

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

**В. П. ХИЛЯ
В. С. МОСКВІНА
О. В. ШАБЛИКІНА**

ПРЕПАРАТИВНА ХІМІЯ ФЛАВОНОЇДІВ

Навчальний посібник
для студентів хімічного факультету



УДК 547.814.5

X__

Рецензенти:

д-р хім. наук, проф. В. С. Броварець
(Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України ім. В. П. Кухаря),
д-р хім. наук, старш. наук. співроб. О. Б. Роженко
(Інститут органічної хімії НАН України),
д-р хім. наук, проф. І. В. Комаров
(Київський національний університет імені Тараса Шевченка)

*Рекомендовано до друку вченою радою хімічного факультету
(протокол № 10 від 25 червня 2020 року)*

*Ухвалено науково-методичною радою
Київського національного університету імені Тараса Шевченка
(протокол № 6-20 від 10 грудня 2020 року)*

Хиля В. П.

X__

Препаративна хімія флавоноїдів : навч. посіб. для студ. хім. ф-ту / В. П. Хиля, В. С. Москвіна, О. В. Шабликіна. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2021. – 150 с.

Розглянуто окремі аспекти хімії п'яти представників класу флавоноїдів: флавонів, ізофлавонів, 3-арилкумаринів, неофлавонів, 3-арилізокумаринів, а також їхніх гетероциклічних аналогів. В п'яти розділах викладено основні відомості, що стосуються розповсюдження в природі, біогенезу, підходів до синтезу та можливостей практичного застосування вказаних сполук. Наведено препаративні методики синтезу флавонів, ізофлавонів, 3-арилкумаринів, неофлавонів, 3-арилізокумаринів та їхніх гетероаналогів. Представлений матеріал є частиною навчальної програми дисципліни "Природні та синтетичні біогетероцикли", що вивчаються студентами першого курсу ОС "Магістр" хімічного факультету.

Для студентів природничих факультетів закладів вищої освіти.

УДК 547.814.5

© Хиля В. П., Москвіна В. С., Шабликіна О. В., 2021
© Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
ВПЦ "Київський національний університет", 2021

Вступне слово авторів

При виборі спецкурсів, які складають основу спеціалізації магістра, на першому місці постає актуальність тематики в сучасному світі, а також те, наскільки вивчення певної дисципліни сприятиме майбутньому професійному зростанню випускника магістратури в обраній ним сфері хімії. Але не менш важливим є змога навчального підрозділу забезпечити викладання дисципліни на достатньо високому для магістратури рівні. З цієї точки зору оптимальним буде спрямування на тему наукової школи підрозділу, що дасть можливість включати до навчального матеріалу новітні наукові розробки та залучати до викладання провідних фахівців у певній галузі.

Для реалізації цієї стратегії необхідно створення спеціалізованої літератури. Навчальний посібник "Препаративна хімія флавоноїдів" призначений для поглибленого вивчення студентами хімічного факультету окремих розділів дисципліни "Природні та синтетичні біогетероцикли", що є предметом за вибором студентів ОС "Магістр" спеціалізації "Хімія природних сполук".

Хімія флавоноїдів – оксигеновмісних сполук природного походження – є цілком актуальною галуззю хімії природних сполук. Не зважаючи на понад столітню історію, цей напрям досі активно розвивається; щороку видається велика кількість наукових статей та патентних розробок, що стосуються вилучення з природи нових флавоноїдів, їхньої хімічної модифікації, синтезу природних флавоноїдів та їхніх аналогів, дослідженню цінних біологічних та спектральних властивостей природних та синтетичних флавоноїдів. Свій внесок у цю сферу хімії зробили і науковці кафедри органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Одним із традиційних наукових напрямків на кафедрі органічної хімії є синтез аналогів різних типів флавоноїдів, у тому числі таких, де один із ароматичних фрагментів базової структури флавоноїда замінено на гетероцикл. Деякі здобутки наукової школи хімії природних та модифікованих флавоноїдів кафедри органічної

хімії, поряд із базовою інформацією та останніми світовими досягненнями у хімії флавоноїдів, використано у цьому навчальному посібнику.

У вступній частині посібника викладено узагальнення сучасного погляду на класифікацію, біогенез та номенклатуру флавоноїдів. Основний матеріал поділено на розділи згідно з типом флавоноїдів та їхніх аналогів; так, у п'яти розділах розглянуто хімію флавонів та 2-гетарилхромонів, ізофлавононів та 3-гетарилхромонів, 3-(гет)арилкумаринів, неофлавононів, 3-(гет)арилізокумаринів. Кожен розділ починається із загальної інформації стосовно розповсюдження цього класу у природі, біогенезу, практично корисних властивостей та основних методів синтезу. У підрозділах детально викладено особливості того чи іншого синтетичного підходу та наведено препаративні методики одержання окремих представників. Методики достатньо деталізовані, тому можуть бути рекомендовані для самостійного виконання студентами під час практичних чи лабораторних занять, а також в рамках науково-дослідної практики.

