

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГЛІБОВ ЄВГЕН КОСТЯНТИНОВИЧ

УДК 547.816.3+547.816.4+547.816.9

ДИСЕРТАЦІЯ
ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ
ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ КУМАРИНІВ

102 – хімія

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора філософії в галузі хімії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ (Є. К. Глібов)

Науковий керівник
ХИЛЯ ВОЛОДИМИР ПЕТРОВИЧ
доктор хімічних наук, професор, чл.-кор. НАН України

Київ 2024

Анотація

Глібов Є. К. **Гетероциклізації на основі функціоналізованих кумаринів.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – хімія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена синтезу серії оснів Манніха в ряду кумаринів та дослідженню їх структурної модифікації. В дослідженні продемонстровано, що реакції *O*-ацилювання досліджуваних оснів Манніха, застосовуючи оцтовий ангідрид як ацилюючий реагент, відбувались з утворенням ацетильних похідних кумаринів. Варіювання умов проведення реакцій *O*-алкілювання, застосовуючи диметилсульфат або метиловий спирт з хлороводневою кислотою, призвело до отримання 7-метоксипохідних кумаринів з гідроксиметильною групою та метилові естери 7-гідроксипохідних кумаринів, відповідно. Додатково досліджені умови проведення реакції *C*-алкілювання з похідними індолу та виявлені синтетичні обмеження даного підходу.

Розроблено ефективний метод синтезу структурно різноманітної бібліотеки амінометилкумаринів при взаємодії оснів Манніха кумаринів з первинними алкіламінами при кип'ятінні в *ізо*-пропіловому спирті. Наступні дослідження синтетичних можливостей отриманих похідних продемонстрували, що отримані аміноалкілкумарини є зручними реагентами для проведення структурної модифікації. В результаті досліджень успішно були отримані похідні кумаринів, що містять у своїй структурі карбоксильну та аміногрупи, а також фрагменти амідну, гідразидну та гідроксамової кислоти.

Оптимізовано методики синтезу дигідрофурукумаринів та фурукумаринів як лінійної, так і ангулярної будови, використовуючи основи

Манніха в ряду кумаринів, *o*-гідроксиформілкумарини та *o*-гідроксиацетилкумарини. Виявилось, що для синтезу дигідрофурукумаринів лінійної та ангулярної будови ефективним підходом є конденсація відповідних оснів Манніха з піридинієвими солями α -галогенацетофенонів, використовуючи DBU в якості основи та при кип'ятінні в диметилформаміді при співвідношенні реагентів 1.1:1:1.2. Дана гетероциклізація супроводжувалась генерацією *o*-хінонметиду та завершувалась утворенням цільових кумаринів із дигідрофурановим циклом. Зручним методом отримання фурукумаринів лінійної та ангулярної будови виявилась циклізація *o*-гідроксиформілкумаринів та *o*-гідроксиацетилкумаринів з α -бромоацетофенонами або 4-хлорометилкумаринами, або 2-бромацетилбензофураном, яка відбувалась при нагріванні зі свіжопрожареним поташем при співвідношенні реагентів 1:1:1 в сухому диметилформаміді. Розроблені синтетичні методології побудови дигідрофуранового та фуранового циклів демонструють гнучкість синтетичного підходу та широкі синтетичні можливості для створення нових біологічно активних речовин.

Досліджено можливості використання оснів Манніха в реакціях з енамінокетонами в якості дієнофілів в реакції Дільса-Альдера, які супроводжувались генеруванням *o*-хінонметидів. Для визначення синтетичного потенціалу розробленої методології та розширення меж її застосування досліджено основи Манніха в рядку 4-метил(феніл)кумаринів, 3-гетарилкумаринів та 3-гетарилізофлавононів з енамінокетонами різної будови. В результаті проведених досліджень отримано серію структурно різноманітних метиленбісфлавоноїдів, що містять у своїй структурі декілька бензопіран-4-онових та бензопіран-2-онових фрагмента, поєнані між собою метиленовим лінкером та бензопіранокумарини.

Вивчено реакції рециклізації метиленбісфлавоноїдів при взаємодії з *N,N*- та *N,O*-бінуклеофільними реагентами – гідразин гідратом, *N*-метилгідрaziном, гідроксиламіном та гуанідином. Взаємодія

метиленбісфлавоноїдів з гідразин гідратом проходила в етиловому спирті при кип'ятінні та супроводжувалась виключно рециклізацією хромонового циклу з утворенням кумаринів з піразольним циклом, а при використанні *N*-метилгідразину рециклізація завершувалась утворенням виключного одного регіоізомеру – кумарину із *N*-метилпіразольним циклом. Взаємодія метиленбісфлавоноїдів з гідроксиламіном проходила в піридині та також супроводжувалась виключно рециклізацією хромонового циклу та завершувалась утворенням кумаринів із ізоксазольним циклом та 2-амінобензопіран-4-оновим циклом при використанні надлишку гідроксиламіну. Рециклізація метиленбісфлавоноїдів з гуанідином як 1,3-*N,N*-бінуклеофільним реагентом відбувалась з утворенням кумаринів з одним або двома амінопіримідиновими циклами в залежності відбудови вихідної речовини. В результаті проведених досліджень отримано ряд похідних кумаринів із піразольним, ізоксазольним, 2-амінобензопіран-4-оновим та 2-амінопіримідиновим циклами в 6-му та 8-му положеннях, з'єднаних метиленовим лінкером з кумариною системою, що демонструє варіативність розробленого синтетичного підходу до створення нових речовин широкого спектра дії. Додатково досліджено та доведено структуру отриманих метиленбісфлавоноїдів та продуктів їх рециклізації, використовуючи експерименти 2D ЯМР спектроскопії (NOE, COSY).

Здійснено оцінку параметрів абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення (ADME) у поєднанні з дослідженнями біологічної активності отриманих похідних. Досліджена антимікробна дія по відношенню до грам-негативних культур (*Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*) та грам-позитивних штамів бактерій (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*). Виявлено сполуки з помірною антимікробною дією, і хоча досліджувані сполуки поступались за дією референс-препарату – нітроксоліну, все ж вдалось знайти деякі закономірності. Водночас продемонстровано, що низький рівень антибактеріальної дії свідчить про відсутність токсичного

впливу досліджуваних сполук. Подальші дослідження фізико-хімічних характеристик, а також біологічних властивостей дозволить виявити нові перспективні сполуки з широким спектром застосування.

Ключові слова: оксигеновмісні гетероцикли, кумарини, фурокумарини, дигідрофуокумарини, хромони, бісфлавоноїди, циклізація, рециклізація, алкілювання, ацилювання, амінування, антибактеріальна активність.

Summary

Hlibov Ye.K. **Heterocyclization based on functionalized coumarins.** – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for scientific degree of Doctor of Philosophy in Chemistry (specialty 102 – Chemistry, 10 – Natural Sciences). – Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ministry of Education and Science of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2024.

The dissertation is dedicated to the synthesis of a series of Mannich bases derived from coumarins and the exploration of their structural modifications. The research demonstrates that *O*-acylation reactions of the investigated Mannich bases, utilizing acetic anhydride as the acylating reagent, resulted in the formation of acetyl derivatives of coumarins. Variation in the conditions of *O*-alkylation reactions, applying dimethyl sulfate or methyl alcohol with hydrochloric acid, led to the synthesis of 7-methoxy coumarin derivatives with a hydroxymethyl group and methyl esters of 7-hydroxy coumarin derivatives, respectively. Additionally, further investigation of the conditions for *C*-alkylation reactions with indole derivatives revealed synthetic limitations of this approach.

An efficient method for synthesizing a structurally diverse library of aminomethylcoumarins was developed through the interaction of Mannich bases of coumarins with primary alkylamines under reflux in *iso*-propan-2-ol. Subsequent studies of the synthetic potential of the obtained derivatives demonstrated that the resulting aminoalkylcoumarins are convenient reagents for structural modifications. As a result of the research, derivatives of coumarins containing carboxyl and amino groups, as well as fragments of amide, hydrazide, and hydroxamic acid, were successfully obtained.

Optimized methodologies for the synthesis of dihydrocoumarins and furanocoumarins of both linear and angular structure were developed using Mannich bases in the series of coumarins, *o*-hydroxyformylcoumarins, and *o*-hydroxyacetylcoumarins. It was found that the condensation of the respective Mannich bases with pyridine salts of α -halogenoacetophenones, using DBU as the base and refluxing in dimethylformamide at a reagent ratio of 1.1:1:1.2 for the synthesis of linear and angular dihydrocoumarins is an effective approach. This heterocyclization went along with the generation of *o*-quinone methide and resulted in the formation of the target coumarins with a dihydrofuran cycle. A convenient method for obtaining furanocoumarins of linear and angular structure was the cyclization of *o*-hydroxyformylcoumarins and *o*-hydroxyacetylcoumarins with α -bromoacetophenones or 4-chloromethylcoumarins, or 2-bromoacetylbenzofuran, which occurred under heating with freshly ignited potash at a reagent ratio of 1:1:1 in dry dimethylformamide. The developed synthetic methodologies for constructing dihydrofuran and furan cycles demonstrate the flexibility of the synthetic approach and broad synthetic possibilities for creating new biologically active compounds.

It was explored the potential of Mannich bases in reactions with enaminketones as dienophiles in the Diels-Alder reaction, accompanied by the generation of *o*-quinone methides. To determine the synthetic potential of the developed methodology and expand the scope of its application, Mannich bases in the series of 4-methyl(phenyl)coumarins, 3-hetarylcoumarins, and 3-hetarylisoflavones with enaminketones of various structures were investigated. As a result of the conducted studies, a series of structurally diverse methylenebisflavonoids containing several benzopyran-4-one and benzopyran-2-one fragments, connected by a methylene linker and benzopyranocoumarins, was obtained.

The reactions of recyclization of methylenebisflavonoids upon interaction with *N,N*- and *N,O*-binucleophilic reagents - hydrazine hydrate, *N*-

methylhydrazine, hydroxylamine, and guanidine were studied. The interaction of methylenebisflavonoids with hydrazine hydrate proceeded in ethyl alcohol upon boiling and was accompanied exclusively by the recyclization of the chromone cycle with the formation of coumarins with a pyrazole cycle. When *N*-methylhydrazine was used, the recyclization was completed with the formation of only one regioisomer - a coumarin with an *N*-methylpyrazole cycle. The interaction of methylenebisflavonoids with hydroxylamine occurred in pyridine and exclusively accompanied by the recyclization of the chromone cycle, resulting in the formation of coumarins with an isoxazole cycle and a 2-aminobenzopyran-4-one cycle with an excess of hydroxylamine. The recyclization of methylenebisflavonoids with guanidine as a 1,3-*N,N*-binucleophilic reagent occurred with the formation of coumarins with one or two aminopyrimidine cycles depending on the structure of the initial material. As a result, a series of derivatives of coumarins with pyrazole, isoxazole, 2-aminobenzopyran-4-one, and 2-aminopyrimidine cycles at positions 6 and 8, connected by a methylene linker with a coumarin scaffold, demonstrating the versatility of the developed synthetic approach for creating new compounds with a wide range of applications. Additionally, the structure of the obtained methylenebisflavonoids and the products of their recyclization were investigated and confirmed by 2D NMR spectroscopy experiments (NOE, COSY).

The assessment of absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) parameters, combined with studies of the biological activity of the obtained derivatives was carried out. The antimicrobial activity against gram-negative cultures (*Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*) and gram-positive bacterial strains (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) was investigated. Compounds with moderate antimicrobial activity were identified, despite the investigated compounds were inferior in activity to the reference drug Nitroxoline, yet some regularities were found. At the same time, it was demonstrated that the low level of antibacterial activity indicates the absence of a

toxic effect of the investigated compounds. Further research on physicochemical characteristics and biological properties will reveal new promising compounds with a wide range of applications.

Keywords: oxygen-containing heterocycles, coumarins, furocoumarins, dihydrofurocoumarins, chromones, bisflavonoids, cyclization, recyclization, alkylation, acylation, amination, antibacterial activity.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Статті в фахових періодичних виданнях за темою дисертації:

1. **Глібов Є.К.**; Москвіна В.С.; Хиля В.П. Основи Маніха в ряду кумаринів у реакціях ацилювання. *Укр. Хім. Журн.* **2018**, 84 (2), 93-101.
<https://ucj.org.ua/index.php/journal/issue/view/2/2>

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.

2. **Глібов Є.К.**; Москвіна В.С.; Шокол Т.В.; Хиля В.П. Синтез 2-ароїл-та (2-оксо-2H-4-хроменіл)-фууро[3,2-g]неофлавонів. *Допов. Нац. Акад. наук Укр.* **2019**, 11, 66-72. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2019.11.066>

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.

3. Shokol T.V.; Moskvina, V.S.; **Glebov E.K.**; Khilya V.P. Neoflavonoid Angelicin Derivatives. *Chem Nat Compd.* **2019**, 55, 716-718.
<https://doi.org/10.1007/s10600-019-02787-4>

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук.

4. Шокол Т.В.; Супрун А.В.; **Глібов Є.К.**; Москвіна В.С.; Хиля В.П. Модифікації 7-гідрокси-3-(бензотіазол-2-іл)кумарину. *Допов. Нац. Акад. наук Укр.* **2021**, 5, 90-98.

<https://dopovidi-nanu.org.ua/ojs/index.php/dp/article/view/2021-5-11>

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук.

5. Shokol T.V.; Moskvina, V.S.; **Hlibov Ye.K.**; Frasinuk M.S.; Khilya V.P. Synthesis of Furoneoflavones Modified by Coumarin and (Het)Aroyl

Substituents. *Chem Nat Compd.* **2021**, *57*, 33-37. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03275-4>

Особистий внесок здобувача: участь в проведенні експериментальних досліджень, участь у встановленні будови отриманих сполук, участь в написанні статті.

6. **Glibov E. K.**; Gorbulenko N.V.; Moskvina, V.S.; Suprun A.V.; Shablykina O.V.; Shokol T.V.; Khilya V.P. Synthesis and Recyclization of Methylenbisflavonoids Based on Heterocyclic Analogues of Umbelliferon and Formononetin. *Chem Nat Compd.* **2022**, *58*, 617-622. <https://doi.org/10.1007/s10600-022-03755-1>

Особистий внесок здобувача: участь в проведенні експериментальних досліджень, участь у встановленні будови отриманих сполук, участь в написанні статті.

7. **Hlibov E. K.**; Moskvina V.S.; Malets Ye.S.; Khilya V.P. Exploring Aminomethylcoumarins: Versatile Synthesis, Structural Diversity, and ADME Prediction. *Ukrainica Bioorganica Acta*, **2023**, *18* (2), 31-38. <https://bioorganica.com.ua/index.php/journal/article/view/74>

Особистий внесок здобувача: участь в проведенні експериментальних досліджень, участь у встановленні будови отриманих сполук, участь в написанні статті.

8. **Hlibov E. K.**; Gorbulenko N.V.; Moskvina, V.S.; Shablykina O.V.; Shokol T.V.; Kozytskyi A.V.; Khilya V.P. Modified Neoflavones Based on 7-Hydroxyneoflavone-6-enamino Ketone and 7-Hydroxy-3-hetarylbezopyran-2- and 4-ones Mannich Bases and Their Recyclizations. *Chem Nat Compd.* **2024**, *60* (2), 223-228. <https://doi.org/10.1007/s10600-024-04293-8>

Особистий внесок здобувача: участь в проведенні експериментальних досліджень, участь у встановленні будови отриманих сполук, участь в написанні статті.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. **Hlibov E. K.**; Moskvina, V.S.; Khilya V.P. 6-R-8-[Diethylamino)methyl]-7-hydroxy-4-phenyl-2*H*-chromene-2-one in *O*- and *N*-alkylation reactions. Scientific conference “Biologically active substances: fundamental and applied problems”. 23-28 травня 2011 р., Новий Світ (Крим, Україна), с. 80.
2. **Hlibov E. K.**; Moskvina, V.S.; Shokol T.V.; Shablykina O.V.; Khilya V.P. Coumarin Mannich bases as framework for the synthesis of substituted benzopyrans. XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2019 р., м. Луцьк, с. 171.
3. **Глібов Є.К.**; Корнет М.М.; Москвіна В.С.; Хиля В.П. Синтез нових похідних кумаринів з антибактеріальною дією. VII Всеукраїнська науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Об'єднані наукою: перспективи міждисциплінарних досліджень», 12-13 листопада 2020 р., м. Київ, с. 119-121.
4. **Hlibov E. K.**; Moskvina V. S.; Shokol T.V.; Khilya V.P. *o*-Hydroxyacetyl-(formyl)neoflavones as frameworks for the synthesis of furoneoflavones. 14th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, 2021, 7-8 october, Tashkent (Uzbekistan), p. 242.
5. **Hlibov E. K.**; Moskvina V.S.; Shokol T.V.; Shablykina O.V.; Khilya V.P. Coumarin Mannich bases in reactions of *O*- and *N*-alkylation and [4+2] cycloaddition. Всеукраїнська конференція наукових дослідників, 19-25 вересня 2021 р., м. Львів, с. 118.
6. **Hlibov E. K.**; Moskvina V. S.; Shokol T.V.; Khilya V.P. Синтез похідних псоралену і ангеліцину в ряду неофлавоноїдів. V всеукраїнська наукова конференція «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи», 15 квітня 2021, м. Житомир, с. 253-254.
7. **Hlibov E. K.**; Moskvina V. S.; Shokol T.V.; Khilya V.P. Substituted chromen-2-ones: synthesis and interaction with *N,N*- and *N,O*-nucleophilic

reagents. XXII International Conference for Students, PhD Students and Young Scientists «Modern Chemistry Problems», 19-21 травня 2021, Київ, С. 99.

8. **Нlibov E. K.**; Moskvina V. S.; Shokol T.V.; Khilya V.P. Гетероциклізації основ Манніха в ряду кумаринів. XXIV International Conference for Students, PhD Students and Young Scientists «Modern Chemistry Problems» , 17-19 травня 2023, Київ, С. 85.

Зміст

Анотація	2
Список публікацій здобувача за темою дисертації	10
Зміст	14
Перелік умовних скорочень та позначень	16
Вступ	18
Розділ 1. Застосування оснів Манніха в реакціях циклоконденсації (літературний огляд)	23
1.1. Застосування оснів Манніха в синтезі (дигідро)фуранових похідних	24
1.2. Застосування оснів Манніха в синтезі (дигідро)піранових похідних	27
1.3. Застосування оснів Манніха в синтезі оксазинових похідних	41
Розділ 2. Застосування оснів Манніха в ряду кумаринів в реакціях <i>O</i> - ацилювання, <i>C</i> - та <i>O</i> -алкілювання та амінування. Оцінка біологічної дії та фізико-хімічних параметрів	49
2.1. Синтез вихідних 7-гідроксикумаринів та їх оснів Манніха	50
2.2. Застосування оснів Манніха в ряду кумаринів в реакціях <i>O</i> -ацилювання, <i>C</i> - та <i>O</i> -алкілювання. Дослідження антибактеріальної дії для отриманих сполук	53
2.3. Застосування оснів Манніха в ряду кумаринів в реакціях амінування. Оцінка фізико-хімічних параметрів	61
Розділ 3. Застосування оснів Манніха в ряду кумаринів в реакціях циклоконденсації	70
3.1. Синтез (дигідро)фурукумаринів лінійної та ангулярної будови	70
3.2. Синтез (дигідро)піранових похідних кумаринів	76
Висновки	93

Список використаних джерел	95
Додатки	104
Додаток 1. Список публікацій здобувача за темою дисертації	104
Додаток 2. Експериментальна частина	108
Додаток 3. Результати розрахунків фізико-хімічних характеристик, що проводились за допомогою веб-інструменту SwissADME	167

Перелік умовних скорочень та позначень

ADME – абсорбція (absorption), розподіл (distribution), метаболізм (metabolism), виведення (excretion)

AcOH – оцтова кислота

Ac₂O – оцтовий ангідрид

AcO- – ацетил

Alk- – алкіл

BnNH₂ – бензиламін

COSY – гомоядерна кореляційна спектроскопія (2D ЯМР-експеримент)

DBU – діазобіциклоундецен

DMF – диметилформамід

Et- – етил

EtOH – етиловий спирт

KOAc – ацетат калію

HMBC – Гетероядерна багатозв'язкова кореляційна ЯМР спектроскопія

HSQC – Гетероядерна одноквантова кореляційна спектроскопія

i-PrOH – ізопропіловий спирт

logP – коефіцієнт ліпофільності

LCMS – Рідинна хроматографія — мас-спектрометрія

Me- – метил

MeOH – метиловий спирт

MTBE – метилтретбутиловий етер

NOESY – ядерна спектроскопія з ефектом Оверхаузера

Ph- – феніл

Pr – пропіл

Pu – піридин

TBAF – тетрабутиламонійфторид

THF – тетрагідрофуран

TEA – триетиламін

TFA-*d* – дейтерована трифлуорооцтова кислота

TMSCHN₂ – триметилсілідіазометан

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ДМФ – диметилформамід

КССВ – константа спін-спінової взаємодії

МБК – мінімальна бактеріцидна концентрація

МПК – мінімальна пригнічувальна концентрація

ТМС – тетраметилсілан

ТШХ – тонкошарова хроматографія

УФ – ультрафіолетове опромінення

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

Вступ

Актуальність теми. Синтетичні трансформації біоактивних рослинних метаболітів – один із актуальних напрямків сучасної органічної хімії, пов'язаних із синтезом нових біологічно активних сполук та сполук нових структурних типів, перспективних для медичної хімії. Похідні кумаринів (бензопіран-2-онів) широко розповсюджені в рослинному світі, а за рахунок наявності гідроксильних, метоксильних, ацетильних груп всебічно застосовуються у якості вихідних сполук для проведення структурної модифікації. Варто зазначити, що введення оснóвної амінофункції до кумаринового циклу приводить до появи нових видів біологічної активності або посилення біологічної дії. Також такі похідні знайшли використання в сільському господарстві в якості регуляторів росту рослин, інсектицидів та ін. Враховуючи різноманітну біологічну активність кумаринів та похідних, що містять оснóвну аміногрупу, розробка ефективних методів синтезу та проведення цільової функціоналізації, а також дослідження фізико-хімічних характеристик отриманих сполук є актуальною та практично корисною задачею. Поряд з тим, дослідження біологічної дії отриманих сполук дозволить виокремити ряд похідних для подальшого використання в медичній хімії, агрохімії та інших галузях.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках бюджетних тем «Перспективні молекулярні інструменти на основі природних та синтетичних (карбо)гетероциклів для вирішення проблем хімії, медицини, промисловості» (0119U100340, 2019-2021 рр.) та «Природні біомолекули та їх аналоги – основа створення молекулярних ансамблів для

вирішення проблем хімії, медицини та агрохімії» (0122U001962, 2022-2024 рр.).

Мета і задачі роботи. Метою роботи є розробка методів синтезу функціоналізованих похідних кумаринів та дослідження можливостей їх використання в якості вихідних реагентів для проведення ціленаправленої структурної модифікації.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішення наступних завдань:

- Синтез вихідних функціоналізованих похідних кумаринів, зокрема їх оснóв Манніха;
- Дослідження меж синтетичного використання оснóв Манніха в ряду кумаринів в реакціях О-ацилювання, С- та О-алкілювання; встановлення умов, закономірностей та обмежень перебігу реакцій,
- Розробка методики амінування оснóв Манніха в ряду кумаринів та дослідження можливостей структурної модифікації отриманих продуктів;
- Розробка методології синтезу (дигідро)фурукумаринів лінійної і ангулярної будови та метиленбісфлавоноїдів;
- Встановлення закономірностей перебігу реакцій рециклізацій метиленбісфлавоноїдів під дією *N,N*- і *N,O*-бінуклеофільних реагентів;
- Дослідження структурних особливостей, фізико-хімічних параметрів та антибактеріальної дії отриманих сполук;

Об'єкт дослідження. Основи Манніха в ряду кумаринів та їх функціоналізовані похідні.

Предмет дослідження. Методи синтезу функціоналізованих похідних кумаринів, їх біологічна дія.

Методи дослідження. Органічний синтез, спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , двомірна спектроскопія ЯМР, мас-спектрометрія, тонкошарова та колонкова хроматографія, біологічні дослідження

Наукова новизна одержаних результатів. Реалізовано синтез нових похідних кумаринів із ацетильними, гідроксильними, гідроксиметильними та метоксильними групами, амінометилкумаринів, (дигідро)фурукумаринів, метиленбісфлавоноїдів; визначено закономірності та обмеження розроблених синтетичних методологій. Продемонстрована регіоселективність при взаємодії метиленбісфлавоноїдів з *N,N*- і *N,O*-бінуклеофільними реагентами, в результаті чого отримані похідні кумаринів з унікальними структурними фрагментами – піразольним, ізоксазольним, 2-амінобензопіран-4-оновим та 2-амінопіримідиновим циклами в 6-му або 8-му положеннях, з'єднаних метиленовим лінкером з кумариною системою та доведена структура отриманих сполук. Досліджено фізико-хімічні параметри (ліпофільність, кислотність/основність та ін.) в ряду амінометилкумаринів та антибактеріальна дія ацетильних похідних кумаринів, що дозволило виявити певні закономірності та виокремити активні речовини з низьким рівнем токсичного впливу.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведених досліджень розроблено шляхи структурної модифікації осн^{ов} Манніха в ряду кумаринів, та досліджені їх реакції *O*-ацилювання, *C*- та *O*-алкілювання, амінування, що дозволило ввести до структури кумаринів фармакофорні фрагменти – ацетильні, гідроксильні, гідроксиметильні та метоксильні, карбоксильну та аміногрупи, а також фрагменти амідів, гідразидів та гідроксамової кислоти.

Розроблено методології синтезу дигідрофурукумаринів та фурукумаринів як лінійної, так і ангулярної будови, та метиленбісфлавоноїдів (до складу яких входять фрагменти кумарину та/або хромону).

Слід зазначити, що хромонова система в молекулах отриманих метиленбісфлавоноїдів під впливом *N,N*- і *N,O*-бінуклеофілів рециклізується в похідні піразолу, ізоксазолу, 2-амінохромону та 2-амінопіримідину з'єднаних метиленовим лінкером з кумариною системою по 6-му або 8-му положеннях.

Дослідження біологічної активності ацилкумаринів на «грам+» і «грам-» мікроорганізмах дозволило виявити речовини із низькою токсичністю та помірною антибактеріальною дією.

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано 8 статей у фахових журналах (з них 4 – у рейтингових міжнародних виданнях та 4 – у фахових виданнях України) та 8 тез доповідей на наукових конференціях.

Апробація матеріалів дисертації. Результати роботи були представлені й обговорені на 8 українських та міжнародних конференціях.

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних даних та встановлення структури отриманих сполук проводились здобувачем особисто. Формування завдання дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення результатів виконано спільно з науковим керівником д.х.н., проф., чл.-кор. НАН України Хилею В.П. та к.х.н., ст. досл. Москвіною В.С. Написання статей проведено спільно з к.х.н., ст. досл. Москвіною В.С. та к.х.н., ст.наук.сп. Шокол Т.В. На окремих етапах роботи встановлення будови отриманих сполук було проведено разом із Козицьким А.В.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 3 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (71 найменування), а також додатків (66 сторінок). Робота містить 63 схеми, 9 рисунки та 2 таблиці.

Перший розділ (літературний огляд) присвячено узагальненню літературних даних щодо застосування оснів Манніха в реакціях циклоконденсації.

У другому розділі представлено обговорення результатів дисертаційного дослідження, присвячених застосування оснів Манніха в ряду кумаринів в реакціях *O*-ацилювання, *C*- та *O*-алкілювання та амінування та узагальнені результати щодо біологічної дії та фізико-хімічних параметрів отриманих похідних.

У третьому розділі представлено обговорення результатів щодо застосування оснів Манніха в ряду кумаринів в реакціях циклоконденсації.

Додатки містять список публікацій здобувача за темою дисертації, експериментальну частину та таблицю, що узагальнює результати розрахунків фізико-хімічних характеристик, які проводились за допомогою веб-інструменту SwissADME.

Розділ 1.

Застосування оснóв Манніха в реакціях циклоконденсації (Літературний огляд)

Оснóви Манніха є продуктами класичної реакції Манніха – трикомпонентної конденсації між структурно різноманітними субстратами, що містять принаймні один активний атом гідрогену, альдегідний компонент та амінний реагент. Оскільки оснóви Манніха можна розглядати як похідні субстрату, що можуть бути отримані при заміщенні аміноалкільним фрагментом, реакції Манніха також відомі як реакції аміноалкілування.

Оснóви Манніха знайшли численні практичні застосування в обробці природних матеріалів – текстилю, папіру, шкіри, у виробництві синтетичних полімерів, як добавки, що використовуються в нафтовій промисловості, як аналітичні реагенти, барвники та ін. Тим не менш, найважливіша сфера застосування реакції Манніха – в області синтетичної органічної хімії та медичної хімії, і це твердження підтверджується значною кількістю робіт, що публікуються на цю тему щороку. По-перше, оснóви Манніха володіють різноманітною біологічною дією. По-друге, амінометилування активних компонентів відомих лікарських засобів може бути використане для покращення їх доставки в організм людини. Введення амінометильного фрагменту може підвищити гідрофільні властивості лікарських засобів за рахунок введення в їх структуру полярної функції. За рахунок кватернізації атома Нітрогена в амінометильних похідних та перетворення їх на сіль амонію додатково може бути підвищена розчинність лікарського препарату у воді. Також значна кількість публікацій присвячена дослідженням взаємозв'язку структура-активність (SAR) за участю оснóв Манніха. Враховуючи величезний потенціал оснóв Манніха в медичній хімії, літературний огляд дисертаційного дослідження присвячено узагальненню

хімічних перетворень основ Манніха, в якому висвітлено ефективні синтетичні стратегії функціоналізації таких сполук, а інформація впорядкована відповідно до типу гетероциклічних систем, які утворюються в процесі реакцій.

1.1. Застосування основ Манніха в синтезі (дигідро)фуранових похідних.

З літературних джерел відомо, що основи Манніха знайшли використання в якості вихідних субстратів для отримання дигідробензофуранових та фуранових похідних. Хоча варто зазначити, що на сьогодні відомо про досить незначну кількість прикладів таких реакцій. Один з таких підходів полягає у взаємодії основи Манніха з діазометаном у дихлорометані. Так, в 1969 році при обробці тіоколхіцину (**1.1**) діазометаном була отримана сполука **1.2** з дигідрофурановим циклом [1] (схема 1.1).

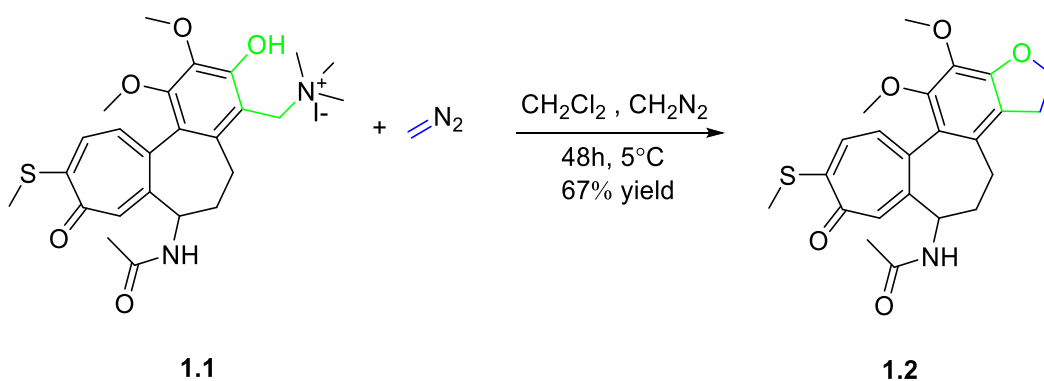


Схема 1.1.

Також розроблено загальний метод отримання дигідробензофуранів, виходячи з основ Манніха **1.3**, які в свою чергу можуть бути використані в якості вихідних реагентів для отримання *o*-хінонметидних інтермедіатів **1.4** [2] – дієнів в реакції Дільса-Альдера. Так, при обробці піридинієвих солей галогенацетофенонів **1.5** основою – діазобіциклоундеценом (DBU) – утворюється ілід **1.6**, взаємодія якого з основою Манніха **1.3** завершується

утворенням дигідробензофурану **1.7** з ацетоарильним змісником у α -положенні [2] (схема 1.2).

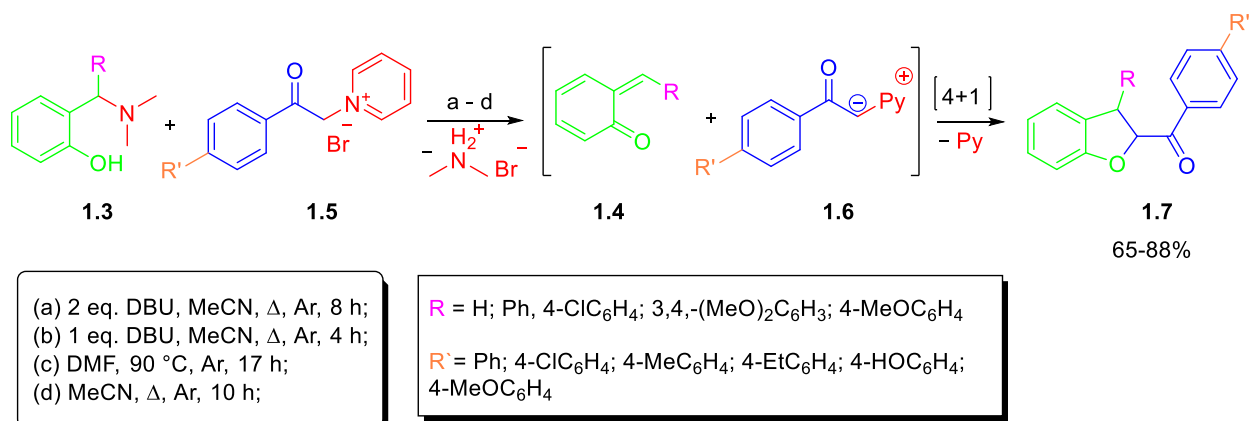


Схема 1.2.

*Варіативність умов перебігу реакції залежить від замісників R та R' у сполуках **1.3** та **1.5**

Альтернативним шляхом для отримання дигідробензофуранів виявилась заміна піридинієвих солей на іліди сірки. Так, розроблено простий та водночас загальний метод отримання 2,3-дигідробензофуранів **1.10** з арильним замісником у положенні C3 (схема 1.3), використовуючи бензоїлсульфонієві солі **1.8**. Ця реакція також включає утворення проміжного *o*-хінонметиду (*o*-QM) **1.4** та проходить із подальшим [4+1] циклоприєднанням до сульфурілідів **1.9**. Авторам вдалось отримати цільові продукти **1.10** з досить високими виходами (55-95%) та високою діастереоселективністю ($dr > 20:1$). Простота проведення синтезу без будь-якого каталізатора та доступність вихідних реагентів дозволила використовувати цей підхід для отримання різноманітних 2,3-дигідробензофуранів [6].

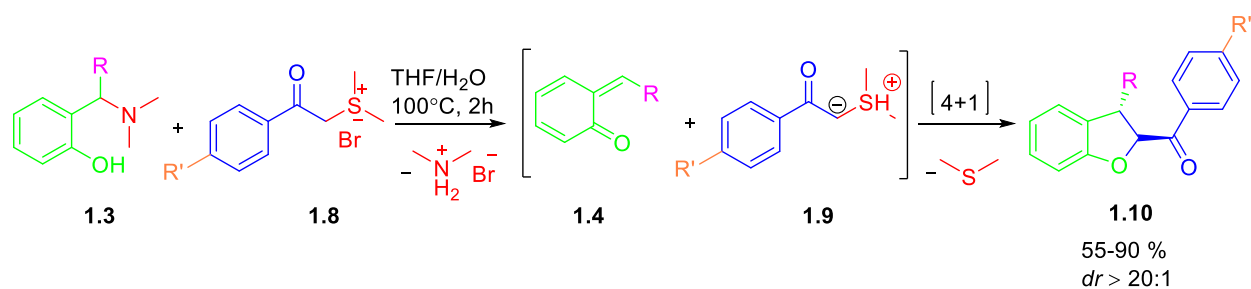


Схема 1.3.

Використання зазначених синтетичних підходів дозволили отримати бензофуранові похідні, які вже знайшли застосування і мають потенціал використання у різних областях, таких як флуоресцентні барвники, зонди та фоточутливі речовини, органічні світловипромінювальні діоди, матеріали для поглинання фотонів у двофотонних процесах, матеріали для вищих нелінійних оптичних ефектів та створення супрамолекулярних структур [7-11].

В 2006 році Laurent El Kaïm з колегами було досліджено трьох-компонентну реакцію отримання α -аміноарилфуранів **1.13**. В своєму дослідженні автори перевірили реакційну здатність *o*-хінонметиду (*o*-QM) **1.4** з алкілізоціонатами **1.11**. Виявилось, що внаслідок тривалого нагрівання реакційної суміші в толуені з диброметаном та з каталітичною кількістю LiClO_4 (mol 10%) утворюються α -аміноарилфурани **1.13** з виходами 25-55% [12, 11] (схема 1.4).

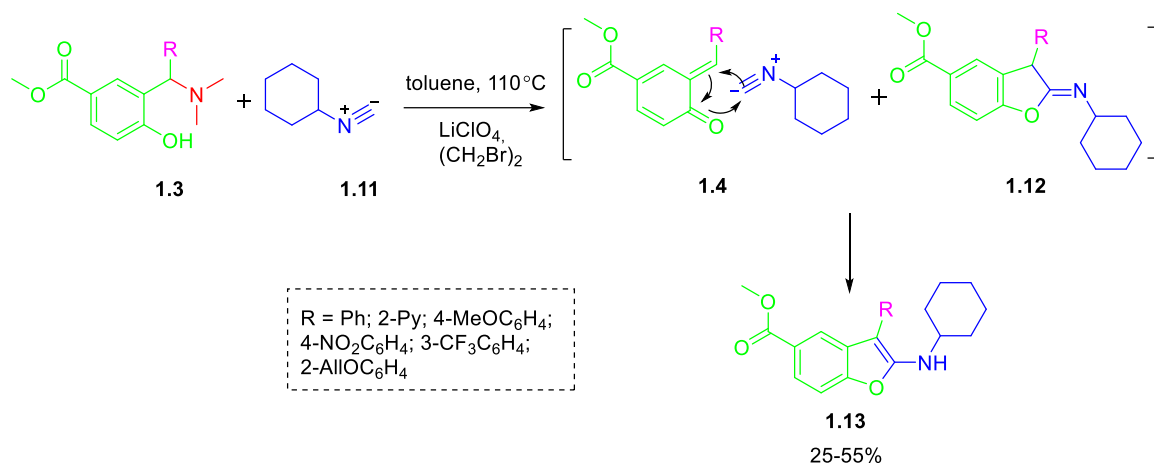


Схема 1.4.

Пізніше іншими науковцями було оптимізовано процедуру даної реакції і запропоновано одноколбовий підхід до синтезу α -аміноарилфуранив **1.15**. Запропонований підхід виявився універсальним і продемонстрував свою ефективність у синтезі нових гетероциклічних сполук з доступних фенолу, альдегідів **1.16** та ізоціанідів **1.17** [13]. Авторам вдалось провести реакцію в атмосфері аргону за температури 180°C без розчинника та без використання допоміжних компонентів і каталізаторів, а цільові продукти були отримані з виходами 83-95% (схема 1.5).

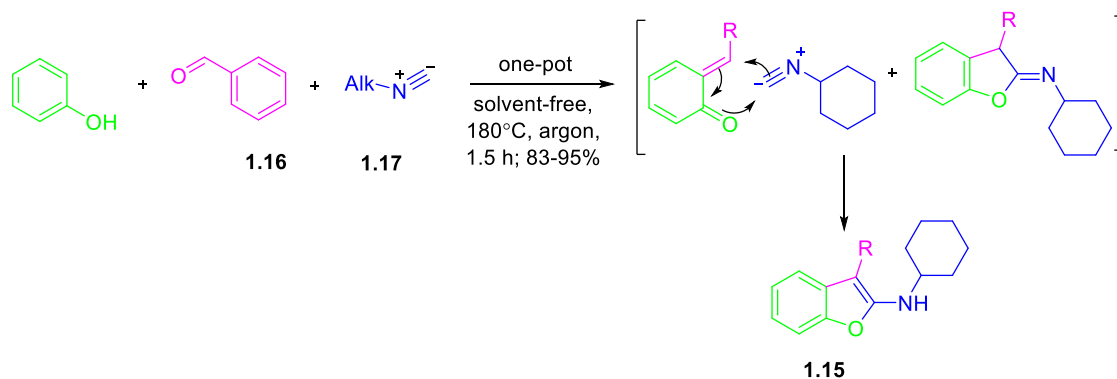


Схема 1.5.

1.2. Застосування основ Манніха в синтезі (дигідро)піранових похідних

Більш дослідженням перетворенням основ Манніха виявилась взаємодія похідних *o*-хінонметиду **1.4** з активованими алкенами, яка супроводжувалась реакцією 4+2 циклоприєднання за Дільсом-Альдера та завершувалась утворенням нового оксигеновмісного 6-ти ланкового циклу. Перші згадки в літературі зустрічаються наприкінці 1960-х років [14]. Так, при дослідженні основ Манніха **1.16** з 1-феніл-2-(трифеніл- λ^5 -фосфаніліден)етан-1-оном (**1.17**) в реакції Віттіга були отримані продукти внутрішньомолекулярної циклізації – сполуки **1.18** (схема 1.6).

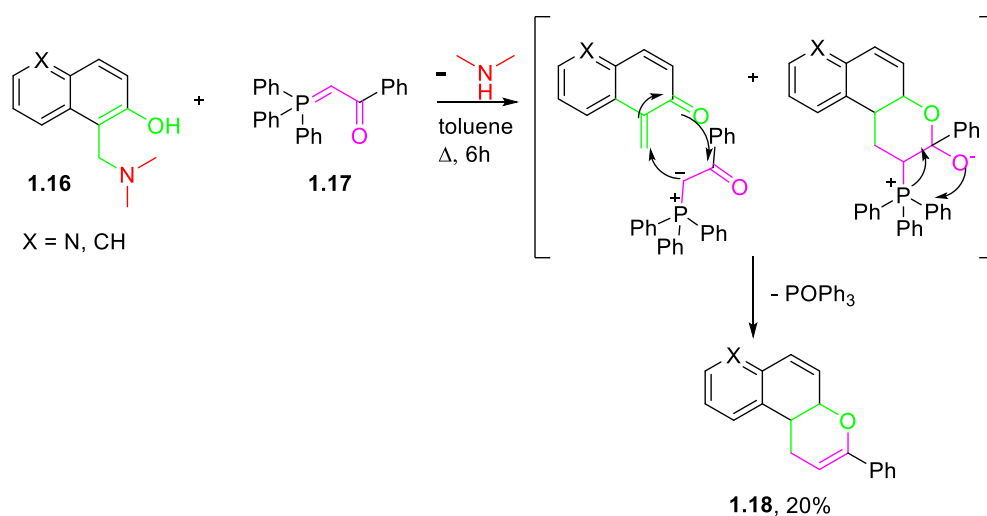


Схема 1.6.

Дослідження взаємодії основ Манніха **1.19** з 2-алкілізопропіліденмалонатом (**1.20**), що містить активну метиленову ланку, дозволило отримати сполуки типу **1.22**, які містять замісники в 3-му положенні дигідрокумаринової системи. Так, в результаті алкілювання основи Манніха **1.19** активної метиленової ланки, відбулось зняття ізопропіліденового захисту та декарбоксілювання проміжного інтермедіату **1.21**, що завершувалось циклізацією у лактон **1.22** (схема 1.7) [14].

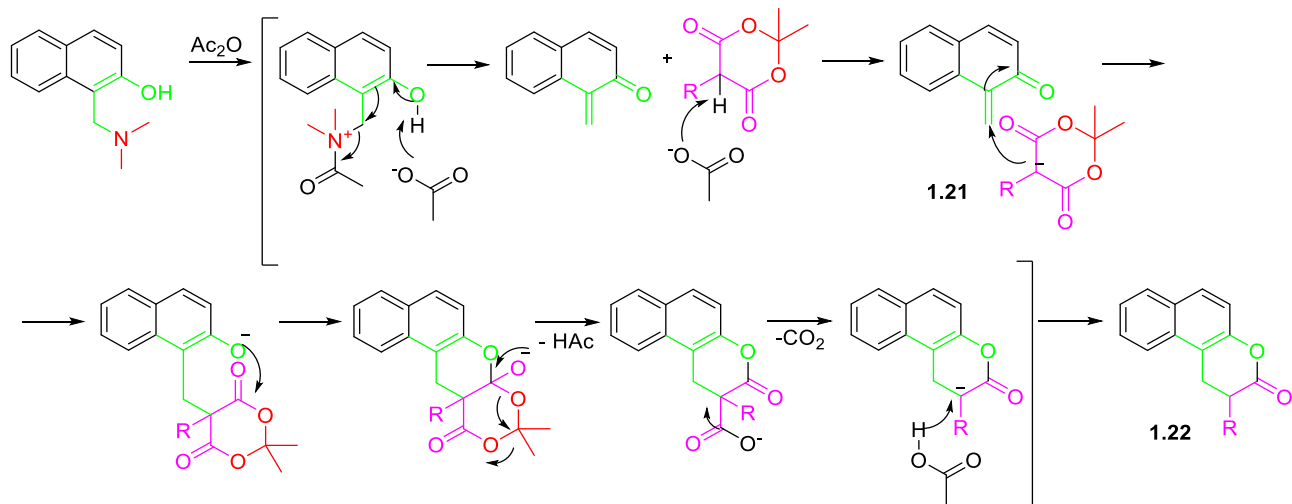
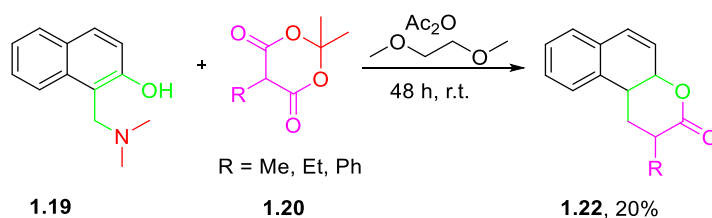


Схема 1.7.

Альтернативним шляхом отримання похідних із дигідропірановим циклом виявилась взаємодія основ Манніха **1.23** з малондинітрилом, що досліджено в роботі [16]. Авторами роботи було встановлено, що варіювання умов проведення реакції – органічних та неорганічних основ – дозволило отримати різні продукти реакції – **1.24**, **1.25** та **1.26**. Також на кінцевий результат реакції мали вплив розчинники та співвідношення реагентів (схема 1.8).

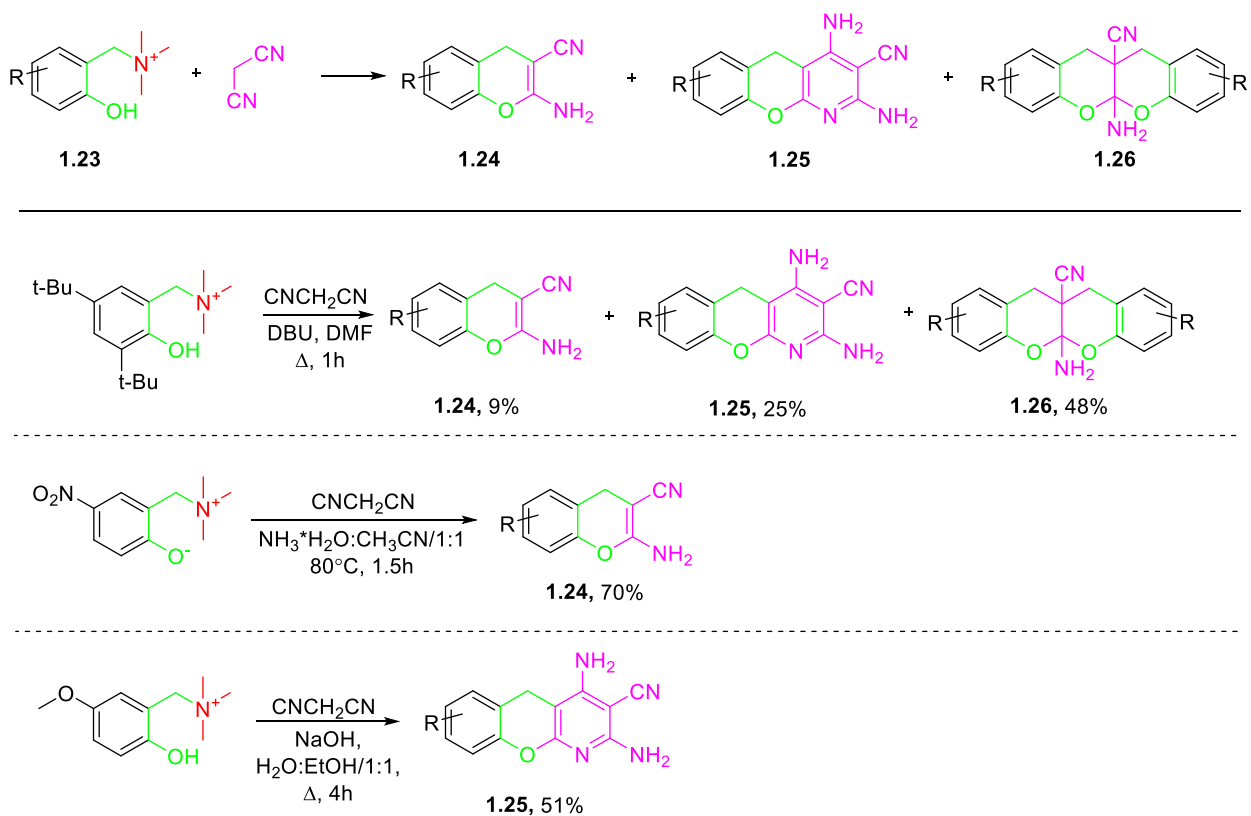


Схема 1.8.

При взаємодії основи Манніха **1.19** з похідними акрилонітрилу утворюються похідні 2-алкіламінопірану із нітрильною групою в 3-му положенні **1.27** [17]. Запропонований авторами механізм перебігу реакції не відрізняється від раніше описаних моделей в літературі. Але слід зауважити, що в даній роботі досліджено вплив співвідношення реагентів на перебіг реакції. Так, при надлишку основи Манніха автори спостерігали утворення біспродукту **1.28** як основного продукту реакції, вихід якого складав 48-54% (схема 1.9). Схожу поведінку проявляли і етери акрилової кислоти, а результати даної реакції наведені на схемі 1.10.

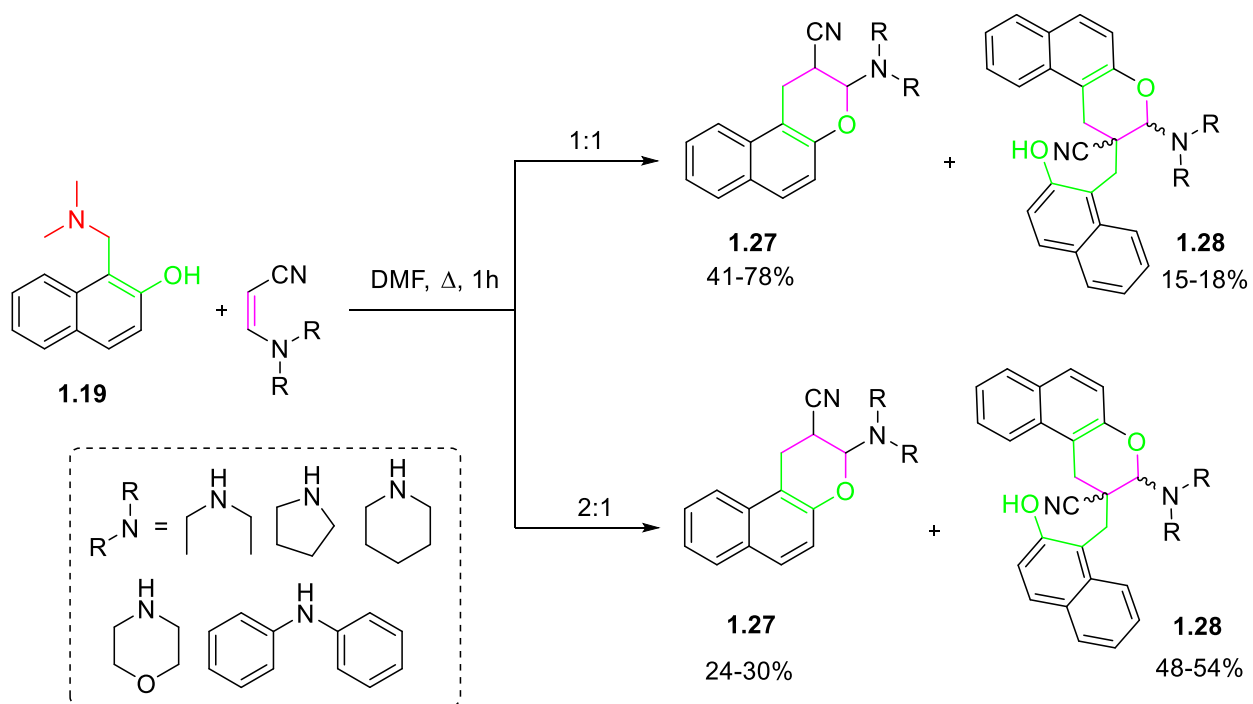


Схема 1.9.

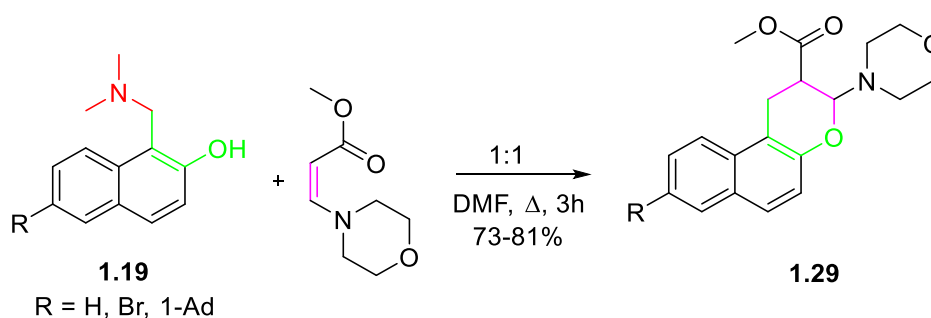


Схема 1.10.

Слід зазначити, що в даному перетворенні в залежності від умов проведення реакції утворювались різні продукти. Так, при використанні диметилформаміду як основного розчинника – утворювались продукти типу **1.29**, а проведення реакції в кислому середовищі із використанням оцтового ангідриду супроводжувалось ацилюванням з утворенням продукту **1.30** (схема 1.11).

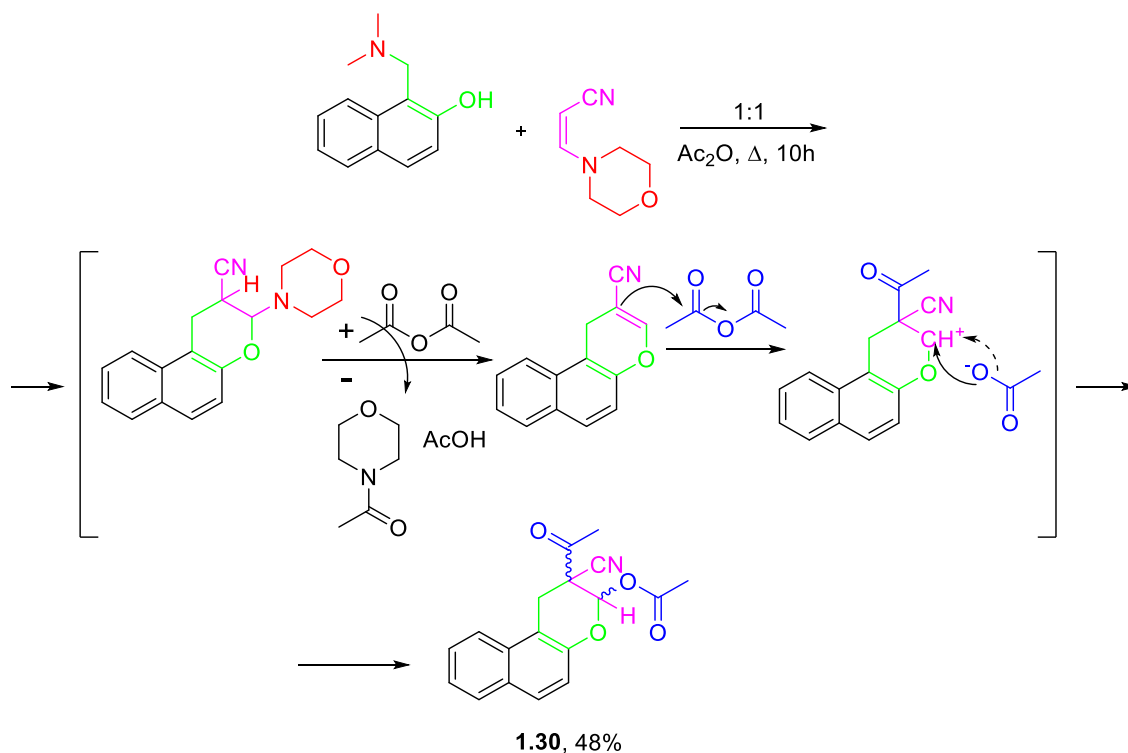


Схема 1.11.

