.65, 3.08–3.16 (4H, м, 4H, м, протони піперазину), 2.68–2.75 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -5), 3.78 (3H, с, OCH_3 -4''), 4.01–4.10 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -5), 6.26 (1H, дд, $^3J = 8.8$, $^4J = 2.2$, H-4), 6.46 (1H, д, $^4J = 2.2$, H-6), 6.72–7.27 (10H, м, H-3, C_6H_4 -OMe-*p*, N'- C_6H_5).

2-[4-(4-Метоксифеніл)-1H-піразол-3(5)-іл]-5-{2-[4-(4-флуорфеніл)піперазин-1-іл]етокси}фенол (3.09h). Вихід 88 %, $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3$,



т. пл. 171 - 173 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.59–2.67, 3.03–3.13 (4H, м, 4H, м, протони піперазину), 2.70–2.79 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -5), 3.72 (3H, с, OCH_3 -4''), 4.04–4.12 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -5), 6.28–6.56 (2H, м, H-4, H-6), 6.74–7.26 (9H, м, H-3, C_6H_4 -OMe-*p*, N'- C_6H_4 -F-*p*), 7.68, 7.91 (1H, 2 уш. с, H-5'(3')).

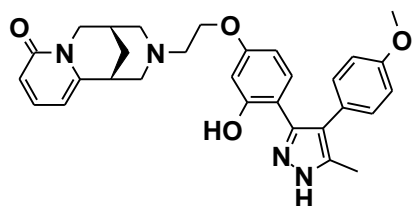
(1R,5S)-3-(2-{3-Гідрокси-4-[4-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-3-



іл]фенокси}етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (3.10a). Вихід 80 %, $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$, т. пл. 122-123 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): протони цитизину: 1.64 – 1.83 (2H, м, CH_2 -8), 2.30 – 2.46 (3H, м, H-9, 11a, 13a), 2.87 – 3.07 (3H, м, H-7, 11b, 13b), 3.64 – 3.84 (5H, м+с, CH_2 -10 и CH_3 -O-4'''), 6.07 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.19 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.30 (1H, дд, $^3J =$

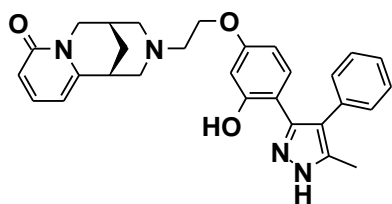
7.0, $^3J = 9.0$, H-4); протони фенольного фрагменту: 2.57 – 2.68 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O-4}'$), 3.84 – 3.96 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O-4}'$), 6.23 – 6.45 (2H, м, H-3', 5'), 6.77 – 7.05 (3H, м, H-6', 3''', 5'''), 7.19 (2H, д, $^3J = 8.2$, H-2''', 6'''), 7.75, 8.00 (1H, 2 уш. с, H-5''(3'')), 9.37, 10.31 (1H, 2 уш. с, OH-2'), 12.75, 13.14 (1H, 2 уш. с, NH-1'').

(1*R*,5*S*)-3-(2-{3-Гідрокси-4-[4-(5-метил-4-метоксифеніл)-1*H*-піразол-3-іл]фенокси}етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-



***a*][1,5]діазоцин-8-он (3.10b).** Вихід 70 %, $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$, т. пл. 134 – 136 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): протони цитизину: 1.61 – 1.79 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-8}$), 2.28 – 2.43 (3H, м, H-9, 11a, 13a), 2.80 – 3.05 (3H, м, H-7, 11b, 13b), 3.60 – 3.96 (7H, м+с, $\text{CH}_2\text{-10}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O-4}'$ и $\text{CH}_3\text{O-4}''$), 5.99 – 6.24 (3H, м, H-3, 5, 5'), 7.24 – 7.36 (1H, м, H-4); протони фенольного фрагменту: 2.15 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-5}''$), 2.54 – 2.59 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O-4}'$), 6.31 – 6.40 (1H, м, H-3'), 6.79 – 7.01 (3H, м, H-6', 3''', 5'''), 7.07 – 7.20 (2H, м, H-2''', 6'''), 9.76, 11.19 (1H, 2 уш. с, OH-2'), 12.26, 12.98 (1H, с, NH-1'').

(1*R*,5*S*)-3-{2-[3-Гідрокси-4-(5-метил-4-феніл-1*H*-піразол-3-іл)фенокси]етил}-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-

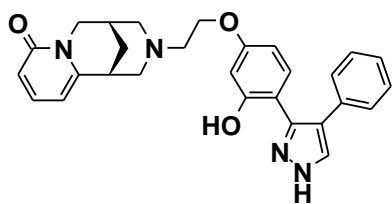


***a*][1,5]діазоцин-8-он (3.10c).** Вихід 78 %, $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$, т. пл. 110 – 112 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): протони цитизину: 1.63 – 1.83 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-8}$), 2.28 – 2.46 (3H, м, H-9, 11a, 13a), 2.80 – 3.04 (3H, м, H-7, 11b, 13b), 3.62 – 3.79 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-10}$), 6.01 – 6.08 (1H, м, H-5), 6.15 – 6.20 (1H, м, H-3), 7.17–7.41 (6H, м, H-4 і Ph-4''); протони фенольного фрагменту: 2.18 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-5}''$), 2.54 – 2.67 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O-4}'$), 3.80 – 3.93 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O-4}'$), 6.09 – 6.14 (1H, м, H-5'), 6.32 – 6.38 (1H, м, H-3'), 6.79 – 6.85 (1H, м, H-6').

(1*R*,5*S*)-3-{2-[3-Гідрокси-4-(4-феніл-1*H*-піразол-3-іл)фенокси]етил}-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-*a*][1,5]діазоцин-8-он (3.10d).

Вихід 84 %, $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$, т. пл. 117–118 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ ,

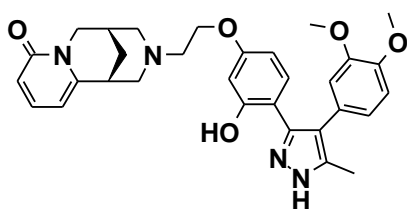
м.ч., $J/\Gamma\text{ц}$): протони цитизину: 1.64 – 1.84 (2H, м, CH_2 -8), 2.31 – 2.46 (3H, м,



H-9, 11a, 13a), 2.83 – 3.06 (3H, м, H-7, 11b, 13b), 3.65 – 3.81 (2H, м, CH_2 -10), 6.07 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.19 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.07–7.39 (6H, м, H-4 і Ph-4''); протони

фенольного фрагменту: 2.58 – 2.67 (2H, м, CH_2 - CH_2O -4'), 3.85 – 3.96 (2H, м, CH_2 - CH_2O -4'), 6.24 – 6.44 (2H, м, H-3', 5'), 6.93 – 7.03 (1H, м, H-6'), 7.66, 7.91 (1H, 2 уш. с, H-5''(3''')), 9.71, 10.50 (1H, 2 уш. с, OH-2'), 12.66, 13.10 (1H, 2 уш. с, NH-1'').

(1*R*,5*S*)-3-(2-{3-Гідрокси-4-[4-(3,4-диметоксифеніл-5-метил)-1*H*-



піразол-3-іл]фенокси}етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8*H*-1,5-метанпіридо[1,2-

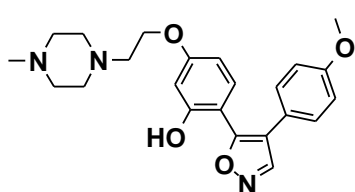
***a*][1,5]діазоцин-8-он (3.10e). Вихід 78 %, $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$, т. пл. 123 – 125 °С. ЯМР ^1H (400 МГц,**

DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\Gamma\text{ц}$): протони цитизину: 1.65 – 1.82 (2H, м, CH_2 -8), 2.28 – 2.46 (3H, м, H-9, 11a, 13a), 2.80 – 3.05 (3H, м, H-7, 11b, 13b), 3.60 – 3.96 (10H, м+2с, CH_2 -10, CH_2 - CH_2O -4', CH_3O -3''', 4'''), 6.01 – 6.22 (3H, м, H-3, 5, 5'), 7.25 – 7.33 (1H, м, H-4); протони фенольного фрагменту: 2.18 (3H, с, CH_3 -5''), 2.54 – 2.63 (2H, м, CH_2 - CH_2O -4'), 6.32 – 6.39 (1H, м, H-3'), 6.72 – 6.80, 6.87 – 6.99 (2H, 2H, 2 м, H-6', 2''', 5''', 6'''), 11.20 (1H, уш. с, OH-2'), 12.94 (1H, уш. с, NH-1'').

Загальна методика синтезу сполук 3.11a,b. До розчину 5 ммоль відповідного ізофлавоу **3.2i,k** в 15 мл абс. EtOH додають 0.7 г (10 ммоль) солянокислого гідроксиламіну, нагрівають при 78 – 80 °С на протязі 8 - 10 год (кінець реакції визначають методом ТШХ). Розчинник упарюють при зниженому тиску, залишок розчиняють в 30 мл води, додають 1 г поташу й екстрагують дихлорометаном (3 x 30 мл). Органічну фазу сушать над безводним Na_2SO_4 , фільтрують й упарюють розчинник у вакуумі. У випадку сполуки **3.11a** залишок кристалізують з суміші етанол-вода, у випадку **3.11b**

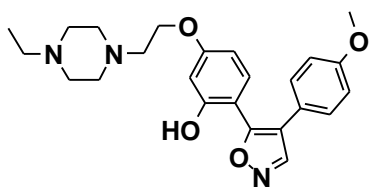
залишок розчиняють в ацетоні й пропускають потік сухого HCl. Осад фільтрують, промивають ацетоном, сушать й кристалізують з суміші MeOH-CH₃CN.

5-[2-(4-Метилпіперазин-1-іл)етокси]-2-[4-(4-метоксифеніл)ізоксазол-5-іл]фенол (3.11a). Вихід 55 %, C₂₃H₂₇N₃O₄, т. пл. 137 – 139 °С. ЯМР ¹H (400



МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 2.70 (3H, с, NMe), 2.77 – 3.47 (10H, м, OCH₂CH₂N і піперазиновий цикл), 3.75 (3H, с, OMe-4''), 4.13 (2H, м, OCH₂CH₂N), 6.44 (1H, дд, J = 8.4, 1.9, H-4), 6.54 (1H, д, 1.9, H-6), 6.81 (2H, д, J = 8.0, H-3'', H-5''), 7.13 (1H, d, J = 8.4, H-3), 7.25 (2H, д, J = 8.0, H-2'', H-6''), 8.64 (1H, с, H-3'), 9.91 (1H, с, OH-1).

2-[4-(4-Метоксифеніл)ізоксазол-5-іл]-5-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)

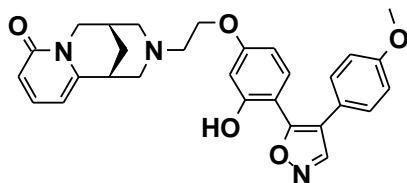


етокси]фенол дигідрохлорид (3.11b). Вихід 59 %, C₂₄H₂₉N₃O₄·2HCl, т. пл. 131 – 139 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 1.24 (3H, т, J = 7.1, NCH₂CH₃), 2.58 – 3.54 (12H, м, N-CH₂CH₃, OCH₂CH₂N і піперазиновий цикл), 3.74 (3H, с, OMe-4''), 4.08 – 4.17 (2H, м, OCH₂CH₂N), 6.52 (1H, дд, J = 8.5, 2.0, H-4), 6.59 (1H, д, J = 2.0, H-6), 6.89 (2H, д, J = 8.6, H-3'', H-5''), 7.18 (1H, д, J = 8.5, H-3), 7.29 (2H, д, J = 8.6, H-2'', H-6''), 8.91 (1H, с, H-3'), 10.10 (1H, с, OH-1).

Загальна методика синтезу сполук 3.12a-с. До розчину 5 ммоль відповідного ізофлавоноу **3.3a,d,h** в 20 мл абс. етанолу додають 0.7 г (10 ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну, 1.04 мл (12 ммоль) *i*-Pr₂NEt й нагрівають реакційну суміш при 78 – 80 °С на протязі 20 - 30 год (кінець реакції визначають методом ТШХ). Розчинник упарюють при зниженому тиску, залишок кристалізують з суміші етанол-вода.

(1R,5S)-3-(2-{3-Гідрокси-4-[4-(4-метоксифеніл)ізоксазол-5-іл]фенокс}етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-a][1,5]діазоцин-8-он (3.12a). Вихід 55 %, C₂₉H₂₉N₃O₅, т. пл. 114–116 °С. ЯМР

^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): протони цитизину: 1.66 – 1.85 (2H, м, CH_2 -8), 2.34 – 2.49 (3H, м, H-9, 11a, 13a), 2.85 –

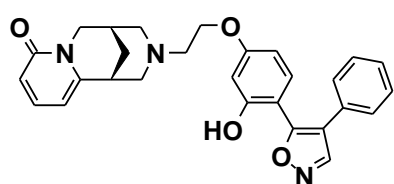


3.07 (3H, м, H-7, 11b, 13b), 3.66 – 3.83 (5H, м+с, CH_2 -10 и CH_3O -4'''), 6.08 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.19 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.31 (1H,

дд, $^3J = 9.0$, $^3J = 7.0$, H-4); протони фенольного фрагменту: 2.59 – 2.71 (2H, м, CH_2 - CH_2O -4'), 3.83 – 3.98 (2H, м, CH_2 - CH_2O -4'), 6.39 – 6.48 (2H, м, H-3', 5'), 6.90 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-3'', 5''), 7.15 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6'), 7.28 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-2'', 6''), 8.93 (1H, с, H-3'''), 10.00 (1H, с, OH-2'). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч.): 25.47, 27.71, 35.02, 49.97, 55.52, 56.38, 59.99, 60.78, 65.91, 102.55, 104.18, 106.37, 108.11, 114.46, 115.73, 116.63, 122.77, 128.36, 131.95, 139.20, 150.98, 152.55, 157.25, 158.82, 161.48, 162.28, 162.61.

(1R,5S)-3-{2-[3-Гідрокси-4-(4-фенілізоксазол-5-іл)фенокси]етил}-

1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-a][1,5]діазоцин-8-он (3.12b).



Вихід 53 %, $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$, т. пл. 115–116 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): протони цитизину: 1.66 – 1.84 (2H, м, CH_2 -8), 2.31 – 2.47

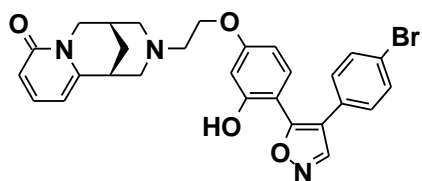
(3H, м, H-9, 11a, 13a), 2.84 – 3.05 (3H, м, H-7, 11b, 13b), 3.66 – 3.83 (2H, м, CH_2 -10), 6.07 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.19 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.22–7.41 (6H, м, H-4 и C_6H_5 -4''); протони фенольного фрагменту: 2.59 – 2.72 (2H, м, CH_2 - CH_2O -4'), 3.86 – 4.00 (2H, м, CH_2 - CH_2O -4'), 6.39 – 6.48 (2H, м, H-3', 5'), 7.16 (1H, д, $^3J = 9.0$, H-6'), 9.00 (1H, с, H-3'''), 10.03 (1H, с, OH-2'). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч.): 25.46, 27.71, 35.02, 49.97, 56.37, 59.98, 60.76, 65.91, 102.55, 104.19, 106.41, 107.95, 115.72, 116.89, 127.11, 127.53, 128.97, 130.53, 131.93, 139.20, 151.06, 152.54, 157.25, 161.59, 162.62, 163.14.

(1R,5S)-3-(2-{4-[4-(Бромфеніл)ізоксазол-5-ил]-3-гідроксифенокси}

етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-a][1,5]діазоцин-8-он

(3.12c). Вихід 51 %, $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_4$, т. пл. 127 – 129 °С. ЯМР ^1H (400 DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): протони цитизину: 1.54 – 1.84 (2H, м, CH_2 -8), 2.21 – 2.46 (3H, м,

H-9, 11a, 13a), 2.76 – 3.09 (3H, м, H-7, 11b, 13b), 3.55 – 3.82 (2H, с, CH₂-10), 6.03 (1H, дд, ³J = 7.0, ⁴J = 1.2, H-5), 6.15 (1H, дд, ³J = 9.0, ⁴J = 1.2, H-3), 7.26 –

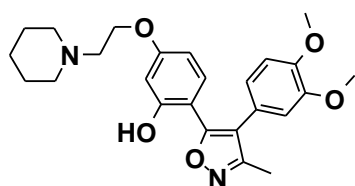


7.31 (3H, м, H-4, 3'', 5''); протони фенольного фрагменту: 2.52 – 2.66 (2H, м, CH₂-CH₂O-4'), 3.82 – 3.97 (2H, м, CH₂-CH₂O-4'), 6.35 – 6.45 (2H, м, H-3', 5'), 7.17 (1H, д, ³J = 8.8, H-6'), 7.50 (2H, д,

³J = 8.8, H-2'', 6''), 8.96 (1H, с, H-3''), 10.01 (1H, с, OH-2'). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч.): 25.01, 27.26, 34.57, 49.54, 55.93, 59.53, 60.34, 65.48, 102.11, 103.79, 106.10, 107.17, 115.29, 115.39, 120.24, 128.74, 129.59, 131.40, 131.43, 138.79, 150.60, 152.11, 156.60, 161.28, 162.19, 162.89.

Загальна методика синтезу сполук 3.11c-g, 3.12d-f. До розчину 5 ммоль відповідного ізофлавону **3.2c,g,j,l,m, 3.3b,c,f** в 10 мл сухого піридину додають 0.7 г (10 ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну, нагрівають при 80 – 90 °С на протязі 3 - 15 год (кінець реакції визначають методом ТШХ). Розчинник упарюють при зниженому тиску, залишок розчиняють в 30 мл води, додають 1 г поташу й екстрагують дихлорометаном (3 x 30 мл). Органічну фазу сушать над безводним Na₂SO₄, фільтрують й упарюють розчинник у вакуумі. Сполуки **3.11c,e,g, 3.12d-f** кристалізують із суміші CH₃CN-H₂O; дигідрохлорид сполуки **3.11f** отриманий аналогічно **3.11b**; оксалат сполуки **3.11d** отриманий обробкою ацетонового розчину відповідної основи насиченим розчином щавлевої кислоти (3 мл) й кристалізацією з суміші етанол-ацетон.

2-[4-(3,4-Диметоксифеніл)-3-метилізоксазол-5-іл]-5-(2-піперидин-1-

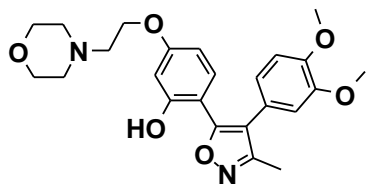


ілетокси)фенол (3.11c). Вихід 55 %, C₂₅H₃₀N₂O₅, т. пл. 139 – 140 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 1.30 – 1.59 (6H, м, CH₂-3, CH₂-4 і CH₂-5 піперидинового циклу), 2.24 (3H, с, Me-3'), 2.65 –

2.73 (2H, м, OCH₂CH₂N), 3.28 – 3.48 (4H, м, CH₂-2 и CH₂-6 піперидинового циклу), 3.62, 3.74 (3H, 3H, 2с, OMe-3'', OMe-4''), 4.00 – 4.07 (2H, м,

OCH₂CH₂N), 6.41 – 6.47 (2H, м, Н-4 и Н-6), 6.77 (1H, дд, $J = 8.2, 2.0$, Н-6''), 6.83 (1H, д, $J = 2.0$, Н-2''), 6.92 (1H, д, $J = 8.2$, Н-5''), 7.08 (1H, д, $J = 8.8$, Н-3), 9.94 (1H, с, ОН-1).

2-[4-(3,4-Диметоксибеніл)-3-метилізоксазол-5-іл]-5-(2-морфолін-4-



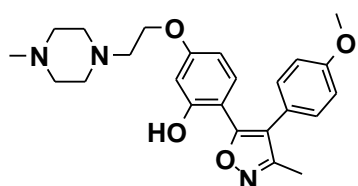
ілетокси)фенол оксалат (3.11d). Вихід 50 %, $C_{24}H_{28}N_2O_6 \cdot C_2H_2O_4$, т. пл. 159 – 161 °С. ЯМР ¹H (400

МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Γ ц): 2.28 (3H, с, Me-3'), 2.87 – 2.94 (4H, м, CH₂-3 і CH₂-5 морфоліну), 3.09 – 3.15 (2H, м, OCH₂CH₂N), 3.63, 3.74 (3H, 3H, 2с, OMe-

3'', OMe-4''), 3.67 – 3.72 (4H, м, CH₂-2 і CH₂-6 морфоліну), 4.16 – 4.22 (2H, м, OCH₂CH₂N), 6.44 – 6.51 (2H, м, Н-4 и Н-6), 6.77 (1H, дд, $J = 8.2, 2.0$, Н-6''), 6.84 (1H, д, $J = 2.0$, Н-2''), 6.92 (1H, д, $J = 8.2$, Н-5''), 7.11 (1H, д, $J = 8.6$, Н-3).

2-[3-Метил-4-(4-метоксибеніл)ізоксазол-5-іл]-5-[2-(4-

метилпіперазин-1-іл)етокси]фенол (3.11e). Вихід 60 %, $C_{24}H_{29}N_3O_4$, т. пл.



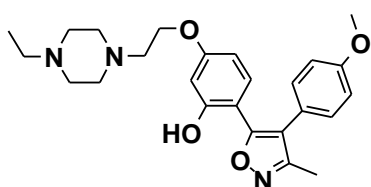
170 - 172 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Γ ц): 2.26 (3H, с, Me-3'), 2.85 (3H, с, NCH₃), 3.54 – 3.71 (10H, м, OCH₂CH₂N і піперазиновий цикл), 3.76

(3H, с, OMe-4''), 4.37 – 4.45 (2H, м, OCH₂CH₂N), 6.45

(1H, дд, $J = 8.3, 2.0$, Н-4), 6.52 (1H, д, $J = 2.0$, Н-6), 6.84 (2H, д, $J = 7.7$, Н-3'', Н-5''), 7.05 (1H, д, $J = 8.3$, Н-3), 7.11 (2H, д, $J = 8.6$, Н-2'', Н-6''), 9.85 (1H, с, ОН-1).

2-[3-Метил-4-(4-метоксибеніл)ізоксазол-5-іл]-5-[2-(4-етилпіперазин-

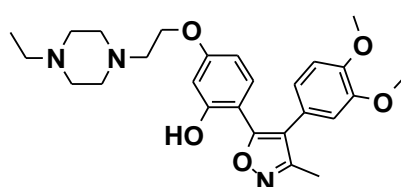
1-іл)этокси]фенол дигідрохлорид (3.11f). Вихід 58 %, $C_{25}H_{31}N_3O_4 \cdot 2HCl$, т.



пл. 119 – 120 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Γ ц): 1.18 – 1.28 (3H, м, NCH₂CH₃), 2.24 (3H, с, Me-3'), 2.53 – 3.11 (12H, м, NCH₂CH₃, OCH₂CH₂N і піперазиновий цикл), 3.74 (3H, с, OMe-4''), 3.99 –

4.10 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 6.43 (1H, дд, $J = 8.4, 2.0$, H-4), 6.50 (1H, д, $J = 2.0$, H-6), 6.91 (2H, д, $J = 8.6$, H-3'', H-5''), 7.06 (1H, д, $J = 8.4$, H-3), 7.16 (2H, д, $J = 8.6$, H-2'', H-6''), 10.02 (1H, с, OH-1).

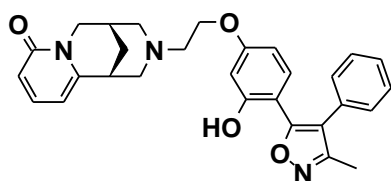
2-[4-(3,4-Диметоксибеніл)-3-метилізоксазол-5-іл]-5-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]фенол (3.11g). Вихід 57 %, $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$, т. пл. 78



– 80 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 0.99 (3H, т, $J = 7.1$, NCH_2CH_3), 2.28 (3H, с, Me-3'), 2.30 – 2.48 (10H, NCH_2CH_3 і піперазиновий цикл), 2.66 (2H, т, $J = 5.5$,

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.62, 3.74 (3H, 3H, 2с, OMe-3'', OMe-4''), 4.02 (2H, т, $J = 5.5$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 6.41 – 6.46 (2H, м, H-4 и H-6), 6.77 (1H, дд, $J = 8.2, 2.0$, H-6''), 6.83 (1H, д, $J = 2.0$, H-2''), 6.92 (1H, д, $J = 8.2$, H-5''), 7.08 (1H, д, $J = 8.8$, H-3), 9.79 (1H, с, OH-1).

(1R,5S)-3-{2-[3-Гідрокси-4-(3-метил-4-фенілізоксазол-5-іл)фенокси]етил}-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-



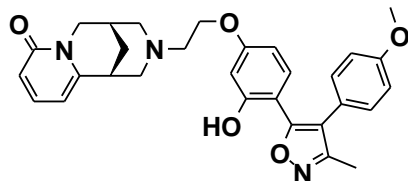
a][1,5]діазоцин-8-он (3.12d). Вихід 64 %, $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$, т. пл. 69–71 °С. ЯМР ^1H (400 МГц,

DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): протони цитизину: 1.60 – 1.78 (2H, м, CH_2 -8), 2.28 – 2.42 (3H, м, H-9, 11a, 13a), 2.78 – 3.00 (3H, м, H-7, 11b, 13b), 3.62 – 3.76 (2H, м, CH_2 -10), 6.02 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.14 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.17–7.37 (6H, м, H-4 и C_6H_5 -4''); протони фенольного фрагменту: 2.21 (3H, с, CH_3 -3''), 2.52 – 2.63 (2H, м, CH_2 - CH_2O -4'), 3.79 – 3.91 (2H, м, CH_2 - CH_2O -4'), 6.28 – 6.33 (2H, м, H-3', 5'), 7.00 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-6'), 9.84 (1H, с, OH-2'). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч.): 10.73,

25.01, 27.25, 34.55, 49.54, 55.91, 59.51, 60.29, 65.38, 101.99, 103.79, 105.65, 107.68, 115.28, 116.68, 127.16, 128.47, 128.66, 130.72, 131.43, 138.79, 152.11, 156.83, 158.34, 160.86, 162.19, 163.96.

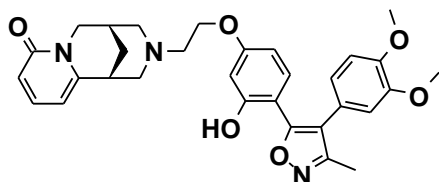
(1R,5S)-3-(2-{3-Гідрокси-4-[4-(4-метоксибеніл)-3-метилізоксазол-5-іл]фенокси}етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-метанпіридо[1,2-

a][1,5]діазоцин-8-он (3.12e). Вихід 80 %, $C_{30}H_{31}N_3O_5$, т. пл. 76–78 °С. ЯМР 1H



(400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): протони цитизину: 1.61 – 1.79 (2H, м, CH_2-8), 2.29 – 2.43 (3H, м, H-9, 11a, 13a), 2.80 – 3.00 (3H, м, H-7, 11b, 13b), 3.63 – 3.77 (5H, м+с, CH_2-10 и CH_3O-4''), 6.02 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.14 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.25 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^3J = 7.0$, H-4); протони фенольного фрагменту: 2.20 (3H, с, CH_3-3''), 2.52 – 2.65 (2H, м, CH_2-CH_2O-4'), 3.79 – 3.91 (2H, м, CH_2-CH_2O-4'), 6.27 – 6.34 (2H, м, H-3', 5'), 6.87 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-3''', 5'''), 6.99 (1H, д, $^3J = 9.0$, H-6'), 7.12 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-2''', 6'''), 9.80 (1H, с, OH-2'). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч.): 10.68, 24.99, 27.24, 34.54, 49.51, 54.99, 55.91, 59.50, 60.28, 65.36, 102.01, 103.77, 105.61, 107.85, 113.95, 115.28, 116.37, 122.72, 129.88, 131.40, 138.77, 152.07, 156.81, 158.35, 158.38, 160.74, 162.17, 163.50.

(1R,5S)-3-(2-{3-Гідрокси-4-[4-(3,4-диметоксифеніл)-3-метилізоксазол-5-іл]фенокси}етил)-1,2,3,4,5,6-гексагідро-8H-1,5-

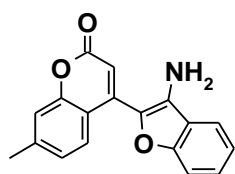


метанпіридо[1,2-a][1,5]діазоцин-8-он (3.12f).

Вихід 74 %, $C_{31}H_{33}N_3O_6$, т. пл. 110–112 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): протони цитизину: 1.66 – 1.83 (2H, м, CH_2-8), 2.31 – 2.47 (3H, м, H-9, 11a, 13a), 2.83 – 3.04 (3H, м, H-7, 11b, 13b), 3.61 (3H, с, CH_3O-3''), 3.66 – 3.81 (5H, м+с, CH_2-10 и CH_3O-4''), 6.06 (1H, дд, $^3J = 7.0$, $^4J = 1.2$, H-5), 6.19 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^4J = 1.2$, H-3), 7.29 (1H, дд, $^3J = 9.0$, $^3J = 7.0$, H-4); протони фенольного фрагменту: 2.28 (3H, с, CH_3-3''), 2.57 – 2.69 (2H, м, CH_2-CH_2O-4'), 3.82 – 3.94 (2H, м, CH_2-CH_2O-4'), 6.32 – 6.39 (2H, м, H-3', 5'), 6.76 (1H, дд, $^3J = 8.3$, $^4J = 2.0$, H-6'''), 6.82 (1H, д, $^4J = 2.0$, H-2'''), 6.92 (1H, д, $^3J = 8.3$, H-5'''), 7.04 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6'), 9.89 (1H, с, OH-2'). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч.): 10.79, 25.00, 27.24, 34.55, 49.52, 55.29, 55.36, 55.86, 59.52, 60.29, 65.41, 101.96, 103.75, 105.59, 107.92, 111.71, 112.45, 115.27, 116.65,

120.98, 122.89, 131.50, 138.76, 147.97, 148.41, 152.09, 156.89, 158.33, 160.76, 162.17, 163.60.

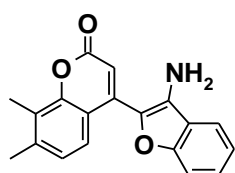
Загальна методика синтезу сполук 4.1a-j. До суміші 10 ммоль о-ціанофенолу й 40 ммоль безводного K_2CO_3 , в 20 мл безводного ДМФА при 60 – 80 °С додають 10 ммоль 4-хлорометилкумарину **2.1a,d,e,g-m** в 10 мл ДМФА. Реакційну суміш перемішують 3 – 4 год при 80 – 100 °С (кінець реакції визначали методом ТШХ), фільтрують гарячою, упарюють розчинник та кристалізують залишок із суміші ДМФА-метанол.



4-(3-Аміно-1-бензофуран-2-іл)-7-метил-2H-хромен-

2-он (4.1a). Вихід 63 %, $C_{18}H_{13}NO_3$, т. пл. 259 – 260 °С.

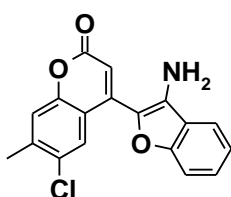
ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 2.44 (3H, с, CH_3 -7), 6.17 (2H, с, NH_2), 6.47 (1H, с, H-3), 7.23 (1H, м, H-6), 7.27 (1H, м, H-8), 7.29 (1H, м, H-5'), 7.45 (1H, м, H-6'), 7.58 (1H, м, H-7'), 7.98 (1H, м, H-4'), 8.34 (1H, м, H-5).



4-(3-Аміно-1-бензофуран-2-іл)-7,8-диметил-2H-

хромен-2-он (4.1b). Вихід 67 %, $C_{19}H_{15}NO_3$, т. пл. 274 – 275

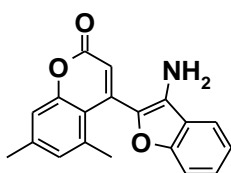
°С. ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 2.32 (3H, с, CH_3 -7), 2.38 (3H, с, CH_3 -8), 6.12 (2H, с, NH_2), 6.47 (1H, с, H-3), 7.22 (1H, м, H-6), 7.29 (1H, м, H-5'), 7.44 (1H, м, H-6'), 7.57 (1H, м, H-7'), 7.97 (1H, м, H-4'), 8.15 (1H, м, H-5).



4-(3-Аміно-1-бензофуран-2-іл)-6-хлоро-7-метил-

2H-хромен-2-он (4.1c). Вихід 58 %, $C_{18}H_{12}ClNO_3$, т. пл.

298 – 299 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 2.44 (3H, с, CH_3 -7), 6.30 (2H, с, NH_2), 6.49 (1H, с, H-3), 7.30 (1H, м, H-5'), 7.47 (2H, м, H-8, 6'), 7.59 (1H, м, H-7'), 7.99 (1H, м, H-4'), 8.43 (1H, м, H-5).



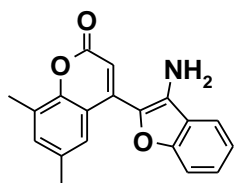
4-(3-Аміно-1-бензофуран-2-іл)-5,7-диметил-2H-

хромен-2-он (4.1d). Вихід 43 %, $C_{19}H_{15}NO_3$, т. пл. 228 –

230 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 2.06

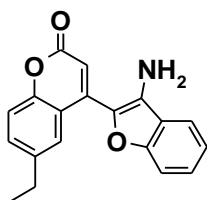
(3H, c, CH₃-7), 2.37 (3H, c, CH₃-5), 5.38 (2H, c, NH₂), 6.49 (1H, c, H-3), 6.99 (1H, м, H-6), 7.11 (1H, м, H-8), 7.26 (1H, м, H-5'), 7.35 (1H, м, H-6'), 7.45 (1H, м, H-7'), 7.84 (1H, м, H-4').

4-(3-Аміно-1-бензофуран-2-іл)-6,8-диметил-2H-хромен-2-он (4.1e).



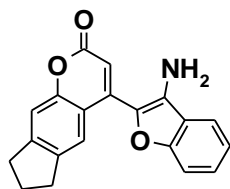
Вихід 62 %, C₁₉H₁₅NO₃, т. пл. 235 – 236 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 2.36 (3H, c, CH₃-6), 2.37 (3H, c, CH₃-8), 6.06 (2H, c, NH₂), 6.50 (1H, c, H-3), 7.29 (1H, м, H-5'), 7.34 (1H, м, H-7), 7.44 (1H, м, H-6'), 7.58 (1H, м, H-7'), 7.97 (1H, м, H-4'), 8.00 (1H, м, H-5).

4-(3-Аміно-1-бензофуран-2-іл)-6-етил-2H-хромен-2-он (4.1f). Вихід



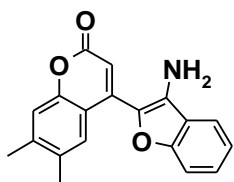
75 %, C₁₉H₁₅NO₃, т. пл. 204 – 205 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 1.23 (3H, т, ³J = 7.0, CH₃CH₂-6), 2.71 (2H, к, ³J = 7.0, CH₃CH₂-6), 6.12 (2H, c, NH₂), 6.50 (1H, c, H-3), 7.30 (1H, м, H-5'), 7.36 (1H, м, H-8), 7.44 (1H, м, H-7), 7.49 (1H, м, H-6'), 7.58 (1H, м, H-7'), 7.98 (1H, м, H-4'), 8.23 (1H, м, H-5).

4-(3-Аміно-1-бензофуран-2-іл)-7,8-дигідроциклопента[g]хромен-



2(6H)-он (4.1g). Вихід 78 %, C₂₀H₁₅NO₃, т. пл. 237 – 238 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 2.08, 2.96 (2H, 4H, 2м, CH₂CH₂CH₂-6, 7), 6.10 (2H, c, NH₂), 6.44 (1H, c, H-3), 7.29 (1H, м, H-5'), 7.30 (1H, м, H-8), 7.44 (1H, м, H-6'), 7.58 (1H, м, H-7'), 7.97 (1H, м, H-4'), 8.19 (1H, м, H-5).

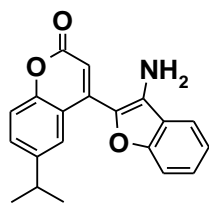
4-(3-Аміно-1-бензофуран-2-іл)-6,7-диметил-2H-хромен-2-он (4.1h).



Вихід 71 %, C₁₉H₁₅NO₃, т. пл. 249 – 250 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 2.31 (3H, c, CH₃-6), 2.34 (3H, c, CH₃-7), 6.13 (2H, c, NH₂), 6.44 (1H, c, H-3), 7.26 (1H, м, H-8), 7.29 (1H, м, H-5'), 7.45 (1H, м, H-6'), 7.60 (1H, м, H-7'), 7.98 (1H, м, H-4'), 8.18 (1H, м, H-5).

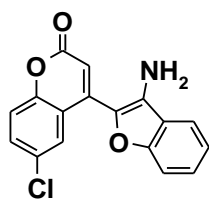
4-(3-Аміно-1-бензофуран-2-іл)-6-ізопропіл-2H-хромен-2-он (4.1i).

Вихід 56 %, C₂₀H₁₇NO₃, т. пл. 185 – 186 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ,



м.д., $J/\Gamma\text{ц}$): 1.26 (6H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -6), 3.01 (1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -6), 6.16 (2H, с, NH_2), 6.52 (1H, с, H-3), 7.31 (1H, м, H-5'), 7.38 (1H, м, H-8), 7.47 (1H, м, H-6'), 7.55 (1H, м, H-7), 7.58 (1H, м, H-7'), 8.00 (1H, м, H-4'), 8.27 (1H, м, H-5).

4-(3-Аміно-1-бензофуран-2-іл)-6-хлоро-2H-хромен-2-он (4.1j). Вихід

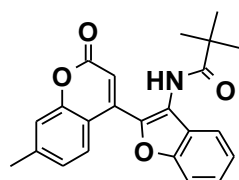


68 %, $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$, т. пл. 272 – 273 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д., $J/\Gamma\text{ц}$): 6.30 (2H, с, NH_2), 6.56 (1H, с, H-3), 7.31 (1H, м, H-5'), 7.47 (1H, м, H-6'), 7.49 (1H, м, H-8), 7.60 (1H, м, H-7'), 7.70 (1H, м, H-7), 7.99 (1H, м, H-4'), 8.43 (1H, м,

H-5).

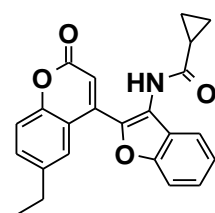
Загальна методика синтезу амідів 4.2a-g. До розчину 10 ммоль 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумарину **4.1a,f,h,i** й 20 ммоль піридину в 50 мл діоксану при 50 – 60 °С додають 12 ммоль хлорангідриду карбонової кислоти. Реакційну суміш витримують при цій температурі 3-4 год, охолоджують, розбавляють 100 мл води й залишають для кристалізації. Осадок відфільтровують, сушать й кристалізують з етанолу.

2,2-Диметил-N-[2-(7-метил-2-оксо-2H-хромен-4-іл)-1-бензофуран-3-



іл]пропанамід (4.2a). Вихід 42 %, $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, т. пл. 181 – 183 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\Gamma\text{ц}$): 1.19 (9H, с, *t*-Bu), 2.44 (3H, с, CH_3 -7), 6.62 (1H, с, H-3), 7.22 (1H, м, H-6), 7.34 (1H, м, H-8), 7.38 (1H, м, H-5'), 7.49 (1H, м, H-6'), 7.58 (1H, м, H-5), 7.70-7.77 (2H, м, H-4', 7'), 9.51 (1H, с, NH).

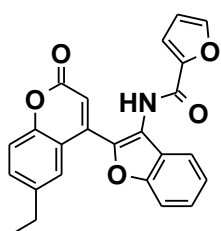
N-[2-(6-Етил-2-оксо-2H-хромен-4-іл)-1-бензофуран-3-



іл]циклопропанкарбоксамід (4.2b). Вихід 68%, $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, т. пл. 188 – 189 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\Gamma\text{ц}$): 0.64, 0.75, (2H, 2H, 2M, CH_2 -2'', 3''), 1.20 (3H, т, $^3J = 7.5$, CH_3CH_2 -6), 1.81 (1H, м, CH-1''), 2.65 (2H, м, CH_3CH_2 -6), 6.66

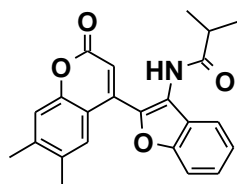
(1H, c, H-3), 7.27 (1H, м, H-7), 7.39 (1H, м, H-5'), 7.50 (1H, м, H-6'), 7.53 (1H, м, H-7'), 7.54 (1H, м, H-8), 7.71 (1H, м, H-4'), 7.73 (1H, м, H-5), 10.41 (1H, c, NH).

***N*-[2-(6-Етил-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)-1-бензофуран-3-іл]-2-фурамід (4.2c).** Вихід 57 %, C₂₄H₁₇NO₅, т. пл. 202 – 204 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-



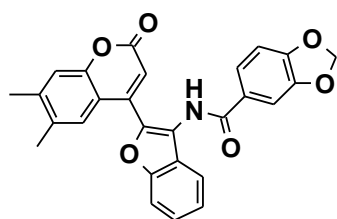
d₆, δ, м.ч., *J*/Гц): 1.03 (3H, т, ³*J* = 7.5, CH₃CH₂-6), 2.53 (2H, м, CH₃CH₂-6), 6.68 (1H, м, H-4''), 6.76 (1H, c, H-3), 7.28 (1H, м, H-7), 7.38 (1H, м, H-5'), 7.40 (1H, м, H-8), 7.50 (1H, м, H-3''), 7.52 (1H, м, H-6'), 7.56 (1H, м, H-5), 7.72 (1H, м, H-4'), 7.75 (1H, м, H-7'), 7.93 (1H, м, H-5''), 10.50 (1H, c, NH).

***N*-[2-(6,7-Диметил-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)-1-бензофуран-3-іл]-2-**



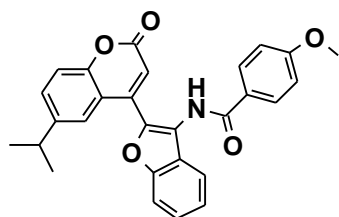
метилпропанамід (4.2d). Вихід 47 %, C₂₃H₂₁NO₄, т. пл. 286 – 287 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., *J*/Гц): 1.04 (6H, д, ³*J* = 7.2, (CH₃)₂CH), 2.24 (3H, c, CH₃-6), 2.34 (3H, c, CH₃-7), 2.62 (1H, м, (CH₃)₂CH), 6.57 (1H, c, H-3), 7.31 (1H, м, H-8), 7.38 (1H, м, H-6'), 7.50 (2H, м, H-5, 5'), 7.66 (1H, м, H-7'), 7.72 (1H, м, H-4'), 9.96 (1H, c, NH).

***N*-[2-(6,7-Диметил-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)-1-бензофуран-3-іл]-1,3-**



бензодіоксол-5-карбоксамід (4.2e). Вихід 51 %, C₂₇H₁₉NO₆, т. пл. 260 – 262 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., *J*/Гц): 2.14 (3H, c, CH₃-6), 2.29 (3H, c, CH₃-7), 6.12 (2H, c, OCH₂O-3',4''), 6.66 (1H, c, H-3), 7.04 (1H, м, H-2''), 7.29 (1H, м, H-8), 7.39 (1H, м, H-5'), 7.43 (1H, м, H-5''), 7.52 (2H, м, H-6',6''), 7.54 (1H, м, H-5), 7.71 (1H, м, H-7'), 7.76 (1H, м, H-4'), 10.29 (1H, c, NH).

***N*-[2-(6-Ізопропіл-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)-1-бензофуран-3-іл]-4-**

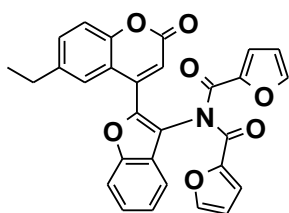


метоксибензамід (4.2f). Вихід 74 %, C₁₉H₁₂ClNO₄, т. пл. 276 – 278 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., *J*/Гц): 2.03 (3H, c, CH₃CO), 6.78 (1H, c, H-3), 7.39

(1H, м, H-5'), 7.50 (1H, м, H-6'), 7.70 – 7.74 (3H, м, H-5, 7, 7'), 7.75 (1H, м, H-4'), 7.56 (1H, м, H-8), 10.21 (1H, с, NH).

Загальна методика синтезу імідів 4.3a,b. До розчину 2 ммоль 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумарину **4.1f,i** в 10 мл піридину при 50 – 60 °C додають 30 ммоль хлорангідриду карбонової кислоти. Реакційну суміш витримують при цій температурі 3-4 год, виливають в 150 мл води, нейтралізують розбавленою хлоридною кислотою до рН 4 – 5, фільтрують осад, що випадає, сушать й кристалізують з етанолу.

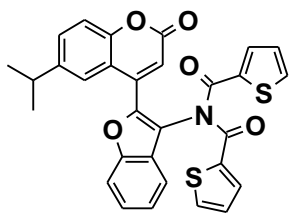
***N*-[2-(6-етил-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)-1-бензофуран-3-іл]-*N*-(фуран-2-**



ілкарбоніл)фуран-2-карбоксамід (4.3a). Вихід 75 %, $C_{29}H_{19}NO_7$, т. пл. 201–202 °C. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO-

d_6 , δ , м.ч., $J/Гц$): 1.14 (3H, т, $^3J = 7.8$, CH_3CH_2 -6), 2.59 (2H, к, $^3J = 7.8$, CH_3CH_2 -6), 6.49 (1H, с, H-3), 6.61 (2H, м, H-4''), 7.24 (2H, м, H-3''), 7.37 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-8), 7.47 (1H, м, H-7), 7.50 (1H, м, H-7'), 7.51 (1H, м, H-5'), 7.58 (1H, м, H-6'), 7.60 (1H, м, H-5), 7.85 (2H, м, H-5''), 7.86 (1H, м, H-4').

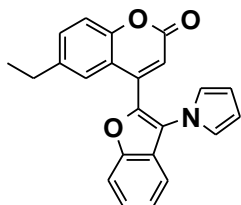
***N*-{2-[2-Оксо-6-(пропан-2-іл)-2*H*-хромен-4-іл]-1-бензофуран-3-іл}-*N*-(тиофен-2-ілкарбоніл)тіофен-2-карбоксамід (4.3b).** Вихід 68 %, $C_{30}H_{21}NO_5S_2$, т. пл. 244 – 245 °C. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/Гц$): 1.15 (6H, д, $^3J = 7.2$, $(CH_3)_2CH$ -6), 2.86 (1H, м, $(CH_3)_2CH$ -6), 4.78 (1H, м, H-7), 6.31 (1H, с, H-3), 7.08 (2H, м, H-4''), 7.35 (1H, м, H-5), 7.39 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-8), 7.53 (2H, м, H-3''), 7.56 (1H, м, H-7'), 7.58 (1H, м, H-5'), 7.61 (1H, м, H-6'), 7.87 (1H, м, H-4'), 7.94 (2H, м, H-5'').



Загальна методика синтезу сполук 4.4a,b. Суміш 5 ммоль аміну **4.1f,g** й 1.3 мл (9.6 ммоль) 2,5-диметокситетрагідрофурану в 20 мл льодяної $AcOH$ нагрівають при 90 – 100 °C (кінець реакції визначали методом ТШХ), після охолодження розчинник упарюють при зниженому тиску. Залишок кристалізують з метанолу.

6-Етил-4-[3-(1H-пірол-1-іл)-1-бензофуран-2-іл]-2H-хромен-2-он

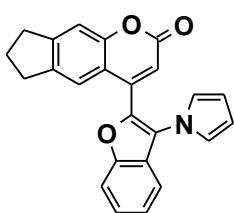
(4.4a). Вихід 70 %, $C_{23}H_{17}NO_3$, т. пл. 174 – 175^oC. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-



d_6 , δ , м.ч., $J/\Gamma\text{ц}$): 1.04 (3H, т, $^3J = 7.5$, CH_3CH_2 -6), 2.44 (2H, м, CH_3CH_2 -6), 6.25 (2H, м, H-3'', 4''), 6.61 (1H, с, H-3), 7.10 (3H, м, H-5, 2'', 5''), 7.35 (1H, м, H-8), 7.44 (1H, м, H-7), 7.48 (1H, м, H-5'), 7.60 (1H, м, H-6'), 7.77 (1H, м, H-7'), 7.83 (1H,

м, H-4').

4-[3-(1H-Пірол-1-іл)-1-бензофуран-2-іл]-7,8-дигідроциклопента



[g]хромен-2(6H)-он (4.4b). Вихід 65 %, $C_{24}H_{17}NO_3$, т. пл.

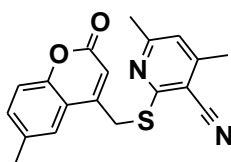
233 – 235^oC. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\Gamma\text{ц}$):

2.00, 2.73, 2.94 (2H, 2H, 2H, 3м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -6, 7), 6.27 (2H, м, H-3'', 4''), 6.42 (1H, с, H-3), 7.05 (2H, м, H-2'', 5''), 7.21 (1H,

с, H-8), 7.30 (1H, с, H-5), 7.46 (1H, м, H-5'), 7.59 (1H, м, H-6'), 7.72 (1H, м, H-7'), 7.82 (1H, м, H-4').

Загальна методика синтезу 4,6-диметил-2-[[2-оксо-2H-хромен-4-ил)метил]тіо}нікотинонітрилів 4.52a–h. До розчину 10 ммоль 4-хлорометилкумарину **2.21b,c,f,j,n-q** в мінімальному об'ємі EtOH при 40–50 ^oC додають суміш 1.64 г (10 ммоль) 2-меркапто-2,4-диметил-3-ціанопіридину й 1.69 мл (12 ммоль) Et₃N в 25–30 мл теплого EtOH. Реакційну суміш перемішують 18–24 год при кімнатній температурі, розбавляють 5-ти кратним об'ємом води, фільтрують осад, що випадає, й кристалізують залишок з EtOH.

4,6-Диметил-2-[[6-метил-2-оксо-2H-хромен-4-іл)метил]тіо}



нікотинонітрил (4.5a). Вихід 80 %, $C_{19}H_{16}N_2O_2S$, т. пл. 220–

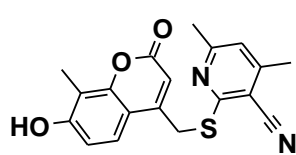
221 ^oC. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\Gamma\text{ц}$): 2.39, 2.49

(6H, 3H, 2с, CH_3 -6,4',6'), 4.74 (2H, с, CH_2S), 6.59 (1H, с, H-3),

7.15 (1H, с, H-5'), 7.31 (д, $^3J = 8.4$, H-8), 7.46 (1H, д, д, $^3J =$

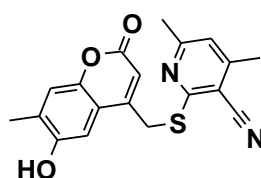
8.4, $^4J = 1.8$, H-7), 7.80 (1H, д, $^4J = 1.8$, H-5). ІЧ (KBr): ν_{max} 2216, 1716, 1621, 1575, 1543 cm^{-1} .

2-[[7-Гідрокси-8-метил-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)метил]тіо}-4,6-диметилнікотинонітрил (4.5b). Вихід 83 %, $C_{19}H_{16}N_2O_3S$, т. пл. 274–275 °С.



ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2.16 (3H, с, CH_3-8), 2.39, 2.49 (3H, 3H, 2с, $CH_3-4',6'$), 4.67 (2H, с, CH_2S), 6.34 (1H, с, H-3), 6.89 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6), 7.13 (1H, с, H-5'), 7.63 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5), 10.44 (1H, с, OH-7). ІЧ (KBr): ν_{max} 3178, 2218, 1678, 1605, 1573 cm^{-1} .

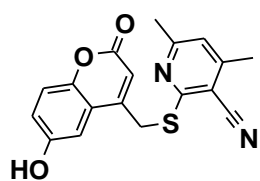
2-[[6-Гідрокси-7-метил-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)метил]тіо}-4,6-диметилнікотинонітрил (4.5c). Вихід 79 %, $C_{19}H_{16}N_2O_3S$, т. пл. 285–287 °С.



ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2.23 (3H, с, CH_3-7), 2.40, 2.50 (3H, 3H, 2с, $CH_3-4',6'$), 4.64 (2H, с, CH_2S), 6.50 (1H, с, H-3), 7.15, 7.16, 7.19 (1H, 1H, 1H, 3с, H-5,5',8), 9.72 (1H, с, OH-6). ІЧ (KBr): ν_{max} 3187, 2217, 1678, 1579, 1416 cm^{-1} .

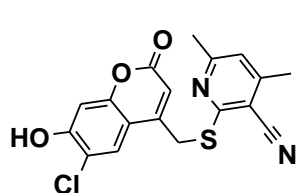
4,6-Диметил-2-[[2-оксо-2,6,7,8-тетрагідроциклопента[*g*]хромен-4-іл)метил]тіо}нікотинонітрил (4.5d). Вихід 77 %, $C_{21}H_{18}N_2O_2S$, т. пл. 248–250 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.98–2.15 (2H, м, $CH_2CH_2CH_2-6,7$), 2.39, 2.49 (3H, 3H, 2с, $CH_3-4',6'$), 2.88–3.00 (4H, м, $CH_2CH_2CH_2-6,7$), 4.72 (2H, с, CH_2S), 6.50 (1H, с, H-3), 7.14 (1H, с, H-5'), 7.25 (1H, с, H-8), 7.80 (1H, с, H-5). ІЧ (KBr): ν_{max} 2217, 1708, 1618, 1581, 1556 cm^{-1} .

2-[[6-Гідрокси-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)метил]тіо}-4,6-диметилнікотинонітрил (4.5e). Вихід 81 %, $C_{18}H_{14}N_2O_3S$, т. пл. 265–266 °С. ЯМР 1H



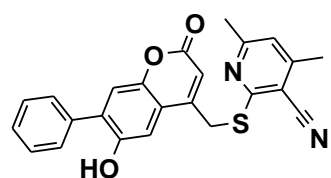
(300 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2.40, 2.50 (3H, 3H, 2с, $CH_3-4',6'$), 4.70 (2H, с, CH_2S), 6.58 (1H, с, H-3), 7.08 (1H, д, $^3J = 8.9$, $^4J = 1.7$, H-7), 7.16 (1H, с, H-5'), 7.24 (1H, д, $^4J = 1.7$, H-5), 7.28 (1H, д, $^3J = 8.9$, H-8), 9.82 (1H, с, OH-6). ІЧ (KBr): ν_{max} 3185, 2216, 1677, 1417 cm^{-1} .

2-[[7-Гідрокси-6-хлоро-2-оксо-2*H*-хромен-4-іл)метил]тіо}-4,6-диметилнікотинонітрил (4.5f). Вихід 82 %, $C_{18}H_{13}ClN_2O_3S$, т. пл. 262–264



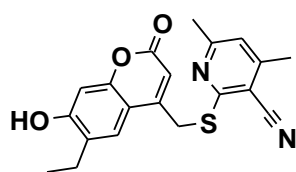
$^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.39, 2.49 (3H, 3H, 2с, CH_3 -4',6'), 4.70 (2H, с, CH_2S), 6.43 (1H, с, H-3), 6.91 (1H, с, H-8), 7.16 (1H, с, H-5'), 8.06 (1H, с, H-5), 11.47 (1H, с, OH-7). ІЧ (KBr): ν_{max} 3245, 2222, 1716, 1599, 1585 cm^{-1} .

2-[[6-Гідрокси-2-оксо-7-феніл-2H-хромен-4-іл]метил]тіо}-4,6-



диметилнікотинонітрил (4.5g). Вихід 75 %, $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, т. пл. 270–271 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.41, 2.51 (3H, 3H, 2с, CH_3 -4',6'), 4.70 (2H, с, CH_2S), 6.60 (1H, с, H-3), 7.17 (1H, с, H-5'), 7.35 (1H, 1H, 2с, H-5, 8), 7.36–7.47, 7.62–7.68 (3H, 2H, 2м, H Ph), 10.00 (1H, с, OH-6). ІЧ (KBr): ν_{max} 3193, 2220, 1678, 1579, 1411 cm^{-1} .

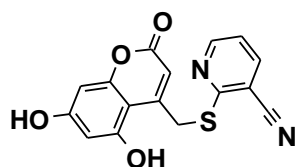
2-[[7-Гідрокси-6-етил-2-оксо-2H-хромен-4-іл]метил]тіо}-4,6-



диметилнікотинонітрил (4.5h). Вихід 75 %, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, т. пл. 241–242 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.12 (3H, т, $^3J = 7.5$, CH_3CH_2 -6), 2.40, 2.50 (3H, 3H, 2с, CH_3 -4',6'), 2.56 (2H, к, $^3J = 7.5$, CH_3CH_2 -6), 4.72 (2H, с, CH_2S), 6.34 (1H, с, H-3), 6.77 (1H, с, H-8), 7.14 (1H, с, H-5'), 7.61 (1H, с, H-5), 10.61 (1H, с, OH-7). ІЧ (KBr): ν_{max} 3238, 2218, 1679, 1605, 1384 cm^{-1} .

Загальна методика синтезу сполук 4.5i,k. До розчину 0.080 г (2 ммоль) MeONa в 20 мл абс. MeOH при перемішуванні додають 0.272 г (2 ммоль) 2-меркапто-3-ціанопіридину, після повного розчинення якого додають розчин 2 ммоль хлорометилкумарину **2.21r,s** в 10 мл MeOH й витримують 2–3 год при кімнатній температурі. Осад, що випадає, фільтрують, промивають водою й очищують колонковою хроматографією з використанням елюенту CH_2Cl_2 – MeOH 20:1.

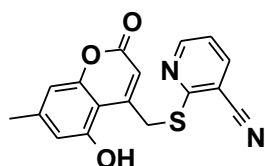
2-[[5,7-Дигідрокси-2-оксо-2H-хромен-4-іл]метил]сульфанілпіридин-3-карбонітрил (4.5i). Вихід 55 %, $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, т. пл. 238–240 $^{\circ}\text{C}$ (розкл.). ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 4.78 (2H, с, CH_2); 6.08 (1H, с, H-3'); 6.20 (1H, с) і 6.30 (1H, с, H-6',8'); 7.26 – 7.36



(1H, м, H-5); 8.15 – 8.23 (1H, м, H-4); 8.71 – 8.78 (1H, м, H-6); 10.42 (1H, с, 7'-OH); 11.00 (1H, с, 5'-OH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч.): 32.7 (CH₂); 95.0; 99.4; 100.4; 106.4; 109.2; 115.5 (CN); 119.9; 142.0; 152.56; 152.62; 156.9; 157.1; 160.0; 160.6; 161.5. ІЧ (KBr): ν_{max} 3311, 3130, 2642, 2226, 1671, 1606, 1563, 1404, 1372, 1156, 1094 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 327.0 [M+H]⁺ (100).

2-[[5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-2H-хромен-4-іл)метил]сульфанілпіридин-3-карбонітрил (4.5k)

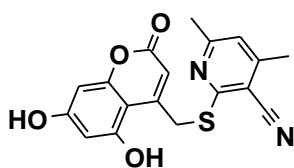
Вихід 48 %, C₁₇H₁₂N₂O₃S, т. пл.



262 – 263 °C (розкл.). ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.28 (3H, с, CH₃); 4.81 (2H, с, CH₂); 6.26 (1H, с, H-3'); 6.49 – 6.72 (2H, м, H-6', 8'); 7.30 (1H, д, д, $J = 7.1$, $J = 3.6$, H-5); 8.20 (1H, д, $J = 7.1$, H-4); 8.75 (1H, д, $J = 3.6$, H-6); 11.02 (1H, с, OH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч.): 21.7 (CH₃); 33.4 (CH₂); 102.1; 105.8; 107.5; 108.7; 112.9; 116.0 (CN); 120.5; 143.8; 148.3; 153.2; 156.2; 157.8; 160.3; 161.0; 162.4. ІЧ (KBr): ν_{max} 3278, 2221, 1729, 1677, 1626, 1604, 1390, 1362, 1092, 837 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 325.1 [M+H]⁺ (100).

Загальна методика синтезу сполук 4.5j,l. До розчину 5 ммоль 4-хлорометилкумарину **2.21r,s** в мінімальному об'ємі EtOH при 40–50 °C додають суміш 0.82 г (5 ммоль) 2-меркапто-2,4-диметил-3-ціанопіридину й 0.84 мл (6 ммоль) Et₃N в 15 мл теплого EtOH. Реакційну суміш перемішують 24 год при кімнатній температурі (кінець реакції визначають хроматографічно), розбавляють 10-ти кратним об'ємом води, фільтрують осад, що випадає, й кристалізують з MeOH.

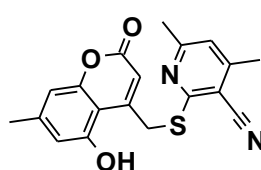
2-[[5,7-Дигідрокси-2-оксо-2H-хромен-4-іл)метил]сульфаніл}-4,6-



диметилпіридин-3-карбонітрил (4.5j). Вихід 67 %, C₁₈H₁₄N₂O₄S, т. пл. 298 – 300 °C (розкл.). ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.37 (3H, с, CH₃); 2.54 (3H, с, CH₃); 4.75 (2H, с, CH₂); 6.10 (1H, с, H-3'); 6.19 (1H, д, J

= 2.3); 6.30 (1H, д, $J = 2.3$, H-6',8'); 7.10 (1H, с, H-5); 10.43 (1H, с, 7'-OH); 11.01 (1H, с, 5'-OH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч.): 19.7 (CH $_3$); 24.3 (CH $_3$); 32.7 (CH $_2$); 95.0; 99.3; 100.4; 104.0; 109.5; 115.0 (CN); 120.6; 152.8; 152.8; 156.9; 157.1; 160.0; 160.1; 161.2; 161.4. ІЧ (KBr): ν_{max} 3305, 3130, 2642, 2256, 1671, 1606, 1563, 1404, 1372, 1156, 1094, 859 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 355.0 [M+H] $^+$ (100).

2-[[5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-2H-хромен-4-іл)метил]сульфаніл]-

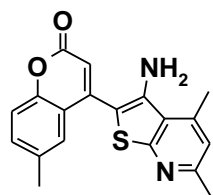


4,6-диметилпіридин-3-карбонітрил (4.51). Вихід 76 %, $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, т. пл. 268 – 270 °С (розкл.). ЯМР ^1H (400

МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.30 (3H, с, 7'-CH $_3$); 2.38 (3H, с, CH $_3$); 2.55 (3H, с, CH $_3$); 4.81 (2H, с, CH $_2$); 6.31 (1H, с, H-3'); 6.63 (1H, с) и 6.67 (1H, с, H-6',8'); 7.13 (1H, с, H-5); 11.04 (1H, с, OH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч.): 19.6, 21.2 (CH $_3$); 24.3 (7'-CH $_3$); 32.8 (CH $_2$ -2); 104.0; 104.9; 108.1; 112.2; 112.7; 114.9 (CN); 120.6; 143.2; 152.2; 152.8; 155.2; 155.5; 159.7; 160.0; 161.2. ІЧ (KBr): ν_{max} 3249, 2958, 2219, 1684, 1626, 1398, 1277, 1093, 872, 831 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 353.0 [M+H] $^+$ (100).

Загальна методика синтезу 4-(3-аміно-4,6-диметилтієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)-2H-хромен-2-онів 4.6а–h. До суміші 10 ммоль кумарину **4.5а–h** в 20 мл безводного ДМФА при 60–80 °С додають 0.69 г (5 ммоль) безводного K_2CO_3 , реакційну суміш перемішують 6–8 год при 80–100 °С, фільтрують гарячою, упарюють розчинник й кристалізують залишок з суміші ДМФА-MeOH, 1:1.

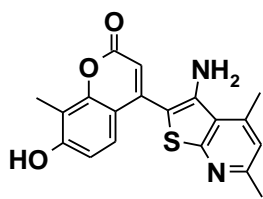
4-(3-Аміно-4,6-диметилтієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)-6-метил-2H-



хромен-2-он (4.6а). Вихід 76 %, $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, т. пл. 208–210

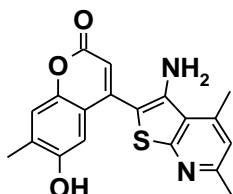
°С. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.34 (3H, с, H-6), 2.53, 2.77 (3H, 3H, 2с, CH $_3$ -4',6'), 5.21 (2H, с, NH $_2$), 6.48 (1H, с, H-3), 7.08 (1H, с, H-5'), 7.38 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-8), 7.47 (1H, д, д, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.8$, H-7), 7.51 (1H, д, $^4J = 1.8$, H-5). ІЧ (KBr): ν_{max} 3413, 1712, 1699, 1560 cm^{-1} .

4-(3-Аміно-4,6-диметилтієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)-7-гідрокси-8-метил-2*H*-хромен-2-он (4.6b). Вихід 75 %, $C_{19}H_{16}N_2O_3S$, т. пл. > 300 °С.



ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/Гц$): 2.21 (3H, с, CH_3 -8), 2.52, 2.76 (3H, 3H, 2с, CH_3 -4',6'), 5.08 (2H, с, NH_2), 6.21 (1H, с, H-3), 6.84 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6), 7.06 (1H, с, H-5'), 7.40 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5), 10.52 (1H, с, OH-7). ІЧ (KBr): ν_{max} 3411, 1706, 1605, 1562, 1369 cm^{-1} .

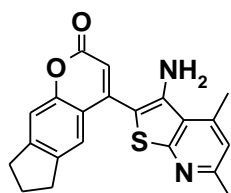
4-(3-Аміно-4,6-диметилтієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)-6-гідрокси-7-метил-2*H*-хромен-2-он (4.6c). Вихід 75 %, $C_{19}H_{16}N_2O_3S$, т. пл. > 300 °С.



ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/Гц$): 2.23 (3H, с, CH_3 -7), 2.53, 2.77 (3H, 3H, 2с, CH_3 -4',6'), 5.17 (2H, с, NH_2), 6.39 (1H, с, H-3), 7.07 (1H, с, H-5'), 7.12 (1H, с, H-5), 7.24 (1H, с, H-8), 9.60 (1H, с, OH-6). ІЧ (KBr) : ν_{max} 3442, 1659, 1618, 1444, 1411 cm^{-1} .

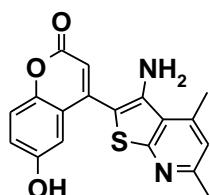
1.

4-(3-Аміно-4,6-диметилтієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)-7,8-дигідроциклопента[*g*]хромен-2(6*H*)-он (4.6d). Вихід 69 %, $C_{21}H_{18}N_2O_2S$, т.



пл. 226–228 °С. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/Гц$): 1.99–2.11 (2H, м, $CH_2CH_2CH_2$ -6,7), 2.52, 2.77 (3H, 3H, 2с, CH_3 -4',6'), 2.82–3.00 (4H, м, $CH_2CH_2CH_2$ -6,7); 5.16 (2H, с, NH_2), 6.40 (1H, с, H-3), 7.07 (1H, с, H-5'), 7.34 (1H, с, H-8), 7.50 (1H, с, H-5). ІЧ (KBr): ν_{max} 3411, 1709, 1621, 1548 cm^{-1} .

4-(3-Аміно-4,6-диметилтієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)-6-гідрокси-2*H*-

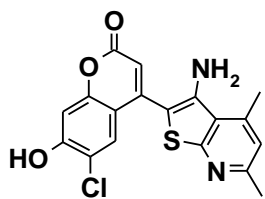


хромен-2-он (4.6e). Вихід 71 %, $C_{18}H_{14}N_2O_3S$, т. пл. >300 °С.

ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/Гц$): 2.53, 2.77 (3H, 3H, 2с, CH_3 -4',6'), 5.20 (2H, с, NH_2), 6.46 (1H, с, H-3), 6.98–7.13 (3H, м, H-5,5',7), 7.32 (1H, д, $^3J = 8.4$, H-8), 9.65 (1H, с, OH-6).

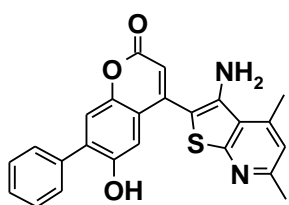
ІЧ (KBr): ν_{max} 3463, 1673, 1562, 1446, 1230 cm^{-1} .

4-(3-Аміно-4,6-диметилтієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)-7-гідрокси-6-хлоро-2*H*-хромен-2-он (4.6f). Вихід 76 %, $C_{18}H_{13}ClN_2O_3S$, т. пл. 186–187 °С. ЯМР



^1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.52, 2.79 (3H, 3H, 2с, CH_3 -4',6'), 5.21 (2H, с, NH_2), 6.40 (1H, с, H-3), 6.85 (1H, с, H-8), 7.08 (1H, с, H-5'), 7.35 (1H, с, H-5), 11.52 (1H, с, OH-7). ІЧ (KBr): ν_{max} 3465, 1701, 1608, 1448, 1365 cm^{-1} .

4-(3-Аміно-4,6-диметилтієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)-6-гідрокси-7-феніл-

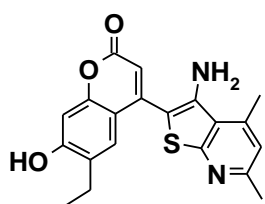


2H-хромен-2-он (4.6g). Вихід 79 %, $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, т. пл.

>300 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.53, 2.79 (3H, 3H, 2с, CH_3 -4',6'), 5.24 (2H, с, NH_2), 6.49 (1H, с, H-3), 7.08 (1H, с, H-5'), 7.30 (1H, с, H-5), 7.34–

7.49, 7.62–7.68 (3H, 2H, 2M, H Ph), 7.40 (1H, с, H-8), 9.83 (1H, с, OH-6). ІЧ (KBr): ν_{max} 3398, 1710, 1562, 1413, 1286 cm^{-1} .

4-(3-Аміно-4,6-диметилтієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)-7-гідрокси-6-етил-



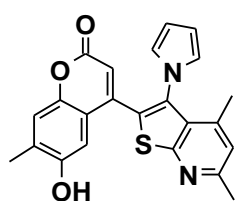
2H-хромен-2-он (4.6h). Вихід 73 %, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, т. пл.

259–260 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.10 (3H, т, $^3J = 7.5$, CH_3CH_2 -6), 2.53, 2.77 (3H, 3H, 2с, CH_3 -4',6'), 2.57 (2H, к, $^3J = 7.5$, CH_3CH_2 -6), 5.17 (2H, с,

NH_2), 6.21 (1H, с, H-3), 6.82 (1H, с, H-8), 7.08 (1H, с, H-5'), 7.46 (1H, с, H-5), 10.66 (1H, с, OH-7). ІЧ (KBr): ν_{max} 3482, 2915, 1697, 1614, 1369 cm^{-1} .

Загальна методика синтезу **4-(4,6-диметил-3-(1H-пірол-1-іл)тієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)-2H-хромен-2-онів 4.7a-d.** Суміш 2 ммоль аміну **4.6c,d,f,h** й 0.52 мл (4 ммоль) 2,5-диметокситетрагідрофурану в 20 мл льодяної AcOH нагрівають при 90–100 °С на протязі 10–15 хв, після охолодження розчинник упарюють у вакуумі. Залишок кристалізують з MeOH .

6-Гідрокси-4-[4,6-диметил-3-(1H-пірол-1-іл)тієно[2,3-*b*]піридин-2-

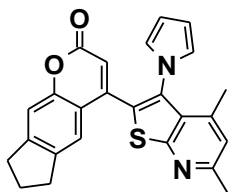


іл]-7-метил-2H-хромен-2-он (4.7a). Вихід 58 %, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, т. пл. 275–276 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-

d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.91 (3H, с, CH_3 -4'), 2.20 (3H, с, CH_3 -7), 2.60 (3H, с, CH_3 -6'), 6.12–6.16 (2H, м, H-2'', 5''), 6.53 (1H, с, H-3),

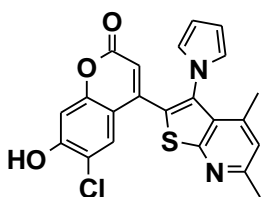
6.88–6.92 (2H, м, Н-3'', 4''), 6.96 (1H, с, Н-5), 7.20 (1H, с, Н-5'), 7.25 (1H, с, Н-8), 9.60 (1H, с, ОН-6). ІЧ (KBr): ν_{\max} 1685, 1560, 1415, 1211 cm^{-1} .

4-[4,6-Диметил-3-(1H-пірол-1-іл)тієно[2,3-*b*]піридин-2-іл]-7,8-



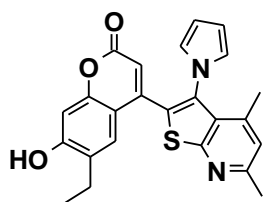
дигідроциклопента[*g*]хромен-2(6H)-он (4.7b). Вихід 46 %, $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, т. пл. 237–239 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.98–2.10 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -6,7), 1.92 (3H, с, CH_3 -4'), 2.59 (3H, с, CH_3 -6'), 2.80–2.99 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -6,7), 6.07–6.13 (2H, м, Н-2'', 5''), 6.53 (1H, с, Н-3), 6.90–6.96 (2H, м, Н-3'', 4''), 7.22 (1H, с, Н-5'), 7.26 (1H, с, Н-8), 7.43 (1H, с, Н-5). ІЧ (KBr): ν_{\max} 1708, 1618, 1548, 1421 cm^{-1} .

7-Гідрокси-4-[4,6-диметил-3-(1H-пірол-1-іл)тієно[2,3-*b*]піридин-2-іл]-6-хлоро-2H-хромен-2-он (4.7c). Вихід 57 %, $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$, т. пл. 274–



275 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.92 (3H, с, CH_3 -4'), 2.60 (3H, с, CH_3 -6'), 6.09–6.13 (2H, м, Н-2'', 5''), 6.44 (1H, с, Н-3), 6.91 (1H, с, Н-8), 6.96–7.00 (2H, м, Н-3'', 4''), 7.23 (1H, с, Н-5'), 7.58 (1H, с, Н-5), 11.58 (1H, с, ОН-7). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3434, 1726, 1600, 1357 cm^{-1} .

7-Гідрокси-4-[4,6-диметил-3-(1H-пірол-1-іл)тієно[2,3-*b*]піридин-2-іл]-6-етил-2H-хромен-2-он (4.7d). Вихід 62 %, $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, т. пл. >300 °С.

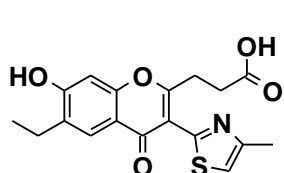


ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.06 (3H, т, $^3J = 7.4$, CH_3CH_2 -6), 1.92 (3H, с, CH_3 -4'), 2.53 (2H, к, $^3J = 7.4$, CH_3CH_2 -6); 2.59 (3H, с, CH_3 -6'), 6.09–6.12 (2H, м, Н-2'', 5''), 6.32 (1H, с, Н-3), 6.75 (1H, с, Н-8), 6.94–6.97 (2H, м, Н-3'', 4''), 7.23 (1H, с, Н-5'), 7.31 (1H, с, Н-5), 10.71 (1H, с, ОН-7). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3446, 1728, 1618, 1357, 1272 cm^{-1} .

Загальна методика синтезу сполук 4.9-4.11. До розчину 2 ммоль кетону **4.8** в 10 мл сухого піридину при кімнатній температурі додають відповідний ангідрид кислоти - 10 ммоль у випадку ангідриду бурштинової кислоти або 12 ммоль у випадку ангідридів глютарової чи дигліколевої

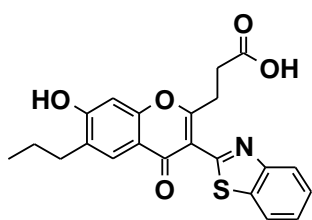
кислот. Після витримування реакційної суміші протягом 72 год при кімнатній температурі додають до неї 100 мл холодної води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають холодною водою, перекристалізують з MeOH.

3-[7-Гідрокси-6-етил-3-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-4-оксо-4*H*-хромен-2-іл]пропанова кислота (4.9b). Вихід 74 %, C₁₈H₁₇NO₅S, т. пл. 275 – 276 °С.



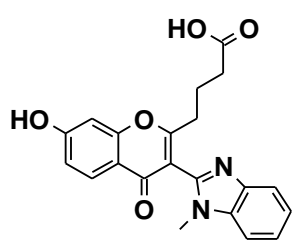
ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 1.19 (т, 3H, J = 7.6 Гц, CH₃CH₂-6'), 2.43 (с, 3H, CH₃-4''), 2.63 (q, 2H, J = 7.6 Гц, CH₂-6'), 2.76 (т, 2H, J = 7.6 Гц, CH₂COOH), 3.56 (т, 2H, J = 7.6 Гц, CH₂-3), 6.89 (с, 1H, H-8'), 7.34 (с, 1H, H-5''), 7.83 (с, 1H, H-5'), 11.00 (с, 1H, OH-7'), 12.31 (с, 1H, COOH). ¹³C ЯМР (100 МГц, CCl₄+DMSO-d₆, δ, м.ч.): 13.6, 16.9, 22.4, 29.2, 30.7, 101.0, 114.1, 114.2, 115.2, 124.6, 130.3, 150.0, 154.7, 157.0, 160.8, 167.2, 173.0, 173.4. ІЧ (KBr): ν_{max} 3231, 2976, 1700, 1617, 1578, 1249 см⁻¹. Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 360.2 [M+H]⁺ (100).