Взаємодія основи Манніха **1.19** з 3-аміно-3-фенілоакрилонітрилом (**1.31**) супроводжується елімінуванням метиламіну з основи Манніха (**1.19**), з наступною димеризацією акрилонітрильної компоненти (**1.32**) на елімінованому метиліміні (**1.33**) та завершується циклізацією утвореного інтермедіату **1.34** в симетричний 1,4-дигідропіридин **1.35** (схема 1.12). Імовірно, такий механізм перетворення обумовлений спряженням акрилонітрилу з ароматичною системою, що впливає на стабільність і стійкість карбокатиону, а також на енергію подвійного зв'язку акрилонітрильного фрагменту.

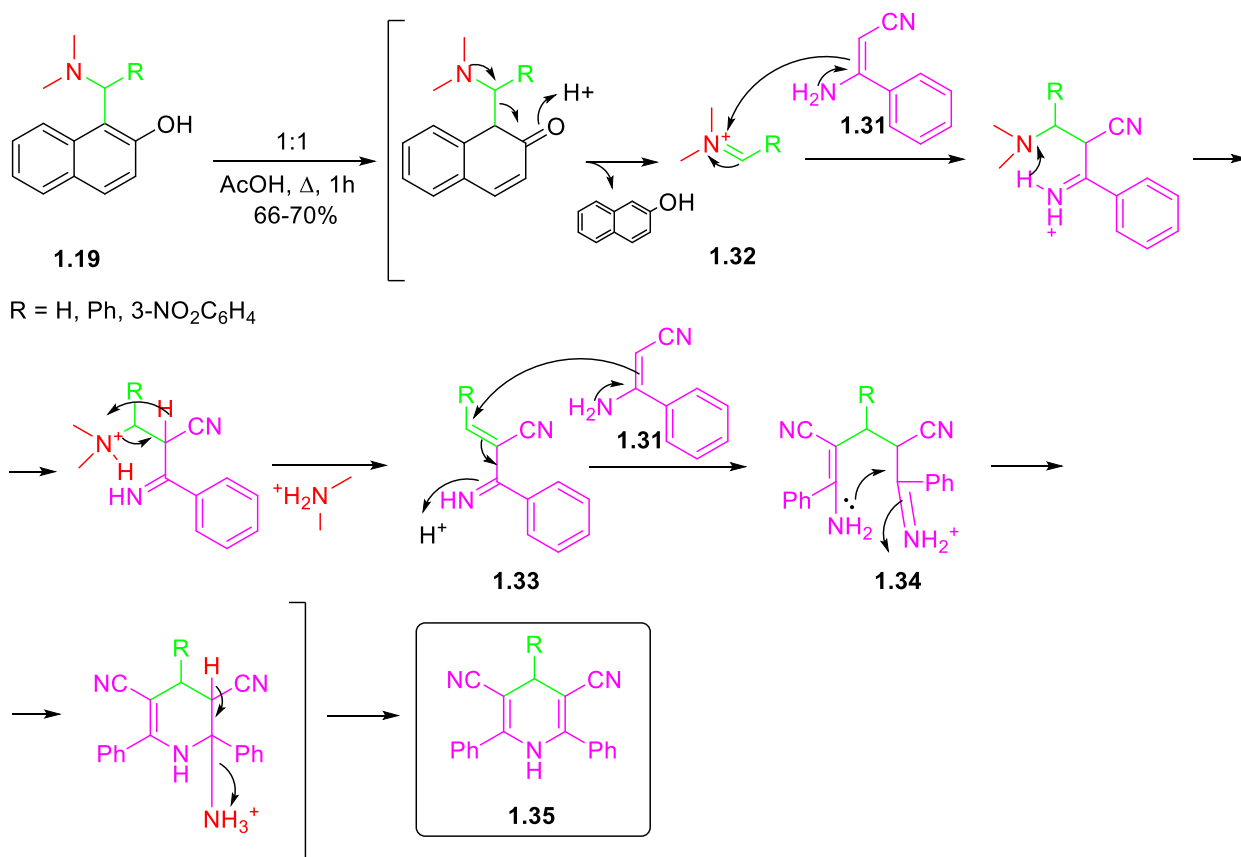


Схема 1.12.

Схожу поведінку спряжених енамінів з основами Манніха описує наукова група на чолі з V.J. Galletta [17]. У своїй роботі, присвяченій пошуку ліків від раку щитовидної залози, вчені успішно використовували в якості дієна 2-алкіламінохромон **1.36**. При проведенні реакції в оцтовому ангідриді проміжний *o*-хінонметид утворювався *in situ* з основи Манніха **1.37** та атакував 3-тє положення 2-алкіламінохромону (**1.36**) з утворенням продукту **1.38** (схема 1.13).

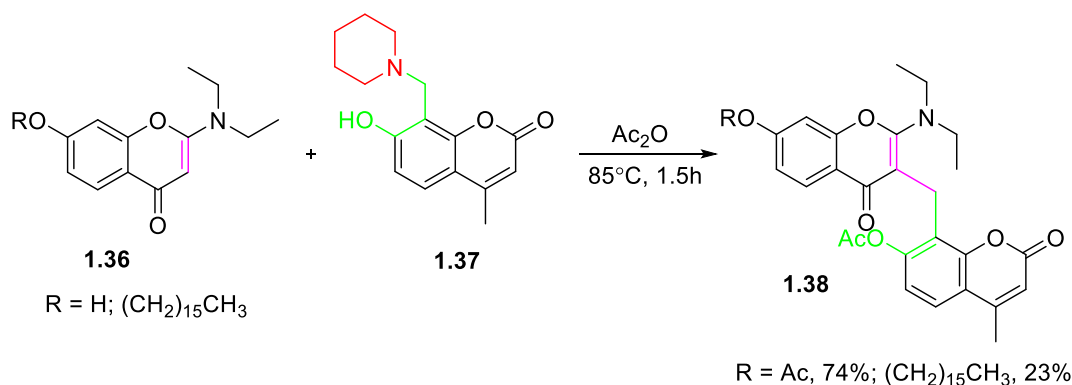


Схема 1.13.

Слід зауважити, що при застосуванні основи Манніха **1.39** в даній реакції, відбувалось не тільки приєднання *o*-хінонметиду до хромона **1.36**, а і циклоконденсація, що завершувалось утворенням продуктів типу **1.40** (схема 1.14).

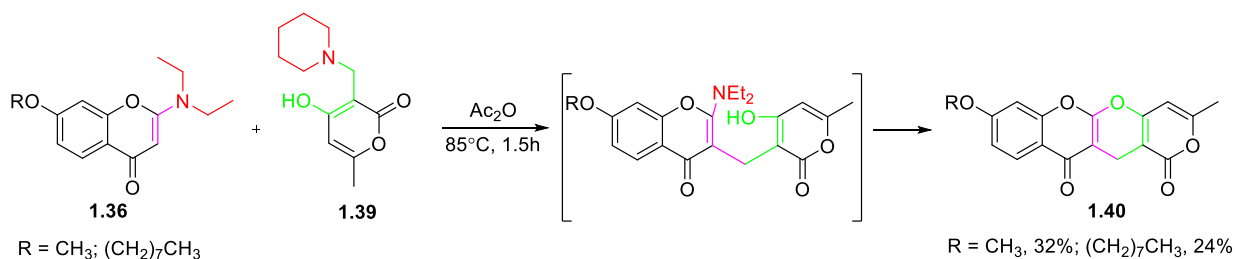


Схема 1.14.

Досліджена взаємодія основ Манніха типу **1.19** з енамінокетонами **1.41**, яка завершувалась утворенням продуктів **1.42**, вихід яких переважно залежав від умов проведення реакції (схема 1.15) [19]. Також в роботі продемонстровано, що застосування кватернізованої основи Манніха **1.43** в даній реакції супроводжувалось отриманням цільових продуктів **1.44** в більш м'яких умовах та без утворення побічних продуктів (схема 1.15).

Доповнили дослідження наші співвітчизники в 2019 р., використовуючи в даному перетворенні єнамінкетони **1.45** та **1.46**, що дозволило встановити вибірковість реакції Дільса-Альдера [20]. Так, взаємодія єнамінкетонів **1.45** з *o*-хінонметидом **1.4** завершувалась утворенням 4*H*-хромена **1.47**. Однак при застосуванні єнамінокетона **1.46** з гідроксильною групою в *орто*-положенні циклізація завершувалась утворенням хромену **1.48** із замісником у 3-му положенні (схема 1.16).

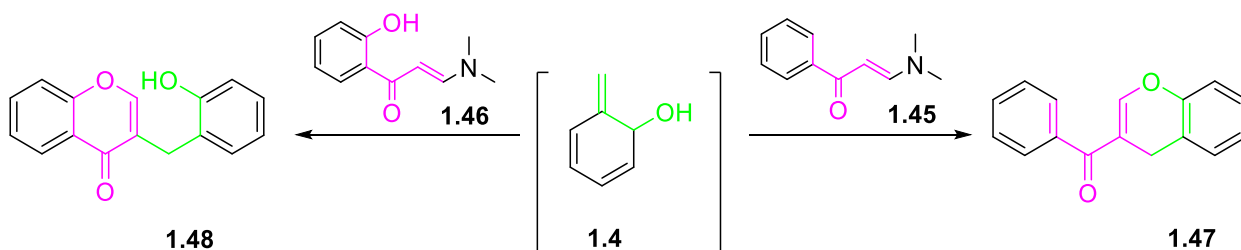


Схема 1.16.

Досліджуючи вплив розчинника на перебіг цих перетворень вченими було встановлено схожі закономірності, як і в попередній роботі [19]. На схемі 1.17 наведені розчинники, які були успішно використані для проведення взаємодії основи Манніха **1.3** з єнамінокетоном **1.46**, яка завершувалась утворенням як цільового хромену **1.48**, так і незаміщеного хромену **1.49**.

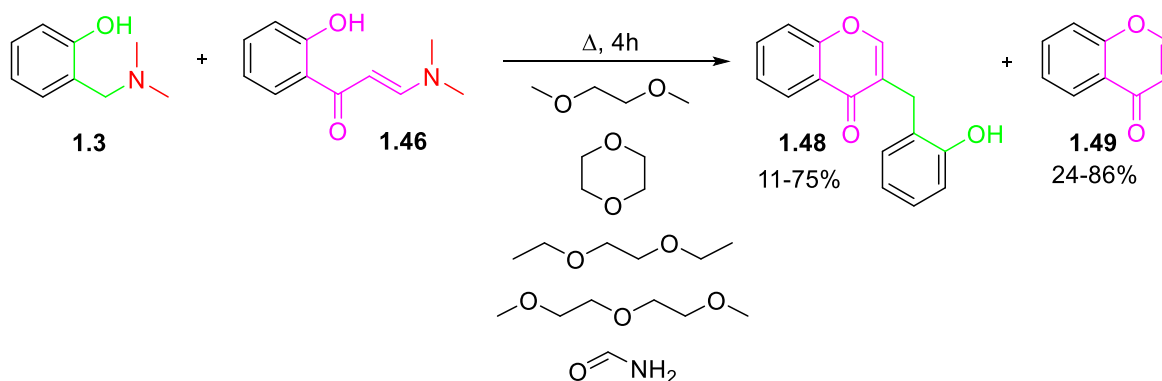


Схема 1.17.

Використання основи Манніха **1.19** в конденсації з альдегідом **1.50** привело до отримання відповідних 3-формілхромонів **1.51**; універсальність та простота проведення процедури синтезу дозволило отримати цільові продукти з виходами до 85% (схема 1.18) [21].

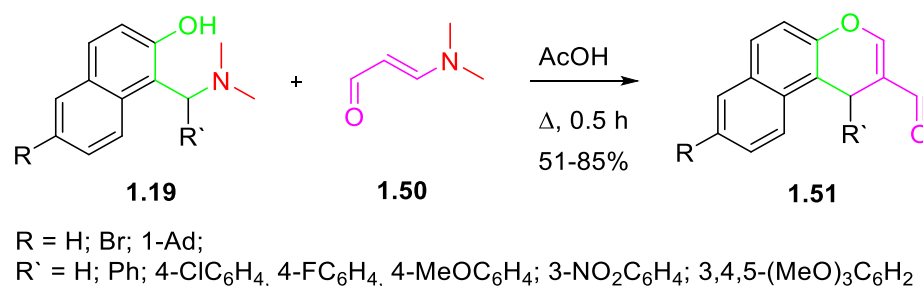


Схема 1.18.

Також досліджено трансформацію дигідробензофуранових похідних **1.7**, які були отримані з основ Манніха (схема 1.2) [2]. Так, обробка похідних **1.7** цинком в оцтовій кислоті при кип'ятінні завершувалась утворенням 4Н-хроменів **1.52** та хроманів **1.53** (схема 1.19). Цікаво, що співвідношення продуктів реакції залежало від часу перебігу реакції. Варіюючи час проведення реакції вдалось в певних межах контролювати співвідношення продуктів **1.52** та **1.53**, але досягнути селективного утворення хоча б одного із продуктів так і не вдалось. Також в роботі додатково продемонстровано, що отримані продукти виявились ефективними інгібіторами α -глюкозидази.

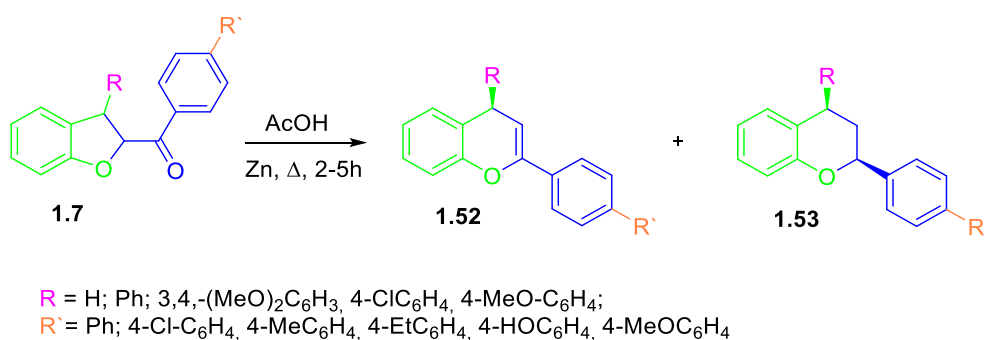


Схема 1.19.

Серія робіт присвячена дослідженням поведінки основ Манніха (**1.3**) з різними дієнами (**1.54**, **1.55**, **1.56**, **1.57**, **1.58**), результати яких узагальнено на схемі 1.20 [22, 23, 24, 25]. В результаті проведених досліджень була продемонстрована можливість отримання циклічних ацеталів (**1.59**), кеталів (**1.60**) та напівкеталів (**1.61**). Напівамінали (**1.62**) виявились дуже лабільними і залежно від будови (стеричної напруги та стійкості, відповідно) з легкістю гідролізували з утворенням напівкеталів (**1.61**) або відповідних кетонів (**1.63**) (схема 1.20). У випадку енамінів **1.57** переважно відбувалось елімінування діалкіламіну з утворенням продуктів **1.64**¹¹. Проте в роботі [25] описан синтез біциклічного іліду **1.58**, який виявився стійким до елімінування діалкіламіну, і в результаті взаємодії з основою Манніха **1.3** утворювався продукт **1.65** (схема 1.20).

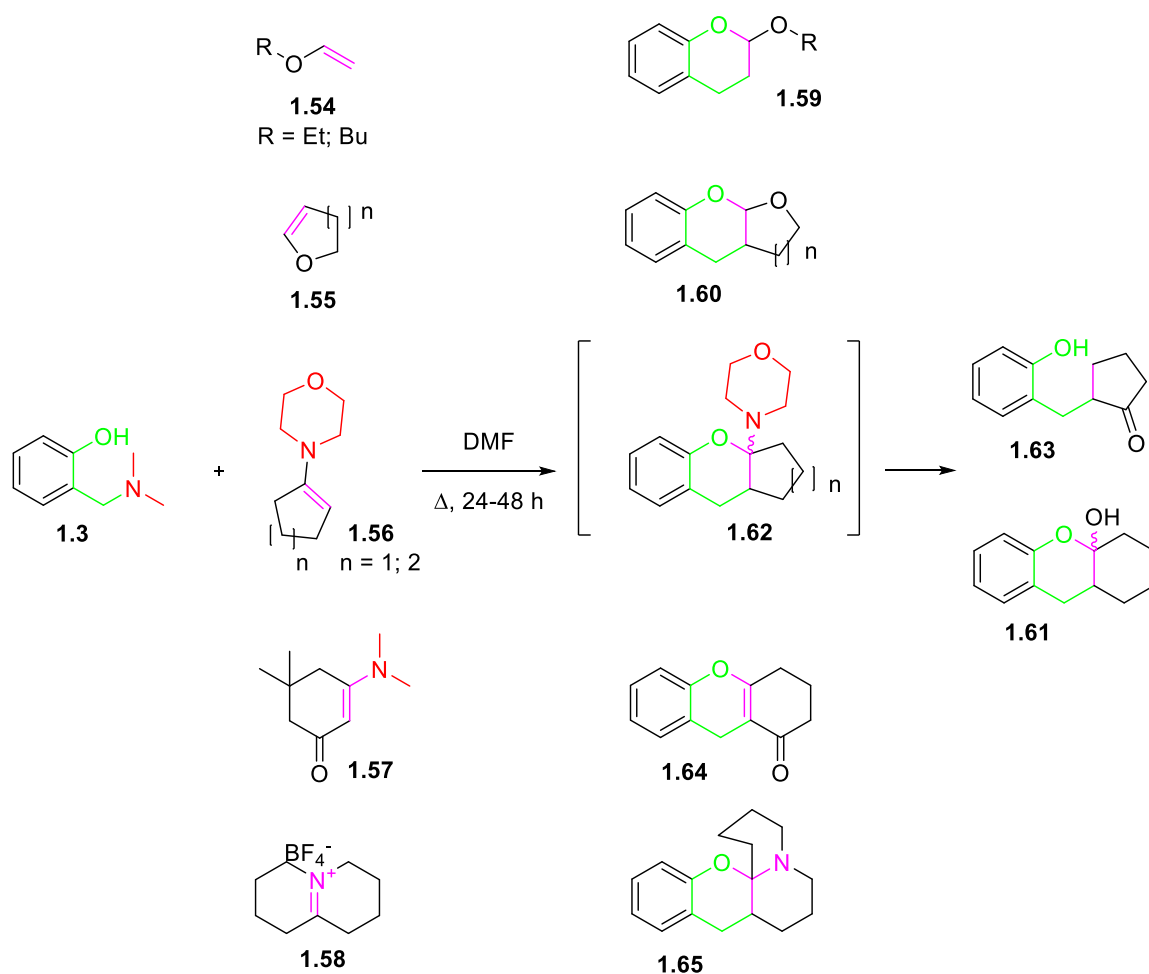


Схема 1.20.

В роботах [21, 26, 27] описані альтернативні підходи до генерування *o*-хінонметидного інтермедіата **1.4**, що ґрунтуються на застосуванні *o*-метиленгідроксифенолу **1.66** або *o*-метиленацетоксифенолу **1.67** в якості вихідних сполук (схема 1.21). В результаті досліджень вдалось отримати (\pm)-альбоатрин **1.68**, а також продемонстровано синтетичні можливості даної методології [26, 25] (схема 1.21).

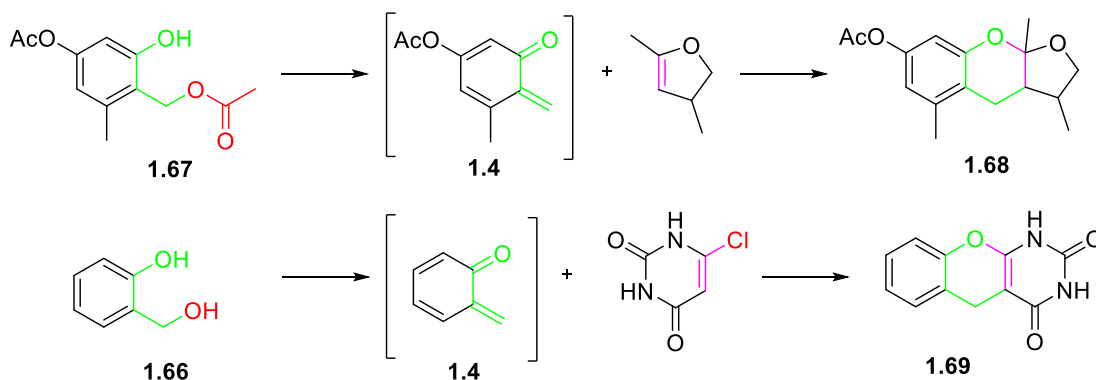


Схема 1.21.

Також розроблено одноколбовий метод отримання *2H*-хроменів **1.71** в умовах трикомпонентної реакції, яка супроводжується утворенням бензину з відповідного *o*-триметилсілтрифлатфенолу **1.70** при дії KF або TBAF (схема 1.22) [28, 29]. Цікаво, що диметилформамід виступає і як розчинник для реакції, і як реагент та приєднується до згенерованого бензину **1.72** і через чотиричлений перехідний стан перегрупується в *o*-хінонметидний інтермедіат **1.4**, який далі вступає в реакцію 4+2 циклоконденсації за Дільсом-Альдера з третім компонентом реакції по активній метиленовій ланці – з **1.73**, та завершується побудовою нового оксигеновмісного 6-ти ланкового циклу (схема 1.22). Зазначимо, що даний підхід хоча і є новим, однак він малодосліджений, що пов'язано в першу чергу, з низькою комерційною доступністю *o*-триметилсілтрифлатфенолу (**1.70**).

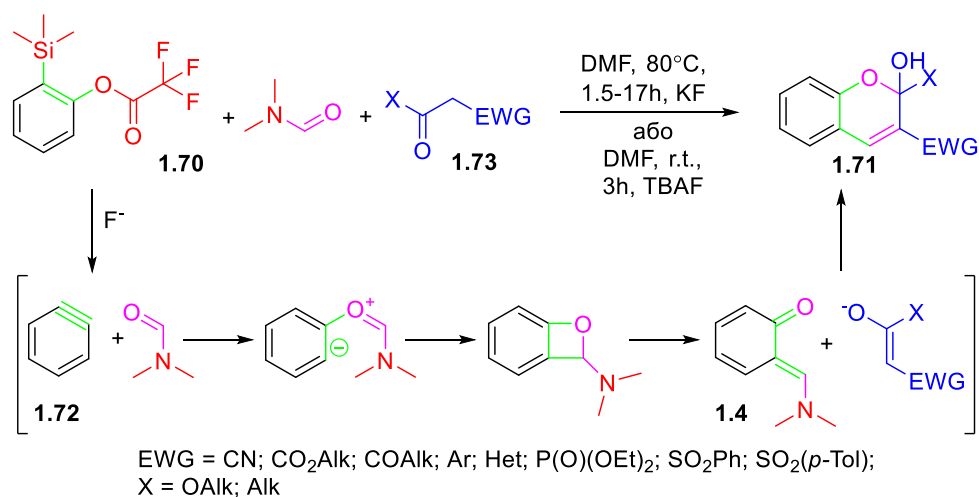


Схема 1.22.

Успішно розроблено асиметричний хіральний органокаталітичний синтез 3,4-заміщених дигідрокумаринів **1.74**, виходячи з *o*-хінонметиду **1.4** та гомофталевого ангідриду (**1.75**) (схема 1.23) [30]. Як показано на схемі, хіральний амін **1.76** одночасно активує обидва субстрати – *o*-хінонметид **1.4** та енолізований гомофталевий ангідрид **1.75** – через водневі зв'язки. Крім того, амін **1.76** діє як основа для депротонування гомофталевого ангідриду (**1.75**), що сприяло діастерео- та енантіоселективному сполученню вихідних субстратів. Утворений проміжний інтермедіат **1.78** одразу піддається внутрішньомолекулярній нуклеофільній атаці, що супроводжується розкриттям циклу, а в присутності TMSCHN₂ відбувалась циклізація з утворенням дигідрокумарину **1.74** з (3*R*,4*S*)-конфігурацією.

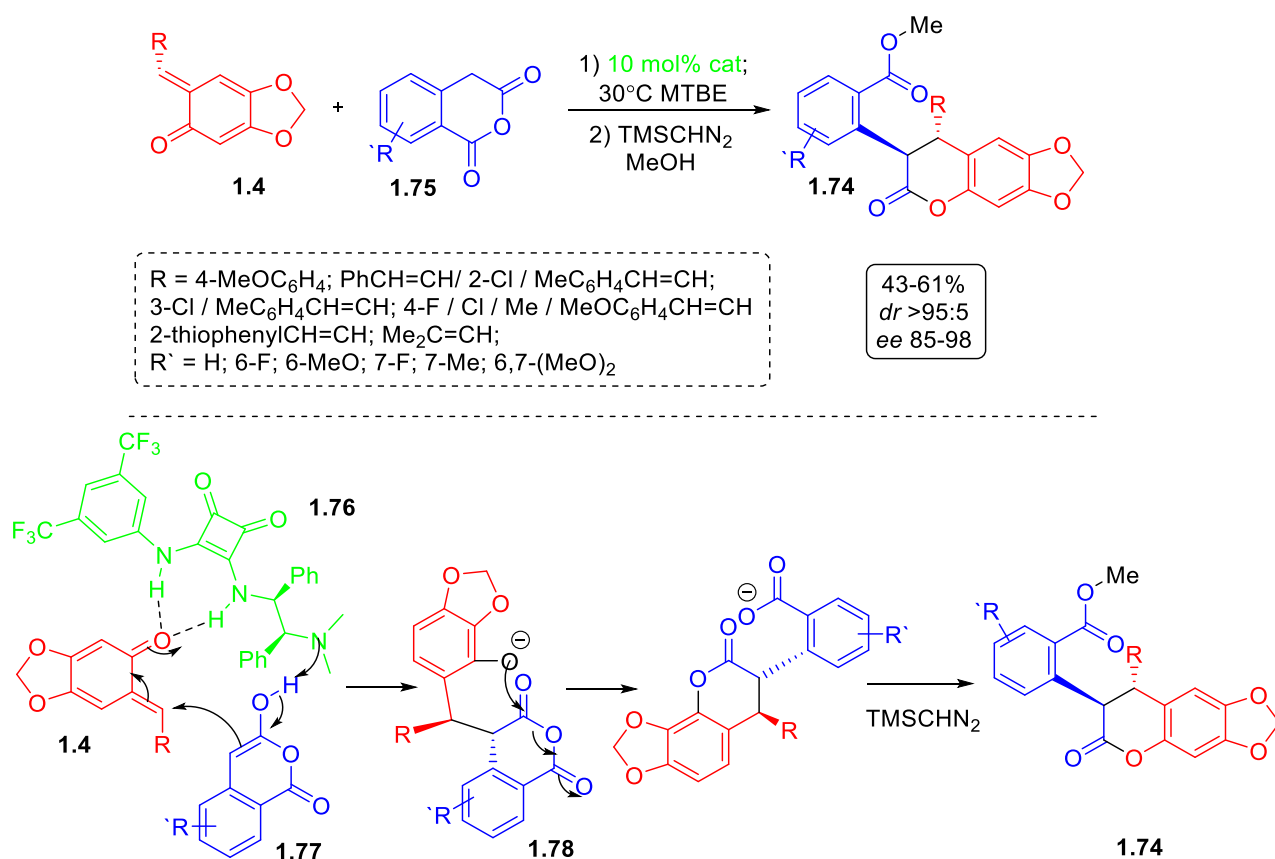


Схема 1.23.

1.3. Застосування основ Манніха в синтезі оксазинових похідних

Основи Манніха також знайшли використання в якості вихідних субстратів для реакцій азо-Дільса-Альдера, які проходять з утворенням оксазинового циклу. Перші спроби у реалізації цього підходу були зроблені у 70-х роках минулого століття [32, 33, 33]. Так, розроблені та оптимізовані умови проведення реакції азо-Дільса-Альдера між основою Манніха **1.3** та тіоціанатом калію або ціанатом калію, використовуючи різні розчинники (ацетонітрил, етилметилкетон, 2-етоксіетанол, нітрометан), яка завершувалась отриманням 2-тіобензооксазинових похідних **1.79** та бензооксазин-2-онових похідних **1.80** (схема 1.24).

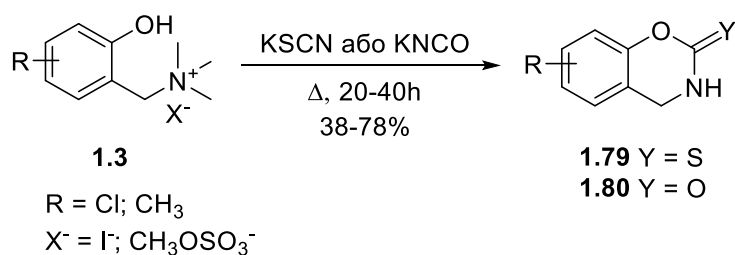


Схема 1.24.

При дослідженні стійкості оксазинового циклу в лужних умовах було встановлено, що кип'ятіння похідних **1.80** в етанолі з еквівалентною кількістю NaOH супроводжувалось розкриттям оксазинового циклу та завершувалось отриманням етоксикарбонатів **1.81** з виходами 86-99% (схема 1.25) [32].

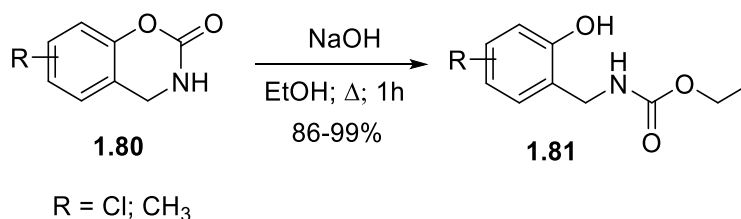


Схема 1.25.

Також досліджена взаємодія *o*-хінонметиду **1.3** з сечовиною, яка проходила в диметилформаміді при тривалому нагріванні та завершувалась утворенням бензоксазинових похідних **1.80** з виходами 40-65% (схема 1.26) [33].

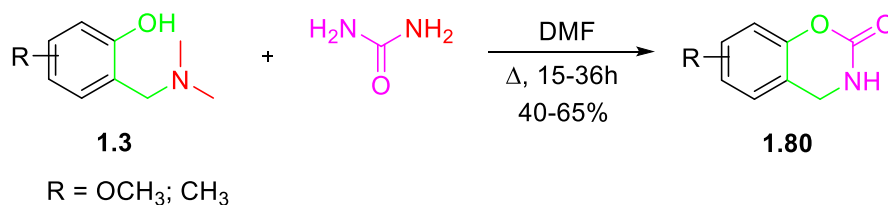
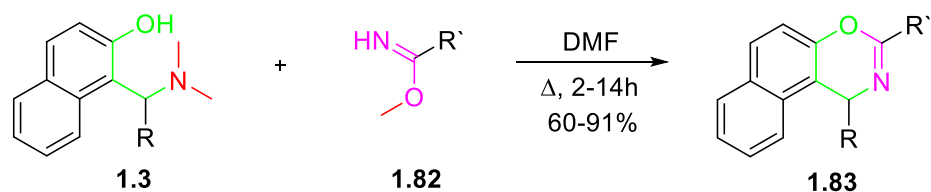


Схема 1.26.

Розроблено процедуру синтезу похідних бензооксазинів, використовуючи похідні іміноестерів **1.82** в реакції азо-Дільса-Альдера [34].

В результаті взаємодії основи Манніха **1.3** з імінами **1.82** отримана бібліотека бензооксазинів **1.83** з арильними чи гетерильними замісниками в 2-му положенні бензооксазинового циклу (схема 1.27).



R=H; Ph; 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-MeOC₆H₄; 2-MeOC₆H₄;
 3,4-(MeO)₂C₆H₃; 3,4-(OCH₂O)C₆H₃; 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂; 2-thienyl; 4-pyridyl;
 R'=Ph; 4-BrC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 4-MeC₆H₄; 2-furyl; 2-thienyl; 3-pyridyl; CH₂-1-Ad

Схема 1.27.

Розроблена синтетична процедура успішно була використана для синтезу більш складних структур, використовуючи основи Манніха **1.84-1.86** (схема 1.28) [34]. Методика синтезу виявилась досить ефективною і в результаті взаємодії були отримані бензооксазинові похідні **1.87-1.89** з виходами 56-86% (схема 1.28).

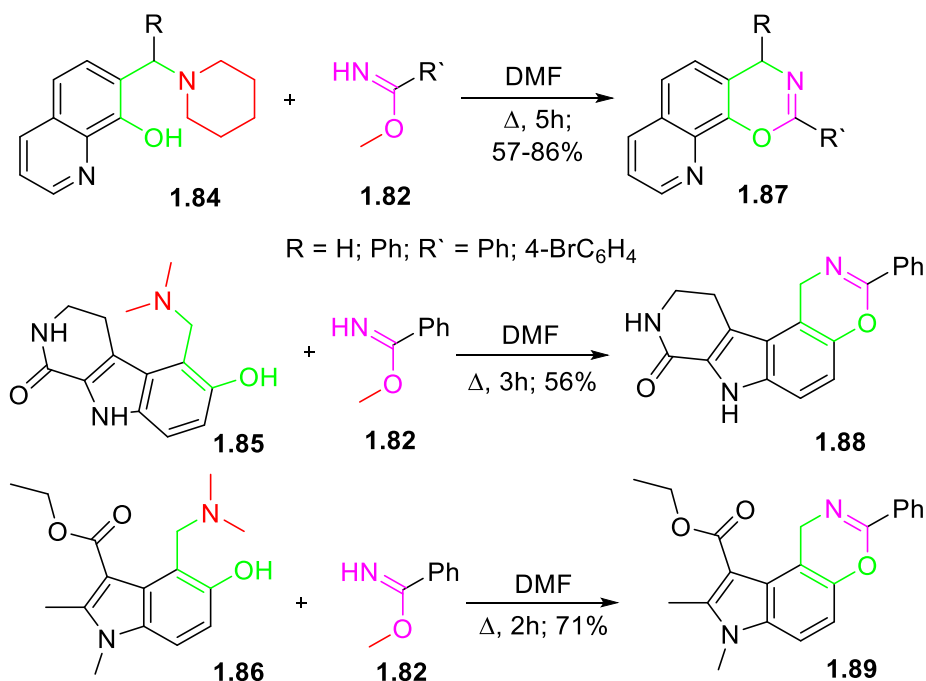


Схема 1.28.

Виявилось, що у випадку застосування заміщених саліцилових спиртів **1.90** як вихідних субстратів в даній реакції вихід цільових продуктів суттєво залежав від замісників біля гідроксильної групи – чим вища була стабільність карбокатиону – тим вище був вихід цільового продукту (на схемі 1.29 наведено структури продуктів, які були отримані та їх виходи).

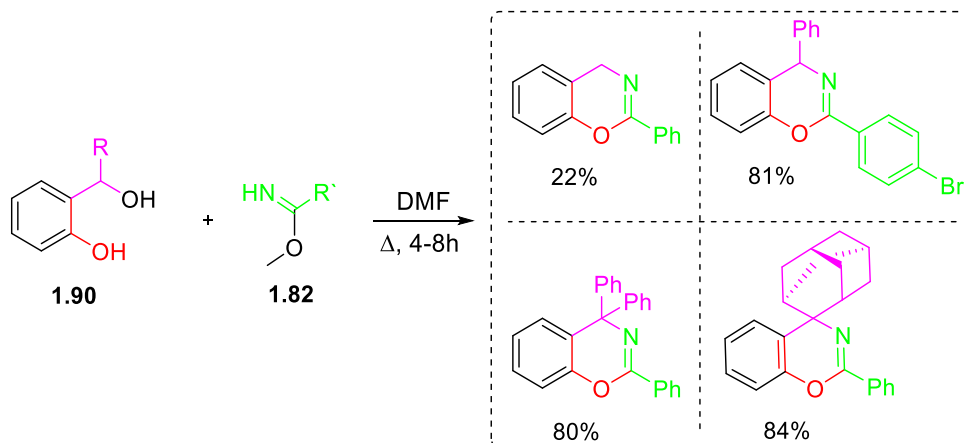


Схема 1.29.

Також встановлено, що при застосуванні кватернізованої основи Манніха **1.91** як джерела *o*-хінонметидного інтермедіату вихід цільового бензооксазину **1.92** зменшувався та сягав 37% і додатково утворювався *N*-бензиламід **1.93** з виходом 32% відповідно (схема 1.30).

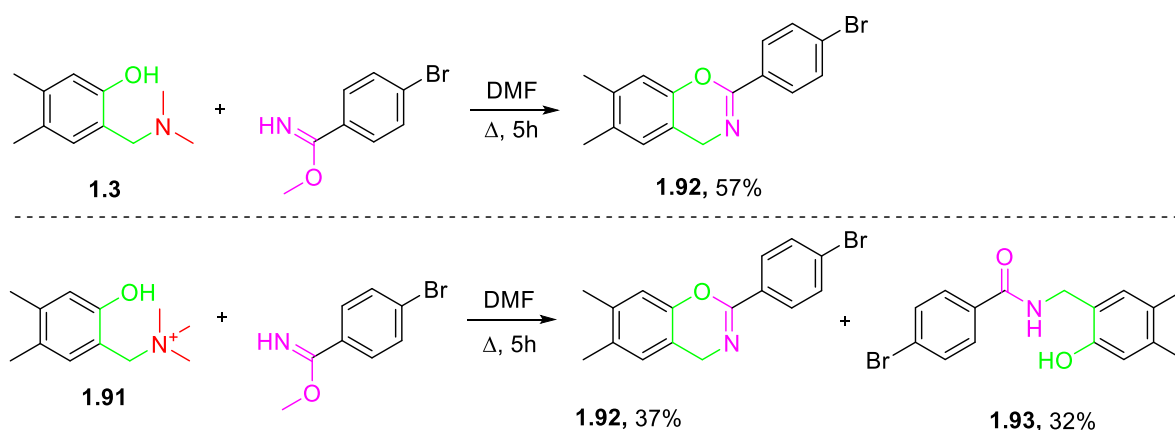


Схема 1.30.

Аналогічна тенденція також спостерігалась і у випадку використання солей іміноестерів **1.94**. Так, в процесі реакції спочатку відбувалось протонування основи Манніха **1.3** внаслідок чого кінетика реакції суттєво зсувалась в бік розкладу основи Манніха **1.3** на вихідні компоненти реакції ретро-Дільса-Альдера (схема 1.31).

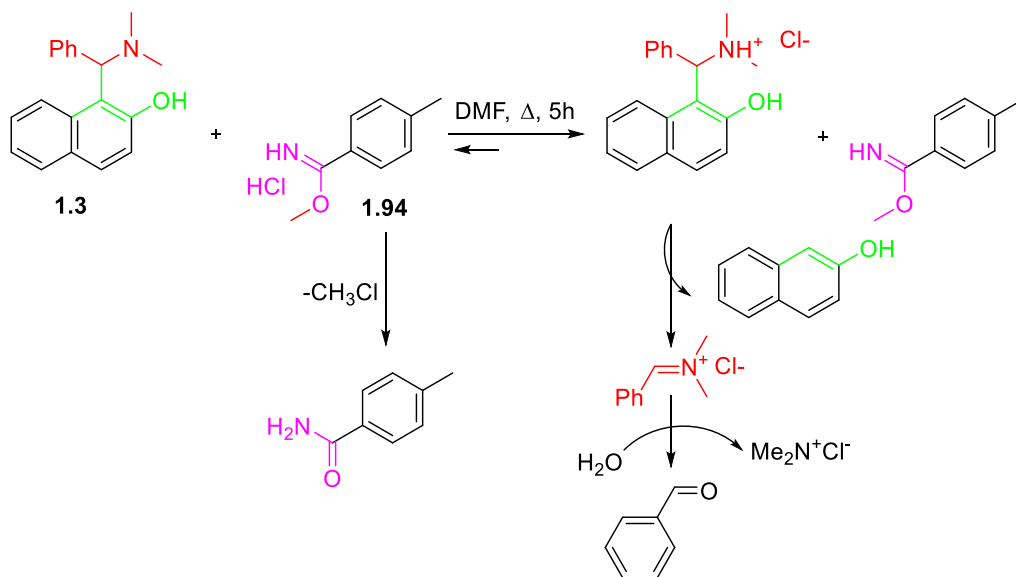


Схема 1.31.

Досліджена взаємодія основ Манніха **1.95** та **1.96** з 3,5-дибромо-1,2,4-триазолом (**1.97**) [30], в результаті чого встановлено, що при генеруванні проміжного *o*-хінонметидного інтермедіату в першу чергу відбувається алкілювання триалозу **1.97** за атомом нітрогену N¹⁽²⁾, а не N⁴, що обумовлено вищою нуклеофільністю N–N систем (α -ефект); в результаті були отримані продукти **1.98** та **1.99** з виходами 60% та 59% відповідно (схема 1.32) [3637, 37].

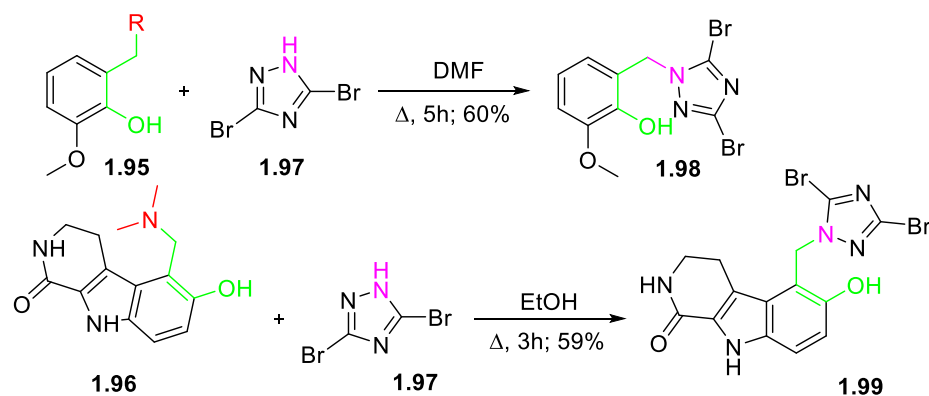


Схема 1.32.

Цікаво, що в умовах основної середовища відбувалось утворення проміжного *o*-хінонметиду **1.4**, який генерувався *in situ* з відповідної основи Манніха **1.3**. Подальша реакція аза-Міхалія між *o*-хінонметидом **1.4** та 3,5-дибромо-1,2,4-триазолом (**1.97**) та внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення супроводжувалось утворенням комплексу типу Майзенгеймера **1.100** завершувалось отриманням очікуваних бензо[*e*][1,2,4]триазоло-[5,1-*b*][1,3]оксазінів **1.101** (схема 1.33). Рушійною силою реакції є реароматизація бензольного циклу та ентропійний фактор, що сприяло реакціям елімінування та внутрішньомолекулярного нуклеофільного приєднання в 1,2,4-триазольному фрагменті.

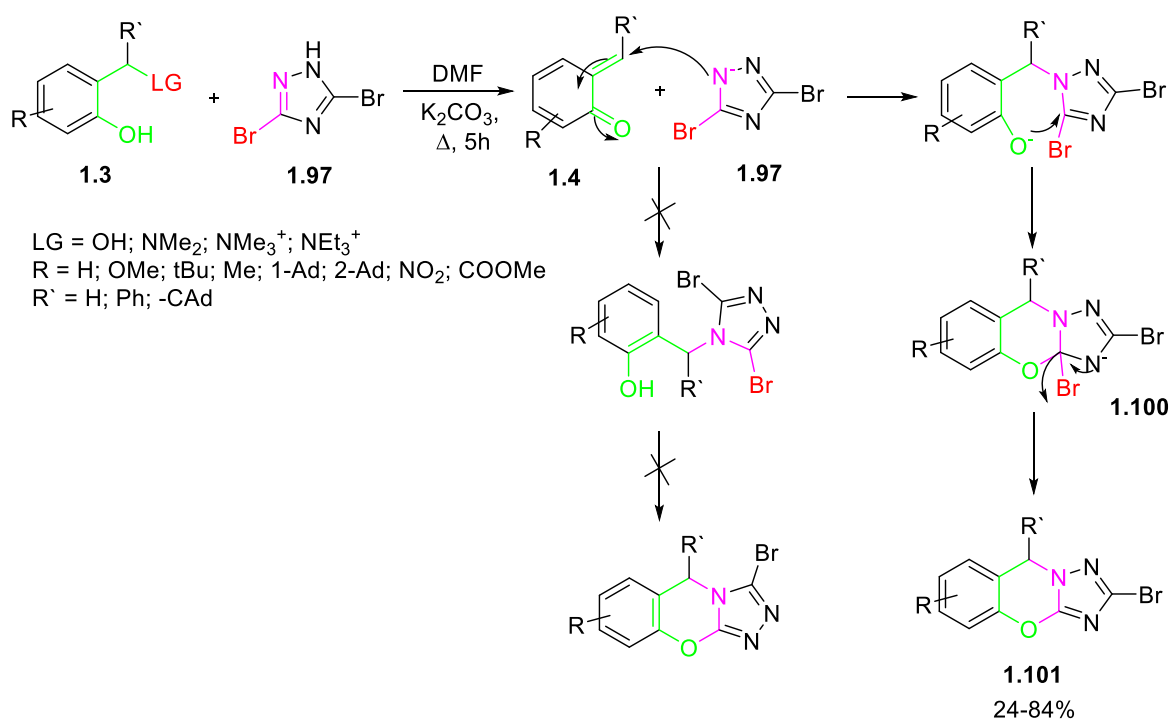


Схема 1.33.

Аналогічна взаємодія спостерігалась і при застосуванні в даній реакції піразолів **1.102**, при чому, наявність акцепторних груп полегшувало перебіг реакції та збільшувало конверсію перетворення. Так, циклоконденсація основи Манніха **1.3** з 3,5-дибром-4-нітропіразолом (**1.102**) відбувалась без основного середовища, оскільки наявність нітрогрупи підвищувало реакційну здатність субстрату в бік нуклеофільного заміщення та завершувалась утворенням продуктів **1.103** з виходами 53-80% (схема 1.34).

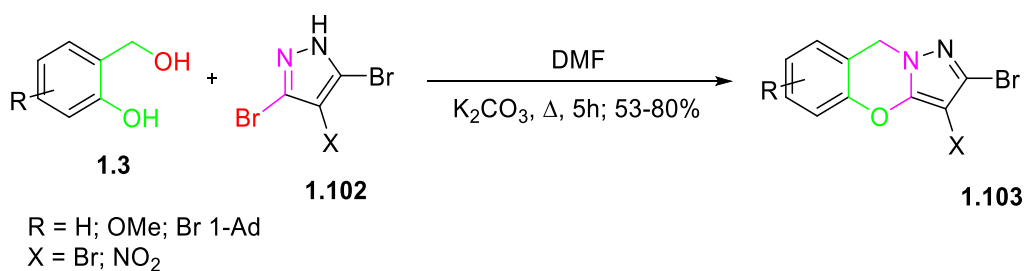


Схема 1.34.

Цікаво, що похідні 2-бромімідазолів **1.105** виявились значно менш ефективними об'єктами для побудови бензооксазінів [35]. Так, при їх

взаємодії з саліциловими спиртами або оснóвами Манніха отримати цільовий продукт циклізації не вдалось [35]. А застосування кватернізованих солей **1.104** у водному ацетонітрилі дозволили отримати 5*H*-бензо[*e*]-імідазо[2,1-*b*][1,3]оксазини **1.106** (схема 1.35).

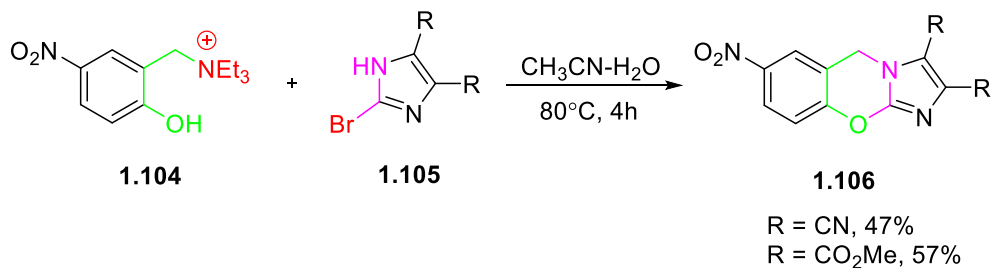


Схема 1.35.

Підсумовуючи наведений матеріал, можна сміливо стверджувати про перспективність застосування оснóв Манніха в органічному синтезі. Водночас, хімічні перетворення оснóв Манніха в ряду кумаринів майже не досліджувались, що і обумовило актуальність та задачі даної дисертаційної роботи.

Розділ 2. Застосування основ Манніха в ряду кумаринів в реакціях *O*-ацилювання, *C*- та *O*-алкілювання та амінування. Оцінка біологічної дії та фізико-хімічних параметрів.

Основи Манніха є доступними вихідними реагентами для синтезу різноманітних класів гетероциклічних сполук. Зокрема, в літературному огляді даного дисертаційного дослідження узагальнені відомі підходи та розглянуті шляхи синтезу (дигідро)фуранових, (дигідро)піранових, оксазинових та ін. похідних, використовуючи основи Манніха в якості вихідних сполук. Більше того, виходячи з оснів Манніха, можна отримати такі класи органічних сполук, як спирти, аміноспирти, естери тощо. Незважаючи на їх перспективи використання в органічному синтезі, дотепер не було досліджено властивості та можливості подальших трансформацій оснів Манніха на основі кумаринів.

В свою чергу відомо, що похідні кумаринів широко розповсюджені в рослинному світі, а за рахунок наявності гідроксильних, метоксильних, ацетильних груп всебічно застосовуються у якості вихідних сполук для проведення подальших модифікацій. Приклади таких похідних, що вилучені з рослинної сировини – кумарини **2.1** та **2.2** представлені на Рисунку 2.1 [38, 39]. Синтетичні аналоги природних кумаринів також знайшли широке застосування в різних сферах. Так, кумарин **2.3** володіє протизапальною дією [40], а кумарин **2.4** застосовують в якості реагенту для реакцій крос-сполучення нуклеотидів [41] та як інгібітор біосинтезу лейкотриєну [42] (Рис. 2.1). Відомо, що введення оснóвної амінофункції до кумаринового циклу приводить до появи нових видів біологічної активності або посилення біологічної дії; так, кумарини **2.5** та **2.6** знайшли застосування як протимікробні препарати [43, 44] (Рис. 2.1). Ще одним гарним прикладом є

кумарин **2.7**, що впливає на нервову систему людини та використовується в медичній практиці для лікування психозів та шизофренії [45]. Також відомі приклади кумаринів, що знайшли використання в сільському господарстві – кумарин **2.8** застосовують в якості регулятора росту рослин [46] (Рис. 2.1).

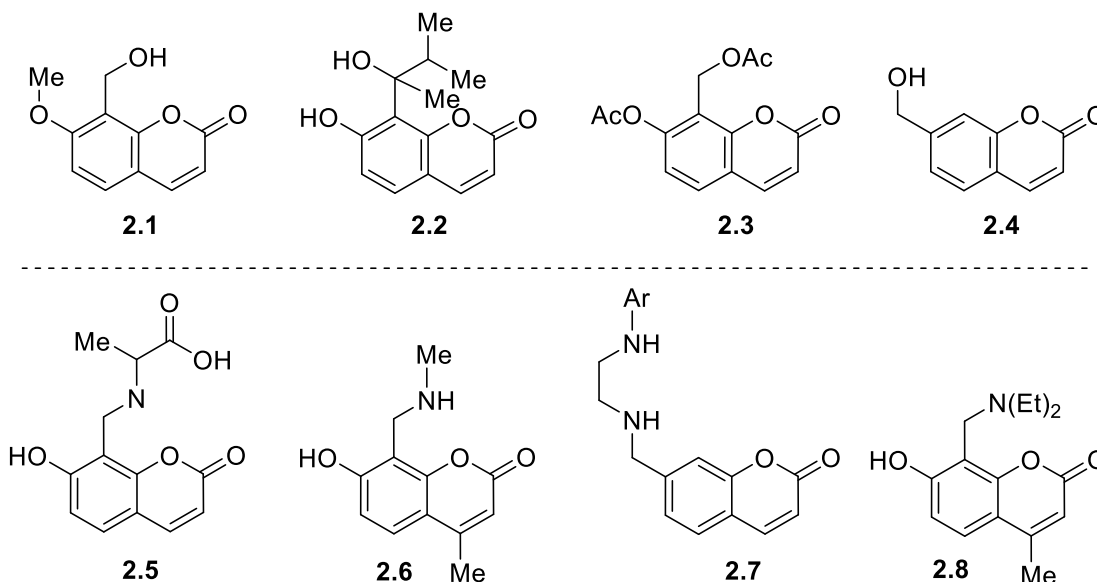


Рисунок 2.1. Приклади природних та синтетичних кумаринів, що знайшли застосування в різних сферах.

Тому розробка методів синтезу основ Манніха в ряду кумаринів, дослідження хімічних та фізико-хімічних властивостей, а також спектральних та структурних особливостей є актуальною задачею, оскільки такі сполуки можуть знайти широкий спектр застосування в різних сферах, зокрема у медичній хімії для пошуку біорегуляторів різної дії.

2.1. Синтез вихідних 7-гідроксикумаринів та їх основ Манніха.

Перший етап наших досліджень присвячено синтезу вихідних кумаринів та підбору оптимальних умов проведення реакції Манніха. Вихідні кумарини були синтезовані за допомогою реакції Пехмана при конденсації фенолів **2.9-2.14** з етил 3-оксобутаноатом (**2.15**) або етил 3-оксо-3-

фенілпропаноатом (**2.16**) у присутності сірчаної кислоти як конденсуючого агенту; вихід продуктів **2.17-2.28** складав 74-96% (схема 2.1) [46]. Структура отриманих сполук була підтверджена за допомогою спектральних методів дослідження. Зокрема, в спектрах ^1H ЯМР кумаринів **2.17-2.28** сигнали Н-3 бензопіран-2-онової системи спостерігали у діапазоні 5.87-6.04 м.ч. у вигляді вузького синглету, сигнали Н-5 та Н-6 знаходились у діапазоні 6.68-7.48 м.ч., а сигнал Н-8 – при 6.51-7.8 м.ч. у вигляді синглету. Сигнали фенольної гідроксильної групи спостерігались у вигляді уширеного синглету в діапазоні 9.69-10.39 м.ч., що легко обмінювались при додаванні D_2O .