3-[3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-4-оксо-6-пропіл-4*H*-хромен-2-іл]пропанова кислота (4.9c). Вихід 66 %; C₂₂H₁₉NO₅S, т. пл. 227 – 229 °С.



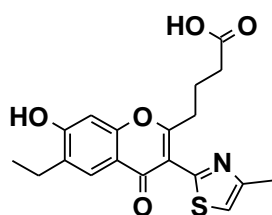
ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 0.92 (м, 3H, CH₃CH₂CH₂-6'), 1.63 (м, 2H, CH₃CH₂CH₂-6'), 2.62 (м, 2H, CH₃CH₂CH₂-6'), 2.82 (т, 2H, J = 7.6 Гц, CH₂COOH), 3.65 (т, 2H, J = 7.6 Гц, CH₂-3), 6.94 (с, 1H, H-8'), 7.46 (1H, м, H-5''), 7.53 (1H, м, H-6''), 7.83 (с, 1H, H-5'), 8.01 (1H, м, H-7''), 8.15 (1H, м, H-4''), 11.13 (с, 1H, OH-7'), 12.20 (с, 1H, COOH). ЯМР ¹³C (100 МГц, CCl₄+DMSO-d₆, δ, м.ч.): 13.7, 22.1, 29.6, 30.8, 31.4, 101.2, 114.1, 114.3, 121.0, 122.3, 124.4, 125.4, 125.6, 129.0, 135.2, 151.0, 154.8, 159.5, 161.4, 169.4, 173.1, 173.6. ІЧ (KBr): ν_{max} 3118, 2960, 1698, 1614, 1574, 1374 см⁻¹. Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 410.1 [M+H]⁺ (100).

4-[7-Гідрокси-3-(1-метил-1*H*-бензімідазол-2-іл)-4-оксо-4*H*-хромен-2-



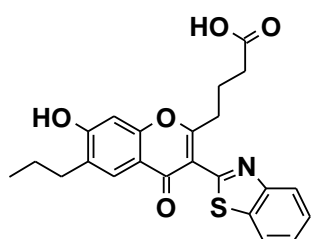
іл]бутанова кислота (4.10a). Вихід 59 %; $C_{21}H_{18}N_2O_5$, т. пл. 240 – 241 °С. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/Гц$): 1.88 (м, 2H, CH_2 -3), 2.25 (м, 2H, CH_2COOH), 2.63 (м, 2H, CH_2 -4), 3.63 (с, 3H, NCH_3), 6.94 (д, 1H, $J = 2.3$ Гц, H-8'), 6.97 (д.д, 1H, $J = 2.3, 8.8$ Гц, H-6'), 7.23 (1H, м, H-5''), 7.30 (1H, м, H-6''), 7.60 (1H, м, H-7''), 7.67 (1H, м, H-4''), 7.94 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц, H-5'), 10.91 (с, 1H, OH-7'), 12.00 (с, 1H, COOH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CCl_4 + DMSO-d_6$, δ , м.ч.): 22.0, 30.2, 31.4, 32.5, 102.1, 109.8, 113.3, 115.0, 115.2, 119.0, 121.3, 122.0, 126.8, 135.6, 142.4, 147.1, 157.3, 163.1, 169.3, 173.4, 174.1. ІЧ (KBr): ν_{max} 3436, 3025, 1714, 1635, 1625, 1391 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 379.2 $[M+H]^+$ (100).

4-[7-Гідрокси-6-етил-3-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-4-оксо-4*H*-хромен-2-іл]бутанова кислота (4.10b). Вихід 67 %, $C_{19}H_{19}NO_5S$, т. пл. 196 – 198 °С.



ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/Гц$): 1.20 (т, 3H, $J = 7.6$ Гц, CH_3CH_2 -6'), 2.02 (м, 2H, CH_2 -3), 2.37 (м, 2H, CH_2COOH), 2.46 (с, 3H, CH_3 -4''), 2.64 (q, 2H, $J = 7.6$ Гц, CH_2 -6'), 3.34 (м, 2H, CH_2 -4), 6.91 (с, 1H, H-8'), 7.31 (с, 1H, H-5''), 7.83 (с, 1H, H-5'), 10.95 (с, 1H, OH-7'), 12.05 (с, 1H, COOH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CCl_4 + DMSO-d_6$, δ , м.ч.): 13.6, 16.9, 22.4, 22.5, 32.4, 33.1, 101.1, 114.2, 114.3, 115.2, 124.6, 130.2, 150.0, 154.8, 157.1, 160.9, 161.0, 168.4, 173.5. ІЧ (KBr): ν_{max} 3101, 2964, 1708, 1616, 1573, 1365 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 374.1 $[M+H]^+$ (100).

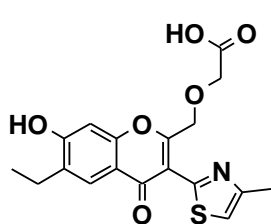
4-[3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-4-оксо-6-пропіл-4*H*-хромен-2-іл]бутанова кислота (4.10c). Вихід 45 %; $C_{23}H_{21}NO_5S$, т. пл. 242 – 244 °С.



ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., $J/Гц$): 0.93 (м, 3H, $CH_3CH_2CH_2$ -6'), 1.61 (м, 2H, CH_2CH_2 -6'), 2.08 (м, 2H, CH_2 -3), 2.36 (м, 2H, CH_2COOH), 2.61 (м, 2H, CH_2 -6'), 3.40 (м, 2H, CH_2 -4), 7.00 (с, 1H, H-8'), 7.44 (1H, м, H-

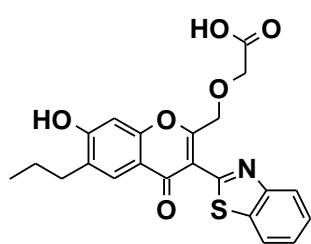
5"), 7.51 (1H, м, H-6"), 7.79 (с, 1H, H-5'), 8.05 (1H, м, H-7"), 8.12 (1H, м, H-4"), 10.96 (с, 1H, OH-7'), 12.02 (с, 1H, COOH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{CCl}_4+\text{DMSO-d}_6$, δ , м.ч.): 13.8, 22.1, 23.2, 31.5, 33.0, 34.6, 101.3, 113.5, 114.1, 121.0, 122.4, 124.4, 125.3, 125.4, 129.2, 135.3, 151.1, 155.1, 159.7, 162.7, 170.6, 173.8, 175.1. ІЧ (KBr): ν_{max} 3421, 2961, 1704, 1614, 1571, 1373 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 424.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

{[7-Гідрокси-6-етил-3-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-4-оксо-4H-хромен-2-іл]метокси}оцтова кислота (4.11b). Вихід 51 %; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$, т. пл. 182–184



$^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.21 (т, 3H, $J=7.6$ Гц, $\text{CH}_3\text{CH}_2-6'$), 2.46 (с, 3H, CH_3-4''), 2.64 (к, 2H, $J=7.6$ Гц, CH_2-6'), 4.24 (с, 2H, CH_2COOH), 5.23 (с, 2H, CH_2-2'), 6.96 (с, 1H, H-8'), 7.34 (с, 1H, H-5"), 7.85 (с, 1H, H-5'), 10.95 (с, 1H, OH-7'), 12.02 (с, 1H, COOH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{CCl}_4+\text{DMSO-d}_6$, δ , м.ч.): 13.6, 16.8, 22.4, 67.4, 68.1, 101.3, 114.4, 115.1, 115.9, 124.6, 130.6, 150.3, 154.8, 156.4, 161.2, 162.8, 171.0, 173.4. ІЧ (KBr): ν_{max} 3428, 3105, 2965, 1738, 1614, 1574, 1247 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 376.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

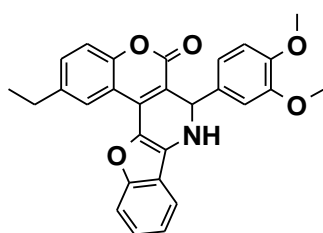
{[3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-4-оксо-6-пропіл-4H-хромен-2-іл]метокси}оцтова кислота (4.11c). Вихід 64 %; $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}$, т. пл. 302 – 303



$^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 0.91 (м, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-6'$), 1.57 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2-6'$), 2.57 (м, 2H, CH_2-6'), 4.00 (с, 2H, CH_2COOH), 5.31 (с, 2H, CH_2-2'), 7.26 (с, 1H, H-8'), 7.45 (1H, м, H-5"), 7.55 (1H, м, H-6"), 7.77 (с, 1H, H-5'), 8.08 (1H, м, H-7"), 8.16 (1H, м, H-4"), 11.08 (с, 1H, OH-7'), 12.08 (с, 1H, COOH). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{CCl}_4+\text{DMSO-d}_6$, δ , м.ч.): 13.7, 21.9, 31.3, 68.6, 69.6, 101.6, 114.0, 114.4, 121.2, 122.4, 124.6, 125.5, 125.6, 129.5, 135.4, 151.1, 155.1, 159.3, 162.2, 166.0, 173.7, 173.8. ІЧ (KBr): ν_{max} 3118, 2960, 1698, 1614, 1574, 1374 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 426.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

Загальна методика синтезу **6H**-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]піридин-6-онів **4.13a-g**. Суміш 5 ммоль 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумарину **4.1b,f,g**, 5 ммоль ароматичного альдегіду чи 1 мл (10 ммоль) 37%-ного формаліну й 10 мг *n*-толуенсульфоїкислоти в 50 мл АсОН нагрівають при 60 – 70 °С 2 – 3 год. Розчин, який набуває червоного відтінку, перемішують при пропусканні повітря до тих пір, поки він не окисниться й не набуває жовтуватого відтінку (кінець реакції визначали хроматографічно) або ж додають 4 ммоль CrO₃ й перемішують при нагріванні 1 – 1.5 год. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою, фільтрують осад, що випадає, сушать й кристалізують з ДМФА чи діоксану. В результаті упарювання маточного розчину після кристалізації сполуки **4.13f** виділено сполуку **4.12f**.

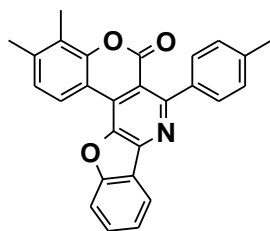
7-(3,4-Диметоксифеніл)-2-етил-7,8-дигідро-6H-[1]бензофуоро[3,2-



b]хромено[4,3-*d*]піридин-6-он (**4.12f**). C₂₈H₂₃NO₅,

отримано 15 мг, т. пл. 247 - 248 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 1.28 (3H, т, ³J = 7.4, CH₃CH₂-2), 2.76 (2H, м, CH₃CH₂-2), 3.65, 3.67 (6H, 2с, OCH₃-3', 4'), 5.92 (1H, д, ³J = 3.4, H-7), 6.82, 7.08 (3H, 2м, H-2', 5', 6'), 7.34 (2H, м, H-4, 10), 7.53 (2H, м, H-3, 11), 7.69 (1H, м, H-12), 7.90 (1H, м, H-9), 8.37 (1H, д, ³J = 3.4, NH-8), 8.47 (1H, м, H-1).

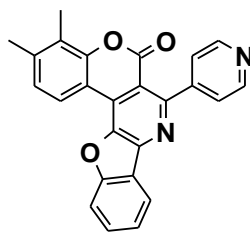
3,4-Диметил-7-(4-метилфеніл)-6H-



[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]піридин-6-он (**4.13a**).

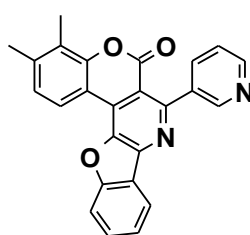
Вихід 61%, C₂₇H₁₉NO₃, т. пл. > 300 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 2.31 (3H, с, CH₃-4'), 2.42 (3H, с, CH₃-4), 2.48 (3H, с, CH₃-3), 7.26 (2H, д, ³J = 7.9, H-3', 5'), 7.34 (1H, д, ³J = 8.2, H-2), 7.45 (2H, д, ³J = 7.9, H-2', 6'), 7.57 (1H, м, H-10), 7.78 (1H, м, H-11), 7.96 (1H, м, H-12), 8.22 (1H, м, H-9), 8.72 (1H, д, J = 8.2, H-1).

3,4-Диметил-7-піридин-4-іл-6H-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]піридин-6-он (**4.13b**). Вихід 40 %, C₂₅H₁₆N₂O₃, т. пл. 232 – 234 °С. ЯМР ¹H



(300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 2.34 (3H, с, CH₃-4), 2.44 (3H, с, CH₃-3), 7.42 (1H, д, ³J = 8.2, H-2), 7.53 (2H, д, ³J = 5, H-3', 5'), 7.60 (1H, м, H-10), 7.81 (1H, м, H-11), 8.01 (1H, м, H-12), 8.26 (1H, м, H-9), 8.67 (2H, д, ³J = 5, H-2', 6'), 8.78 (1H, д, ³J = 8.2, H-1).

3,4-Диметил-7-піридин-3-іл-6H-[1]бензофуоро[3,2-b]хромено[4,3-d]піридин-6-он (4.13c). Вихід 36 %, C₂₅H₁₆N₂O₃, т. пл. > 300 °С. ЯМР ¹H (300

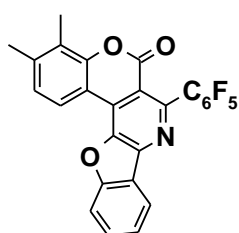


МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 2.26 (3H, с, CH₃-4), 2.37 (3H, с, CH₃-3), 7.36 (1H, д, ³J = 8.2, H-2), 7.50 (1H, м, H-5'), 7.59 (1H, м, H-10), 7.80 (1H, м, H-11), 7.99 (2H, м, H-12, 4'), 8.24 (1H, м, H-9), 8.66 (1H, м, H-6'), 8.68 (1H, д, ³J = 8.2, H-1), 8.76 (1H, с, H-2').

3,4-Диметил-6H-[1]бензофуоро[3,2-b]хромено[4,3-d]піридин-6-он

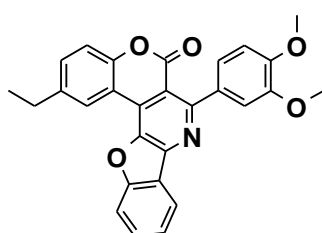
(4.13d). Вихід 57 %, C₂₀H₁₃NO₃, т. пл. > 300 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 2.58 (3H, с, CH₃-4), 2.66 (3H, с, CH₃-3), 7.67 (1H, д, ³J = 8.2, H-2), 7.85 (1H, м, H-10), 8.13 (2H, м, H-11, 12), 8.51 (1H, м, H-9), 9.05 (1H, д, ³J = 8.2, H-1), 9.77 (1H, с, H-7).

3,4-Диметил-7-(пентафлуорфеніл)-6H-[1]бензофуоро[3,2-



b]хромено[4,3-d]піридин-6-он (4.13e). Вихід 47 %, C₂₆H₁₂F₅NO₃, т. пл. > 300 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 2.32 (3H, с, CH₃-4), 2.44 (3H, с, CH₃-3), 7.43 (1H, д, ³J = 8.2, H-2), 7.63 (1H, м, H-10), 7.86 (1H, м, H-11), 8.05 (1H, м, H-12), 8.29 (1H, м, H-9), 8.75 (1H, д, ³J = 8.2, H-1).

7-(3,4-Диметоксифеніл)-2-етил-6H-[1]бензофуоро[3,2-b]хромено[4,3-

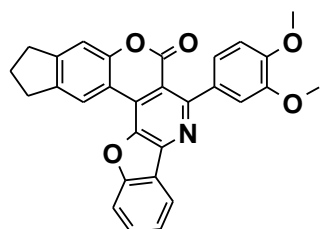


d]піридин-6-он (4.13f). Вихід 48 %, C₂₈H₂₁NO₅, т. пл. 270 – 271 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 1.35 (3H, м, CH₃CH₂-2), 2.86 (2H, м, CH₃CH₂-2), 3.76, 3.85 (6H, 2с, OCH₃-3', 4'), 7.04, 7.15, 7.20 (3H, 3м,

H-2', 5', 6'), 7.42 (1H, м, H-4), 7.61 (2H, м, H-3, 10), 7.81 (1H, м, H-11), 8.05 (1H, м, H-12), 8.26 (1H, м, H-9), 8.82 (1H, м, H-1).

7-(3,4-Диметоксифеніл)-2,3-дигідро[1]бензофуоро[3,2-

b]циклопента[6,7]хромено[4,3-d]піридин-6(1H)-он



(4.13g). Вихід 43 %, $C_{29}H_{21}NO_5$, т. пл. > 300 °C. ЯМР

1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 2.12, 3.02 (2H,

4H, 2м, $CH_2CH_2CH_2$ -2, 3), 3.77, 3.85 (6H, 2с, OCH_3 -3',

4'), 7.05, 7.13 (2H, 2м, H-2', 5'), 7.29 (1H, м, H-4), 7.58

(1H, м, H-10), 7.79 (1H, м, H-11), 8.03 (1H, м, H-12), 8.20 (1H, м, H-6'), 8.24

(1H, м, H-9), 8.76 (1H, м, H-1).

Загальна методика синтезу 9,11-диметил-6H-хромено[4,3-d]тієно[3,2-b:5,4-b']дипіридин-6-онів 4.15а-е. Розчин 1.5 ммоль

4-(3-амінотієно[2,3-b]піридин-2-іл)кумарину **4.6а,b,e,h**, 2.0 ммоль альдегіду в

20 мл HCOOH нагрівають при 40–50 °C 0.5–1.0 год. Потім до розчину, який

набуває червоного відтінку, додають 0.8 г (2.5 ммоль) діацетоксидобензену

й перемішують при 60–70 °C 2–3 год. Суміш, яка набуває світло-жовтого

кольору, розбавляють холодною водою, осад відфільтровують, сушать й

кристалізують з ДМФА.

7-(4-Трет-бутилфеніл)-2,9,11-триметил-6H-хромено[4,3-d]тієно[3,2-

b:5,4-b']дипіридин-6-он (4.15а). Вихід 63 %,

$C_{30}H_{26}N_2O_2S$, т. пл. 301 °C. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 ,

δ , м.ч., J/Гц): 1.38 (9H, с, *t*-Bu), 2.48 (3H, с, CH_3 -2), 2.59,

2.87 (3H, 3H, 2с, CH_3 -9,11), 7.27 (1H, с, H-10), 7.36–7.42

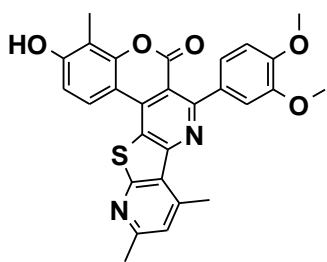
(1H, м, H-4), 7.48 (2H, д, $^3J = 8.4$, H-3', 5'), 7.53–7.59 (1H,

м, H-3), 7.64 (2H, д, $^3J = 8.4$, H-2', 6'), 8.07–8.12 (1H, м,

H-1). ІЧ (KBr) : ν_{max} 2960, 1738, 1589, 1537, 1062 cm^{-1} .

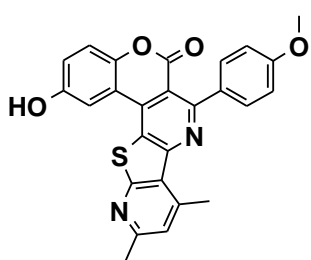
3-Гідрокси-7-(3,4-диметоксифеніл)-4,9,11-триметил-6H-хромено[4,3-d]тієно[3,2-b:5,4-b']дипіридин-6-он (4.15b). Вихід 56 %, $C_{28}H_{22}N_2O_5S$, т. пл.

> 300 °C. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 1.99 (3H, с, CH_3 -4), 2.50,



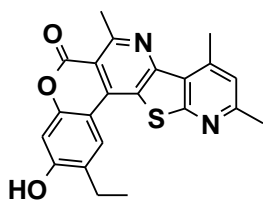
3423, 1742, 1612, 1529, 1496, 1257 cm^{-1} .

2-Гідрокси-9,11-диметил-7-(4-метоксифеніл)-6H-хромено[4,3-



d]тієно[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипіридин-6-он (4.15с). Вихід 48 %, $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.45, 2.69 (3H, 3H, 2с, CH_3 -9,11), 3.86 (3H, с, OCH_3 -4'), 6.98 (2H, д, $^3J = 8.1$, H-3', 5'), 6.99 (1H, с, H-10), 7.08–7.13 (1H, м, H-3), 7.26–7.30 (1H, м, H-4), 7.56–7.58 (1H, м, H-1), 7.61 (2H, д, $^3J = 8.1$, H-2', 6'), 10.03 (1H, с, H-2). ІЧ (KBr) : ν_{max} 3437, 1736, 1540, 1510, 1250 cm^{-1} .

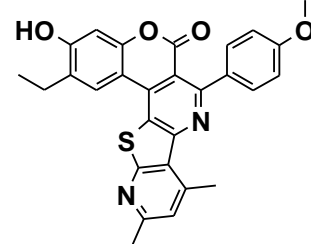
3-Гідрокси-2-етил-7,9,11-триметил-6H-хромено[4,3-*d*]тієно[3,2-*b*:5,4-



***b'*]дипіридин-6-он (4.15d).** Вихід 38 %, $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, т. пл. 288–290 $^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.11 (3H, т, $^3J = 7.6$, CH_3CH_2), 2.42, 2.49, 2.59 (3H, 3H, 3H, 3с, CH_3 -7,9,11), 2.52 (2H, к, $^3J = 7.6$, CH_3CH_2), 6.46 (1H, с, H-4), 6.94 (1H, с, H-10), 7.31 (1H, с H-1), 10.50 (1H, с, OH). ІЧ (KBr) : ν_{max} 3430, 1733, 1693, 1616, 1504 cm^{-1} .

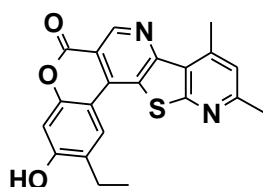
3-Гідрокси-9,11-диметил-2-етил-7-(4-метоксифеніл)-6H-

хромено[4,3-*d*]тієно[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипіридин-6-он (4.15e). Вихід 45 %, $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.30 (3H, т, $^3J = 7.6$, CH_3CH_2), 2.59, 2.88



(3H, 3H, 2с, CH_3 -9, 11), 2.68 (2H, к, $^3J = 7.6$, CH_3CH_2), 3.87 (3H, с, OCH_3 -4'), 6.77 (1H, с, H-4), 7.00 (2H, д, $^3J = 8.1$, H-3', 5'), 7.21 (1H, с, H-10), 7.58 (2H, д, $^3J = 8.1$, H-2', 6'), 8.03 (1H, с, H-1), 10.56 (1H, с, OH). ІЧ (KBr) : ν_{max} 3431, 1720, 1616, 1500, 1249 cm^{-1} .

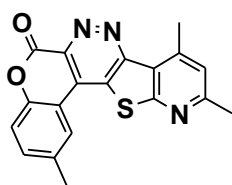
3-Гідрокси-9,11-диметил-2-етил-6*H*-хромено[4,3-*d*]тієно[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипіридин-6-он (4.15f). Суміш 1.1 г (3 ммоль) сполуки **4.6h** й 2 мл (12 ммоль) триетилортоформіату нагрівають при 110–120 °С 6 год, охолоджують, розбавляють 5 мл MeOH. Осад, що випадає, фільтрують, кристалізують із суміші ДМФА–MeOH, 1:2. Вихід 65 %, C₂₁H₁₆N₂O₃S, т. пл.



>300°C. ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 1.00 (3H, т, ³J = 7.6, CH₃CH₂), 2.24, 2.37 (3H, 3H, 2с, CH₃-9,11), 2.52 (2H, к, ³J = 7.6, CH₃CH₂), 6.32 (1H, с, Н-4), 6.87 (1H, с, Н-1), 6.92 (1H, с, Н-10), 8.56 (1H, с, Н-7), 10.58 (1H, с, ОН). ІЧ (KBr) : ν_{max} 3353, 1666, 1556, 1418 см⁻¹.

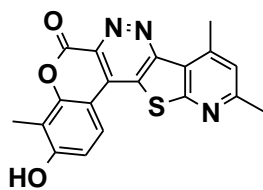
Загальна методика синтезу 6*H*-хромено[3,4-*c*]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піразин-6-онів 4.16а-е. До розчину 2 ммоль 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)-2*H*-хромен-2-ону **4.6a,b,d,f,h** в 10 мл 98%-ної HCOOH при перемішуванні додають 2.2 ммоль *n*-C₄H₉ONO при 25°C. Через 5 хв до реакційної суміші додають 20 мл MeOH. Осад продукту відфільтровують та кристалізують з ДМФА.

2,9,11-Триметил-6*H*-хромено[3,4-*c*]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піразин-6-он (4.16а). Вихід 67 %; C₁₉H₁₃N₃O₂S, т. пл. 373–375°C. ЯМР ¹H



(400 МГц, CF₃COOD, δ, м.ч., J/Гц): 2.74 (3H, с, 2-CH₃), 3.21 (3H, с, 9-CH₃), 3.56 (3H, с, 11-CH₃), 7.70 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, 4-Н), 7.93 (1H, д, ³J = 8.8 Гц, 3-Н), 8.13 (1H, с, 10-Н), 8.30 (1H, с, 1-Н). ЯМР ¹³C (100 МГц, CF₃COOD, δ, м.ч.): 20.24, 20.34, 21.69, 112.59, 119.64, 126.60, 127.40, 128.48, 133.78, 134.28, 135.51, 138.94, 139.95, 151.09, 154.06, 155.65, 157.24, 159.79, 162.39. ІЧ (KBr): ν_{max} 2920, 1755, 1583, 1533, 1502, 1487, 1190, 1072 см⁻¹. Мас-спектр, *m/z* (I_{відн}, %): 348.2 [M+H]⁺ (100).

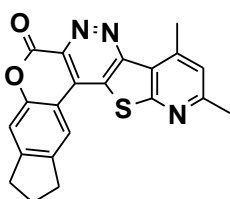
3-Гідрокси-4,9,11-триметил-6*H*-хромено[3,4-*c*]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піразин-6-он (4.16b). Вихід 53 %; C₁₉H₁₃N₃O₃S, т. пл. > 400°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CF₃COOD, δ, м.ч., J/Гц): 2.51 (3H, с, 4-CH₃), 3.16 (3H, с, 9-



CH₃), 3.48 (3H, с, 11-CH₃), 7.41(1H, д, ³J = 9.3 Гц, 2-Н), 8.10 (1H, с, 10-Н), 8.22 (1H, д, ³J = 9.3 Гц, 1-Н). ЯМР ¹³С (400 МГц, CF₃COOD, δ, м.ч): 7.33, 20.29, 21.64, 105.45, 116.17, 117.25, 126.53, 126.90, 128.67, 130.71, 135.79, 153.00, 154.02, 154.83, 156.16, 160.09, 162.31, 164.29. ІЧ (KBr): ν_{max} 3084, 1765, 1589, 1537, 1489, 1317, 1103, 795 см⁻¹. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 363,39 [M+H]⁺ (100).

2,4-Диметил-11,12-дигідроциклопента[6,7]хромено[3,4-с]

піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-е]піразин-7(10H)-он (4.16с).

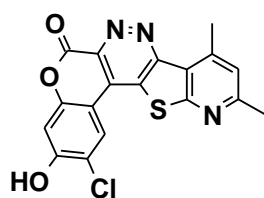


Вихід 54 %, C₂₁H₁₅N₃O₂S, т. пл. 338–340°C (розкл.). ЯМР ¹Н (400 МГц, CF₃COOD, δ, м.ч., *J*/Гц): 2.38-2.49 (2H, м, CH₂CH₂CH₂), 3.25 (3H, с, 9-CH₃), 3.31-3.56 (4H, м, CH₂CH₂CH₂), 3.58 (3H, с, 11-CH₃), 7.71 (1H, с, 4-Н), 8.17 (1H, с, 10-Н), 8.36 (1H, с, 1-Н). ЯМР ¹³С (100 МГц, CF₃COOD, δ, м.ч): 20.37, 21.67, 25.72, 32.57, 34.16, 110.56, 115.74, 122.40, 126.52, 128.58, 132.36, 135.33, 136.22, 146.71, 152.47, 154.06, 155.30, 156.76, 159.15, 160.02, 162.34. ІЧ (KBr): ν_{max} 2915, 1778, 1747, 1585, 1529, 1429, 1061 см⁻¹. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 374.3 [M+H]⁺ (100).

3-Гідрокси-9,11-диметил-2-хлоро-6H-хромено[3,4-с]піридо

[3',2':4,5]тієно[2,3-е]піразин-6-он (4.16d). Вихід 67 %; C₁₈H₁₀ClN₃O₃S, т. пл.

> 400 °С. ЯМР ¹Н (400 МГц, CF₃COOD, δ, м.ч., *J*/Гц): 3.29 (3H, с, 9-CH₃), 3.65



(3H, с, 11-CH₃), 7.51 (1H, с, 4-Н), 8.21 (1H, с, 10-Н), 8.55

(1H, с, 1-Н). ЯМР ¹³С (100 МГц, CF₃COOD, δ, м.ч.): 20.30,

21.69, 106.69, 107.07, 121.97, 126.77, 128.36, 128.45,

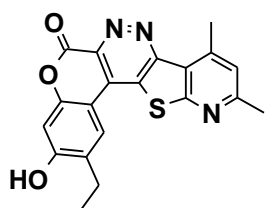
133.00, 133.33, 134.00, 153.46, 153.75, 155.44, 156.81,

159.67, 159.89, 162.41. ІЧ (KBr): ν_{max} 3047, 1767, 1605, 1549, 1502, 1277, 1078

см⁻¹. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 384.3 (100, МН⁺), 386.3 (30, МН⁺).

3-Гідрокси-9,11-диметил-2-етил-6H-хромено[3,4-с]піридо

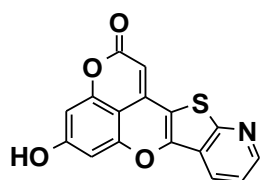
[3',2':4,5]тієно[2,3-е]піразин-6-он (4.16е). Вихід 73 %; C₂₀H₁₅N₃O₃S, т. пл. >



400 °C. ЯМР ^1H (400 МГц, CF_3COOD , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.53 (3H, т, $^3J = 7.6$ Гц, 2- CH_2CH_3), 3.02 (2H, к, $^3J = 7.6$ Гц, 2- CH_2CH_3), 3.24 (3H, с, 9- CH_3), 3.54 (3H, с, 11- CH_3), 7.31 (1H, с, 4-Н), 8.17 (1H, с, 10-Н), 8.25 (1H, с, 1-Н). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CF_3COOD , δ , м.ч.): 11.99, 20.17, 21.39, 22.75, 104.83, 105.57, 126.35, 127.62, 128.56, 130.67, 134.50, 135.45, 135.59, 153.62, 153.88, 154.64, 155.81, 160.12, 162.18, 164.33. ІЧ (KBr): ν_{max} 2958, 1747, 1652, 1612, 1545, 1443, 1375, 1271, 1182 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 378.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

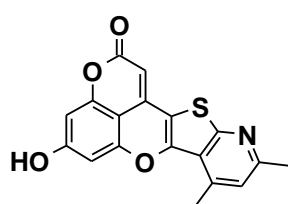
Загальна методика синтезу 2H-пірано[4'',3'',2'':4',5']хромено[2',3':4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-2-онів 4.18a–d. До розчину 3 ммоль сполуки **4.5i-1** в 10 мл DMA при 160–180 °C додають 0.1 г DBU. Реакційну суміш кип'яють 20–30 хв, охолоджують, розбавляють 20 мл MeOH, фільтрують осад, що випадає, промивають MeOH, сушать й кристалізують з ДМФА.

5-Гідрокси-2H-пірано[4'',3'',2'':4',5']хромено[2',3':4,5]тієно[2,3-



b]піридин-2-он (4.18a). Вихід 77 %, $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{NO}_4\text{S}$, т. пл. 321 – 222 °C (розкл.). ЯМР ^1H (400 МГц, TFA+ ДМСО- d_6 (1:1), δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 6.19 (1H, с, H-1); 6.91 (1H, д, $J = 2.0$); 7.05 (1H, д, $J = 2.0$, H-4,6); 8.21 (1H, д, д, $J = 8.1$, $J = 5.9$, H-9); 9.10 – 9.22 (2H, м, H-8, 10). ЯМР ^{13}C (100 МГц, TFA+ ДМСО- d_6 (1:1), δ , м.ч.): 95.0; 99.9; 100.6; 100.7; 114.8; 122.2; 128.4; 139.0; 140.1; 142.9; 146.0; 149.8; 150.2; 152.9; 161.1; 165.8. ІЧ (KBr): ν_{max} 3127, 1695, 1619, 1560, 1428, 1197, 1153, 831 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 310.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

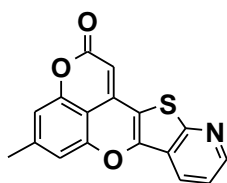
5-Гідрокси-8,10-диметил-2H-пірано[4'',3'',2'':4',5']хромено



[2',3':4,5]тієно[2,3-*b*]піридин-2-он (4.18b). Вихід 70 %, $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$, т. пл. > 330 °C (розкл.). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.58 (3H, с, CH); 2.74 (3H, с, CH_3); 5.63 (1H, с, H-1); 6.55 (1H, д, $J = 1.6$), 6.63 (1H, д, $J = 1.6$, H-4,6); 7.20 (1H, с, H-9). ЯМР ^{13}C (100 МГц, TFA+ ДМСО- d_6 (1:1), δ , м.

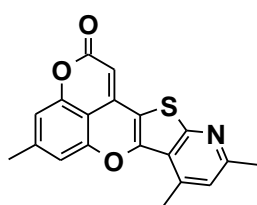
ч.): 19.5 (CH₃); 20.0 (CH₃); 94.0; 99.7; 100.3; 100.6; 112.7; 124.7; 124.7; 140.2; 147.6; 149.1; 150.2; 152.8; 155.3; 156.5; 161.1; 165.7. ІЧ (KBr): ν_{\max} 3153, 1693, 1620, 1608, 1556, 1456, 1151, 830 см⁻¹. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 338.1 [M+H]⁺ (100).

5-Метил-2H-пірано[4'',3'',2'':4',5']хромено[2',3':4,5]тієно[2,3-b]піридин-2-он (4.18c). Вихід 73 %, C₁₇H₉NO₃S, т. пл. 299 – 301°C (розкл.).



ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.50 (3H, с, CH₃); 5.86 (1H, с, H-1); 6.93 (1H, д, $J = 1.6$); 7.00 (1H, д, $J = 1.6$, H-4,6); 7.45 (1H, д. д, $J = 7.5$, $J = 4.7$, H-9); 8.26 (1H, д, $J = 7.5$, H-8); 8.72 (1H, д, $J = 4.7$, H-10). ЯМР ¹H (400 МГц, CF₃CO₂H–CDCl₃ (1:1), δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.65 (3H, с, 5-CH₃); 6.30 (1H, с, H-1); 7.27 (1H, с, H-4); 7.37 (1H, с, H-6); 8.22 (1H, д. д, $J = 8.2$, $J = 5.7$, H-9); 9.16 (1H, д, $J = 5.7$, H-10); 9.18 (1H, д, $J = 8.2$, H-8). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м. ч.): 22.3 (CH₃); 97.1; 104.4; 111.2; 112.5; 120.5; 123.5; 129.6; 138.8; 144.3; 146.3; 149.8; 150.5; 153.3; 159.4; 161.0; 167.8. ЯМР ¹³C (100 МГц, TFA+CDCl₃ (1:1), δ , м. ч.): 21.1 (CH₃); 96.8 (C-1); 104.1 (C-12c); 112.4 (C-4); 113.4 (C-6); 114.6 (C-12a); 122.1 (C-9); 128.6 (C-7b); 139.0 (C-8); 140.1 (C-12b); 142.9 (C-10); 146.3 (C-11a); 147.4 (C-5); 148.9 (C-6a); 150.0 (C-7a); 151.5 (C-3a); 165.7 (C-2). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3067, 1738, 1718, 1634, 1557, 1175, 1124, 1063, 797 см⁻¹. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 308.1 [M+H]⁺ (100).

5,8,10-Триметил-2H-пірано[4'',3'',2'':4',5']хромено[2',3':4,5]тієно[2,3-b]піридин-2-он (4.18d). Вихід 76 %, C₁₉H₁₃NO₃S, т. пл.

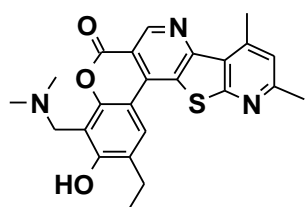


325 – 327 °C (розкл.). ЯМР ¹H (400 МГц, TFA+CDCl₃ (1:1) δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.63 (3H, с, 5-CH₃); 2.98 (3H, с, 10-CH₃); 3.32 (3H, с, 8-CH₃); 6.20 (1H, с, H-1); 7.24 (1H, с, H-4); 7.31 (1H, с, H-6); 7.65 (1H, с, H-9). ЯМР ¹³C (100 МГц, TFA+CDCl₃ (1:1), δ , м. ч.): 20.8 (10-CH₃); 21.3 (8-CH₃); 22.7 (5-CH₃); 97.3 (C-1); 105.4 (C-12c); 113.7 (C-6); 114.1 (C-12a); 114.8 (C-4); 126.1 (C-9); 126.3 (C-7b); 141.82; 148.5 (C-5); 149.35; 150.4 (C-6a); 150.74; 152.9 (C-3a); 156.9 (C-10); 158.1 (C-8); 167.4 (C-

2). ІЧ (KBr): ν_{\max} 3055, 2920, 1711, 1626, 1556, 1439, 1175, 1126, 879, 839 cm^{-1} .
 Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

Загальна методика синтезу 4-амінометил-3-гідрокси-9,11-диметил-2-етил-6H-хромено[4,3-d]тієно-[3,2-b:5,4-b']дипіридин-6-онів 4.19a–c. До гарячого розчину 0.38 г (1 ммоль) сполуки **4.15f** в 10 мл діоксану додають 1.2 ммоль відповідного аміналю та кип'яють 3–5 год (кінець реакції визначають хроматографічно). Після охолодження розчинник упарюють у вакуумі, залишок кристалізують з EtOH.

3-Гідрокси-9,11-диметил-4-[(диметиламіно)метил]-2-етил-6H-хромено[4,3-d]тієно[3,2-b:5,4-b']дипіридин-6-он (4.19a). Вихід 76 %, $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, т. пл. >300 °C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 ,

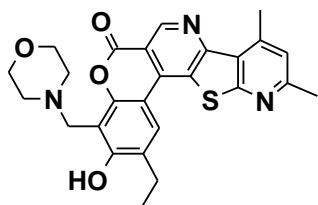


δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.38 (3H, т, $^3J = 7.6$, CH_3CH_2), 2.50 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.71, 3.08 (3H, 3H, 2с, CH_3 -9, 11), 2.77 (2H, к, $^3J = 7.6$, CH_3CH_2), 4.13 (2H, с, CH_2N), 7.15 (1H, с, H-10),

8.17 (1H, с, H-1), 9.52 (1H, с, H-7). ІЧ (KBr) : ν_{\max} 3446, 2964, 1730, 1604, 1560 cm^{-1} .

3-Гідрокси-9,11-диметил-2-етил-4-(морфолін-4-ілметил)-6H-

хромено[4,3-d]тієно[3,2-b:5,4-b']дипіридин-6-он

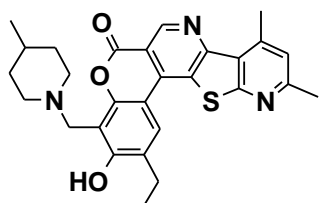


(4.19b). Вихід 58 %, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, т. пл. 275–277 °C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.36 (3H, т, $^3J = 7.6$, CH_3CH_2), 2.57–2.87, 3.06 (9H, 3H, м+с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_3CH_2 , CH_3 -9,11), 3.68–3.97 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 4.16

(2H, с, CH_2N), 7.13 (1H, с, H-10), 8.08 (1H, с, H-1), 9.43 (1H, с, H-7). ІЧ (KBr) : ν_{\max} 3437, 2962, 1738, 1605, 1562 cm^{-1} .

3-Гідрокси-9,11-диметил-2-етил-4-[(4-метилпіперидин-1-іл)метил]-

6H-хромено[4,3-d]тієно[3,2-b:5,4-b']дипіридин-6-он

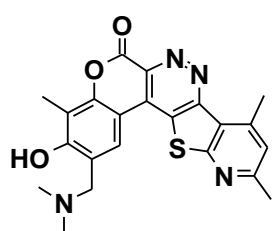


(4.19c). Вихід 61 %, $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, т. пл. 261–262 °C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 0.97–1.05 (3H, м, CH_3 -4'), 1.39–1.57, 1.74–1.84 (6H, 2H, 2м, CH_3CH_2 ,

CH-4', CH₂-3', 5'), 2.29–2.45, 3.10–3.15 (2H, 2H, 2M, N(CH₂)₂), 2.72, 3.09 (3H, 3H, м+с, CH₃-9,11), 2.77 (2H, к, ³J = 7.6, CH₃CH₂), 4.16 (2H, с, CH₂N), 7.16 (1H, с, H-10), 8.17 (1H, с, H-1), 9.52 (1H, с, H-7). ІЧ (KBr) : ν_{max} 3431, 2927, 1726, 1601, 1558 см⁻¹.

Загальна методика синтезу сполук 4.20а, 4.21а-е. До суспензії 1 ммоль сполуки **4.16b,e** в 10 мл монометилового етеру етиленгліколю додають 1.4 ммоль відповідного аміналю. Реакційну суміш кип'яють 4 год, що приводить до утворення розчину, який упарюють у вакуумі. Залишок обробляють MeOH. Відфільтрований продукт кристалізують з EtOH.

3-Гідрокси-2-[(диметиламіно)метил]-4,9,11-триметил-6H-хромено

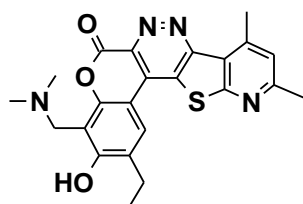


[3,4-с]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-е]піразин-6-он (4.20а).

Вихід 46%, C₂₂H₂₀N₄O₃S, т. пл. 245–247 °С (розкл.). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 2.30 (3H, с, 4-CH₃), 2.38 (6H, с, N(CH₃)₂), 2.64 (3H, 9-CH₃), 2.95 (3H, с, 11-CH₃), 3.65 (2H, с, 2-CH₂), 6.93 (1H, с, 10-H), 7.06 (1H, с, 1-H), 9.15 (1H, с, 3-OH). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃ δ, м. ч.): 8.71, 20.50, 24.38, 44.33, 62.46, 111.99, 112.82, 114.69, 122.59, 122.90, 126.02, 126.03, 132.44, 137.18, 146.61, 147.54, 152.90, 155.22, 158.99, 159.70, 161.59. ІЧ (KBr): ν_{max} 2981, 1599, 1558, 1475, 1344, 1184, 1126, 1036 см⁻¹. Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 421.2 [M+H]⁺ (100).

3-Гідрокси-4-[(диметиламіно)метил]-9,11-диметил-2-етил-6H-

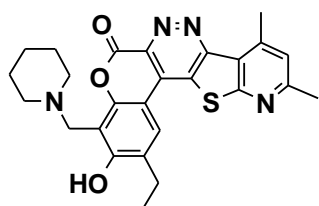
хромено[3,4-с]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-е]піразин-6-он (4.21а). Вихід 78 %, C₂₃H₂₂N₄O₃S, т. пл. 277–279 °С (розкл.). ЯМР ¹H (400



МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.38 (3H, т, ³J = 7.6 Гц, 2-CH₂CH₃), 2.48 (6H, с, N(CH₃)₂), 2.73 – 2.82 (5H, м, 2-CH₂CH₃, 9-CH₃), 3.22 (3H, с, 11-CH₃), 4.15 (2H, с, 4-CH₂), 7.34 (1H, с, 10-H), 8.05 (1H, с, 1-H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃ δ, м. ч.): 12.98, 20.74, 22.26, 24.61, 44.34, 55.37, 104.89, 108.20, 121.89, 124.04, 125.42, 127.54, 129.08, 129.56, 134.63, 148.50, 149.29, 156.67, 157.82, 161.47, 162.31,

162.91. ІЧ (KBr): ν_{\max} 2960, 1751, 1610, 1537, 1473, 1375, 1339, 1115 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 435.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

3-Гідрокси-,11-диметил-2-етил-94-(піперидин-1-ілметил)-6H-хромено[3,4-с]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-е]піразин-6-он (4.21b). Вихід 65 %, $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, т. пл. 242–244 °С (розкл.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.35 (3H, т, $^3J = 7.6$ Гц, 2- CH_2CH_3), 1.59-2.47 (8H, м, 2'- $\text{CH}\alpha$, 3'- CH_2 , 4'-



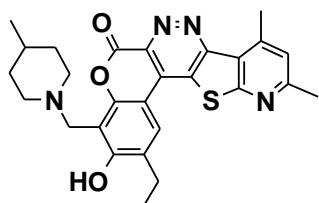
CH_2 , 5'- CH_2 , 6'- $\text{CH}\alpha$), 2.68-2.83 (5H, м, 2- CH_2CH_3 , 9- CH_3), 3.00-3.28 (5H, м, 11- CH_3 , 2'- $\text{CH}\beta$, 6'- $\text{CH}\beta$), 4.16 (2H, с, 4- CH_2), 7.30 (1H, с, 10-H), 7.93 (1H, с, 1-H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч.): 13.09, 20.79, 22.41, 23.60,

24.67, 25.58, 53.85, 54.85, 104.68, 107.79, 121.92, 123.97, 125.23, 127.48, 129.12, 129.54, 134.60, 148.43, 149.42, 156.61, 157.82, 161.36, 162.27, 163.22.

ІЧ (KBr): ν_{\max} 2936, 1756, 1612, 1536, 1471, 1340, 1292, 1092 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 475.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

3-Гідрокси-9,11-диметил-2-етил-4-[(4-метилпіперидин-1-іл)метил]-

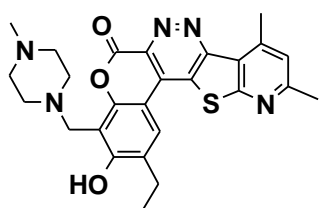
6H-хромено[3,4-с]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-



e]піразин-6-он (4.21c). Вихід 47 %, $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, т. пл. 226–228 °С (розкл.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 0.94-1.06 (3H, м, 4'- CHCH_3), 1.25-1.86 (8H, м, 2-

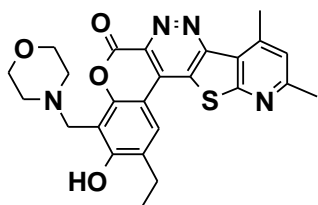
CH_2CH_3 , 3'- CH_2 , 4'- CH , 5'- CH_2), 2.18-2.42 (2H, м, 2'- $\text{CH}\alpha$, 6'- $\text{CH}\alpha$), 2.63-2.80 (5H, м, 2- CH_2CH_3 , 9- CH_3), 3.02-3.23 (5H, м, 2'- $\text{CH}\beta$, 6'- $\text{CH}\beta$), 4.17 (2H, с, 4- CH_2), 7.29 (1H, с, 10-H), 7.92 (1H, с, 1-H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч.): 13.08, 20.79, 22.41, 24.66, 30.36, 33.94, 53.47, 54.45, 54.49, 104.64, 107.82, 121.89, 123.96, 125.20, 127.46, 129.09, 129.53, 134.56, 148.41, 149.39, 156.58, 157.80, 161.35, 162.25, 163.24. ІЧ (KBr): ν_{\max} 2954, 1745, 1608, 1543, 1475, 1375, 1339 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 489.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

3-Гідрокси-9,11-диметил-2-етил-4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-6H-хромено[3,4-с]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-е]піразин-6-он (4.21d). Вихід 58 %, $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, т. пл. 263–267 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$):



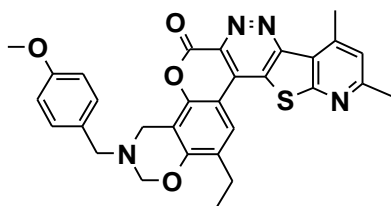
1.37 (3H, т, $^3J = 7.6$ Гц, 2-CH₂CH₃), 2.22-2.97 (16H, м, 2-CH₂CH₃, N'-CH₃, 9-CH₃, , NCH₂CH₂N'), 3.21 (3H, с, 11-CH₃), 4.19 (2H, с, 4-CH₂), 7.32 (1H, с, 10-H), 8.02 (1H, с, 1-H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃ δ, м. ч.): 13.16, 20.83, 22.47, 24.71, 45.85, 52.59, 54.06, 54.66, 105.34, 107.87, 121.98, 124.05, 125.54, 127.69, 129.08, 129.49, 134.76, 148.53, 149.44, 156.80, 157.75, 161.49, 162.16, 162.34. ІЧ (KBr): ν_{\max} 2965, 1757, 1611, 1535, 1460, 1300, 1089, 1005 см⁻¹. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 490.1 [M+H]⁺ (100).

3-Гідрокси-9,11-диметил-2-етил-4-(морфолін-4-ілметил)-6H-хромено[3,4-с]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-е]піразин-6-он (4.21e). Вихід 80 %, C₂₅H₂₄N₄O₄S, т. пл. 236–238 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J /Гц): 1.35 (3H, т, $^3J = 7.6$ Гц, 2-CH₂CH₃), 2.53-2.89 (9H, м, 2-CH₂CH₃, 9-CH₃, , NCH₂CH₂O), 3.19 (3H, с, 11-CH₃), 3.68-3.97 (4H, м, NCH₂CH₂O), 4.19 (2H, с, 4-CH₂), 7.32 (1H, с, 10-H), 7.97 (1H, с, 1-H). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃ δ, м. ч.): 13.03, 20.82, 22.35, 24.68, 52.93, 54.44, 66.61, 105.61, 107.65, 121.95, 124.16, 125.67, 127.75, 129.00, 129.49, 134.76, 148.62, 149.52, 156.87, 157.75, 161.64, 161.73, 162.37. ІЧ (KBr): ν_{\max} 2961, 1762, 1745, 1611, 1536, 1460, 1285, 1118 см⁻¹. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 477.3 [M+H]⁺ (100).



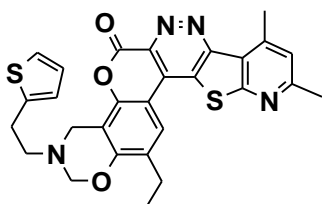
Загальна методика синтезу сполук 4.22a,b. До суспензії 0.4 г (1.06 ммоль) сполуки **4.16e** в 10 мл метилцелозольву при перемішуванні додають 0.075 г (2.5 ммоль) параформу і 1.26 ммоль первинного аміну. Реакційну суміш кип'яють до утворення розчину, після чого охолоджують та упарюють у вакуумі. Залишок обробляють метанолом. Відфільтрований продукт кристалізують з етанолу.

9,11-Диметил-15-етил-3-(4-метоксибензил)-3,4-дигідро-2H,6H-піридо[3''',2''':4'',5'']тієно[2'',3''':5',6']піразино[3',4':3,4]хромено[8,7-е][1,3]оксазин-6-он (4.22a). Вихід 86 %, C₃₀H₂₆N₄O₄S, т. пл. 222–224 °С. ЯМР



^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.39 (3H, т, $^3J = 7.6$ Гц, 2- CH_2CH_3), 2.73-2.82 (5H, м, 2- CH_2CH_3 , 9- CH_3), 3.23 (3H, с, 11- CH_3), 3.84 (3H, с, 4'- OCH_3), 3.86 (2H, с, N- CH_2Ar), 4.29 (2H, с, 4- CH_2), 5.04 (2H, с, O- $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.91 (2H, д, $^3J = 8.5$ Гц, 3'-H, 5'-H), 7.30 (2H, д, $^3J = 8.5$ Гц, 2'-H, 6'-H), 7.35 (1H, с, 10-H), 8.02 (1H, с, 1-H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч.): 13.14, 20.82, 22.32, 24.71, 45.10, 55.34, 82.71, 106.36, 108.51, 114.04, 121.94, 124.14, 124.17, 127.96, 128.80, 129.24, 129.70, 130.15, 135.05, 148.66, 148.95, 156.76, 156.96, 157.66, 159.21, 161.69, 162.41. ІЧ (KBr): ν_{max} 2963, 1758, 1611, 1467, 1245, 1184, 1090 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 539.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

9,11-Диметил-15-етил-3-[2-(2-тієніл)етил]-3,4-дигідро-2H,6H-



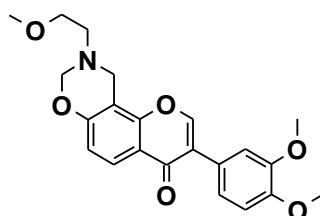
піридо[3''',2''':4'',5'']тієно[2'',3''':5'',6']піразино[3',4':3,4]хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-6-он (4.22b). Вихід 75 %, $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, т. пл. 228–229 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.36 (3H, т, $^3J = 7.6$ Гц, 2- CH_2CH_3), 2.71-2.82 (5H, м, 2- CH_2CH_3 , 9- CH_3), 3.05-3.20 (4H, м, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Het}$), 3.23 (3H, с, 11- CH_3), 4.36 (2H, с, 4- CH_2), 5.08 (2H, с, O CH_2N), 6.84 – 6.88 (1H, м, 3'-H), 6.90 – 6.95 (1H, м, 4'-H), 7.13 – 7.17 (1H, м, 5'-H), 7.36 (1H, с, 10-H), 8.01 (1H, с, 1-H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч.): 13.07, 20.82, 22.18, 24.70, 29.07, 45.29, 53.59, 83.82, 106.31, 108.57, 121.91, 123.73, 124.15, 124.17, 125.02, 126.72, 127.96, 128.77, 129.75, 135.00, 141.82, 148.65, 148.80, 156.76, 156.96, 157.64, 161.70, 162.39. ІЧ (KBr): ν_{max} 2962, 1760, 1612, 1535, 1466, 1239, 1178, 1081, 910 cm^{-1} . Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 529.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

Загальна методика синтезу похідних 4.23а-е, 4.24а-і, 4.25а-d, 4.26а-с.

До гарячого розчину 2 ммоль відповідного 7-гідроксиізофлавону **2.1a,c,d,h,I,m** або 3-арил-7-гідроксикумарину **2.2b,c,e-j** в 20 мл пропанолу-2 додають 2.2 ммоль первинного аміну, 1.2 мл 37%-ного формаліну, 5 мг ДМАР. Реакційну суміш кип'яють на протязі 3 – 5 год (кінець реакції

визначають методом ТШХ), після чого охолоджують, розчин упарюють у вакуумі. Залишок кристалізують з підходящого розчинника.

3-(3,4-Диметоксифеніл)-9-(2-метоксиетил)-9,10-дигідро-4H,8H-



хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.23a). Вихід 73%,

$C_{22}H_{23}NO_6$, т. пл. 103 – 104 °С (із суміші толуен –

гексан). ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., J/Гц): 3.91,

3.93 (6H, 2с, OMe-3', OMe-4'), 4.26 (2H, с, CH_2 -10),

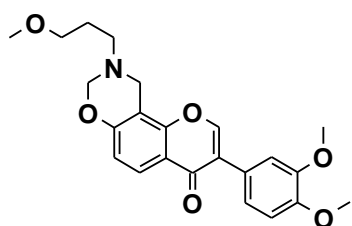
5.01 (2H, с, CH_2 -8), 6.88 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-6), 6.93 (1H, д, H-5', $^3J=8.3$), 7.05

(1H, дд, H-6', $^3J=8.3$, $^4J=2.0$), 7.21 (1H, д, H-2', $^4J=2.0$), 7.95 (1H, с, H-2), 8.08

(1H, д, $^3J = 8.7$, H-5); протони залишку аміну: 2.99, 3.60 (4H, 2м, N(9)-(CH₂)₂),

3.41 (3H, с, OMe).

9-(3-Метоксипропіл)-3-(3,4-диметоксифеніл)-9,10-дигідро-4H,8H-



хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.23b) Вихід 81%,

$C_{23}H_{25}NO_6$, т. пл. 107 – 108 °С (із суміші толуен –

гексан). ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., J/Гц): 3.91, 3.93 (6H, 2с, OMe-3', OMe-4'), 4.18 (2H, с, CH_2 -

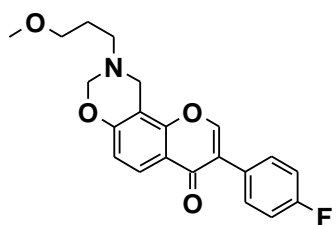
10), 4.97 (2H, с, CH_2 -8), 6.87 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-6), 6.93 (1H, д, H-5', $^3J=8.3$),

7.05 (1H, дд, H-6', $^3J=8.3$, $^4J=2.0$), 7.21 (1H, д, H-2', $^4J=2.0$), 7.94 (1H, с, H-2),

8.08 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-5); протони залишку аміну: 2.86, 1.86, 3.47 (6H, 3м,

N(9)-(CH₂)₃), 3.34 (3H, с, OMe).

9-(3-Метоксипропіл)-3-(4-флуорофеніл)-9,10-дигідро-4H,8H-



хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.23c). Вихід 80 %,

$C_{21}H_{20}FNO_4$, т. пл. 108 – 109 °С. ЯМР 1H (300 МГц,

$CDCl_3$, δ , м.ч., J/Гц): 1.87 (2H, м, NCH₂CH₂), 2.86 (2H,

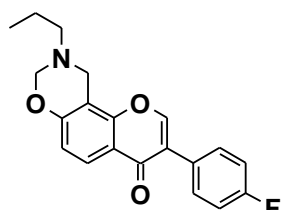
м, NCH₂), 3.34 (3H, с, OCH₃), 3.47 (2H, м, OCH₂), 4.18

(2H, с, H-10), 4.97 (2H, с, H-8), 6.87 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6), 7.20 (2H, м, H-3', 5'),

7.52 (2H, м, H-2', 6'), 7.92 (1H, с, H-2), 8.07 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5).

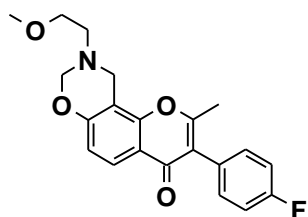
9-Пропіл-3-(4-флуорофеніл)-9,10-дигідро-4H,8H-хромено[8,7-

е][1,3]оксазин-4-он (4.23d). Вихід 68 %, $C_{20}H_{18}FNO_3$, т. пл. 116 – 117 °С.



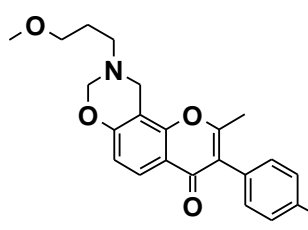
ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 0.96 (3H, м, CH_3), 1.62 (2H, м, NCH_2CH_2), 2.73 (2H, м, NCH_2), 4.18 (2H, с, H-10), 4.98 (2H, с, H-8), 6.87 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6), 7.12 (2H, м, H-3', 5'), 7.52 (2H, м, H-2', 6'), 7.93 (1H, с, H-2), 8.06 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5).

2-Метил-9-(2-метоксиетил)-3-(4-флуорофеніл)-9,10-дигідро-4H,8H-



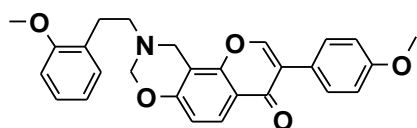
хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.23e). Вихід 78 %, $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$, т. пл. 142 – 143 $^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.29 (3H, с, CH_3 -2), 3.00 (2H, м, NCH_2), 3.40 (3H, с, OCH_3), 3.60 (2H, м, OCH_2), 4.26 (2H, с, H-10), 5.00 (2H, с, H-8), 6.84 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6), 7.11 (2H, м, H-3', 5'), 7.24 (2H, м, H-2', 6'), 7.98 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5).

2-Метил-9-(3-метоксипропіл)-3-(4-флуорофеніл)-9,10-дигідро-



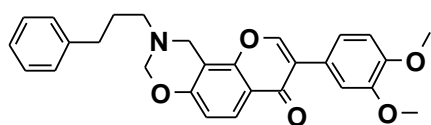
4H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.23f). Вихід 84 %, $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FNO}_4$, т. пл. 124 – 125 $^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 1.87 (2H, м, NCH_2CH_2), 2.29 (3H, с, CH_3 -2), 2.86 (2H, м, NCH_2), 3.34 (3H, с, OCH_3), 3.47 (2H, м, OCH_2), 4.18 (2H, с, H-10), 4.96 (2H, с, H-8), 6.82 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6), 7.11 (2H, м, H-3', 5'), 7.24 (2H, м, H-2', 6'), 7.98 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5).

3-(4-Метоксифеніл)-9-[2-(2-метоксифеніл)етил]-9,10-дигідро-



4H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.23g) Вихід 84%, $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_5$, т. пл. 120 – 121 $^\circ\text{C}$ (із суміші пропанол-2 – гексан). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 3.84 (3H, с, OMe -4'), 4.24 (2H, с, CH_2 -10), 4.99 (2H, с, CH_2 -8), 6.97 (2H, д, $3J = 9$, H-3', H-5'), 7.50 (2H, д, $3J = 9$, H-2', H-6'), 7.92 (1H, с, H-2), 8.07 (1H, д, $3J = 8.7$, H-5); протони залишку аміну: 2.87 – 3.06 (4H, м, $\text{N}(9)$ - $(\text{CH}_2)_2$), 3.78 (3H, с, OMe -2), 6.87, 7.17 (5H, 2м, H-6 і Ar').

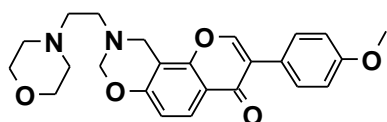
3-(3,4-Диметоксифеніл)-9-(3-фенілпропіл)-9,10-дигідро-4Н,8Н-



хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.23h). Вихід 75%, $C_{28}H_{27}NO_5$, т. пл. 99 – 100 °С (із суміші пропанол-2 – гексан). ЯМР 1H (300 МГц,

$CDCl_3$, δ , м.ч., J/Гц): 1.92, 2.70, 2.78 (6H, 3м, N-(CH_2) $_3$), 3.91, 3.93 (6H, 2с, OMe-3', OMe-4'), 4.18 (2H, с, CH_2 -10), 4.98 (2H, с, CH_2 -8), 6.87 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-6), 6.93 (1H, д, $^3J = 8.3$, H-5'), 7.04 (1H, дд, H-6', $^3J = 8.3$, $^4J = 2.4$), 7.21, 7.29 (6H, 2м, Ph и H-2'), 7.95 (1H, с, H-2), 8.08 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-5).

3-(4-Метоксифеніл)-9-(2-морфолін-4-ілетил)-9,10-дигідро-4Н,8Н-

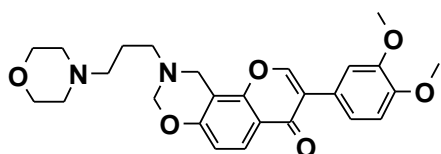


хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.23i). Вихід 79%, $C_{24}H_{26}N_2O_5$, т. пл. 176 – 177 °С (із суміші пропанол-2 – гексан). ЯМР 1H (300 МГц,

$CDCl_3$, δ , м.ч., J/Гц): 3.84 (3H, с, OMe-4'), 4.24 (2H, с, CH_2 -10), 5.0 (2H, с, CH_2 -8), 6.86 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-6), 6.97 (2H, д, $^3J = 9$, H-3', H-5'), 7.49 (2H, д, $^3J = 9$, H-2', H-6'), 7.92 (1H, с, H-2), 8.08 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-5); протони залишку аміну: 2.61, 2.93 (4H, 2м, N(9)-(CH_2) $_2$), 2.48 (4H, м, N(CH_2) $_2$), 3.71 (4H, м, O(CH_2) $_2$).

3-(3,4-Диметоксифеніл)-9-(3-морфолін-4-ілпропіл)-9,10-дигідро-

4Н,8Н-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он

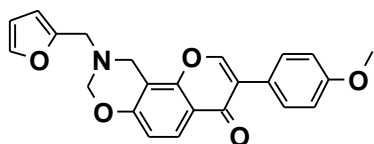


(4.23j). Вихід 72%, $C_{26}H_{30}N_2O_6$, т. пл. 112 – 113 °С (із суміші пропанол-2 – гексан). ЯМР 1H

(300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., J/Гц): 3.91, 3.93 (6H, 2с, OMe-3', OMe-4'), 4.19 (2H, с, CH_2 -10), 4.97 (2H, с, CH_2 -8), 6.87 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-6), 6.93 (1H, д, H-5', $^3J = 8.3$), 7.04 (1H, дд, H-6', $^3J = 8.3$, $^4J = 2.0$), 7.21 (1H, д, H-2', $^4J = 2.0$), 7.95 (1H, с, H-2), 8.08 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-5); протони залишку аміну: 1.78, 2.81 (4H, 2м, N(9)-(CH_2) $_3$), 2.45 (6H, м, 4H залишку морфоліну N(CH_2) $_2$ і 2H фрагменту N(9)-(CH_2) $_3$), 3.72 (4H, м, O(CH_2) $_2$).

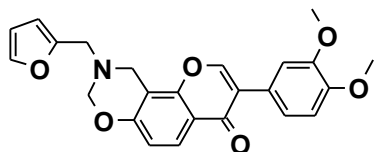
3-(4-Метоксифеніл)-9-(2-фурилметил)-9,10-дигідро-4Н,8Н-

хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.23k). Вихід 73%, $C_{23}H_{19}NO_5$, т. пл. 146 –



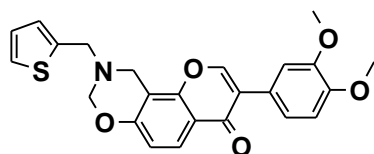
147 °C (із суміші пропанол-2 – гексан). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): 3.84 (3H, с, OMe-4'), 3.94 (2H, с, N(9)-CH₂), 4.22 (2H, с, CH₂-10), 4.99 (2H, с, CH₂-8), 6.91 (1H, д, 3J = 8.7, H-6), 6.97 (2H, д, 3J = 9, H-3', H-5'), 7.49 (2H, д, 3J = 9, H-2', H-6'), 7.91 (1H, с, H-2), 8.10 (1H, д, 3J = 8.7, H-5); протони фуранового циклу: 6.30, 6.36, 7.44 (3H, 3м).

3-(3,4-Диметоксифеніл)-9-(2-фурилметил)-9,10-дигідро-4H,8H-



хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.23l). Вихід 78%, $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_6$, т. пл. 141 – 142 °C (з пропанолу-2). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): 3.91, 3.93 (6H, 2с, OMe-3', OMe-4'), 3.94 (2H, с, N(9)-CH₂), 4.22 (2H, с, CH₂-10), 4.98 (2H, с, CH₂-8), 6.91 (1H, д, H-5', 3J=8.4), 6.93 (1H, д, 3J = 9.0, H-6), 7.04 (1H, дд, H-6', 3J = 8.4, 4J=2.0), 7.21 (1H, д, H-2', 4J=2.0), 7.94 (1H, с, H-2), 8.10 (1H, д, 3J = 9.0, H-5); протони фуранового циклу: 6.30, 6.37, 7.44 (3H, 3м).

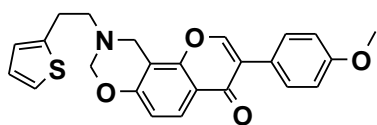
3-(3,4-Диметоксифеніл)-9-(тієн-2-ілметил)-9,10-дигідро-4H,8H-



хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.23m). Вихід 76%, $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$, т. пл. 177 – 178 °C (із суміші толуен – гексан). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): 3.91, 3.93 (6H, 2с, OMe-3', OMe-4'), 4.14 (2H, с, N(9)-CH₂), 4.23 (2H, с, CH₂-10), 5.01 (2H, с, CH₂-8), 7.21 (1H, д, H-2', 4J=2.0), 7.92 (1H, с, H-2), 8.11 (1H, д, 3J = 8.7, H-5); H-6, H-5', H-6' і протони тіофенового циклу: 6.90 – 7.08 (5H, м), 7.32 (1H, м).

3-(4-Метоксифеніл)-9-(2-тієн-2-ілетил)-9,10-дигідро-4H,8H-

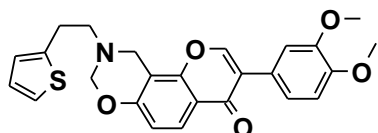
хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.23n). Вихід 65%, $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$, т. пл. 136



– 137 °C (із суміші толуен – гексан). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): 3.10 (4H, м, N(9)-(CH₂)₂), 3.84 (3H, с, OMe-4'), 4.23 (2H, с, CH₂-

10), 4.99 (2H, с, CH₂-8), 6.87 (1H, д, ³J = 8.7, H-6), 6.97 (2H, д, ³J = 9, H-3', H-5'), 7.50 (2H, д, ³J = 9, H-2', H-6'), 7.91 (1H, с, H-2), 8.08 (1H, д, ³J = 8.7, H-5); протони тіофенового циклу: 6.85, 6.93, 7.15 (3H, 3м).

3-(3,4-Диметоксифеніл)-9-(2-тієн-2-ілетил)-9,10-дигідро-4H,8H-



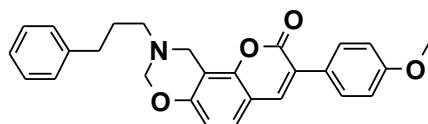
хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.23о). Вихід

70%, C₂₅H₂₃NO₅S, т. пл. 140 – 141 °С (із суміші пропанол-2 – гексан). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ,

м.ч., J/Гц): 3.10 (4H, м, N(9)-(CH₂)₂), 3.91, 3.93

(6H, 2с, OMe-3', OMe-4'), 4.23 (2H, с, CH₂-10), 5.00 (2H, с, CH₂-8), 6.84 – 6.96 (4H, м, H-6, H-2', H-5', H-6'), 7.95 (1H, с, H-2), 8.09 (1H, д, ³J = 9.0, H-5), протони тіофенового циклу: 7.05, 7.15, 7.21 (3H, 3м).

3-(4-Метоксифеніл)-9-(3-фенілпропіл)-9,10-дигідро-2H,8H-



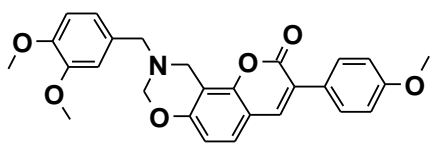
хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (4.24а). Вихід

75 %, C₂₇H₂₅NO₄, т. пл. 129 – 130 °С. ЯМР ¹H

(300 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.91 (2H, м,

NCH₂CH₂), 2.69, 2.76 (4H, 2м, NCH₂, CH₂Ph), 3.85 (3H, с, OCH₃-4'), 4.22 (2H, с, CH₂-10), 4.94 (2H, с, CH₂-8), 6.74 (1H, д, ³J = 8.7, H-6), 6.97 (2H, д, ³J = 9.0, H-3', 5'), 7.14 – 7.32 (5H, м, H_{Ph}), 7.34 (1H, д, ³J = 8.7, H-5), 7.64 (2H, д, ³J = 9.0, H-2', 6'), 7.68 (1H, с, H-4).

9-(3,4-Диметоксибензил)-3-(4-метоксифеніл)-9,10-дигідро-2H,8H-



хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (4.24b). Вихід

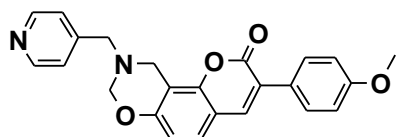
84 %, C₂₇H₂₅NO₆, т. пл. 157 – 158 °С. ЯМР ¹H

(300 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 3.84 (3H, с,

OCH₃-4'), 3.85 (2H, с, NCH₂), 3.89, 3.90 (6H, 2с, OCH₃-3'', 4''), 4.23 (2H, с, CH₂-10), 4.93 (2H, с, CH₂-8), 6.79 (1H, д, ³J = 8.7, H-6), 6.84 – 6.96 (3H, м, H-2'', 5'', 6''), 6.96 (2H, д, ³J = 9.0, H-3', 5'), 7.31 (1H, д, ³J = 8.7, H-5), 7.63 (2H, д, ³J = 9.0, H-2', 6'), 7.69 (1H, с, H-4)

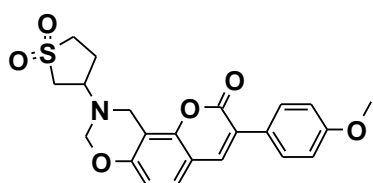
3-(4-Метоксифеніл)-9-(піридин-4-ілметил)-9,10-дигідро-2H,8H-

хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (4.24с). Вихід 78 %, C₂₄H₂₀N₂O₄, т. пл. 161 –



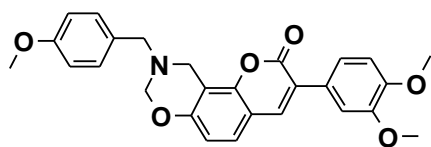
162 °C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 3.84 (3H, с, OCH_3 -4'), 3.95 (2H, с, NCH_2), 4.21 (2H, с, CH_2 -10), 4.95 (2H, с, CH_2 -8), 6.80 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-6), 6.96 (2H, м, H-3', 5'), 7.33 (3H, м, H-5, 3'', 5''), 7.63 (2H, м, H-2', 6'), 7.69 (1H, с, H-4), 8.60 (2H, м, H-2'', 6'').

9-(1,1-Діоксидотетрагідро-3-тієніл-3-(4-метоксифеніл)-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (4.24d). Вихід 68 %, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$, т.



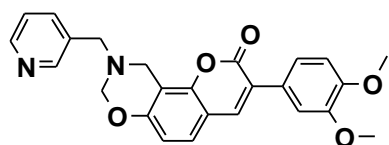
пл. 233 – 234 °C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.13, 2.38 (2H, 2м, CH_2 -4''), 3.10, 3.34 (4H, 2м, CH_2 -2'', 5''), 3.72 (1H, м, CH -3''), 3.80 (3H, с, OCH_3 -4'), 4.19, 4.28 (2H, 2д, $^2J = 13.5$, CH_2 -10), 5.03, 5.11 (2H, 2д, $^2J = 10.6$, CH_2 -8), 6.83 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-6), 7.02 (2H, д, $^3J = 9.0$, H-3', 5'), 7.54 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-5), 7.66 (2H, д, $^3J = 9.0$, H-2', 6'), 8.13 (1H, с, H-4).

3-(3,4-Диметоксифеніл)-9-(4-метоксибензил)-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (4.24e). Вихід 78 %, $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_6$, т. пл. 151 –



152 °C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 3.82 (3H, с, OCH_3 -4''), 3.86 (2H, с, NCH_2), 3.92, 3.94 (6H, 2с, OCH_3 -3', 4'), 4.22 (2H, с, CH_2 -10), 4.93 (2H, с, CH_2 -8), 6.80 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-6), 6.88 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-3'', 5''), 6.93 (1H, д, $^3J = 8.3$, H-5'), 7.24 (1H, д,д, $^4J = 2.1$, $^3J = 8.3$, H-6'), 7.27 (1H, д, $^4J = 2.1$, H-2'), 7.28 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-2'', 6''), 7.32 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-5), 7.71 (1H, с, H-4).

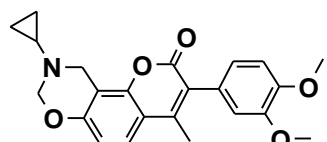
3-(3,4-Диметоксифеніл)-9-(піридин-3-ілметил)-9,10-дигідро-2H,8H-



хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (4.24f). Вихід 80 %, $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_6$, т. пл. 166 – 167 °C. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 3.92, 3.94 (6H, 2с, OCH_3 -3', 4'), 3.95 (2H, с, NCH_2), 4.22 (2H, с, CH_2 -10), 4.94 (2H, с, CH_2 -8), 6.82 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-6), 6.93 (1H, д, $^3J = 8.3$, H-5'), 7.23, 7.25 (1H, 1H, 2м, H-2', 6'),

7.31 (1H, м, Н-5"), 7.34 (1H, д, $^3J = 8.7$, Н-5), 7.72 (1H, с, Н-4), 7.76 (1H, м, Н-4"), 8.58 (2H, м, Н-2", 6").

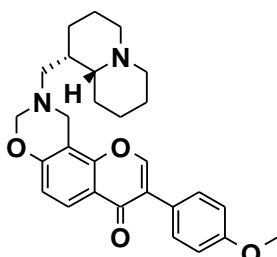
3-(3,4-Диметоксифеніл)-4-метил-9-циклопропіл-9,10-дигідро-2H,8H-



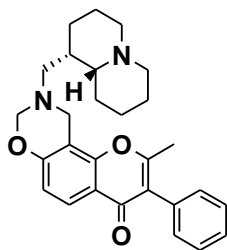
хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (4.24g). Вихід 65 %, $C_{23}H_{23}NO_5$, т. пл. 228 – 230 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 0.60 (4H, м, CH_2 -2", 3"), 2.30 (3H, с, CH_3 -4), 2.35 (1H, м, CH -1"), 3.89, 3.93 (6H, 2с, OCH_3 -3', 4'), 4.31 (2H, с, CH_2 -10), 4.97 (2H, с, CH_2 -8), 6.80 – 6.87 (3H, м, Н-6, 2', 6'), 6.95 (1H, д, $^3J = 8.3$, Н-5'), 7.47 (1H, д, $^3J = 8.7$, Н-5).