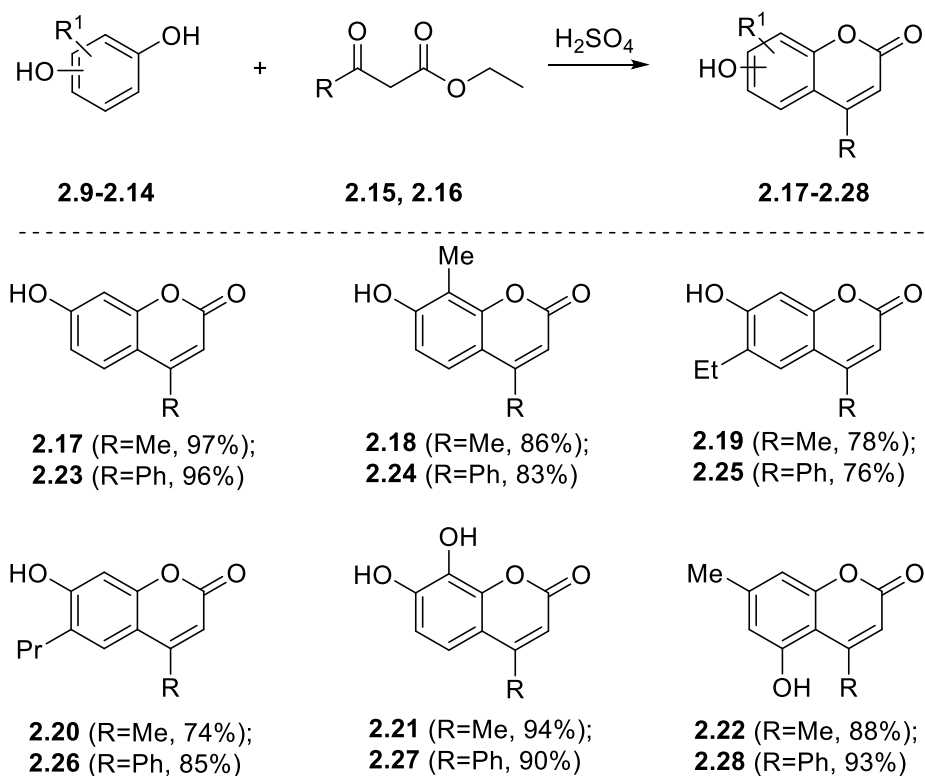


Схема 2.1.

Відомо, що для введення фармакофорної оснóвної аміногрупи до бензопіран-2(4)-онових систем одним із ефективних підходів є застосування реакції Манніха. Наступний крок наших досліджень полягав в оптимізації умов проведення реакції Манніха для отриманих 4-метилкумаринів **2.17-2.22** та 4-фенілкумаринів **2.23-2.28**. Для амінометилування нами успішно був

використаний бісдіетиламінометан **2.29** в якості амінометильної компоненти. В результаті досліджень виявилось, що взаємодія відповідних гідроксикумаринів **2.17-2.28** з бісдіетиламінометаном **2.29** у співвідношенні реагентів 1:1.1 проходила при кип'ятінні реакційної суміші в діоксані та завершувалась за 3-5 годин (контроль реакції здійснювали за допомогою тонкошарової хроматографії, ТШХ) з утворенням цільових продуктів **2.30-2.41** з виходами 40-96% (схема 2.2).

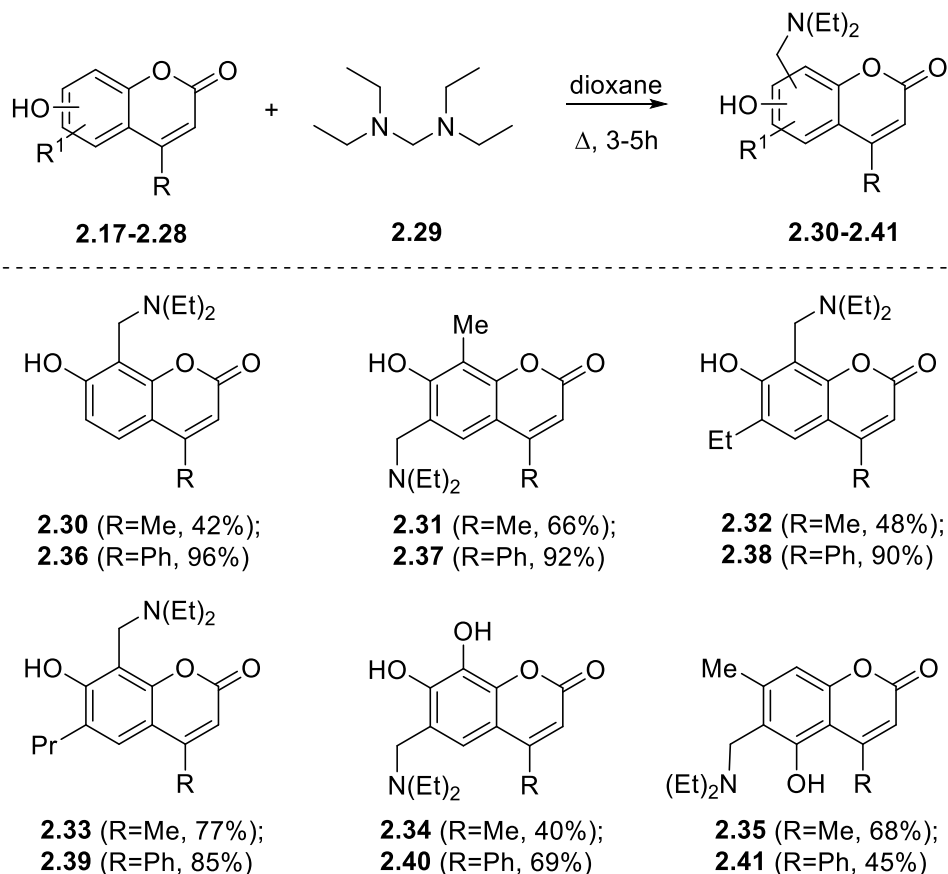


Схема 2.2.

Враховуючи перспективність отриманих сполук **2.30-2.41** – основ Манніха в ряду кумаринів, наступним завданням було дослідження хімічних властивостей та можливостей проведення їх функціоналізації шляхом введення різноманітних фармакофорних груп до кумаринової системи.

2.2. Застосування основ Манніха в ряду кумаринів в реакціях *O*-ацилювання, *C*- та *O*-алкілювання. Дослідження антибактеріальної дії для отриманих сполук.

Перше завдання наступного етапу досліджень полягало у розробці методики проведення ацилювання отриманих основ Манніха **2.30-2.41**, що дозволило отримати ряд ацетоксипохідних кумаринів – перспективних реагентів для проведення подальшої функціоналізації бензопіран-2-онових систем.

Під час введення оснóв Манніха **2.30-2.41** в реакцію ацилювання були отримані ацильні похідні **2.42-2.53** (схема 2.3). Також досліджені та встановлені оптимальні умови для перебігу даної реакції. Виявлено, що найкращі результати досягалися при застосуванні оснóвного каталізу з використанням ацетату калію. Зокрема, за еквівалентного співвідношення реагентів 1:3:15 (оснóва Манніха, ацетат калію та оцтовий ангідрид відповідно) були отримані відповідні ацетоксипохідні кумаринів **2.42-2.53** з високими виходами. При проведенні реакції без оснóвного каталізу або за іншим співвідношенням вихідних реагентів (1:3:3 або 1:6:6, або 1:9:9 відповідно) продукти утворювались з незадовільними виходами внаслідок більш трудоемного процесу виділення та очищення цільових продуктів від домішок.

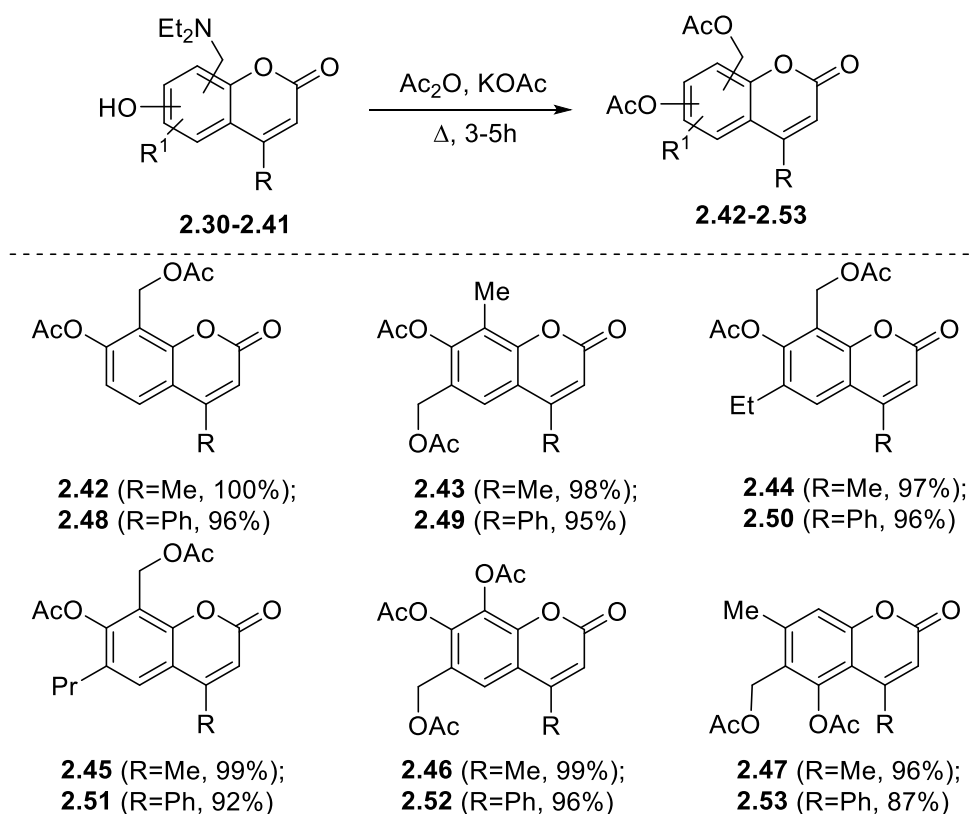


Схема 2.3.

Ми припускаємо, що реакція відбувається за механізмом, наведеним на схемі 2.4. В першу чергу відбувається утворення інтермедіату **A**. Далі, за відсутності нуклеофільного реагенту при ацетилюванні, утворюються ацетоксипохідні типу **B**. При нуклеофільній атаці, достатньо сильної для відщеплення діалкіламіногрупи від основи Манніха утворюється інтермедіат типу **C** – *орто*-хінонметид.

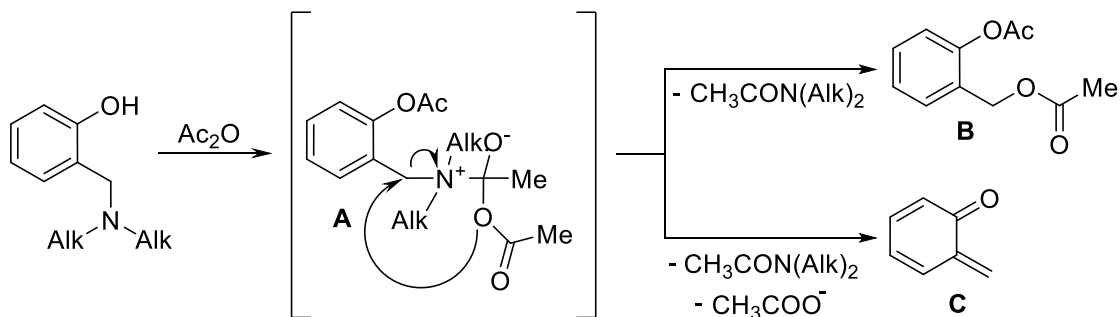


Схема 2.4.

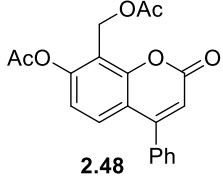
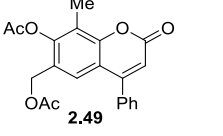
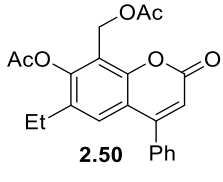
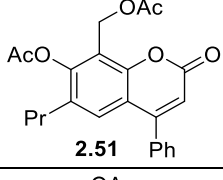
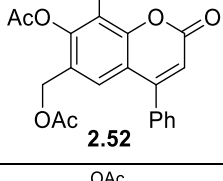
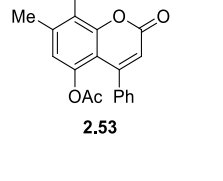
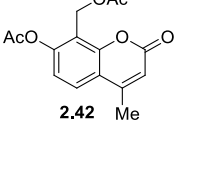
В спектрах ^1H ЯМР отриманих продуктів сигнали, що відповідають ацетильним групам, проявляються у вигляді синглетів та спостерігаються в діапазоні 2.32-2.53 м.ч. для 5-(або 7-,8-)-OAc груп, а для 6(8)- CH_2OAc груп – в області 4.95-5.26 м.ч. та зсувається на 1 м.ч. в область більш слабкого поля порівняно із відповідним сигналом вихідних оснóв Манніха **2.30-2.41**.

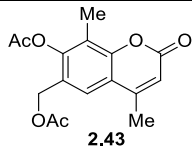
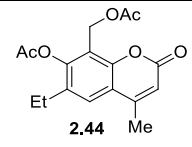
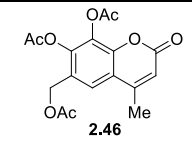
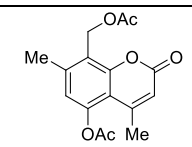
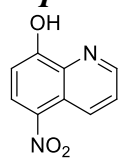
З метою пошуку нових ефективних протимікробних препаратів досліджена антибактеріальна активність для отриманого ряду сполук **2.42-2.53**, що обумовлено неперервною еволюцією мікроорганізмів та підвищенням резистентності до антибіотиків та протимікробних засобів [48]. Варто зазначити, що високий пріоритет віддається речовинам, які володіють великою селективною інгібуючою активністю відносно бактерій і при цьому не є токсичними або демонструють низьку токсичність для ссавців. Саме тому було обрано даний клас сполук для перевірки, оскільки відомо, що похідні кумаринів є нетоксичними або малотоксичними сполуками. Біологічні дослідження антибактеріальної активності сполук **2.42-2.53** проведено у співпраці з співробітниками лабораторії мікробіології та вірусології Запорізького національного університету.

Отримані результати свідчать про те, що частина досліджених сполук інгібує ріст тест-мікроорганізмів, проявляючи слабку антимікробну дію (таблиця 2.1). Антимікробний ефект препаратів по відношенню до кожного зі штамів бактерій проявлявся по-різному, але можна виділити деякі закономірності.

Так, досліджені сполуки виявили схожий рівень пригнічення росту як грам-негативних культур (*Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*), так і грам-позитивних штамів (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*).

Таблиця 2.1. Антимікробна активність похідних ацилкумаринів 2.42-2.53

Формула сполуки	МПК/ МБК, мкг/ мл	Штами бактерій			
		<i>Escherichia Coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus Aureus</i>
		Кишкова паличка	синегнійна паличка,	сінна паличка	Стафілокок золотистий
		«Грам –»	«Грам–»	«Грам+»	«Грам+»
 <p>2.48</p>	МПК	250	-	-	-
	МБК	-	-	-	-
 <p>2.49</p>	МПК	-	-	-	-
	МБК	-	-	-	-
 <p>2.50</p>	МПК	-	-	-	-
	МБК	-	-	-	-
 <p>2.51</p>	МПК	125	-	-	-
	МБК	-	-	-	-
 <p>2.52</p>	МПК	-	-	-	-
	МБК	125	-	-	-
 <p>2.53</p>	МПК	-	-	-	-
	МБК	-	-	-	-
 <p>2.42</p>	МПК	-	-	500	500
	МБК	-	-	-	-

 2.43	МПК	250	-	-	250
	МБК	-	-	-	-
 2.44	МПК	-	-	-	500
	МБК	-	-	-	-
 2.46	МПК	500	250	500	500
	МБК	-	-	-	-
 2.47	МПК	250	-	-	500
	МБК	-	-	-	-
Нітроксолін 	МПК	15,6	62,5	31,25	1,9
	МБК	15,6	62,5	31,25	1,9

Примітка:

«←» – сполука в концентрації 500 мкг/мл і менше не пригнічує ріст культури, що вивчалась;

МПК – мінімальна пригнічуюча концентрація;

МБК – мінімальна бактерицидна концентрація.

* – сполуки покращують ріст бактерій.

Сполуки **2.51** та **2.52** проявили найбільшу ефективність у пригніченні росту *E. coli*, виявивши бактериостатичний вплив при 125 мкг/мл (МПК). Сполука **2.46** проявила слабкий бактериостатичний ефект у відношенні до *Pseudomonas aeruginosa* при концентрації 500 мкг/мл. Найбільш високу антистафілакокову активність проявила сполука **2.43**, її МПК відносно *Staphylococcus aureus* складала 250 мкг/мл. Три інші сполуки – **2.42**, **2.44** та **2.47** – проявили бактериостатичний вплив лише при високій концентрації 500

мкг/мл. Щодо *Bacillus subtilis*, антибактеріальну активність проявила лише сполука **2.42** при концентрації 500 мкг/мл. Зазначимо, що мінімальна бактерицидна концентрація для цих структур не була виявлена при наведених концентраціях.

В ході проведених біологічних досліджень чіткої залежності між структурою та біологічною активністю виявити не вдалося. Всі сполуки, що були досліджені поступаються за дією референс-речовини – нітроксоліну. Оцінка токсичності є важливою складовою біологічного потенціалу нових синтезованих аналогів біологічно активних сполук, і може проводитися на різних моделях (інтерактивне моделювання, випробування на живих організмах), включаючи мікроорганізми, як у нашому випадку [49]. Відсутність антибактеріальної дії або її низький рівень свідчать про відсутність токсичного впливу представлених сполук. Це, в свою чергу, може позначати на відсутність негативного впливу цих речовин на мікрофлору організму в цілому. Такий підхід в майбутньому дозволить більш докладно розробляти лікарські та ветеринарні препарати, які проявляють селективну дію з мінімальним ризиком побічних ефектів.

Друге завдання даного етапу дослідження полягало у розробці методики проведення гідролізу отриманих ацетоксипохідних кумаринів з метою отримання похідних нових структурних типів з вільними гідроксильними групами, корисних для проведення подальшої функціоналізації. Так, при нагріванні похідних **2.48-2.51** у водному діоксані з хлороводневою кислотою були отримані відповідні кумарини **2.54-2.57** із гідроксильними групами у своїй структурі (схема 2.5).

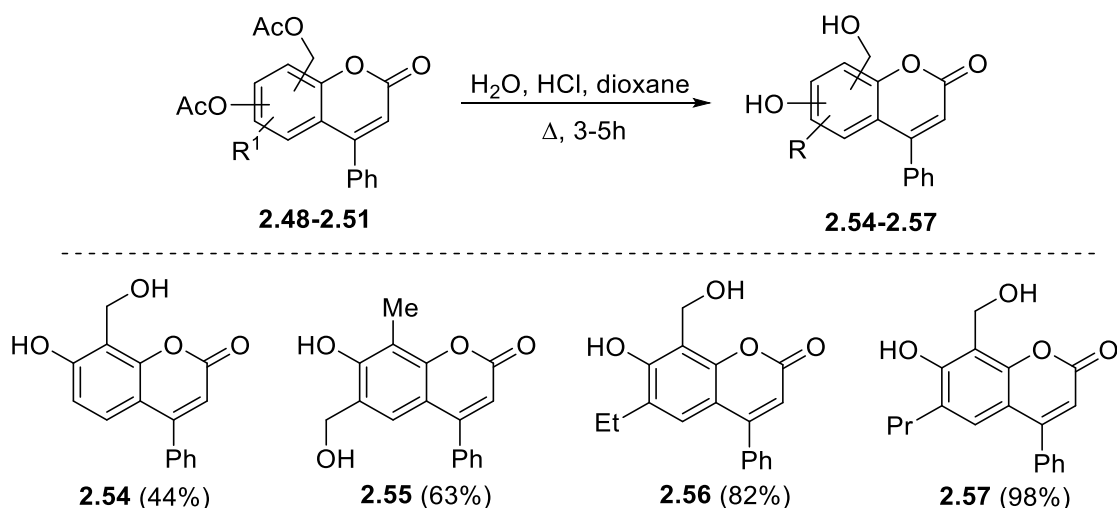


Схема 2.5.

Також нами були досліджені умови проведення реакцій *O*-алкілювання на прикладі отриманих гідроксипохідних **2.54-2.57**. В результаті було встановлено, що метилювання, використовуючи диметилсульфат в якості алкілюючого реагенту успішно проходило в умовах реакції Вільямсона та завершувалось утворенням 7-метоксипохідних кумаринів з гідроксиметильною групою – продуктів **2.58-2.61** відповідно з виходами 58-78% (схема 2.6). Кип'ятіння гідроксипохідних **2.54-2.57** в метиловому спирті в умовах кислотного каталізу супроводжувалось метилюванням гідроксиметильної групи, в результаті чого були отримані відповідні метилові естери 7-гідроксипохідних кумаринів – продукти **2.62-2.65** з виходами 64-73% (схема 2.6).

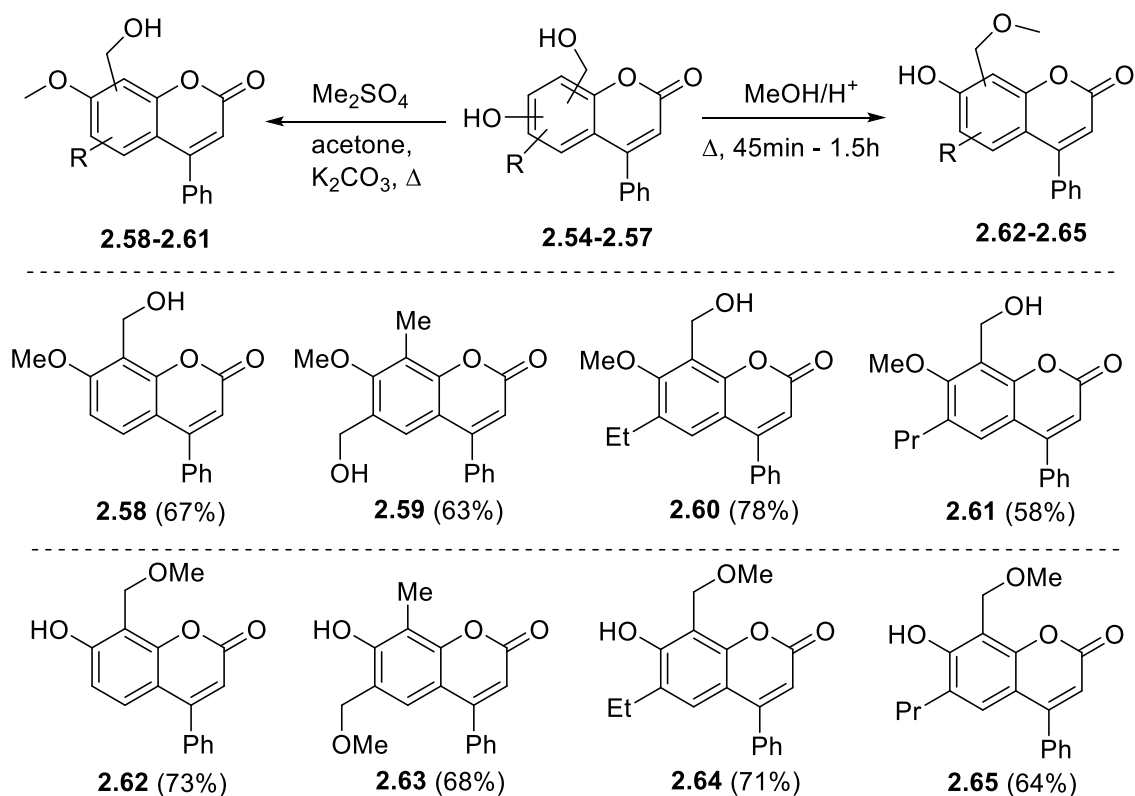


Схема 2.6.

Додатково досліджена реакція *S*-алкілювання на прикладі основи Манніха **2.30**. Так, встановлено, що взаємодія основи Манніха **2.30** з індолом у середовищі оцтового ангідриду за умов оснóвного каталізу при кип'ятінні завершувалась утворенням продукту **2.66** (схема 2.7).

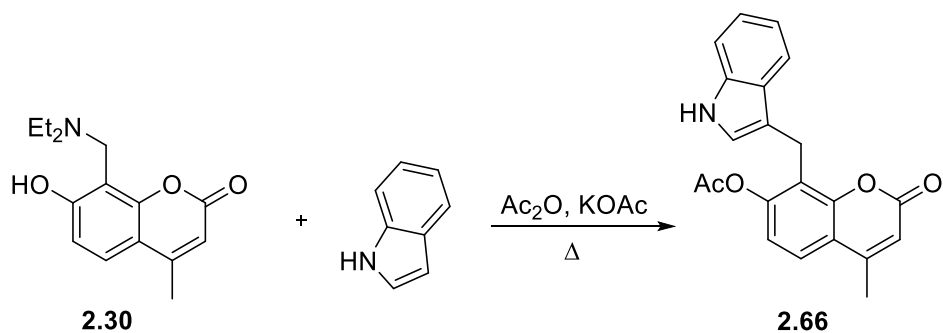


Схема 2.7.

Нажаль, при застосуванні в даній реакції заміщених індолів – 4-броміндолу, 4-форміліндолу та *N*-метиліндолу цільовий продукт отримати не вдалось, а в результаті з реакційної суміші були виділені вихідні реагенти або

ацетоксипохідна кумарину (за умов довготривалого нагрівання або при підвищенні температури при проведенні реакції).

У спектрі ^1H ЯМР продукту **2.66** хімічний зсув при 10.6 м.ч. відповідає сигналу NH-фрагменту індола. Цікаво, що сигнал, що відповідає метиленовій групі спостерігається при 4.2 м.ч. та на 1 м.ч. відрізняється від ацетоксикумарину.

В результаті проведених експериментальних досліджень на даному етапі роботи отримано набір гідроксикумаринів та їх оснів Манніха, які були використані в якості вихідних сполук дисертаційної роботи. Продемонстровано, що реакції *O*-ацилювання досліджуваних оснів Манніха відбувались з утворенням ацетильних похідних кумаринів. Варіювання умов проведення реакцій *O*-алкілювання дозволило отримати 7-метоксипохідні кумаринів з гідроксиметильною групою та метилові етери 7-гідроксипохідних кумаринів відповідно. Також досліджені умови проведення реакції *C*-алкілювання з похідними індолу та виявлені її синтетичні обмеження. Для окремих продуктів, що були отримані в результаті роботи, досліджена антимікробна дія по відношенню до грам-негативних культур (*Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*) та грам-позитивних штамів бактерій (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*). І хоча всі сполуки, що досліджувались, поступаються за дією референс-препарату – нітроксоліну, однак вдалось знайти деякі закономірності. Низький рівень антибактеріальної дії свідчить про відсутність токсичного впливу досліджуваних сполук.

2.3. Застосування оснів Манніха в ряду кумаринів в реакціях амінування. Оцінка фізико-хімічних параметрів.

Враховуючи різноманітні сфери практичного використання амінометильних похідних кумаринів, зокрема зазначених на рисунку 2.1 –

сполуки **2.5-2.8** – третє завдання представленої роботи полягало у вивченні реакції амінування отриманих оснóв Манніха та визначенні меж її застосування в тонкому органічному синтезі. Даний підрозділ дисертації присвячено дослідженню взаємодії оснóв Манніха в ряду кумаринів – сполук **2.30-2.41** – із структурно різноманітними первинними амінами, синтетичного потенціалу отриманих похідних та оцінці параметрів абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення (ADME).

В якості модельної реакції нами досліджена реакція амінування диметиламінокумарину **2.67** ($N(\text{Alk})_2=N(\text{Me})_2$) та диетиламінокумарину **2.30** ($N(\text{Alk})_2=N(\text{Et})_2$) з бензиламіном **2.68** (схема 2.8).

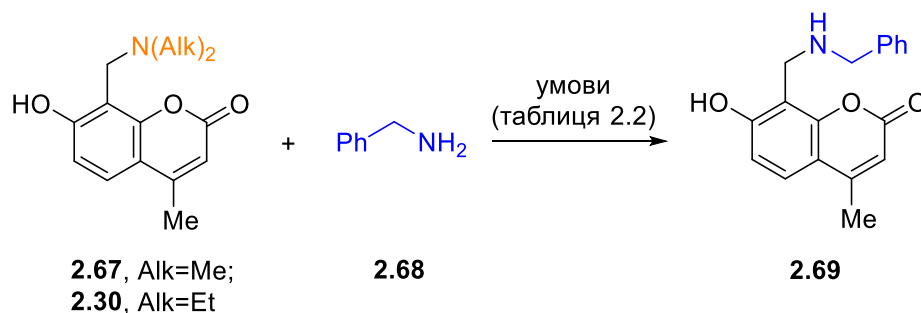


Схема 2.8.

Для оптимізації умов проведення даного перетворення досліджено застосування різних розчинників, що дозволило в першу чергу оцінити вплив відхідної групи (див. табл. 2.2). Важливо відзначити, що проведення реакції при кімнатній температурі було дуже повільним, тому подальші тестові реакції проводили при температурі кипіння відповідного розчинника. Дійсно, кип'ятіння вихідних реагентів у молярному співвідношенні 1:1.5 в 10 мл MeOH протягом 2.5 годин завершувалось утворенням продукту **2.69** з виходом 23% з вихідної **2.67** та 31% з вихідної **2.30** (рядок 1). З відносно низьким виходом утворювався продукт **2.69** при проведенні реакції в EtOH (28% – з вихідної **2.67** та 38% – з вихідної **2.30** (відповідно) та в AcCN (21% – з вихідної **2.67** та 26% – з вихідної **2.30** відповідно) (рядки 2 та 4). Проведення реакції в *i*-PrOH дозволило отримати продукт **2.69** з виходом

43%, виходячи з **2.67** та 54% – з вихідної **2.30** відповідно (рядок 3). Таким чином, найбільш сприятливим підходом, насамперед на основі виходу цільового продукту реакції, було проведення реакції в *i*-PrOH при кип'ятінні реакційної суміші впродовж 2.5 годин. Зазначимо, що зі збільшеним молярним співвідношенням вихідних реагентів (1:2 та 1:3) вихід продукту **2.69** також збільшувався (рядки 5 та 6), а при співвідношенні 1:4 цільовий продукт **2.69** утворювався з помірним виходом (38% – з вихідної **2.67** та 43% – з вихідної **2.30**, відповідно), разом з неідентифікованими сумішами складних продуктів (рядок 7). Отже, оптимальна методика проведення реакції амінування передбачає використання молярного співвідношення реагентів 1:3 при кип'ятінні в *i*-PrOH. Слід зазначити, що у всіх випадках вихід цільового продукту був вищим, коли в якості вихідної сполуки використовували вихідну **2.30**. Тому в подальших експериментах в якості вихідних субстратів були обрані похідні диетиламінокумарину – сполуки **2.30-2.33**, **2.35** та **2.36-2.39**, **2.41**.

Таблиця 2.2. Оптимізація умов реакції на прикладі синтезу сполук **2.67** та **2.30**

Рядок	Вихіда сполука (1 екв.)	Бензиламін (екв.) ^a	Розчинник	Час реакції (год.)	Вихід продукту 2.69 (%) ^b
1	2.67 / 2.30	1.5	MeOH	2.5	23 / 31
2	2.67 / 2.30	1.5	EtOH	2.5	28 / 38
3	2.67 / 2.30	1.5	<i>i</i>-PrOH	2.5	43 / 54
4	2.67 / 2.30	1.5	AcCN	2.5	21 / 26
5	2.67 / 2.30	2	<i>i</i> -PrOH	2.5-3	51 / 63
6	2.67 / 2.30	3	<i>i</i>-PrOH	2.5-3	68 / 84
7	2.67 / 2.30	4	<i>i</i> -PrOH	2-2.5	38 / 43

^a Умови проведення реакції: **2.67** або **2.30** (1.0 екв.) та бензиламін (1.5-4 екв.), відповідний розчинник (10 мл), кип'ятіння зі зворотнім холодильником;

^b Вказано вихід при виділенні продукту **2.69** з реакційної суміші;

Встановивши оптимальні умови проведення реакції нами проведено амінування диетиламінокумаринів **2.30-2.33**, **2.35** та **2.36-2.39**, **2.41** (10 прикладів), використовуючи структурно різноманітні первинні аміни **2.68{1-10}** (10 прикладів) (схема 2.9). В результаті було проведено 98 експериментів, що дозволило нам отримати цільові продукти типу **2.69** (рівень успішності синтезів складав 86%) з високою чистотою (>95% згідно з ВЕРХ). У більшості випадків вихід продуктів був в діапазоні 36-83%.

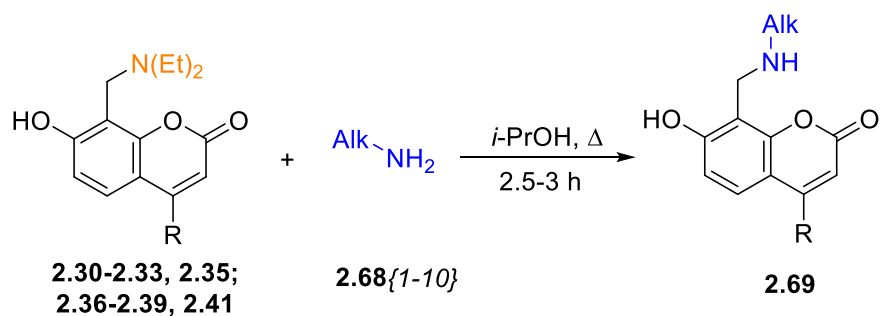


Схема 2.9.

Вихідні речовини – диетиламінокумарини **2.30-2.33**, **2.35** та **2.36-2.39**, **2.41** та первинні аміни **2.68{1-10}** – наведені на рисунку 2.2. Зазначимо, що в даному перетворенні успішно можна використовувати широкий набір первинних алкіламінів **2.68{1-10}**, а розроблена методика є ефективним методом проведення амінування. Однак спостерігалися вищі виходи цільових продуктів для 4-Ph заміщених диетиламінокумаринів **2.36-2.39**, **2.41**. Для демонстрації ефективності розробленої процедури додатково здійснено амінування оснóви Манніха **2.36** з аміном **2.68{6}** в умовах масштабування, що дозволило успішно отримати амінометилкумарин **2.69{2.36-6}** у кількості 15 грамів; після кристалізації з етилового спирту вихід продукту досяг 74%.

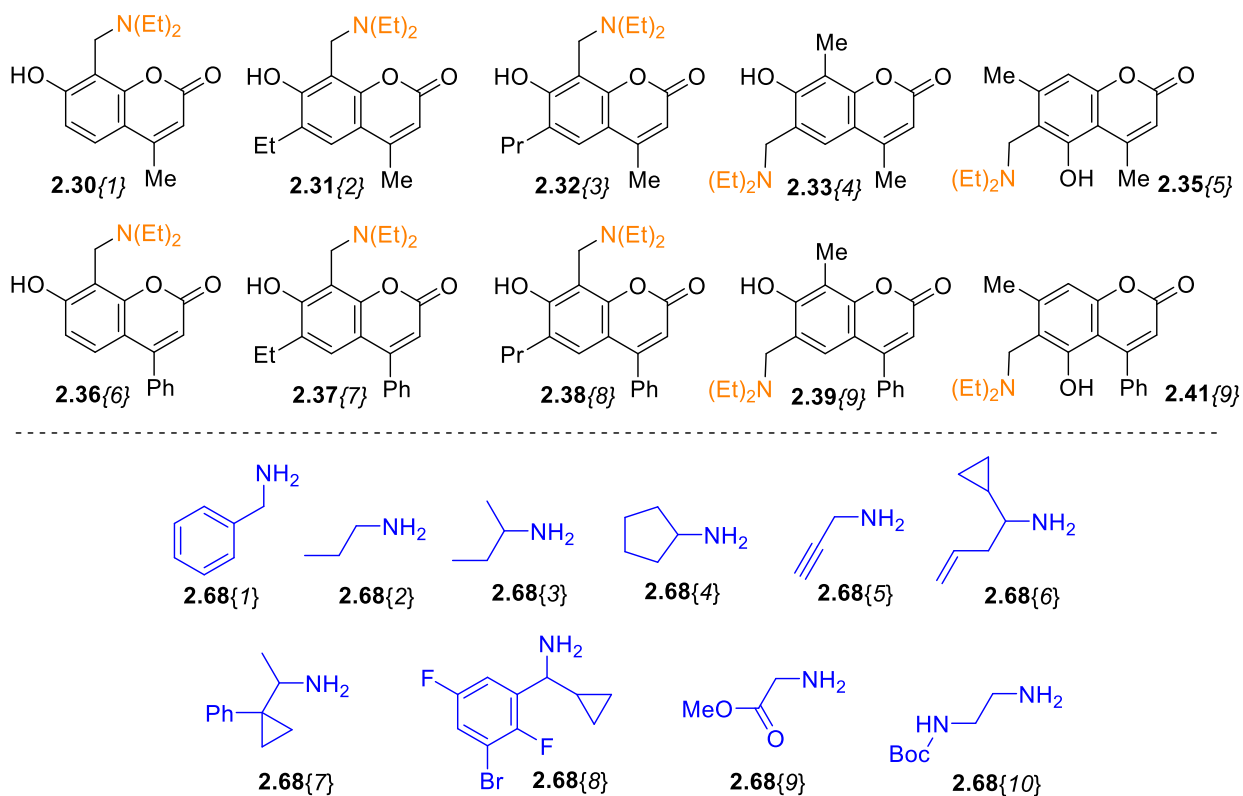


Рисунок 2.2. Структури диетиламінокумаринів **2.30-2.33**, **2.35** та **2.36-2.39**, **2.41** та первинних алкіламінів **2.68{1-10}**, що були досліджені в реакції амінування.

Також досліджено амінування на прикладі ацетоксипохідного кумарину **2.42** та бензиламіну. Було встановлено, що кип'ятіння реакційної суміші в етиловому спирті супроводжується утворенням аміну **2.69{6-1}** з високою конверсією. На схемі 2.10 проілюстровано два зустрічні шляхи синтезу амінів типу **2.69**, що дозволяє обирати більш зручний метод постановки синтезу залежно від вихідних компонентів та їх особливостей.

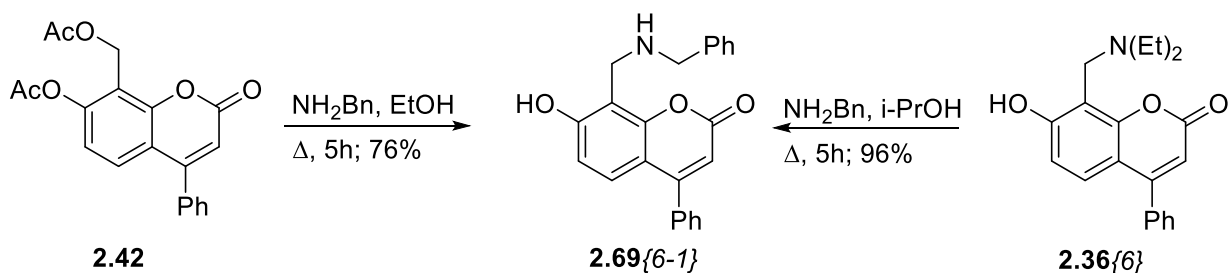


Схема 2.10.

Додатково продемонстровано синтетичний потенціал отриманих похідних, використовуючи як модельний субстрат амінометилкумарин **2.69**{6-9}. Всупереч нашим очікуванням, проведення гідролізу вихідної **2.69**{6-9} у кислих умовах як за кімнатної температури, так і при кип'ятінні не відбувався. Однак успішним виявився гідроліз в лужних умовах з використанням 1М NaOH в *i*-PrOH при 50°C впродовж 4 годин, що дозволило отримати відповідну кислоту **2.70** з виходом 67% (схема 2.11). Також успішно здійснено амідування амінометилкумарину **2.69**{6-9}, використовуючи *i*-PrNH₂, а також 1,2-бінуклеофільні реагенти – гідразингідрат та гідроксиламін, що привело до отримання аміду **2.71**, гідразиду **2.72** та гідроксамової кислоти **2.73** з виходами 56%, 78% та 67% відповідно (схема 2.11).

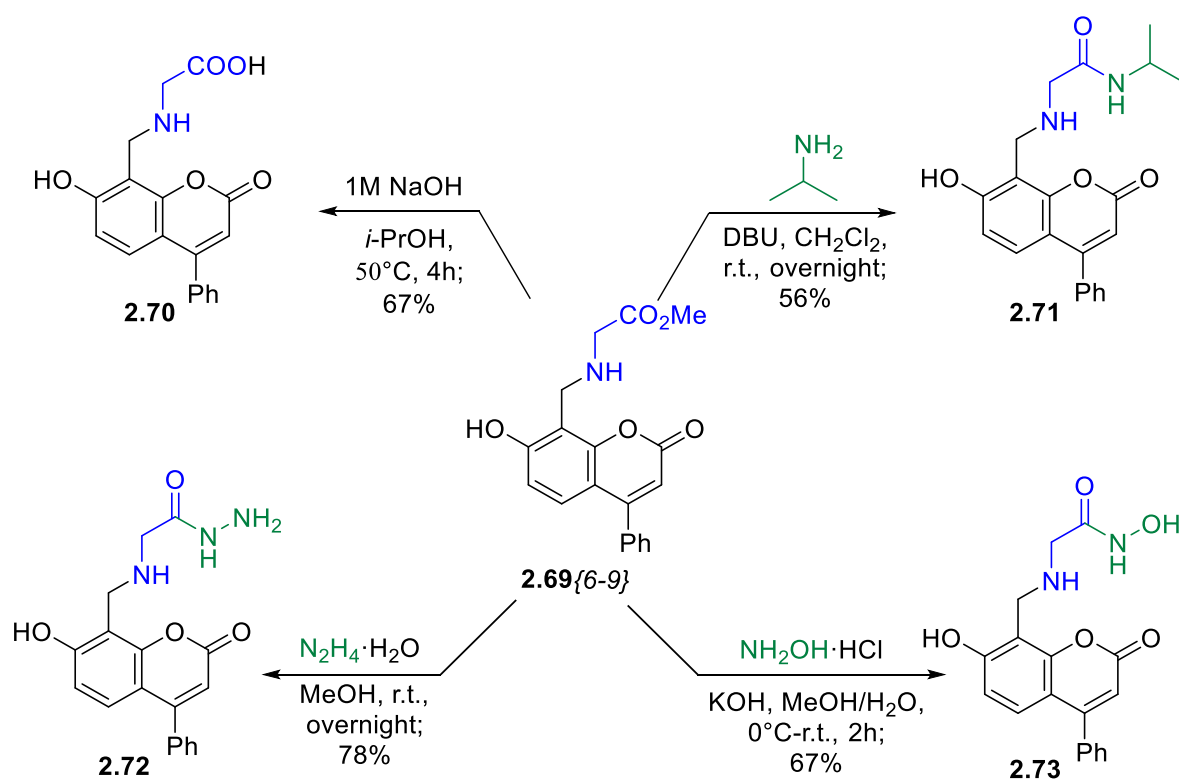


Схема 2.11.

Враховуючи, що перетворення бензопіран-2-онів у основних умовах призводить до відкриття кумаринової системи, у даному випадку як лужний гідроліз, так і взаємодія з *N,N*- та *N,O*-бінуклеофілами проходили із збереженням кумаринового циклу, що підтверджується наявністю сигналу в спектрах ¹H ЯМР у вигляді синглету, що проявляється при 6.2 м.ч. та відповідає атому Гідрогену у 3-му положенні кумаринового циклу.

Також успішно проведено гідроліз амінометилкумарину **2.69**{9-10} з Вос-групою із застосуванням TFA в дихлорометані при кімнатній температурі, що дозволило отримати відповідний амінометилкумарин **2.74** з виходом 86%, який містив додаткову вільну аміногрупу (схема 2.12).

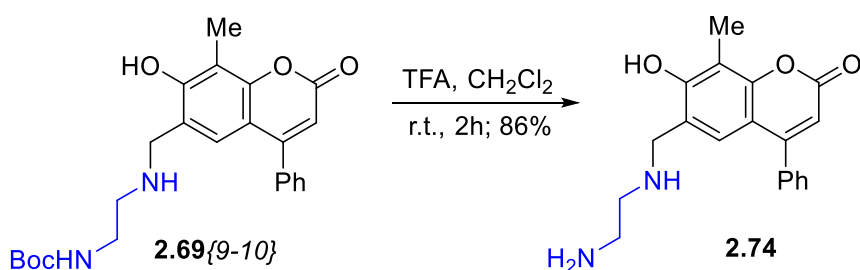


Схема 2.12.

Для отриманої бібліотеки сполук **2.69** зроблена оцінка ADME параметрів (*in silico*) – абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення, що є ключовим завданням при створенні лікоподібних препаратів. Рання оцінка таких властивостей має вирішальне значення для пошуку сполук із сприятливими фармакокінетичними характеристиками для подальшої розробки лікарських засобів. Оцінка охоплювала фізико-хімічні характеристики, фармакокінетичні властивості та параметри ADME та проводилась за допомогою безкоштовного веб-інструменту SwissADME [50]. Результати розрахунків узагальнені на рисунку 2.3 та в Додатку 3.

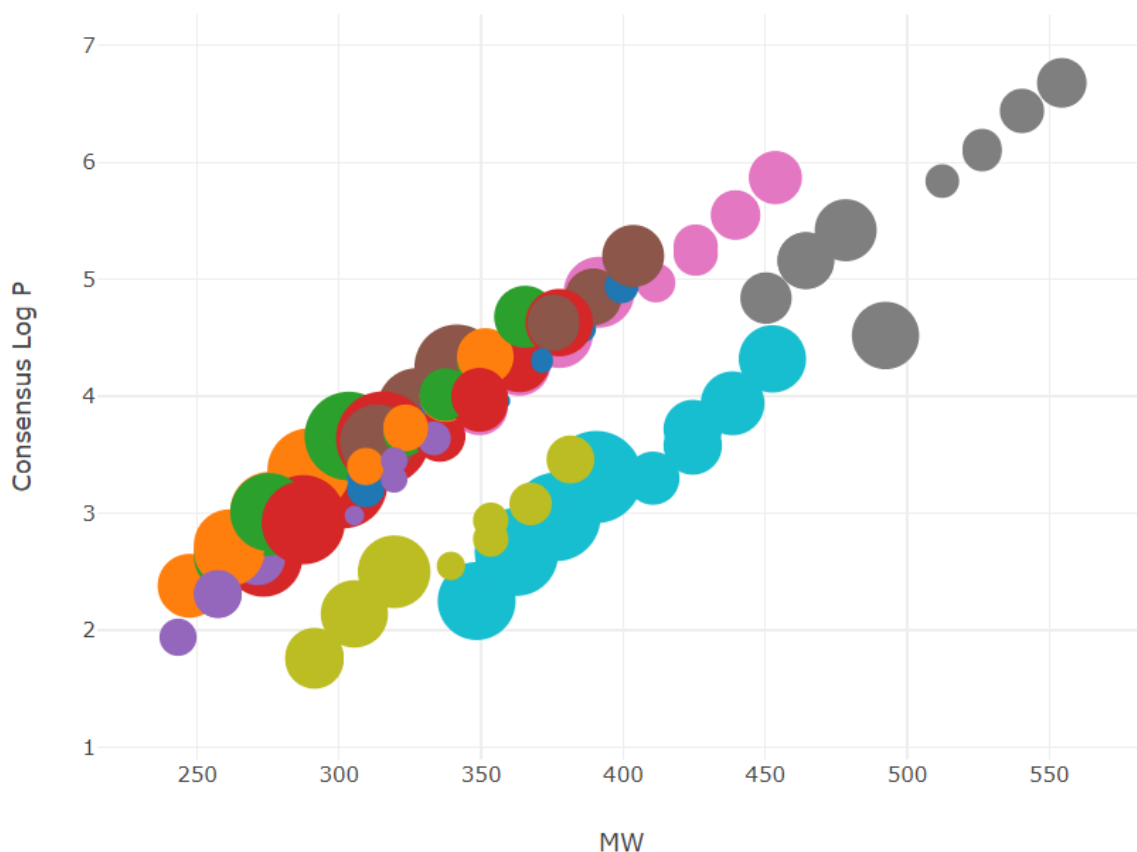


Рисунок 2.3. Залежність $\log P$ від молекулярної маси та $C(sp^3)$ для отриманої бібліотеки амінометилкумаринів **2.69**

Аналіз отриманих даних показує, що синтезовані амінометилкумарини **2.69** виявляють сприятливі фізико-хімічні властивості. Загалом спостерігається загальна тенденція збільшення теоретичного $\log P$ зі збільшенням молекулярної маси, що є очікуваним, зважаючи на подібність підструктурних фрагментів похідних кумарину **2.30-2.33**, **2.35** та **2.36-2.39**, **2.41**. Одночасно, вклад наявності sp^3 -гібридизованих атомів Карбону на збільшення чи зменшення ліпофільності є невеликим. Також спостерігається інша загальна тенденція – при незмінному аміні $\log P$ збільшується зі збільшенням відсотка sp^3 -гібридизованих атомів Карбону для кумаринів **2.30**, **2.31**, **2.32**, **2.33** та **2.35** – за рахунок наявності алкільних замісників в бензопіран-2-оновому циклі; при зменшенні частки sp^3 -гібридизованих атомів Карбону при зміні підструктурного фрагменту в сполука **2.36-2.39**,

2.41 (поява фенільного замісника у положенні 4 бензопіран-2-онової системи) знову спостерігається лінійна залежність $\log P$ від кількості sp^3 -гібридизованих атомів Карбону для цих похідних. Для сполук, що містять фрагмент *N*-Вос-діаміну **2.68{10}**, спостерігається суттєве зниження розрахункової ліпофільності (на 1-2 порядки). Для сполук із гліциновим фрагментом спостерігається відхилення від загальної тенденції та, за розрахунковими даними, значно підвищується їх гідрофільність. Крім того, у порівнянні з похідними амінів **2.68{7}**, для сполук з фрагментами аміну **2.68{8}** спостерігається приблизно в 0,8-0,9 разів вища розрахункова ліпофільність, що, імовірно, обумовлено наявністю атомів бром та флуору у фенільному циклі).

Такі відхилення від очікуваної лінійної тенденції, де екстрапольована різниця повинна становити близько двох порядків величини, свідчить про унікальний вплив специфічних структурних особливостей на ліпофільну природу цих сполук.

Підсумовуючи даний підрозділ, зазначимо, що в роботі розроблено ефективний метод синтезу структурно різноманітної бібліотеки амінометилкумаринів в умовах взаємодії оснóв Манніха кумаринів з первинними амінами. Також досліджено синтетичні можливості отриманих похідних, що призвело до створення продуктів, що містять у своїй структурі карбоксильну та аміногрупи, а також фрагменти амід, гідразиду та гідроксамової кислоти. Оцінка параметрів абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення (ADME) у поєднанні з дослідженнями біологічної активності отриманих похідних сприятиме виявленню сполук, придатних для застосування в медичній хімії, агрохімії та суміжних сферах застосування.

Розділ 3. Застосування основ Манніха в ряду кумаринів в реакціях циклоконденсації.

3.1. Синтез (дигідро)фурукумаринів лінійної та ангулярної будови

Фурукумарини та дигідрофурукумарини вже досить тривалий час викликають значний інтерес як серед науковців в області синтетичної органічної хімії, так і медичної хімії. Ці сполуки мають широкий спектр біологічної активності та вже знайшли застосування при лікуванні різних захворювань, зокрема, в онкології, оскільки фурукумарини та дигідрофурукумарини проявляють антипроліферативну та антикарциногенну активності [51, 52]. Крім того, фурукумарини та дигідрофурукумарини успішно використовують при лікуванні серцево-судинних захворювань та вірусних інфекцій, виявлено їх антиоксидантну активність та здатність знижувати ризик розвитку окислювального стресу та різних запалень [53]. Також варто зазначити, що похідні (дигідро)фурукумаринів та, зокрема, дигідробензофуранів вилучені з рослинних джерел.

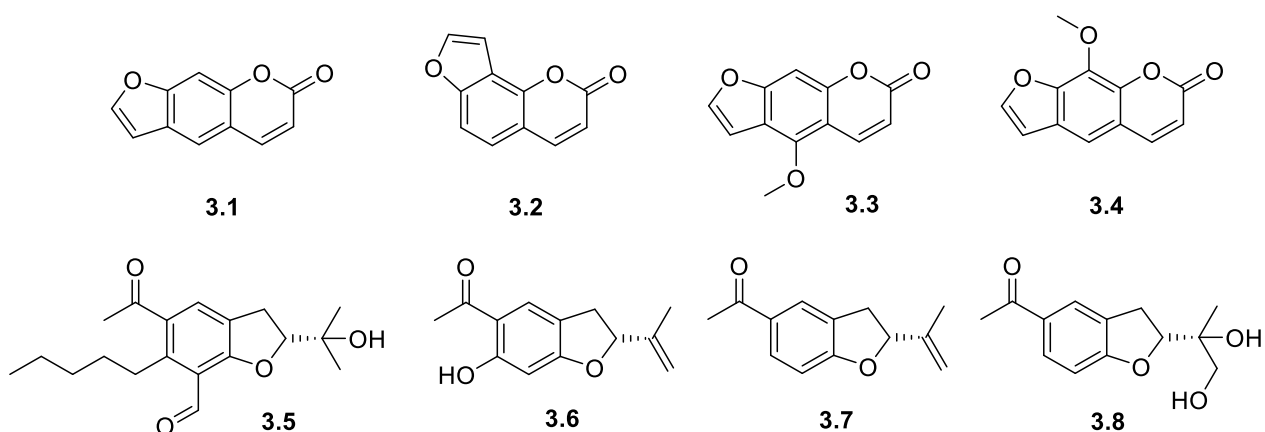


Рисунок 3.1. Приклади природних фурукумаринів та дигідробензофуранів.

Так, на рисунку 3.1 наведено приклади (дигідро)фурукумаринів – псорален **3.1**, ангеліцин (ізопсорален) **3.2**, бергаптен **3.3**, ксантоксин **3.4** та дигідробензофуранів – аннуллатін А **3.5**, гідрокситремітон **3.6**, тремітон **3.7**, мегаподіол **3.8** [54, 55, 56, 6].

Саме тому актуальними є дослідження шляхів створення та можливостей використання фурукумаринів та дигідрофурукумаринів як в галузі синтетичної органічної хімії, так і для створення нових лікарських препаратів з різноманітними фармакологічними властивостями.

Першочерговою метою даної частини роботи була розробка ефективних методів синтезу (дигідро)фурукумаринів. Виходячі з літературних джерел та враховуючи попередні роботи нашої наукової групи, синтетична методологія отримання фурукумаринів базувалась на конденсації *o*-гідрокси-ацетилкумаринів [57,58], а дигідрофурукумаринів – генеруванні *o*-хінонметиду (схема 2.4) з відповідних основ Манніха з наступною взаємодією з піридинієвими солями галогенкетонів.

Вихідний 6-ацетил-7-гідрокси-8-метилнеофлавіон **3.9** був отриманий за розробленою в нашій науковій групі методикою, виходячі з 7-гідроксикумарину **2.24** [59]. Так, взаємодія 6-ацетил-7-гідрокси-8-метилнеофлавіону **3.9** з бромоацетофенонами **3.10a—d** при нагріванні зі свіжопрожареним поташем в сухому диметилформаміді супроводжувалась алкілюванням гідроксильної групи та конденсацією за карбонільною групою й завершувалась ацетилюванням фуранового циклу до кумаринової системи з отриманням 2-ароїл-3,9-диметил-5-феніл-7*H*-фуро[3,2-*g*]хромен-7-онів **3.11a-d** за одну стадію з виходами 53-68% відповідно (схема 3.1).

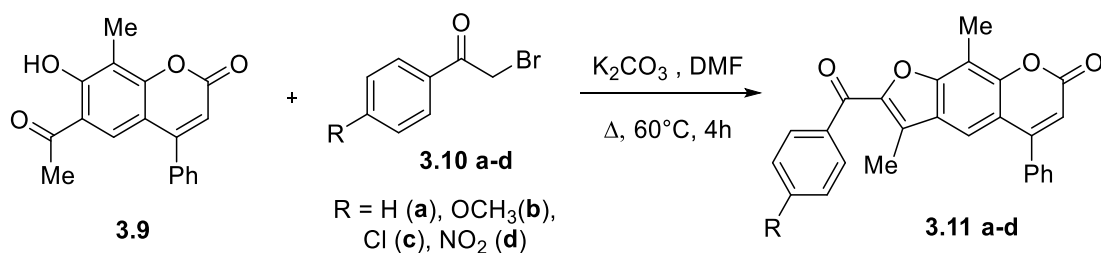


Схема 3.1.

Додатково, застосування 4-хлорометилкумаринів **3.12a,b** та **3.13** в даній гетероциклізації дозволило отримати фурукумарини більш складної будови – продукти **3.14a,b** та **3.15** з виходами 48% та 58% відповідно (схема 3.2).