3-(3,4-Диметоксифеніл)-4-метил-9-(2-морфолін-4-ілетил)-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-он (4.24h). Вихід 67 %, $C_{26}H_{30}N_2O_6$, т. пл. 133 – 134 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2.29 (3H, с, CH_3 -4), 2.48 (4H, м, CH_2 -3", 5"), 2.60, 2.91 (4H, 2м, NCH_2CH_2), 3.71 (4H, м, CH_2 -2", 6"), 3.89, 3.93 (6H, 2с, OCH_3 -3', 4'), 4.27 (2H, с, CH_2 -10), 4.98 (2H, с, CH_2 -8), 6.81 (1H, д, $^4J = 2.1$, Н-2'), 6.82 (1H, д, $^3J = 8.7$, Н-6), 6.83 (1H, д.д, $^4J = 2.1$, $^3J = 8.3$, Н-6'), 6.95 (1H, д, $^3J = 8.3$, Н-5'), 7.45 (1H, д, $^3J = 8.7$, Н-5).

3-(4-Метоксифеніл)-9-[(1R,9aR)-октагідро-2H-хінолізин-1-ілметил]-9,10-дигідро-4H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.25a). Вихід 72%, $C_{28}H_{32}N_2O_4$, т. пл 170 – 171 °С (із суміші пропанол-2–гексан). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1.08 – 2.15 (14H, м, сигнали хінолізидинового циклу), 2.71–3.07 (4H, м, Н-1 и Н-9а хінолізидинового циклу, $N-CH_2$ -9), 3.80 (3H, с, OMe -4'), 4.11 (2H, с, CH_2 -10), 4.89, 4.93 (2H, 2д, $^2J = 10.0$, CH_2 -8), 6.84 (1H, д, $^3J = 9.0$, Н-6), 6.93 (2H, д, $^3J = 8.4$, Н-3', Н-5'), 7.45 (2H, д, $^3J = 8.4$, Н-2', Н-6'), 7.87 (1H, с, Н-2), 8.05 (1H, д, $^3J = 9.0$, Н-5).

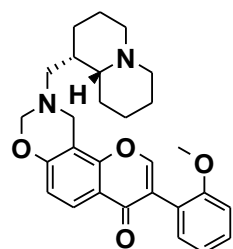


2-Метил-9-[(1R,9aR)-октагідро-2H-хінолізин-1-ілметил]-3-феніл-9,10-дигідро-4H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.25b). Вихід 53%, $C_{28}H_{32}N_2O_3$, т. пл 130 – 132 °С (із суміші пропанол-2–гексан). ЯМР 1H (400



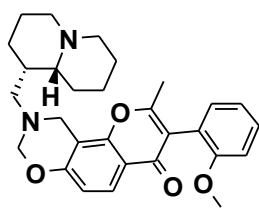
МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): 1.14 – 2.16 (14H, м, сигнали хінолізидинового циклу), 2.29 (3H, с, CH_3 -2), 2.75–3.04 (4H, м, Н-1 и Н-9а хінолізидинового циклу, N-CH_2 -9), 4.11 (2H, с, CH_2 -10), 4.88, 4.92 (2H, 2д, $^2\text{J} = 10.0$, CH_2 -8), 6.80 (1H, д, $^3\text{J} = 8.8$, Н-6), 7.20–7.46 (5H, м, Ph-3), 7.97 (1H, д, $^3\text{J} = 8.8$, Н-5).

3-(2-Метоксифеніл)-9-[(1R,9aR)-октагідро-2H-хінолізин-1-ілметил]-9,10-дигідро-4H,8H-хромено[8,7-e][1,3]оксазин-4-он (4.25c).



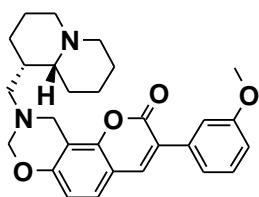
Вихід 68%, $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$, т. пл 206 – 208 °С (із суміші пропанол-2–гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): 1.11 – 2.12 (14H, м, сигнали хінолізидинового циклу), 2.74–3.04 (4H, м, Н-1 и Н-9а хінолізидинового циклу, N-CH_2 -9), 3.80 (3H, с, OMe-2'), 4.12 (2H, с, CH_2 -10), 4.88, 4.93 (2H, 2д, $^2\text{J} = 10.0$, CH_2 -8), 6.84 (1H, д, $^3\text{J} = 8.8$, Н-6), 6.93–7.02 (2H, м, Н-3', Н-5'), 7.24–7.36 (2H, м, Н-4', Н-6'), 7.85 (1H, с, Н-2), 8.04 (1H, д, $^3\text{J} = 8.8$, Н-5).

2-Метил-3-(2-метоксифеніл)-9-[(1R,9aR)-октагідро-2H-хінолізин-1-ілметил]-9,10-дигідро-4H,8H-хромено[8,7-e][1,3]оксазин-4-он (4.25d).



Вихід 48%, $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$, т.пл 145 - 146 °С (із суміші пропанол-2–гексан). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): 1.14 – 2.16 (14H, м, сигнали хінолізидинового циклу), 2.21 (3H, с, CH_3 -2), 2.79–3.03 (4H, м, Н-1 і Н-9а хінолізидинового циклу, N-CH_2 -9), 3.78 (3H, с, OMe-2'), 4.15 (2H, с, CH_2 -10), 4.93 (2H, с, CH_2 -8), 6.81 (1H, д, $^3\text{J} = 8.9$, Н-6), 6.95–7.05 (2H, м, Н-3', Н-5'), 7.14–7.19 (1H, м, Н-6'), 7.32–7.39 (1H, м, Н-4'), 7.99 (1H, д, $^3\text{J} = 8.9$, Н-5).

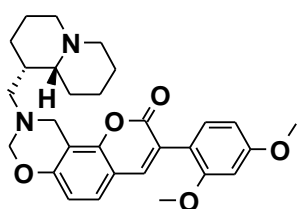
3-(3-Метоксифеніл)-9-[(1R,9aR)-октагідро-2H-хінолізин-1-



ілметил]-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-e][1,3]оксазин-4-он (4.26a). Вихід 55%, $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$, т. пл 181 – 182 °С (із суміші пропанол-2–гексан). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): 1.14 – 2.10 (14H, м, сигнали

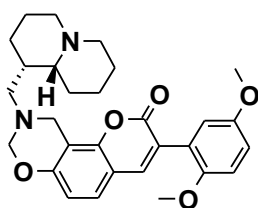
хінолізидинового циклу), 2.75–3.02 (4H, м, Н-1 і Н-9а хінолізидинового циклу, N-CH₂-9), 3.86 (3H, с, OMe-3'), 4.13, 4.18 (2H, 2д, ²J = 17.1, CH₂-10), 4.90, 4.96 (2H, 2д, ²J = 9.5, CH₂-8), 6.76 (1H, д, ³J = 8.8, Н-6), 6.91–6.96 (1H, м, Н-4'), 7.22–7.26 (2H, м, Н-2', Н-6'), 7.29 (1H, д, ³J = 8.8, Н-5), 7.32–7.38 (1H, м, Н-5'), 7.74 (1H, с, Н-4).

3-(2,4-Диметоксифеніл)-9-[(1R,9aR)-октагідро-2H-хінолізин-1-ілметил]-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.26b).



Вихід 68%, C₂₉H₃₄N₂O₅, т. пл 118 – 120 °С (із суміші пропанол-2–гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.07 – 2.13 (14H, м, сигнали хінолізидинового циклу), 2.75–3.03 (4H, м, Н-1 и Н-9а хінолізидинового циклу, N-CH₂-9), 3.80, 3.84 (6H, 2с, OMe-2' OMe-4'), 4.11, 4.17 (2H, 2д, ²J = 17.1, CH₂-10), 4.88, 4.95 (2H, 2д, ²J = 9.5, CH₂-8), 6.52–6.58 (2H, м, Н-3', Н-5'), 6.72 (1H, д, ³J = 8.1, Н-6), 7.23 (1H, д, ³J = 8.1, Н-5), 7.26–7.31 (1H, м, Н-3'), 7.62 (1H, с, Н-4).

3-(2,5-Диметоксифеніл)-9-[(1R,9aR)-октагідро-2H-хінолізин-1-ілметил]-9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-он (4.26с).



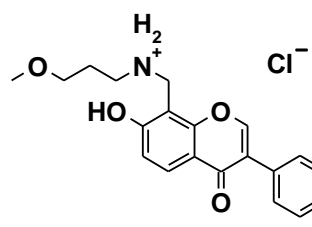
Вихід 57%, C₂₉H₃₄N₂O₅, т. пл 135 - 136 °С (із суміші пропанол-2–гексан). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч., J/Гц): 1.12 – 2.15 (14H, м, сигнали хінолізидинового циклау), 2.77–3.01 (4H, м, Н-1 і Н-9а хінолізидинового циклу, N-CH₂-9), 3.79, 3.80 (6H, 2с, OMe-2' OMe-5'), 4.12, 4.19 (2H, 2д, ²J = 17.6, CH₂-10), 4.90, 4.97 (2H, 2д, ²J = 10.0, CH₂-8), 6.75 (1H, д, ³J = 9.0, Н-6), 6.60–6.96 (3H, м, Н-3', Н-4', Н-6'), 7.23 (1H, д, ³J = 9.0, Н-5), 7.67 (1H, с, Н-4).

Загальна методика синтезу сполук 4.27a-f. До гарячого розчину 2 ммоль 7-гідроксиізофлавону **2.1h,l** в 20 мл пропанолу-2 додають 2.2 ммоль первинного аміну, 1.2 мл 37%-ного розчину формаліну, 5 мг DMAP. Реакційну суміш кип'яють 2 – 8 год (хід реакції контролюють хроматографічно), після чого додають 0.5 мл 36%-ного розчину HCl й

продовжують кип'ятіння ще 1–2 год. Після охолодження розчинник упарюють у вакуумі. Залишок кристалізують з ацетону чи пропанолу-2.

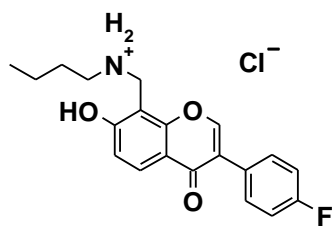
7-Гідрокси-8-[[3-метоксипропіл)аміно]метил}-3-(4-флуорофеніл)-4H-хромен-4-он гідрохлорид (4.27a). Вихід 76 %, $C_{20}H_{20}FNO_4 \cdot HCl$, т. пл. 211

– 212 °С. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 1.99 (2H, м, NCH_2CH_2), 3.03 (2H, м, NCH_2), 3.28 (3H, с, OCH_3), 3.43 (2H, м, CH_2O), 4.27 (2H, с, CH_2-8), 7.21 – 7.28 (5H, м+с, 3- C_6H_4F-p , H-2), 7.33 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6), 7.98 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5), 9.29 (2H, с, N^+H_2), 12.20 (1H, с, OH-7).



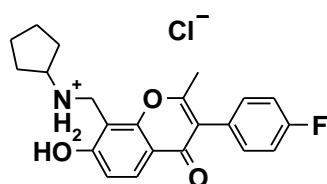
8-[(Бутиламіно)метил]-7-гідрокси-3-(4-флуорофеніл)-4H-хромен-4-он гідрохлорид (4.27b). Вихід 65 %, $C_{20}H_{20}FNO_3 \cdot HCl$, т. пл. 194 – 195 °С.

ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 0.94 (3H, м, CH_3), 1.71 (2H, м, CH_2CH_3), 1.73 (2H, м, NCH_2CH_2), 2.95 (2H, м, NCH_2), 4.26 (2H, с, CH_2-8), 7.21 – 7.28 (5H, м+с, 3- C_6H_4F-p , H-2), 7.32 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6), 7.98 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5), 9.29 (2H, с, N^+H_2), 12.17 (1H, с, OH-7).

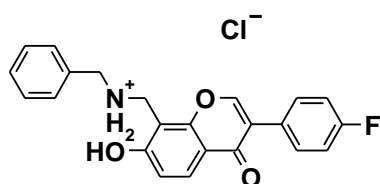


7-Гідрокси-2-метил-3-(4-флуорофеніл)-8-[(циклопентиламіно)

метил]-4H-хромен-4-он гідрохлорид (4.27c). Вихід 78 %, $C_{22}H_{22}FNO_3 \cdot HCl$, т. пл. 234 – 235 °С. ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 1.56, 2.06 (4H, 2м, $\beta-CH_2$), 1.76 (4H, м, $\gamma-CH_2$), 2.32 (3H, с, CH_3-2), 3.60 (1H, м, NCH), 4.28 (2H, с, CH_2-8), 7.20 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6), 7.31 (4H, м, 3- C_6H_4F-p), 7.95 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5), 9.06 (2H, с, N^+H_2), 11.81 (1H, с, OH-7).



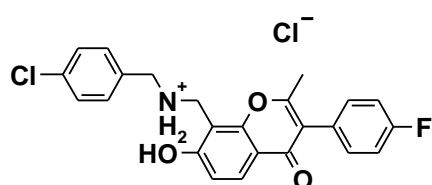
8-[(Бензиламіно)метил]-7-гідрокси-3-(4-флуорофеніл)-4H-хромен-4-он гідрохлорид (4.27d). Вихід 82 %, $C_{23}H_{18}FNO_3 \cdot HCl$, т. пл. 181 – 182 °С. ЯМР 1H (400



МГц, DMSO- d_6 , δ , м.ч., J/Гц): 4.22 (2H, с, NCH_2), 4.24 (2H, с, CH_2-8), 7.20 – 7.26 (4H, м, 3- C_6H_4F-p),

7.32 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6), 7.38 (1H, с, H-2), 7.38, 7.59 (3H, 2H, 2M, H_{Ph}), 7.96 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5), 9.71 (2H, с, N⁺H₂), 12.21 (1H, с, OH-7).

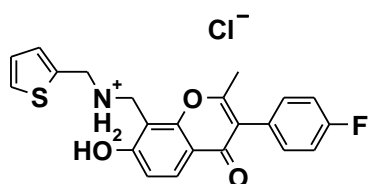
7-Гідрокси-2-метил-3-(4-флуорофеніл)-8-[[4-хлоробензил)аміно]метил}-4H-хромен-4-он гідрохлорид (4.27e). Вихід 68



%, C₂₄H₁₉ClFNO₃·HCl, т. пл. 225 – 226 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 2.30 (3H, с, CH₃-2), 4.22 (2H, с, CH₂-8), 4.22 (2H, с, NCH₂), 7.10 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6), 7.17 – 7.25 (4H, м, 3-C₆H₄F-*p*), 7.41 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-2'', 6''), 7.65 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-3'', 5''), 7.90 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5), 9.73 (2H, с, N⁺H₂), 11.58 (1H, с, OH-7).

7-Гідрокси-2-метил-8-[[2-тієнілметил)аміно]метил}-3-(4-

флуорофеніл)-4H-хромен-4-он гідрохлорид



(4.27f). Вихід 79 %, C₂₂H₁₈FNO₃S·HCl, т. пл. 199 – 200 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 2.26 (3H, с, CH₃-2), 4.27 (2H, с, CH₂-8), 4.44 (2H, с, NCH₂), 7.07 (1H, м, H-3''), 7.16 – 7.26 (4H, м + д, $^3J = 8.8$, 3-C₆H₄F-*p*, H-6), 7.45 (1H, м, H-5''), 7.53 (1H, м, H-4''), 7.89 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5), 9.74 (2H, с, N⁺H₂), 11.67 (1H, с, OH-7).

ВИСНОВКИ

Розроблено підходи до кон'югації нітрогеновмісних фрагментів та бензопіронового ядра С – С зв'язком, алкільними, алкоксильними лінкерами та їх конденсацією. Перспективи запропонованих методів синтезу міметиків бензопіронових алкалоїдів у хімічному дизайні лікарських засобів доведені результатами біологічних випробувань.

- Розширено сферу застосування реакції Манніха для поєднання бензопіронового ядра та нітрогеновмісних фрагментів метиленовим лінкером. Запропоновано умови регіоспецифічного амінометилування 7-гідроксиізофлавонів та 3-арил-7-гідроксикумаринів по положенню С-8 за участю аміноспиртів, амінокислот, алкалоїдів.
- Розроблено оптимальні умови алкілювання цитизину з використанням 4-хлорометилкумаринів, що відкриває нові можливості для модифікації цього алкалоїду.
- Вперше показана можливість введення заміщеної амінометильної групи в кільце В ізофлавону шляхом відновлювального амінування, що дозволило отримати ряд нових 2'-амінометильних похідних природного 7-гідрокси-3',5'-диметоксиізофлавону.
- Розроблено метод синтезу та вперше отримані 8-метоксиметильні та 8-гідроксиметильні похідні 7-гідроксиізофлавонів та 3-арил-7-гідроксикумаринів. Показана можливість їх застосування для кон'югації гетероцикл-флавоноїд та з'ясовано коло субстратів, здатних до подібних перетворень.
- Розроблено методики кон'югації бензопіронового ядра з нітрогеновмісними фрагментами етоксильним лінкером. Показано ефективність цього підходу для поєднання фрагментів флавоноїдів та алкалоїдів.

- Запропоновано умови алкілювання епіхлоргідрином 7-гідроксигрупи ізофлавонів без залучення в реакцію оксиранового кільця. Як нуклеофільні реагенти для розмикання оксиранового циклу гліцидилових етерів застосовано хінолізидинові алкалоїди, що дозволило отримати міметики хромонових алкалоїдів з поєднанням фрагментів 2-гідроксипропоксильним лінкером.
- Удосконалено методики синтезу 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів та 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів.
- Розроблено новий спосіб одержання 6*H*-[1]бензофуоро[3,2-*b*]хромено[4,3-*d*]піридин-6-онів на основі 4-(3-амінобензофуран-2-іл)кумаринів. Запропоновано методи синтезу похідних 6*H*-хромено[4,3-*d*]тієно[3,2-*b*:5,4-*b'*]дипіридин-6-ону, 6*H*-хромено[3,4-*c*]піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*]піридазин-6-ону, а також пірано[4'',3'',2'':4',5']хромено[2',3':4,5]тієно[2,3-*b*]піридину, виходячи з 4-(3-амінотієно[2,3-*b*]піридин-2-іл)кумаринів.
- Синтезовано нові заміщені 9,10-дигідро-2*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*]-[1,3]оксазин-2-они та 9,10-дигідро-4*H*,8*H*-хромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4-они. Вперше отримано похідні 3,4-дигідро-1,3-бензоксазину, які містять в положенні 3 фрагмент алкалоїду лупініну. Розроблено простий та ефективний метод синтезу 8-амінометильних похідних ізофлавонів з різноманітними залишками біля вторинного Нітрогену.
- Доклінічні випробування 7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4*H*-хромен-4-ону показали можливість створення нового ефективного лікарського засобу нейропсихотропної дії.
- Проведена оцінка впливу синтезованих сполук на компоненти шляхів передачі внутрішньоклітинних сигналів показала доцільність запропонованих нами підходів до кон'югації бензопіранового ядра з нітрогеновмісними фрагментами для хімічного дизайну лікарських

засобів, а також перспективи пошуку протипухлинних агентів серед синтезованих міметиків хромонових алкалоїдів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Houghton P. J. Chemistry and biological activity of natural and semi-synthetic chromone alkaloids / P. J. Houghton // *Studies in Natural Products Chemistry*; Ed. Rahman Atta-ur. - Elsevier, 2000, vol. 21. B. - P. 123-155.
2. Khadem S. Chromone and Flavonoid Alkaloids: Occurrence and Bioactivity / S. Khadem, R. J. Marles // *Molecules*. -2012. - Vol. 17. -№ 1 - P. 191-206.
3. Harmon A. D. The structure of rohitukine, the main alkaloid of *Amoora rohituka* (Syn. *Aphanamixis polystachya*) (Meliaceae) / A. D. Harmon, U. Weiss, J. V. Silverton // *Tetrahedron Lett.* -1979. - Vol. 20. -№ 8 - P. 721-724.
4. Contraceptive and hormonal properties of the stem bark of *Dysoxylum binectariferum* in rat and docking analysis of rohitukine, the alkaloid isolated from active chloroform soluble fraction / G. Keshri, R. M. Oberoi, V. Lakshmi et all. // *Contraception*. -2007. - Vol. 76. -№ 5 - P. 400-407.
5. An antiinflammatory cum immunomodulatory piperidinylbenzopyranone from *dysoxylum binectariferum* : isolation, structure and total synthesis / R. G. Naik, S. L. Kattige, S. V. Bhat et all. // *Tetrahedron*. -1988. - Vol. 44. -№ 7 - P. 2081-2086.
6. *Dysoxylum binectariferum* Hook.f (Meliaceae), a rich source of rohitukine / P. Mohanakumara, N. Sreejayan, V. Priti et all. // *Fitoterapia*. -2010. - Vol. 81. -№ 2 - P. 145-148.
7. Chrotacumines A–D, Chromone Alkaloids from *Dysoxylum acutangulum* / I. S. Ismail, Y. Nagakura, Y. Hirasawa et all. // *J. Nat. Prod.* -2009. - Vol. 72. -№ 10 - P. 1879-1883.
8. Jain S. K. Cyclin-dependent kinase inhibition by flavoalkaloids. / S. K. Jain, S. B. Bharate, R. A. Vishwakarma // *Mini-Rev. Med. Chem.* . -2012. - Vol. 12. - P. 632–649.

9. Senderowicz A. M. Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. / A. M. Senderowicz, E. A. Sausville // J. Nat. Cancer Inst. -2000. - Vol. 92. - P. 376–387.
10. Flavopiridol, a Cyclin-dependent Kinase Inhibitor, Enhances Radiosensitivity of Ovarian Carcinoma Cells / Raju U., Nakata E., Mason K. A. et al. // Cancer Res. . -2003. - Vol. 63. - P. 3263–3267.
11. Flavopiridol induces G1 arrest with inhibition of cyclin-dependent kinase (CDK) 2 and CDK4 in human breast carcinoma cells / Carlson B. A., Dubay M. M., Sausville E. A. et al. // Cancer Res. -1996. - Vol. 56. - P. 2973–2978.
12. Flavopiridol (L86-8275): selective antitumor activity in vitro and activity in vivo in prostate carcinoma cells / M. Drees, W. A. Dengler, T. Roth et al. // Clin. Cancer Res. -1997. - Vol. 3. - P. 273–279.
13. Pharmacologically derived schedule of flavopiridol has significant efficacy in refractory, genetically high risk chronic lymphocytic leukemia (CLL) / Byrd J. C., Lin T. S., Dalton J. T. et al. // J. Clin. Oncol. . -2006. - Vol. 24. - P. 6516.
14. Flavopiridol induces cell cycle arrest and p53-independent apoptosis in non-small cell lung cancer cell lines. / G. I. Shapiro, D. A. Koestner, C. B. Matranga, B. Rollins // J. Clin. Cancer Res. -1999. - Vol. 5. - P. 2925-2938.
15. Flavopiridol Potently Induces Small Cell Lung Cancer Apoptosis during S Phase in a Manner That Involves Early Mitochondrial Dysfunction / Litz J., Carlson P., Warshamana-Greene G. S. et al. // Clin. Cancer Res. -2003. - Vol. 9. - P. 4586-4594.
16. Webster K. R. Therapeutic Potential of Targeting the Cell Cycle / K. R. Webster // Chem. Res. Toxicol. -2000. - Vol. 13. - P. 940-943.
17. Rohitukine, a chromone alkaloid and a precursor of flavopiridol, is produced by endophytic fungi isolated from *Dysoxylum binectariferum* Hook.f and *Amoora rohituka* (Roxb). Wight & Arn / P. M. Kumara, K. N. Soujanya, G. Ravikanth et al. // Phytomedicine. -2014. - Vol. 21. - № 4 - P. 541-546.

18. In vitro antitumor properties of a novel cyclin-dependent kinase inhibitor P276-00 / K. S. Joshi, M. J. Rathos, R. D. Joshi et al. // *Mol. Cancer Ther.* . -2007. - Vol. 6. - P. 918-925.
19. Chrotacumines G–J, chromone alkaloids from *Dysoxylum acutangulum* with osteoclast differentiation inhibitory activity / H. Morita, A. E. Nugroho, Y. Nagakura et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2014. - Vol. 24. -№ 11 - P. 2437-2439.
20. Anti-HIV and Cytotoxic Alkaloids from *Buchenavia capitata* / J. A. Beutler, J. H. Cardellina, J. B. McMahon et al. // *J. Nat. Prod.* -1992. - Vol. 55. -№ 2 - P. 207-213.
21. Singh I. P. Anti-HIV natural products / I. P. Singh, S. B. Bharate, K. K. Bhutani // *Curr. Sci.* -2005. - Vol. 89. -№ 2 - P. 269-290.
22. Natural Product-Based Anti-HIV Drug Discovery and Development Facilitated by the NCI Developmental Therapeutics Program / S. S. Yang, G. M. Cragg, D. J. Newman, J. P. Bader // *J. Nat. Prod.* -2001. - Vol. 64. -№ 2 - P. 265-277.
23. Plant-Derived Leading Compounds for Chemotherapy of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection / A. J. Vlietinck, T. De Bruyne, S. Apers, L. A. Pieters // *Planta Med.* -1998. - Vol. 64. -№ 2 - P. 97-109.
24. Antiviral activity of natural and semi-synthetic chromone alkaloids / P. J. Houghton, T. Z. Woldemariam, A. I. Khan et al. // *Antiviral Res.* -1994. - Vol. 25. -№ 3–4 - P. 235-244.
25. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Natural and Unnatural Flavonoidal Alkaloids, Inhibitors of Kinases / T. B. Nguyen, O. Lozach, G. Surpateanu et al. // *J. Med. Chem.* -2012. - Vol. 55. -№ 6 - P. 2811-2819.
26. Randomized double-blinded trial of rifampin with either novobiocin or trimethoprim-sulfamethoxazole against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: prevention of antimicrobial resistance and effect of host

- factors on outcome / T. J. Walsh, H. C. Standiford, A. C. Reboli et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* -1993. - Vol. 37. -№ 6 - P. 1334-1342.
27. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer / H. Adlercreutz // *Lancet Oncol.* -2002. - Vol. 3. -№ 6 - P. 364-373.
28. Watanabe S. Isoflavones for prevention of cancer, cardiovascular diseases, gynecological problems and possible immune potentiation / S. Watanabe, S. Uesugi, Y. Kikuchi // *Biomed. Pharmacother.* -2002. - Vol. 56. - P. 302 - 312.
29. Sarkar F. H. The role of isoflavones in cancer chemoprevention / F. H. Sarkar, Y. Li // *Front. Biosci.* -2004. - Vol. 9. - P. 2714 - 2724.
30. Clinical pharmacology of isoflavones and its relevance for potential prevention of prostate cancer / P. L. de Souza, P. J. Russell, J. H. Kearsley, L. G. Howes // *Nutr. Rev.* -2010. - Vol. Vol. 68. -№ 9 - P. 542-555.
31. Clinical pharmacology of isoflavones and its relevance for potential prevention of prostate cancer / P. L. de Souza, P. J. Russell, J. H. Kearsley, L. G. Howes // *Nutr. Rev.* -2010. - Vol. 68. -№ 9 - P. 542-555.
32. The vascular activity of some isoflavone metabolites: implications for a cardioprotective role / J. P. F. Chin-Dusting, L. J. Fisher, T. V. Lewis et al. // *British J. Pharmacol.* -2001. - Vol. 133. -№ 4 - P. 595 - 605.
33. Simple Coumarins and Analogues in Medicinal Chemistry: Occurrence, Synthesis and Biological Activity / F. Borges, F. Roleira, N. Milhazes et al. // *Curr. Med. Chem.* -2005. - Vol. 12. -№ 8 - P. 887-916.
34. Venugopala K. N. Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity / K. N. Venugopala, V. Rashmi, B. Odhav // *BioMed Res. Int.* -2013. - Vol. 2013. - P. 963248.
35. Peng X.-M. Current Developments of Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry / X.-M. Peng, G. L. V. Damu, C.-H. Zhou // *Curr. Pharm. Des.* - 2013. - Vol. 19. -№ 21 - P. 3884 - 3930.

36. Recent advances and therapeutic journey of coumarins: current status and perspectives / K. P. Barot, S. V. Jain, L. Kremer et al. // *Med. Chem. Res.* - 2015. - Vol. 24. -№ 7 - P. 2771-2798.
37. Musa M. A. A Review of Coumarin Derivatives in Pharmacotherapy of Breast Cancer / M. A. Musa, J.S. Cooperwood, M. O. F. Khan // *Curr. Med. Chem.* -2008. - Vol. 15. -№ 26 - P. 2664-2679.
38. 3-Arylcoumarin Derivatives Manifest Anti-proliferative Activity through Hsp90 Inhibition / H. Zhao, B. Yan, L. B. Peterson, B. S. J. Blagg // *ACS Med. Chem. Lett.* -2012. - Vol. 3. -№ 4 - P. 327-331.
39. Kostova I. Studying plant-derived coumarins for their pharmacological and therapeutic properties as potential anticancer drugs / I. Kostova // *Expert Opin. Drug Discov.* -2007. - Vol. 2. -№ 12 - P. 1605-1618.
40. Lacy A. Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine their Therapeutic Role in the Treatment of Cancer / A. Lacy // *Curr. Pharm. Des.* -2004. - Vol. 10. -№ 30 - P. 3797-3811.
41. Семенов А. А. Основы химии природных соединений / А. А. Семенов, В. Г. Карцев. - М.: МФНП, 2009, Т. 2. - 424 с.
42. Houghton P. J. Chromone Alkaloids / P. J. Houghton // *The Alkaloids Chemistry and Pharmacology*; Ed. A. Brossi. - San Diego: Academic Press, 1987, vol. 31. - P. 67 - 100.
43. Antioxidant Activity of Prune (*Prunus domestica* L.) Constituents and a New Synergist / S.-i. Kayano, H. Kikuzaki, N. Fukutsuka et al. // *J. Agric. Food Chem.* -2002. - Vol. 50. -№ 13 - P. 3708-3712.
44. The first naturally occurring amino-isoflavone from the root bark of *Piscidia erythrina* L. / M. Moriyama, S. Tahara, J. L. Ingham et al. // *Tetrahedron Lett.* -1990. - Vol. 31. -№ 46 - P. 6667-6668.
45. Isoflavonoid alkaloids from *Piscidia erythrina* / M. Moriyama, S. Tahara, J. L. Ingham, J. Mizutani // *Phytochemistry.* -1993. - Vol. 32. -№ 5 - P. 1317-1325.

46. 5,7,3',4',5'-Pentaoxygenated and 2',6'-diprenylated isoflavones from *Piscidia erythrina* / S. Tahara, M. Moriyama, J. L. Ingham, J. Mizutani // *Phytochemistry*. -1991. - Vol. 30. -№ 8 - P. 2769-2775.
47. Muta-mycosynthesis of Naphthalene Analogs / Y. Tian, N. Jiang, A. H. Zhang et all. // *Org. Lett.* -2015. - Vol. 17. -№ 6 - P. 1457-1460.
48. Ammonificins A and B, Hydroxyethylamine Chroman Derivatives from a Cultured Marine Hydrothermal Vent Bacterium, *Thermovibrio ammonificans* / E. H. Andrianasolo, L. Haramaty, R. Rosario-Passapera et all. // *J. Nat. Prod.* -2009. - Vol. 72. -№ 6 - P. 1216-1219.
49. South american plants II: Taspine isolation and anti-inflammatory activity / G. P. Perdue, R. N. Blomster, D. A. Blake, N. R. Farnsworth // *J. Pharm. Sci.* -1979. - Vol. 68. -№ 1 - P. 124-126.
50. Identification of Minor Secondary Metabolites from the Latex of *Croton lechleri* (Muell-Arg) and Evaluation of Their Antioxidant Activity / S. De Marino, F. Gala, F. Zollo et all. // *Molecules*. -2008. - Vol. 13. -№ 6 - P. 1219-1229.
51. Geographic Distribution of Three Alkaloid Chemotypes of *Croton lechleri* / D. J. Milanowski, R. E. K. Winter, M. P. F. Elvin-Lewis, W. H. Lewis // *J. Nat. Prod.* -2002. - Vol. 65. -№ 6 - P. 814-819.
52. Cai Y. Diterpenes from *Croton lechleri* / Y. Cai, Z. P. Chen, J. D. Phillipson // *Phytochemistry*. -1993. - Vol. 32. -№ 3 - P. 755-760.
53. A Cytotoxic Substance from Sangre de Grado / H. Itokawa, Y. Ichihara, M. Mochizuki et all. // *Chem. Pharm. Bull.* -1991. - Vol. 39. -№ 4 - P. 1041-1042.
54. Detecting Potential Teratogenic Alkaloids from Blue Cohosh Rhizomes Using an in Vitro Rat Embryo Culture / E. J. Kennelly, T. J. Flynn, E. P. Mazzoia et all. // *J. Nat. Prod.* -1999. - Vol. 62. -№ 10 - P. 1385-1389.
55. Talapatra B. (-)-Maglifloenone, a novel spirocyclohexadienone neolignan and other constituents from *Magnolia liliflora* / B. Talapatra, P. K.

- Chaudhuri, S. K. Talapatra // *Phytochemistry*. -1982. - Vol. 21. -№ 3 - P. 747-750.
56. Taspine: Bioactivity-Guided Isolation and Molecular Ligand-Target Insight of a Potent Acetylcholinesterase Inhibitor from *Magnolia x soulangiana* / J. M. Rollinger, D. Schuster, E. Baier et al. // *J. Nat. Prod.* - 2006. - Vol. 69. -№ 9 - P. 1341-1346.
57. Two New Alkaloids from the Roots of *Aconitum sinomontanum* Nakai / B. Xu, J. Xue, J. Tan et al. // *Helv. Chim. Acta.* -2014. - Vol. 97. -№ 5 - P. 727-732.
58. Two isoquinoline alkaloids with a methylenoxy-bridge. / M. Shamma, J. L. Moniot, S. Y. Yao, J. A. Stanko // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* -1972. - P. 408-409.
59. Alkaloids of *Thalictrum simplex* / K. S. Umarov, M. V. Telezhenetskaya, Z. F. Ismailov, S. Y. Yunusov // *Chem. Nat. Compd.* -1970. - Vol. 6. - P. 219-220.
60. Isoquinolines from the Roots of *Thalictrum flavum* L. and Their Evaluation as Antiparasitic Compounds / J. Ropivia, S. Derbré, C. Rouger et al. // *Molecules*. -2010. - Vol. 15. -№ 9 - P. 6476-6484.
61. Swinehart J. A. Bishordeninyl terpene alkaloids and other constituents of *Zanthoxylum culantrillo* and *Z. coriaceum* / J. A. Swinehart, F. R. Stermitz // *Phytochemistry*. -1980. - Vol. 19. -№ 6 - P. 1219-1223.
62. *Zanthoxylum coriaceum* alkaloids related to bishordeninyl terpenes / M. Marcos, M. C. Villaverde, R. Riguera et al. // *Phytochemistry*. -1990. - Vol. 29. -№ 7 - P. 2315-2319.
63. Bishordeninyl Terpene Alkaloids from *Zanthoxylum Integrifoliolum* / S.-L. Liu, I.-L. Tsai, T. Ishikawa et al. // *J. Chinese Chem. Soc.* -2000. - Vol. 47. -№ 3 - P. 571-574.
64. Chemical constituents isolated from the fungus *Monascus* sp. / M.-J. Cheng, M.-D. Wu, I.-S. Chen, G.-F. Yuan // *Chem Nat Compd.* -2011. - Vol. 47. -№ 4 - P. 566-570.

65. Inhibitory Effects of Constituents of an Endophytic Fungus *Hypoxylon investiens* on Nitric Oxide and Interleukin-6 Production in RAW264.7 Macrophages / C.-W. Chang, H.-S. Chang, M.-J. Cheng et al. // *Chem. Biodiv.* -2014. - Vol. 11. -№ 6 - P. 949-961.
66. Rapid isolation and identification of minor natural products by LC–MS, LC–SPE–NMR and ECD: Isoflavanones, biflavanones and bisdihydrocoumarins from *Ormocarpum kirkii* / Y.-J. Xu, K. Foubert, L. Dhooche et al. // *Phytochemistry.* -2012. - Vol. 79. - P. 121-128.
67. Polyphenolic metabolites of *Epilobium hirsutum* / H. H. Barakat, S. A. M. Hussein, M. S. Marzouk et al. // *Phytochemistry.* -1997. - Vol. 46. -№ 5 - P. 935-941.
68. High-performance Liquid Chromatographic/Electrospray Ionization Mass Spectrometric Screening for Polyphenolic Compounds of *Epilobium hirsutum*—The Structure of the Unique Ellagitannin Epilobamide-A / M. A. M. Nawwar, M. S. Marzouk, W. Nigge, M. Linscheid // *J. Mass Spectrom.* - 1997. - Vol. 32. -№ 6 - P. 645-654.
69. Novel and Insecticidal Isobutylamides from *Dinosperma erythrocoeca* / Z. Latif, T. G. Hartley, M. J. Rice et al. // *J. Nat. Prod.* -1998. - Vol. 61. -№ 5 - P. 614-619.
70. Sahin Yaglioglu A. Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from *Centaurea carduiformis* DC / A. Sahin Yaglioglu, I. Demirtas, N. Goren // *Phytochemistry Lett.* -2014. - Vol. 8. - P. 213-219.
71. Additional Bioactive Compounds and Trilobacin, a Novel Highly Cytotoxic Acetogenin, from the Bark of *Asimina triloba* / G. Zhao, Y. Hui, J. K. Rupprecht et al. // *J. Nat. Prod.* -1992. - Vol. 55. -№ 3 - P. 347-356.
72. Nor-neolignan and phenyl propanoid from *Zanthoxylum ailanthoides* / S. Wine-show, T. Ian-Lih, T. Che-Ming, C. Ih-Sheng // *Phytochemistry.* -1994. - Vol. 36. -№ 1 - P. 213-215.

73. *cis*-Eudesmane Sesquiterpene Glycosides from *Liriope muscari* and *Ophiopogon japonicus* / Z.-H. Cheng, T. Wu, S. W. A. Bligh et al. // *J. Nat. Prod.* -2004. - Vol. 67. -№ 10 - P. 1761-1763.
74. Parvifloranines A and B, Two 11-Carbon Alkaloids from *Geijera parviflora* / Q. Shou, L. K. Banbury, D. E. Renshaw et al. // *J. Nat. Prod.* -2013. - Vol. 76. -№ 7 - P. 1384-1387.
75. Identification and Characterization of an Anti-Fibrotic Benzopyran Compound Isolated from Mangrove-Derived *Streptomyces xiamenensis* / M.-J. Xu, X.-J. Liu, Y.-L. Zhao et al. // *Mar. Drugs.* -2012. - Vol. 10. -№ 3 - P. 639-654.
76. Coumabiocins A–F, Aminocoumarins from an Organic Extract of *Streptomyces* sp. L-4-4 / S. Cheenpracha, N. B. Vidor, W. Y. Yoshida et al. // *J. Nat. Prod.* -2010. - Vol. 73. -№ 5 - P. 880-884.
77. Li S.-M. Biosynthesis of the dimethylallyl moiety of novobiocin via a non-mevalonate pathway / S.-M. Li, S. Hennig, L. Heide // *Tetrahedron Lett.* - 1998. - Vol. 39. -№ 18 - P. 2717-2720.
78. Tyrosine Derivatives Isolated from *Streptomyces* sp. IFM 10937 in a Screening Program for TRAIL-Resistance-Overcoming Activity / F. Ahmed, T. Ohtsuki, W. Aida, M. Ishibashi // *J. Nat. Prod.* -2008. - Vol. 71. -№ 11 - P. 1963-1966.
79. **Patent GB815518 USA, IPC C07H17/05.** The antibiotic novobiocin derivatives thereof and pharmaceutical compositions containing same / Заявник і патентовласник: The Upjohn Company; заявл. 20.06.55; опубл. 12.06.56. – 34 p.
80. Structure-Activity Relationships of Aminocoumarin-Type Gyrase and Topoisomerase IV Inhibitors Obtained by Combinatorial Biosynthesis / R. H. Flatman, A. Eustaquio, S.-M. Li et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* -2006. - Vol. 50. -№ 4 - P. 1136 - 1142.

81. TPU-0031-A and B, New Antibiotics of the Novobiocin Group Produced by *Streptomyces* sp. TP-A0556 / T. Sasaki, Y. Igarashi, N. Saito, T. Furumai // *J. Antibiot.* -2001. - Vol. 54. -№ 5 - P. 441-447.
82. Antimalarial 20-membered macrolides from *Streptomyces* sp. BCC33756 / A. Dramae, S. Nithithanasilp, W. Choowong et al. // *Tetrahedron.* -2013. - Vol. 69. -№ 38 - P. 8205-8208.
83. Simocyclinones, Novel Cytostatic Angucyclinone Antibiotics Produced by *Streptomyces antibioticus* Tü 6040 / J. Schimana, H.-P. Fiedler, I. Groth et al. // *J. Antibiot.* -2000. - Vol. 53. -№ 8 - P. 779-787.
84. Holzenkämpfer M. Biosynthesis of Simocyclinone D8 in an 18O₂-rich Atmosphere / M. Holzenkämpfer, A. Zeeck // *J. Antibiot.* -2002. - Vol. 55. -№ 3 - P. 341-342.
85. Inhibition of Human Topoisomerases I and II by Simocyclinone D8 / L. M. Opegard, T. Nguyen, K. C. Ellis, H. Hiasa // *J. Nat. Prod.* -2012. - Vol. 75. -№ 8 - P. 1485-1489.
86. New nitrogenous and aromatic derivatives from *Aglaia argentea* and *A. forbesii* / V. Dumontet, O. Thoison, O. R. Omobuwajo et al. // *Tetrahedron.* -1996. - Vol. 52. -№ 20 - P. 6931-6942.
87. Constituents of the leaves and stem bark of *Aglaia foveolata* / A. A. Salim, H.-B. Chai, I. Rachman et al. // *Tetrahedron.* -2007. - Vol. 63. -№ 33 - P. 7926-7934.
88. Phytochemical Investigation of *Aglaia andamanica* / J. Puripattanavong, S. Weber, V. Brecht, A. W. Frahm // *Planta Med.* -2000. - Vol. 66. -№ 8 - P. 740-745.
89. Flavaglines and triterpenoids from the leaves of *Aglaia forbesii* / N. Joycharat, H. Greger, O. Hofer, E. Saifah // *Phytochemistry.* -2008. - Vol. 69. -№ 1 - P. 206-211.
90. Cytotoxic flavonol-diamide [3+2] adducts from the leaves of *Aglaia odorata* / F.-L. An, J.-S. Wang, H. Wang et al. // *Tetrahedron.* -2015. - Vol. 71. -№ 16 - P. 2450-2457.

91. Three putrescine bisamides from the leaves of *Aglaia grandis* / A. Inada, K. Shono, H. Murata et al. // *Phytochemistry*. -2000. - Vol. 53. -№ 8 - P. 1091-1095.
92. Constituents of *Amoora cucullata* with TRAIL resistance-overcoming activity / F. Ahmed, K. Toume, S. K. Sadhu et al. // *Org. Biomol. Chem.* - 2010. - Vol. 8. -№ 16 - P. 3696-3703.
93. Bioactive Flavaglines and Other Constituents Isolated from *Aglaia perviridis* / L. Pan, U. M. Acuña, J. Li et al. // *J. Nat. Prod.* -2013. - Vol. 76. -№ 3 - P. 394-404.
94. Sulfur-containing and dimeric flavanols from *Glycosmis montana* / J. Wang, H. He, Y. Shen, X. Hao // *Tetrahedron Lett.* -2005. - Vol. 46. -№ 1 - P. 169-172.
95. Five New Chromones Possessing Monoamine Oxidase Inhibitory Activity from an Ascomycete, *Chaetomium quadrangulatum* / H. Fujimoto, M. Nozawa, E. Okuyama, M. Ishibashi // *Chem. Pharm. Bull.* -2002. - Vol. 50. -№ 3 - P. 330-336.
96. Hamann M. T. Cyanopupehenol, an antiviral metabolite of a sponge of the order Verongida / M. T. Hamann, P. J. Scheuer // *Tetrahedron Lett.* -1991. - Vol. 32. -№ 41 - P. 5671-5672.
97. 9-Methoxy- and 7,9-Dimethoxytariacuripyron, Natural Nitro-Compounds with a New Basic Skeleton from *Aristolochia brevipes* / H. Achenbach, R. Waibel, M. Zwanzger et al. // *J. Nat. Prod.* -1992. - Vol. 55. -№ 7 - P. 918-922.
98. Antibacterial Activity of *Aristolochia brevipes* against Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* / V. M. Navarro-García, J. Luna-Herrera, M. G. Rojas-Bribiesca et al. // *Molecules*. -2011. - Vol. 16. -№ 9 - P. 7357.
99. Johns S. R. Ficine, A novel flavonoidal alkaloid from *Ficus pantoniana* / S. R. Johns, J. H. Russel, M. L. Heffernan // *Tetrahedron Lett.* -1965. - Vol. 6. -№ 24 - P. 1987-1991.

100. Phyllospadine, a New Flavonoidal Alkaloid from the Sea-Grass *Phyllospadix iwatensis* / M. Takagi, S. Funahashi, K. Ohta, T. Nakabayashi // *Agric. Biol. Chem.* -1980. - Vol. 44. -№ 12 - P. 3019-3020.
101. C-prolinylquercetins from the yellow cocoon shell of the silkworm, *Bombyx mori* / C. Hirayama, H. Ono, Y. Tamura, M. Nakamura // *Phytochemistry.* - 2006. - Vol. 67. -№ 6 - P. 579-583.
102. Stereochemistry of flavonoidal alkaloids from *Dracocephalum rupestre* / D.-M. Ren, H.-F. Guo, W.-T. Yu et al. // *Phytochemistry.* -2008. - Vol. 69. -№ 6 - P. 1425-1433.
103. Phenolic alkaloids from the aerial parts of *Dracocephalum heterophyllum* / L. Wang, S. Wang, S. Yang et al. // *Phytochemistry.* -2012. - Vol. 82. - P. 166-171.
104. Flavan-3-ols Having a γ -Lactam from the Roots of *Actinidia arguta* Inhibit the Formation of Advanced Glycation End Products *in Vitro* / D. S. Jang, G. Y. Lee, Y. M. Lee et al. // *Chem. Pharm. Bull.* -2009. - Vol. 57. -№ 4 - P. 397-400.
105. New phenolic glycosides from *Phyllanthus cochinchinensis* / J.-Q. Zhao, Y.-M. Wang, J.-J. Lv et al. // *J. Braz. Chem. Soc.* -2014. - Vol. 25. - P. 1446-1454.
106. Davalioside A And B, Novel Flavan-3-Ol Derivatives With A Gamma;-Lactam, From The Rhizomes Of *Davallia Mariesii* Moore / C.-B. Cui, Y. Tezuka, T. Kikuchi et al. // *Chem. Pharm. Bul.* -1990. - Vol. 38. -№ 9 - P. 2620-2622.
107. Mašterová I. Lilaline—a flavonoid alkaloid from *Lilium candidum* / I. Mašterová, D. Uhrin, J. Tomko // *Phytochemistry.* -1987. - Vol. 26. -№ 6 - P. 1844-1845.
108. Ponapensin, a cyclopenta[bc]benzopyran with potent NF- κ B inhibitory activity from *Aglaia ponapensis* / A. A. Salim, A. D. Pawlus, H.-B. Chai et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2007. - Vol. 17. -№ 1 - P. 109-112.

109. Diamide Derivatives and Cycloartanes from the Leaves of *Aglaia elliptica* / A. Inada, T. Sorano, H. Murata et al. // *Chem. Pharm. Bull.* -2001. - Vol. 49. -№ 9 - P. 1226-1228.
110. Insecticidal flavaglines and other compounds from Fijian *Aglaia* species / H. Greger, T. Pacher, B. Brem et al. // *Phytochemistry.* -2001. - Vol. 57. -№ 1 - P. 57-64.
111. Insecticidal natural products: new rocaglamide derivatives from *Aglaia roxburghiana* / L.-P. Molleyres, A. Rindlisbacher, T. Winkler, V. Kumar // *Pestic. Sci.* -1999. - Vol. 55. -№ 4 - P. 494-497.
112. An insecticidal rocaglamide derivatives and related compounds from *Aglaia odorata* (Meliaceae) / B. W. Nugroho, R. A. Edrada, V. Wray et al. // *Phytochemistry.* -1999. - Vol. 51. -№ 3 - P. 367-376.
113. Flavonol–Cinnamate Cycloadducts and Diamide Derivatives from *Aglaia laxiflora* / Y.-J. Xu, X.-H. Wu, B. K. H. Tan et al. // *J. Nat. Prod.* -2000. - Vol. 63. -№ 4 - P. 473-476.
114. Diterpenoids and triterpenoids with potential anti-inflammatory activity from the leaves of *Aglaia odorata* / O. Yodsaoue, J. Sonprasit, C. Karalai et al. // *Phytochemistry.* -2012. - Vol. 76. - P. 83-91.
115. Wang S.-K. Cytotoxic Constituents from Leaves of *Aglaia elliptifolia* / S.-K. Wang, Y.-J. Cheng, C.-Y. Duh // *J. Nat. Prod.* -2001. - Vol. 64. -№ 1 - P. 92-94.
116. Thapsakins: possible biogenetic intermediates towards insecticidal cyclopenta[b]benzofurans from *Aglaia edulis* / M. Bacher, O. Hofer, G. Brader et al. // *Phytochemistry.* -1999. - Vol. 52. -№ 2 - P. 253-263.
117. Cyclopenta[b]benzofurans from *Aglaia* Species with Pronounced Antifungal Activity against Rice Blast Fungus (*Pyricularia grisea*) / D. Engelmeier, F. Hadacek, T. Pacher et al. // *J. Agric. Food Chem.* -2000. - Vol. 48. -№ 4 - P. 1400-1404.

118. New Insecticidal Rocaglamide Derivatives and Related Compounds from *Aglaia oligophylla* / M. Dreyer, W. Nugroho, I. Bohnenstengel et al. // *J. Nat. Prod.* -2001. - Vol. 64. -№ 4 - P. 415-420.
119. Cytotoxic Flavaglines and Bisamides from *Aglaia edulis* / S. Kim, Y.-W. Chin, B.-N. Su et al. // *J. Nat. Prod.* -2006. - Vol. 69. -№ 12 - P. 1769-1775.
120. Schlittler E. On the contents of Schumanniohyton Problematicum (*Rubiaceae*) / E. Schlittler, U. Spitaler // *Tetrahedron Lett.* -1978. - Vol. 19. - № 32 - P. 2911-2914.
121. Isolation and biological evaluation of chromone alkaloid dysoline, a new regioisomer of rohitukine from *Dysoxylum binectariferum* / S. K. Jain, S. Meena, A. K. Qazi et al. // *Tetrahedron Lett.* -2013. - Vol. 54. -№ 52 - P. 7140-7143.
122. **Patent 2014167580 Word Inrwenational Property Organization, A61K31/4523, A61P29/00, A61P35/00, C07D311/24.** Novel chromone alkaloid dysoline for the treatment of cancer and inflammatory disorders / V. R. Asrey, J. S. Kumar, B. S. Bibishan et al. Заявник і патентовласник: Council of Scientific & Industrial Research; заявл. 10.04.13; опубл. 16.10.14. – 33 p.
123. Premiers alcaloides vrais isoles de Combretacees, *Buchenavia macrophylla* Eichl. et *Buchenavia capitata* Eichl / A. Ahond, A. Fournet, C. Moretti et al. // *Bull. Soc. Chim. France.* -1984. - Vol. 2. -№ 1-2 - P. 41 - 45.
124. Gastroprotective effect of anti-cancer compound rohitukine: possible role of gastrin antagonism and H⁺ K⁺-ATPase inhibition / N. Singh, P. Singh, S. Shrivastva et al. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* -2012. - Vol. 385. -№ 3 - P. 277-286.
125. A new alkaloid from *dysoxylum binectariferum* / D.-H. Yang, S.-Q. Cai, Y.-Y. Zhao, H. Liang // *J. Asian Nat. Prod. Res.* -2004. - Vol. 6. -№ 3 - P. 233-236.
126. Heteronuclear NMR Studies of the Chromone Alkaloids and Revision of the Structure of Some Piperidino-Chromone Alkaloids / P. J. Houghton, I. M.

- Osibogun, T. Z. Woldemariam, K. Jones // *Planta Med.* -1995. - Vol. 61. -№ 2 - P. 154-157.
127. Houghton P. J. Further Chromone Alkaloids from *Schumanniohyton magnificum* / P. J. Houghton, Y. Hairong // *Planta Med.* -1987. - Vol. 53. - № 3 - P. 262-264.
128. Chrotacumines E and F, Two New Chromone-Alkaloid Analogs from *Dysoxylum acutangulum* (Meliaceae) Leaves / M. I. M. Lazim, I. S. Ismail, K. Shaari et all. // *Chem. Biodiv.* -2013. - Vol. 10. -№ 9 - P. 1589-1596.
129. Alam M. Tubastraine: Isolation and Structure of a Novel Alkaloid from the Stony Coral *Tubastraea micrantha* / M. Alam, R. Sanduja, G. M. Wellington // *Heterocycles.* -1988. - Vol. 27. -№ 3 - P. 719 - 723.
130. New Red Pigments from Lichen *Lethariella sinensis* / A. Tanaka, K. Kinoshita, K. Ichinose et all. // *Heterocycles.* -2011. - Vol. 83. -№ 6 - P. 1377 - 1383.
131. Tonkinensines A and B, two novel alkaloids from *Sophora tonkinensis* / X.-N. Li, Z.-Q. Lu, S. Qin et all. // *Tetrahedron Lett.* -2008. - Vol. 49. -№ 23 - P. 3797-3801.
132. Shankar T. A chromanone alkaloid from *Derris ovalifolia* stem / T. Shankar, S. Muthusubramanian, R. Gandhidasan // *Nat. Prod. Res.* -2009. - Vol. 23. - № 17 - P. 1652 - 1656.
133. Ito C. Three New Coumarins from Leaves of *Murraya paniculata* / C. Ito, H. Furukawa // *Heterocycles.* -1987. - Vol. 26. -№ 11 - P. 2959-2962.
134. New angucycline C-glycosides from *Streptomyces* sp. RI33 / J.-y. Ueda, M. Izumikawa, A. Mukai et all. // *J. Antibiot.* -2011. - Vol. 64. -№ 5 - P. 367-372.
135. Diverse oxygenated isoflavonoids from *Piscidia erythrina* / S. Tahara, M. Moriyama, J. L. Ingham, J. Mizutani // *Phytochemistry.* -1993. - Vol. 34. -№ 1 - P. 303-315.

136. Biswas K. M. Cassiadinine, a chromone alkaloid and (+)-6-hydroxy-mellein, a dihydroisocoumarin from *Cassia siamea* / K. M. Biswas, H. Mallik // *Phytochemistry*. -1986. - Vol. 25. -№ 7 - P. 1727-1730.
137. Uncariagambiriine and Gambircatechol: Novel Constituents of *Uncaria gambir* Leaves / N. Yoshikado, S. Taniguchi, N. Kasajima et al. // *Heterocycles*. -2009. - Vol. 77. -№ 2 - P. 793 - 800.
138. Indole and monoterpene alkaloids from the leaves of *Kopsia dasyrachis* / T.-S. Kam, Y.-M. Choo, W. Chen, J.-X. Yao // *Phytochemistry*. -1999. - Vol. 52. -№ 5 - P. 959-963.
139. Homberger K. Kopsirachin, ein ungewöhnliches Alkaloid aus der Apocynaceae *Kopsia dasyrachis* Ridl. 189. Mitteilung über organische Naturstoffe / K. Homberger, M. Hesse // *Helv. Chim. Acta*. -1984. - Vol. 67. -№ 1 - P. 237-248.
140. Aquiledine and Isoaquiledine, Novel Flavonoid Alkaloids from *Aquilegia ecalcarata* / S.-B. Chen, G.-Y. Gao, H.-W. Leung et al. // *J. Nat. Prod.* - 2001. - Vol. 64. -№ 1 - P. 85-87.
141. Lotthanongine, an unprecedented flavonoidal indole alkaloid from the roots of Thai medicinal plant, *Trigonostemon reidioides* / T. Kanchanapoom, R. Kasai, P. Chumsri et al. // *Tetrahedron Lett.* -2002. - Vol. 43. -№ 16 - P. 2941-2943.
142. New Acrimarines from Citrus Plants / Y. Takemura, M. Inoue, H. Kawaguchi et al. // *Heterocycles*. -1992. - Vol. 34. -№ 12 - P. 2363-2372.
143. Spectrometric elucidation of acrimarines, the first naturally occurring acridone-coumarin dimers / H. Furukawa, C. Ito, T. Mizuno et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. -1990. - Vol. -№ 6 - P. 1593-1599.
144. The structure of acrimarines, the first naturally occurring acridone-coumarin dimers / M. Ju-ichi, M. Inoue, I. Kajiura et al. // *Chem. Pharm. Bull.* -1988. - Vol. 36. -№ 8 - P. 3202-3205.

145. Studies on the Constituents of Yalaha. Structures of a New Acridone Alkaloid and Two New Coumarins / Y. Takemura, H. Kawaguchi, S. Maki et al. // *Chem. Pharm. Bull.* -1996. - Vol. 44. -№ 4 - P. 804-809.
146. Isolation of New Constituents from Citrus Plants / C. Ito, S. Tanahashi, Y. Tani et al. // *Chem. Pharm. Bull.* -1990. - Vol. 38. -№ 9 - P. 2586-2588.
147. Studies on the Inhibitory Effects of some Acridone Alkaloids on Epstein-Barr Virus Activation / Y. Takemura, M. Ju-ichi, C. Ito et al. // *Planta Med.* -1995. - Vol. 61. -№ 4 - P. 366-368.
148. Three New Acridone-Coumarin Dimers from a Citrus Plant / Y. Takemura, M. Ju-ichi, M. Omura et al. // *Heterocycles.* -1994. - Vol. 38. -№ 8 - P. 1937-1942.
149. Two Novel Acridone-Coumarin Dimers, Neoacrimarines-A and -B, from Citrus Plants / Y. Takemura, S. Maki, M. Ju-ichi et al. // *Heterocycles.* -1993. - Vol. 36. -№ 4 - P. 675 - 680.
150. Four New Acridone-Coumarin Dimers from a Citrus Plant / Y. Takemura, J. Takaya, Y. Okamura et al. // *Chem. Pharm. Bull.* -1998. - Vol. 46. -№ 10 - P. 1518-1521.
151. Structures of Neoacrimarines-F and -G, Two New Acridone-Coumarin Dimers from Citrus Plants / Y. Takemura, J. Kuwahara, M. Ju-ichi et al. // *Heterocycles.* -1997. - Vol. 45. -№ 7 - P. 1411 - 1414.
152. Ishii H. Toddacoumalone, a novel mixed dimer of coumarin and quinolone from *Toddalia asiatica* (L.) Lam. (*T. aculeata* pers.) / H. Ishii, J.-I. Kobayashi, T. Ishikawa // *Tetrahedron Lett.* -1991. - Vol. 32. -№ 47 - P. 6907-6910.
153. Prenylated Coumarins: Natural Phosphodiesterase-4 Inhibitors from *Toddalia asiatica* / T.-T. Lin, Y.-Y. Huang, G.-H. Tang et al. // *J. Nat. Prod.* -2014. - Vol. 77. -№ 4 - P. 955-962.
154. Trichodermamides A and B, Cytotoxic Modified Dipeptides from the Marine-Derived Fungus *Trichoderma virens* / E. Garo, C. M. Starks, P. R. Jensen et al. // *J. Nat. Prod.* -2003. - Vol. 66. -№ 3 - P. 423-426.

155. Aspergillazines A-E: novel heterocyclic dipeptides from an Australian strain of *Aspergillus unilateralis* / R. J. Capon, R. Ratnayake, M. Stewart et al. // *Org. Biomol. Chem.* -2005. - Vol. 3. -№ 1 - P. 123-129.
156. The isolation, structure determination and cytotoxicity of the new fungal metabolite, trichodermamide C / R. A. Davis, J. Longden, V. M. Avery, P. C. Healy // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2008. - Vol. 18. -№ 9 - P. 2836-2839.
157. Pyralomicins, Novel Antibiotics from *Microtetraspora spiralis* I. Taxonomy and Production / N. Kawamura, N. Kinoshita, R. Sawa et al. // *J. Antibiot.* - 1996. - Vol. 49. -№ 7 - P. 706 - 709.
158. Pyralomicins, Novel Antibiotics from *Microtetraspora spiralis* II. Structure Determination / N. Kawamura, R. Sawa, Y. Takahashi et al. // *J. Antibiot.* - 1996. - Vol. 49. -№ 7 - P. 651 - 656.
159. Pyralomicins, novel antibiotics from *Microtetraspora spiralis*. IV. Absolute configuration / N. Kawamura, H. Nakamura, R. Sawa et al. // *J. Antibiot.* - 1997. - Vol. 50. -№ 2 - P. 147 - 149.
160. Pyralomicins, New Antibiotics from *Actinomadura spiralis* / N. Kawamura, R. Sawa, Y. Takahashi et al. // *J. Antibiot.* -1995. - Vol. 48. -№ 5 - P. 435 - 437.
161. Kang H. Ningalins A–D: Novel Aromatic Alkaloids from a Western Australian Ascidian of the Genus *Didemnum* / H. Kang, W. Fenical // *J. Org. Chem.* -1997. - Vol. 62. -№ 10 - P. 3254-3262.
162. Baculiferins A–O, O-sulfated pyrrole alkaloids with anti-HIV-1 activity, from the Chinese marine sponge *Iotrochota baculifera* / G. Fan, Z. Li, S. Shen et al. // *Bioorg. Med. Chem.* . -2010. - Vol. 18. -№ 15 - P. 5466-5474.
163. Perinadine A, a Novel Tetracyclic Alkaloid from Marine-Derived Fungus *Penicillium citrinum* / M. Sasaki, M. Tsuda, M. Sekiguchi et al. // *Org. Lett.* -2005. - Vol. 7. -№ 19 - P. 4261-4264.
164. Bioactive polyketides and alkaloids from *Penicillium citrinum*, a fungal endophyte isolated from *Ocimum tenuiflorum* / D. Lai, H. Brötz-Oesterhelt, W. E. G. Müller et al. // *Fitoterapia.* -2013. - Vol. 91. - P. 100-106.

165. Antimalarial Activity of Cassiarin A from the Leaves of *Cassia siamea* / W. Ekasari, A. Widyawaruyanti, N. C. Zaini et al. // *Heterocycles*. -2009. - Vol. 78. -№ 7 - P. 1831 - 1836.
166. Chrobisiamone A, a new bischromone from *Cassia siamea* and a biomimetic transformation of 5-acetyl-7-hydroxy-2-methylchromone into cassiarin A / S. Oshimi, Y. Tomizawa, Y. Hirasawa et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2008. - Vol. 18. -№ 13 - P. 3761-3763.
167. Cassiarins A and B, Novel Antiplasmodial Alkaloids from *Cassia siamea* / H. Morita, S. Oshimi, Y. Hirasawa et al. // *Org. Lett.* -2007. - Vol. 9. -№ 18 - P. 3691-3693.
168. New Tricyclic Alkaloids, Cassiarins G, H, J, and K from Leaves of *Cassia siamea* / J. Deguchi, T. Hirahara, Y. Hirasawa et al. // *Chem. Pharm. Bull.* - 2012. - Vol. 60. -№ 2 - P. 219-222.
169. Cassiarins C–E, Antiplasmodial Alkaloids from the Flowers of *Cassia siamea* / S. Oshimi, J. Deguchi, Y. Hirasawa et al. // *J. Nat. Prod.* -2009. - Vol. 72. -№ 10 - P. 1899-1901.
170. Total Synthesis of A Novel Tetracyclic Alkaloid, Cassiarin F from the Flowers of *Cassia siamea* / J. Deguchi, T. Hirahara, S. Oshimi et al. // *Org. Lett.* -2011. - Vol. 13. -№ 16 - P. 4344-4347.
171. Fistulains A and B, New Bischromones from the Bark of *Cassia fistula*, and Their Activities / M. Zhou, K. Zhou, X.-M. Gao et al. // *Org. Lett.* -2015. - Vol. 17. -№ 11 - P. 2638-2641.
172. X-Ray Crystal and Molecular Structure of the Racemic, Dimeric Tetrahydroisoquinoline Alkaloid Lophocine, Probably an Artefact, from *Lophocereus Schottii* / M. C. Wani, J. B. Thompson, H. L. Taylor et al. // *J. Chem. Res.* -1980. - Vol. -№ 1 - P. 15.
173. Alkaloids of *Corydalis pallida* var. *sparsimamma* and the structure and stereochemistry of pallimamine / L. Sheng-Teh, H. Jeng-Fen, W. Tian-Shung et al. // *Phytochemistry*. -1989. - Vol. 28. -№ 4 - P. 1245-1249.

174. Alkaloids from *Thalictrum przewalskii* / G.-l. Zhang, G. Rücker, E. Breitmeier et al. // *Planta Med.* -1998. - Vol. 64. -№ 02 - P. 165-171.
175. Slavík J. Quaternary Alkaloids from *Thalictrum minus* subsp. *elatum* (Jacq.) Stoy. et Stefanov /, L. Slavíková // *Collect. Czech. Chem. Commun.* -1992. - Vol. 57. -№ 3 - P. 573 - 578.
176. Pentouregine, an aporphine alkaloid with a methyleneoxy bridge from *Guatteria ouregou* / D. Cortes, R. Hocquemiller, M. Leboeuf, A. Cavé // *Phytochemistry.* -1985. - Vol. 24. -№ 11 - P. 2776-2777.
177. Chommadov B. Jolantidine - A new base from *Merendera jolantae* / B. Chommadov, A. M. Usmanov, M. K. Yusupov // *Chem. Nat. Compd.* -1983. - Vol. 19. -№ 6 - P. 755-755.
178. Constitution of the alkaloid kesselringine / M. K. Yusupov, N. L. Mukhamedyarova, A. S. Sadykov et al. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* -1977. - Vol. 42. -№ 5 - P. 1581 - 1586.
179. Yusupov M. K. The structure of regiline / M. K. Yusupov, B. Chommadov, K. A. Aslanov // *Chem. Nat. Compd.* -1985. - Vol. 21. -№ 3 - P. 396-397.
180. Yunusov M. K. Robustamine — A new homoproapophine base from *Merendera robusta* / M. K. Yunusov, B. Chommadov // *Chem. Nat. Compd.* -1995. - Vol. 31. -№ 1 - P. 87-90.
181. Yusupov M. K. Robustaminecis-N-oxide and merenderine from *Merendera robusta* / M. K. Yusupov // *Chem. Nat. Compd.* -1996. - Vol. 32. -№ 5 - P. 716-719.
182. Structure of regecoline / A. M. Usmanov, B. Chommadov, M. K. Yusupov, K. A. Aslanov // *Chem. Nat. Compd.* -1985. - Vol. 21. -№ 2 - P. 233-236.
183. The structure of regelinone / M. K. Yusupov, A. M. Usmanov, A. K. Kasimov, K. Turdikulov // *Chem. Nat. Compd.* -1977. - Vol. 13. -№ 6 - P. 736-737.
184. Usmanov A. M. Structure of isoregelinone / A. M. Usmanov, M. K. Yusupov // *Chem. Nat. Compd.* -1981. - Vol. 17. -№ 2 - P. 152-156.

185. (-)-Misramine: an unusual proaporphine alkaloid / S. El-Masry, Z. Mahmoud, M. Amer et al. // *J. Org. Chem.* -1985. - Vol. 50. -№ 5 - P. 729-730.
186. Gözler B. Labrandine: A New Pentacyclic Proaporphine Alkaloid from *Roemeria hybrida* / B. Gözler // *Heterocycles.* -1990. - Vol. 31. -№ 1 - P. 149 - 152.
187. Santiagonamine: a new aporphinoid alkaloid incorporating a phenanthridine skeleton / E. Valencia, A. Patra, A. J. Freyer et al. // *Tetrahedron Lett.* - 1984. - Vol. 25. -№ 30 - P. 3163-3166.
188. Identification of a Series of Tricyclic Natural Products as Potent Broad-Spectrum Inhibitors of Metallo- β -Lactamases / D. J. Payne, J. A. Hueso-Rodríguez, H. Boyd et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* -2002. - Vol. 46. -№ 6 - P. 1880 - 1886.
189. Polyketides with New Delhi Metallo- β -lactamase 1 Inhibitory Activity from *Penicillium* sp / M. Gan, Y. Liu, Y. Bai et al. // *J. Nat. Prod.* -2013. - Vol. 76. -№ 9 - P. 1535-1540.
190. Novel Chromone Derivatives from the Fungus *Aspergillus versicolor* Isolated from the Marine Sponge *Xestospongia exigua* / W. Lin, G. Brauers, R. Ebel et al. // *J. Nat. Prod.* -2003. - Vol. 66. -№ 1 - P. 57-61.
191. Pyridocoumarin, aristolactam and aporphine alkaloids from the Australian rainforest plant *Goniothalamus australis* / C. Levrier, M. Balastrier, K. D. Beattie et al. // *Phytochemistry.* -2013. - Vol. 86. - P. 121-126.
192. Dioncopeltine A and dioncolactone A: Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum* / G. Bringmann, M. Rübenacker, P. Vogt et al. // *Phytochemistry.* -1991. - Vol. 30. -№ 5 - P. 1691-1696.
193. Alkaloids of a new type from *Elaeocarpus polydactylus* Schl. (family elaeocarpaceae) / S. R. Johns, J. A. Lambertson, A. A. Sioumis, J. A. Wunderlich // *Chem. Commun.* -1968. - Vol. -№ 6 - P. 290-291.

194. Ray A. B. Rudrakine, a new alkaloid from *Elaeocarpus ganitrus* / A. B. Ray, L. Chand, V. B. Pandey // *Phytochemistry*. -1979. - Vol. 18. -№ 4 - P. 700-701.
195. Optical Resolution and Structure Determination of New Indolizidine Alkaloids from *Elaeocarpus sphaericus* / C.-X. Zhou, X.-Y. Wang, J.-X. Mo et al. // *Helv. Chim. Acta*. -2011. - Vol. 94. -№ 2 - P. 347-354.
196. *Elaeocarpus* alkaloids. IV. The alkaloids of *Elaeocarpus sphaericus* / S. Johns, J. Lamberton, A. Sioumis et al. // *Austral. J. Chem.* -1971. - Vol. 24. -№ 8 - P. 1679-1694.
197. Indolizidine Alkaloids with δ -Opioid Receptor Binding Affinity from the Leaves of *Elaeocarpus fuscoides* / P. L. Katavic, D. A. Venables, T. Rali, A. R. Carroll // *J. Nat. Prod.* -2007. - Vol. 70. -№ 5 - P. 872-875.
198. Melicodenines A and B, novel Diels–Alder type adducts isolated from *Melicope denhamii* / K.-i. Nakashima, M. Oyama, T. Ito et al. // *Tetrahedron Lett.* - 2011. - Vol. 52. -№ 36 - P. 4694-4696.
199. Novel quinolinone alkaloids bearing a lignoid moiety and related constituents in the leaves of *Melicope denhamii* / K.-i. Nakashima, M. Oyama, T. Ito et al. // *Tetrahedron*. -2012. - Vol. 68. -№ 10 - P. 2421-2428.
200. Metabolites of the marine prosobranch mollusk *Lamellaria* sp / R. J. Andersen, D. J. Faulkner, C. H. He et al. // *J. Am. Chem. Soc.* -1985. - Vol. 107. -№ 19 - P. 5492-5495.
201. Lamellarins and Related Pyrrole-Derived Alkaloids from Marine Organisms / H. Fan, J. Peng, M. T. Hamann, J.-F. Hu // *Chem. Rev.* -2008. - Vol. 108. -№ 1 - P. 264-287.
202. New alkaloids of the lamellarin class from the marine ascidian *Didemnum chartaceum* (Sluiter, 1909) / N. Lindquist, W. Fenical, G. D. Van Duyne, J. Clardy // *J. Org. Chem.* -1988. - Vol. 53. -№ 19 - P. 4570-4574.
203. Lamellarins as Inhibitors of P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance in a Human Colon Cancer Cell Line / F. Plisson, X.-C. Huang, H. Zhang et al. // *Chem. Asian J.* -2012. - Vol. 7. -№ 7 - P. 1616-1623.

204. New lamellarin alkaloids from an unidentified ascidian from the Arabian Sea / M. V. R. Reddy, D. J. Faulkner, Y. Venkateswarlu, M. R. Rao // *Tetrahedron*. -1997. - Vol. 53. -№ 10 - P. 3457-3466.
205. New potent cytotoxic lamellarin alkaloids from Indian ascidian *Didemnum obscurum* / S. Malla Reddy, M. Srinivasulu, N. Satyanarayana et al. // *Tetrahedron*. -2005. - Vol. 61. -№ 39 - P. 9242-9247.
206. New Lamellarin Alkaloids from the Indian Ascidian *Didemnum obscurum* and Their Antioxidant Properties / P. Krishnaiah, V. L. N. Reddy, G. Venkataramana et al. // *J. Nat. Prod.* -2004. - Vol. 67. -№ 7 - P. 1168-1171.
207. Carroll A. Studies of Australian Ascidiaceans. I. Six New Lamellarin-Class Alkaloids From a Colonial Ascidian, *Didemnum* sp. / A. Carroll, B. Bowden, J. Coll // *Aust. J. Chem.* -1993. - Vol. 46. -№ 4 - P. 489-501.
208. New Lamellarin Alkaloids from the Australian Ascidian, *Didemnum chartaceum* / R. A. Davis, A. R. Carroll, G. K. Pierens, R. J. Quinn // *J. Nat. Prod.* -1999. - Vol. 62. -№ 3 - P. 419-424.
209. Urban S. Lamellarin-S: a New Aromatic Metabolite From an Australian Tunicate, *Didemnum* sp. / S. Urban, R. Capon // *Aust. J. Chem.* -1996. - Vol. 49. -№ 6 - P. 711-713.
210. Lamellarin α 20-Sulfate, an Inhibitor of HIV-1 Integrase Active against HIV-1 Virus in Cell Culture / M. V. R. Reddy, M. R. Rao, D. Rhodes et al. // *J. Med. Chem.* -1999. - Vol. 42. -№ 11 - P. 1901-1907.
211. Suortti T. Necatorin, a highly mutagenic compound from *Lactarius necator* / T. Suortti, A. von Wright, A. Koskinen // *Phytochemistry*. -1983. - Vol. 22. - № 12 - P. 2873-2874.
212. Hyrtimomines A–C, New Heteroaromatic Alkaloids from a Sponge *Hyrtios* sp / R. Momose, N. Tanaka, J. Fromont, J. i. Kobayashi // *Org. Lett.* -2013. - Vol. 15. -№ 8 - P. 2010-2013.
213. NMR Fingerprints of the Drug-like Natural-Product Space Identify Iotrochotazine A: A Chemical Probe to Study Parkinson's Disease / T.

- Grkovic, R. H. Pouwer, M.-L. Vial et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* -2014. - Vol. 53. -№ 24 - P. 6070-6074.
214. Cytotoxic Pheofungins from an Engineered Fungus Impaired in Posttranslational Protein Modification / K. Scherlach, H.-W. Nützmann, V. Schroeckh et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* -2011. - Vol. 50. -№ 42 - P. 9843-9847.
215. Cryptosporioptide: A bioactive polyketide produced by an endophytic fungus *Cryptosporiopsis* sp / M. Saleem, M. I. Tousif, N. Riaz et al. // *Phytochemistry.* -2013. - Vol. 93. - P. 199-202.
216. Cebulactams A1 and A2, new macrolactams isolated from *Saccharopolyspora cebuensis*, the first obligate marine strain of the genus *Saccharopolyspora* / S. M. Pimentel-Elardo, T. A. M. Gulder, U. Hentschel, G. Bringmann // *Tetrahedron Lett.* -2008. - Vol. 49. -№ 48 - P. 6889-6892.
217. Komoda T. Ansaetherone, a New Radical Scavenger from *Streptomyces* sp / T. Komoda, K. Akasaka, A. Hirota // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* -2008. - Vol. 72. -№ 9 - P. 2392-2397.
218. Lancini G. Rifamycin G, a further product of *Nocardia mediterranei* metabolism / G. Lancini, G. Sartori // *J. Antibiot.* -1976. - Vol. 29. -№ 4 - P. 466 - 468.
219. Divergolides A–D from a Mangrove Endophyte Reveal an Unparalleled Plasticity in ansa-Macrolide Biosynthesis / L. Ding, A. Maier, H.-H. Fiebig et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* -2011. - Vol. 50. -№ 7 - P. 1630-1634.
220. Isolation and identification of antibacterial neo-compounds from the red ants of ChangBai Mountain, *Tetramorium* sp / Z.-W. Song, P. Liu, W.-P. Yin et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2012. - Vol. 22. -№ 6 - P. 2175-2181.
221. Three Novel, Structurally Unique Spirocyclic Alkaloids from the Halotolerant B-17 Fungal Strain of *Aspergillus varicolor* / W.-L. Wang, T.-J. Zhu, H.-W. Tao et al. // *Chem. Biodiversity.* -2007. - Vol. 4. -№ 12 - P. 2913-2919.