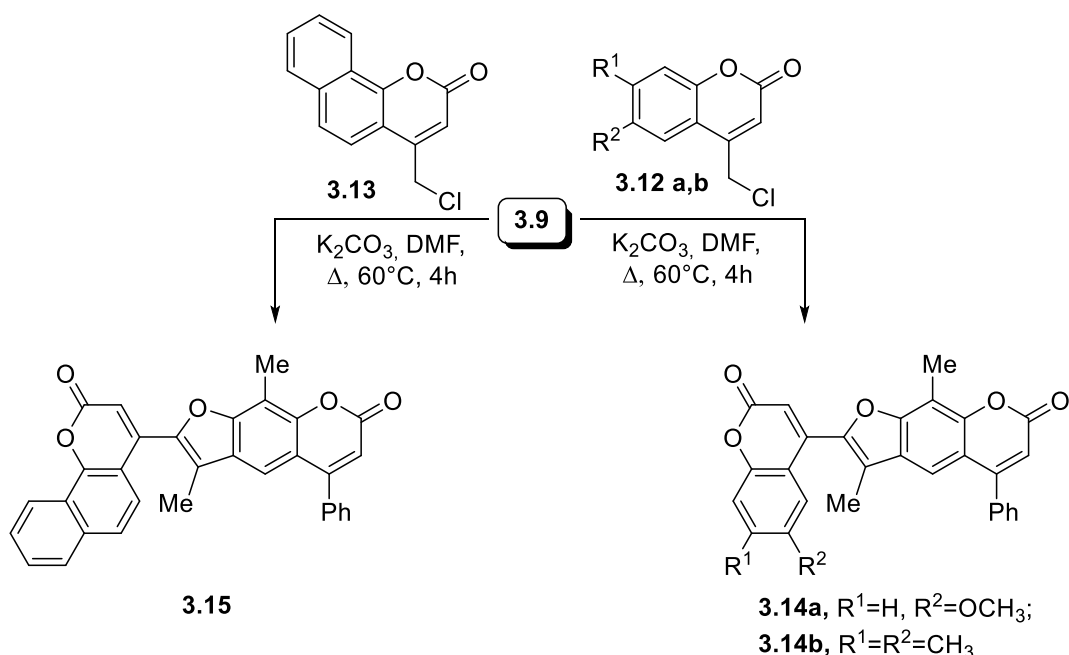


Схема 3.2.

Зазначимо, що отримані продукти **3.11a-d**, **3.14a,b** та **3.15** є аналогами фурукумарину лінійної будови – псоралену (**3.1**), природні та синтетичні похідні якого володіють різноманітною біологічною дією та знайшли широке застосування в фотохімії та фотобіології [52]. Наступною задачею дослідження була розробка методики синтезу фурукумаринів ангулярної будови, які є похідними ангеліцину (**3.2**). Враховуючи наші попередні дослідження, було поставлено за мету розробити та адаптувати методики

синтезу цільових сполук, використовуючи в якості вихідних реагентів *o*-гідроксиформілкумарин **3.16** та *o*-гідроксиацетилкумарин **3.17**. В свою чергу, вихідний *o*-гідроксиформілкумарин **3.16** був отриманий нами з відповідної основи Манніха – продукту **2.36** при обробці уротропіном в оцтовій кислоті (схема 3.3), а вихідний *o*-гідроксиацетилкумарин **3.17** отриманий за раніше опублікованою методикою [59]. Зазначимо, що вихід *o*-гідроксиформілкумарину **3.16** був невеликим і сягав 43%, однак застосування даного підходу дозволило отримати необхідний продукт без додаткового очищення, а реакція проходила без осмолення та без утворення побічних продуктів.

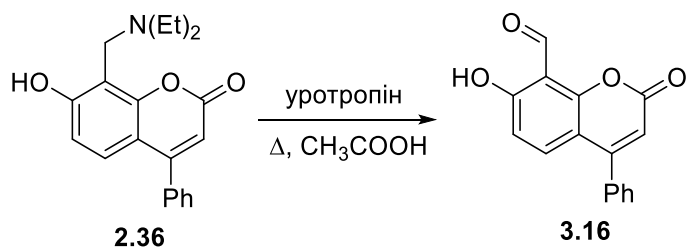


Схема 3.3.

Для подальшого анелювання фуранового циклу до кумаринової системи методика, опублікована в [60] була оптимізована. Так, взаємодія *o*-гідроксиформілкумарину **3.16** та *o*-гідроксиацетилкумарину **3.17** з бромацетофенонами **3.10a-d**, 4-хлорометилкумаринами **3.12a,b** та **3.13** та 2-бромацетилбензофураном **3.18** проводилась нами при нагріванні зі свіжопрожареним поташем (у співвідношенні 1:1:1) в сухому диметилформаміді, що дозволило скоротити час проведення реакції до 3 годин [0]. Цільові продукти **3.19a-d**, **3.20a-d**, **3.21**, **3.22**, **3.23a**, **3.24a,b**, **3.25**, **3.26** були виділені та очищені шляхом перекристалізації. Цей підхід дозволив уникнути довготривалої процедури хроматографії, яка була використана в попередній роботі [60] (схема 3.4).

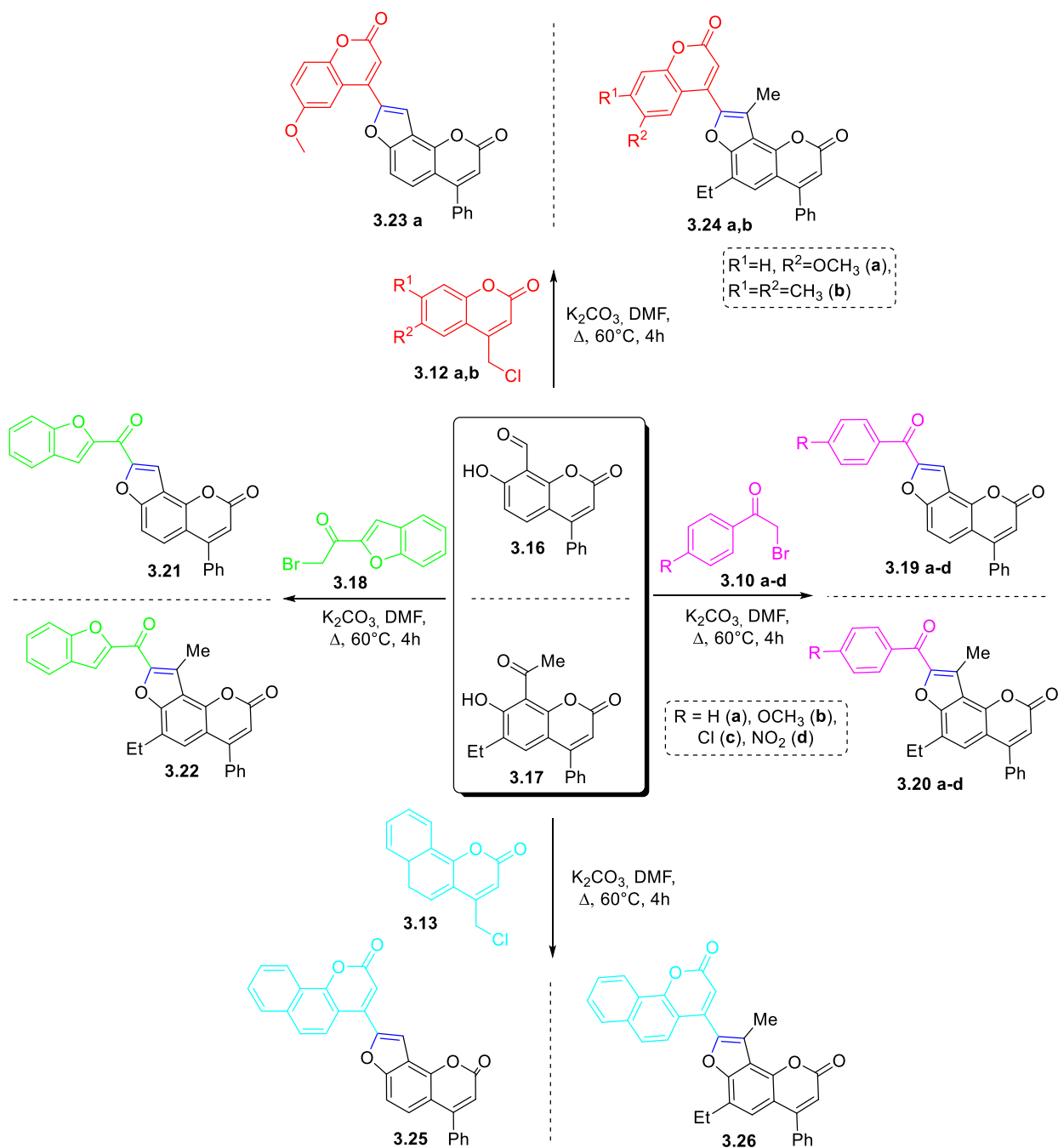


Схема 3.4.

Отримані 8-ароїлфуро[2,3-*h*]неофлавоїни представляють собою безбарвні (3.19а-с, 3.20а-с, 3.21, 3.22, 3.23а, 3.24а,b, 3.25, 3.26) або жовті (3.19d, 3.20d) кристалічні речовини з високою температурою топлення. В 1H ЯМР спектрах цих сполук спостерігаються сигнал в області 6.43-6.50 м.ч. у вигляді синглету, характерний для протона Н-3, а також сигнали протонів

фенільного замісника в 4-му положенні бензопіран-2-онової системи в області 7.60-7.61 м.ч. В області поглинання ароматичних протонів також з'являються характерні дублети протонів *para*-заміщеної ароїльної групи для сполук **3.19b-d**, **3.20b-d**. Для сполук **3.19a-d**, **3.21**, **3.23a**, **3.25** сигнал, характерний для протона в 9-му положенні фуранового циклу проявляється у вигляді синглету в області 8.06-8.18 м.ч., а сигнал метильної групи в положенні 9 продуктів **3.20a-d** зміщується на 1 м.ч. В спектрах ^{13}C ЯМР для 8-ароилфуоро[2,3-*h*]неофлавонів **3.19a-d**, **3.20a-d**, **3.21**, **3.21**, **3.23a**, **3.24a,b**, **3.25**, **3.26**) спостерігаються сигнали для карбонільних груп піран-2-онового циклу в області 156.34-157 м.ч. та бензоїльного фрагмента – в області 182.17-185.07 м.ч [61].

Наступний етап наших досліджень був присвячений розробці підходу до синтезу дигідрофуорокумаринів, який базується на взаємодії оснів Манніха з піридинієвими солями α -галогенацетофенонів. Зазначимо, що синтетичні можливості даного підходу були досліджені на прикладі заміщених оснів Манніха **2.30-2.32** та **2.36**, використовуючи їх в якості вихідних субстратів, що дозволило отримати цільові дигідрофуорокумарини як лінійної, так і ангулярної будови. В результаті досліджень було встановлено, що при взаємодії **2.30-2.32** та **2.36** з піридинієвими солями α -хлорацетофенону **3.27**, використовуючи DBU як основу при співвідношенні реагентів 1.1 : 1: 1.2 та при кип'ятінні в диметилформаміді супроводжувалась генерацією *o*-хінонметиду та завершувалась утворенням цільових продуктів **3.28-3.31** із дигідрофурановим циклом (схема 3.5). Отримані дигідрофуорокумарини **3.28-3.31** представляють собою світло-жовті кристалічні речовини з температурою топлення в діапазоні 170-210°C. В ^1H ЯМР спектрах цих сполук в області 6.32-6.36 м.ч. спостерігаються сигнали для α -протона дигідрофуранового циклу; та сигнали для β -протонів дигідрофуранового циклу у вигляді двох дублет дублетів в діапазоні 3.7-3.4 м.ч. У спектрі ^{13}C ЯМР сполук **3.28-3.31**

сигналами дигідрофуранового циклу знаходяться в області 85-84 м.ч. для α - ^{13}C та 57-58 м.ч. – β - ^{13}C .

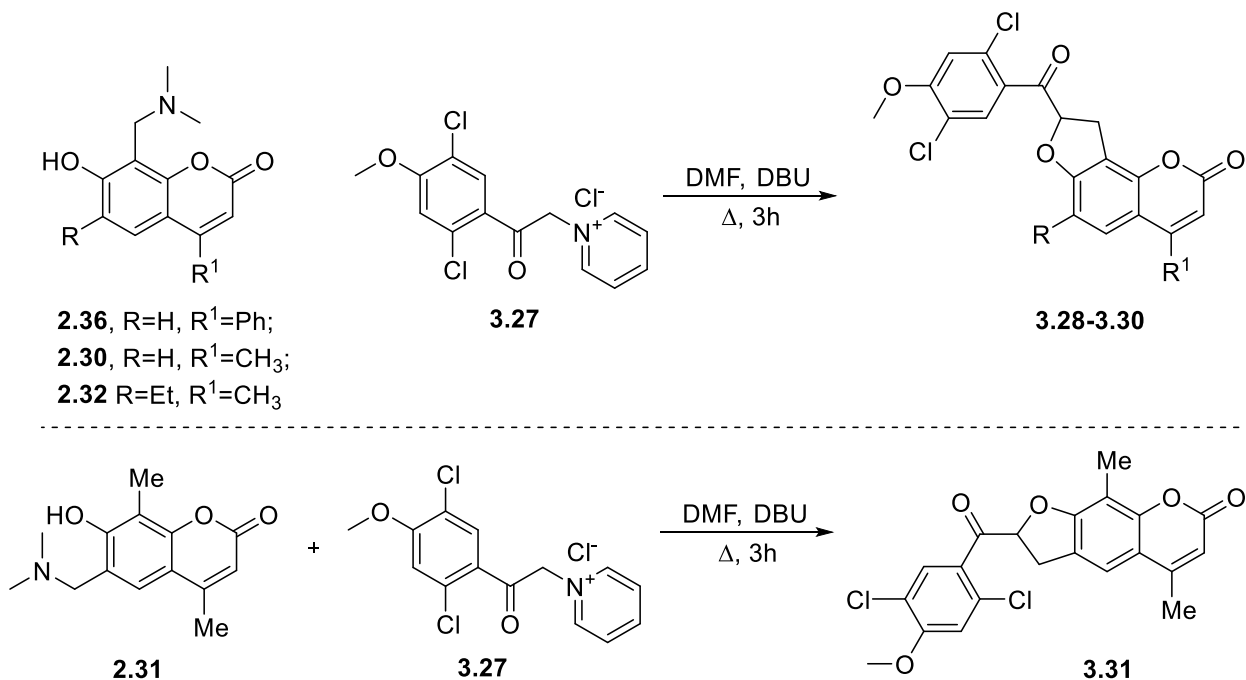


Схема 3.5.

Узагальнюючи результати представленої частини роботи зазначимо, що використовуючи основи Манніха та *o*-гідроксиформілкумарини та *o*-гідроксиацетилкумарини, що були з них отримані, успішно розроблені методики синтезу дигідрофурукумаринів та фурукумаринів як лінійної, так і ангулярної будови. Подальші дослідження фізико-хімічних характеристик, а також біологічних властивостей дозволить виявити нові перспективні сполуки з широким спектром застосування.

3.2. Синтез (дигідро)піранових похідних кумаринів.

Наступний напрям наших досліджень щодо використання оснóв Манніха був направлений на шляхи генерування з них *o*-хінонметидів (див. схему 2.4) та можливості їх використання в реакціях з енамінокетонами як дієнофілами в реакції Дільса-Альдера [19, 20, 21]. Для розробки та апробації

методик проведення даної взаємодії в якості вихідних сполук були використані основи Манніха **2.30-2.33** та **2.36-2.39** та два модельні енамінкетиони – **3.32**, отриманий з *орто*-гідроксиацетофенону, та **3.33**, отриманий з *пара*-хлорацетофенону відповідно (схема 3.6). Реакцію проводили при кип'ятінні в різних розчинниках – ізопропіловому спирті, ацетонітрилі, діоксані та диметилформаміді, однак максимальна конверсія вихідних реагентів в продукт відбувалась лише у випадку застосування диметилформаміду; при використанні ізопропілового спирту конверсія була дуже повільною, а у випадку інших розчинників реакція супроводжувалась утворенням складної суміші побічних продуктів, розділити та ідентифікувати яку не вдалось. Оптимальними умовами проведення взаємодії основ Манніха **2.30-2.33** та **2.36-2.39** з енамінкетонами **3.32** та **3.33** виявилось кип'ятіння реакційної суміші в диметилформаміді впродовж 4-6 годин. В результаті вдалось отримати два типи продуктів циклоконденсації – похідні кумаринів **3.34-3.41**, які містять у своїй структурі хромоновий цикл та бензопіранокумарини **3.42-3.47**.

Отримані кумарини **3.34-3.41** та бензопіранокумарини **3.42-3.47** представляють собою високоплавкі, кристалічні речовини. Для кумаринів **3.34-3.41** наявність в спектрах ^1H ЯМР сигналу в області 8.35-9.07 м.ч. у вигляді синглету свідчить про утворення γ -піронового або бензопіран-4-онового циклу (H-2"). Крім того, в спектрах ^1H ЯМР цих сполук також наявний двопротонний синглет в області 3.87-3.97 м.ч., який відповідає метиленовій ланці, та слабкопольний синглет при 10.46-12.85 м.ч., характерний для ОН-групи. В спектрах ^1H ЯМР бензопіранокумаринів **3.42-3.47** однопротонний сигнал у вигляді синглету спостерігається вже в області 7.7-8.0 м.ч. та також є характеристичним для γ -піронового циклу, зсувається і двопротонний синглет при 3.67-3.7 м.ч., характерний для метиленової ланки.

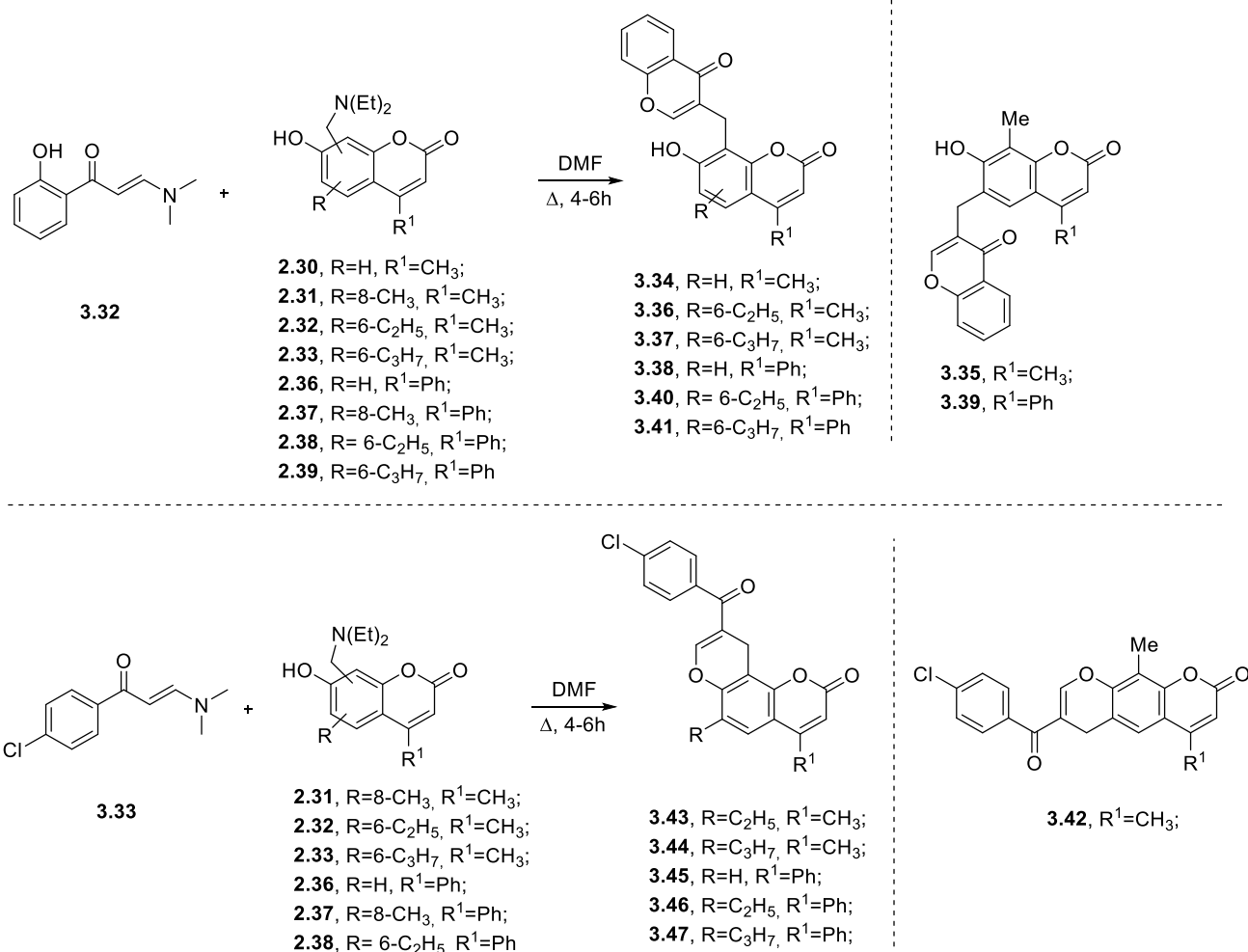
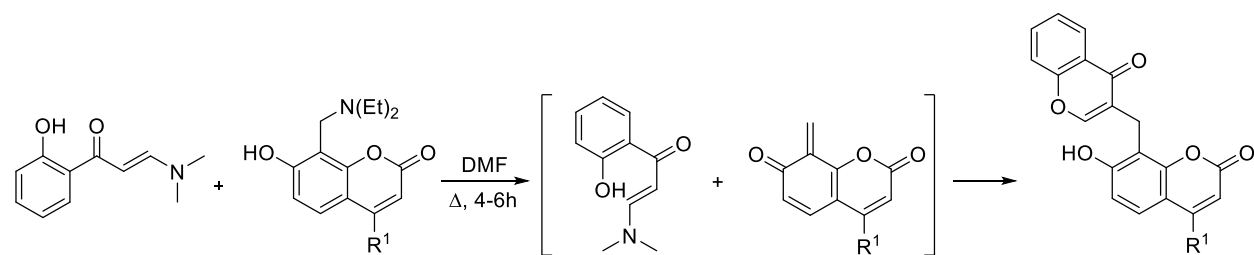


Схема 3.6.

Додатково структурні особливості між кумаринами із хромоновим циклом – продуктами **3.34-3.41** та бензопіранокумаринами **3.42-3.47** вдалось підтвердити, використовуюючи NOE експерименти, а дослідження проводили для продуктів **3.39** та **3.43**. Виявлені кореляції наведено на рисунку 3.2 – для кумарину **3.39** та рисунку 3.3 – для бензопіранокумарину **3.43**.

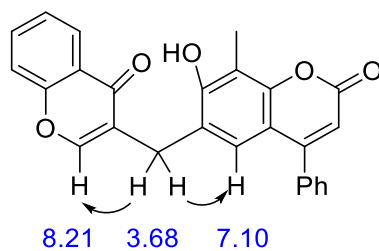


Рисунок 3.2. Знайдені кореляції NOE для кумарину **3.39**.

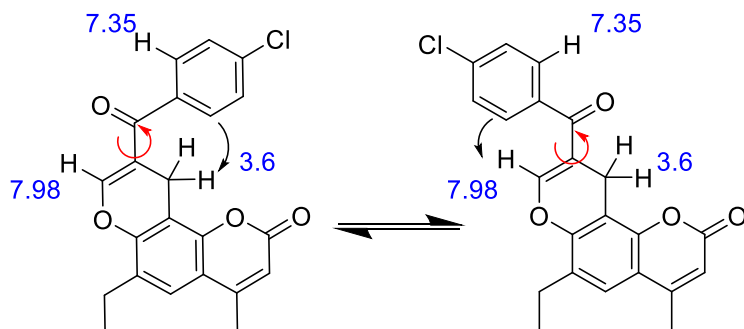


Рисунок 3.3. Знайдені кореляції NOE для бензопіранокумарину **3.43**.

Для визначення синтетичного потенціалу розробленої методології та розширення меж її застосування з метою створення структурно різноманітних метиленбісфлавоноїдів, наступний етап наших досліджень полягав у використанні похідних 3-гетарилізофлавонів та 3-гетарилкумаринів, та енамінокетонів **3.32** і **3.33** в якості вихідних реагентів у цій реакції.

Зауважимо, що бісфлавоноїди також відносяться до класу рослинних метаболітів, для яких характерний широкий спектр біологічної активності, включаючи протизапальну, протипухлинну, протівірусну, протимікробну, антикоагулянтну, та відносно низьку токсичність. Структура бісфлавоноїдів складається з двох ідентичних або неідентичних флавоноїдних фрагментів, які можуть бути симетрично чи несиметрично пов'язані алкільним або алкоксильним лінкерами різної довжини [62, 63]. Серед бісфлавоноїдів з метиленовим лінкером та ідентичними фрагментами відзначимо структуру

дикумаролу (3,3-метиленбіс[4-гідроксикумарин]), який є першим лікарським препаратом із класу антикоагулянтів (рисунок 3.4). Ця речовина утворюється в рослинах *Melilotus alba* та *Melilotus officinalis* внаслідок метаболізму кумарину грибами *Penicillium jensi* [64]. Інші приклади, які наведені на рисунку 3.4, включають 8,8-метиленбісфлавіон або пентаграмметин, отриманий із листя *Pentagramma triangularis ssp. triangularis* [65], та метиленбіссантин, виділений із частин *Dodonaea viscosa Jacq.* Обидві ці сполуки виявили помірну інгібуючу активність ферменту PfENR (єноїл-АСР редуктази *Plasmodium falciparum*) [66]. Також з листя *Cassia siamea* було виділено хробісіамон А та алкалоїд касіарин-Е, які продемонстрували помірну антиплазмодіальну активність щодо *Plasmodium falciparum* 3D7 (рисунок 3.4) [67]. Ряд синтетичних похідних 3,3-метиленбісхромонів також проявив мікромолярний рівень антипроліферативної активності *in vitro* щодо ліній ракових клітин людини [68].

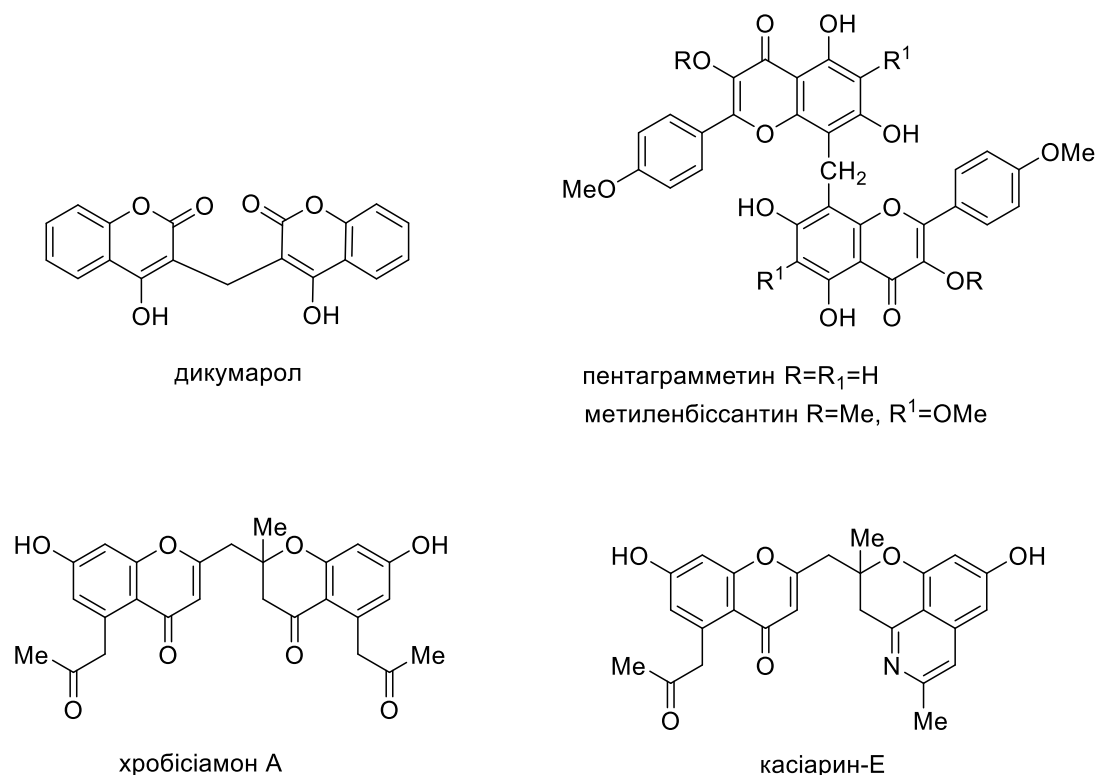


Рисунок 3.4.

Так, взаємодія вихідних 3-гетарилхромонів **3.48a-c** або 3-гетарилкумаринів **3.49a-f** з енамінокетоном **3.32** відбувалась в диметилформаміді при кип'ятінні реакційної суміші впродовж 2-3 годин та завершувалась утворенням сполук **3.50a-c** та **3.51a-f** з додатковим хромоновим кільцем з виходами 55-82% (схема 3.7).

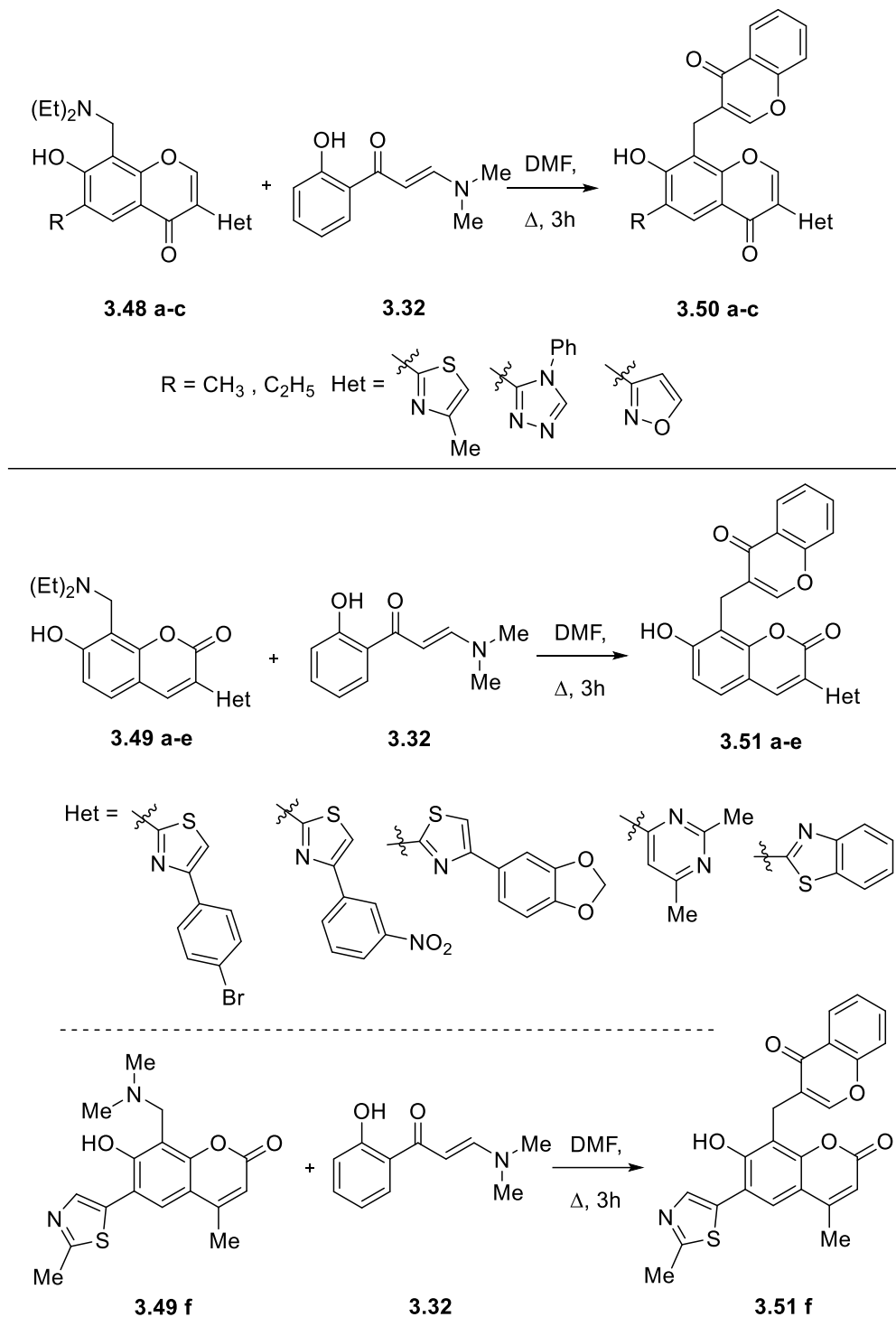


Схема 3.7.

В спектрах ^1H ЯМР для сполук **3.50a-c** та **3.51a-f** спостерігаються сигнали у вигляді синглетів в області 8.35-9.07 м.ч., що свідчить про утворення γ -піронового циклу (H-2''), також наявні двопротонні синглети при 3.87-3.97 м.ч., які відповідають метиленовій ланці, а слабкопольний синглет при 10.46-12.85 м.ч. відповідає гідроксильній групі. В спектрах ^1H ЯМР для сполук **3.51a-f** спостерігається однопротонний синглет у діапазоні 7.81-8.87 м.ч., який відповідає протону H-4 кумаринового циклу. Для однозначного віднесення всіх сигналів на прикладі кумарину **3.51e** додатково здійснено 2D ЯМР експеримент COSY, а виявлені кореляції наведено на рисунку 3.5.

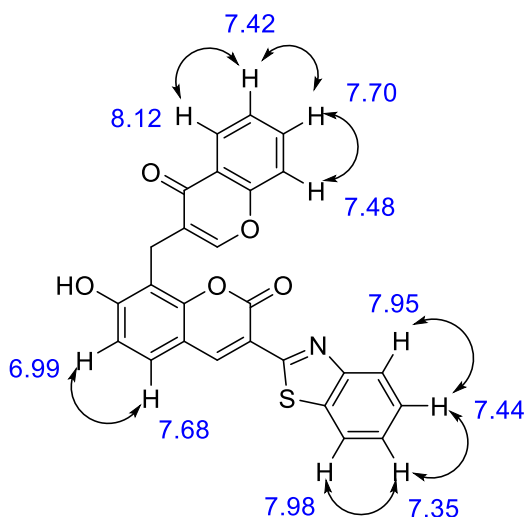


Рисунок 3.5. Знайдені кореляції COSY для кумарину **3.51e**.

Використання в даній циклоконденсації оснóв Манніха 3-гетарил-хромен-2-онів **3.49a-d** та 3-гетарил-хромен-4-онів **3.48a-d** та енамінокетону **3.52** дозволило отримати ряд бісфлавоноїдів **3.53a-d** та **3.54a-d**, що містять у своїй структурі декілька бензопіран-4-онових та бензопіран-2-онових фрагментів (схема 3.8). Так, взаємодія оснóв Манніха хроменів **3.48a-d** та кумаринів **3.49a-d** з енамінокетонем **3.52** відбувалась в диметилформаміді при кип'ятінні та завершувалась утворенням 10-метил-4-феніл-2*H*,6*H*-пірано-[3,2-*g*]хромен-2,6-діонів **3.53a-d** і **3.54a-d** з виходами 58-95% відповідно, що

містять у своїй структурі фрагменти кумарину або хрому, поєнані між собою метиленовим лінкером. Спектри ^1H ЯМР продуктів **3.53a-d** та **3.54a-d** містять сигнал в області 3.81-3.92 м.ч., що відповідає метиленовій ланці, і сигнал H-8 при 7.97-8.63 м.ч., що підтверджує цілісність піренового циклу.

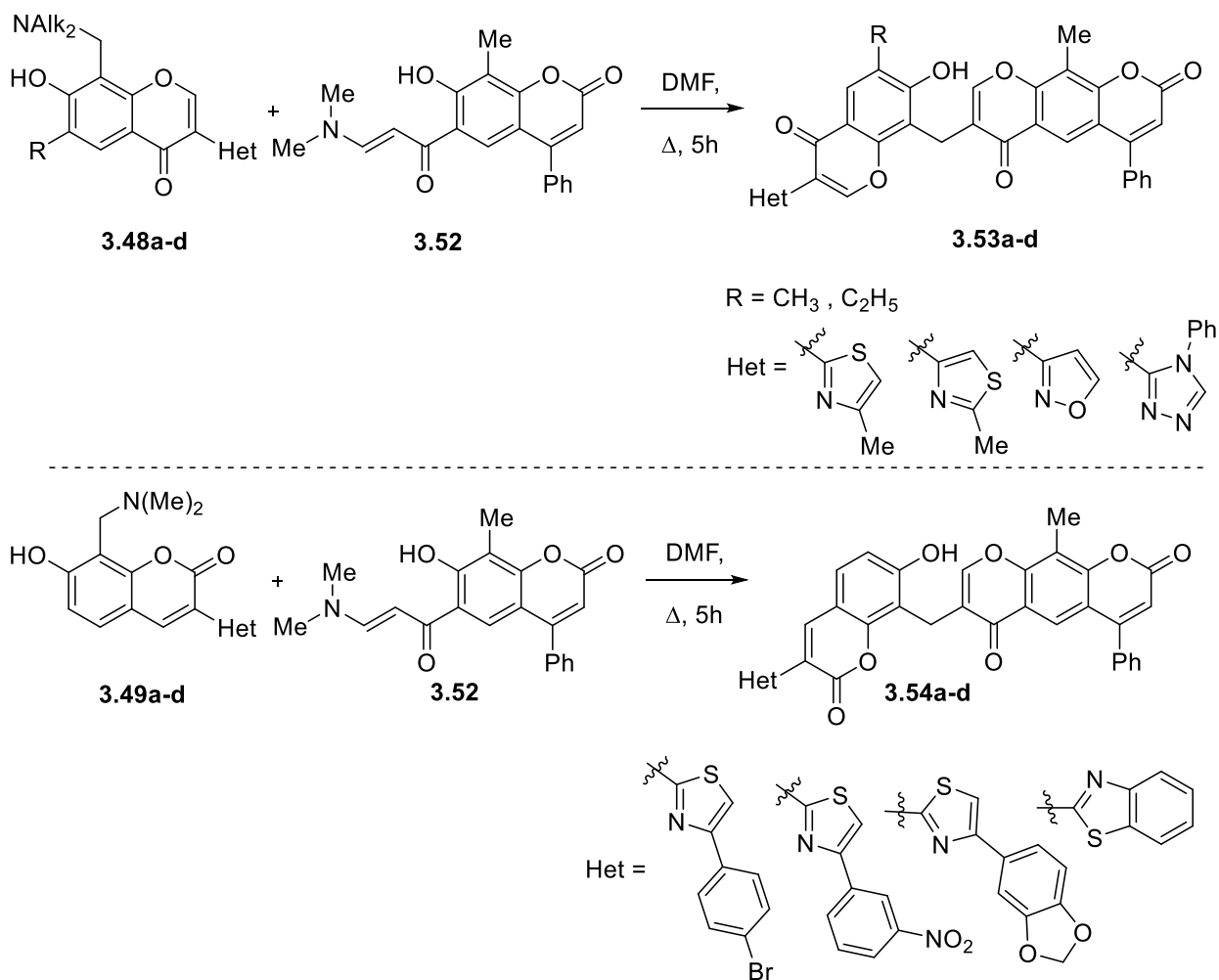


Схема 3.8.

Відомо, що бензопіран-2-оновий (кумариновий) цикл демонструє стійкість до впливу нуклеофільних та бінуклеофільних реагентів, у той час як бензопіран-4-оновий (хромоновий) цикл вступає в реакції рециклізації, які супроводжуються утворенням різних типів продуктів [69, 70]. Оскільки отримані структурно різноманітні бісфлавоноїди містять і кумариновий, і хромоновий гетероцикли, цікаво було дослідити їх взаємодію з N,N - і N,O -

бінуклеофільними реагентами – гідразин гідратом, *N*-метилгідрaziном, гідрохлоридом гідроксиламіну та карбонатом гуанідину.

Так, взаємодія кумаринів із хромоновим циклом – сполук **3.39** та **3.51e** з надлишком гідразину гідрату проходила в етиловому спирті при кип'ятінні та супроводжувалась виключно рециклізацією хромонового циклу з утворенням кумаринів **3.55** та **3.56**, відповідно, з піразольним циклом (схема 3.9). Отримані продукти давали характерне синьо-зелене забарвлення у спиртовому розчині з FeCl₃ через формування хелатного комплексу, завдяки сприятливому стеричному розташуванню новоутвореної гідроксильної групи та атома нітрогена піразольного циклу. Присутність водневого зв'язку між цими фрагментами підтверджується також значною різницею в хімічних зсувах ОН-групи фенольного фрагменту (12.55-12.86 м.ч.) та 7-ОН-групи кумаринового циклу (10.8-11.09 м.ч.), що спостерігається в спектрі ¹H ЯМР.

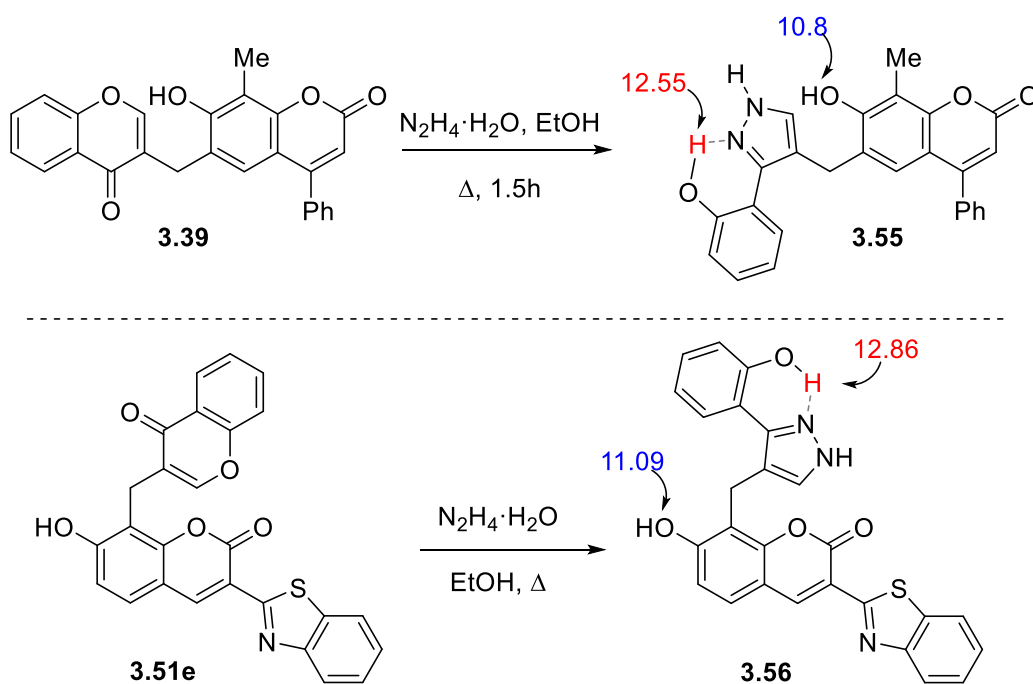


Схема 3.9.

Взаємодія кумарину **3.39** з надлишком *N*-метилгідразину в спиртовому розчині також супроводжувалась рециклізацією з утворенням виключно

одного регіоізомеру – кумарину **3.57** із *N*-метилпіразольним циклом, що імовірно обумовлено просторовою будовою вихідної речовини (схема 3.10).

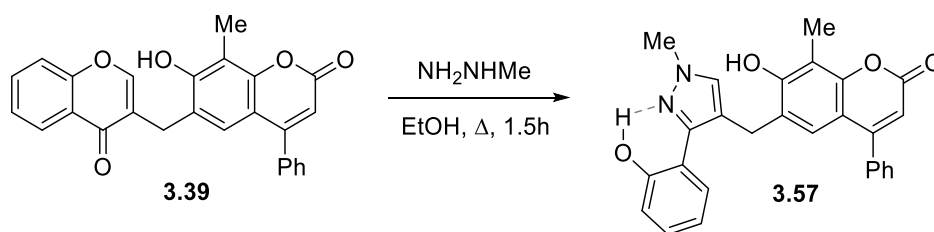


Схема 3.10

Взаємодія кумаринів **3.34** та **3.51e** з гідрохлоридом гідроксиламіну при кип'ятінні в піридині також супроводжувалась виключно рециклізацією хромонового циклу, що призвело до утворення кумаринів **3.58** та **3.59** з ізоксазольним циклом (схема 3.11). В першу чергу така структура продуктів підтверджується появою у спектрі ^1H ЯМР продукта сигналу при 7.67-8.11 м.ч., що відповідає Н-5 ізоксазольного циклу та сигналу при 10.89-10.92 м.ч., характерного для гідроксильної групи фенольного фрагменту.

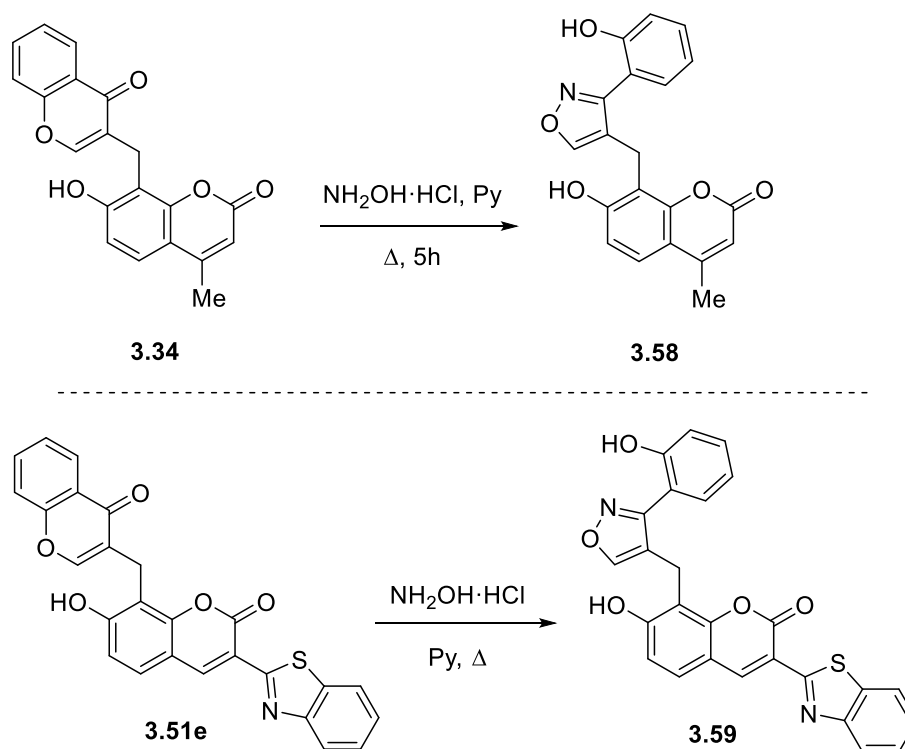


Схема 3.11.

Для кумарину **3.58** додатково проведено 2D NOE та HMBC експерименти, що дозволило однозначно встановити будову отриманого продукту (рисунок 3.6). За результатами NOE експерименту спостерігається взаємодія між протонами метиленової ланки кумарину у 8-му положенні з протонами гідроксильної групи кумарину в 7-му положенні та протоном новоутвореного циклу ізоксазолу у 5-му положенні. В спектрі HMBC наявна кореляція між атомами Гідрогену та Карбону, між якими є безпосередньо ковалентний зв'язок.

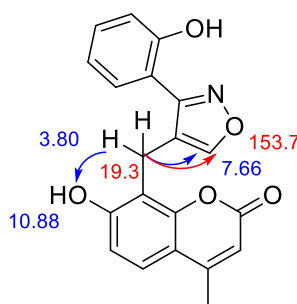


Рисунок 3.6. Знайдені кореляції NOE та HMBC для кумарину **3.58**.

Застосування карбонату гуанідину як 1,3-*N,N*-бінуклеофільного реагенту в реакції рециклізації кумарину **3.51e** з хромоновим фрагментом завершувалось отриманням кумарину **3.60** з амінопіримідиновим циклом, що підтверджується наявністю в спектрі ^1H ЯМР двох синглетів при 7.79 м.ч. та 6.21 м.ч., які відповідають сигналам Н-4 та NH_2 -групі піримідинового циклу відповідно (схема 3.12).

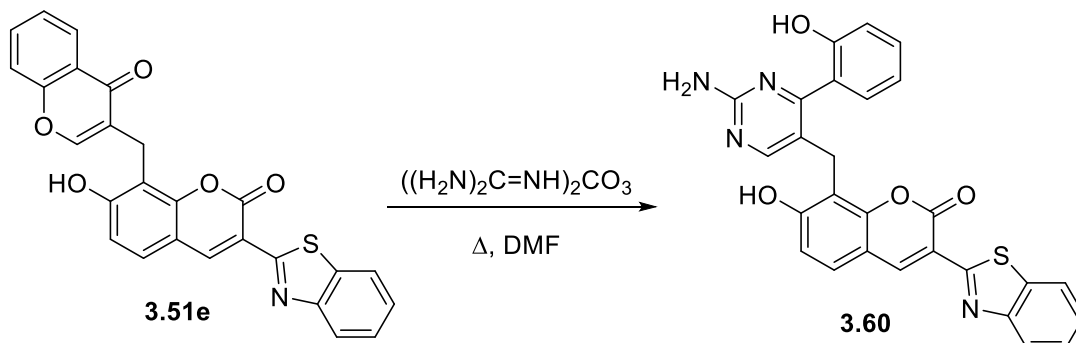


Схема 3.12.

Таким чином, виходячи із похідних кумарину із хромоновим циклом вдалось отримати нові похідні кумаринів із піразольним, ізоксазольним та піримідиновим циклами в 6-му та 8-му положеннях, з'єднаних метиленовим лінкером з кумариновою системою.

Також досліджені шляхи рециклізації сполук більш складної будови – продуктів **3.54d** та **3.53a**, які містять декілька реакційних центрів. Так, на прикладі бісфлавоноїдів **3.53a** та **3.54d** проведені реакції з *N,N*- та *N,O*-бінуклеофільними реагентами в наведених вище умовах. Рециклізація бісфлавоноїду **3.54d**, структура якого включає два бензопіран-2-онових та один бензопіран-4-оновий цикли, а також бісфлавоноїду **3.53a** з двома бензопіран-4-оновими та одним бензопіран-2-оновим циклами під дією надлишку гідразин гідрату в етиловому спирті завершувалась отриманням кумаринів **3.61** та **3.62**, що містять один та два піразольних цикли, відповідно (схема 3.13).

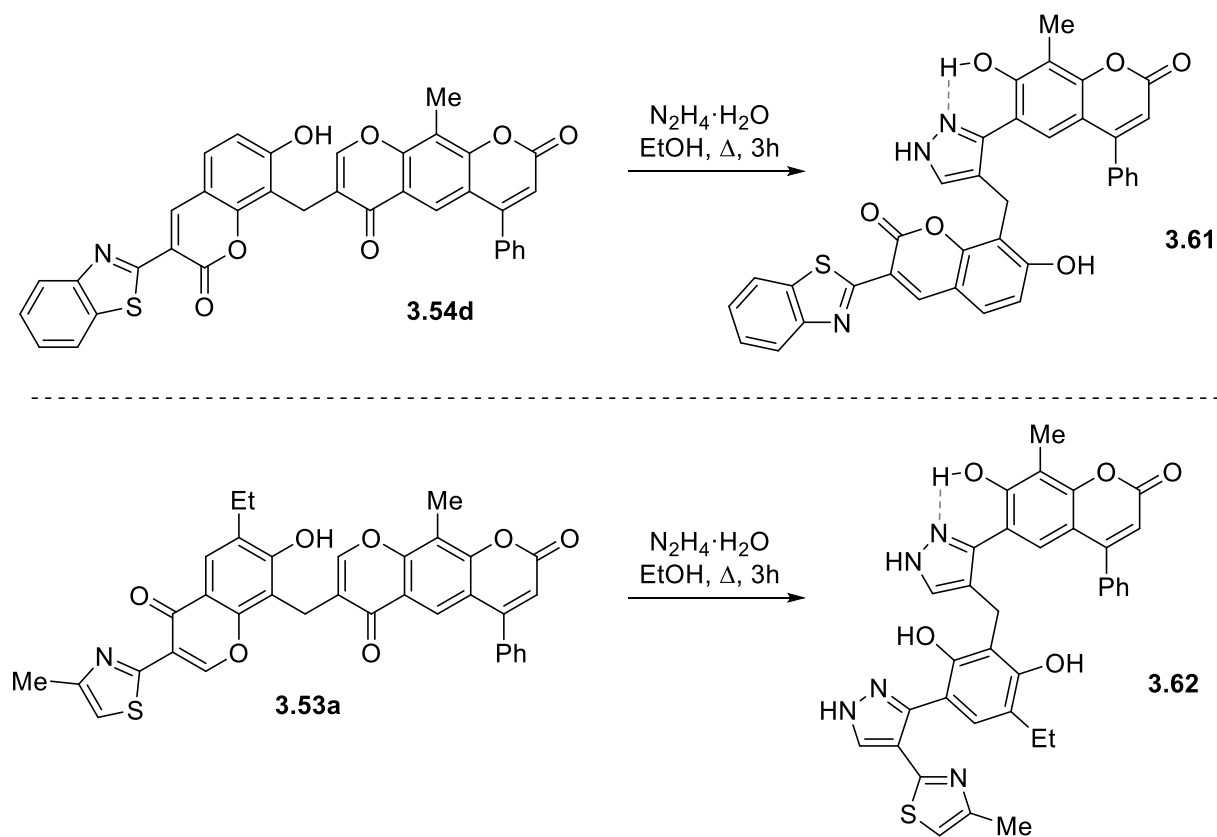


Схема 3.13.

У спектрі ^1H ЯМР сполуки **3.61** спостерігається широкий синглет при 7.83 м.ч., що відповідає сигналу для Н-5 піразольного циклу, а також три чіткі синглети у слабкому полі при 13.02, 12.26 та 10.85 м.ч., що відповідають NH-піразолу та двом ОН-групам. Сприятливе розташування новоутвореної групи 7-ОН і атома азоту піразольного циклу в сполуці **3.61** сприяє утворенню хелатного комплексу зі спиртовим розчином FeCl_3 . В ^1H ЯМР спектрі продукту **3.62** спостерігаються набір подвійних сигналів, що відповідають протонам Н-5 та NH піразольних циклів, що свідчить про таутомерний ефект в даному продукті.

Відомо, що рециклізація сполук з бензопіран-4-оновим циклом (хромонів) під дією гідроксиламіну може проходити з утворенням декількох продуктів реакції, включаючи утворення регіоізомерних ізоксазолів та 2-амінохромонів [71]. В попередніх прикладах рециклізація кумаринів **3.34** та **3.51e** з гідроксиламіном проходила виключно з утворенням кумаринів **3.58** та **3.59** з ізоксазольним циклом (схема 3.11). При взаємодії сполуки **3.54d** з трьома еквівалентами гідроксиламіну гідрохлориду в киплячому піридині утворювалась суміш продуктів (за даними ТШХ). Однак після перекристалізації з диметилформаміду було виділено продукт **3.63** з виходом 42% (схема 3.14). Спектр ЯМР ^1H отриманого продукту **3.63** містив двопротонний синглет при 8.29 м.ч., характерний для NH_2 -групи, разом із відсутністю відповідного синглету при 8.03 м.ч., який спостерігався в спектрі вихідної сполуки **3.54d**, що підтверджує запропоновану структуру 2-амінохромону. Кумарин **3.53a** в даних умовах зазнає подвійної рециклізації в результаті якої утворюється кумарин **3.64** з двома фрагментами 2-амінобензопіран-4-ону (схема 3.14). У спектрі ЯМР ^1H продукту **3.64** спостерігається чотири піки обмінних протонів. Сигнал для групи 7'-ОН у сполуці **3.64** виявляється при 10.54 м.ч., тоді як двопротонний синглет для 8- NH_2 групи спостерігається при 8.13 м.ч., аналогічно до сполуки **3.63**. Один з атомів водню 2'- NH_2 утворює внутрішньомолекулярний хелатний зв'язок з

атомом нітрогену тіазольного циклу, який проявляється при 12.04 м.ч., а інший – при 8.49 м.ч.

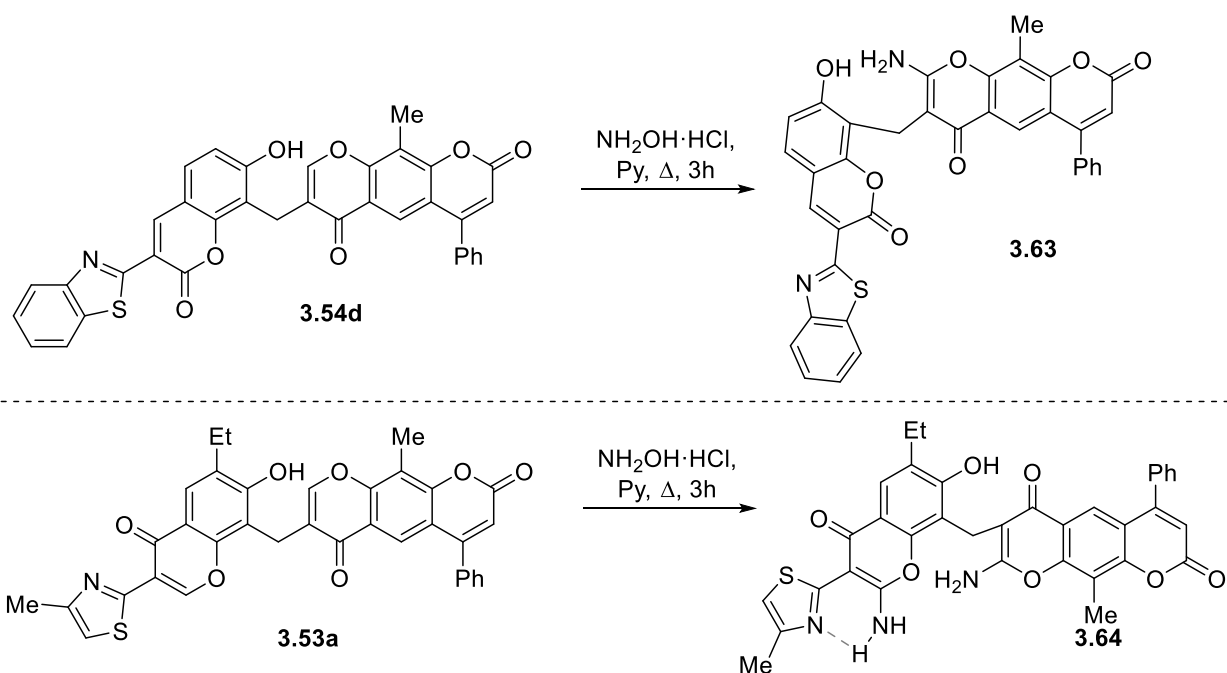


Схема 3.14.

Нарешті, рециклізація кумаринів **3.54d** та **3.53a** при дії карбонату гуанідину в диметилформаміді завершувалась утворенням кумарину **3.65** із одним амінопіримідиновим циклом та кумарину **3.66** з двома амінопіримідиновими циклами (схема 3.15). Структура отриманих похідних була підтверджена даними ЯМР спектроскопії. Зокрема, в ^1H ЯМР спектрі продукту **3.65** наявні характеристичні сигнали при 7.92 і 6.47 м.ч., що відповідають протонам при Н-6 та NH_2 -групі амінопіримідинового циклу, а також сигнал у слабкому полі при 11.60 м.ч., який відповідає гідроксильній групі, що утворює внутрішньомолекулярний водневий зв'язок з атомом нітрогену піримідинового циклу. Аналіз ^1H ЯМР спектру продукту **3.66** вказує на присутність сигналу гідроксильної групи при 12.58 м.ч., що відповідає розкриттю γ -піронового кільця. Також в даному спектрі спостерігається чотирипротонний синглет для двох NH_2 -груп при 6.82 м.ч.,

що свідчить про подвійну внутрішньомолекулярну рециклізацію з утворенням двох амінопіримідинових циклів в продукті **3.66**.

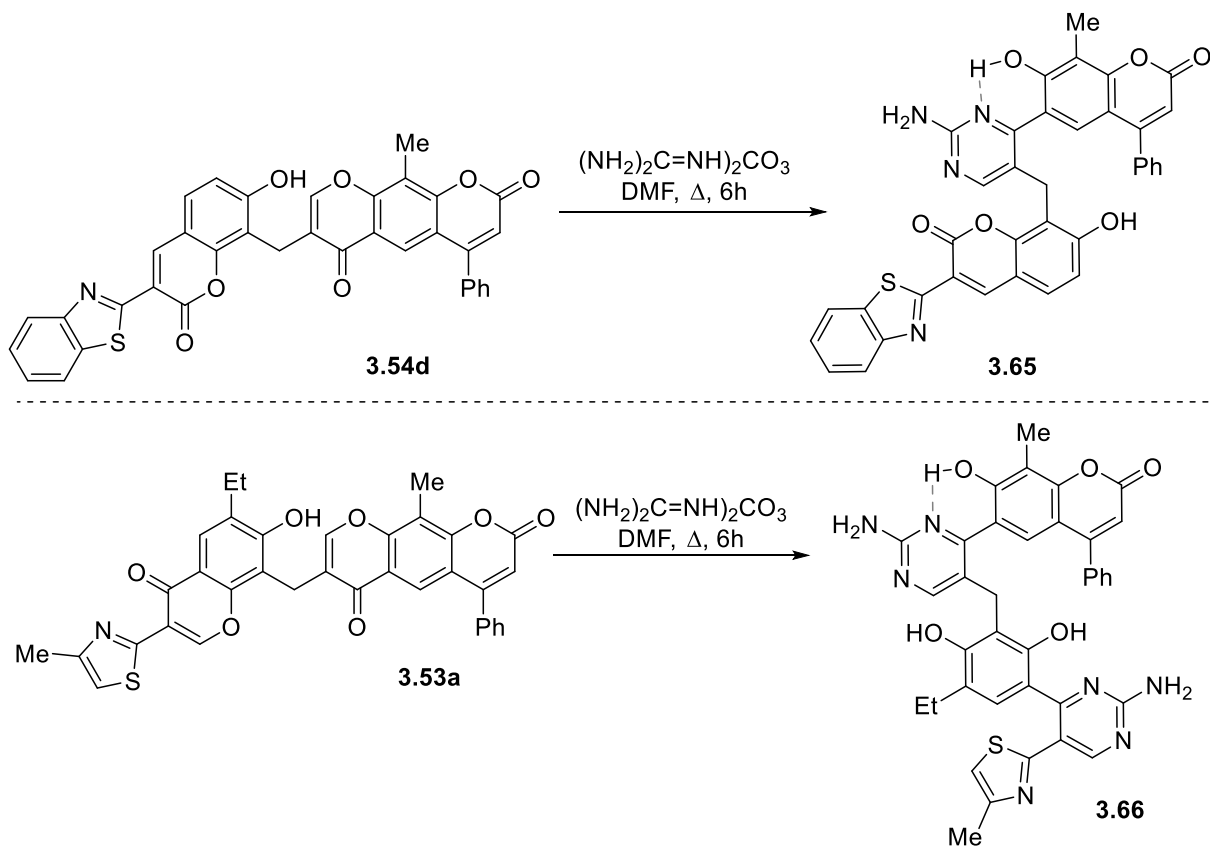


Схема 3.15.

Таким чином, виходячи із похідних кумарину із декількома хромоновими та кумариновими циклами вдалось отримати нові похідні кумаринів із піразольним, 2-амінобензопіран-4-оновим та 2-амінопіримідиновим циклами в 6-му та 8-му положеннях, з'єднаних метиленовим лінкером з кумариною системою.

Додатково досліджена взаємодія оснів Манніха з малонодинітрилом. Так, на прикладі похідних **2.30-2.33** та **2.39** реакція з малонодинітрилом проходила в присутності основи – DBU при кип'ятінні реакційної суміші в диметилформаміді впродовж 6 годин. В результаті реакції були отримані похідні **3.67-3.70** з виходом в 65-80%, які містили анельований до кумаринового циклу піридинопірановий фрагмент (схема 3.16). Зазначимо, що спроби зупинити перебіг реакції на першому етапі циклізації з

утворенням 2-аміно-3-нітрилпіранокумарину були безуспішними. При зміні розчинника, або зменшенні еквівалентної кількості малондинітрилу (до 0.5 екв.) навіть через 15 хвилин після початку реакції спостерігали утворення продуктів **3.67-3.70** виключно (за результатами ВЕРХ; також в реакційній суміші спостерігали наявність вихідних речовин, які ще не вступили в реакцію відповідно).

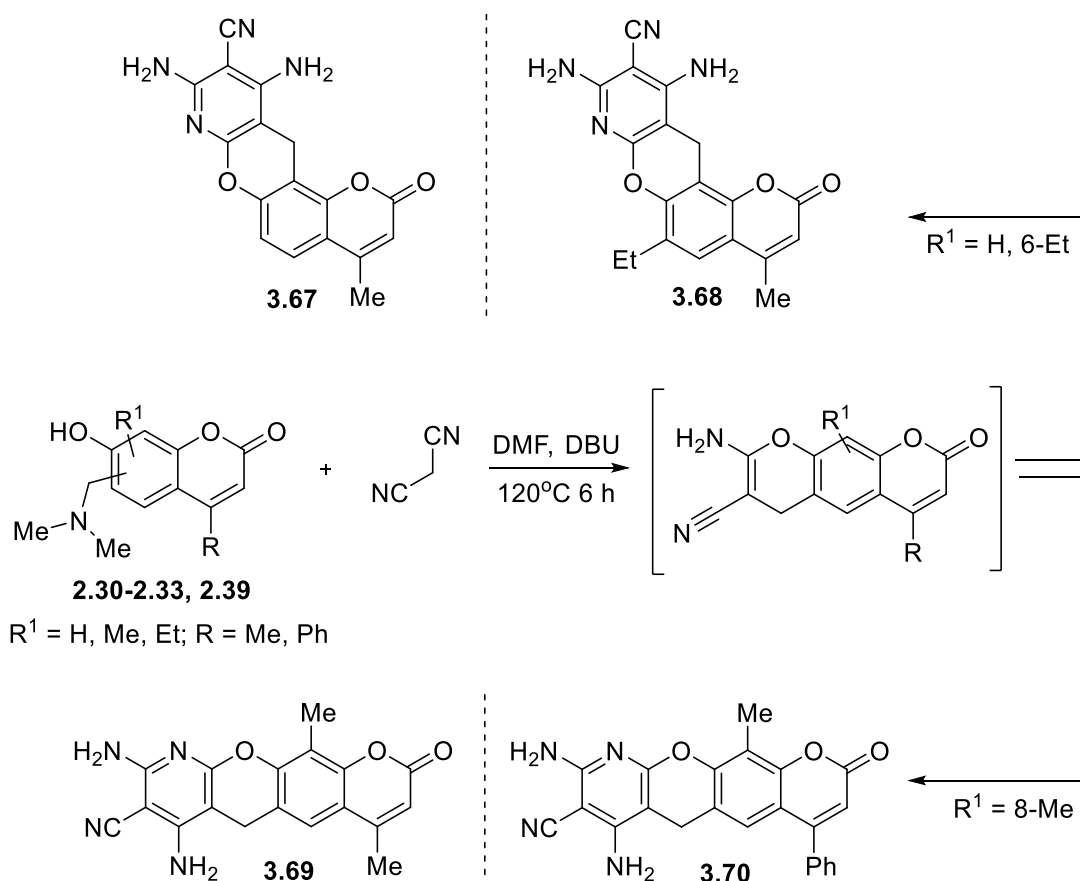


Схема 3.16.

Узагальнюючи результати даної частини досліджень зазначимо, що в результаті розробленої синтетичної методології вдалось отримати бібліотеку структурно різноманітних метиленбісфлавоноїдів. Використання в реакціях циклоконденсації різноманітних оснóв Манніха та енамінокетонів різної будови дозволили отримати похідні кумаринів із одним або двома бензопіран-4-оновим, або бензопіран-2-оновим фрагментом, поєнані між

собою метиленовим лінкером та бензопіранокумарини. Дослідженні реакцій рециклізації метиленбісфлавоноїдів під впливом бінуклеофілів – гідразин гідратом, *N*-метилгідрaziном, гідроксиламіном та гуанідином. В результаті проведених досліджень отримано ряд похідних кумаринів із піразольним, ізоксазольним, 2-амінобензопіран-4-оновим та 2-амінопіримідиновим циклами в 6-му та 8-му положеннях, з'єднаних метиленовим лінкером з кумариною системою, що демонструє варіативність та гнучкість даного синтетичного підходу до створення нових біологічно активних речовин широкого спектра дії.

ВИСНОВКИ

Узагальнення результатів дисертаційної роботи дозволило розкрити синтетичний потенціал функціоналізованих похідних кумаринів як перспективних інтермедіатів в застосуванні у медичній хімії.

1. Знайдено, що основи Манніха кумаринового ряду є зручними об'єктами в реакціях ацилювання та алкілювання для отримання принципово нових кумаринів з ацетильними, гідроксильними, гідроксиметильними метоксильними та гідроксиметильними групами.
2. Амінування оснóв Манніха дозволило отримати бібліотеку нових амінометилкумаринів різноманітної будови з аміно- та карбоксильними групами, а також з фрагментами амідів, гідразиду та гідроксамової кислоти.
3. Розроблено методології синтезу дигідрофурукумаринів та фурукумаринів як лінійної, так і ангулярної будови.
4. Створено бібліотеки структурно різноманітних метиленбісфлавоноїдів, що базуються на застосуванні циклоконденсації основ Манніха в ряду бензопіранонів з функціоналізованими енамінокетонами.
5. Продемонстровано синтетичну цінність рециклізації метиленбісфлавоноїдів, під впливом O- та N-бінукліофілів, в результаті чого отримати нові похідні кумаринів із унікальними структурними фрагментами – піразольним, ізоксазольним, 2-амінобензопіран-4-оновим та 2-амінопіримідиновим циклами, з'єднаних метиленовим лінкером по 6-му або 8-му положеннях з кумариною системою.
6. Досліджено фізико-хімічні параметри (ліпофільність, кислотність/основність та ін.) в ряду амінометилкумаринів та знайдено закономірності, які вказують на можливості застосування отриманих сполук в медичній хімії, агрохімії та суміжних сферах.

7. Досліджено антибактеріальну дію по відношенню до грам-негативних культур (*Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*) та грам-позитивних штамів бактерій (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) для ряду сполук, що дозволило виявити певні закономірності та виокремити активні речовини з низьким рівнем токсичного впливу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Arturo, Bladé-Font. Synthesis of dihydrofuran from diazomethane and phenolic mannich methiodides preparation of 3-demethoxy-4',5'-dihydrofuro [2',3';3,4]thiocolchicine. *Tetrahedron Letters* **1969**, №41, 3607-3610.
2. Spasov, A.; Babkov, D.; Osipov, D.; Klochkova, V.; Prilepskaya, D.; Demidov, M.; Osyaninc, V.; Klimochkin, Y. Synthesis, in vitro and in vivo evaluation of 2-aryl-4H-chromene and 3-aryl-1H-benzo[f]chromene derivatives as novel α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2019**, 29(1), 119-123. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.10.018>.
3. Petra, Barta; Ferenc, Fülöp; István, Szatmári. Mannich base-connected syntheses mediated by ortho-quinone methides. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 560–575. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.43>.
4. Szatmári, I.; Belasri, K.; Heydenreich, M.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Fülöp, F. Ortho-Quinone Methide Driven Synthesis of New O,N- or N,N-Heterocycles. *ChemistryOpen* **2019**, 8(7), 961-971. <https://doi.org/10.1002/open.201900150>
5. Singh, M.; Nagaraju, A.; Anand, N.; Chowdhury, S. Ortho-Quinone methide (o-QM): a highly reactive, ephemeral and versatile intermediate in organic synthesis. *RSC Adv.*, **2014**, 1-77
6. He, X.; Xie, M.; Tang, Q.; Zuo, Y.; Li, R.; Shang, Y. Catalyst-Free Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans via a Formal [4+1] Annulation of Propargylamines with Sulfur Ylides. *Journal of Organic Chemistry* **2019**, 84(18), 11623-11638. <https://sci-hub.se/10.1021/acs.joc.9b01557>

7. Abdul-Aziz, M.; Auping, J.; Meador, M. Synthesis of substituted 2,3,5,6-tetraarylbenzo[1,2-b:4,5-b']difurans. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1303. <https://doi.org/10.1021/jo00110a038>
8. Frederiksen, P.; Jorgensen, M.; Ogilby, P. Two-photon photosensitized production of singlet oxygen. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1215-1221.
9. Sheats, J.; Anthoniadis, H.; Hueschen, M.; Leonard, W.; Miller, J.; Moon, R.; Roitman, D.; Stocking, A. Organic electroluminescent devices. *Science* **1996**, 273, 884-888.
10. Hide, F.; Díaz-García, M.; Schwartz, B.; Heeger, A. New developments in the photonic applications of conjugated polymers. *J. Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 430-436. <https://sci-hub.se/10.1021/ar950191o>
11. Albota, M.; Beljonne, D.; Brédas, J.; Ehrlich, J.; Fu, J.; Heikal, A.; Hess, S.; Kogej, T.; Levin, D.; Marder, S.; McCord-Maughon, D.; Perry, J.; Röckel, H.; Rumi, M.; Subramaniam, G.; Webb, W.; Wu, X.-L.; Xu, C. Design of Organic Molecules with Large Two-Photon Absorption Cross Sections. *Science* **1998**, 281, 1653-1656. <https://sci-hub.se/10.1126/science.281.5383.1653>
12. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. New ortho-quinone methide formation: application to three-component coupling of isocyanides, aldehydes and phenols. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4(18), 3410-3413. <https://sci-hub.se/10.1039/B610229H>
13. Adib, M.; Mahdavi, M.; Bagherzadeh, S.; Bijanzadeh, H. An efficient and direct solvent-free synthesis of naphtho[1,2-b]furans, naphtho[2,1-b]furans, and furo[3,2-c]chromenes. *Synlett* **2009**, (15), 2542-2544. <https://sci-hub.se/10.1055/s-0029-1217736>
14. Strandtmann, M.; Cohen, M.; Puchalski, C.; Shavel, Jr. Reaction of phosphoranes with Mannich bases. Synthesis of alpha-substituted beta-arylacrylic acids via the Wittig reaction. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 11, 4306-4309

15. Jacobs, R.; Wright, A.; Smith, F. Condensation of monosubstituted isopropylidene malonates with Mannich bases. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 19, 3769–3772
16. Osyanin, V.; Osipov, D.; Klimochkin, Y. Convenient one-step synthesis of 4-unsubstituted 2-amino-4H-chromene-2-carbonitriles and 5-unsubstituted 5H-chromeno[2,3-b]pyridine-3-carbonitriles from quaternary ammonium salts. *Tetrahedron* **2012**, 68(27-28), 5612-5618
17. Lukashenko, A.; Osipov, D.; Klimochkin, Y. Reactions of naphthalen-2-ol Mannich bases with β -aminoacrylonitriles and methyl 3-morpholinoacrylate. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2020**, 56(5), 529-536
18. Mazzei, M.; Nieddu, E.; Folli, C.; Caci, E.; Galietta, L. 2-(Dialkylamino)-4H-1-benzopyran-4-one derivatives modify chloride conductance in CFTR expressing cells. *Farmacologia* **2003**, 58(9), 961-970
19. Lukashenko, A.; Osyanin, V.; Osipov, D.; Klimochkin, Y. Reaction of push-pull enaminoketones and in situ generated ortho-Quinone methides: Synthesis of 3-acyl-4H-chromenes and 2-acyl-1H-benzo[f]chromenes as precursors for hydroxybenzylated ones heterocycles. *Journal of Organic Chemistry* **2017**, 82(3), 1517-1528. <https://scihub.se/10.1021/acs.joc.6b02716>
20. Mrug, G.; Myshko, N.; Bondarenko, S.; Sviripa, V.; Frasinuk, M. One-pot synthesis of B-ring ortho-hydroxylated sappanin-type homoisoflavonoids. *Journal of Organic Chemistry* **2019**, 84(11), 7138-7147
21. Lukashenko, A.; Osyanin, V.; Osipov, D.; Klimochkin, Y. Complementary pairing of o-quinone methides with 3-(N,N-diethylamino)acrolein – synthesis of 1H-benzo[f]chromene-2-carbaldehydes *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2016**, 52(9), 711-715
22. Tan, H.; Wang, G.; Li, J.; Meng, G.; Liu, Z.; Dong, M.; Li, Y.; Ju, D.; Zhang, Q. Synthesis of novel 10-hydroxycamptothecin derivatives

- utilizing topotecan hydrochloride as ortho-quinonemethide precursor. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2015**, 23(1), 118-125
23. Frasinyuk, M.; Mrug, G.; Bondarenko, S.; Khilya, V.; Sviripa, V.; Syrotchuk, O.; Zhang, W.; Cai, X.; Fiandalo, M.; Mohler, J.; Liu, C.; Watt, D. Antineoplastic isoflavonoids derived from intermediate ortho-Quinone methides generated from Mannich bases. *ChemMedChem* **2016**, 11(6), 600-611
24. Popova, A.; Mrug, G.; Bondarenko, S.; Frasinyuk, M. 6-Hydroxyaurone aminomethyl derivatives in the inverse electron-demand Diels–Alder reaction. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2019**, 55(12), 1179-1184
25. Rönn, M.; McCubbin, Q.; Winter, S.; Veige, M.; Grimster, N.; Alorati, T.; Plamondon, L. Expedient synthesis of MLN1251, A CCR5 antagonist for treatment of HIV. *Organic Process Research and Development* **2007**, 11(2), 241-245
26. Rodriguez, R.; Adlington, R.; Moses, J.; Cowley, A.; Baldwin, J. A new and efficient method for o-Quinone methide intermediate generation: application to the biomimetic synthesis of (±)-Alboatrin. *Organic Letters* **2004**, 6(20), 3617-3619
27. Chen, X.; Nagata, M.; Tanaka, K.; Yoneda, F. A New synthetic method for the preparation of 5-Deazaflavins and 5-Deaza-10-oxaflavins. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, (1), 44-45
28. Yoshida, H.; Ito, Y.; Ohshita, J. Three-component coupling using arynes and DMF: straightforward access to coumarins via ortho-quinone methides. *Chemical Communications* **2011**, 47(30), 8512-8514
29. Yoshioka, E.; Kohtani, S.; Miyabe, H. A multicomponent coupling reaction induced by insertion of arynes into the C=O bond of formamide. *Angewandte Chemie - International Edition* **2011**, 50(29), 6638-6642
30. Zhang, T.; Ma, C.; Zhou, J.; Mei, G.; Shi, F. Application of homophthalic anhydrides as 2C building blocks in catalytic asymmetric cyclizations of

- ortho-Quinone methides: diastereo- and enantioselective construction of dihydrocoumarin frameworks. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2018**, 360(6), 1128-1137
31. Arct, J.; Jakubska, E.; Olszewska, G. Conversions of Mannich phenol bases; II. Synthesis of 2-Tioxo-2h-3,4-dihydro-1,3-benzoxazine derivatives. *Synthetic Communications* **1977**, (5), 314-315
32. Arct, J.; Jakubska, E.; Olszewska, G. Conversion of Mannich phenol bases; III. Synthesis and transformations of 3,4-dihydro-2h-1,3-benzoxazin-2-one derivatives. *Synthetic Communications* **1978**, 8(3), 143-149
33. Balasubramanian, K.; Selvaraj, S. Studies on o-Quinone methides; 1. A new simple synthesis of 2-oxo-3,4-dihydro-2h-1,3- benzoxazines. *Synthesis Communications* **1977**, (11), 767
34. Osipov, D.; Osyanin, V.; Khaysanova, G.; Masterova, E.; Krasnikov, P.; Klimochkin, Y. An inverse electron demand azo-Diels–Alder reaction of o-Quinone methides and imino ethers: synthesis of benzocondensed 1,3-Oxazines. *Journal of Organic Chemistry* **2018**, 83(8), 4775-4785
35. Osipov, D.; Osyanin, V.; Voskressensky, L.; Klimochkin, Y. Reactions of o-Quinone methides with halogenated 1h-azols: access to Benzo[e]azolo[1,3]oxazines. *Synthesis (Germany)* **2017**, 49(10), 2286-2296
36. Ball, C.; Dean, D.; Lorthioir, O.; Page, L.; Smith, C.; Watson, S. [1,3]Oxazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles: a versatile synthesis of a novel heterocycle. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3907-3909
37. Bulger, P. G.; Cottrell, I. F.; Cowden, C. J.; Davies, A. J.; Dolling, U.-H. An investigation into the alkylation of 1,2,4-triazole. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1297-1301
38. Eddy, G.; Buffel, K.; Geuns, J. Devriese Stimulation of adventitious root formation on mung bean cuttings by Coleon O. *Phytochemistry.* **1988**, Vol. 27, Is. 1, 293 – 294.

39. Zou, Y.; Lobera, M.; Snider, B. Synthesis of 2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-hydroxylalkylbenzofurans from epoxy aldehydes. One-step syntheses of Brosimacutin G, Vaginidiol, Vaginol, Smyrindiol, Xanthoarnol, and Avicenol A. Biomimetic syntheses of Angelicin and Psoralen. *J. Org. Chem.* **2005**, Vol. 70, Is. 5, 1761-1770.
40. Mazzei, M.; Dondero, R.; Sottofattori, E.; Melloni, E.; Minafra, R. Inhibition of neutrophil O₂ – production by unsymmetrical methylene derivatives of benzopyrans: their use as potential antiinflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, Vol. 36, № 11-12, 851-861.
41. Saba, D.; Glass, R. S.; Yabusaki, K. K. Coumarin derivatives for use as nucleotide crosslinking reagents /US 5082934 USA Naxcor. 1992.
42. Fortin, R.; Girard, Y.; Grimm, E.; Hutchinson, J.; Scheigetz, J. Heteroaryl coumarins as inhibitors of leukotriene biosynthesis /US 5424320 USA Merck Frost Canada, Inc. **1995**.
43. *J. Ind. Chem. Soc.* **1991**, 68/7, 411-412.
44. Rao, A.K.; Raju, M.S.; Raju, M. *J. Ind. Chem. Soc.* **1981**, 58, 1021-1023.
45. Connor, D. T.; Johnson, S.J.; Kesten, S.R.; Miller, S.R.; Unangst, P.C.; Wise, L.D. Compounds and method of treating psychosis and schizophrenia /US 6020364 USA Warner- Company. **2000**.
46. Babin, V.V.; Shibanov, G.N.; Isakova, L.I.; Palchikov, V.A.; Morozovskij, V.V.; Buriij, V.S.; Kuznetsova, M.A.; Khlistovskaya, S.G.; Shepelev, V.I.; Guzenko, E.G. Plant growth regulator / SU 914017 Sev Kavkazskij NII Fitopatolog. **1982**
47. Москвіна, В.С.; Глібов, Є.К.; Хиля, В.П. Основи Маніха в ряду кумаринів у реакціях ацилювання. *Укр. Хім. Ж-л.* **2018**, №2, 93-101.
48. Scott, M.G.; Davidson, D.J.; Gold, M.R. et al. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J. Immunol.* **2002**, 169 (7), 3883-91.

49. Adrien, A. Selective Toxicity: the Physico-chemical Basis of Therapy, 7th edn. Chapman & Hall, London, 1985, 750. <https://doi.org/10.1177/096032718600500123>
50. Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017, 13. <https://scihub.se/10.1038/srep42717>
51. Santana, L.; Uriarte, E.; Roleirab, F.; Milhazesc, N.; Borgesc, F. Furocoumarins in medicinal chemistry. Synthesis, natural occurrence and biological activity. *Current Medicinal Chemistry*, 2004, Vol. 11, No. 24. 3239-3261. <https://doi.org/10.2174/0929867043363721>
52. Ben-Hur, E.; Song, P.-S. The photochemistry and photobiology of furocoumarins (Psoralens). *Advances in radiation biology*, 1984, vol. 11, 131-171. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-035411-5.50009-5>
53. Melough, M.; Cho, E.; Chun, O. Furocoumarins: A review of biochemical activities, dietary sources and intake, and potential health risks. *Food and Chemical Toxicology*, 2018, 113, 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.030>
54. Shokol, T. ; Moskvina, V.; Glebov, E.; Khilya, V. Neoflavonoid angelicin derivatives. *Chem. Nat. Comp.*, 2019, vol. 55, No. 4, 716-718. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02787-4>
55. Moskvina, V.; Khilya, V. Synshesis of pyrano[2,3-f]chromen-2,8-diones and pyrano[3,2-g]-chromen-2,8-diones based on o-hydroxyformyl(acyl)neoflavonoids. *Chem. Nat. Comp.*, 2008, 44, No. 1, 16-23. <https://doi.org/10.1007/s10600-008-0006-z>
56. Garazd, M.; Garazd, Ya.; Ogorodniichuk, A.; Khilya, V. Modified coumarins. 8. Synthesis of substituted 5-(4-methoxyphenyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-ones. *Chem. Nat. Comp.*, 2002, 38, No. 6, 539-548. <https://doi.org/10.1023/A:1022626402415>

57. Hlibov, E.; Moskvina, V.; Shokol, T.; Khilya, V. Synthesis of 2-aryloxy- and (2-oxo-2H-4-chromenyl) furo[3,2-g]neoflavones. *Допов. Нац. Акад. наук Укр.*, **2019**, №11, 66-72 <https://doi.org/10.15407/dopovidi2019.11.066>
58. Shokol, T.; Moskvina, V.; Glebov, E.; Khilya, V. Neoflavonoid angelicin derivatives. *Chem. Nat. Comp.*, **2019**, 55/4, 716-718. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02787-4>
59. Moskvina, V.; Khilya, V. Synthesis of pyrano[2,3-f]chromen-2,8-diones and pyrano[3,2-g]-chromen-2,8-diones based on o-hydroxyformyl(acyl)neoflavonoids. *Chem. Nat. Comp.* **2008**, 44, No. 1, 16-23. <https://doi.org/10.1007/s10600-008-0006-z>
60. Yeh, J.-Y.; Coumar, M. S.; Horng, J.-T.; Shiao, H.-Y.; Kuo, F.-M.; Lee, H.-L.; Chen, I.-C.; Chang, C.-W.; Tang, W.-F.; Tseng, S.-N.; Chen, C.-J.; Shih, S.-R.; Hsu, J. T.-A.; Liao, C.-C.; Chao, Y.-S.; Hsieh, H.-P. Anti-Influenza drug discovery: structure-activity relationship and mechanistic insight into novel angelicin derivatives. *J. Med. Chem.*, **2010**, 53 (4), 1519 -1533. <https://sci-hub.se/10.1021/jm901570x>
61. Shokol, T.; Moskvina, V.; Hlibov, Y.; Frasinuk, M.; Khilya, V. Synthesis of Furoneoflavones Modified by Coumarin and (HET)Aroyl Substituents. *Chem. Nat. Comp.*, **2021**, 57 (1), 33-37. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03275-4>
62. Lone, S.; Khuroo, M. *Biflavanoids chemical and pharmacological aspects*, Elsevier Ltd., Amsterdam, **2016**, 52.
63. Rahman, M.; Riaz, M.; Desa, U. Synthesis of biologically relevant biflavanoids – a review. *Chem. Biodivers.*, **2007**, 4 (11), 2495-2527. <https://sci-hub.se/10.1002/cbdv.200790205>
64. Madari, H.; Panda, D.; Wilson, L.; Jacobs, R. A unique microtubule stabilizing natural product that is synergistic with taxol. *Cancer Res.*, **2003**, 63 (6), 1214-1220.

<https://aacrjournals.org/cancerres/article/63/6/1214/511018/DicoumarolA-Unique-Microtubule-Stabilizing-Natural>

65. Roitman, J.; Wong, R.; Wollenweber, E. Methylene bisflavonoids from frond exudate of *Pentagramma triangularis* ssp *triangularis*. *Phytochemistry*, **1993**, Vol. 34, No. 1, 297-301. [https://scihub.se/https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)90824-0](https://scihub.se/https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)90824-0)
66. Muhammad, A.; Anis, I.; Ali, Z.; Awadelkarim, S.; Khan, A.; Khalid, A.; Shah, M.; Galal, M.; Khan, I.; Choudhary, M. Methylenebissantin: A rare methylene-bridged bisflavonoid from *dodonaea viscosa* which inhibits *Plasmodium falciparum* enoyl-ACP reductase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 610-612. <https://scihub.se/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.10.072>
67. Kumar, D.; Jain, A.; Verma, A. Phytochemical and pharmacological investigation of *cassia siamea* lamk: an insight. *The Nat. Prod. J.*, **2017**, 7 (4), 255-266. DOI: [10.2174/2210315507666170509125800](https://doi.org/10.2174/2210315507666170509125800)
68. Venkateswararao, E.; Sharma, V.; Manickam, M.; Yun, J.; Jung, S.-H. Synthesis and SAR studies of bis-chromenone derivatives for anti-proliferative activity against human cancer cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, Vol. 24, No. 22, 5256-5259.
69. Shokol, T.; Turov, V.; Semeniuchenko, V.; Krivokhizha, N.; Khilya, V. Recyclization of 7-hydroxy-3-(4-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl)-chromones using binucleophiles. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2006**, 42, 500-505 <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0117-z>
70. Bondarenko, S.; Frasinuk, M.; Khilya, V. Reaction of natural isoflavonoids and their analogs with hydroxylamine. *Chem. Nat. Compd.*, **2007**, 43 (4), 402-407
71. Khilya, V.; Ishchenko, V. Flavones, isoflavones, and 2- and 3-hetarylchromones in reactions with hydroxylamine. *Chem. Heterocycl.*

Compd., 2002, 38, Iss. 8, 883-899. doi:

<https://doi.org/10.1023/A:1020920109737>

ДОДАТКИ

Додаток 1

Статті в фахових періодичних виданнях за темою дисертації:

1. **Глібов Є.К.**; Москвіна В.С.; Хиля В.П. Основи Маніха в ряду кумаринів у реакціях ацилювання. *Укр. Хім. Журн.* **2018**, 84 (2), 93-101.
<https://ucj.org.ua/index.php/journal/issue/view/2/2>

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.

2. **Глібов Є.К.**; Москвіна В.С.; Шокол Т.В.; Хиля В.П. Синтез 2-ароїл-та (2-оксо-2H-4-хроменіл)-фуоро[3,2-g]неофлавонів. *Допов. Нац. Акад. наук Укр.* **2019**, 11, 66-72. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2019.11.066>

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.

3. Shokol T.V.; Moskvina, V.S.; **Glebov E.K.**; Khilya V.P. Neoflavonoid Angelicin Derivatives. *Chem Nat Compd.* **2019**, 55, 716-718.
<https://doi.org/10.1007/s10600-019-02787-4>

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук.

4. Шокол Т.В.; Супрун А.В.; **Глібов Є.К.**; Москвіна В.С.; Хиля В.П. Модифікації 7-гідрокси-3-(бензотіазол-2-іл)кумарину. *Допов. Нац. Акад. наук Укр.* **2021**, 5, 90-98.

<https://dopovidi-nanu.org.ua/ojs/index.php/dp/article/view/2021-5-11>

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук.

5. Shokol T.V.; Moskvina, V.S.; **Hlibov Ye.K.**; Frasinuk M.S.; Khilya V.P. Synthesis of Furoneoflavones Modified by Coumarin and (Het)Aroyl Substituents. *Chem Nat Compd.* **2021**, *57*, 33-37. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03275-4>

Особистий внесок здобувача: участь в проведенні експериментальних досліджень, участь у встановленні будови отриманих сполук, участь в написанні статті.

6. **Glibov E. K.**; Gorbulyenko N.V.; Moskvina, V.S.; Suprun A.V.; Shablykina O.V.; Shokol T.V.; Khilya V.P. Synthesis and Recyclization of Methylenbisflavonoids Based on Heterocyclic Analogues of Umbelliferon and Formononetin. *Chem Nat Compd.* **2022**, *58*, 617-622. <https://doi.org/10.1007/s10600-022-03755-1>

Особистий внесок здобувача: участь в проведенні експериментальних досліджень, участь у встановленні будови отриманих сполук, участь в написанні статті.

7. **Hlibov E. K.**; Moskvina V.S.; Malets Ye.S.; Khilya V.P. Exploring Aminomethylcoumarins: Versatile Synthesis, Structural Diversity, and ADME Prediction. *Ukrainica Bioorganica Acta*, **2023**, *18* (2), 31-38. <https://bioorganica.com.ua/index.php/journal/article/view/74>

Особистий внесок здобувача: участь в проведенні експериментальних досліджень, участь у встановленні будови отриманих сполук, участь в написанні статті.

8. **Hlibov E. K.**; Gorbulyenko N.V.; Moskvina, V.S.; Shablykina O.V.; Shokol T.V.; Kozytskyi A.V.; Khilya V.P. Modified Neoflavones Based on 7-Hydroxyneoflavone-6-enamino Ketone and 7-Hydroxy-3-hetarylbezopyran-2- and 4-ones Mannich Bases and Their Recyclizations. *Chem Nat Compd.* **2024**, *60* (2), 223-228. <https://doi.org/10.1007/s10600-024-04293-8>

Особистий внесок здобувача: участь в проведенні експериментальних досліджень, участь у встановленні будови отриманих сполук, участь в написанні статті.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. **Hlibov E. K.**; Moskvina, V.S.; Khilya V.P. 6-R-8-[Diethylamino)methyl]-7-hydroxy-4-phenyl-2*H*-chromene-2-one in *O*- and *N*-alkylation reactions. Scientific conference “Biologically active substances: fundamental and applied problems”. 23-28 травня 2011 р., Новий Світ (Крим, Україна), с. 80.

2. **Hlibov E. K.**; Moskvina, V.S.; Shokol T.V.; Shablykina O.V.; Khilya V.P. Coumarin Mannich bases as framework for the synthesis of substituted benzopyrans. XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2019 р., м. Луцьк, с. 171.

3. **Глібов Є.К.**; Корнет М.М.; Москвіна В.С.; Хиля В.П. Синтез нових похідних кумаринів з антибактеріальною дією. VII Всеукраїнська науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Об'єднані наукою: перспективи міждисциплінарних досліджень», 12-13 листопада 2020 р., м. Київ, с. 119-121.

4. **Hlibov E. K.**; Moskvina V. S.; Shokol T.V.; Khilya V.P. *o*-Hydroxyacetyl-(formyl)neoflavones as frameworks for the synthesis of furoneoflavones. 14th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, 2021, 7-8 october, Tashkent (Uzbekistan), p. 242.

5. **Hlibov E. K.**; Moskvina V.S.; Shokol T.V.; Shablykina O.V.; Khilya V.P. Coumarin Mannich bases in reactions of *O*- and *N*-alkylation and [4+2] cycloaddition. Всеукраїнська конференція наукових дослідників, 19-25 вересня 2021 р., м. Львів, с. 118.

6. **Hlibov E. K.**; Moskvina V. S.; Shokol T.V.; Khilya V.P. Синтез похідних псоралену і ангеліцину в ряду неофлавоноїдів. V всеукраїнська

наукова конференція «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи», 15 квітня 2021, м. Житомир, с. 253-254.

7. **Нlibov E. K.**; Moskvina V. S.; Shokol T.V.; Khilya V.P. Substituted chromen-2-ones: synthesis and interaction with *N,N*- and *N,O*-nucleophilic reagents. XXII International Conference for Students, PhD Students and Young Scientists «Modern Chemistry Problems», 19-21 травня 2021, Київ, С. 99.

8. **Нlibov E. K.**; Moskvina V. S.; Shokol T.V.; Khilya V.P. Гетероциклізації основ Манніха в ряду кумаринів. XXIV International Conference for Students, PhD Students and Young Scientists «Modern Chemistry Problems», 17-19 травня 2023, Київ, С. 85.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

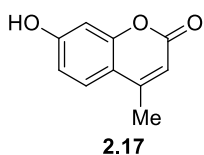
Контроль завершення реакцій та чистоту одержаних сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Merck 60 F₂₅₄. В якості елюента використовували суміш хлороформ – метанол 9:1 та 95:5. Температуру плавлення визначали на блоці Кофлера. Спектри ЯМР вимірювали на спектрометрі Mercury Varian з робочою частотою для ¹H 400 МГц відносно ТМС (внутрішній стандарт). Мас-спектри було зареєстровано за допомогою приладу Agilent 1100 LCMSD SL з хімічною іонізацією (CI).

Експериментальна частина до підрозділу 2.1:

Загальна методика отримання вихідних 7-гідроксикумаринів 2.17-2.28:

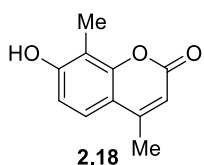
До розчину 0.1 моль відповідного фенолу, 0.1 моль ацетооцтового ефіру (або етилбензоїлацетату) в 20 мл етиловому спирту при перемішуванні додавали краплинами концентровану сульфатну кислоту, в кількості двох об'ємів ацетооцтового ефіру (або етилбензоїлацетату). Утворену суміш витримували протягом 12 годин при кімнатній температурі, переносили в 500г льоду. Утворений осад відфільтровували та кристалізували з пропанолу-2.

7-Гідрокси-4-метил-2H-хромен-2-он (2.17). C₁₀H₈O₃, вихід 97%, т. пл.



189°C. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 2.37 (3H с, 4-CH₃), 6.01 (1H с, H-3), 6.65 (1H с, H-8), 6.73 (1H д, J=8.4, H-6), 7.48 (1H д, J=8.4, H-5), 9.97 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 177 [MH]⁺ (100).

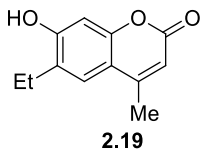
7-Гідрокси-4,8-диметил-2H-хромен-2-он (2.18). C₁₁H₁₀O₃, вихід 86%,



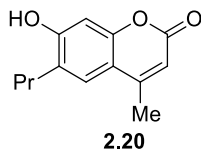
т. пл. 251°C. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 2.18

(3H с, 8-CH₃), 2.36 (3H с, 4-CH₃), 5.99 (1H с, Н-3), 6.80 (1H д, $J=8.4$, Н-6), 7.31 (1H д, $J=8.4$, Н-5), 10.07 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 191 [MH]⁺ (100).

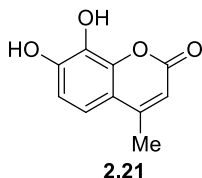
6-Етил-7-гідрокси-4-метил-2H-хромен-2-он (2.19). C₁₂H₁₂O₃, вихід 78%, т. пл. 240⁰С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ , м. ч. (J, Гц): 1.19 (3H т, $J=7.2$, 6-CH₂CH₃), 2.36 (3H с, 4-CH₃), 2.6 (2H кв, $J=7.2$, 6-CH₂CH₃), 5.95 (1H с, Н-3), 6.68 (1H с, Н-8), 7.28 (1H с, Н-5), 10.17 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 205 [MH]⁺ (100).



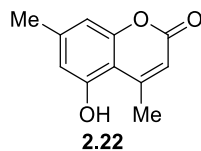
7-Гідрокси-4-метил-6-пропіл-2H-хромен-2-он (2.20). C₁₃H₁₄O₃, вихід 74%, т. пл. 177⁰С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ , м. ч. (J, Гц): 0.94 (3H т, $J=7.2$, 6-CH₂CH₂CH₃), 1.36 (2H секс, $J=7.6$, 6-CH₂CH₂CH₃), 2.36 (3H с, 4-CH₃), 2.56 (2H т, $J=7.6$, 6-CH₂CH₂CH₃), 5.96 (1H с, Н-3), 6.68 (1H с, Н-8), 7.26 (1H с, Н-5), 10.17 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 219 [MH]⁺ (100).



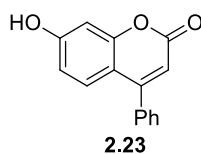
7,8-Дигідрокси-4-метил-2H-хромен-2-он (2.21). C₁₀H₈O₄, вихід 94%, т. пл. 234⁰С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ , м. ч. (J, Гц): 2.37 (3H с, 4-CH₃), 6.01 (1H с, Н-3), 6.75 (1H д, $J=8.4$, Н-6), 6.99 (1H д, $J=8.4$, Н-5), 9.15 (1H с, 8-OH), 9.69 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 193 [MH]⁺ (100).



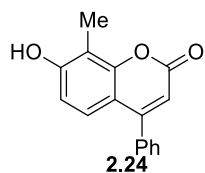
5-Гідрокси-4,7-диметил-2H-хромен-2-он (2.22). C₁₁H₁₀O₃, вихід 88%, т. пл. 240⁰С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ , м. ч. (J, Гц): 2.29 (3H с, 4-CH₃), 2.56 (3H с, 7-CH₃), 5.88 (1H с, Н-3), 6.51 (2H с, Н-6,8), 10.18 (1H с, 5-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 191 [MH]⁺ (100).



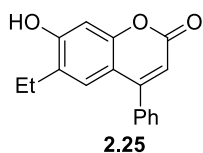
7-Гідрокси-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.23). C₁₅H₁₀O₃, вихід 96%, т. пл. 242⁰С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ , м. ч. (J, Гц): 6.04 (1H с, Н-3), 6.69 (1H д, $J=8.4$, Н-6), 6.76 (1H с, Н-8), 7.25 (1H д,



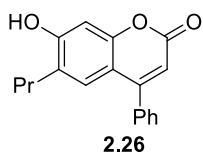
$J=8.4$, H-5), 7.46 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H); 7.51 (3H м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H), 10.37 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 239 [MH]⁺ (100).



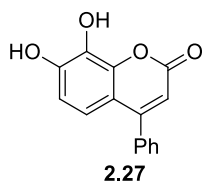
7-Гідрокси-8-метил-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.24). C₁₆H₁₂O₃, вихід 83%, т. пл. 262⁰С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 2.25 (3H с, 8-CH₃), 6.02 (1H с, H-3), 6.77 (1H д, $J=8.8$, H-6), 7.09 (1H д, $J=8.8$, H-5), 7.45 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H), 7.51 (3H м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H), 10.22 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 253 [MH]⁺ (100).



6-Етил-7-гідрокси-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.25). C₁₇H₁₄O₃, вихід 76%, т. пл. 235⁰С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 1.1 (3H т, $J=7.2$, 6-CH₂CH₃), 2.52 (2H кв, 6-CH₂CH₃), 6.0 (1H с, H-3), 6.81 (1H с, H-8), 7.46 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H), 7.52 (3H м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H), 7.8 (1H с, H-5), 10.39 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 267 [MH]⁺ (100).

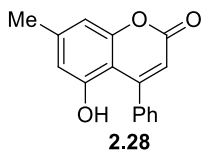


7-Гідрокси-4-феніл-6-пропіл-2H-хромен-2-он (2.26). C₁₈H₁₆O₃, вихід 85%, т. пл. 205⁰С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 0.89 (3H т, $J=7.2$, 6-CH₂CH₂CH₃), 1.52 (2H секс, $J=7.2$, 6-CH₂CH₂CH₃), 2.48 (2H т, $J=7.2$, 6-CH₂CH₂CH₃), 6.0 (1H с, H-3), 6.81 (1H с, H-8), 7.06 (1H с, H-5), 7.46 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H); 7.53 (3H м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H), 10.36 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 281 [MH]⁺ (100).



7,8-Дигідрокси-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.27). C₁₅H₁₂O₄. M_r=254.23 вихід 90%, т. пл. 139⁰С, Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 6.01 (1H с, H-3), 6.70 (1H д, $J=8.8$, H-6), 6.90 (1H д, $J=8.8$, H-5), 7.43 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H), 7.49 (3H м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H), 9.25 (1H с, 8-OH), 9.79 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 255 [MH]⁺ (99).

5-Гідрокси-7-метил-4-феніл-2*H*-хромен-2-он (2.28).

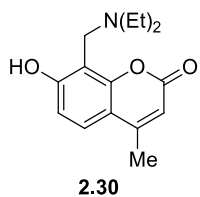


$C_{16}H_{12}O_3$, вихід 93%, т. пл. 210⁰С. Спектр ¹Н ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 2.34 (3Н с, 7-CH₃), 5.87 (1Н с, Н-3), 6.42 (1Н с, Н-6), 6.62 (1Н с, Н-8), 7.31 (2Н м, Ph_{2'}-Н, 6'-Н), 7.34 (3Н м, Ph_{3'}-Н, 4'-Н, 5'-Н), 9.86 (1Н с, 5-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 253 [МН]⁺ (97).

Загальна методика синтезу оснóв Маніха 2.30-2.41.

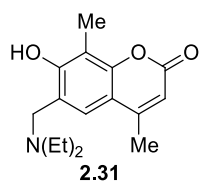
До розчину 1 еквіваленту кумарина 2.17-2.28 в діоксані додавали 1.1 еквівалент бісдіетиламинометану та кип'ятили зі зворотнім холодильником 3-5 год (ТШХ контроль перебігу реакції). Після перебігу реакції вміст колби випаровували під тиском. Утворене в'язке масло обробляли гексаном, осад відфільтровували та кристалізували з пропанолу-2.

8-[(Диетиламино)метил]-7-гідрокси-4-метил-2*H*-хромен-2-он (2.30).



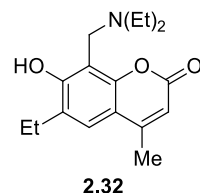
$C_{15}H_{19}NO_3$, вихід 42%, т. пл. 70-74 °С. Спектр ¹Н ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 1.15 (6Н т, J=7.2, 8-N(CH₂CH₃)₂), 2.37(3Н с, 4-CH₃), 2.68 (4Н кв, J=7.2, 8-N(CH₂CH₃)₂), 4.03 (2Н с, 8-CH₂N), 6.0 (1Н с, Н-3), 6.62 (1Н д, J=8.4, Н-6), 7.43 (1Н д, J=8.8, Н-5), 8.01 (1Н уш. с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 262 [МН]⁺ (100).

6-[(Диетиламино)метил]-7-гідрокси-4,8-метил-4-метил-2*H*-хромен-2-он (2.31).



$C_{16}H_{21}NO_3$, вихід 66%, т. пл. 130-133 °С. Спектр ¹Н ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 1.12 (6Н т, J=6.8, 6-N(CH₂CH₃)₂), 2.19 (3Н с, 8-CH₃), 2.36 (3Н с, 4-CH₃), 2.64 (4Н кв, J=6.8, 6-N(CH₂CH₃)₂), 3.84 (2Н с, 6-CH₂N), 5.99 (1Н с, Н-3), 7.18 (1Н с, Н-5), 10.05 (1Н с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 324 [МН]⁺ (100).

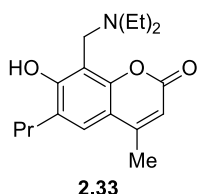
8-[(Диетиламино)метил]-6-етил-7-гідрокси-4-метил-2*H*-хромен-2-он (2.32).



$C_{17}H_{23}NO_3$, вихід 48%, т. пл. 85-88 °С. Спектр ¹Н ЯМР

(DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 1.17 (3H т, J=6.8, 6-CH₂CH₃), 1.17 (6H т, J=7.2, 8-N(CH₂CH₃)₂), 2.37 (3H с, 4-CH₃), 2.57 (4H кв, J=6.8, 6-CH₂CH₃), 2.66 (4H кв, J=10.8, 8-N(CH₂CH₃)₂), 4.03 (2H с, 8-CH₂N), 5.97 (1H с, H-3), 7.25 (1H с, H-5), 10.15 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 290 [MH]⁺ (97).

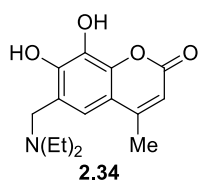
8-[(Диетиламино)метил]-7-гідрокси-4-метил-6-пропіл-2H-хромен-2-



он (2.33). C₁₈H₂₅NO₃, вихід 77%, т. пл. 75-77 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 0.94 (3H т, J=7.2, 6-CH₂CH₂CH₃), 1.14 (6H т, J=7.2, 8-N(CH₂CH₃)₂), 1.57 (2H секс, J=7.6, 6-CH₂CH₂CH₃), 2.37 (3H с, 4-CH₃), 2.54(2H т, J=6.8, 6-CH₂CH₂CH₃), 2.69 (4H кв, J=6.8, 8-N(CH₂CH₃)₂), 4.03 (2H с, 8-

CH₂N), 5.97 (1H с, H-3), 7.23 (1H с, H-5), 10.17 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 304 [MH]⁺ (100).

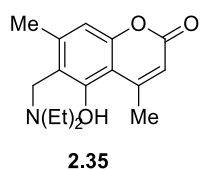
6-[(Диетиламино)метил]-7,8-дигідрокси-4-метил-2H-хромен-2-он



(2.34). C₁₅H₁₉NO₄, вихід 40%, т. пл. 143-155 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 1.11 (6H т, J=7.2, 6-N(CH₂CH₃)₂), 2.35 (3H с, 4-CH₃), 2.64 (4H кв, J=7.2, 6-N(CH₂CH₃)₂), 3.82 (3H с, 6-CH₂N), 5.99 (1H с, H-3), 6.85 (1H с, H-5), 10.33 (2H уш. с, 7,8-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 278

[MH]⁺ (100).

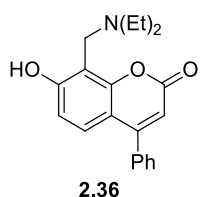
6-[(Диетиламино)метил]-5-гідрокси-7-метил-4-метил-2H-хромен-2-



он (2.35). C₂₁H₂₃NO₃, вихід 68%, т. пл. 135-137 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 1.03 (6H т, J=7.2, N(CH₂CH₃)₂), 2.36 (3H с, 4-CH₃), 2.4 (3H с, 7-CH₃), 2.58 (4H кв, J=7.2, N(CH₂CH₃)₂), 3.84 (3H с, CH₂N), 5.86 (1H с, H-3), 6.63

(1H с, H-8), 10.22 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 338 [MH]⁺ (100).

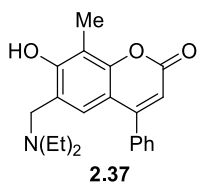
8-[(Диетиламино)метил]-7-гідрокси-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.36).



C₂₀H₂₁NO₃, вихід 96%, т. пл. 110-114 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 1.17 (6H т, J=7.2, N(CH₂CH₃)₂), 2.73

(4H кв, $J=7.2$, $N(\underline{CH_2CH_3})_2$), 4.1 (2H с, $\underline{CH_2N}$), 6.02 (1H с Н-3), 6.56 (1H д, $J=8.8$, Н-6), 7.18 (1H д, $J=8.8$, Н-5), 7.43 (2H м, Ph_{2'-H}, 6'-H); 7.53 (3H м, Ph_{3'-H}, 4'-H, 5'-H), 10.13 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{в\text{ид}}$, %): 324 $[MH]^+$ (100).

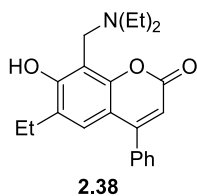
6-[(Диетиламино)метил]-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2H-хромен-2-он



(2.37). $C_{21}H_{23}NO_3$, вихід 92%, т. пл. 125-127 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 1.09 (6H т, $J=6.8$, $N(\underline{CH_2CH_3})_2$), 2.6 (4H кв, $J=6.8$, $N(\underline{CH_2CH_3})_2$), 3.76 (2H с, $\underline{CH_2N}$), 2.23 (3H с, 8- $\underline{CH_3}$), 6.0 (1H с, Н-3), 6.89 (1H с, Н-5),

7.43 (2H м, Ph_{2'-H}, 6'-H); 7.51 (3H м, Ph_{3'-H}, 4'-H, 5'-H), 10.11 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{в\text{ид}}$, %): 338 $[MH]^+$ (100).

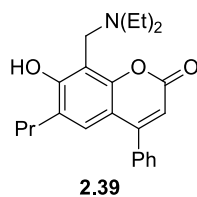
8-[(Диетиламино)метил]-7-гідрокси-6-етил-4-феніл-2H-хромен-2-он



(2.38). $C_{22}H_{25}NO_3$, вихід 90%, т. пл. 117-120 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 1.07 (3H т, $J=7.2$, 6- $\underline{CH_2CH_3}$), 1.17 (6H т, $J=6.4$, $N(\underline{CH_2CH_3})_2$), 2.50 (2H кв, 6- $\underline{CH_2CH_3}$), 2.73 (4H кв, $J=6.8$, $N(\underline{CH_2CH_3})_2$), 4.1 (2H с, $\underline{CH_2N}$), 5.98 (1H с, Н-3), 7.0 (1H с Н-5), 7.44 (2H м, Ph_{2'-H}, 6'-H), 7.52

(3H м, Ph_{3'-H}, 4'-H, 5'-H), 10.27 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{в\text{ид}}$, %): 352 $[MH]^+$ (100).