222. Rubrumazines A–C, Indolediketopiperazines of the Isoechinulin Class from *Eurotium rubrum* MA-150, a Fungus Obtained from Marine Mangrove-Derived Rhizospheric Soil / L.-H. Meng, F.-Y. Du, X.-M. Li et al. // *J. Nat. Prod.* -2015. - Vol. 78. -№ 4 - P. 909-913.
223. Exiguamine A, an Indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) Inhibitor Isolated from the Marine Sponge *Neopetrosia exigua* / H. C. Brastianos, E. Vottero, B. O. Patrick et al. // *J. Am. Chem. Soc.* -2006. - Vol. 128. -№ 50 - P. 16046-16047.
224. Synthesis and biological evaluation of novel 8-aminomethylated oroxylin A analogues as alpha-glucosidase inhibitors / T. Hari Babu, V. Rama Subba Rao, A. K. Tiwari et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2008. - Vol. 18. -№ 5 - P. 1659-1662.
225. Mannich bases of scutellarein as thrombin-inhibitors: design, synthesis, biological activity and solubility / N. G. Li, S. L. Song, M. Z. Shen et al. // *Bioorg. Med. Chem.* -2012. - Vol. 20. -№ 24 - P. 6919-6923.
226. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review / R. S. Keri, S. Budagumpi, R. K. Pai, R. G. Balakrishna // *Eur. J. Med. Chem.* -2014. - Vol. 78. - P. 340-374.
227. Nitrogen-containing flavonoids as CDK1/Cyclin B inhibitors: design, synthesis, and biological evaluation / T. Liu, Z. Xu, Q. He et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2007. - Vol. 17. -№ 1 - P. 278 - 281.
228. Synthesis, biological evaluation and structure–activity relationship studies of isoflavene based Mannich bases with potent anti-cancer activity / Y. Chen, S. L. Cass, S. K. Kutty et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2015. - Vol. 25. - № 22 - P. 5377-5383.
229. Cardioprotective Effect of ‘Methylamine Irisolidone’, a New Compound, in Hypoxia Reoxygenation Injury in Cultured Rat Cardiac Myocytes / Y.-L. Mu, Y.-Y. Xie, L. Zhou et al. // *Chem. Biodivers.* -2009. - Vol. 6. -№ 8 - P. 1170-1177.

230. Da Re P. A series of Coumarin Derivatives with Central Stimulating Activity / P. Da Re, G. Bonola, L. Verlicchi // *J. Med. Chem.* -1964. - Vol. 7. -№ 2 - P. 162-166.
231. Studies on the antiplatelet and antithrombotic profile of anti-inflammatory coumarin derivatives / C. Kontogiorgis, O. Nicolotti, G. F. Mangiatordi et all. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* -2015. - Vol. 30. -№ 6 - P. 925-933.
232. Kontogiorgis C. A. Synthesis and Antiinflammatory Activity of Coumarin Derivatives / C. A. Kontogiorgis, D. J. Hadjipavlou-Litina // *J. Med. Chem.* - 2005. - Vol. 48. -№ 20 - P. 6400-6408.
233. Mrug G. P. Advances in chemistry of chromone aminomethyl derivatives / G. P. Mrug, M. S. Frasinuk // *Fr. Ukr. J. Chem.* . -2015. - Vol. Vol. 3. -№ 2 - P. 21-39.
234. Tramontini M. Mannich Bases: Chemistry and Uses / M. Tramontini, L. Angiolini. - Boca Raton: CRC Press, 1994. – 288 pp.
235. Bailey E. T. Isoflavone concentrations in the leaves of the species of the genus *Trifolium*, section *Calycomorphum* / E. T. Bailey, C. M. Francis // *Aust. J. Agric. Res.* -1971. - Vol. 22. - P. 731-736.
236. Osteogenic activity of constituents from *Butea monosperma* / R. Maurya, D. K. Yadav, G. Singh et all. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2009. - Vol. 19. -№ 3 - P. 610-613.
237. Shamma M. Two new isoflavones from the heartwood of *Cladrastis lutea* : Cladrastin and cladrin / M. Shamma, L. D. Stiver // *Tetrahedron.* -1969. - Vol. 25. -№ 17 - P. 3887-3893.
238. Occurrence of 2-methylisoflavones in *Glycyrrhiza glabra* / D. K. Bharadwaj, R. Murari, T. R. Seshadri, R. Singh // *Phytochemistry.* -1976. - Vol. 15. -№ 2 - P. 352-353.
239. Isoflavanones in roots of *Sophora secundiflora* / Y. Shirataki, S. Yoshida, Y. Sugita et all. // *Phytochemistry.* -1997. - Vol. 44. -№ 4 - P. 715-718.

240. Tramontini M. Furzer advances in the chemistry of Mannih bases / M. Tramontini, L. Angiolini // *Tetrahedron*. -1990. - Vol. 46. -№ 6 - P. 1791-1837.
241. Bruson H. A. The Condensation of Phenols with Ethanolamine and Formaldehyde / H. A. Bruson // *J. Am. Chem. Soc.* -1936. - Vol. 58. -№ 9 - P. 1741-1744.
242. Synthesis of water-soluble (aminoalkyl)camptothecin analogs: inhibition of topoisomerase I and antitumor activity / W. D. Kingsbury, J. C. Boehm, D. R. Jakas et all. // *J. Med. Chem.* -1991. - Vol. 34. -№ 1 - P. 98-107.
243. Design, synthesis, structure and magnetic behavior of a high spin binuclear Fe(III) complex of N-(1-ethanol)-N,N-bis(3-tert-butyl-5-methyl-2-hydroxybenxyl) amine / X.-w. Tan, B.-m. Wang, Y. Wang, S.-z. Zhan // *Inorg. Chem. Commun.* -2010. - Vol. 13. -№ 9 - P. 1061-1063.
244. Vanadium(V) complexes containing tetradentate amine trihydroxy ligands as catalysts for copolymerization of cyclic olefins / J.-Q. Wu, J.-S. Mu, S.-W. Zhang, Y.-S. Li // *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* -2010. - Vol. 48. -№ 5 - P. 1122-1132.
245. Mannich Reactions with Amino Alcohols / C. Schmidt, T. Straub, D. Falabu et all. // *Eur. J. Org. Chem.* -2000. - Vol. 2000. -№ 23 - P. 3937-3944.
246. Burke W. J. Bis-m-oxazines from Hydroquinone1 / W. J. Burke, C. R. Hammer, C. Weatherbee // *J. Org. Chem.* -1961. - Vol. 26. -№ 11 - P. 4403-4407.
247. Synthesis of dioxazaborocines from N-substituted-bis(2-hydroxyaryl)aminomethylamines / P. D. Woodgate, G. M. Horner, N. P. Maynard, C. E. F. Rickard // *J. Organomet. Chem.* -1999. - Vol. 592. -№ 2 - P. 180-193.
248. Iwanek W. Chiral calixarenes derived from resorcinol II. Functionalization by mannich reaction with α -aminoalcohols / W. Iwanek, C. Wolff, J. Mattay // *Tetrahedron Lett.* -1995. - Vol. 36. -№ 49 - P. 8969-8972.

249. Mannich reactions of oxazolidines / R. A. Fairhurst, H. Heaney, G. Papageorgiou et al. // *Tetrahedron Lett.* -1989. - Vol. 30. -№ 11 - P. 1433-1436.
250. Fenton D. E. Synthesis of unsymmetrical dinucleating ligands bearing nitrogen and oxygen donor atoms / D. E. Fenton, G. Papageorgiou // *Tetrahedron.* -1996. - Vol. 52. -№ 16 - P. 5913-5928.
251. Heaney H. The functionalisation of electron rich aromatic compounds with 1,3-oxazolidines and 1,3-dimethylimidazolidine / H. Heaney, G. Papageorgiou, R. F. Wilkins // *Tetrahedron.* -1997. - Vol. 53. -№ 42 - P. 14381-14396.
252. Condensation Of Chiral 1,3-Oxazolidines With Cathecol and 4,4'-Dibromobiphenol: New Enantiopure Polydentate Ligands With C₂-Symmetry / F. Fabris, O. D. Lucchi, G. Delogu, D. Fabbri // *Synth. Commun.* -1999. - Vol. 29. -№ 11 - P. 2007-2012.
253. Hydroxy schiff base-oxazolidine tautomerism: Apparent breakdown of baldwin's rules / M. E. A. Astudillo, N. C. J. Chokotho, T. C. Jarvis et al. // *Tetrahedron.* -1985. - Vol. 41. -№ 24 - P. 5919-5928.
254. Ring-chain tautomerism in 1,3-oxazines / F. Fulop, K. Pihlaja, J. Mattinen, G. Bernath // *J. Org. Chem.* -1987. - Vol. 52. -№ 17 - P. 3821-3825.
255. Fülöp F. Electrophilic Aromatic Reactivities via Ring--Chain Tautomerism of Tetrahydro-1,3-Oxazines and 1,3-Oxazolidines / F. Fülöp, M. Dahlqvist, K. Pihlaja // *Acta Chem. Scand.* -1991. - Vol. 45. - P. 273-275.
256. Saturated heterocycles. 251. Determination of σ^+ values of heteroaryl-substituted phenyl groups via ring-chain tautomerism / F. Fülöp, E. Forró, G. Bernáth et al. // *J. Heterocycl. Chem.* -1997. - Vol. 34. -№ 1 - P. 289-293.
257. Lázár L. Recent Developments in the Ring-Chain Tautomerism of 1,3-Heterocycles / L. Lázár, F. Fülöp // *Eur. J. Org. Chem.* -2003. - Vol. 2003. - № 16 - P. 3025-3042.

258. Palkó M. Synthesis and stereochemistry of indano[1,2-d][1,3]oxazines and thiazines, new ring systems / M. Palkó, A. Hetényi, F. Fülöp // *J. Heterocycl. Chem.* -2004. - Vol. 41. -№ 1 - P. 69-75.
259. Tóth D. Substituent Effects in the Ring–Chain Tautomerism of 1-Alkyl-3-arylnaphth[1,2-e][1,3]oxazines / D. Tóth, I. Szatmári, F. Fülöp // *Eur. J. Org. Chem.* -2006. - Vol. 2006. -№ 20 - P. 4664-4669.
260. Substituent effects on the ring-chain tautomerism of some 1,3-oxazolidine derivatives / K. Pihlaja, M. Juhász, H. Kivelä, F. Fülöp // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* -2008. - Vol. 22. -№ 10 - P. 1510-1518.
261. Lambert J. B. Ring-chain tautomerism in 1,3-diaza and 1,3-oxaza heterocycles / J. B. Lambert, M. W. Majchrzak // *J. Am. Chem. Soc.* -1980. - Vol. 102. -№ 10 - P. 3588-3591.
262. Increased bioavailability of tricin-amino acid derivatives via a prodrug approach / M. Ninomiya, K. Tanaka, Y. Tsuchida et al. // *J. Med. Chem.* - 2011. - Vol. 54. -№ 5 - P. 1529-1536.
263. Synthesis, Conformation, and Binding Properties of Resorcarene Tetrasulfonates. Asymmetric Reorganization of Pendant Sulfonyl Groups via Intramolecular SO₂-H-O Hydrogen Bonds / O. Lukin, A. Shivanyuk, V. V. Pirozhenko et al. // *J. Org. Chem.* -1998. - Vol. 63. -№ 25 - P. 9510-9516.
264. Wilson J. G. Phenolic Analogs of Amino Carboxylic Acid Ligands for ^{99m}Tc. II. Synthesis and Characterization of N,N'-Ethylenebis[N-(o-Hydroxybenzyl)-glycines] (ehbg) / J. G. Wilson // *Aust. J. Chem.* -1988. - Vol. 41. -№ 2 - P. 173-182.
265. Wilson J. G. Phenolic Analogs of Amino Carboxylic-Acid Ligands for Tc-^{99m}. 3. N-(2-Hydroxybenzyl) Sarcosines (Hbs) / J. G. Wilson // *Aust. J. Chem.* -1990. - Vol. 43. -№ 4 - P. 783-789.
266. Que L. Functional models for catechol 1,2-dioxygenase. Structure, reactivity, and mechanism / L. Que, R. C. Kolanczyk, L. S. White // *J. Am. Chem. Soc.* -1987. - Vol. 109. -№ 18 - P. 5373-5380.

267. Double-Strand Hydrolysis of Plasmid DNA by Dicerium Complexes at 37°C / M. E. Branum, A. K. Tipton, S. Zhu, L. Que // *J. Am. Chem. Soc.* -2001. - Vol. 123. -№ 9 - P. 1898-1904.
268. Gudasi K. B. Synthesis, characterization of copper(II), cobalt(II), nickel(II), zinc(II) and cadmium(II) complexes of [7-hydroxy-4-methyl-8-coumarinyl]glycine and a comparative study of their microbial activities / K. B. Gudasi, M. S. Patil, R. S. Vadavi // *Eur. J. Med. Chem.* -2008. - Vol. 43. - № 11 - P. 2436-2441.
269. Fluorescence enhancement of coordination polymeric gel / W. L. Leong, A. Y.-Y. Tam, S. K. Batabyal et al. // *Chem. Commun.* -2008. - Vol. -№ 31 - P. 3628-3630.
270. Synthesis and characterization of an iron(III) complex of glycine derivative of bis(phenol)amine ligand in relevance to catechol dioxygenase active site / E. Safaei, H. Sheykhi, A. Wojtczak et al. // *Polyhedron.* -2011. - Vol. 30. - № 7 - P. 1219-1224.
271. Weyhermüller T. Asymmetrically Dibringed Diiron(III) Complexes with Aminebis(phenoxide)-Based Ligands for a Magnetostructural Study / T. Weyhermüller, R. Wagner, P. Chaudhuri // *Eur. J. Inorg. Chem.* -2011. - Vol. 2011. -№ 16 - P. 2547-2557.
272. Short J. H. The use of amino acids in the Mannich reaction / J. H. Short, C. W. Ours // *J. Heterocycl. Chem.* -1975. - Vol. 12. -№ 5 - P. 869-876.
273. 2-[6-Alkyl-3-hetaryl-4-oxo-9,10-dihydro-4H,8H-chromeno-[8,7-e][1,3]-oxazin-9-yl]acetic acids / N. V. Gorbuleiko, T. M. Tkachuk, T. V. Shokol et al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* -2007. - Vol. 43. -№ 5 - P. 569-575.
274. Synthesis of bischromones by deformylative Mannich type reaction on chromone-3-carbaldehyde using α -aminoacid as the source of amine / S. K. Panja, S. Maiti, M. G. B. Drew, C. Bandyopadhyay // *Tetrahedron.* -2009. - Vol. 65. -№ 7 - P. 1276-1280.

275. Mannich reaction in the series of 7-hydroxy-3-phenoxychromones and their derivatives / M. M. Garazd, Y. L. Garazd, A. S. Ogorodniichuk et al. // Chem. Nat. Compd. -1998. - Vol. 34. -№ 4 - P. 442-447.
276. Modified Coumarins. II. Mannich Reaction of Substituted 4-Phenylcoumarins / M. M. Garazd, Y. L. Garazd, S. V. Shilin, V. P. Khilya // Chem. Nat. Compd. -2000. - Vol. 36. -№ 5 - P. 485-492.
277. Modified Coumarins. 5. Amino-Acid Derivatives of 3-Hydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[c]Chromen-6-one / M. M. Garazd, Y. L. Garazd, S. V. Shilin, V. P. Khilya // Chem. Nat. Compd. -2002. - Vol. 38. -№ 5 - P. 416-423.
278. Alkaloids: nature's curse or blessing? / Ed. M. Hesse. - Wiley-VCH, 2002. - 413 pp.
279. Modern Alkaloids. Structure, Isolation, Synthesis and Biology / Eds. E. Fattorusso, O. Tagliatela-Scafati. -Wiley-VCH, 2008. - 691 pp.
280. McDonald I. A. Chapter 5. Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology / I. A. McDonald, N. Cosford, J.-M. Vernier // Ann. Rep. Med. Chem.; Ed. J. A. Bristol. – Acad. Press, 1995, vol. 30. - P. 41-50.
281. Holladay M. W. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors as Targets for Drug Discovery / M. W. Holladay, M. J. Dart, J. K. Lynch // J. Med. Chem. -1997. - Vol. 40. -№ 26 - P. 4169-4194.
282. Breining S. R. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Modulators: Recent Advances and Therapeutic Potential / S. R. Breining, A. A. Mazurov, C. H. Miller // Ann. Rep. Med. Chem.; Eds A. M. Doherty, M. G. B. Manoj. – Acad. Press, 2005, Vol. 40, P. 3-16.
283. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors: Structural Revelations, Target Identifications, and Therapeutic Inspirations / A. A. Jensen, B. Frølund, T. Liljefors, P. Krosgaard-Larsen // J. Med. Chem. -2005. - Vol. 48. -№ 15 - P. 4705-4745.

284. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Харьков: Торсинг, 1997, Т. 1. - 560 с.
285. Tutka P. Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy / P. Tutka, W. Zatoński // *Pharm. Rep.* -2005. - Vol. 58. - P. 777-798.
286. Perez E. G. Cytisine: a natural product lead for the development of drugs acting at nicotinic acetylcholine receptors / E. G. Perez, C. Mendez-Galvez, B. K. Cassels // *Nat. Prod. Rep.* -2012. - Vol. 29. -№ 5 - P. 555-567.
287. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel 9- and 10-Substituted Cytisine Derivatives. Nicotinic Ligands of Enhanced Subtype Selectivity / S. K. Chellappan, Y. Xiao, W. Tueckmantel et al. // *J. Med. Chem.* -2006. - Vol. 49. -№ 9 - P. 2673-2676.
288. Halogenated and isosteric cytisine derivatives with increased affinity and functional activity at nicotinic acetylcholine receptors / R. W. Fitch, Y. Kaneko, P. Klaperski et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2005. - Vol. 15. - № 4 - P. 1221-1224.
289. In pursuit of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonists for smoking cessation: carbon analogs of (-)-cytisine / J. W. Coe, M. G. Vetelino, C. G. Bashore et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2005. - Vol. 15. -№ 12 - P. 2974-2979.
290. Synthesis, Binding, and Modeling Studies of New Cytisine Derivatives, as Ligands for Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes / B. Tasso, C. Canu Boido, E. Terranova et al. // *J. Med. Chem.* -2009. - Vol. 52. -№ 14 - P. 4345-4357.
291. Boido C. C. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of some cytisine derivatives / C. C. Boido, F. Sparatore // *Farmaco.* -1999. - Vol. 54. -№ 7 - P. 438-451.
292. Cytisine derivatives as high affinity nAChR ligands: synthesis and comparative molecular field analysis / O. Nicolotti, C. C. Boido, F. Sparatore, A. Carotti // *Farmaco.* -2002. - Vol. 57. -№ 6 - P. 469-478.

293. Cytisine derivatives as ligands for neuronal nicotine receptors and with various pharmacological activities / C. C. Boido, B. Tasso, V. Boido, F. Sparatore // *Farmaco*. -2003. - Vol. 58. -№ 3 - P. 265-277.
294. Synthesis and biological activity of N-(2-hydroxyethyl)cytisine derivatives / D. V. Shishkin, A. R. Shaimuratova, A. N. Lobov et al. // *Chem. Nat. Compd.* -2007. - Vol. 43. -№ 2 - P. 190-196.
295. Kulakov I. V. Synthesis and biological activity of aminoacyl phenothiazine derivatives based on the alkaloids cytisine, anabesine, and d-pseudoephedrine / I. V. Kulakov // *Chem. Nat. Compd.* -2010. - Vol. 46. -№ 1 - P. 68-71.
296. Kulakov I. V. Synthesis of pyridine-containing derivatives of the alkaloids cytisine and d-pseudoephedrine / I. V. Kulakov // *Chem. Nat. Compd.* -2010. - Vol. 46. -№ 1 - P. 66-67.
297. Synthesis and crystal structure of N(12)-(2-hydroxy-2-phenylethyl)cytisine / D. V. Shishkin, N. Z. Baibulatova, A. N. Lobov et al. // *Chem. Nat. Compd.* -2010. - Vol. 46. -№ 1 - P. 62-65.
298. Synthesis of N-(2-aminoethyl)- and N-(3-aminopropyl)cytisine / D. V. Shishkin, A. N. Lobov, N. Z. Baibulatova et al. // *Chem. Nat. Compd.* -2012. - Vol. 48. -№ 3 - P. 436-439.
299. Search for compounds with antiviral activity among synthetic (-)-cytisine derivatives / I. P. Tsypysheva, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov et al. // *Chem. Nat. Compd.* -2013. - Vol. 48. -№ 6 - P. 1042-1046.
300. Aminomethylation of cytisine by 3-hetaryl-7-hydroxychromones / M. S. Frasinuk, A. V. Turov, V. I. Vinogradova, V. P. Khilya // *Chem. Nat. Compd.* -2007. - Vol. 43. -№ 3 - P. 285-290.
301. Aminomethylation of cytisine by 3-hetaryl-7-hydroxycoumarins / M. S. Frasinuk, A. V. Turov, V. I. Vinogradova, V. P. Khilya // *Chem. Nat. Compd.* -2007. - Vol. 43. -№ 2 - P. 176-180.

302. Orechoff A. Uber Sophora alkaloide. VIII. Mittel: Alkaloide aus den Samen und aus dem Kraute Von Sophora alopecuroides / A. Orechoff, N. Proskurnina, R. Konowalowa // Chem. Ber. -1935. - Vol. 68. - P. 431 - 436.
303. Alkaloids of Sophora alopecuroides neosophoramine — A new isomer of sophoramine / T. E. Monakhova, O. N. Tolkachev, V. S. Kabanov et all. // Chem. Nat. Compd. -1974. - Vol. 10. -№ 4 - P. 477-480.
304. Alkaloids of a new type from Sophora alopecuroides L / O. N. Tolkachev, T. E. Monakhova, V. I. Sheichenko et all. // Chem. Nat. Compd. -1975. - Vol. 11. -№ 1 - P. 29-34.
305. Kuchkarov S. Alkaloids of Sophora alopecuroides / S. Kuchkarov, Y. K. Kushmuradov, K. A. Aslanov // Chem. Nat. Compd. -1977. - Vol. 13. -№ 2 - P. 250-250.
306. Kuchkarov S. Lupinine alkaloids from Sophora alopecuroides / S. Kuchkarov, Y. K. Kushmuradov // Chem. Nat. Compd. -1979. - Vol. 15. -№ 3 - P. 364-365.
307. Brosius A. D. Aloperine: Stereocontrolled Synthesis of Two Stereoisomers and Determination of Absolute Configuration / A. D. Brosius, L. E. Overman // J. Org. Chem. -1997. - Vol. 62. -№ 3 - P. 440 - 441.
308. Brosius A. D. Total Synthesis of (+)-Aloperine. Use of a Nitrogen-Bound Silicon Tether in an Intramolecular Diels-Alder Reaction / A. D. Brosius, L. E. Overman, L. Schwink // J. Am. Chem. Soc. -1999. - Vol. 121. -№ 4 - P. 700 - 709.
309. Concise Total Synthesis of (+/-)-Aloperine and 6-epi-Aloperine / D. Passarella, M. Angoli, A. Giardini et all. // Org. Lett. -2002. - Vol. 4. -№ 17 - P. 2925 - 2928.
310. Enzyme assisted enantioselective synthesis of the alkaloid (+)-aloperine / A. Barilli, F. Belinghieri, D. Passarella et all. // Tetrahedron Asymm. -2004. - Vol. 15. -№ 18 - P. 2921 - 2926.

311. Anti-inflammatory and anti-allergic action of aloperine / C. C. Zhou, H. B. Gao, X. B. Sun et all. // *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* -1989. - Vol. 10. -№ 4 - P. 360-365.
312. Effects and mechanisms of aloperine on 2, 4-dinitrofluorobenzene-induced allergic contact dermatitis in BALB/c mice / X.-Y. Yuan, W. Liu, P. Zhang et all. // *Eur. J. Pharmacol.* -2010. - Vol. 629. -№ 1–3 - P. 147-152.
313. Aloperine induces G2/M phase cell cycle arrest and apoptosis in HCT116 human colon cancer cells / L. Zhang, Y. Zheng, H. Deng et all. // *Int. J. Mol. Med.* -2014. - Vol. 33. -№ 6 - P. 1613-1620.
314. Identification and Synthesis of Quinolizidines with Anti-Influenza A Virus Activity / Z. Dang, K. Jung, L. Zhu et all. // *Med. Chem. Lett.* -2014. - Vol. 5. -№ 8 - P. 942-946.
315. Орехов А. П. Химия алкалоидов / А. П. Орехов. - М.: изд. АН СССР, 1955. - 868 с.
316. Садыков А. С. Химия алкалоидов *Anabasis aphylla* / А. С. Садыков. – Ташкент: изд. АН Уз.ССР, 1956. - 225 с.
317. Насиров С. Х. Фармакология алкалоидов *Anabasis aphylla L.* и клиническое применение анабазина гидрохлорида / С. Х. Насиров, И. С. Хазбиевич. – Ташкент: ФАН, 1982. - 160 с.
318. Cholinergic effectiveness of anabasine derivatives / N. Y. Lukomskaya, E. V. Rozengart, A. E. Khovanskikh et all. // *Pharm. Chem. J.* -1990. - Vol. 24. -№ 7 - P. 497-500.
319. Relationship between the structure and cholinergic efficiency of various derivatives of the alkaloid anabasine / Z. Tilyabaev, D. N. Dalimov, K. K. Kushiev et all. // *Chem. Nat. Compd.* -1994. - Vol. 30. -№ 1 - P. 15-26.
320. Tilyabaev Z. Alkaloids of *Anabasis aphylla* and their cholinergic activities / Z. Tilyabaev, A. A. Abduvakhobov // *Chem. Nat. Compd.* -1998. - Vol. 34. - № 3 - P. 295-297.
321. Rozengart E. V. Anabasine derivatives as reversible and irreversible inhibitors of cholinesterases from different animals / E. V. Rozengart, N. E.

- Basova, A. A. Suvorov // *J. Evol. Biochem. Phys.* -2006. - Vol. 42. -№ 1 - P. 11-20.
322. Glennon R. A. Central nicotinic receptor ligands and pharmacophores / R. A. Glennon, M. Dukat // *Pharm. Acta Helv.* -2000. - Vol. 74. -№ 2–3 - P. 103-114.
323. Mastropaolo J. Anabasine, a selective nicotinic acetylcholine receptor agonist, antagonizes MK-801-elicited mouse popping behavior, an animal model of schizophrenia / J. Mastropaolo, R. B. Rosse, S. I. Deutsch // *Behav. Brain Res.* -2004. - Vol. 153. -№ 2 - P. 419-422.
324. Coaxing a Pyridine Nucleus To Give Up Its Aromaticity: Synthesis and Pharmacological Characterization of Novel Conformationally Restricted Analogues of Nicotine and Anabasine / T. K. Sarkar, S. Basak, I. Wainer et al. // *J. Med. Chem.* -2004. - Vol. 47. -№ 27 - P. 6691-6701.
325. Relative toxicities and neuromuscular nicotinic receptor agonistic potencies of anabasine enantiomers and anabaseine / S. T. Lee, K. Wildeboer, K. E. Panter et al. // *Neurotox. Teratol.* -2006. - Vol. 28. -№ 2 - P. 220-228.
326. Synthesis of 2-(Pyridin-3-yl)-1-azabicyclo[3.2.2]nonane, 2-(Pyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane, and 2-(Pyridin-3-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane, a Class of Potent Nicotinic Acetylcholine Receptor–Ligands / B. S. Bhatti, J.-P. Strachan, S. R. Breining et al. // *J. Org. Chem.* -2008. - Vol. 73. -№ 9 - P. 3497-3507.
327. Synthesis of 2-(5-Bromo-2,3-dimethoxyphenyl)-5-(aminomethyl)-1H-pyrrole analogues and their binding affinities for dopamine D2, D3, and D4 receptors / R. H. Mach, Y. Huang, R. A. Freeman et al. // *Bioorg. Med. Chem.* -2003. - Vol. 11. -№ 2 - P. 225-233.
328. Синтез, антибактериальная и противогрибковая активность тиомочевинных производных алкалоида анабазина / И. В. Кулаков, О. А. Нуркенов, С. Б. Ахметова и др. // *Хим.-Фарм. Журн.* -2011. - Т. 45. - № 1 - С. 17 - 20.

329. N-derivatives of anabasine. Preparation of N-derivatives of anabasine having nicotinolytic properties / S. Anichkov, N. Khromov-Borisov, N. Zakharova et all. // *Pharm. Chem. J.* -1976. - Vol. 10. -№ 11 - P. 1478-1481.
330. Synthesis of N-aryloxyalkylanabasine derivatives / N. M. Slyn'ko, L. E. Tatarova, M. M. Shakirov, E. E. Shul'ts // *Chem. Nat. Compd.* -2013. - Vol. 49. -№ 2 - P. 294-301.
331. Sesquiterpenes and Alkaloids from the Roots of *Alangium chinense* / Y. Zhang, Y.-B. Liu, Y. Li et all. // *J. Nat. Prod.* -2013. - Vol. 76. -№ 6 - P. 1058-1063.
332. Tramontini M. Advances in the Chemistry of Mannich Bases / M. Tramontini // *Synthesis.* -1973. - Vol. 1973. -№ 12 - P. 703-775.
333. Murray R. D. H. Coumarins / R. D. H. Murray // *Nat. Prod. Rep.* -1995. - Vol. 12. -№ 5 - P. 477-505.
334. N-cyclohexyl amides and a dimeric coumarin from formosan *Toddalia asiatica* / T. Ian-Lih, F. Song-Chwan, T. Ishikawa et all. // *Phytochemistry.* - 1997. - Vol. 44. -№ 7 - P. 1383-1386.
335. Panichayupakaranant P. A New Biscoumarin from *Impatiens balsamina* Root Cultures / P. Panichayupakaranant, H. Noguchi, W. De-Eknamkul // *Planta Med.* -1998. - Vol. 64. -№ 08 - P. 774-775.
336. Structure and synthesis of kotanin and desmethylkotanin, metabolites of *Aspergillus glaucus* / G. Buechi, D. H. Klaubert, R. C. Shank et all. // *J. Org. Chem.* -1971. - Vol. 36. -№ 8 - P. 1143-1147.
337. Aflavarin and β -Aflatrem: New Anti-Insectan Metabolites from the Sclerotia of *Aspergillus flavus* / M. R. TePaske, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, P. F. Dowd // *J. Nat. Prod.* -1992. - Vol. 55. -№ 8 - P. 1080-1086.
338. Ipomopsin, a New Biscoumarin from *Ipomopsis aggregata* / M. Arisawa, A. D. Kinghorn, G. A. Cordell, N. R. Farnsworth // *J. Nat. Prod.* -1984. - Vol. 47. -№ 1 - P. 106-112.

339. HIV-1 Integrase Inhibition of Biscoumarin Analogues / C.-X. Su, J.-F. Mouscadet, C.-C. Chiang et al. // *Chem. Pharm. Bull.* -2006. - Vol. 54. -№ 5 - P. 682-686.
340. Structure–activity relationships of new 4-hydroxy bis-coumarins as radical scavengers and chain-breaking antioxidants / V. D. Kancheva, P. V. Boranova, J. T. Nechev, I. I. Manolov // *Biochimie.* -2010. - Vol. 92. -№ 9 - P. 1138-1146.
341. Ziegler E. Zur Chemie der Meldrumsäure. 3. Mitt. Synthesen von Heterocyclen, 188. Mitt / E. Ziegler, H. Junek, H. Kroboth // *Monatshefte für Chemie.* -1976. - Vol. 107. -№ 2 - P. 317-324.
342. Dubovik I. P. Modified coumarins. 14. Synthesis of 7-hydroxy-[4,3']dichromenyl-2,2'-dione derivatives / I. P. Dubovik, M. M. Garazd, V. P. Khilya // *Chem. Nat. Compd.* -2004. - Vol. 40. -№ 5 - P. 434-443.
343. Chandrasekhar A. Synthesis of biscoumarins and biscoumarinyl ketones / A. Chandrasekhar, S. Padmanabhan, S. Seshadri // *Dyes Pigm.* -1986. - Vol. 7. -№ 1 - P. 13-21.
344. Synthesis and Structure–Activity Relationships of 1-Aralkyl-4-Benzylpiperidine and 1-Aralkyl-4-Benzylpiperazine Derivatives as Potent σ Ligands / L. Costantino, F. Gandolfi, C. Sorbi et al. // *J. Med. Chem.* -2005. - Vol. 48. -№ 1 - P. 266-273.
345. Synthesis of 6-aminomethyl derivatives of benzopyran-4-one with dual biological properties: Anti-inflammatory-analgesic and antimicrobial / S. M. Hasan, M. M. Alam, A. Husain et al. // *Eur. J. Med. Chem.* -2009. - Vol. 44. -№ 12 - P. 4896-4903.
346. Synthesis of 6-alkyl-4-[5-dialkylaminomethyl-4-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,3-benzenediols / T. V. Shokol, N. V. Gorbulyenko, A. V. Turov, V. P. Khilya // *Chem. Heterocycl. Comp.* -2013. - Vol. 49. -№ 2 - P. 325-330.
347. Synthesis and structure-activity relationships of novel 2-amino alkyl chromones and related derivatives as a site-selective ligands / G. Baziard-

- Mouysset, S. Younes, Y. Labssita et al. // *Eur. J. Med. Chem.* -1998. - Vol. 33. -№ 5 - P. 339-347.
348. Park H. R. 2-Arylmethylaminomethyl-5,6-dihydroxychromone derivatives with selective anti-HCV activity / H. R. Park, K.-S. Park, Y. Chong // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2011. - Vol. 21. -№ 11 - P. 3202-3205.
349. Synthesis and biological evaluation of novel piperazine derivatives of flavone as potent anti-inflammatory and antimicrobial agent / G. D. Hatnapure, A. P. Keche, A. H. Rodge et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2012. - Vol. 22. -№ 20 - P. 6385-6390.
350. Synthesis of Benzopsoralenquinone Derivatives / A. Chilin, G. Pastorini, A. Castellin et al. // *Synthesis.* -1995. - Vol. 1995. -№ 9 - P. 1190-1194.
351. Synthesis and Vasorelaxant Activity of New Coumarin and Furocoumarin Derivatives / M. Campos-Toimil, F. Orallo, L. Santana, E. Uriarte // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2002. - Vol. 12. -№ 5 - P. 783-786.
352. Coumaryl crown ether based chemosensors: selective detection of saxitoxin in the presence of sodium and potassium ions / P. Kele, J. Orbulescu, T. L. Calhoun et al. // *Tetrahedron Lett.* -2002. - Vol. 43. -№ 25 - P. 4413-4416.
353. Preliminary Structure–Antiangiogenic Activity Relationships of 4-Seneciolyloxymethyl-6,7-dimethoxycoumarin / N.-H. Nam, Y. Kim, Y.-J. You et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2002. - Vol. 12. -№ 17 - P. 2345-2348.
354. Design, Synthesis, and 3D QSAR of Novel Potent and Selective Aromatase Inhibitors / F. Leonetti, A. Favia, A. Rao et al. // *J. Med. Chem.* -2004. - Vol. 47. -№ 27 - P. 6792-6803.
355. An efficient $ZrCl_4$ catalyzed one-pot solvent free protocol for the synthesis of 4-substituted coumarins / G. V. M. Sharma, J. Janardhan Reddy, P. Sree Lakshmi, P. Radha Krishna // *Tetrahedron Lett.* -2005. - Vol. 46. -№ 36 - P. 6119-6121.
356. Valizadeh H. An efficient procedure for the synthesis of coumarin derivatives using $TiCl_4$ as catalyst under solvent-free conditions / H.

- Valizadeh, A. Shockravi // *Tetrahedron Lett.* -2005. - Vol. 46. -№ 20 - P. 3501 - 3503.
357. A Convenient Synthesis of Benzofuran-3-acetic Acids / Fall Y., Santana L., Teijeira M., Uriarte E. // *Heterocycles.* -1995. - Vol. 41. -№ 4 - P. 647-650.
358. Lane C. F. Sodium Cyanoborohydride - A Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups / C. F. Lane // *Synthesis.* -1975. - Vol. 1975. -№ 3 - P. 135-146.
359. Borch R. F. Cyanohydridoborate anion as a selective reducing agent / R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst // *J. Am. Chem. Soc.* -1971. - Vol. 93. - № 12 - P. 2897-2904.
360. Gribble G. W. Sodium borohydride in carboxylic acid media. A review of the synthetic utility of acyloxyborohydrides / G. W. Gribble, C. F. Nutaitis // *Org. Prep. Proced. Int.* -1985. - Vol. 17. - P. 317-384.
361. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures1 / A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris et all. // *J. Org. Chem.* -1996. - Vol. 61. -№ 11 - P. 3849-3862.
362. Naphthyl ketones: a new class of Janus kinase 3 inhibitors / G. R. Brown, A. M. Bamford, J. Bowyer et all. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2000. - Vol. 10. -№ 6 - P. 575-579.
363. Synthesis, anticancer activity and apoptosis inducing ability of anthranilamide-PBD conjugates / A. Kamal, E. Vijaya Bharathi, M. Janaki Ramaiah et all. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2010. - Vol. 20. -№ 11 - P. 3310-3313.
364. Design and synthesis of novel hydroxyalkylaminomethylchromones for their IL-5 inhibitory activity / P. Thanigaimalai, K.-C. Lee, V. K. Sharma et all. // *Bioorg. Med. Chem.* -2010. - Vol. 18. -№ 13 - P. 4625-4629.
365. Novel interleukin-5 inhibitors based on hydroxyethylaminomethyl-4H-chromen-4-one scaffold / C. Joo, E. Venkateswararao, K.-C. Lee et all. // *Bioorg. Med. Chem.* -2012. - Vol. 20. -№ 19 - P. 5757-5762.