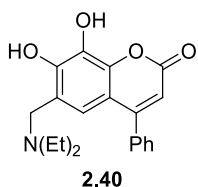
8-[(Диетиламино)метил]-7-гідрокси-6-пропіл-4-феніл-2H-хромен-2-он



он (2.39). $C_{23}H_{27}NO_3$, вихід 68%, т. пл. 90-94 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 0.88 (3H т, $J=6.8$, 6- $\underline{CH_2CH_2CH_3}$), 1.17 (6H т, $J=6.4$, 8- $\underline{N(\underline{CH_2CH_3})_2}$), 1.48 (2H секс, $J=6.8$, 6- $\underline{CH_2CH_2CH_3}$), 2.44 (2H т, $J=7.6$, 6- $\underline{CH_2CH_2CH_3}$), 2.72 (4H кв, $J=6.4$, 8- $\underline{N(\underline{CH_2CH_3})_2}$), 4.1 (2H с, 8- $\underline{CH_2N}$), 5.98 (1H

с, Н-3), 6.98 (1H с, Н-5), 7.43 (2H м, Ph_{2'-H}, 6'-H); 7.52 (3H м, Ph_{3'-H}, 4'-H, 5'-H), 9.87 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{в\text{ид}}$, %): 366 $[MH]^+$ (100).

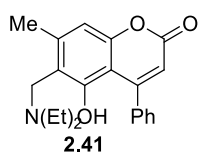
6-[(Диетиламино)метил]-7,8-дигідрокси-4-феніл-2H-хромен-2-он



(2.40). $C_{20}H_{21}NO_4$, вихід 69%, т. пл. 145-150 °С. Спектр 1H

ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 1.09 (6H т, J=7.2, 6-N(CH₂CH₃)₂), 2.54 (4H кв, J=6.0, 6-N(CH₂CH₃)₂), 3.74 (2H с, 6-CH₂N), 5.99 (1H с, Н-3), 6.52 (1H с, Н-5), 7.44 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H); 7.52 (3H м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H), 10.05 (2H уш. с, 7,8-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 340 [MH]⁺ (95).

6-[(Диетиламино)метил]-5-гідрокси-7-метил-4-феніл-2H-хромен-2-он



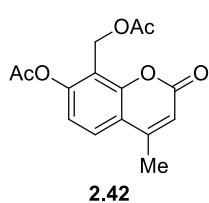
(2.41). C₂₁H₂₃NO₃, вихід 45%, т. пл. 130-133 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч. (J, Гц): 1.05 (6H т, J=7.2, 6-N(CH₂CH₃)₂), 2.57 (4H кв, J=7.2, 6-N(CH₂CH₃)₂), 3.83 (3H с, 6-CH₂N), 2.3 (3H с, 7-CH₃), 5.87 (1H с, Н-3), 6.62 (1H с, Н-8), 7.31 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H); 7.36 (3H м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H), 10.17 (1H с, 5-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 338 [MH]⁺ (100).

Експериментальна частина до підрозділу 2.2:

Загальна методика ацетилювання основ Маніха 2.42-2.53:

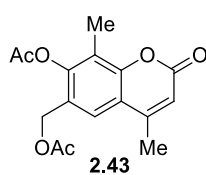
До розчину 1 екв. основи Маніха **2.30-2.41** в 15 екв. оцтового ангідриду додавали 3 екв. ацетату калія та кип'ятили зі зворотним холодильником 5 год. (ТШХ контроль перебігу реакції). Розчин залишали на 12 годин при кімнатній температурі, після чого виливали в 500 мл холодної води. Утворений осад відфільтровували.

8-[(Ацетилокси)-4-метил-2-оксо-2H-хромен-7-іл]метил ацетат (2.42).



C₁₅H₁₄O₆. Mr=290.27, вихід 100%, т. пл. 130-132 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 1.88 (3H с, C(O)CH₃), 2.32 (3H с, C(O)CH₃), 2.46 (3H с, 4-CH₃), 5.24 (2H с, CH₂OOCCH₃), 6.32 (1H с, Н-3), 7.13 (1H д, J=8.8, Н-6), 7.79 (1H д, J=8.8, Н-5). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 291 [MH]⁺ (100).

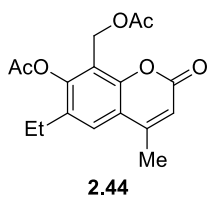
[6-(Ацетилокси)-4,8-диметил-2-оксо-2H-хромен-6-іл]метил ацетат



(2.43). C₁₆H₁₆O₆, вихід 98%, т. пл. 140-146 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 2.01 (3H с, CH₂OC(O)CH₃),

2.36 (3H с, C(O)CH₃), 2.46 (3H с, 8-CH₃), 5.05 (2H с, CH₂ООССН₃), 6.03 (1H с, Н-3), 7.67 (1H с, Н-5). Мас-спектр, m/z (I_вид, %): 305 [МН]⁺ (100).

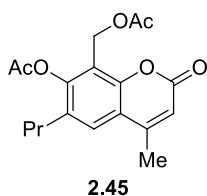
[8-(Ацетилокси)-6-етил-4-метил-2-оксо-2H-хромен-8-іл]метил ацетат



(2.44). C₁₇H₁₈O₆, вихід 97%, т. пл. 160-161 °С. Спектр ¹Н ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 1.22 (3H т, J=7.6, CH₂CH₃), 1.99 (3H с, CH₂ОС(О)CH₃), 2.35 (3H с, ОС(О)CH₃), 2.47 (3H с, CH₃), 2.56 (2H кв, J=7.6, CH₂CH₃), 5.21 (2H с, CH₂ОС(О)CH₃), 6.31 (1H с, Н-3), 7.64 (1H с, Н-

5). Мас-спектр, m/z (I_вид, %): 319 [МН]⁺ (100).

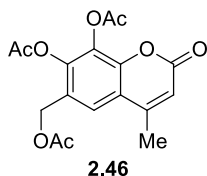
8-[(Ацетилокси)метил]-4-метил-2-оксо-6-пропіл-2H-хромен-7-іл



ацетат (2.45). C₁₈H₂₀O₆, вихід 99%, т. пл. 120-124 °С. Спектр ¹Н ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 0.95 (3H т, J=7.2, CH₂CH₂CH₃), 1.6 (2H секс, J=7.6, CH₂CH₂CH₃), 1.98 (3H с, С(О)CH₃), 2.34 (3H с, С(О)CH₃), 2.46 (3H с, 4-CH₃), 2.52 (2H т, CH₂CH₂CH₃), 5.19 (2H с, CH₂ОС(О)CH₃), 6.31 (1H с, Н-3), 7.62 (1H с, Н-5).

Мас-спектр, m/z (I_вид, %): 333 [МН]⁺ (100).

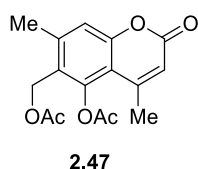
8-[(Ацетилокси)метил]-4-метил-2-оксо-2H-хромен-7,8-дііл ацетат



(2.46). C₁₇H₁₆O₈, вихід 99%, т. пл. 113-114 °С. Спектр ¹Н ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 2.03 (3H с, CH₂ОС(О)CH₃), 2.39 (3H с, ОС(О)CH₃), 2.39 (3H с, ОС(О)CH₃), 2.39 (3H с, CH₃), 5.1 (2H с, CH₂ООССН₃), 6.38 (1H с, Н-3), 7.81 (1H с, Н-5). Мас-спектр,

m/z (I_вид, %): 349 [МН]⁺ (100).

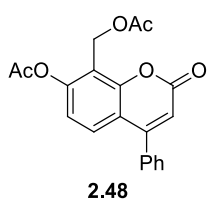
6-[(Ацетилокси)метил]-7-метил-2-оксо-4-метил-2H-хромен-5-іл



ацетат (2.47). C₁₅H₁₄O₆, вихід 96%, т. пл. 122-123 °С. Спектр ¹Н ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 1.22 (3H с, CH₂ОС(О)CH₃), 1.86 (3H с, ОС(О)CH₃), 2.45 (3H с, 4-CH₃), 2.51 (3H с, 7-CH₃), 5.02 (2H с.уш., CH₂ОС(О)CH₃), 6.26 (1H с,

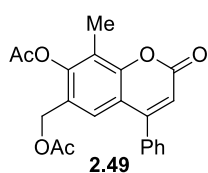
Н-8). Мас-спектр, m/z (I_вид, %): 291 [МН]⁺ (100).

8-[(Ацетилокси)метил]-2-оксо-4-феніл-2H-хромен-7-іл ацетат (2.48).



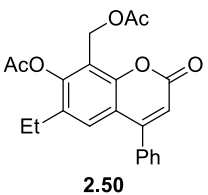
$C_{20}H_{16}O_6$. Mr=352.34, вихід 96%, т.пл. 124-127 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 2.01 (3H с, C(O)CH₃), 2.32 (3H с, C(O)CH₃), 4.95 (2H с, CH₂OC(O)CH₃), 6.35 (1H с, H-3), 7.08 (1H д, J=8.8, H-6), 7.49 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H), 7.52 (1H д, J=8.8, H-5), 7.54 (3H, м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H). Мас-спектр, m/z (I_{Від}, %): 352 [MH]⁺ (100).

6-[(Ацетилокси)метил]-8-метил-2-оксо-4-феніл-2H-хромен-7-іл



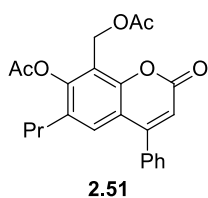
ацетат (2.49). $C_{21}H_{18}O_6$, вихід 95%, т.пл. 134-137 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 1.94 (3H с, C(O)CH₃), 4.95 (2H с, CH₂OC(O)CH₃), 2.24 (3H с, CH₃), 2.37 (3H с, C(O)CH₃), 6.33 (1H с, H-3), 7.38 (1H с, H-5), 7.48 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H), 7.56 (3H м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H). Мас-спектр, m/z (I_{Від}, %): 367 [MH]⁺ (100).

[7-(Ацетилокси)-6-етил-2-оксо-4-феніл-2H-хромен-8-іл]метил ацетат



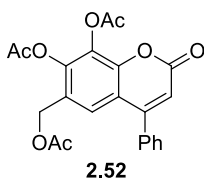
(2.50). $C_{22}H_{20}O_6$, вихід 96%, т.пл. 140-144 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 1.09 (3H т, J=7.2, CH₂CH₃), 2.02 (3H с, C(O)CH₃), 2.36 (3H с, C(O)CH₃), 2.47 (2H кв, J=7.6, CH₂CH₃), 5.26 (2H с, CH₂OC(O)CH₃), 6.35 (1H с, H-3), 7.37 (1H с, H-5), 7.48 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H); 7.56 (3H м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H). Мас-спектр, m/z (I_{Від}, %): 381 [MH]⁺ (100).

[7-(Ацетилокси)-6-пропіл-2-оксо-4-феніл-2H-хромен-8-іл]метил



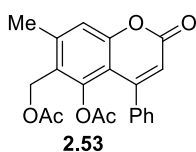
ацетат (2.51). $C_{23}H_{22}O_6$, вихід 92%, т. пл. 135-137 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 0.9 (3H т, J=7.2, CH₂CH₂CH₃), 1.49 (2H секс, J=7.2, CH₂CH₂CH₃), 2.02 (3H с, C(O)CH₃), 2.36 (3H с, C(O)CH₃), 2.4 (2H т, J=7.2, CH₂CH₂CH₃), 5.25 (2H с, CH₂OC(O)CH₃), 6.35 (1H с, H-3), 7.34 (1H с, H-5), 7.49 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H); 7.57 (3H м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H). Мас-спектр, m/z (I_{Від}, %): 395 [MH]⁺ (100).

6-[(Ацетилокси)метил]-2-оксо-4-феніл-2H-хромен-7,8-диіл ацетат



(2.52). $C_{22}H_{18}O_8$, вихід 96%, т. пл. 167-170 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 1.96 (3H с, $CH_2OC(O)CH_3$), 2.37 (3H с, $OC(O)CH_3$), 2.43 (3H с, $OC(O)CH_3$), 5.02 (2H с, $CH_2OC(O)CH_3$), 6.39 (1H с, H-3), 7.38 (1H с, H-5), 7.47 (2H м, $Ph_{2'-H, 6'-H}$), 7.57 (3H м, $Ph_{3'-H, 4'-H, 5'-H}$). Мас-спектр, m/z ($I_{від}$, %): 411 $[MH]^+$ (100).

6-[(Ацетилокси)метил]-7-метил-2-оксо-4-феніл-2H-хромен-5-іл

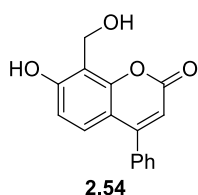


ацетат (2.53). $C_{21}H_{18}O_6$, вихід 87%, т. пл. 140-143 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 1.24 (3H с, $CH_2OC(O)CH_3$), 1.9 (3H с, 7- CH_3), 2.53 (3H с, $OC(O)CH_3$), 5.03 (2H с.уш., $CH_2OC(O)CH_3$), 6.11 (1H с, H-3), 7.3 (2H м, $Ph_{2'-H, 6'-H}$), 7.47 (3H м, $Ph_{3'-H, 4'-H, 5'-H}$). Мас-спектр, m/z ($I_{від}$, %): 367 $[MH]^+$ (100).

Загальна методика гідролізу ацетоксикумаринів 2.54-2.57:

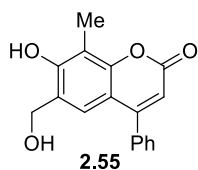
До 4 ммоль ацетоксикумарину **2.48-2.51** у водно-діоксановій суміші, у співвідношенні 5:15 відповідно, додавали 5 мл хлороводневої кислоти. Реакційну суміш кип'ятили протягом 5 годин та залишали при кімнатній температурі на 12 годин. Осад, що утворився, фільтрували.

7-Гідрокси-8-(гідроксиметил)-4-феніл-2H-хромен-2-он



(2.54). $C_{16}H_{12}O_4$, вихід 44%, т. пл. 215 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 4.74 (2H с, 8- CH_2OH), 4.91 (1H с, уш. CH_2OH), 6.05 (1H с, H-3), 6.78 (1H д, J=8.8, H-6), 7.19 (1H д, J=8.8, H-5), 7.44 (2H м, $Ph_{2'-H, 6'-H}$), 7.51 (3H м, $Ph_{3'-H, 4'-H, 5'-H}$), 10.4 (1H уш. с, 7-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{від}$, %): 269 $[MH]^+$ (100).

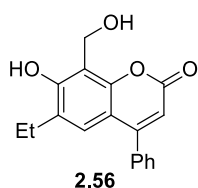
7-Гідрокси-6-(гідроксиметил)-8-метил-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.55).



$C_{17}H_{14}O_4$, вихід 63%, т. пл. 200 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 2.31 (3H с, 8- CH_3), 4.68 (2H с, 6- CH_2OH), 4.99 (1H с, уш. CH_2OH), 6.06 (1H с, H-3), 7.23 (1H с, H-5), 7.44 (2H

м, Ph₂'-H, 6'-H), 7.51 (3H м, Ph₃'-H, 4'-H, 5'-H), 9.89 (1H уш. с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{Від}, %): 283 [MH]⁺ (100).

6-Етил-7-гідрокси-8-(гідроксиметил)-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.56).

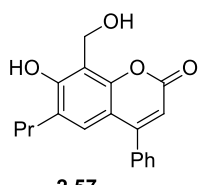


2.56

C₁₈H₁₆O₄, вихід 82%, т. пл. 207 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 1.09 (3H т, J=7.6, 6-CH₂CH₃), 2.54 (2H д, J=7.2, CH₂CH₃), 4.99 (2H с, 8-CH₂OH), 6.02 (1H с, H-3), 6.23 (1H с, уш. CH₂OH), 7.03 (1H с, H-5), 7.43 (2H м, Ph₂'-H, 6'-H), 7.51 (3H

м, Ph₃'-H, 4'-H, 5'-H), 10.24 (1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{Від}, %): 297 [MH]⁺ (100).

7-Гідрокси-8-(гідроксиметил)-4-феніл-6-пропіл-2H-хромен-2-он



2.57

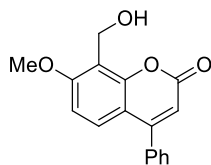
(2.57). C₁₉H₁₈O₄, вихід 98%, т. пл. 180 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 0.90 (3H т, J=5.6, 6-CH₂CH₂CH₃), 1.47 (2H секс, J=6.8, 6-CH₂CH₂CH₃), 2.55 (2H т, 6-CH₂CH₂CH₃), 4.99 (2H с, 8-CH₂OH), 6.09 (1H с, H-3), 6.25 (1H с, уш. CH₂OH), 7.09 (1H с, H-5), 7.43 (2H м, Ph₂'-H, 6'-H), 7.51

(3H м, Ph₃'-H, 4'-H, 5'-H), 9.98(1H с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{Від}, %): 311 [MH]⁺ (100).

Загальна методика отримання 7-метоксикумаринів 2.58-2.61:

До 1 еквіваленту кумарину **2.54-2.57** в сухому ацетоні додавали 2 еквівалента прожареного карбонату калія та нагрівали суміш при активному перемішуванні до утворення феноляту. Вміст колби змінює забарвлення з тьмяно-жовтого на насичене жовто-гаряче. Після цього до реакційної суміші додавали 2 еквівалента диметилсульфата та кип'ятили протягом 10-12 годин. Після охолодження реакційної суміші вміст колби переносили у стакан з водою. Осад, що утворився фільтрували.

8-(Гідроксиметил)-7-метокси-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.58).

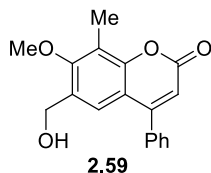


2.58

C₁₇H₁₄O₄, вихід 67%, т. пл. 175 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-

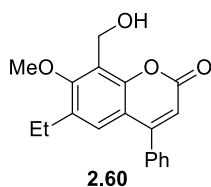
d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 2.3 (3H с, 7-OCH₃), 4.74 (2H с, 8-CH₂OH), 4.91 (1H уш. с, CH₂OH), 6.05 (1H с, Н-3), 6.78 (1H д, J=8.8, Н-6), 7.19 (1H д, J=8.8, Н-5), 7.43 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H), 7.51 (3H м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 283 [MH]⁺ (100).

6-(Гідроксиметил)-7-метокси-8-метил-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.59).



C₁₈H₁₆O₄, вихід 63%, т. пл. 165 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 2.31 (3H с, 8-CH₃), 2.5 (3H с, 7-OCH₃), 4.68 (2H с, 6-CH₂OH), 6.06 (1H с, Н-3), 7.23 (1H с, Н-5), 7.44 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H), 7.51 (3H м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 297 [MH]⁺ (100).

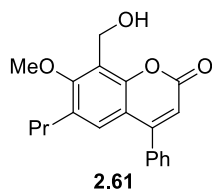
6-Етил-8-(гідроксиметил)-7-метокси-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.60).



C₁₉H₁₈O₄, вихід 78%, т. пл. 167 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 1.09 (3H т, J=7.6, 6-CH₂CH₃), 2.4 (3H с, 7-OCH₃), 2.54 (2H д, J=7.2, 6-CH₂CH₃), 4.99 (2H с, 8-CH₂OH), 6.02 (1H с, Н-3), 6.23(1H с, уш. CH₂OH), 7.03(1H с, Н-5), 7.43 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H), 7.51 (3H м, Ph_{3'}-H, 4'-H, 5'-H). Мас-спектр, m/z

(I_{від}, %): 311 [MH]⁺ (96).

8-(Гідроксиметил)-7-метокси-4-феніл-6-пропіл-2H-хромен-2-он



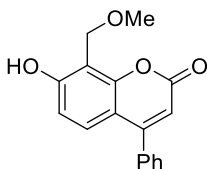
(2.61). C₂₀H₂₀O₄, вихід 58%, т. пл. 150 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 0.90 (3H т, J=5.6, 6-CH₂CH₂CH₃), 1.47 (2H секс, J=6.8, 6-CH₂CH₂CH₃), 2.5(3H с, 7-OCH₃), 2.55 (2H т, 6-CH₂CH₂CH₃), 4.99 (2H с, 8-CH₂OH), 6.09 (1H с, Н-3), 7.09 (1H с, Н-5), 7.43 (2H м, Ph_{2'}-H, 6'-H), 7.51 (3H м, Ph_{3'}-H,

4'-H, 5'-H). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 325 [MH]⁺ (100).

Загальна методика отримання 7-гідрокси-8-метокси-метилкумаринів 2.62-2.65:

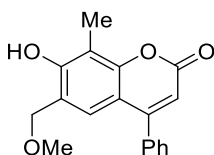
До 1 еквіваленту кумарину **2.54-2.57** в абсолютному метанолі додавали 5 мл концентрованої хлороводневої кислоти та кип'ятили суміш впродовж 3-

4 годин. Реакційну суміш випаровували на ротоційному випаровувачі, залишок екстрагували етилацетатом та промивали водним розчином NaHCO_3 (3×30 мл); органічний шар збирали, сушили Na_2SO_4 , відфільтровували та випаровували. Після випаровування залишок кристалізували з метанолу або ацетонітрилу. Осад фільтрували та висушували.



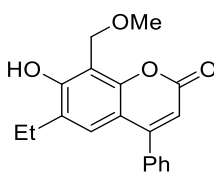
7-Гідрокси-8-(метоксиметил)-4-феніл-2H-хромен-2-он

(2.62). $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$, вихід 73%, т. пл. 167-168 °С. Спектр ^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ , м. ч., (J , Гц): 2.86 (3H с, 8- $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$), 4.64 (2H с, 8- CH_2OCH_3), 6.07 (1H с, H-3), 6.81 (1H д, $J=8.8$, H-6), 7.38 (2H м, $\text{Ph}_{2\text{'-H}}$, 6'-H), 7.41 (3H м, $\text{Ph}_{3\text{'-H}}$, 4'-H, 5'-H), 7.56 (1H д, $J=8.8$, H-5), 10.11 (1H, с, 7-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 283 $[\text{MH}]^+$ (100).



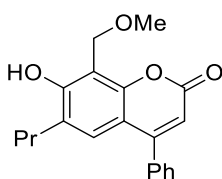
7-Гідрокси-6-(метоксиметил)-8-метил-4-феніл-2H-

хромен-2-он (2.63). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$, вихід 68%, т. пл. 172-173 °С. Спектр ^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ , м. ч., (J , Гц): 2.18 (3H, с, 8- CH_3), 2.94 (3H с, 6- $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$), 4.68 (2H с, 6- CH_2OCH_3), 6.11 (1H с, H-3), 7.36 (2H м, $\text{Ph}_{2\text{'-H}}$, 6'-H), 7.42 (3H м, $\text{Ph}_{3\text{'-H}}$, 4'-H, 5'-H), 7.54 (1H с, H-5), 10.14 (1H, с, 7-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 297 $[\text{MH}]^+$ (100).



7-Гідрокси-6-етил-8-(метоксиметил)-4-феніл-2H-хромен-

2-он (2.64). $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4$, вихід 71%, т. пл. 181-182 °С. Спектр ^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ , м. ч., (J , Гц): 1.14 (3H т, $J=7.6$, 6- CH_2CH_3), 2.51 (2H д, $J=7.2$, 6- CH_2CH_3), 2.83 (3H с, 8- $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$), 4.72 (2H с, 8- CH_2OCH_3), 6.08 (1H с, H-3), 7.34 (2H, м, $\text{Ph}_{2\text{'-H}}$, 6'-H), 7.38 (3H м, $\text{Ph}_{3\text{'-H}}$, 4'-H, 5'-H), 7.58 (1H с, H-5), 10.14 (1H, с, 7-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 311 $[\text{MH}]^+$ (100).



7-Гідрокси-8-(метоксиметил)-6-пропіл-4-феніл-2H-хромен-

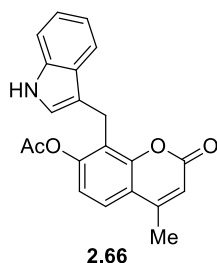
2-он (2.65). $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$, вихід 64%, т. пл. 177-178 °С. Спектр ^1H

ЯМР (DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 1.07 (3H т, J=5.6, 6-CH₂CH₂CH₃), 1.58 (2H секс, J=6.8, -CH₂CH₂CH₃), 2.64 (2H т, 6-CH₂CH₂CH₃), 2.86 (3H с, 8-CH₂-OCH₃), 4.71 (2H с, 8-CH₂OCH₃), 6.12 (1H с, Н-3), 7.36 (2H м, Ph₂'-Н, 6'-Н), 7.39 (3H м, Ph₃'-Н, 4'-Н, 5'-Н), 7.56 (1H с, Н-5), 10.12 (1H, с, 7-OH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 325 [MH]⁺ (100).

Взаємодія оснів Маніха з індолом.

До 0.2 г (76 ммоль – 1 екв.) 8-[(диетиламино)метил]-7-гідрокси-4-метил-2H-хромен-2-ону (**2.30**) у 5 мл оцтового ангідриду додавали 0,1 г (84 ммоль – 1.1 екв.) індолу та каталітичну кількість калію ацетату і кип'ятили протягом 5-6 годин. Реакційну суміш охолоджували та виливали на лід. Активно перемішували 20-30 хвилин. Осад, що утворився, фільтрували.

7-Гідрокси-8-(1H-індол-3-ілметил)-4-метил-2H-хромен-2-он (**2.66**).



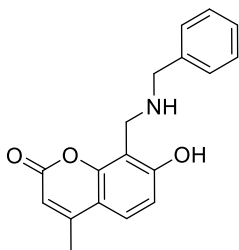
Вихід 91%, C₁₉H₁₅NO₃, Mr=305.33, т. пл. 95°C. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 2.3 (3H с, 4-CH₃), 2.5 (3H с, -OC(O)CH₃-7), 4.2 (2H с, -CH₂-8), 6.4 (1H с, Н-3), 6.9-7.05 (3H м, Н-2', Н-5', Н-6'), 7.1 (1H д, J=8,8, Н-5), 7.29 (1H д, J=8,8Гц, Н-6), 7.63 (2H м, Н-4', Н-7'), 10.6 (1H с, -NH). Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 306 [MH]⁺ (100).

Загальна методика синтезу амінометилкумаринів **2.69**:

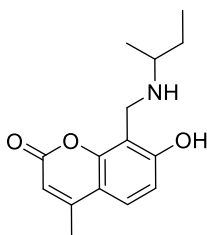
До розчину вихідних кумаринів **2.30-2.41** (1 ммоль) в 10 мл *i*-PrOH, додавали 3 ммоль відповідного первинного алкіламіну **2.68**{1-10}. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником впродовж 2.5-3 годин; хід реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури; осад, що

утворювався – фільтрували та промивали EtOH. У випадку, коли осад не випадав, реакційну суміш випаровували, залишок кристалізували з EtOH. Всі продукти **2.69** в кристалічному стані у вигляді жовто-помаранчевих гольчастих кристалів.

Описано 25 сполук, відібраних випадковим чином, що відповідає загальноприйнятим підходам у комбінаторній хімії (відповідно до стандартів ACS). Молекулярні структури для бібліотеки сполук **2.69** були введені в спрощену номенклатуру лінійного введення молекулярних даних (SMILES) у веб-інструмент SwissADME. Результати розрахунків представлені в таблиці, що наведена у Додатку 3.

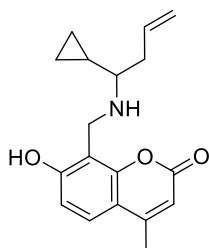


8-((Бензиламіно)метил)-7-гідрокси-4-метил-2H-хромен-2-он (2.69{1-1}). Вихід: 88 %, т.пл. 211-213°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч., (J , Гц): 2.46 (3H с, 4- CH_3), 3.89 (2H д, $J=4.6$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.02 (2H д, $J=4.6$, 8- CH_2), 5.58 (1H уш.с., NH), 6.17 (1H с, H-3), 6.98 (1H д, $J=7.6$, H-6), 7.26-7.29 (3H м, Ph), 7.35 (2H д, $J=7.7$, Ph), 7.81 (1H д, $J=7.6$, H-5), 10.16 (1H уш.с., OH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч.: 21.6, 44.2, 58.6, 112.1, 112.8, 113.4, 118.6, 126.5, 127.4, 128.1 \times 2, 129.3 \times 2, 141.3, 151.4, 153.8, 155.4, 161.4. HPLC (CI) m/z (M+H) $^+$ 296.4.

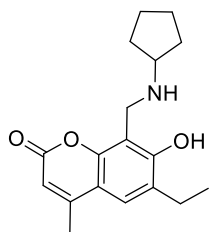


8-((втор-Бутиламіно)метил)-7-гідрокси-4-метил-2H-хромен-2-он (2.69{1-3}). Вихід 73 %, т.пл. 183–184°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч., (J , Гц): 0.89 (3H т, $J=3.8$, CH_3), 1.10 (3H т, $J=3.6$, CH_3), 1.54 (2H м, CH_2), 2.48 (3H с, 4- CH_3), 2.76 (1H м, CH), 4.06 (2H д, $J=4.2$, 8- CH_2), 5.56 (1H уш.с., NH), 6.13 (1H с, H-3), 7.03 (1H д, $J=7.6$, H-6), 7.84 (1H д, $J=7.6$, H-5), 10.18 (1H уш.с., OH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч.: 12.6, 18.6, 22.4, 33.1, 42.1, 56.0, 112.3, 112.8, 113.6,

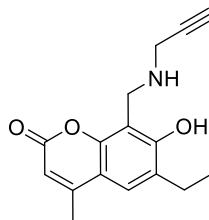
118.4, 126.2, 151.3, 154.6, 155.6, 161.6. HPLC (CI) m/z (M+H)⁺ 262.4.



7-Гідрокси-4-метил-8-(((1-циклопропілбут-3-ен-1-іл)аміно)-метил)-2H-хромен-2-он (2.69{1-6}). Вихід 83 %, т.пл. 181–182°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч., (J, Гц): 0.22-0.29 (2H м, CH(CH₂CH₂)), 1.04 (2H м, CH(CH₂CH₂)), 1.54 (1H м, CH(CH₂CH₂)), 2.11 (2H м, CH₂), 2.46 (3H с, 4-CH₃), 2.51-2.53 (1H м, CH), 4.21 (2H д, *J*=4.2, 8-CH₂), 4.9-5.4 (3H м, -CH=CH₂), 5.52 (1H уш.с, NH), 6.18 (1H с, H-3), 6.94 (1H д, *J*=7.6, H-6), 7.61 (1H д, *J*=7.6, H-5), 10.21 (1H уш.с., OH). Спектр ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч.: 4.6×2, 18.2, 20.8, 39.4, 41.6, 66.4, 112.1, 112.8, 113.3, 116.7, 117.0, 125.8, 137.6, 151.2, 153.7, 155.1, 160.9. HPLC (CI) m/z (M+H)⁺ 300.5.

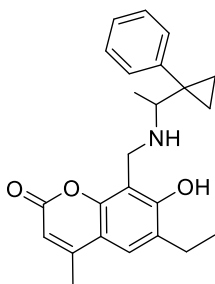


7-Гідрокси-6-етил-8-((циклопентиламіно)метил)-4-метил-2H-хромен-2-он (2.69{2-4}). Вихід 89 %, т.пл. 188–189°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч., (J, Гц): 1.18 (3H т, *J*=3.6 6-CH₂CH₃), 1.63-1.74 (8H м, -(CH₂-CH₂)₂-), 2.48 (3H с, 4-CH₃), 2.51 (2H кв, *J*=3.6, 6-CH₂CH₃), 2.67 (1H м, CHNH), 3.88 (2H д, *J*=4.2, 8-CH₂), 5.64 (1H уш.с., NH), 6.16 (1H с, H-3), 7.43 (1H с, H-5), 10.52 (1H, уш.с., OH). Спектр ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч.: 16.1, 21.6, 23.7, 24.2×2, 36.4×2, 42.1, 58.4, 113.1, 114.2, 116.1, 123.8, 124.5, 149.3, 152.6, 153.9, 161.4. HPLC (CI) m/z (M+H)⁺ 302.5.

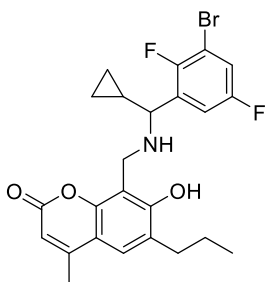


7-Гідрокси-6-етил-4-метил-8-((проп-2-ін-1-іламіно)-метил)-2H-хромен-2-он (2.69{2-5}). Вихід 74 %, т.пл. 188–189°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч., (J, Гц): 1.16 (3H т, *J*=3.6, 6-CH₂CH₃), 2.46 (3H с, 4-CH₃), 2.52 (2H кв, *J*=3.6, 6-CH₂CH₃), 3.16 (1H с, CH), 3.38 (2H, д, *J*=4.2, CH₂NH), 3.84 (2H

д, $J=4.6$ 8-CH₂), 5.72 (1H уш.с., NH), 6.19 (1H с, Н-3), 7.48 (1H с, Н-5), 10.54 (1H уш.с., OH). Спектр ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч.: 16.3, 21.2, 23.4, 41.3, 43.7, 74.6, 82.9, 113.1, 113.7, 116.8, 124.3, 124.6, 149.1, 152.3, 153.4, 161.2. HPLC (CI) m/z (M+H)⁺ 272.4.

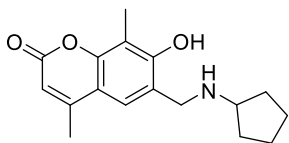


7-Гідрокси-6-етил-4-метил-8-(((1-(1-фенілцикло-пропіл)-етил)аміно)-метил)-2H-хромен-2-он (2.69{2-7}). Вихід 84 %, т.пл. 197–198°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч., (J, Гц): 0.84-0.96 (2H м, CH(CH₂CH₂)), 1.14-1.18 (2H м, CH(CH₂CH₂)), 2.48 (3H с, 4-CH₃), 2.54 (2H кв, $J=3.6$, 6-CH₂CH₃), 3.10 (3H, д, $J=3.8$, CHCH₃), 3.40 (1H м, CHNH), 4.21 (2H д, $J=4.2$, 8-CH₂), 5.61 (1H уш.с., NH), 6.16 (1H с, Н-3), 7.22-7.36 (3H м, Ph), 7.38 (1H с, Н-5), 7.42 (2H м, Ph), 10.51 (1H уш.с., OH). Спектр ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч.: 7.4×2, 15.6, 17.4, 21.4, 23.2, 32.3, 42.3, 71.4, 113.1, 113.8, 116.4, 124.6, 124.9, 126.1×2, 127.3, 129.8×2, 149.5, 151.6, 152.8, 153.7, 161.4. HPLC (CI) m/z (M+H)⁺ 378.6.

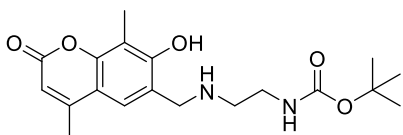


8-(((3-Бромо-2,5-дифлуорофеніл)(циклопропіл)-метил)-аміно)метил)-7-гідрокси-4-метил-6-пропіл-2H-хромен-2-он (2.69{3-8}). Вихід 91 %, т.пл. 215–216°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч., (J, Гц): 0.42-0.48 (4H м, CH(CH₂CH₂)), 1.08 (3H т, $J=3.6$, 6-CH₂CH₂CH₃), 1.14 (1H м, CH(CH₂CH₂)), 1.74 (2H секс., 6-CH₂CH₂CH₃), 2.51 (3H с, 4-CH₃), 2.68 (2H т, $J=3.8$, 6-CH₂CH₂CH₃), 3.86 (1H м, CHNH), 4.12 (2H д, $J=4.6$, 8-CH₂), 5.56 (1H уш.с., NH), 6.18 (1H с, Н-3), 6.93 (1H м, Н-6'), 7.38 (1H с, Н-5), 7.46 (1H м, Н-4'), 10.61 (1H, уш.с., OH). Спектр ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч.: 4.3×2, 16.1, 19.4, 22.1, 26.7, 36.1, 41.8, 62.4,

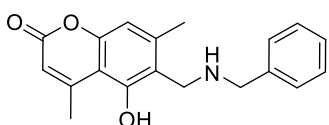
110.1, 111.9, 113.2, 114.6, 116.7, 117.3, 120.9, 122.6, 125.3, 153.4, 154.0, 160.8, 161.2, 162.3. HPLC (CI) m/z (M+H)⁺ 493.5.



7-Гідрокси-4,8-диметил-6-((циклопентиламіно)метил)-2H-хромен-2-он (2.69{4-4}). Вихід 84 %, т.пл. 179–180°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. ч., (J, Гц): 1.62-1.74 (8H м, (CH₂)₄), 2.18 (3H с, 8-CH₃), 2.46 (3H с, 4-CH₃), 2.66 (1H м, CHNH), 3.86 (2H д, *J*=4.2, 8-CH₂NH), 5.68 (1H уш.с., NH), 6.17 (1H с, H-3), 7.54 (1H с, H-5), 10.56 (1H уш.с., OH). Спектр ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. ч.: 21.6, 28.4, 36.1×2, 24.6×2, 46.9, 59.3, 113.1, 114.3, 118.6, 121.4, 125.1, 151.9, 153.4, 154.3, 160.9. HPLC (CI) m/z (M+H)⁺ 288.2.

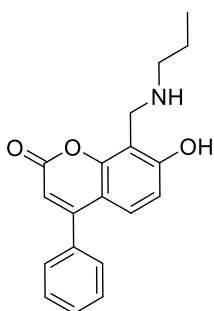


трет-Бутил (2-(((7-гідрокси-4,8-диметил-2-оксо-2H-хромен-6-іл)метил)-аміно)етил)-карбамат (2.69{4-10}). Вихід 72 %, т.пл. 176–177°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. ч., (J, Гц): 1.46 (9H с, C(CH₃)₃), 2.19 (3H с, 8-CH₃), 2.49 (3H с, 4-CH₃), 2.69 (2H т, CH₂), 3.32 (2H т, CH₂), 3.84 (2H д, *J*=4.2, 6-CH₂), 5.56 (1H уш.с., NH), 6.14 (1H с, H-3), 6.89 (1H уш.с., NHCO), 7.49 (1H с, H-5), 10.72 (1H, уш.с., OH). Спектр ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. ч.: 20.6, 29.3×2, 29.5, 31.2, 41.6, 49.3, 50.1, 80.4, 113.2, 113.8, 118.1, 121.8, 125.3, 151.6, 152.8, 153.4, 156.3, 160.9. HPLC (CI) m/z (M+H)⁺ 363.2.



6-((Бензиламіно)метил)-5-гідрокси-4,7-диметил-2H-хромен-2-он (2.69{5-1}). Вихід 91 %, т.пл. 192–

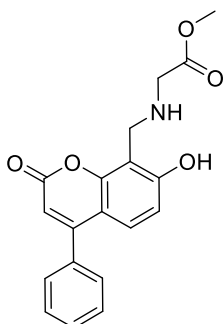
193°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч., (J , Гц): 2.34 (3H с, 7- CH_3), 2.48 (3H с, 4- CH_3), 3.78 (2H, д, $J=4.2$, CH_2Ph), 3.83 (2H д, $J=4.3$, 6- CH_2), 5.68 (1H уш.с., NH), 6.13 (1H с, H-3), 6.77 (1H с, H-8), 7.32 (3H м, Ph), 7.46 (2H м, Ph), 10.64 (1H, уш.с., OH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 20.9, 25.1, 47.3, 59.1, 111.2, 112.1, 113.3, 121.7, 127.8, 128.3 \times 2, 129.4 \times 2, 138.5, 143.2, 151.1, 156.4, 158.3, 160.8. HPLC (CI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 310.4.



7-Гідрокси-4-феніл-8-((пропіламіно)метил)-2H-

хромен-2-он (2.69{6-2}). Вихід 73 %, т.пл. 186–187°C.

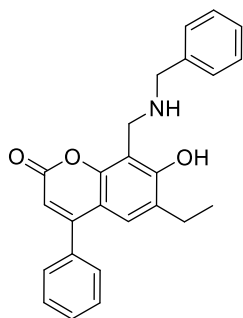
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч., (J , Гц): 1.12 (3H т, $J=3.2$, CH_3), 1.52 (2H секс., $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.59 (2H т, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.83 (2H д, $J=3.4$, 8- CH_2), 4.58 (1H уш.с., NH), 6.19 (1H с, H-3), 6.93 (1H д, $J=7.2$, H-6), 7.38-7.41 (5H м, Ph), 7.69 (1H д, $J=7.2$, H-5), 10.59 (1H, уш.с., OH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 14.6, 25.1, 44.6, 51.7, 52.8, 112.6, 113.1, 113.9, 118.1, 126.7, 128.1, 128.9 \times 2, 129.3 \times 2, 138.4, 154.9, 166.1, 161.3. HPLC (CI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 310.2.



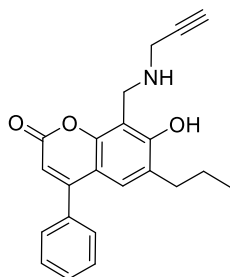
Метил ((7-гідрокси-2-оксо-4-феніл-2H-хромен-8-іл)-метил)гліцинат (2.69{6-9}). Вихід 76 %, т.пл. 183–184°C.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч., (J , Гц): 3.48 (2H д, $J=3.4$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.86 (2H д, $J=3.4$, 8- CH_2), 4.01 (3H с, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4.66 (1H уш.с., NH), 6.17 (1H с, H-3), 6.94 (1H д, $J=7.2$, H-6), 7.36-7.38 (5H м, Ph), 7.71 (1H д, $J=7.2$, H-5), 10.56 (1H уш.с., OH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 43.9, 49.6, 52.8,

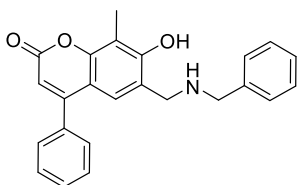
112.8, 113.1, 113.9, 118.3, 127.7, 128.3, 129.1×2, 129.9×2, 136.8, 151.6, 155.4, 156.2, 160.9, 170.3. HPLC (CI) m/z (M+H)⁺ 340.1.



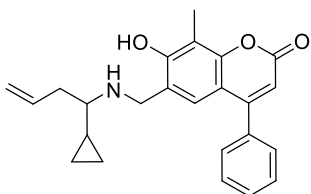
8-((Бензиламіно)метил)-7-гідрокси-6-етил-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.69{7-1}). Вихід 85 %, т.пл. 186–187°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 1.19 (3H т, J=3.2, 6-CH₂CH₃), 2.51 (2H кв, J=3.2, 6-CH₂CH₃), 3.78 (2H д, J=3.4, CH₂Ph), 3.84 (2H д, J=3.4, 8-CH₂), 5.38 (1H уш.с., NH), 6.19 (1H с Н-3), 7.31-7.34 (5H м, 4-Ph), 7.38-7.41 (5H м, Ph'), 7.53 (1H с, Н-5), 10.63 (1H, уш.с., OH). Спектр ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆), δ, м. ч.: 16.8, 24.6, 58.6, 112.9, 113.4, 116.6, 124.6, 126.3, 127.1, 127.9×2, 128.2, 129.1×2, 130.5×2, 131.2, 131.9, 136.7, 141.4, 148.7, 152.3, 156.4, 160.8. HPLC (CI) m/z (M+H)⁺ 386.2.



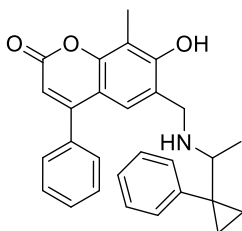
7-Гідрокси-4-феніл-8-((проп-2-ін-1-іламіно)метил)-6-пропіл-2H-хромен-2-он (2.69{8-5}). Вихід 71 %, т.пл. 186–187°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. ч., (J, Гц): 1.12 (3H т, J=3.2, 6-CH₂CH₂CH₃), 1.72 (2H секс., 6-CH₂CH₂CH₃), 2.68 (2H т, J=3.2, 6-CH₂CH₂CH₃), 3.11 (1H с, CH), 3.32 (2H с, CH₂NH), 3.86 (2H с, 8-CH₂), 4.89 (1H уш.с., NH), 6.19 (1H с, Н-3), 7.32-7.35 (5H м, 4-Ph), 7.54 (1H с, Н-5), 10.63 (1H, уш.с., OH). Спектр ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆), δ, м. ч.: 15.1, 26.3, 34.6, 40.9, 42.7, 74.6, 84.3, 112.9, 113.4, 118.1, 125.4, 127.2, 128.4×2, 129.1×2, 136.7, 149.3, 154.1, 156.8, 160.8. HPLC (CI) m/z (M+H)⁺ 348.4.



6-((Бензиламіно)метил)-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.69{9-1}). Вихід 92 %, т.пл. 197–198°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч., (J , Гц): 2.24 (3H с, 8- CH_3), 3.79 (4H м, 6- $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ph}$), 5.14 (1H уш.с., NH), 6.17 (1H с, H-3), 7.31-7.34 (5H м, 4-Ph), 7.38-7.41 (5H м, NHCH_2Ph), 7.58 (1H с, H-5), 10.64 (1H, уш.с., OH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч.: 29.4, 56.1, 58.3, 112.8, 113.4, 118.6, 121.4, 125.3, 127.3, 127.9 \times 2, 128.1, 128.8 \times 2, 129.4 \times 2, 130.2 \times 2, 136.4, 141.3, 151.7, 153.7, 156.8, 161.3. HPLC (CI) m/z (M+H) $^+$ 372.5.

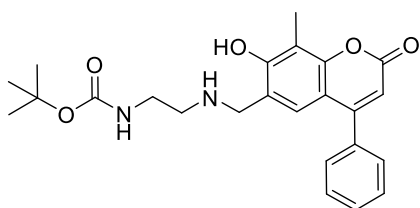


7-Гідрокси-8-метил-6-(((1-циклопропілбут-3-ен-1-іл)аміно)метил)-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.69{9-6}). Вихід 72 %, т.пл. 184–185°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч., (J , Гц): 0.86-0.89 (4H м, $\text{CH}((\text{CH}_2)_2)$), 1.12 (1H м, $\text{CH}((\text{CH}_2)_2)$), 1.96-1.98 (2H м, CH_2), 2.21 (3H с, 8- CH_3), 2.48 (1H м, CHNH), 3.89 (2H д, $J=3.4$, 6- CH_2NH), 4.93-5.13 (3H м, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.26 (1H уш.с., NH), 6.19 (1H с, H-3), 7.32-7.36 (5H м, 4-Ph), 7.61 (1H с, H-5), 10.61 (1H, уш.с., OH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч.: 6.4 \times 2, 18.7, 29.3, 39.6, 48.3, 66.1, 113.1, 113.8, 116.7, 118.4, 121.3, 125.3, 128.1, 128.6 \times 2, 129.3 \times 2, 136.4, 137.3, 151.7, 153.4, 156.8, 160.9. HPLC (CI) m/z (M+H) $^+$ 376.6.

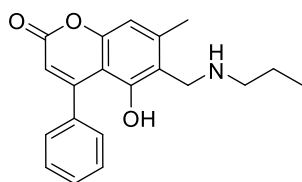


7-Гідрокси-8-метил-4-феніл-6-(((1-(1-фенілциклопропіл)етил)аміно)-метил)-2H-хромен-2-он (2.69{9-7}). Вихід 81 %, т.пл. 186–187°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч., (J , Гц): 0.86-0.98 (4H м, $\text{CH}((\text{CH}_2)_2)$), 1.15 (3H д, $J=3.6$, CH_3), 2.24 (3H с, 8- CH_3),

3.21 (1H м, $\underline{\text{CHNH}}$), 4.18 (2H д, $J=4.2$, 6- CH_2), 5.74 (1H уш.с., NH), 6.19 (1H с, H-3), 7.32-7.35 (5H м, 4-Ph), 7.41-7.45 (5H м, Ph'), 7.54 (1H с, H-5), 10.63 (1H, уш.с., OH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 7.6 $\times 2$, 17.6, 26.4, 32.7, 44.3, 71.2, 112.8, 113.3, 118.6, 121.8, 124.8, 125.4 $\times 2$, 125.9, 127.6, 128.3 $\times 2$, 129.1 $\times 2$, 129.8 $\times 2$, 136.7, 150.3, 151.6, 153.4, 156.8, 160.9. HPLC (CI) m/z (M+H) $^+$ 426.4.

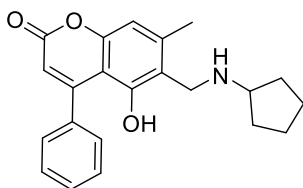


трет-Бутил (2-(((7-гідрокси-8-метил-2-оксо-4-феніл-2H-хромен-6-іл)-метил)аміно)етил)-карбамат (2.69{9-10}). Вихід 73 %, т.пл. 183–184°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч., (J, Гц): 1.48 (9H с, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 2.21 (3H с, 8- CH_3), 2.68 (2H т, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$), 3.34 (2H т, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$), 3.84 (2H д, $J=4.2$, 6- CH_2), 5.58 (1H уш.с., NH), 6.16 (1H с, H-3), 6.94 (1H уш.с., CONH), 7.34-7.37 (5H м, 4-Ph), 7.51 (1H с, H-5), 10.69 (1H, уш.с., OH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 29.1, 29.4, 31.4, 41.8, 49.6, 50.4, 80.6, 113.2, 113.9, 118.3, 121.6, 125.4, 127.7, 128.4 $\times 2$, 128.8 $\times 2$, 136.7, 151.9, 152.8, 153.5, 156.4, 160.9. HPLC (CI) m/z (M+H) $^+$ 425.6.



5-Гідрокси-7-метил-4-феніл-6-((пропіламіно)-метил)-2H-хромен-2-он (2.69{10-2}). Вихід 71 %, т.пл. 186–187°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч., (J, Гц): 1.14 (3H т, $J=3.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.54 (2H секс, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.36 (3H с, 7- CH_3), 2.61

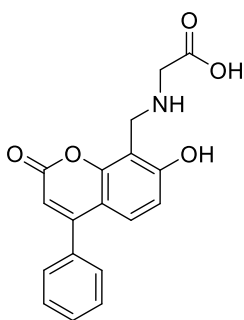
(2H т, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3.84 (2H д, $J=3.4$, 6- CH_2), 4.58 (1H уш.с., NH), 6.21 (1H с, H-3), 6.72 (1H с, H-8), 7.39-7.42 (5H м, 4-Ph), 10.53 (1H, уш.с., OH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 12.8, 19.6, 25.1, 44.8, 51.9, 52.6, 112.4, 113.2, 113.7, 118.3, 126.7, 128.2, 128.9 \times 2, 129.4 \times 2, 138.6, 154.8, 166.1, 161.3. HPLC (CI) m/z (M+H) $^+$ 324.4.



5-Гідрокси-7-метил-6-((циклопентиламіно)метил)-4-феніл-2H-хромен-2-он (2.69{10-4}). Вихід 74 %, т.пл. 192–193°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч., (J , Гц): 1.64-1.75 (8H м, (- CH_2 -) $_4$), 2.21 (3H с, 7- CH_3), 2.69 (1H м, $\underline{\text{CHNH}}$), 3.88 (2H д, $J=4.2$, 6- CH_2), 5.69 (1H уш.с., NH), 6.19 (1H с, H-3), 6.74 (1H с, H-8), 7.39-7.41 (5H м, 4-Ph), 10.58 (1H, уш.с., OH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 21.3, 24.4 \times 2, 36.3 \times 2, 46.7, 59.4, 113.1, 114.5, 118.5, 121.4, 125.1, 127.6, 128.1 \times 2, 129.4 \times 2, 139.5, 151.7, 153.5, 154.32 160.8. HPLC (CI) m/z (M+H) $^+$ 350.5.

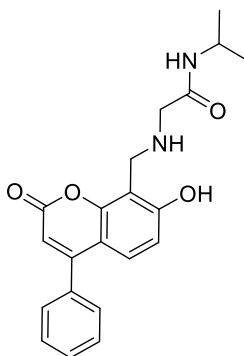
((7-Гідрокси-2-оксо-4-феніл-2H-хромен-8-іл)метил)гліцин (2.70).

Продукт 2.69{6-9} (1 екв.) розчиняли в *i*-PrOH (15 мл) та додавали 1М розчин NaOH (1.2 екв.). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж 4 годин. Після реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та підкисляли концентрованою хлороводневою кислотою до рН 3–4. Осад, що утворився фільтрували та кристалізували з *i*-PrOH. Вихід 71 %, т.пл. 173–174°C.



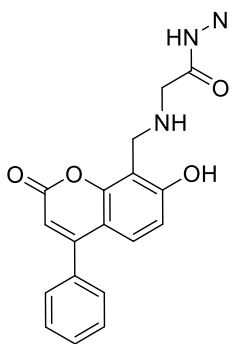
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч., (J, Гц): 3.51 (2H д, $J=3.4$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$), 3.84 (2H д, $J=3.4$, 8- CH_2), 4.68 (1H уш.с., NH), 6.12 (1H с, Н-3), 6.86 (1H д, $J=7.2$, Н-6), 7.36-7.38 (5H м, 4-Ph), 7.69 (1H д, $J=7.2$, Н-5), 10.58 (1H уш.с., OH), 12.56 (1H с, COOH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 43.7, 52.4, 112.6, 113.3, 113.9, 118.2, 127.6, 128.4, 129.2 \times 2, 129.9 \times 2, 136.7, 151.5, 155.6, 156.3, 160.9, 172.1. HPLC (CI) m/z (M+H) $^+$ 326.3.

2-(((7-Гідрокси-2-оксо-4-феніл-2H-хромен-8-іл)метил)аміно)-N-ізо-пропілацетамід (2.71). До суміші, що містила продукт **2.69**{6-9} (1.0 ммоль) та ізопропіламін (5.0 ммоль) додавали DBU (0.2 ммоль). Після реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 48 годин. Після завершення реакції додавали етилацетат (15 мл) та насичений водний розчин NH_4Cl (4 \times 15 мл) і суміш екстрагували. Органічну фазу збирали, сушили Na_2SO_4 та випаровували, залишок кристалізували з ацетону. Вихід 75 %, т.пл. 181–182°C.



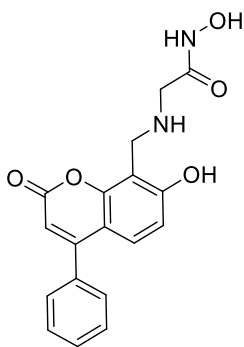
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч., (J, Гц): 1.13 (3H д, $J=4.2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.15 (3H д, $J=4.2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.26 (2H с, CH_2CO), 3.74 (2H с, 8- CH_2), 3.84 (1H дд, $J=4.2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.62 (1H уш.с., NH), 6.17 (1H с, Н-3), 6.89 (1H д, $J=7.2$, Н-6), 7.36-7.38 (5H м, 4-Ph), 7.68 (1H д, $J=7.2$, Н-5), 8.16 (1H уш.с., CONH), 10.56 (1H, уш.с., OH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 24.6 \times 2, 43.7, 45.4, 52.7, 112.4, 113.5, 113.7, 118.3, 127.7, 128.4, 129.3 \times 2, 129.6 \times 2, 136.5, 151.8, 155.8, 156.4, 160.8, 171.3. HPLC (CI) m/z (M+H) $^+$ 367.5.

2-(((7-Гідрокси-2-оксо-4-феніл-2*H*-хромен-8-іл)метил)аміно)ацето-гідрозид (2.72). Сполуку **2.69**{6-9} (1 ммоль) розчиняли в метанолі (20 мл) та додавали гідрозин гідрат (1.5 ммоль). Реакційну суміш перемішувати при кімнатній температурі впродовж 24 год. Осад, що утворився, фільтрували, промивали охолодженим метанолом та кристалізували з ацетонітрилу. Вихід 83 %, т.пл. 175–176°C.



Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч., (J, Гц): 3.11-3.13 (2H с, CH_2CO), 3.82-3.84 (2H с, 8- CH_2), 4.75-4.76 (1H уш.с., NH), 6.19 (1H с, H-3), 6.91 (1H д, $J=6.8$, H-6), 7.29-7.32 (3H м, 4-Ph), 7.38-7.41 (2H м, 4-Ph), 7.56 (1H д, $J=6.8$, H-5), 8.64 (2H уш.с., CONHNH_2), 10.13 (1H уш.с., OH), 10.82 (1H уш.с., CONHNH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 42.6, 55.4, 112.9, 113.7, 117.5, 127.3, 128.3, 128.6 \times 2, 129.4 \times 2, 136.7, 151.3, 155.4, 155.6, 156.8, 160.9, 171.3. HPLC (CI) m/z (M+H) $^+$ 340.2.

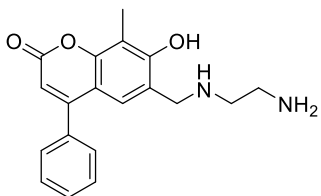
***N*-Гідрокси-2-(((7-гідрокси-2-оксо-4-феніл-2*H*-хромен-8-іл)метил)аміно)ацетамід (2.73).** До суміші продукту **2.69**{6-9} (1 ммоль) та $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.204 г, 3 ммоль) в H_2O (3 мл) при 0–5 °C додавали розчин KOAc (7 ммоль) в H_2O (1 мл), прикапуючи по краплинам при перемішуванні. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1–4 годин, після чого додавали водний розчин HCl до рН 5–6 (лакмусовий папір). Осад, що утворився фільтрували, промивали дистильованою водою та сушили. Вихід 79 %, т.пл. 178–179°C.



Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч., (J, Гц): 3.18 (2H с, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 3.82 (2H с, 8- CH_2), 4.75-4.76 (1H уш.с., NH), 6.19 (1H с, H-3), 6.93 (1H д, J 6.8, H-6), 7.32-7.34 (3H м, 4-Ph), 7.36-7.39 (2H м, 4-Ph), 7.58 (1H д, J =6.8, H-5), 10.03 (уш.с., OH), 10.68 (2H уш.с., CONHOH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 42.1, 49.7, 112.9, 113.6, 117.3, 127.3, 128.1, 128.7 \times 2, 129.5 \times 2, 136.3, 151.4, 155.3, 155.8, 156.7, 160.6, 168.2. HPLC (CI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 341.4.

6-(((2-Аміноетил)аміно)метил)-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2H-

хромен-2-он (2.74). До розчину сполуки **2.69**{9-10} (1 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) додавали (2 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год при кімнатній температурі, після чого випаровували розчинник на ротаційному випаровувачі. Залишок розтирали з МТБЕ до утворення кристалічного продукту у вигляді білих кристалів. Вихід 87 %, т.пл. 186–187°C.



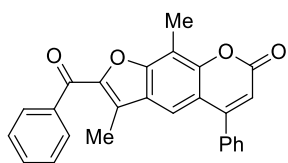
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч., (J, Гц): 2.53-2.55 (2H т, CH_2), 2.66-2.68 (2H т, CH_2), 3.86-3.88 (2H с, 6- CH_2), 4.54-4.56 (1H уш.с., $\underline{\text{NH}}$), 5.63-5.66 (2H уш.с., $\underline{\text{NH}_2}$), 6.24 (1H с, H-3), 7.36-7.37 (3H м, 4-Ph), 7.40-7.42 (2H м, 4-Ph), 7.56 (1H с, H-5), 10.25 (1H уш.с., OH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 29.6, 42.4, 49.3, 52.7, 112.3, 113.1, 118.3, 121.7, 125.6, 127.1, 128.1 \times 2, 128.6 \times 2, 136.1, 150.6, 153.2, 155.7, 160.9. HPLC (CI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 325.6.

Експериментальна частина до підрозділу 3.1:

Загальна методика синтезу 2-ароїл- та (2-оксо-2H-4-хроменіл)-3,9-диметил-5-феніл-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-онів (3.11a-d; 3.15; 3.14a,b; 3.19a-d; 3.20a-d; 3.21; 3.22; 3.23a; 3.24a,b; 3.25; 3.26):

До розчину **3.9** (або **3.16**, **3.17**) (1 ммоль) і 1 ммоль відповідного фенацилброміду (**3.10 a—d**; **3.18**) або заміщеного 4-хлорометилкумарину (**3.12a,b**; **3.13**) у 2 мл ДМФА додають 0,14 г (1 ммоль) K_2CO_3 та інтенсивно перемішують при нагріванні (50—60 °С) протягом 4 год, охолоджують, розчин обробляють водою (20 мл), нейтралізують HCl , відфільтровують осад и перекристалізують з ДМФА.

2-Бензоіл-3,9-диметил-5-феніл-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (3.11 a).



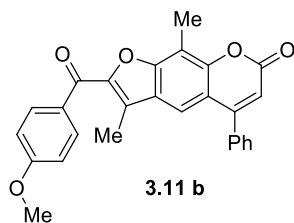
3.11 a

$C_{26}H_{18}O_4$, вихід 53 %, т.пл. 198–199 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 2.47 (3H с, 9- CH_3), 2.56 (3H с, 3- CH_3), 6.44 (1H с, H-6), 7.62-7.70 (8H м, H-4, 5-Ph, H-3',5'), 7.73 (1H т, J = 7,2, H-4'), 8.04 (2H д, J = 8,4, H-

2',6'). Мас-спектр, m/z ($I_{в\text{ид}}$, %): 395 $[MH]^+$ (97).

3,9-Диметил-2-(4-метоксибензоіл)-5-феніл-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-

он (3.11 b). $C_{27}H_{20}O_5$, вихід 68 %, т.пл. 207–208 °С.



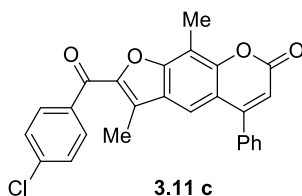
3.11 b

Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 2.47 (3H с, 9- CH_3), 2.59 (3H с, 3- CH_3), 3.89 (3H с, 4'- CH_3O), 6.44 (1H с, H-6), 7.15 (2H д, J = 8,4, H-3',5'), 7.62 (6H с, H-4, 5-Ph), 8.10 (2H д, J = 8,4, H-2',6'). Мас-спектр, m/z ($I_{в\text{ид}}$,

%): 425 $[MH]^+$ (100).

3,9-Диметил-5-феніл-2-(4-хлорбензоіл)-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

(3.11 c). $C_{26}H_{17}ClO_4$, вихід 58 %, т.пл. 234–235 °С. Спектр 1H ЯМР (DMSO- d_6),

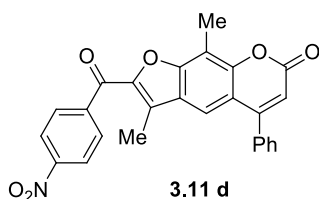


3.11 c

δ , м. ч. (J, Гц): 2,48 (3H, с, 9- CH_3), 2,56 (3H, с, 3- CH_3), 6,44 (1H, с, H-6), 7, 61 (5H, с, 5-Ph), 7,64 (1H, с, H-4), 7,69 (2H, д, J = 8,4, H-3',5'), 8,07 (2H, д, J = 8,4, H-2',6'). Мас-спектр, m/z ($I_{в\text{ид}}$, %): 429 $[MH]^+$ (100).

3,9-Диметил-2-(4-нітробензоіл)-5-феніл-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он

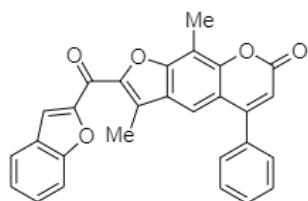
(3.11 d). $C_{26}H_{17}NO_6$, вихід 54 %, т.пл. 267—268 °С.



3.11 d

Спектр ^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 2.49 (3H с, 9- CH_3), 2.56 (3H с, 3- CH_3), 6.45 (1H с, H-6), 7.15 (2H д, J = 8,4, H-3',5'), 7.62 (6H с, H-4, 5-Ph), 8.10 (2H д, J = 8,4, H-2',6'). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 440 $[\text{MH}]^+$ (96).

2-Бензо[*b*]фуран-2-ілкарбоніл-3,9-диметил-5-феніл-7*H*-фууро[3,2-

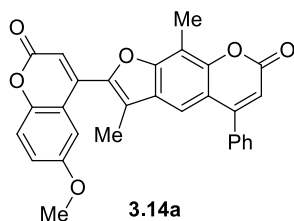


g]хромен-7-он (3.11e). $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{O}_5$, вихід 58 %, т.пл. 299–300 °С. Спектр ^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 2.32 (3H с, 9- CH_3), 2.68 (3H с, 3- CH_3), 6.46 (1H с, H-6), 7.33 (1H т, J = 7,2, H-5''), 7.41 (1H т, J = 8,0, H-4'), 7.51 (1H т, J = 7,2, H-6''), 7.58-7.64 (4H м, H-4, H-3',5', H-4''), 7.78 (2H

д, J = 7,2, H-2',6'), 7.89 (2H д, J = 8,0, H-7''), 8.11 (1H с, H-3''). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 435 $[\text{MH}]^+$ (97).

2-(6-Метокси-2-оксо-2*H*-4-хроменіл)-3,9-диметил-5-феніл-7*H*-

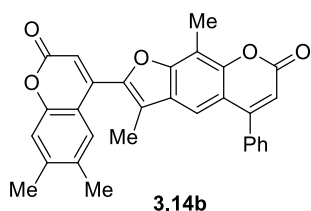
фууро[3,2-*g*]-хромен-7-он (3.14a). $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{O}_6$, вихід 48 %, т.пл., вище 300 °С.



Спектр ^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 2.33 (3H с, 9- CH_3), 2.61 (3H с, 3- CH_3), 3.78 (3H с, 6'- CH_3O), 6.43 (1H с, H-6), 6.73 (1H с, H-3'), 7.30-7.35 (2H м, H-7, H-8), 7.47 (1H с, H-5'), 7.56-7.62 (6H м, 5-Ph, H-4). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 465 $[\text{MH}]^+$ (100).

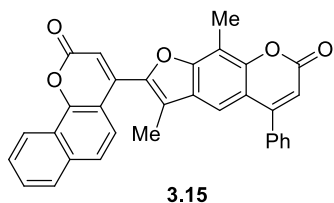
2-(6,7-Диметил-2-оксо-2*H*-4-хроменіл)-3,9-диметил-5-феніл-7*H*-

фууро[3,2-*g*]-хромен-7-он (3.14b). $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{O}_5$, вихід 50 %, т.пл., вище 300 °С.



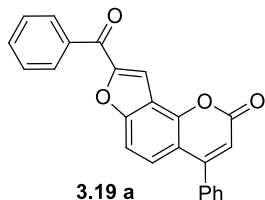
Спектр ^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ , м. ч., (J, Гц): 2.32 (3H с, 9- CH_3), 2.34 (6H с, 6',7'- CH_3), 2.62 (3H с, 3- CH_3), 6.42 (1H с, H-6), 6.62 (1H с, H-3'), 7.27 (1H с, H-8), 7.52-7.62 (7H м, 5-Ph, H-4, H-5'). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 463 $[\text{MH}]^+$ (97).

3,9-Диметил-2-оксо-2*H*-бензо[*h*]хромен-4-іл)-5-феніл-7*H*-фууро[3,2-*g*]-хромен-7-он (3.15). $\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{O}_5$, вихід 0.27 g (56%), т. пл. 285–286°C (DMF).



Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 2.38 (3H с, CH_3 -9), 2.66 (3H с, CH_3 -3), 6.32 (1H с, H-6), 6.71 (1H с, H-3'), 7.53–7.60 (6H м, Ph, H-4), 7.70–7.72 (2H м, H-8', 9'), 7.78 (2H с, H-5', 6'), 7.97 (1H д, J = 5.6, H-7'), 8.51 (1H д, J = 5.6, H-10'). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 485 $[\text{MH}]^+$ (100)

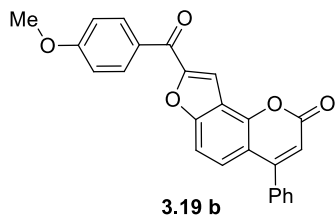
8-Бензоіл-4-феніл-2H-фуоро[2,3-h]хромен-2-он



(3.19a). $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_4$, вихід 0.07 g (19%), т. пл. 186–187°C (діоксан). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 6.47 (1H с, H-3), 7.56–7.75 (10H м, Ph-4, H-3', 4', 5', 5, 6), 8.02–8.06 (3H м, H-2', 6', 9). Спектр ЯМР

^{13}C (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 109.70, 113.60, 113.72, 114.31, 117.04, 127.36, 128.97, 129.33, 129.45, 129.80, 130.28, 133.91, 135.42, 136.65, 149.64, 152.72, 156.19, 157.44, 159.53, 183.33. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 367 $[\text{MH}]^+$ (100).

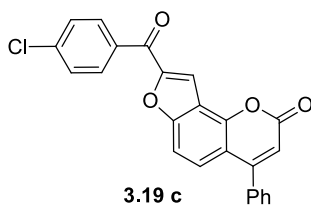
8-(4-Метоксибензоіл)-4-феніл-2H-фуоро[2,3-h]хромен-2-он (3.19b).



$\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{O}_5$, вихід 0.07 g (18%), т. пл. 237–238°C (діоксан). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 3.90 (3H с, CH_3O), 6.49 (1H с, H-3), 7.17 (2H д, J = 8.5, H-3', 5'), 7.56–7.61 (6H м, Ph-4, H-5), 7.75 (1H д, J = 8.5, H-6), 8.01 (1H с, H-9),

8.12 (2H д, J = 8.5, H-2', 6'). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 397 $[\text{MH}]^+$ (100).

8-(4-Хлорбензоіл)-4-феніл-2H-фуоро[2,3-h]хромен-2-он (3.19c).

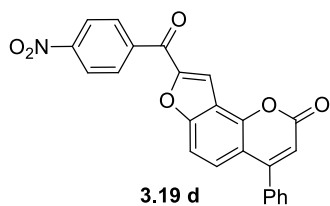


$\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{ClO}_4$, вихід 0.07 g (18%), т. пл. 242–243°C (DMF). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 6.49 (1H с, H-3), 7.58–7.61 (6H м, Ph-4, H-5), 7.70 (2H д, J = 8.5, H-3', 5'), 7.76 (1H д, J = 8.5, H-6), 8.08 (2H д, J = 8.5, H-2', 6'), 8.12 (1H с, H-

9). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 401 $[\text{MH}]^+$ (100).

8-(4-Нитробензоіл)-4-феніл-2H-фуоро[2,3-*h*]хромен-2-он (3.19d).

$C_{24}H_{13}NO_6$, вихід 0.11 g (27%), т. пл. 264–265°C (DMF). Спектр ЯМР 1H (400

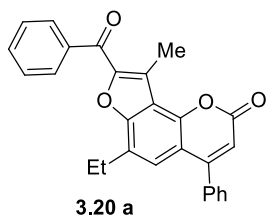


МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 6.50 (1H с, H-3), 7.60–7.61 (6H м, Ph-4, H-5), 7.77 (1H д, J = 8.5, H-6), 8.18 (1H с, H-9), 8.28 (2H д, J = 8.5, H-2', 6'), 8.43 (2H д, J = 8.5, H-3', 5'). Спектр ЯМР ^{13}C (400

МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч.: 109.65, 113.81, 114.43, 114.86, 117.10, 124.27, 127.86, 128.98, 129.37, 130.26, 131.16, 135.42, 141.77, 149.80, 150.35, 152.28, 156.18, 157.67, 159.49, 182.17. Мас-спектр, m/z ($I_{в\text{ид}}$, %): 412 $[MH]^+$ (100).

8-Бензоіл-9-метил-4-феніл-6-етил-2H-фуоро[2,3-*h*]хромен-2-он (3.20a).

$C_{27}H_{20}O_4$, вихід 0.28 g (69%), т. пл. 168–169°C (DMF). Спектр ЯМР 1H

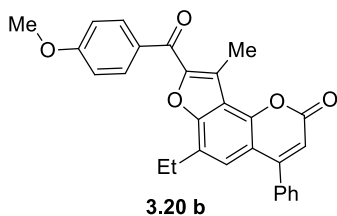


(400 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 1.20 (3H т, J = 7.5, CH_3), 2.82 (2H кв, J = 7.5, CH_2), 2.85 (3H с, CH_3 -9), 6.44 (1H с, H-3), 7.34 (1H с, H-5), 7.58–7.62 (7H м, Ph-4, H-3', 5'), 7.71 (1H т, J = 7.5, H-4'), 8.02 (2H д, J = 7.5, H-2', 6'). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч.:

12.28, 14.67, 26.24, 113.26, 113.97, 117.27, 124.94, 125.06, 126.45, 128.93, 129.33, 129.79, 130.18, 133.51, 135.66, 137.57, 148.34, 149.45, 154.56, 156.34, 159.49, 185.07. Мас-спектр, m/z ($I_{в\text{ид}}$, %): 409 $[MH]^+$ (100).

9-Метил-8-(4-метоксибензоіл)-4-феніл-6-етил-2H-фуоро[2,3-*h*]-хромен-2-он (3.20b).

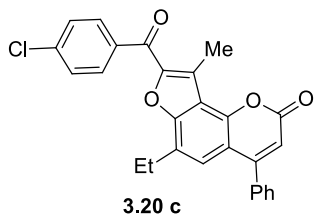
$C_{28}H_{22}O_5$, вихід 0.34 g (77%), т. пл. 182–183°C (DMF).



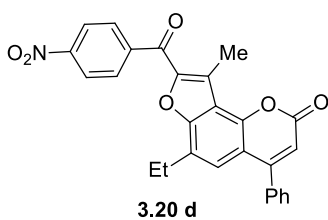
Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 1.28 (3H т, J = 7.2, CH_3), 2.86–2.92 (5H м, CH_3 -9, CH_2), 3.91 (3H с, CH_3O), 6.32 (1H с, H-3), 7.06 (2H д, J = 8.8, H-3', 5'), 7.31 (1H с, H-5), 7.53–7.58 (5H м, Ph), 8.05 (2H д, J = 8.8, H-2', 6'). Мас-

спектр, m/z ($I_{в\text{ид}}$, %): 439 $[MH]^+$ (100).

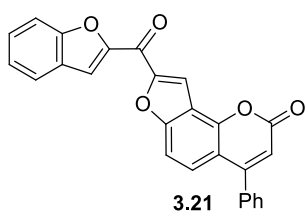
9-Метил-4-феніл-8-(4-хлорбензоіл)-6-этил-2*H*-фууро[2,3-*h*]хромен-2-он (3.20с). C₂₄H₁₃ClO₄, вихід 0.32 g (72%), т. пл. 185–186°C (DMF). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 1.20 (3H т, J = 7.5, CH₃), 2.83 (2H кв, J = 7.5, CH₂), 2.86 (3H с, CH₃-9), 6.44 (1H с, H-3), 7.35 (1H с, H-5), 7.58–7.60 (5H м, Ph-4), 7.68 (2H д, J = 8.5, H-3', 5'), 8.05 (2H д, J = 8.5, H-2', 6'). Мас-спектр, m/z (I_{вiд}, %): 443 [MH]⁺ (98).



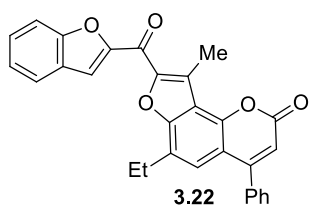
9-Метил-8-(4-нитробензоіл)-4-феніл-6-этил-2*H*-фууро[2,3-*h*]хромен-2-он (3.20d). C₂₇H₁₉NO₆, вихід 0.26 g (57%), т. пл. 214–215°C (DMF). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 1.18 (3H т, J = 7.5, CH₃), 2.82–2.87 (5H м, CH₃CH₂, CH₃-9), 6.43 (1H с, H-3), 7.36 (1H с, H-5), 7.58–7.60 (5H м, Ph-4), 8.25 (2H д, J = 8.5, H-2', 6'), 8.41 (2H д, J = 8.5, H-3', 5'). Мас-спектр, m/z (I_{вiд}, %): 454 [MH]⁺ (100).



8-Бензо[*b*]фуран-2-ілкарбоніл-4-феніл-2*H*-фууро[2,3-*h*]хромен-2-он (3.21). C₂₆H₁₄O₅, вихід 0.21 g (52%), т. пл. 223–224°C (діоксан). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 6.51 (1H с, H-3), 7.44 (1H т, J = 5.6, H-5'), 7.61–7.63 (7H м, Ph, H-5, 6'), 7.80 (1H д, J = 8.0, H-4'), 7.89–7.94 (2H м, H-7', 6), 8.37 (1H с, H-3'), 8.50 (1H с, H-9). Мас-спектр, m/z (I_{вiд}, %): 407 [MH]⁺ (100).

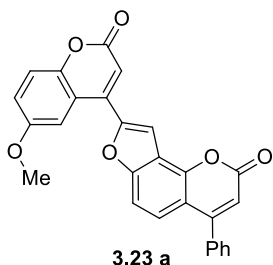


8-Бензо[*b*]фуран-2-ілкарбоніл-6-этил-9-метил-4-феніл-2*H*-фууро[2,3-*h*]хромен-2-он (3.22). C₂₉H₂₀O₅, вихід 0.25 g (56%), т. пл. 247–248°C (DMF). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 1.30 (3H т, J = 6.8, CH₃), 2.95 (3H с, CH₃), 3.04



(2H д, $J = 6.8$, CH₂), 6.46 (1H с, H-3), 7.40–7.45 (2H м, H-5, 5'), 7.61–7.62 (6H м, Ph, H-6'), 7.80 (1H д, $J = 7.6$, H-4'), 7.99 (1H д, $J = 7.6$, H-7'), 8.27 (1H с, H-3'). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 449 [MH]⁺ (100).

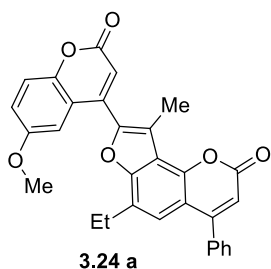
8-(6-Метокси-2-оксо-2H-4-хроменіл)-4-феніл-2H-фуоро[2,3-*h*]хромен-



2-он (3.23 а). C₂₇H₁₆O₆, вихід 0.32 g (74%), т. пл. 256–257°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ , м. ч., (J , Гц): 3.92 (3H с, CH₃O), 6.35 (1H с, H-3), 6.79 (1H с, H-3'), 6.97 (1H д, $J = 7.6$, H-7'), 7.01 (1H с, H-5'), 7.53–7.56 (7H м, Ph, H-5, 6), 8.12 (1H с, H-9), 8.26 (1H д, $J = 7.6$, H-8'). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 437

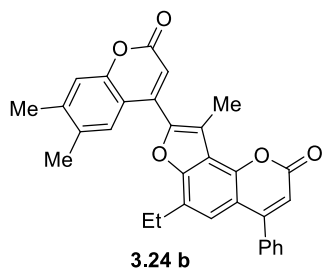
[MH]⁺ (100).

6-Етил-8-(6-метокси-2-оксо-2H-4-хроменіл)-9-метил-4-феніл-2H-фуоро[2,3-*h*]хромен-2-он (3.24а). C₃₀H₂₂O₆, вихід 0.28 g (59%), т. пл. 239–240°C (DMF).



Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ , м. ч., (J , Гц): 1.29 (3H т, $J = 7.6$, CH₃), 2.73 (3H с, CH₃), 2.88 (2H д, $J = 7.6$, CH₂), 3.77 (3H с, CH₃O), 6.30 (1H с, H-3), 6.65 (1H с, H-3'), 7.17 (1H с, H-5'), 7.22–7.25 (2H м, H-5, 7'), 7.40 (1H д, $J = 9.2$, H-8'), 7.50–7.58 (5H м, Ph). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 479 [MH]⁺ (100).

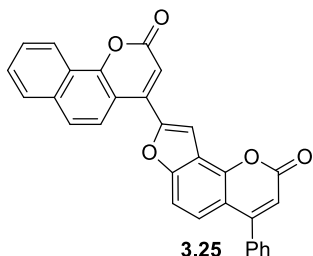
8-(6,7-Диметил-2-оксо-2H-4-хроменіл)-6-етил-9-метил-4-феніл-2H-фуоро[2,3-*h*]хромен-2-он (3.24b). C₃₁H₂₄O₅, вихід 0.27 g (57%), т. пл. 245–246°C (DMF).



Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ , м. ч., (J , Гц): 1.30 (3H т, $J = 7.2$, CH₃), 2.27 (3H с, CH₃-7'), 2.39 (3H с, CH₃-6'), 2.71 (3H с, CH₃-9), 2.87 (2H д, $J = 7.2$, CH₂), 6.30 (1H с, H-3), 6.54 (1H с, H-3'), 7.22

(1H с, H-8'), 7.25 (1H с, H-5), 7.46–7.57 (6H м, Ph, H-5'). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 477 $[\text{MH}]^+$ (100).

8-(2-Оксо-2H-бензо[h]хромен-4-іл)-4-феніл-2H-фууро[2,3-h]хромен-2-



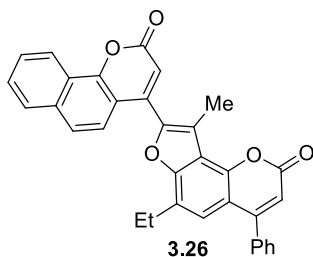
3.25 Ph

он (3.25). $\text{C}_{30}\text{H}_{16}\text{O}_5$, вихід 0.24 g (53%), т. пл. 271–272°C (DMF). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 6.31 (1H с, H-3), 6.99 (1H с, H-3'), 7.51–7.55 (7H м, Ph, H-5, 6), 7.64–7.69 (2H м, H-8', 9'), 7.81 (1H д, $J = 8.8$, H-6'), 7.95 (1H д, $J = 7.2$, H-7'), 8.12 (1H с, H-9), 8.26 (1H д, $J = 8.8$, H-5'), 8.48 (1H д, J

$= 7.2$, H-10'). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 457 $[\text{MH}]^+$ (100).

6-Етил-9-метил-8-(2-оксо-2H-бензо[h]хромен-4-іл)-4-феніл-2H-

фууро[2,3-h]хромен-2-он (3.26). $\text{C}_{33}\text{H}_{22}\text{O}_5$, вихід 0.28 g (56%), т. пл. 251–252°C (DMF).

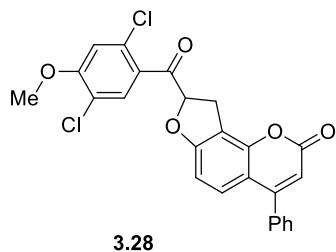


3.26 Ph

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 1.30 (3H т, $J = 7.6$, CH_3), 2.74 (3H с, CH_3), 2.90 (2H кв, $J = 7.6$, CH_2), 6.29 (1H с, H-3), 6.74 (1H с, H-3'), 7.24 (1H с, H-5), 7.53–7.58 (5H м, Ph), 7.68–7.78 (4H м, H-5', 6', 8', 9'), 7.95 (1H д, $J = 7.2$, H-7'), 8.53 (1H д, $J = 7.2$, H-10'). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 499 $[\text{MH}]^+$ (100).

8-(2,5-дихлор-4-метоксибензоіл)-4-феніл-8,9-дигідро-2H-фууро[2,3-

h]хромен-2-он (3.28) $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_5$ вихід 0.35 g (66%), т. пл. 210–217°C.



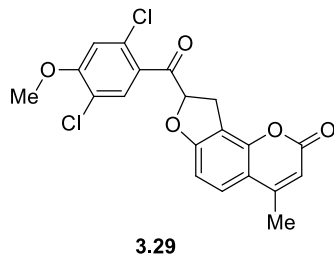
3.28

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 3.43 (1H дд, $J = 15.9$; 5.5, H-9), 3.66 (1H дд, $J = 15.9$; 11.1, H-9), 3.96 (3H с, 4'- OCH_3), 6.19 (1H с, H-3), 6.34 (1H дд, $J = 11.1$; 5.5, H-8), 7.39

(1H с, H-3'), 7.53–7.60 (5H, м, Ph), 8.03 (1H с, H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: δ 18.88, 29.12, 57.63, 85.38, 106.86, 111.35,

112.23, 114.58, 115.64, 120.50, 127.07, 127.88, 131.84, 132.29, 150.67, 154.20, 157.80, 160.08, 162.93, 195.54. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 481 $[\text{MH}]^+$ (100).

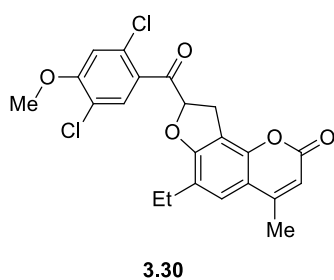
8-(2,5-дихлор-4-метоксибензоїл)-4-метил-8,9-дигідро-2H-фуоро[2,3-h]хромен-2-он (3.29). $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_5$ вихід 0.25 g (56%), т. пл. 205-207°C.



Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J , Гц): 2.37 (3H с, CH_3), 3.43 (1H дд, $J = 15.9$; 5.5, H-9), 3.66 (1H дд, $J = 15.9$; 11.1, H-9), 3.96 (3H с, 4- OCH_3), 6.19 (1H с, H-3), 6.34 (1H дд, $J = 11.1$; 5.5, H-8), 6.92 (1H д, $J = 8.5$, H-6), 7.39 (1H с, H-3'), 7.59 (1H д, $J = 8.5$, H-5), 8.03 (1H с, H-6').

Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: δ 18.88, 29.12, 57.63, 85.38, 106.86, 111.35, 112.23, 114.58, 115.64, 120.50, 127.07, 127.88, 131.84, 132.29, 150.67, 154.20, 157.80, 160.08, 162.93, 195.54. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 406 $[\text{MH}]^+$ (100).

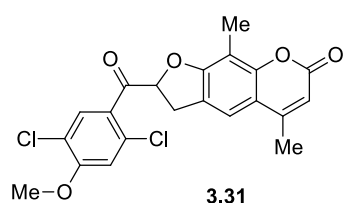
8-(2,5-дихлор-4-метоксибензоїл)-6-етил-4-метил-8,9-дигідро-2H-фуоро[2,3-h]хромен-2-он (3.30). $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{O}_5$ вихід 0.3 g (67%), т. пл. 167-170°C.



Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J , Гц): 1.08 (3H т, $J = 7.5$, CH_3), 2.37 (3H с, CH_3), 2.53 (2H кв, $J = 7.9$, CH_2), 3.44 – 3.39 (1H дд, $J = 15.9$; 5.5, H-9), 3.73 – 3.62 (1H дд, $J = 15.9$; 11.1, H-9), 3.95 (3H с, 4'- OCH_3), 6.15 (1H с, H-3), 6.30 (1H дд, $J = 11.1$; 5.5, H-8), 7.38 (1H с, H-5), 7.41 (1H с H-3'), 7.99 (1H с, 6').

Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 13.76, 18.45, 22.37, 29.09, 57.12, 84.85, 110.76, 111.13, 113.97, 114.96, 119.93, 122.34, 125.21, 127.56, 131.12, 131.59, 148.59, 153.75, 157.17, 159.74, 160.42, 195.94. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 434 $[\text{MH}]^+$ (100).

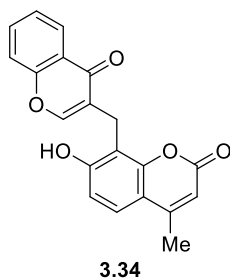
2-(2,5-дихлор-4-метоксибензоїл)-5,9-диметил-2H-фуоро[3,2-g]хромен-7(3H)-он (3.31). $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_5$ вихід 0.33 g (67%), т. пл. 172-175°C.



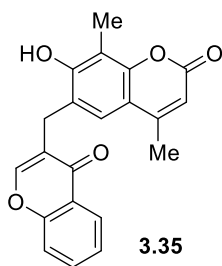
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J , Гц): 2.3 (3H с, CH_3), 2.37 (3H с, CH_3), 3.44 – 3.39 (1H дд, $J = 15.9$; 5.5, H-3), 3.73 – 3.62 (1H дд, $J = 15.9$; 11.1, H-3), 3.95 (3H с, 4'- OCH_3), 6.15 (1H с, H-3), 6.30 (1H дд, $J = 11.1$; 5.5, H-2), 7.35 (1H с,

H-3'), 7.99 (1H с, H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 17.57, 18.88, 29.12, 57.63, 85.38, 106.86, 111.35, 112.23, 114.58, 115.64, 120.50, 127.07, 127.88, 131.84, 132.29, 150.67, 154.20, 157.80, 160.08, 162.93, 195.54. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 420 $[\text{MH}]^+$ (100).

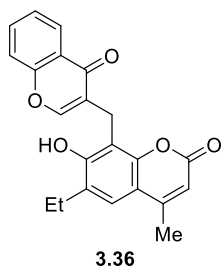
Експериментальна частина до підрозділу 3.2:



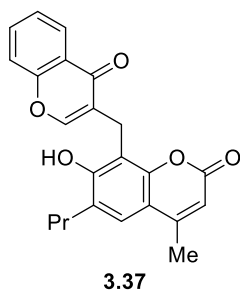
7-гідрокси-4-метил-8-((4-оксо-4H-хромен-3-іл)метил)-2H-хромен-2-он (3.34) $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_5$ вихід 0.31 g (65%), т. пл. 172-175°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J , Гц): 2.35 (3H с, CH_3), 3.81 (2H с, CH_2), 6.12 (1H с, H-3), 6.90 (1H д, $J = 8.7$, H-6), 7.46 (1H т, $J = 7.6$, H-7'), 7.55 (2H д, $J = 8.7$, H-5), 7.69 (1H д, $J = 8.0$, H-8'), 7.76 (1H т, $J = 7.9$, H-6'), 8.07 (1H д, $J = 8.0$, H-5'), 10.56 (1H с, 7-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 18.70, 19.38, 110.67, 111.29, 112.76, 112.79, 118.77, 122.00, 123.27, 125.09, 125.48, 125.81, 134.54, 153.50, 153.70, 154.18, 156.31, 159.60, 160.71, 177.05. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 335 $[\text{MH}]^+$ (100).



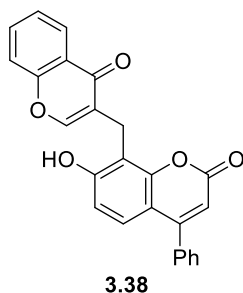
7-гідрокси-4,8-диметил-6-((4-оксо-4Н-хромен-3-іл)метил)-2Н-хромен-2-он (3.35) C₂₁H₁₆O₅ вихід 0.53 g (87%), т. пл. 172-175°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 2.21 (3H с, CH₃), 2.33 (3H с, CH₃), 3.79 (2H с, CH₂), 6.13 (1H с, Н-3), 7.50 (1H с, Н-5), 7.50 (1H т, J = 8.0, Н-7'), 7.65 (1H д, J = 8.0, Н-8'), 7.81 (1H т, J = 8.0, Н-6'), 8.10 (1H д, J = 8.0, Н-5'), 8.31 (1H с, Н-2'), 9.86 (1H с, 7-ОН). Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч.: 9.21, 18.67, 26.44, 110.96, 112.27, 112.80, 118.90, 123.09, 123.17, 123.21, 124.37, 125.53, 126.02, 134.88, 151.88, 154.03, 155.41, 156.48, 156.94, 160.84, 177.85. Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 349 [МН]⁺ (100).



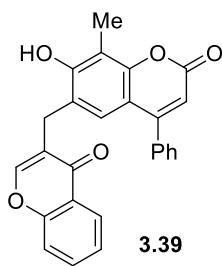
6-етил-7-гідрокси-4-метил-8-((4-оксо-4Н-хромен-3-іл)метил)-2Н-хромен-2-он (3.36) C₂₂H₁₈O₅ вихід 0.33 g (67%), т. пл. 172-175°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 1.17 (3H т, J = 7.4, CH₃), 2.37 (3H с, CH₃), 2.67 (2H кв, J = 7.5, CH₂), 3.87 (2H с, CH₂), 6.14 (1H с, Н-3), 7.41 (1H с, Н-5), 7.51 (1H т, J = 7.5, Н-7'), 7.64 (1H д, J = 8.5, Н-8'), 7.82 (1H т, J = 7.8, Н-6'), 8.12 (2H м, Н-2'5'), 10.00 (1H с, 7-ОН). Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч.: 14.26, 18.25, 19.65, 22.98, 110.47, 111.81, 112.46, 118.46, 121.68, 122.35, 123.35, 125.03, 125.72, 128.45, 134.67, 151.21, 153.76, 154.66, 156.02, 156.37, 160.21, 178.07. Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 363 [МН]⁺ (100).



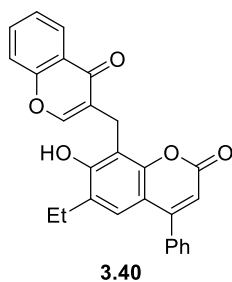
7-Гідрокси-4-метил-8-((4-оксо-4*H*-хромен-3-іл)метил)-6-пропіл-2*H*-хромен-2-он (3.37) C₂₃H₂₀O₅ вихід 0.33 g (68%), т. пл. 172-175°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 0.93 (3H т, *J* = 7.5, CH₃), 1.59 (2H кв, *J* = 7.5, CH₂), 2.37 (3H с, CH₃), 2.63 (2H кв, *J* = 7.5, CH₂), 3.88 (2H с, CH₂), 6.14 (1H с, H-3), 7.41 (1H с, H-5), 7.52 (1H т, *J* = 7.5, H-6'), 7.66 (1H д, *J* = 8.4, H-8'), 7.83 (1H т, *J* = 7.7, H-7'), 8.13 (2H м, H-2'5'), 9.97 (1H с, 7-OH). Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч.: 13.82, 18.21, 19.63, 22.69, 31.82, 110.45, 111.75, 112.33, 118.42, 121.62, 122.29, 124.14, 124.98, 125.69, 126.83, 134.63, 151.15, 153.70, 154.61, 155.97, 156.44, 160.15, 178.03. Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 376 [MH]⁺ (100).



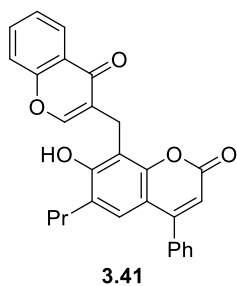
7-Гідрокси-8-((4-оксо-4*H*-хромен-3-іл)метил)-4-феніл-2*H*-хромен-2-он (3.38) C₂₅H₁₆O₅ вихід 0.40 g (77%), т. пл. 172-175°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 3.87 (2H с, CH₂), 6.14 (1H с, H-3), 6.87 (1H д, *J* = 8.7, H-6), 7.21 (1H д, *J* = 8.7, H-5), 7.45-7.55 (5H м, 4-Ph), 7.59 (1H д, *J* = 8.4, H-8'), 7.82 – 7.74 (2H м, H-6'7'), 8.09 (1H д, *J* = 8.1, H-5'), 8.21 (1H с, H-2'), 10.68 (1H с, 7-OH). Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч.: 19.46, 110.71, 111.52, 111.91, 113.02, 118.79, 121.92, 123.31, 125.49, 125.82, 126.69, 128.88, 129.25, 129.95, 134.55, 135.88, 153.88, 154.16, 156.22, 156.34, 159.82, 160.53, 177.03. Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 397 [MH]⁺ (100).



7-Гідрокси-8-метил-6-((4-оксо-4*H*-хромен-3-іл)метил)-4-феніл-2*H*-хромен-2-он (3.39) C₂₆H₁₈O₅ вихід 0.35 g (72%), т. пл. 172-175°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 2.26 (3H с, CH₃), 3.68 (2H с, CH₂), 6.12 (1H с, H-3), 7.10 (1H с, H-5), 7.45 – 7.34 (5H м, 4-Ph), 7.48 (1H т, *J* = 7.5, H-6'), 7.61 (1H д, *J* = 8.0, H-8'), 7.80 (1H т, *J* = 7.5, H-7'), 8.05 (1H д, *J* = 8.0, H-5'), 8.21 (1H с, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч.: 9.33, 26.45, 110.90, 111.11, 112.56, 118.83, 122.65, 123.30, 123.35, 125.52, 125.94, 128.95, 129.06, 129.92, 134.74, 135.69, 152.52, 155.18, 155.98, 156.41, 157.31, 160.77, 177.35. Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 411 [МН]⁺ (100).

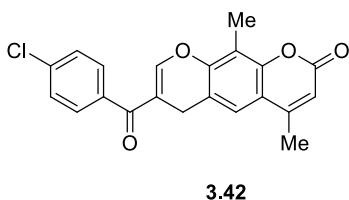


6-Етил-7-гідрокси-8-((4-оксо-4*H*-хромен-3-іл)метил)-4-феніл-2*H*-хромен-2-он (3.40) C₂₇H₂₀O₅ вихід 0.33 г (69%), т. пл. 172-175°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 1.05 (3H т, *J* = 7.7, CH₃), 2.59 (2H кв, *J* = 7.5, CH₂), 3.94 (2H с, CH₂), 6.16 (1H с, H-3), 7.06 (1H с, H-5), 7.59 – 7.46 (8H м, 4-Ph, 7-ОН, H-6'), 7.68 (1H д, *J* = 8.3, H-8'), 7.84 (1H т, *J* = 7.5, H-7'), 8.14 (1H д, *J* = 8.1, H-5'), 8.21 (1H с, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч.: 14.55, 20.25, 23.41, 160.53, 157.18, 156.54, 156.15, 155.30, 152.45, 135.85, 135.19, 130.03, 129.32, 129.01, 128.91, 126.24, 125.53, 125.12, 122.86, 122.05, 118.98, 112.86, 111.63, 111.18, 178.57. Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 425 [МН]⁺ (100).



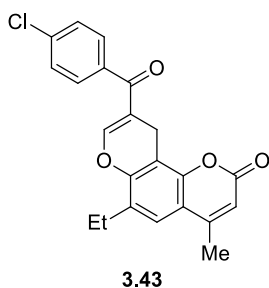
7-Гідрокси-8-((4-оксо-4Н-хромен-3-іл)метил)-4-феніл-6-пропіл-2Н-хромен-2-он (3.41) C₂₈H₂₂O₅ вихід 0.45 г (88%), т. пл. 172-175°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 0.85 (3H т, J = 7.3, CH₃), 1.47 (2H кв, J = 7.5, CH₂), 2.54 (2H кв, J = 7.5, CH₂), 3.94 (2H с, CH₂), 6.16 (1H с, Н-3), 7.06 (1H д, J = 8.6, Н-5), 7.59 – 7.44 (6H м, Ph, Н-6'), 7.67 (1H д, J = 8.6, Н-8'), 7.84 (1H т, J = 7.9, Н-7'), 8.14 (1H д, J = 7.8 Hz, Н-5'), 8.21 (1H с, Н-2'), 10.12 (1H с, 7-ОН). Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч.: 13.66, 19.73, 22.49, 31.73, 110.66, 111.00, 112.35, 118.42, 121.52, 122.29, 124.99, 125.43, 125.69, 126.90, 128.33, 128.77, 129.48, 134.65, 135.32, 151.91, 154.78, 155.57, 155.99, 156.74, 159.97, 178.08. Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 439 [МН]⁺ (100).

7-(4-хлорбензоіл)-4,10-диметилпірано[3,2-g]хромен-2(6H)-он (3.42)



C₂₁H₁₅ClO₄ вихід 0.42 г (87%), т. пл. 172-175°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 2.20 (3H с, CH₃), 2.34 (3H с, CH₃), 2.97 (2H с, CH₂), 6.11 (1H с, Н-3), 7.39 (1H с, Н-5), 7.56 (2H д, J = 8.2, Н-3'5'), 7.98 (2H д, J = 8.2, Н-2'6'), 9.42 (1H с, Н-8). Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч.: 9.21, 18.65, 25.17, 110.78, 111.71, 112.57, 123.59, 125.24, 129.27, 130.30, 135.71, 138.49, 151.61, 154.10, 156.94, 160.89, 198.96. Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 367 [МН]⁺ (100).

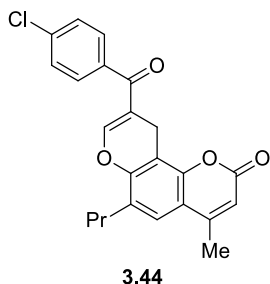
9-(4-хлорбензоіл)-6-етил-4-метилпірано[2,3-f]хромен-2(10H)-он (3.43)



C₂₂H₁₇ClO₄ вихід 0.33 г (67%), т. пл. 172-175°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 1.14 (3H т, J = 7.1, CH₃), 2.38 (1H с, CH₃), 2.65 (2H

кв, $J = 7.1$, CH_2), 3.6 (2H с, 10- CH_2), 6.12 (1H с, H-3), 7.35 (1H с, H-5), 7.54 (2H д, $J = 7.8$, H-3'5'), 7.98 (2H д, $J = 7.8$, H-2'6'), 9.36 (1H с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 14.28, 17.93, 18.20, 22.91, 110.32, 112.21, 114.36, 122.69, 127.38, 127.67, 128.14, 128.75, 129.87, 135.00, 138.04, 150.85, 153.69, 156.13, 160.34, 198.59. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 381 $[\text{MH}]^+$ (100).

9-(4-хлорбензоїл)-4-метил-6-пропілпірано[2,3-f]хромен-2(10H)-он



(3.44) $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$ вихід 0.35 г (73%), т. пл. 172-175°C.

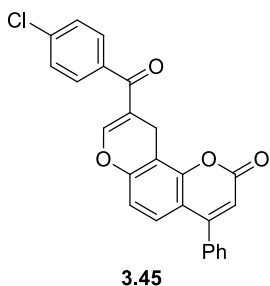
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J , Гц): 0.91 (3H т, $J = 7.3$, CH_3), 1.54 (2H кв, $J = 7.5$, CH_2), 2.36 (3H с, CH_3), 2.60 (2H кв, $J = 7.5$, CH_2), 3.9 (2H с, 10- CH_2), 6.12 (1H с, H-3), 7.34 (1H с, H-5), 7.54 (2H д, $J = 8.3$, H-3'5'), 7.98 (2H д, $J = 8.3$, H-2'6'), 9.34 (1H с, H-8).

Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.:

13.84, 18.04, 18.23, 22.76, 31.80, 110.40, 112.19, 114.45, 123.56, 126.16, 127.39, 128.18, 128.79, 129.91, 135.07, 138.09, 150.90, 153.69, 156.28, 160.36, 198.67.

Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 395 $[\text{MH}]^+$ (100).

9-(4-хлорбензоїл)-4-фенілпірано[2,3-f]хромен-2(10H)-он (3.45)



$\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ вихід 0.39 г (72%), т. пл. 172-175°C. Спектр

ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J , Гц): 3.69 (2H с, 10- CH_2), 6.39 (1H с, H-3), 7.07 (1H д, $J = 9.0$, H-5), 7.32 (1H д, $J = 9.0$, H-6), 7.47-7.59 (м, 8H), 7.71 (2H д, $J = 8.1$, H-3'5'). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$),

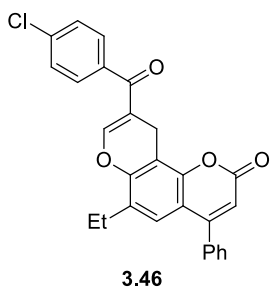
δ , м. ч.: 29.66, 108.69, 116.23, 121.43, 128.48, 128.54,

128.60, 128.88, 130.53, 130.65, 131.78, 136.48, 136.67, 139.05, 140.36, 143.94,

145.22, 154.12, 160.63, 169.80, 207.32. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{вйд}}$, %): 415 $[\text{MH}]^+$

(100).

9-(4-хлорбензоїл)-6-етил-4-фенілпірано[2,3-f]хромен-2(10H)-он

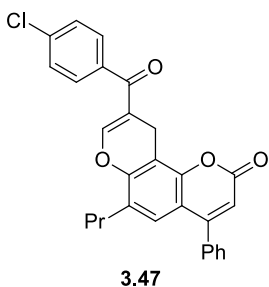


(3.46) C₂₇H₁₉ClO₄ вихід 0.3 г (65%), т. пл. 172-175°C.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 1.08 (3H т, J = 7.5, CH₃), 2.61 (2H кв, J = 7.4, CH₂), 3.70 (2H с, 10-CH₂), 6.37 (1H с, H-3), 7.18 (1H с, H-5), 7.54 (2H д, J = 6.9, H-3'5'), 7.56-7.58 (7H м, H-Ph; H-3'5'), 7.63 (1H с, H-8), 7.72 (2H д, J = 8.2, H-2'6'). Спектр ЯМР

¹³C (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч.: 14.11, 17.88, 22.27, 108.42, 113.05, 113.88, 114.46, 124.70, 126.46, 127.19, 128.49, 128.59, 128.90, 129.75, 130.63, 133.20, 134.70, 136.46, 140.60, 140.86, 144.50, 154.00, 159.52. Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 443 [MH]⁺ (100)

9-(4-хлорбензоїл)-4-феніл-6-пропілпірано[2,3-



f]хромен-2(10H)-он (3.47) C₂₈H₂₁ClO₄ вихід 0.35 г (70%),

т. пл. 172-175°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 0.84 (3H т, J = 7.3, CH₃) 1.49 (2H кв, J = 7.4, CH₂), 2.53 (2H кв, J = 7.4, CH₂), 3.70 (2H с, 10-CH₂), 6.37 (1H с, H-3), 7.16 (1H с, 5-H), 7.53 (2H д, J = 7.9, H-3'5'), 7.59 (5H м, Ph), 7.64 (1H с, H-8), 7.72 (2H д, J

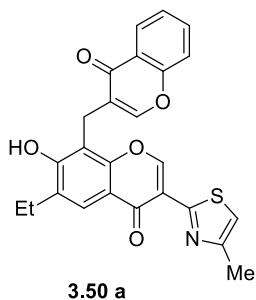
= 7.9, H-2'6'). Спектр ЯМР ¹³C (400 МГц, DMSO-d₆-CCl₄), δ, м. ч.: 13.55, 17.89, 22.53, 30.97, 113.10, 125.88, 128.13, 128.46, 128.59, 128.92, 129.75, 130.63, 134.72, 136.51, 141.79, 147.11, 150.33, 152.56, 154.75, 157.61, 161.40, 169.89, 176.03, 189.93. Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 457 [MH]⁺ (100).

6-R-7-Гідрокси-3-гетарил-8-(4-оксо-4H-3-хроменілметил)-4H-4-хроменони (3.50a-c) та 3- або 6-гетарил-7-гідрокси-8-(4-оксо-4H-3-хроменілметил)-2H-2-хроменони (3.51a-f) (загальна методика синтезу).

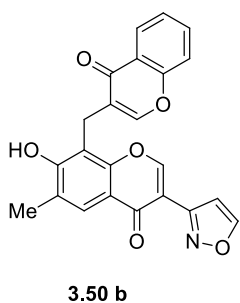
До розчину 1 ммоль відповідного 3-гетарил-8-(діалкіламіно)метил-7-гідрокси-4H-хромен-4-она (3.48a-c) або 3(6)-гетарил-8-(діалкіламіно)- метил-

7-гідрокси-2H-хромен-2-она (**3.49a-f**) в 2 мл ДМФА додавали 1 ммоль 3-диметиламіно-1-(2-гідроксифеніл)проп-2-ен-1-она (**3**) і кип'ятили 2-3 години (контроль по ТСХ), охолоджували, осад відфільтровували, промивали ДМФА, спиртом.

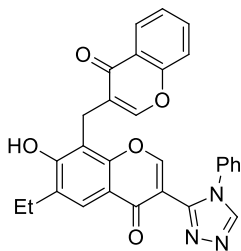
7-Гідрокси-3-(4-метил-1,3-тиазол-2-іл)-8-((4-оксо-4H-хромен-3-іл)метил)-6-етил-4H-хромен-4-он (3.50a). C₂₅H₁₉NO₅S, вихід 0.35 г (79%), т. пл. 286–287 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 1.21 (3H, т, J = 7.5, 6-CH₃CH₂); 2.42 (3H, с, 4'-CH₃); 2.73 (2H, к, J = 7.5, 6-CH₃CH₂); 3.97 (2H, с, 8-CH₂); 7.32 (1H, с, H-5'); 7.53 (1H, т, J = 7.5, H-6''); 7.69 (1H, д, J = 7.5, H-8''); 7.83-7.86 (2H, м, H-7'', H-5); 8.13 (1H, д, J = 7.5, H-5''), 8.58 (1H, с, H-2''), 9.27 (1H, с, H-2), 10.62 (1H, с, 7-OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 12.9; 18.6; 22.8; 25.6; 115.1; 115.9; 116.1; 116.4; 117.4; 118.6; 121.9; 123.6; 124.1; 125.6; 127.9; 135.2; 148.6; 151.9; 156.2; 158.4; 159.6; 160.1; 165.2; 176.3; 184.6. Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 446 [MH]⁺ (100).



7-Гідрокси-3-(изоксазол-3-іл)-6-метил-8-((4-оксо-4H-3-хромен-3-іл)метил)-4H-хромен-4-он (3.50b). C₂₃H₁₅NO₆, вихід 0.31 г (77%), т. пл. 274–275 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 2.30 (3H, с, 6-CH₃); 3.96 (2H, с, 8-CH₂); 7.05 (1H, д, J = 1.2, H-4''); 7.51 (1H, т, J = 8.4, H-8''); 7.66 (1H, д, J = 8, H-7''); 7.81 (1H, с, H-5); 7.84 (1H, д, J = 7.2, H-6''); 8.14 (1H, д, J = 7.2, H-5'); 8.37 (1H, с, H-2'), 8.85 (1H, с, H-2''), 8.99 (1H, д, J = 1.2, H-5''); 10.46 (1H, с, 7-OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 16.1; 25.7; 101.1; 115.4; 116.1; 116.4; 118.2; 118.9; 119.3; 123.6; 124.1; 126.1; 128.9; 135.6; 150.6; 152.7; 156.4; 157.4; 159.1; 159.6; 161.3; 175.6; 184.2. Мас-спектр, m/z (I_{від}, %): 402.0 [MH]⁺ (100).



7-Гидрокси-8-((4-оксо-4*H*-хромен-3-іл)метил)-3-(4-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)-6-этил-4*H*-хромен-4-он (3.50с). C₂₉H₂₁N₃O₅, вихід 0.27 г

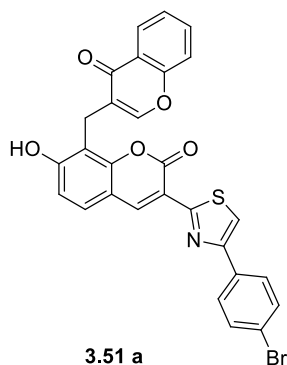


3.50 с

(55%), т. пл. 282–283 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 1.13 (3H, т, J = 8.5, 6-CH₃CH₂); 2.65 (2H, к, J = 7.5, 6-CH₃CH₂); 3.96 (2H, с, 8-CH₂); 7.42 (5H, м, NC₆H₅); 7.52 (1H, т, J = 8.4, H-7''); 7.56 (1H, с, H-5); 7.68 (1H, д, J = 7.6, H-8''); 7.86 (1H, т, J = 8.6, H-6''); 8.13 (1H, д, J = 8.6, H-5'); 8.44 (1H, с, H-2); 8.74 (1H, с, H-5'); 8.97 (1H, с, H-2''); 10.56 (1H, с, 7-OH). Спектр

ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 27.4; 115.6; 116.1; 116.9; 117.9; 118.6; 121.6; 123.4×2; 123.6; 124.6; 125.9; 127.8; 128.4; 128.7; 128.9; 129.5; 130.2×2; 135.4; 139.1; 144.5; 151.8; 156.4; 157.3; 159.4; 159.8; 175.5; 184.1. Мас-спектр, m/z (*I*_{від}, %): 492.2 [MH]⁺ (100).

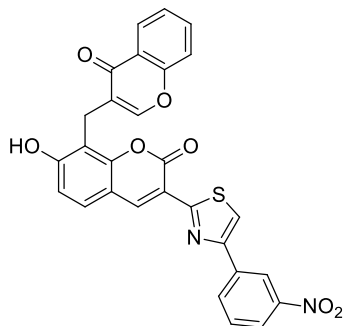
3-(4-(4-Бромфеніл)-1,3-тиазол-2-іл)-7-гидрокси-8-((4-оксо-4*H*-хромен-3-іл)метил)-2*H*-хромен-2-он (3.51а). C₂₈H₁₆BrNO₅S, вихід 0.42 г (75%), т. пл. 296–297 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 3.89 (2H, с, 8-CH₂); 7.02 (1H, д, J = 8.2, H-6); 7.50 (1H, т, J = 8.2, H-8'); 7.61 (1H, д, J = 8.2, H-5); 7.69 (2H, д, J = 7.6, H-2''', H-6'''); 7.79 (1H, т, J = 8.6, H-6'); 7.84 (1H, т, J = 8.6, H-7'); 7.94 (1H, с, H-5''); 8.07 (2H, д, J = 7.6, H-3''', H-5'''); 8.10 (1H, д, J = 8.6, H-5'); 8.29 (1H, с, H-4); 9.05 (1H, с, H-2''); 11.03 (1H, с, 7-OH).