366. Investigation of the pharmacophore space of Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV) NTPase/helicase by dihydroxychromone derivatives / C. Lee, J. M. Lee, N.-R. Lee et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2009. - Vol. 19. -№ 16 - P. 4538-4541.
367. Synthesis and anticancer activity of lavendustin A derivatives containing arylolethylchromone substituents / K. Y. Lee, D. H. Nam, C. S. Moon et al. // *Eur. J. Med. Chem.* -2006. - Vol. 41. -№ 8 - P. 991-996.
368. Synthesis and anticancer activity of chromone-based analogs of lavendustin A / D. H. Nam, K. Y. Lee, C. S. Moon, Y. S. Lee // *Eur. J. Med. Chem.* - 2010. - Vol. 45. -№ 9 - P. 4288-4292.
369. 3-(4-{ [Benzyl(methyl)amino]methyl}phenyl)-6,7-dimethoxy-2H-2-chromenone (AP2238) Inhibits Both Acetylcholinesterase and Acetylcholinesterase-Induced β -Amyloid Aggregation: A Dual Function Lead for Alzheimer's Disease Therapy / L. Piazzzi, A. Rampa, A. Bisi et al. // *J. Med. Chem.* -2003. - Vol. 46. -№ 12 - P. 2279-2282.
370. Extensive SAR and Computational Studies of 3-{4-[(Benzylmethylamino)-methyl]phenyl}-6,7-dimethoxy-2H-2-chromenone (AP2238) Derivatives / L. Piazzzi, A. Cavalli, F. Belluti et al. // *J. Med. Chem.* -2007. - Vol. 50. -№ 17 - P. 4250-4254.
371. Munoz-Torrero D. Acetylcholinesterase Inhibitors as Disease-Modifying Therapies for Alzheimers Disease / D. Munoz-Torrero // *Curr. Med. Chem.* - 2008. - Vol. 15. -№ 24 - P. 2433 - 2455.
372. Multi-target-directed coumarin derivatives: hAChE and BACE1 inhibitors as potential anti-Alzheimer compounds / L. Piazzzi, A. Cavalli, F. Colizzi et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2008. - Vol. 18. -№ 1 - P. 423-426.
373. Anand P. A review on coumarins as acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease / P. Anand, B. Singh, N. Singh // *Bioorg. Med. Chem.* - 2012. - Vol. 20. -№ 3 - P. 1175-1180.

374. Design, synthesis and evaluation of flavonoid derivatives as potent AChE inhibitors / R. Sheng, X. Lin, J. Zhang et al. // *Bioorg. Med. Chem.* -2009. - Vol. 17. -№ 18 - P. 6692-6698.
375. Ji H. F. Theoretical evaluation of flavonoids as multipotent agents to combat Alzheimer's disease / H. F. Ji, H. Y. Zhang // *J. Mol. Struct. Theochem.* - 2006. - Vol. 767. - P. 3-9.
376. Uriarte-Pueyo I. Flavonoids as Acetylcholinesterase Inhibitors / I. Uriarte-Pueyo, M. I. Calvo // *Curr. Med. Chem.* -2011. - Vol. 18. -№ 34 - P. 5289 - 5302.
377. A New Isoflavone from *Astragalus peregrinus* / R. R. A. El-Latif, M. H. Shabana, A. H. El-Gandour et al. // *Chem. Nat. Compd.* -2003. - Vol. 39. - № 6 - P. 536-537.
378. 7-Hydroxy-benzopyran-4-one Derivatives: A Novel Pharmacophore of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α and γ (PPAR α and γ) Dual Agonists / A. Matin, N. Gavande, M. S. Kim et al. // *J. Med. Chem.* -2009. - Vol. 52. -№ 21 - P. 6835-6850.
379. Nevin D. K. Rational Targeting of Peroxisome Proliferating Activated Receptor Subtypes / D. K. Nevin, D. G. Lloyd, D. Fayne // *Curr. Med. Chem.* -2011. - Vol. 18. -№ 36 - P. 5598-5623.
380. The discovery of novel isoflavone pan peroxisome proliferator-activated receptor agonists / A. Matin, M. R. Doddareddy, N. Gavande et al. // *Bioorg. Med. Chem.* -2013. - Vol. 21. -№ 3 - P. 766-778.
381. Identification of Benzopyran-4-one Derivatives (Isoflavones) as Positive Modulators of GABAA Receptors / N. Gavande, N. Karim, G. A. R. Johnston et al. // *ChemMedChem.* -2011. - Vol. 6. -№ 8 - P. 1340-1346.
382. Kagal S. A. A synthesis of isoflavones by a modified vilsmeier-haack reaction / S. A. Kagal, P. Madhavan Nair, K. Venkataraman // *Tetrahedron Lett.* -1962. - Vol. 3. -№ 14 - P. 593-597.

383. Synthesis of natural isoflavones and their structural analogs / G. N. Dorofeenko, A. L. Shinkarenko, A. L. Kazakov et al. // *Chem. Nat. Compd.* -1974. - Vol. 10. -№ 2 - P. 173-174.
384. Gribble G. W. Reactions of sodium borohydride in acidic media. Selective reduction of aldehydes with sodium triacetoxyborohydride / G. W. Gribble, D. C. Ferguson // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* -1975. - Vol. -№ 13 - P. 535-536.
385. Loubinoux B. Reactivity of new precursors of quinone methides / B. Loubinoux, J. Miazimbakana, P. Gerardin // *Tetrahedron Lett.* -1989. - Vol. 30. -№ 15 - P. 1939-1942.
386. Gardner P. D. Reaction of Phenolic Mannich Base Methiodides and Oxides with Various Nucleophiles / P. D. Gardner, H. S. Rafsanjani, L. Rand // *J. Am. Chem. Soc.* -1959. - Vol. 81. -№ 13 - P. 3364-3367.
387. Bogardus J. B. Kinetics and mechanism of hydrolysis of labile quaternary ammonium derivatives of tertiary amines / J. B. Bogardus, T. Higuchi // *J. Pharm. Sci.* -1982. - Vol. 71. -№ 7 - P. 729-735.
388. Turner A. B. Quinone methides / A. B. Turner // *Quart. Rev., Chem. Soc.* - 1964. - Vol. 18. -№ 4 - P. 347-360.
389. Von Strandtmann M. Reaction of phenolic mannich bases with enamines. General synthesis of pyran-containing fused ring systems / M. Von Strandtmann, M. P. Cohen, J. Shavel // *J. Heterocycl. Chem.* -1970. - Vol. 7. -№ 6 - P. 1311-1319.
390. 1995 Merck Frosst Award Lecture Quinone methides: relevant intermediates in organic chemistry / P. Wan, B. Barker, L. Diao et al. // *Can. J. Chem.* - 1996. - Vol. 74. -№ 4 - P. 465-475.
391. Van De Water R. W. o-Quinone methides: intermediates underdeveloped and underutilized in organic synthesis / R. W. Van De Water, T. R. R. Pettus // *Tetrahedron.* -2002. - Vol. 58. -№ 27 - P. 5367-5405.
392. Shi Y.-L. The synthesis of chromenes, chromanes, coumarins and related heterocycles via tandem reactions of salicylic aldehydes or salicylic imines

- with α , β -unsaturated compounds / Y.-L. Shi, M. Shi // *Org. Biomol. Chem.* -2007. - Vol. 5. -№ 10 - P. 1499-1504.
393. Wan Z.-K. Dienophilicity of imidazole in inverse electron demand Diels–Alder reactions: cycloadditions with 1,2,4,5-tetrazines and the structure of zarzissine / Z.-K. Wan, G. H. C. Woo, J. K. Snyder // *Tetrahedron.* -2001. - Vol. 57. -№ 26 - P. 5497-5507.
394. Lahue B. R. Dienophilicity of Imidazole in Inverse Electron Demand Diels–Alder Reactions. 4. Intermolecular Reactions with 1,2,4-Triazines / B. R. Lahue, Z.-K. Wan, J. K. Snyder // *J. Org. Chem.* -2003. - Vol. 68. -№ 11 - P. 4345-4354.
395. Блохин Д. Ю. Молекулярные мишени для противоопухолевой терапии: пути передачи сигнала и эпигенетические модуляторы / Д. Ю. Блохин, Е. Ф. Чмутин, П. К. Иванов // *Рос. биотерапевт. журн.* -2011. - Т. 10. -№ 4 - С. 81-88.
396. Alayev A. mTOR signaling for biological control and cancer / A. Alayev, M. K. Holz // *J. Cel. Physiol.* -2013. - Vol. 228. -№ 8 - P. 1658-1664.
397. mTOR in breast cancer: differential expression in triple-negative and non-triplenegative tumors / S. Walsh, L. Flanagan, C. Quinn et all. // *Breast.* -2012. - Vol. 21. -№ 2 - P. 178-182.
398. Inoki K. TSC2 Mediates Cellular Energy Response to Control Cell Growth and Survival / K. Inoki, T. Zhu, K.-L. Guan // *Cell.* - Vol. 115. -№ 5 - P. 577-590.
399. Inoki K. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets / K. Inoki, J. Kim, K. L. Guan // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* -2012. - Vol. 52. - P. 381-400.
400. Hardie D. G. AMPK-Sensing Energy while Talking to Other Signaling Pathways / D. G. Hardie // *Cell Metabolism.* -2014. - Vol. 20. -№ 6 - P. 939-952.

401. Luo Z. AMPK as a metabolic tumor suppressor: control of metabolism and cell growth / Z. Luo, M. Zang, W. Guo // *Futur. Oncol.* -2010. - Vol. 6. -№ 3 - P. 457-470.
402. Kim I. Targeting the AMP-activated protein kinase for cancer prevention and therapy / I. Kim, Y.-Y. He // *Front. Oncol.* -2013. - Vol. 3. - P. 175.
403. Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling in Development and Disease / H. Clevers // *Cell.* -2006. - Vol. 127. -№ 3 - P. 469-480.
404. Giles R. H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer / R. H. Giles, J. H. van Es, H. Clevers // *Biochim. Biophys. Acta* -2003. - Vol. 1653. - P. 1–24.
405. Fluorinated N,N-Dialkylaminostilbenes for Wnt Pathway Inhibition and Colon Cancer Repression / W. Zhang, V. Sviripa, L. M. Kril et all. // *J. Med. Chem.* -2011. - Vol. 54. -№ 5 - P. 1288-1297.
406. Control of beta-catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism / C. Liu, Y. Li, M. Semenov et all. // *Cell.* -2002. - Vol. 108. - P. 837-847.
407. Soy Isoflavones: A Safety Review / I. C. Munro, M. Harwood, J. J. Hlywka et all. // *Nutr. Rev.* -2003. - Vol. 61. -№ 1 - P. 1-33.
408. Risks and benefits of dietary isoflavones for cancer / S. Andres, K. Abraham, K. E. Appel, A. Lampen // *Crit. Rev. Toxicol.* -2011. - Vol. 41. - № 6 - P. 463-506.
409. Hwang K.-A. Anticarcinogenic Effects of Dietary Phytoestrogens and Their Chemopreventive Mechanisms / K.-A. Hwang, K.-C. Choi // *Nutr. Cancer.* - 2015. - Vol. 67. -№ 5 - P. 796-803.
410. Miadoková E. Isoflavonoids – an overview of their biological activities and potential health benefits / E. Miadoková // *Interdiscip. Toxicol.* -2009. - Vol. 2. -№ 4 - P. 211-218.
411. Isoflavone-Rich Soy Protein Isolate Suppresses Androgen Receptor Expression without Altering Estrogen Receptor- β Expression or Serum Hormonal Profiles in Men at High Risk of Prostate Cancer / J. M. Hamilton-

- Reeves, S. A. Rebello, W. Thomas et all. // *J. Nutr.* -2007. - Vol. 137. -№ 7 - P. 1769-1775.
412. PC3 is a cell line characteristic of prostatic small cell carcinoma / S. Tai, Y. Sun, J. M. Squires et all. // *Prostate.* -2011. - Vol. 71. -№ 15 - P. 1668-1679.
413. Synthesis and antimicrobial activities of 7-O-modified genistein derivatives / L.-N. Zhang, P. Cao, S.-H. Tan et all. // *Eur. J. Med. Chem.* -2008. - Vol. 43. -№ 7 - P. 1543-1551.
414. Synthesis of C(7) modified chrysin derivatives designing to inhibit β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH) as antibiotics / H.-Q. Li, L. Shi, Q.-S. Li et all. // *Bioorg. Med. Chem.* -2009. - Vol. 17. -№ 17 - P. 6264-6269.
415. Synthesis and biological evaluation of novel C (7) modified chrysin analogues as antibacterial agents / K. Suresh Babu, T. Hari Babu, P. V. Srinivas et all. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2006. - Vol. 16. -№ 1 - P. 221-224.
416. (Piperidinylalkoxy)chromones: Novel Antihistamines with Additional Antagonistic Activity against Leukotriene D4 / M.-Q. Zhang, Y. Wada, F. Sato, H. Timmerman // *J. Med. Chem.* -1995. - Vol. 38. -№ 13 - P. 2472-2477.
417. Design, synthesis, and α 1-adrenoceptor binding properties of new arylpiperazine derivatives bearing a flavone nucleus as the terminal heterocyclic molecular portion / L. Betti, M. Floridi, G. Giannaccini et all. // *Bioorg. Med. Chem.* -2004. - Vol. 12. -№ 6 - P. 1527-1535.
418. Jin J. Design, synthesis and biological evaluation of new arylpiperazine derivatives bearing a flavone moiety as α 1-adrenoceptor antagonists / J. Jin, X.-B. Wang, L.-Y. Kong // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2011. - Vol. 21. -№ 3 - P. 909-911.
419. In vitro biological evaluation of novel 7-O-dialkylaminoalkyl cytotoxic pectolinarigenin derivatives against a panel of human cancer cell lines / M.

- Bonesi, R. Tundis, B. Deguin et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2008. - Vol. 18. -№ 20 - P. 5431-5434.
420. Dopamine autoreceptor agonists as potential antipsychotics. 2. (Aminoalkoxy)-4H-1-benzopyran-4-ones / J. C. Jaen, L. D. Wise, T. G. Heffner et al. // *J. Med. Chem.* -1991. - Vol. 34. -№ 1 - P. 248-256.
421. Acetylcholinesterase Inhibitors: Synthesis and Structure–Activity Relationships of ω -[N-Methyl-N-(3-alkylcarbamoyloxyphenyl)-methyl]-aminoalkoxyheteroaryl Derivatives / A. Rampa, A. Bisi, P. Valenti et al. // *J. Med. Chem.* -1998. - Vol. 41. -№ 21 - P. 3976-3986.
422. Design, synthesis, and characterization of novel apigenin analogues that suppress pancreatic stellate cell proliferation in vitro and associated pancreatic fibrosis in vivo / H. Chen, A. A. Mrazek, X. Wang et al. // *Bioorg. Med. Chem.* -2014. - Vol. 22. -№ 13 - P. 3393-3404.
423. An aminoisoflavone — salicyloylindole ring transformation / W. Löwe, S. Witzel, S. Tappmeyer, R. Albuschat // *J. Heterocycl. Chem.* -2004. - Vol. 41. -№ 3 - P. 317-326.
424. Synthesis and Antiarrhythmic Activity of N-(2-Hydroxyethyl)cytisine Hydrochloride and 3-(2-Hydroxyethyl)-1,5-dinitro-3-azabicyclo-[3.3.1]non-6-ene Hydrochloride / R. Y. Khisamutdinova, N. N. Yarmukhamedov, S. F. Gabdrakhmanova et al. // *Pharm. Chem. J.* - 2004. - Vol. 38. -№ 6 - P. 311-313.
425. Yuzhakov S. D. β -Adrenergic blockers / S. D. Yuzhakov // *Pharm. Chem. J.* -1980. - Vol. 14. -№ 3 - P. 149-161.
426. Yuzhakov S. D. Structure-activity relationships in β -adrenoblockers / S. D. Yuzhakov, R. G. Glushkov, M. D. Mashkovskii // *Pharm. Chem. J.* -1991. - Vol. 25. -№ 5 - P. 283-295.
427. β -Adrenergic blocking agents of the chromone and xanthone groups / P. Da Re, P. Valenti, A. Borraccini, G. P. Primofiore // *J. Med. Chem.* -1972. - Vol. 15. -№ 2 - P. 198-199.

428. Da Re P. β -Adrenergic blocking agents of the chromone and xanthone groups. II. Propanolol type derivatives / P. Da Re, G. P. Primofiore, A. Bertelli // *J. Med. Chem.* -1972. - Vol. 15. -№ 8 - P. 868-869.
429. Flavones. 1. Synthesis and antihypertensive activity of (3-phenylflavonoxy)propanolamines without beta-adrenoceptor antagonism / E. S. C. Wu, T. E. Cole, T. A. Davidson et al. // *J. Med. Chem.* -1987. - Vol. 30. -№ 5 - P. 788-792.
430. Flavones. 2. Synthesis and structure-activity relationship of flavodilol and its analogs. A novel class of antihypertensive agents with catecholamine depleting properties / E. S. C. Wu, T. E. Cole, T. A. Davidson et al. // *J. Med. Chem.* -1989. - Vol. 32. -№ 1 - P. 183-192.
431. Flavones. 3. Synthesis, biological activities, and conformational analysis of isoflavone derivatives and related compounds / E. S. C. Wu, J. T. Loch, B. H. Toder et al. // *J. Med. Chem.* -1992. - Vol. 35. -№ 19 - P. 3519-3525.
432. Flavone-Based Novel Antidiabetic and Antidyslipidemic Agents / A. K. Verma, H. Singh, M. Satyanarayana et al. // *J. Med. Chem.* -2012. - Vol. 55. -№ 10 - P. 4551-4567.
433. Synthesis and anti-osteoporotic evaluation of certain 3-amino-2-hydroxypropoxyisoflavone derivatives / C.-H. Tseng, Y.-L. Chen, C.-M. Lu et al. // *Eur. J. Med. Chem.* -2009. - Vol. 44. -№ 9 - P. 3621-3626.
434. Synthesis and activity evaluation of tilorone analogs as potential anticancer agents / D. Zhou, W. Tuo, H. Hu et al. // *Eur. J. Med. Chem.* -2013. - Vol. 64. - P. 432-441.
435. 3-(5-Chloro-2,4-dihydroxyphenyl)-pyrazole-4-carboxamides as inhibitors of the Hsp90 molecular chaperone / P. A. Brough, X. Barril, M. Beswick et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2005. - Vol. 15. -№ 23 - P. 5197-5201.
436. The identification, synthesis, protein crystal structure and in vitro biochemical evaluation of a new 3,4-diarylpyrazole class of Hsp90 inhibitors / K.-M. J. Cheung, T. P. Matthews, K. James et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2005. - Vol. 15. -№ 14 - P. 3338-3343.

437. 4-Amino derivatives of the Hsp90 inhibitor CCT018159 / X. Barril, M. C. Beswick, A. Collier et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2006. - Vol. 16. -№ 9 - P. 2543-2548.
438. Novel, Potent Small-Molecule Inhibitors of the Molecular Chaperone Hsp90 Discovered through Structure-Based Design / B. W. Dymock, X. Barril, P. A. Brough et al. // *J. Med. Chem.* -2005. - Vol. 48. -№ 13 - P. 4212-4215.
439. 4,5-Diarylloxazole Hsp90 Chaperone Inhibitors: Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer / P. A. Brough, W. Aherne, X. Barril et al. // *J. Med. Chem.* -2008. - Vol. 51. -№ 2 - P. 196-218.
440. Zhao R. Hsp90: a chaperone for protein folding and gene regulation / R. Zhao, W. A. Houry // *Biochem. Cell Biol.* -2005. - Vol. 83. -№ 6 - P. 703-710.
441. Discovery of a long-acting, peripherally selective inhibitor of catechol-O-methyltransferase / L. E. Kiss, H. S. Ferreira, L. Torrao et al. // *J. Med. Chem.* -2010. - Vol. 53. -№ 8 - P. 3396-3411.
442. 3,4-diarylpyrazoles: Potent and selective inhibitors of cyclooxygenase-2 / T. D. Penning, S. W. Kramer, L. F. Lee et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 1997. - Vol. 7. -№ 16 - P. 2121-2124.
443. Synthetic and modified isoflavonoids XV. Interaction of synthetic analogs of isoflavones with hydrazine hydrate and its derivatives / V. P. Khilya, A. Aitmambetov, M. Ismailov, L. G. Grishko // *Chem. Nat. Compd.* -1994. - Vol. 30. -№ 5 - P. 580-583.
444. Recyclization of 7-hydroxy-3-(4-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl)-chromones using binucleophiles / T. V. Shokol, V. A. Turov, V. V. Semeniuchenko et al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* -2006. - Vol. 42. -№ 4 - P. 500-505.
445. Khilya V. P. Chemistry of heteroanalogs of isoflavones. 8. Reaction of benzofuran analogs of isoflavones and their 4-thioxo derivatives with hydroxylamine and hydrazine / V. P. Khilya, L. G. Grishko, T. L. Davidkova // *Chem. Heterocycl. Compd.* -1980. - Vol. 16. -№ 7 - P. 685-690.

446. Chemistry of heteroanalogs of isoflavones. 9. Reaction of thiazole analogs of isoflavones with nucleophilic and electrophilic reagents / V. P. Khilya, I. P. Kupchevskaya, A. L. Kazakov et al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* -1982. - Vol. 18. -№ 3 - P. 240-246.
447. Gorbulyenko N. V. Chemistry of heteroanalogs of isoflavones. 16. Benzthiazole analogs of isoflavones / N. V. Gorbulyenko, M. S. Frasinuk, V. P. Khilya // *Chem. Heterocycl. Compd.* -1994. - Vol. 30. -№ 4 - P. 405-412.
448. Frasinuk M. S. Preparation and reactions of isoflavone heteroanalogs (a review) / M. S. Frasinuk, V. P. Khilya // *Chem. Heterocycl. Compd.* -1999. - Vol. 35. -№ 1 - P. 3-22.
449. Design, synthesis, and evaluation of small molecule Hsp90 probes / T. Taldone, D. Zatorska, P. D. Patel et al. // *Bioorg. Med. Chem.* -2011. - Vol. 19. -№ 8 - P. 2603-2614.
450. Biological evaluation of KRIBB3 analogs as a microtubule polymerization inhibitor / S. Lee, J. N. Kim, H. K. Lee et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2011. - Vol. 21. -№ 3 - P. 977-979.
451. Design and synthesis of 3,5-diarylisoaxazole derivatives as novel class of anti-hyperglycemic and lipid lowering agents / A. Kumar, R. A. Maurya, S. Sharma et al. // *Bioorg. Med. Chem.* -2009. - Vol. 17. -№ 14 - P. 5285-5292.
452. Фролькис В. В. Старение мозга / В. В. Фролькис. - Л.: Наука, 1991. – 277 с.
453. Стадник С. М. Когнітивна неврологія: пошук триває / С. М. Стадник// Мистецтво лікування. -2010. - № 2 - С. 60-62.
454. Schmidt H. D. Future Antidepressant Targets: Neurotrophic Factors and Related Signaling Cascades / H. D. Schmidt, M. Banasr, R. S. Duman // *Drug Discov. Today Ther. Strateg.* -2008. - Vol. 5. -№ 3 - P. 151-156.
455. Porsolt R. D. In *Experimental Approaches to Anxiety and Depression* / R. D. Porsolt, A. Lenegre; Eds. J. M. Elliot, D. J. Heal, C. A. Marsden. - New York: John Wiley & Sons, 1992. - 73—85 pp.

456. The Tail Suspension Test: a new method for screening antidepressants in mice / L. Steru, R. Chermat, B. Thierry, P. Simon // *Psychopharmacology*. - 1985. - Vol. 85. - № 3 - P. 367-370.
457. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: ЗАО ИИФ Ремедиум, 2000. - 398 с.
458. Прозоровский В. Б. Табличный метод определения ЕД₅₀ (DL₅₀) веществ с низкой биологической эффективностью / В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская // *Фармакол. токсикол.* -1980. - Т. 43. -№ 4 - С. 733-735.
459. Moeller G. Integrated view on 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases / G. Moeller, J. Adamski // *Mol. Cell. Endocrinol.* -2009. - Vol. 301. -№ 1–2 - P. 7-19.
460. HSD17B4 overexpression, an independent biomarker of poor patient outcome in prostate cancer / K. K. Rasiah, M. Gardiner-Garden, E. J. D. Padilla et all. // *Mol. Cell. Endocrinol.* -2009. - Vol. 301. -№ 1–2 - P. 89-96.
461. Кузнецова Г. А. Природные кумарины и фурукумарины / Г. А. Кузнецова. - Л.: Наука, 1967. – 248 с.
462. Maurya R. Furanoflavonoids: an overview / R. Maurya, P. P. Yadav // *Nat. Prod. Rep.* -2005. - Vol. 22. -№ 3 - P. 400-424.
463. Harborne J. B. Advances in flavonoid research since 1992 / J. B. Harborne, C. A. Williams // *Phytochemistry*. -2000. - Vol. 55. -№ 6 - P. 481-504.
464. Khan I. A. Synthesis and biological evaluation of some sterically hindered 4-[2'-benzo(b)furanyl]coumarins / I. A. Khan, M. V. Kulkarni // *Indian J. Chem., Sect. B.* -1999. - Vol. 38. -№ 4 - P. 491-494.
465. Synthesis and pharmacological properties of some 4-(2'-benzo[b]furanyl) coumarins / S. Hanmantgad, M. Kulkarnti, V. Patil et all. // *Indian J. Chem., Sect B.* -1986. - Vol. 25. - P. 779-781.

466. Synthesis of vanillin ethers from 4-(bromomethyl)coumarins as anti-inflammatory agents / M. Ghate, D. Manohar, V. Kulkarni et al. // *Eur. J. Med. Chem.* -2003. - Vol. 38. -№ 3 - P. 297-302.
467. Synthesis and biological evaluation of novel angularly fused polycyclic coumarins / I. A. Khan, M. V. Kulkarni, M. Gopal et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2005. - Vol. 15. -№ 15 - P. 3584-3587.
468. Coumarins as novel 17β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 inhibitors for potential treatment of prostate cancer / K. Harada, H. Kubo, Y. Tomigahara et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2010. - Vol. 20. -№ 1 - P. 272-275.
469. Pelter A. A Facile Synthesis of 2-Substituted Isoflavones for Immunoassay: Assembly of the Isoflavonoid Skeleton By Means of a Novel Cyclisation Reaction / A. Pelter, R. S. Ward, J. L. Whalley // *Synthesis.* -1998. - Vol. 1998. -№ 12 - P. 1793-1802.
470. Al-Maharik N. An Expedient Synthesis of 2-(ω -Carboxyalkyl)-polyhydroxyisoflavones / N. Al-Maharik, I. Mutikainen, K. Wahala // *Synthesis.* -2000. - Vol. 2000. -№ 3 - P. 411-416.
471. Synthesis of Haptens and Conjugates for ELISA of Glycitein: Development and Validation of an Immunological Test / S. Shinkaruk, V. Lamothe, J.-M. Schmitter et al. // *J. Agric. Food Chem.* -2008. - Vol. 56. -№ 16 - P. 6809-6817.
472. Syntheses of Novel Hapten-Protein Conjugates for Production of Highly Specific Antibodies to Formononetin, Daidzein and Genistein / C. Le Hou rou, C. Bennetau-Pelissero, V. Lamothe et al. // *Tetrahedron.* -2000. - Vol. 56. -№ 2 - P. 295-301.
473. Frasinuk M. S. Chemistry of the heteroanalogs of isoflavones. 20. Benzimidazole analogs of isoflavones / M. S. Frasinuk, N. V. Gorbulenko, V. P. Khilya // *Chem. Heterocycl. Compd.* -1997. - Vol. 33. -№ 9 - P. 1078-1085.
474. Khilya V. P. Chemistry of heteroanalogs of isoflavones. III. Synthesis of benzimidazole and benzothiazole analogs of isoflavones / V. P. Khilya, L.

- G. Grishko, T. N. Sokolova // *Chem. Heterocycl. Compd.* -1975. - Vol. 11. - № 12 - P. 1353-1355
475. Frasinuk M. S. Chemistry of the hetero analogs of isoflavones. 22. Mannich reaction in the benzimidazole and benzothiazole analogs of isoflavones / M. S. Frasinuk, A. V. Turov, V. P. Khilya // *Chem. Heterocycl. Compd.* -1998. - Vol. 34. -№ 8 - P. 923-928.
476. Kelly T. R. Synthesis of Schumanniofytine and Isoschummaniofytine / T. R. Kelly, M. H. Kim // *J. Org. Chem.* -1992. - Vol. 57. -№ 5 - P. 1593 - 1597.
477. Liao T. K. Synthetic studies of the antitumor antibiotic streptonigrin. II. Synthesis of the C-D ring portion of streptonigrin / T. K. Liao, P. J. Wittek, C. C. Cheng // *J. Heterocycl. Chem.* -1976. - Vol. 13. -№ 6 - P. 1283-1288.
478. O'Callaghan C. N. Synthesis of Dialkyl 2-(2-Hydroxyphenyl)-4,6-dimethyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates and Alkyl 2,4-Dimethyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[4,3-b]-pyridine-3-carboxylates / C. N. O'Callaghan // *Synthesis.* -1987. - Vol. 1987. -№ 5 - P. 499-503.
479. Sakurai A. Substituted benzopyranopyridopyrimidine ring syntheses by the ternary condensation of malononitrile, salicylaldehyde, and aromatic ketones in the presence of ammonium acetate / A. Sakurai, Y. Motomura, H. Midorikawa // *J. Org. Chem.* -1972. - Vol. 37. -№ 10 - P. 1523-1526.
480. Rangnekar D. W. A convenient one pot synthesis of substituted 4-aminobenzopyrano[3,4-c]pyridinones / D. W. Rangnekar, S. V. Dhamnaskar // *J. Heterocycl. Chem.* -1988. - Vol. 25. -№ 6 - P. 1767-1768.
481. Convenient Syntheses of Some Substituted 5H, 11H-Pyrano[3',2' : 6,7][1] benzopyrano[3,4-c]pyridines and 7,9-Dioxa-3,4,6-triazabenzode[naphthacenes / O. H. Hishmat, N. M. A. El-Ebrashi, S. E. El-Naem, A. H. Abd El Rahman // *Synthesis.* -1982. - Vol. 1982. -№ 12 - P. 1075-1077.
482. Sakurai A. Substituted Benzopyranopyridine and Pyrimidine Ring Syntheses by the Ternary Condensation of Ethyl Cyanoacetate, Salicylaldehyde, and Certain Aldehydes in the Presence of Ammonium Acetate / A. Sakurai, H.

- Midorikawa, Y. Hashimoto // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* -1971. - Vol. 44. -№ 6 - P. 1677-1682.
483. Wermuth C. G. Are pyridazines privileged structures? / C. G. Wermuth // *MedChemComm.* -2011. - Vol. 2. -№ 10 - P. 935-941.
484. The developability of heteroaromatic and heteroaliphatic rings - do some have a better pedigree as potential drug molecules than others? / T. J. Ritchie, S. J. F. Macdonald, S. Peace et al. // *MedChemComm.* -2012. - Vol. 3. -№ 9 - P. 1062-1069.
485. Stanovnik B. Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry / B. Stanovnik // *Methods of Organic Chemistry*; Ed. E. Schaumann. – Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1997, vol. E 9a. - P. 557-592.
486. Schofield K. 132. Cinnolines. Part IV. The preparation of 4-hydroxycinnolines, and the mechanism of cinnoline syntheses / K. Schofield, J. C. E. Simpson // *J. Chem. Soc.* -1945. - P. 520-524.
487. Leonard N. J. Cinnolines. Ii. Synthesis of 4-hydroxycinnolines1 / N. J. Leonard, S. N. Boyd // *J. Org. Chem.* -1946. - Vol. 11. -№ 4 - P. 419-428.
488. Furyl(aryl)methanes and their Derivatives. Part 21: Cinnoline Derivatives from 2-Aminophenylbisfurylmethanes / V. T. Abaev, A. V. Gutnov, A. V. Butin, V. E. Zavodnik // *Tetrahedron.* -2000. - Vol. 56. -№ 45 - P. 8933-8937.
489. Constituents of *Tabebuia guayacan*: The structure of guayacanic / G. D. Manners, L. Jurd, R. Wong, K. Palmer // *Tetrahedron.* -1975. - Vol. 31. -№ 24 - P. 3019-3024.
490. Takashima J. Mururins A-C, Three New Lignoids from *Brosimum acutifolium* and their Protein Kinase Inhibitory Activity / J. Takashima, S. Asano, A. Ohsaki // *Planta Med.* -2002. - Vol. 68. -№ 7 - P. 621-625.
491. Novel Naphthoquinones from *Heterophragma adenophyllum* / A. R. Jassbi, P. Singh, S. Jain, S. Tahara // *Helv. Chim. Acta.* -2004. - Vol. 87. -№ 4 - P. 820-824.

500. Transformation of Lapachol to a Novel Naphthoquinone and Related Compounds / A. R. Jassbi, P. Singh, J. Lamba et al. // *Z. Naturforsch.* - 2006. - Vol. 61b. - P. 73-77.
501. Görlitzer K. Farbreaktionen zur Identitätsprüfung von Natriumcromoglicat / K. Görlitzer, G. Badia, P. G. Jones // *Pharmazie.* -2001. - Vol. -№ 5 - P. 401-406.
502. Desai R. B. Mannich Reaction with Hydroxycoumarins 1 / R. B. Desai // *J. Org. Chem.* -1961. - Vol. 26. -№ 12 - P. 5251-5253.
503. Patel M. G. Application of the Mannich reaction to some coumarin derivatives / M. G. Patel, S. Sethna // *J. Indian Chem. Soc.* -1962. - Vol. 39. - P. 595-598.
504. Synthesis and Biological Activity of 9-Substituted 4-(2-(5'-Nitro-2'-Furyl- and 5'-Nitro-2'-Thienyl)vinyl)-8,10-Dihydro-2H-Pyrano(2,3-f)(1,3)-Benzoxazin-2-ones / D. R. Shridhar, C. V. R. Sastry, B. Lal et al. // *Indian J. Chem., Sect. B.* -1980. - Vol. 19. -№ 12 - P. 1065-1067.
505. Gadre J. N. Synthesis And Antibacterial Activity Of Mannich Bases Of Umbelliferone Derivatives / J. N. Gadre, P. S. Raote // *Indian J. Chem., Sect. B.* -1993. - Vol. 32. -№ 12 - P. 1285-1287.
506. Modified coumarins. 26. Synthesis of angular dihydrooxazinocoumarins from 3-hydroxy[b,d]pyran-6-one / I. V. Nagorichna, M. M. Garazd, Ya. L. Garazd, V. P. Khilya // *Chem. Nat. Compd.* -2007. - Vol. 43. -№ 1 - P. 15-18.
507. Jogi P. S. Design, synthesis and evaluation of antimicrobial activity of novel oxazine derivatives using Betti's protocol / P. S. Jogi, J. S. Meshram, J. Sheikh // *Lett. Drug Design Discov.* -2013. - Vol. 10. -№ 3 - P. 283 - 288.
508. Kuehne M. E. Dihydro-1,3-oxazines as Antitumor Agents / M. E. Kuehne, E. A. Konopka // *J. Med. Pharm. Chem.* -1962. - Vol. 5. -№ 2 - P. 257-280.
509. Synthesis and Anti-tumor Activities of Novel Oxazinyl Isoflavonoids / D. Wang, L. Hou, L. R. Wu, X. Yu // *Chem. Pharm. Bull.* -2012. - Vol. 60. -№ 4 - P. 513-520.

510. Rodriguez Arza C. Smart chemical design incorporating umbelliferone as natural renewable resource toward the preparation of thermally stable thermosets materials based on benzoxazine chemistry / C. Rodriguez Arza, P. Froimowicz, H. Ishida // RSC Adv. -2015. - Vol. 5. -№ 118 - P. 97855-97861.
511. Садыков А. С. Алкалоиды хинолизидинового ряда: Химия. Стереохимия. Биогенез / А. С. Садыков, Х. А. Асланов, Ю. К. Кушмурадов. - М.: Наука, 1975. - 290 с.
512. Wink M. Quinolizidine Alkaloids: Biochemistry, Metabolism, and Function in Plants and Cell Suspension Cultures / M. Wink // Planta Med. -1987. - Vol. 53. -№ 6 - P. 509-514.
513. Synthesis and anticholinesterase activities of a number of derivatives of the alkaloid lupinine / R. T. Tlegenov, D. N. Dalimov, K. K. Khaitbaev et all. // Chem. Nat. Compd. -1990. - Vol. 26. -№ 4 - P. 434-436.
514. Synthesis of lupinine esters and their interaction with cholinesterases / A. A. Abduvakhobov, R. Tlegenov, K. K. Khaitbaev et all. // Chem. Nat. Compd. - 1990. - Vol. 26. -№ 1 - P. 60-63.
515. Synthesis and anticholinesterase properties of new derivatives of lupinine and elipulinine / R. T. Tlegenov, K. Khaitbaev, É. Tilyabaev et all. // Chem. Nat.. Compd. -1991. - Vol. 27. -№ 1 - P. 55-57.
516. Multitarget Therapeutic Leads for Alzheimer's Disease: Quinolizidinyl Derivatives of Bi- and Tricyclic Systems as Dual Inhibitors of Cholinesterases and β -Amyloid ($A\beta$) Aggregation / M. Tonelli, M. Catto, B. Tasso et all. // ChemMedChem. -2015. - Vol. 10. -№ 6 - P. 1040-1053.
517. Novel amodiaquine congeners as potent antimalarial agents / M. Casagrande, N. Basilico, S. Parapini et all. // Bioorg. Med. Chem. -2008. - Vol. 16. -№ 14 - P. 6813-6823.
518. Paracrine Apoptotic Effect of p53 Mediated by Tumor Suppressor Par-4 / R. Burikhanov, T. Shrestha-Bhattarai, N. Hebbar et all. // Cell Reports. -2014. - Vol. 6. -№ 2 - P. 271-277.

519. The Tumor Suppressor Par-4 Activates an Extrinsic Pathway for Apoptosis / R. Burikhanov, Y. Zhao, A. Goswami et al. // *Cell*. -2009. - Vol. 138. -№ 2 - P. 377-388.
520. Novel Mechanism of Apoptosis Resistance in Cancer Mediated by Extracellular PAR-4 / R. Burikhanov, T. Shrestha-Bhattarai, S. Qiu et al. // *Cancer Res*. -2013. - Vol. 73. -№ 2 - P. 1011-1019.
521. Lamouille S. Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition / S. Lamouille, J. Xu, R. Derynck // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. -2014. - Vol. 15. -№ 3 - P. 178-196.
522. Talbot L. J. Epithelial-mesenchymal transition, the tumor microenvironment, and metastatic behavior of epithelial malignancies / L. J. Talbot, S. D. Bhattacharya, P. C. Kuo // *Int. J. Biochem. Mol. Biol*. -2012. - Vol. 3. -№ 2 - P. 117-136.
523. Kalluri R. The basics of epithelial-mesenchymal transition / R. Kalluri, R. A. Weinberg // *J. Clin. Invest*. -2009. - Vol. 119. -№ 6 - P. 1420-1428.
524. Voulgari A. Epithelial–mesenchymal transition in cancer metastasis: Mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic / A. Voulgari, A. Pintzas // *Biochim. Biophys. Acta*. -2009. - Vol. 1796. -№ 2 - P. 75-90.
525. Arylquins target vimentin to trigger Par-4 secretion for tumor cell apoptosis / R. Burikhanov, V. M. Sviripa, N. Hebbar et al. // *Nat. Chem. Biol*. -2014. - Vol. 10. -№ 11 - P. 924-926.
526. Par-4 binds to topoisomerase 1 and attenuates its DNA relaxation activity / A. Goswami, S. Qiu, T. S. Dexheimer et al. // *Cancer res*. -2008. - Vol. 68. - № 15 - P. 6190-6198.