3.51 а

Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 26.1; 110.8; 112.4×2; 114.8; 116.3; 116.8; 122.7; 123.4; 123.9; 124.1; 125.6×2; 128.6; 129.1; 130.1; 132.1; 132.6; 133.4; 135.4; 146.3; 152.6; 153.4; 156.1; 158.2; 162.5; 165.9; 183.2. Мас-спектр, m/z (*I*_{від}, %): 560 [MH]⁺ (100).

7-Гидрокси-3-(4-(3-нитрофеніл) - 1,3-тиазол-2-іл)-8-((4-оксо-4H-хромен-3-іл)метил)-2H-хромен-2-он (3.51b). C₂₈H₁₆N₂O₇S, вихід 0.43 г

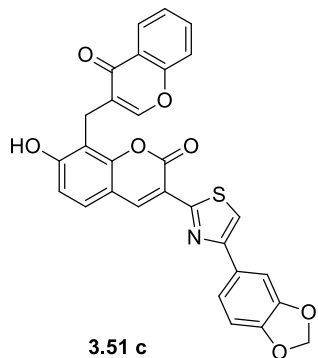


3.51 b

(82%), т. пл. 283–285 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 3.89 (2H, с, 8-CH₂); 7.02 (1H, д, J = 8.4, H-6); 7.49 (1H, т, J = 8.2, H-8'); 7.61 (1H, д, J = 8.4, H-5); 7.76-7.80 (2H, м, H-6', H-6'''); 7.84-7.88 (2H, м, H-7', H-5'''); 8.10 (1H, д, J = 7.4, H-5'); 8.22 (1H, д, J = 7.4, H-4'''); 8.51 (1H, с, H-5''); 8.54 (1H, с, H-2'''); 8.87 (1H, с, H-4); 9.07 (1H, с, H-2''); 11.04 (1H, с, 7-OH).

Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 26.3; 111.2; 112.6; 114.8; 115.8; 116.4; 121.6; 122.8; 123.4; 123.9; 124.2; 125.6; 127.4; 130.1; 130.7; 133.4; 134.2; 135.4; 146.2; 148.6; 151.6; 152.4; 153.2; 155.6; 157.4; 162.3; 165.6; 184.3. Мас-спектр, m/z (*I*_{від}, %): 525 [MH]⁺ (100).

3-(4-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-іл) -1,3-тиазол-2-іл)-7-гідрокси-8-((4-оксо-4H-хромен-3-іл)метил)-2H-хромен-2-он (3.51c). C₂₉H₁₇NO₇S, вихід

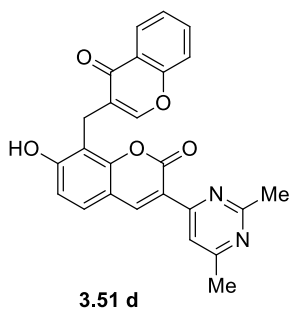


3.51 c

0.36 г (69%), т. пл. 274–276 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 3.89 (2H, с, 8-CH₂); 6.08 (2H, с, OCH₂O); 7.00 (1H, д, J = 7.4, H-7'''); 7.02 (1H, д, J = 7.4, H-6'''); 7.49 (1H, т, J = 8.2, H-7'); 7.60 (1H, д, J = 8.4, H-6); 7.64 (1H, д, J = 7.4, H-8'); 7.66 (1H, с, H-4'''); 7.78-7.81 (2H, м, J = 8.2, H-6', H-5'); 7.84 (1H, с, H-4'''); 8.08 (1H, с, H-4); 8.10 (1H, д, J = 8.2, H-5); 9.05 (1H, с, H-2''); 10.98 (1H, с, 7-OH).

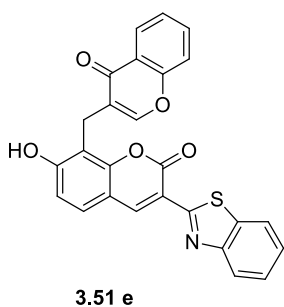
Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 26.1; 108.4; 108.9; 109.6; 111.3; 112.8; 115.7; 114.6; 116.3; 120.4; 122.1; 123.1; 124.1; 125.8; 126.6; 127.4; 130.1; 136.1; 146.4; 148.1; 148.6; 151.6; 152.6; 153.2; 155.6; 156.9; 192.3; 165.8; 184.2. Мас-спектр, m/z (*I*_{від}, %): 524.1 [MH]⁺ (100).

3-(2,6-Диметилпиримидин-4-іл)-7-гідрокси-8-((4-оксо-4*H*-хромен-3-іл)метил)-2*H*-хромен-2-он (3.51d). C₂₅H₁₈N₂O₅, вихід 0.24 г (57%), т. пл. 278–



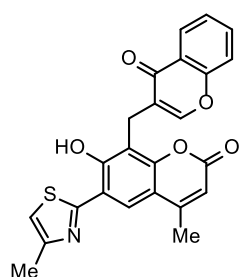
280 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 2.42 (3H, с, 2-CH₃"); 2.63 (3H, с, 6-CH₃"); 3.87 (2H, с, 8-CH₂); 6.97 (1H, д, J = 8.2, H-6); 7.49 (1H, т, J = 8.2, H-8'); 7.61 (1H, д, J = 8.2, H-5); 7.77 (2H, м, H-6', H-7'); 7.79 (1H, т, J = 8.6,); 7.83 (1H, с, H-4); 8.01 (1H, с, H-5"); 8.09 (1H, д, J = 8.6, H-5'); 8.99 (1H, с, H-2"); 11.01 (1H, с, 7-OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 24.4; 26.1; 28.3; 112.6; 115.1; 115.6; 116.3; 116.9; 121.9; 123.6; 124.1; 125.9; 127.4; 130.2; 135.4; 146.4; 151.6; 154.1; 156.9; 157.3; 161.9; 162.3; 165.4; 166.5; 183.4. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{від}, %): 427 [МН]⁺ (100).

3-(1,3-Бензтиазол-2-іл)-7-гідрокси-8-((4-оксо-4*H*-хромен-3-іл)метил)-2*H*-2-хроменон (3.51e). C₂₆H₁₆NO₅S, вихід 0.17 г (75 %), т. пл. 273-



274°С (DMF). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 3.93 (2H, с, 8-CH₂), 6.99 (1H, д, J= 8.4, H-6), 7.35 (1H, т, 8.0, H-6'), 7.42-7.49 (3H, м, H-5',6'',8''), 7.68-7.70 (2H, м, H-5,7''), 7.81 (1H, с, H-4), 7.95 (1H, д, J=8.0, H-4'), 7.99 (1H, д, J= 8.0, H-7'), 8.12 (1H, д, J= 8.4, H-5), 9.07 (1H, с, H-2''), 10.89 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 26.1; 112.6; 115.1; 115.9; 116.3; 121.8; 122.3; 123.9; 124.4; 124.9; 125.1; 125.8; 126.1; 127.6; 129.8; 135.4; 136.2; 146.4; 151.6; 153.1; 153.6; 156.1; 157.4; 160.9; 162.2; 183.6. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{від}, %): 454 [МН]⁺ (100).

7-Гідрокси-4-метил-6-(4-метил-1,3-тиазол-2-іл)-8-((4-оксо-4*H*-хромен-3-іл)метил)-2*H*-хромен-2-он (3.51f). C₂₄H₁₇NO₅S, вихід 0.31 г (72%),

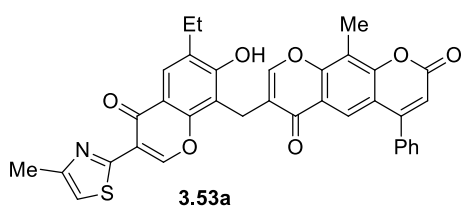


т. пл. 284–286 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 2.46 (3H, с, 4-CH₃); 2.68 (3H, с, 2-

CH₃"); 3.92 (2H, с, 8-CH₂); 6.23 (1H, с, H-3); 7.49 (1H, т, J = 7.2, H-8'); 7.59 (1H, д, J = 7.2, H-6'); 7.78 (1H, т, J = 7.2, H-7'); 8.09 (1H, д, J = 7.2, H-5'); 8.19 (1H, с, H-5"); 8.35 (1H, с, H-2"); 7.85 (1H, с, H-5); 12.85 (1H, с, 7-OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 19.6; 20.1; 25.2; 109.1; 112.6; 115.1; 116.2×2; 118.1; 122.4; 123.6; 124.1; 125.6; 126.7; 135.2; 151.6; 152.1; 152.3; 153.1; 155.6; 157.6; 160.9; 169.5; 184.2. Мас-спектр, m/z (*I*_{від.}, %): 432 [MH]⁺ (96).

7-(7-Гідрокси-3-азоліл-2-оксо-2Н- та 4-оксо-4Н-хромен-8-ілметил)-10-метил-4-феніл-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діони (3.53 та 3.54) (загальна методика). До розчину 7-гідрокси-8-діалкіламінометил-3-азолілхромен-2- або 4-он (**4.48**, **4.49**, 1 ммоль) у DMF (2 мл) додали 3-диметиламіно-1-(7-гідрокси-8-метил-2-оксо-4-феніл-2Н-6-хроменіл)-2-пропен-1-он (**3.52**, 0,35 г, 1 ммоль) і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 5 год. Осад, що утворився, відфільтрували і промили розчином DMF і EtOH.

7-[(6-етил-7-гідрокси-3-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-хромен-8-іл)метил]-10-метил-4-феніл-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон (3.53a). C₃₅H₂₅NO₇S, вихід 0.56 г (93%), т. пл., 251-252°C (DMF).

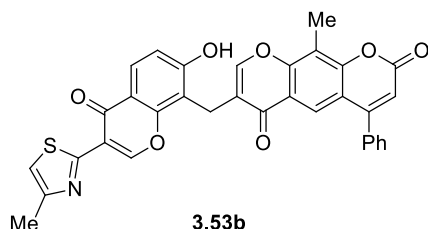


Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 1.17 (3H, т, J=7.6, CH₃CH₂), 2.43 (3H, с, CH₃-10), 2.52 (3H, с, CH₃-4'), 2.68 (2H, кв, J=7.6, CH₃CH₂), 3.92 (2H, с, CH₂), 6.41 (1H, с, H-3), 7.10 (1H, с, H-5"), 7.50 (2H, м, H_{Ph}-2,6), 7.59 (3H, м, H_{Ph}-3,4,5), 7.78 (1H, с, H-5), 7.88 (1H, с, H-5'), 8.06 (1H, с, H-8), 9.22 (1H, с, H-2'), 10.27 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 10.2, 15.3, 19.1, 23.7, 25.8, 112.9, 114.8, 115.1, 115.4, 116.3, 117.9, 118.6, 120.7×2, 121.9, 122.5, 124.6,

127.9×2, 128.7, 129.4×2, 136.1, 149.6, 151.6, 155.3, 156.1, 156.9, 157.3, 159.3, 159.6, 161.3, 165.2, 176.1, 184.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 604 $[\text{MH}]^+$ (100).

7-[(7-гідрокси-3-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-хромен-8-іл)метил]-10-метил-4-феніл-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон (3.53b).

$\text{C}_{33}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}$, вихід 0.52 г (90%), т. пл., вище 300°C.

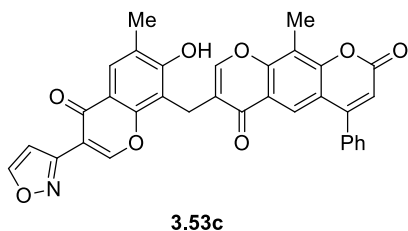


Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J , Гц): 2.40 (3H, с, CH_3 -10), 2.65 (3H, с, CH_3 -2''), 3.84 (2H, с, CH_2), 6.48 (1H, с, H-3), 7.01 (1H, д, $J=9.6$, H-6'), 7.53 (2H, м, H_{Ph} -2,6), 7.58 (3H, м, H_{Ph} -3,4,5), 7.91-

7.93 (2H, м, H-5, H-5'), 8.02 (1H, с, H-8), 8.25 (1H, с, H-5''), 8.92 (1H, с, H-2'), 10.83 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 10.3, 21.1, 25.6, 110.7, 112.7, 114.9, 115.7, 116.4, 118.1, 118.6, 120.6, 122.6, 124.4, 124.8, 125.4, 127.9, 128.3, 128.7×2, 129.3, 135.6, 149.1, 151.8, 155.6, 156.9, 157.3, 158.9, 159.4, 160.8, 162.8, 169.1, 176.3, 184.4. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 576 $[\text{MH}]^+$ (100).

7-[(7-гідрокси-3-(ізоксазол-3-іл)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-іл)метил]-10-метил-4-феніл-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон (3.53c).

$\text{C}_{33}\text{H}_{21}\text{NO}_8$, вихід 0.40 г (71%), т. пл., вище 300°C.

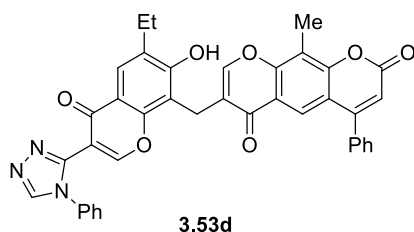


Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J , Гц): 2.25 (3H, с, CH_3 -6'), 2.44 (3H, с, CH_3 -10), 3.88 (2H, с, CH_2), 6.50 (1H, с, H-3), 7.01 (1H, с, H-4''), 7.54 (2H, м, H_{Ph} -2,6), 7.60 (3H, м, H_{Ph} -3,4,5), 7.76 (1H, с, H-5), 7.95 (1H, с, H-5'), 8.37 (1H, с, H-8), 8.80 (1H, с, H-2'),

8.97 (1H, с, H-5''), 10.19 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 10.3, 16.7, 26.4, 101.3, 112.7, 114.8, 115.3, 116.1, 117.2, 118.1, 118.6, 120.6, 122.5, 124.6, 127.8, 128.3, 128.5×2, 128.7, 129.5, 135.6, 150.1,

151.7, 155.4, 155.9, 156.8, 157.2, 158.9, 159.3, 160.7, 161.3, 175.7, 184.1. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 560 $[\text{MH}]^+$ (100).

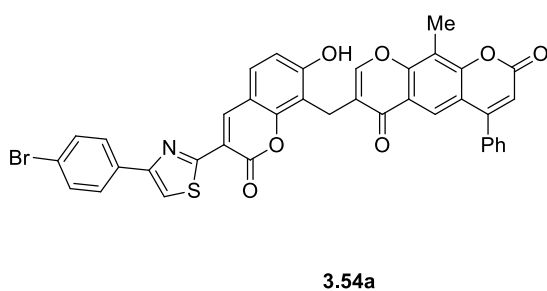
7-[(6-етил-7-гідрокси-4-оксо-3-(4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)-4Н-хромен-8-іл)метил]-10-метил-4-феніл-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон (3.53d). $\text{C}_{39}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$, вихід 0.42 г (65%), т. пл., 247-248°C (DMF).



Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 1.15 (3H, т, $J=7.6$, CH_3CH_2), 2.44 (3H, с, CH_3 -10), 2.62 (2H, кв, $J=7.6$, CH_3CH_2), 3.91 (2H, с, CH_2), 6.43 (1H, с, Н-3), 7.38 (5H, с, NPh), 7.50 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2,6}}$, Н-5'), 7.59 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3,4,5}}$), 8.07 (1H, с, Н-5), 8.63 (1H, с, Н-8), 8.66 (1H, с, Н-2'), 8.76 (1H, с, Н-5''), 10.31 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.:

10.1, 16.3, 22.7, 26.4, 112.7, 114.9 $\times 2$, 115.3, 116.3, 117.9 $\times 2$, 118.5, 120.6, 121.9, 122.5, 124.4, 127.9 $\times 2$, 128.2, 128.5, 128.7 $\times 2$, 129.1, 129.6 $\times 2$, 130.1, 135.6, 139.3, 146.5, 151.6, 155.4, 156.2, 156.9, 157.3, 159.5, 160.1, 161.2, 175.3, 183.4. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 650 $[\text{MH}]^+$ (100).

7-{(3-[4-(бромфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-7-гідрокси-2-оксо-2Н-хромен-8-іл)метил}-10-метил-4-феніл-2Н,6Н-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон (3.54a), $\text{C}_{38}\text{H}_{22}\text{BrNO}_7\text{S}$, вихід 0.62 г (86%), т. пл., вище 300°C.



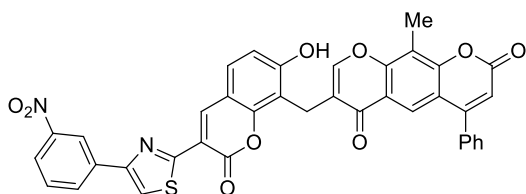
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 2.43 (3H, с, CH_3), 3.87 (2H, с, CH_2), 6.38 (1H, с, Н-3), 6.97 (1H, д, $J=8.0$, Н-6'), 7.51-7.59 (7H, м, Ph, Н-3''', Н-5'''), 7.67 (1H, д, $J=8.0$, Н-5'), 7.81 (1H,

с, Н-5), 7.98-8.02 (3H, м, Н-5'', Н-2''', Н-3'''), 8.08 (1H, с, Н-8), 8.95 (1H, с, Н-4'), 10.85 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 10.3, 25.6, 111.1, 112.5, 112.9, 114.8, 115.1 $\times 2$, 115.7, 120.7, 121.9, 122.6, 123.4, 124.6, 127.3, 127.9, 128.3 $\times 2$, 128.7, 129.1 $\times 2$, 129.6, 132.1 $\times 2$, 132.4, 135.6, 146.2,

151.8, 152.5, 153.1, 155.4, 155.9, 156.9, 157.3, 160.8, 162.1, 166.3, 183.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 717 $[\text{MH}]^+$ (100).

7-{(7-гідрокси-3-[4-(3-нітрофеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-2-оксо-2H-хромен-8-іл)метил}-10-метил-4-феніл-2H,6H-пірано[3,2-g]хромен-2,6-діон (3.54b).

$\text{C}_{38}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$, вихід 0.58 г (85%), т. пл., вище 300°C .



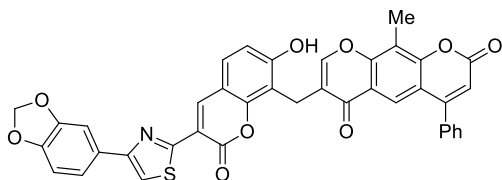
3.54b

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 2.41 (3H, с, CH_3), 3.87 (2H, с, CH_2), 6.42 (1H, с, H-3), 6.98 (1H, д, $J=8.0$, H-6'), 7.53-7.59 (5H, м, Ph), 7.73-7.79 (2H, м, H-5', H-5''), 7.94 (1H, с, H-5), 7.97 (1H, с, H-8), 8.16 (1H, д, $J=7.2$, H-6'''),

8.36 (1H, с, H-5''), 8.44 (1H, д, $J=7.2$, H-4'''), 8.79 (1H, с, H-2'''), 8.96 (1H, с, H-4'), 10.79 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 10.2, 26.2, 111.1, 112.4, 112.7, 114.5, 114.9, 115.5, 120.8, 121.9, 122.6, 122.9, 124.1, 124.6, 127.8 \times 2, 128.3, 128.7, 128.7 \times 2, 129.6, 131.3, 133.7, 134.1, 135.5, 146.4, 148.6, 151.6, 152.4, 153.4, 155.5, 155.8, 156.9, 157.3, 160.8, 161.9, 166.3, 184.1. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 684 $[\text{MH}]^+$ (100).

7-{(3-(4-бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)-1,3-тіазол-2-іл)-7-гідрокси-2-оксо-2H-хромен-8-іл)метил}-10-метил-4-феніл-2H,6H-пірано[3,2-g]хромен-2,6-діон (3.54c). $\text{C}_{39}\text{H}_{23}\text{NO}_9\text{S}$, вихід 0.44 г (73%), т. пл., вище 300°C .

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 2.41 (3H, с, CH_3),



3.54c

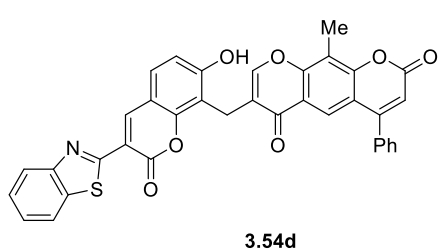
3.81 (2H, с, CH_2), 6.05 (2H, с, OCH_2O), 6.49 (1H, с, H-3), 6.95-6.99 (2H, м, H-6', H-7'''), 7.55-7.62 (7H, м, Ph, H-4''', H-6'''), 7.76 (1H, д, $J=8.0$, H-5'), 7.94 (2H, с, H-5, H-5''), 8.04 (1H, с, H-8), 9.00 (1H, с, H-4'), 11.03 (1H, с, OH).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 10.4, 26.1, 101.4, 108.6,

109.1, 111.3, 112.2, 112.9, 115.1, 115.3, 115.6, 120.8, 121.3, 121.8, 122.7, 124.6, 126.7, 127.2, 127.7, 128.1, 128.5, 128.9×2, 129.6, 135.6, 146.3, 148.9, 149.7, 151.8, 152.3, 153.4, 155.3, 155.7, 156.9, 157.3, 160.7, 161.9, 166.4, 184.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 683 $[\text{MH}]^+$ (100).

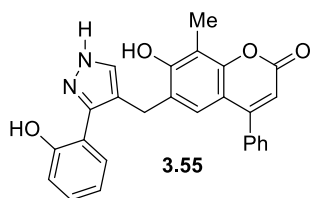
7-[(3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2-оксо-2Н-хромен-8-іл)метил]-10-метил-4-феніл-2Н,6Н-пірано[3,2- g]хромен-2,6-діон (3.54d).

$\text{C}_{36}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}$, вихід 0.40 г (75%), т. пл., вище 300°C.



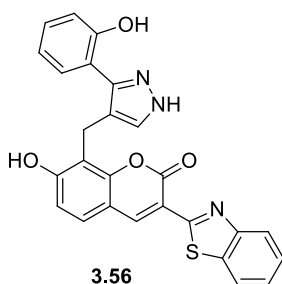
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J , Гц): 2.43 (3H, с, CH_3), 3.88 (2H, с, CH_2), 6.39 (1H, с, H-3), 6.98 (1H, д, $J=8.0$, H-6'), 7.37 (1H, т, $J=8.4$, H-6''), 7.46-7.52 (3H, м, H-5'', $\text{H}_{\text{Ph-2,6}}$), 7.59 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3,4,5}}$), 7.72 (1H, д, $J=8.0$, H-5'), 7.85 (1H, с, H-5), 7.96 (1H, д, $J=7.6$, H-7''), 8.00-8.03 (2H, м, H-4'', H-8), 9.09 (1H, с, H-4'), 10.94 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 10.3, 26.1, 112.5, 112.7, 114.7, 114.9, 115.3, 120.3, 121.6, 122.3, 122.5, 124.4, 124.6, 124.9, 125.6, 127.2, 127.9, 128.3×2, 128.9×2, 129.4, 135.6, 136.4, 146.3, 151.7, 153.1, 153.8, 155.4, 155.7, 156.9, 157.3, 160.8, 161.3, 162.3, 183.5. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 612 $[\text{MH}]^+$ (100).

7-гідрокси-6-((3-(2-гідроксифеніл)-1Н-піразол-4-іл)метил)-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-он (3.55). $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$, вихід 0.34 г (77%), т. пл., вище 300°C.



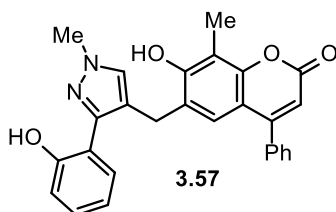
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J , Гц): δ 2.30 (с, 3H), 3.95 (с, 2H), 6.07 (с, 1H), 6.73 (т, $J=7.7$, 1H), 6.84 (с, 1H), 6.90 (д, $J=8.1$, 1H), 7.13 (т, $J=7.7$, 1H), 7.23 (с, 3H), 7.43 – 7.37 (м, 3H), 7.45 (д, $J=7.3$, 1H), 10.8 (1H, уш. с, 7-OH), 12.55 (1H, уш. с, 2'''-OH), NH обмінювався з D_2O . Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 8.85, 110.21, 110.33, 111.59, 118.73, 124.03, 128.26, 128.54, 129.38, 135.11, 151.81, 155.46, 156.62, 160.23. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 425 $[\text{MH}]^+$ (100).

3-(Бенз[d]тіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-((3-(2-гідроксифеніл)-1Н-піразол-4-іл)-метил)-2Н-хромен-2-он (3.56). До суспензії 0.19 г (0.4 ммоль) 3-(1,3-бензтіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-(4-оксо-4Н-3-хроменілметил)-2Н-2-хроменону (**3.51e**) 5 мл ЕтОН додавали 0.1 мл (3 ммоль) гідразин гідрату і кип'ятили 1.5 години (контроль за ТСХ), охолоджували, відфільтровували осад, промивали ЕтОН. $C_{26}H_{17}N_3O_4S$, вихід 0.11 г (59 %), т. пл. вище 300°C.



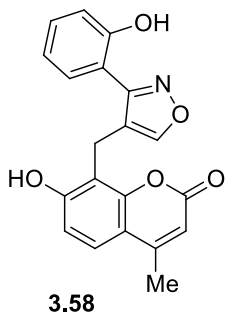
Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 4.20 (2H, с, CH_2), 6.91-6.92 (2H, м, H-6,3'''), 7.00-7.18 (3H, м, H-4''',5''',6'''), 7.36 (1H, т, $J=7.2$, H-6'), 7.48 (1H, т, $J=7.2$, H-5'), 7.68 (1H, д, $J=6.4$, H-5), 7.85 (1H, уш. с, H-5''). 7.96 (1H, д, $J=8.4$, H-4'), 7.99 (1H, д, $J=8.4$, H-7'), 9.09 (1H, с, H-4), 11.11 (1H, уш. с, 7-OH), 12.86 (1H, уш. с, 2'''-OH), NH обмінявся з D_2O . Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч.: 21.3; 112.6; 114.6; 115.3; 116.8; 117.9; 120.8; 121.6; 122.4; 124.7; 126.1; 127.4; 129.5; 130.1; 130.7; 131.6; 133.6; 136.4; 144.6; 146.3; 152.4; 153.6; 155.4; 156.1; 160.8; 162.1. Мас-спектр, m/z (I_{rel} , %): 468 $[MH]^+$ (100).

7-Гідрокси-6-((3-(2-гідроксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)метил)-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-он (3.57) $C_{27}H_{22}N_2O_4$, вихід 0.4 г (90%), т. пл., вище 300°C.



Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 2.28 (с, 3H), 3.79 (с, 2H), 3.92 (с, 2H), 6.11 (с, 1H), 6.74 (т, $J=7.6$, 1H), 6.87 (с, 1H), 6.90 (д, $J=8.1$, 1H), 7.13 (т, $J=7.9$, 1H), 7.26 (м, 3H), 7.43 – 7.38 (м, 3H), 7.47 (д, $J=7.3$ Hz, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч.: 9.35, 26.01, 110.71, 110.89, 112.21, 116.64, 116.85, 118.99, 119.26, 124.72, 124.81, 128.53, 128.81, 129.04, 129.07, 129.92, 132.30, 135.61, 147.23, 152.39, 155.69, 155.97, 157.16, 160.72. Мас-спектр, m/z (I_{rel} , %): 439 $[MH]^+$ (100).

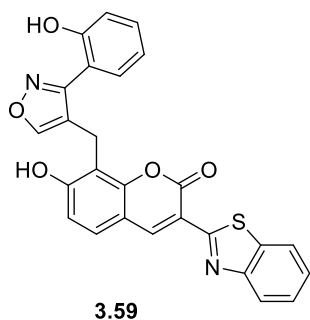
7-Гідрокси-8-((3-(2-гідроксифеніл)ізоксазол-4-іл)метил)-4-метил-2H-хромен-2-он (3.58). C₂₀H₁₅NO₅, вихід 0.3 г (70%), т. пл., вище 300°C.



Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 2.37 (с, 3H), 3.82 (с, 2H), 6.12 (с, 1H), 7.06 (д, J = 8.7, 1H), 7.48 (т, J = 7.5, 1H), 7.55 (д, J = 8.0, 1H), 7.57 (д, J = 11.4, 8.7, 2H), 7.67 (с, 1H), 7.77 (т, J = 7.5, 1H), 8.08 (д, J = 8.0, 1H), 9.59 (с, 1H, 2'-ОН), 10.89 (с, 1H, 7-ОН). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 18.21, 18.79, 109.99, 110.59, 112.10, 112.33, 118.29, 121.49, 122.78, 124.49, 124.96, 125.31, 134.04, 151.96, 153.12, 176.47. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{від}, %): 350 [МН]⁺ (100).

3-(Бенз[*d*]тіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-((5-(2-гідроксифеніл)-ізоксазол-4-іл)-метил)-2H-хромен-2-он (3.59).

До розчину 0.23 г (0.5 ммоль) 3-(1,3-бензтіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-(4-оксо-4H-3-хроменілметил)-2H-2-хроменону (3.51e) в 1 мл піридину додавали 0.1 г (1.5 ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну і кип'ятили 5 годин, охолоджували, відфільтровували осад, промивали водою, перекристалізували з діоксану. C₂₆H₁₆N₂O₅S, вихід 0.18 г (78 %), т. пл. вище 300°C.

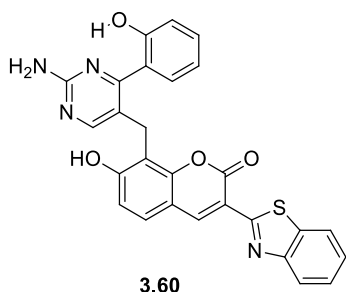


Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч., (J, Гц): 3.95 (2H, с, CH₂), 6.89 (1H, т, J=6.8, H-5'''), 6.94-7.00 (2H, м, H-6,3'''), 7.28 (1H, т, J=7.2, H-4'''), 7.38-7.42 (2 м, H-6',6'''), 7.49 (1H, т, J=7.2, H-5'), 7.68 (1H, д, J= 8.8, H-5), 7.97 (1H, д, J=8.0, H-4'), 8.04 (1H, д, J= 8.0, H-7'), 8.11 (1H, с, H-3''). 9.06 (1H, с, H-4), 9.89 (1H, с, 7-ОН), 10.92 (1H, с, 2'''-ОН). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 100.6; 112.6; 114.7; 116.4; 117.1; 117.6; 121.8; 122.1; 124.6; 125.1; 125.8; 126.7; 127.8;

130.1; 131.3; 136.4; 146.7; 150.3; 151.9; 153.5; 155.6; 156.1; 160.6; 161.8; 166.7.

Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 469 $[\text{MH}]^+$ (100).

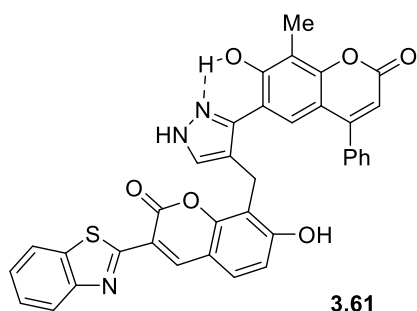
8-[2-Аміно-4-(2-гідроксифеніл)-5-піримідилметил]-3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2H-2-хроменон (3.60). До розчину 0.23 г (0.5 ммоль) 3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-8-(4-оксо-4H-3-хроменілметил)-2H-2-хроменону (**3.51e**) в 2 мл ДМФА додавали 0.09 г (0.5 ммоль) карбонату гуанідину і кип'ятили 6 годин, охолоджували, розбавляли водою, нейтралізували оцтовою кислотою, відфільтровували осад, перекристалізували із суміші ДМФА-ацетон. $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, вихід 0.13 г (53 %), т. пл. 261-262°C.



Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 3.92 (2H, с, CH_2), 6.21 (2H, с, NH_2), 6.78 (1H, т, $J=7.2$, H-5'''), 6.88-6.92 (2H, м, H-3''', 6), 7.13 (1H, т, $J=7.2$, H-4'''), 7.22 (1H, д, $J=7.6$, H-6'''), 7.38 (1H, т, $J=7.6$, H-6'), 7.48 (1H, т, $J=7.6$, H-5'), 7.64 (1H, д, $J=8.4$, H-5), 7.79 (1H, с, H''), 7.96 (1H, д, $J=8.4$, H-4'), 8.02 (1H, д, $J=8.4$, H-7'), 9.02 (1H, с,

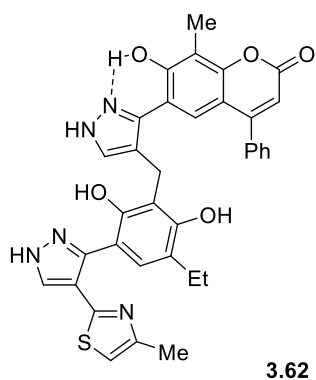
H-4), 10.04 (1H, уш. с, 7-OH), 10.75 (1H, уш. с, 2'''-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 28.1; 112.6; 114.8; 116.6; 117.6; 118.6; 120.6; 121.3; 122.1; 124.6; 124.9; 125.7; 127.6; 130.1; 130.9; 132.3; 136.4; 146.3; 151.9; 153.6; 155.4; 155.9; 157.8; 159.3; 160.6; 161.3; 166.8. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 496 $[\text{MH}]^+$ (100).

6-{(4-[3-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2-оксо-2H-хромен-8-іл)метил]-1H-3-піразоліл}-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2H-2-хроменон (3.61). Гідразингідрат (0,1 мл, 3 ммоль) додали до сполуки **3.54d** (0,12 г, 0,2 ммоль) в EtOH (5 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження осад відфільтровували. $\text{C}_{36}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$, вихід 0.082 г (66%), т. пл., вище 300°C.



Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 2.37 (3H, с, CH_3), 3.83 (2H, с, CH_2), 6.13 (1H, с, H-3), 6.87 (1H, д, $J=8.4$, H-6'), 7.05 (1H, с, H-5), 7.37 (1H, т, $J=8.0$, H-6''), 7.42-7.60 (6H, м, H-5'', Ph), 7.71 (1H, д, $J=8.4$, H-5'), 7.83 (1H, уш. с, H-5_{pyr}), 7.96 (1H, д, $J=8.0$, H-7''), 8.01 (1H, д, $J=8.0$, H-4''), 9.08 (1H, с, H-4'), 10.84 (1H, с, OH'), 12.25 (1H, с, OH), 13.05 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 9.9, 19.6, 112.6, 112.7, 113.2, 114.7, 114.8, 116.5, 117.3, 121.2, 121.7, 124.4, 124.5, 124.7, 125.3, 125.7, 127.2, 127.9, 128.3×2, 128.7, 129.6, 133.8, 135.6, 136.4, 144.6, 146.3, 151.9×2, 152.4, 154.1, 155.4, 155.8, 160.9, 161.5, 162.7. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 626 $[\text{MH}]^+$ (100).

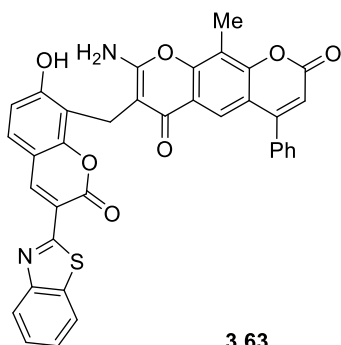
6-(4-{3-Етил-2,6-дигідрокси-5-[4-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-1Н-3-піразоліл]бензил}-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-он (3.62) було отримано з **3.53а** згідно з процедурою для **3.61**. $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$, вихід 0.067 г (53%), т. пл., 214-215°C (EtOH).



Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 1.34 (3H, т, $J=7.2$, CH_3CH_2), 2.66 (3H, с, CH_3 -8), 2.72 (2H, кв, $J=7.2$, CH_3CH_2), 2.75 (3H, с, CH_3 -4_{th}), 4.16 (2H, с, CH_2), 6.77 (1H, с, H-3), 7.28 (1H, с, H-4'), 7.61 (1H, с, H-5_{th}), 7.63 (2H, с, H_{Ph}-2,6), 7.66-7.69 (3H, м, H_{Ph}-3,4,5), 7.96 (1H, с, H-5_{pyr}), 8.08 (1H, с, H-5), 9.06 (1H, с, H-5_{pyr}'}), 9.32 (1H, уш. с, OH), 9.54 (2H, уш. с, OH×2), 9.86 (1H, с, NH), 12.58 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. ч.: 6.5, 11.3, 11.4, 17.5, 21.2, 109.0, 110.4, 113.8, 114.2, 114.4×2, 114.6, 117.6, 121.2, 124.8, 126.3×2, 127.7, 128.4×2, 128.6, 129.0, 133.9, 134.4, 140.9, 145.2, 145.3, 151.0, 154.8×2, 156.4, 160.8, 161.1, 166.7. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 316 $[\text{MH}_2]^{++}$, 632 $[\text{MH}]^+$ (100).

8-Аміно-7-[(3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2-оксо-2Н-хромен-8-іл)метил]-10-метил-4-феніл-2Н,6Н-пірано[3,2-g]хромен-2,6-діон (3.63).

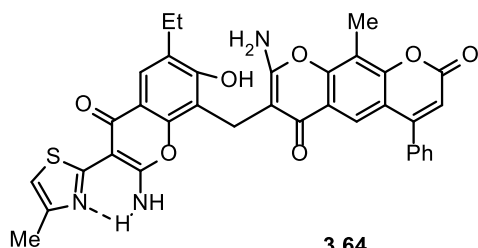
Гідроксиламін гідрохлорид (0,042 г, 0,6 ммоль) додавали до сполуки **3.54d** (0,12 г, 0,2 ммоль) у піридині (1 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Осад відфільтровували і перекристалізували з ДМФА. $C_{36}H_{22}N_2O_7S$, вихід 0.053 г (42%), т. пл., вище $300^{\circ}C$.



3.63

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 2.45 (3H, с, CH_3), 3.88 (2H, с, CH_2), 6.34 (1H, с, H-3), 6.85 (1H, д, $J=8.0$, H-6'), 7.39 (1H, т, $J=8.4$, H-6''), 7.49-7.59 (6H, м, H-5'', Ph), 7.69 (1H, д, $J=8.0$, H-5'), 7.91 (1H, с, H-5), 7.96 (1H, д, $J=7.6$, H-7''), 8.02 (1H, д, $J=7.6$, H-4''), 8.29 (2H, с, NH_2), 9.08 (1H, с, H-4'), 12.65 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч.: 9.6, 15.6, 87.4, 112.5, 112.7, 114.7, 114.9, 120.6, 121.7, 121.9, 122.8, 124.3, 124.5, 124.8, 125.7, 127.4, 127.9, 128.3 \times 2, 128.6, 128.9, 129.6, 135.6, 136.4, 146.3, 153.1, 153.6, 155.4, 155.8, 156.9, 157.4, 159.8, 160.5, 160.8, 161.8, 184.1. Мас-спектр, m/z ($I_{від}$, %): 627 $[MH]^+$ (100).

8-Аміно-7-[(2-аміно-6-етил-7-гідрокси-3-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-хромен-8-іл)метил]-10-метил-4-феніл-2Н,6Н-пірано[3,2-g]хромен-2,6-діон (3.64) отримано з 7-[6-етил-7-гідрокси-3-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-4-оксо-4Н-8-хроменілметил]-10-метил-4-феніл-2Н,6Н-пірано[3,2-g]хромен-2,6-діон (**3.53a**) за методикою **3.63**. Реакційну суміш розбавляють водою, осад, що утворився, відфільтровують і перекристалізовують з ДМФА. $C_{35}H_{27}N_3O_7S$, вихід 0.123 г (97%), т. пл., $266-267^{\circ}C$ (DMF).

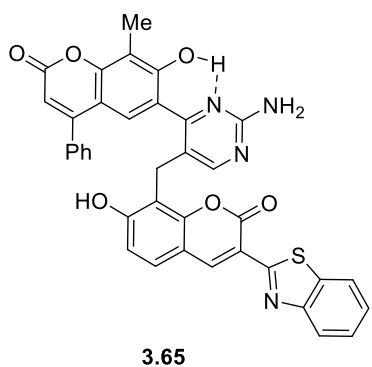


3.64

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 1.16 (3H, т, $J=7.6$, $\underline{CH_3CH_2}$), 2.43 (3H, с, CH_3-10), 2.51 (3H, с, CH_3-4''), 2.60 (2H, кв, $J=7.6$, $\underline{CH_3CH_2}$), 3.88 (2H, с, CH_2), 6.33 (1H, с, H-3), 6.81 (1H, с, H-5''), 7.43 (2H, м, $H_{Ph-2,6}$),

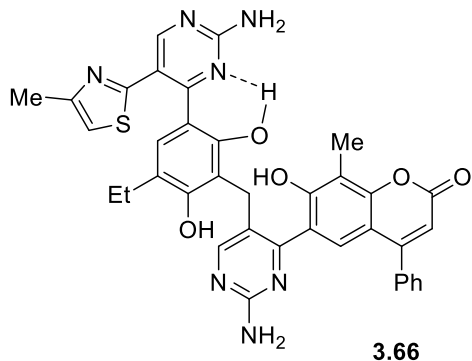
7.59 (3H, м, H_{Ph-3,4,5}), 7.88 (1H, с, H-5), 7.93 (1H, с, H-5'), 8.13 (2H, уш. с, NH₂-8), 8.49 (1H, с, NH-2'), 10.54 (1H, с, OH), 12.04 (1H, с, NH'-2'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 9.6, 14.9, 15.7, 17.4, 22.4, 87.6, 90.6, 112.7, 114.6, 115.1, 116.7, 120.6, 121.9, 122.6, 124.6, 127.9, 128.7×2, 127.6, 128.4, 135.7, 149.9, 155.6, 156.2, 156.9, 157.3, 160.3, 160.9×2, 161.3, 165.1, 172.4, 172.7, 175.6, 183.4. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{від}, %): 634 [MH]⁺ (100).

6-{(2-Аміно-5-[3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2-оксо-2H-хромен-8-іл)метил]-4-піримідиніл}-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2H-2-хроменон (3.65). Гуанідину карбонат (0,036 г (0,2 ммоль)) додають до 7-[3-(1,3-бензотіазол-2-іл)-7-гідрокси-2-оксо-2H-8-хроменілметил]-10-метил-4-феніл-2H,6H-пірано[3,2-*g*]хромен-2,6-діон (3.54d, 0,12 г, 0,2 ммоль) у ДМФА (1 мл) і кип'яють із зворотним холодильником протягом 6 годин, потім охолоджують, розбавляють водою та нейтралізують оцтовою кислотою, осад відфільтровують і перекристалізують з діоксану. C₃₇H₂₄N₄O₆S, вихід 0.077 г (59%), т. пл., 243-244°C.



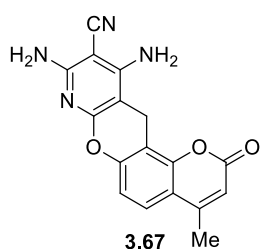
Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч., (*J*, Гц): 2.33 (3H, с, CH₃), 3.86 (2H, с, CH₂), 6.04 (1H, с, H-3), 6.47 (2H, с, NH₂), 6.87 (1H, д, *J*= 8.8, H-6'), 7.27 (1H, с, H-5), 7.38 (1H, т, *J*= 8.0, H-6''), 7.45-7.50 (6H, м, H-5'', Ph), 7.65 (1H, д, *J*= 8.8, H-5'), 7.92 (1H, с, H-5_{pyrim}), 7.96 (1H, д, *J*= 8.0, H-7''), 8.03 (1H, д, *J*= 8.0, H-4''), 9.02 (1H, с, H-4'), 10.82 (1H, уш. с, OH'), 11.60 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆-CCl₄), δ, м. ч.: 10.3, 27.8, 113.4, 112.5, 112.7, 114.7, 116.6, 117.3, 118.6, 121.1, 121.6, 124.5×2, 125.3, 125.6, 127.3, 127.9, 128.3×2, 128.7×2, 129.6, 135.4, 136.3, 146.1, 151.8×2, 152.4, 153.6, 155.4, 155.7, 157.9, 159.1, 160.6, 160.9, 162.1, 166.9. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{від}, %): 327 [MH₂]⁺⁺, 654[MH]⁺ (100).

6-(2-аміно-5-{3-[2-аміно-5-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-4-піримідиніл]-5-етил-2,6-дигідроксибензил}-4-піримідиніл)-7-гідрокси-8-метил-4-феніл-2Н-хромен-2-он (3.66) було отримано з **3.53a** згідно з процедурою для **3.65**. $C_{37}H_{31}N_7O_5S$, вихід 0.11 г (78%), т. пл., 244-245°C (DMF).



Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч., (J, Гц): 0.95 (3H, т, $J=7.2$, $\underline{CH_3CH_2}$), 2.36 (2H, кв, $J=7.2$, $\underline{CH_3CH_2}$), 2.58 (3H, с, $\underline{CH_3-8}$), 2.66 (3H, с, $\underline{CH_3-4_{th}}$), 4.08 (2H, с, $\underline{CH_2}$), 6.66 (1H, с, H-3), 6.63 (1H, с, H-4'), 6.82 (4H, с, $\underline{NH_2 \times 2}$), 7.54 (2H, с, $\underline{H_{Ph-2,6}}$), 7.60-7.63 (3H, м, $\underline{H_{Ph-3,4,5}}$), 7.84 (1H, с, H-5_{th}), 8.29 (1H, с, H-6_{pyrim}), 7.91 (1H, с, H-5), 8.8 (1H, с, H-6_{pyrim'}), 12.58 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $DMSO-d_6-CCl_4$), δ , м. ч.: 6.3, 10.7, 11.7, 20.2, 22.5, 106.8, 110.2, 113.0, 113.1, 115.3, 115.4, 123.0, 127.5, 133.8, 120.8, 123.2, 123.7, 127.7 $\times 2$, 128.7, 129.1, 130.0 $\times 2$, 147.7, 149.8, 150.2, 152.8, 153.3, 154.7, 157.7, 160.2, 160.5, 160.9, 164.7, 166.7, 169.7, 170.5. Мас-спектр, m/z ($I_{від}$, %): 343 [$\underline{MH_2}^{++}$], 686 [\underline{MH}^+] (100).

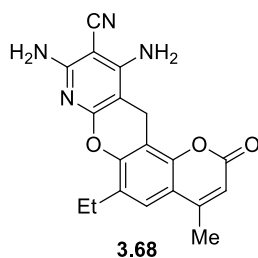
9,11-діаміно-4-метил-2-оксо-2,12-дигідропірано[2',3':5,6]хромено-[2,3-b]піридин-10-карбонітрил (3.67) (загальна методика синтезу) в 5 мл ДМФА розчинили 0,25 г основи Манніха (**2.30-2.33, 2.39**) (1 екв), 1.2 екв малондинітрилу, додали 1,2 екв DBU. Розчин перемішували протягом 6 годин при температурі 120-130° С. За годину перебігу реакції з'являється жовтий осад. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури осад що утворився відфільтрували, промили 3 рази по 20 мл водою, отримали сполуки **3.67-3.70**. $C_{17}H_{12}N_4O_3$, вихід 0.24 г (79 %), т. пл. вище 300°C.



Спектр ЯМР 1H (400 МГц, TFA-d), δ , м. ч., (J, Гц): 2.92 (с, 3H), 4,33 (с, 2H), 6.91 (с, 1H), 7.59 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.15 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 11.86 (с, 5H), NH обмінюється з

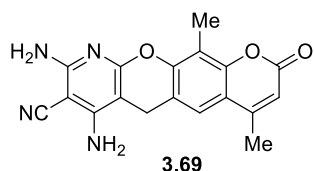
TFA-d. Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, TFA-d), δ , м. ч.: 16.23, 16.69, 69.53, 87.55, 106.50, 111.28, 113.62, 117.41, 124.88, 149.78, 149.89, 150.18, 153.11, 158.28, 159.65, 165.80. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 321 $[\text{MH}]^+$ (100).

9,11-діаміно-6-етил-4-метил-2-оксо-2,12дигідропірано[2',3':5,6]-хромено[2,3-b]піридин-10-карбонітрил (3.68). $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$, вихід 0.29 г (81 %), т. пл. вище 300°C .



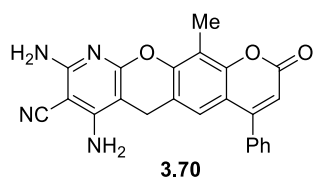
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, TFA-d), δ , м. ч., (J , Гц): 1.60 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.90 (с, 3H), 3.15 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H), 4.32 (с, 2H), 6.88 (с, 1H), 7.99 (с, 1H), NH обмінюється з TFA-d. Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, TFA-d), δ , м. ч.: 11.71, 16.41, 16.70, 21.47, 69.55, 87.64, 106.13, 110.58, 111.11, 117.06, 123.84, 130.48, 148.05, 148.40, 149.69, 153.05, 158.55, 159.62, 166.20. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 349 $[\text{MH}]^+$ (100).

7,9-діаміно-4,12-диметил-2-оксо-2,6-дигідропірано[3',2':6,7]-хромено[2,3-b]піридин-8-карбонітрил (3.69). $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$, вихід 0.25 г (79 %), т. пл. вище 300°C .



Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, TFA-d), δ , м. ч., (J , Гц): 2.29 (с, 3H), 2.41 (с, 3H), 3.81 (с, 2H), 6.42 (с, 1H), 7.45 (с, 1H), NH обмінюється з TFA-d. Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, TFA-d), δ , м. ч.: 5.91, 16.69, 19.85, 69.53, 87.96, 110.67, 111.76, 114.47, 115.44, 117.62, 122.30, 148.44, 149.78, 150.18, 152.88, 157.77, 159.44, 166.32. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від}}$, %): 335 $[\text{MH}]^+$ (100).
























7,9-діаміно-12-метил-2-оксо-4-феніл-2,6-дигідропірано[3',2':6,7]-хромено[2,3-b]піридин-8-карбонітрил (3.70). $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$, вихід 0.20 г (65 %), т. пл. вище 300°C .



























































Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, TFA-d), δ , м. ч., (J , Гц): 2.65 (с, 3H), 3.99 (с, 2H), 6.79 (с, 1H), 7.87 – 7.44 (м, 6H), NH обмінюється з TFA-d. Спектр ЯМР ^{13}C (125






















МГЦ, TFA-d), δ , м. ч.: 5.91, 6.41, 20.22, 66.18, 70.00, 88.43, 111.33, 111.38, 111.89, 113.20, 113.25, 114.74, 115.08, 115.13, 116.01, 116.95, 116.99, 117.02, 117.34, 125.44, 127.62, 128.67, 130.37, 133.52, 148.90, 150.20, 151.36, 153.30, 159.84, 160.62, 166.69. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{сид}}$, %): 397 $[\text{MH}]^+$ (100).

Таблиця ДЗ.1. Результати розрахунків фізико-хімічних характеристик, що проводились за допомогою безкоштовного веб-інструменту SwissADME

Сполука		Молекулярна маса	LogP	Частка C_{sp^3}
2.69 {1-1}		295,33	2,93	0,17
2.69 {1-2}		247,29	2,38	0,36
2.69 {1-3}		261,32	2,63	0,4
2.69 {1-4}		273,33	2,62	0,44
2.69 {1-5}		243,26	1,94	0,21
2.69 {1-6}		299,36	3,25	0,39
2.69 {1-7}		349,42	3,91	0,32
2.69 {1-8}		450,27	4,84	0,29
2.69 {1-9}		277,27	1,49	0,29
2.69 {1-10}		348,39	2,25	0,44
2.69 {2-1}		323,39	3,58	0,25
2.69 {2-2}		275,34	3,02	0,44
2.69 {2-3}		289,37	3,28	0,47
2.69 {2-4}		301,38	3,25	0,5
2.69 {2-5}		271,31	2,62	0,31
2.69 {2-6}		327,42	3,9	0,45
2.69 {2-7}		377,48	4,53	0,38
2.69 {2-8}		478,33	5,42	0,35
2.69 {2-9}		305,33	2,14	0,38
2.69 {2-10}		376,45	2,97	0,5
2.69 {3-1}		337,41	3,97	0,29
2.69 {3-2}		289,37	3,37	0,47
2.69 {3-3}		303,4	3,66	0,5

Сполука		Молекулярна маса	LogP	Частка Csp ³
2.69 {3-4}		315,41	3,64	0,53
2.69 {3-5}		285,34	3,01	0,35
2.69 {3-6}		341,44	4,25	0,48
2.69 {3-7}		391,5	4,89	0,4
2.69 {3-8}		492,35	5,8	0,38
2.69 {3-9}		319,35	2,5	0,41
2.69 {3-10}		390,47	3,31	0,52
2.69 {4-1}		309,36	3,21	0,21
2.69 {4-2}		261,32	2,68	0,4
2.69 {4-3}		275,34	2,97	0,44
2.69 {4-4}		287,35	2,97	0,47
2.69 {4-5}		257,28	2,31	0,27
2.69 {4-6}		313,39	3,61	0,42
2.69 {4-7}		363,45	4,29	0,35
2.69 {4-8}		464,3	5,16	0,32
2.69 {4-9}		291,3	1,75	0,33
2.69 {4-10}		362,42	2,69	0,47
2.69 {5-1}		309,36	3,31	0,21
2.69 {5-2}		261,32	2,73	0,4
2.69 {5-3}		275,34	3,01	0,44
2.69 {5-4}		287,35	2,92	0,47
2.69 {5-5}		257,28	2,31	0,27
2.69 {5-6}		313,39	3,61	0,42
2.69 {5-7}		363,45	4,27	0,35
2.69 {5-8}		464,3	5,16	0,32
2.69 {5-9}		291,3	1,77	0,33
2.69 {5-10}		362,42	2,65	0,47
2.69 {6-1}		357,4	3,96	0,09

Сполука		Молекулярна маса	LogP	Частка Csp ³
2.69 {6-2}		309,36	3,4	0,21
2.69 {6-3}		323,39	3,68	0,25
2.69 {6-4}		335,4	3,66	0,29
2.69 {6-5}		305,33	2,98	0,11
2.69 {6-6}		361,43	4,28	0,26
2.69 {6-7}		411,49	4,97	0,22
2.69 {6-8}		512,34	5,84	0,19
2.69 {6-9}		339,34	2,55	0,16
2.69 {6-10}		410,46	3,3	0,3
2.69 {7-1}		385,46	4,58	0,16
2.69 {7-2}		337,41	4	0,29
2.69 {7-3}		351,44	4,29	0,32
2.69 {7-4}		363,45	4,3	0,35
2.69 {7-5}		333,38	3,64	0,19
2.69 {7-6}		389,49	4,85	0,32
2.69 {7-7}		439,55	5,55	0,28
2.69 {7-8}		540,4	6,44	0,25
2.69 {7-9}		367,4	3,08	0,24
2.69 {7-10}		438,52	3,94	0,36
2.69 {8-1}		399,48	4,94	0,19
2.69 {8-2}		351,44	4,34	0,32
2.69 {8-3}		365,47	4,68	0,35
2.69 {8-4}		377,48	4,63	0,38
2.69 {8-5}		347,41	4,03	0,23
2.69 {8-6}		403,51	5,2	0,35
2.69 {8-7}		453,57	5,87	0,3
2.69 {8-8}		554,42	6,68	0,28
2.69 {8-9}		381,42	3,46	0,27

Сполука		Молекулярна маса	LogP	Частка Csp ³
2.69 {8-10}		452,54	4,32	0,38
2.69 {9-1}		371,43	4,29	0,12
2.69 {9-2}		323,39	3,72	0,25
2.69 {9-3}		337,41	4,01	0,29
2.69 {9-4}		349,42	3,94	0,32
2.69 {9-5}		319,35	3,29	0,15
2.69 {9-6}		375,46	4,61	0,29
2.69 {9-7}		425,52	5,22	0,25
2.69 {9-8}		526,37	6,09	0,22
2.69 {9-9}		353,37	2,78	0,2
2.69 {9-10}		424,49	3,58	0,33
2.69 {10-1}		371,43	4,32	0,12
2.69 {10-2}		323,39	3,74	0,25
2.69 {10-3}		337,41	4,02	0,29
2.69 {10-4}		349,42	4	0,32
2.69 {10-5}		319,35	3,45	0,15
2.69 {10-6}		375,46	4,65	0,29
2.69 {10-7}		425,52	5,28	0,25
2.69 {10-8}		526,37	6,12	0,22
2.69 {10-9}		353,37	2,94	0,2
2.69 {10-10}		424,49	3,72	0,33