Автори висловлюють глибоку вдячність колегам, завдяки плідній праці яких у сфері препаративної хімії флавоноїдів та їхніх аналогів, стало можливим створення цього посібника, зокрема: д.х.н. Бондаренко С. П., к.х.н. Васил'єву С. А., Гаразду М. М., к.х.н. Гаразд Я. Л., к.х.н. Горбуленко Н. В., к.х.н. Гришко Л. Г., к.х.н., доц. Іщенко В. В., к.х.н. Купчевській І. П., к.х.н. Огороднійчуку О. С., д.х.н., проф. Пивоваренку В. Г., к.х.н., к.х.н., с.н.с. Ткачук Т. М., к.х.н., с.н.с. Фрасинюку М. С., доц. Хилі О. В., к.х.н. к.х.н. Шабликіну О. В., к.х.н., с.н.с. Шокол Т. В.

ВСТУП

Розвиток хімії сполук ряду *флавоноїдів* обумовлений насамперед широкою розповсюдженістю даних речовин у природних об'єктах, де вони виконують важливі для життєдіяльності рослин та організмів функції. Тому не дивно, що рушійною силою багатьох синтетичних розробок з хімії флавоноїдів було створення нових лікарських засобів. Не менш важлива сфера застосування сполук флавоноїдної будови базується на їхніх цінних оптичних характеристиках (яскраве забарвлення, інтенсивна флуоресценція); і, нарешті, певні флавоноїдні структури є зручною сировиною для подальшого органічного синтезу, зокрема, інших гетероциклічних похідних.

Флавоноїди (від лат. *Flavus* – жовтий, типовий їхніх колір в природі) – розповсюджена у природі група поліфенольних сполук [1–3]. В основі структури лежить каркас *дифенілпропану* – два бензенових цикла **A** та **B**, з'єднаних між собою трьома атомами Карбону, які утворюють пірановий цикл **C**, анельований до бензенового циклу **A** (рис. 1).

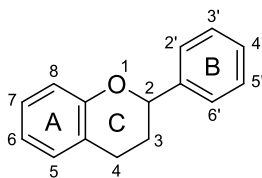


Рис. 1. Основний каркас флавоноїдів

Таким чином, структуру флавоноїдних сполук часто позначають як $C_6-C_3-C_6$ ($\Sigma C = 15$). В більшості випадків, цикл **B** знаходиться в 2-му положенні циклу **C**, але він також може бути в 3-му або 4-му положеннях; це робить флавоноїди однією з найбільших чисельних та структурно-різноманітних груп природних речовин. Флавоноїди можна класифікувати в залежності від атома карбону в циклі **C**, зв'язаним із циклом **B**, а також від ступеня ненасиченості та окиснення циклу **C**. За номенклатурою

IUPAC сполуки флавоноїдної будови можна класифікувати наступним чином (рис. 2, 3):

- **флавоноїди або біофлавоноїди** (в основі їхньої структури лежить скелет 2-фенілбензопірана);
- **ізофлавоноїди** (в основі їхньої структури лежить скелет 3-фенілбензопірана);
- **неофлавоноїди** (з 4-фенілбензопірановим скелетом в основі структури).

Сполуки, в яких цикл В знаходиться в 2-му положенні – **флавоноїди (біофлавоноїди)** – додатково поділяють на окремі підгрупи, враховуючи структурні особливості циклу С. До таких підгруп відносяться *флаволи, флавоноли та дигідрофлавоноли, флаванони, флаваноноли, флаваноли (катехіни) та флаван-3,4-діоли, антоціанідини*. Флаван-4-оли та флаван-3,4-діоли також називають *лейкоціанідинами*, оскільки вони здатні утворювати антоціанідини при нагріванні з мінеральними кислотами. Також до сполук флавоноїдної будови відносять **аурони**, які можуть мати *E*- або *Z*-конфігурацію та містять у своїй структурі бензофурановий цикл, зв'язаний із бензиліденовим фрагментом у 2-му положенні.

Сполуки, в яких цикл В знаходиться в 3-му положенні циклу С називаються **ізофлаволи** (в т.ч. *ізофлаванони, ізофлавани та ізофлавени*). Також до ізофлавоноїдів відносяться **птерокарпани** та **куместани** (продукти окиснення птерокарпанів) – група сполук, в основі яких лежить 6*H*-[1]бензофуоро[3,2-*c*]-хроменовий скелет, утворений шляхом циклізації циклу В по 4-му положенню. **Ротеноїди** – природні сполуки, які містять у своїй структурі *цис*-конденсований тетрагідрохромено[3,4-*b*]-хроменовий цикл – також відносять до класу ізофлавоноїдів.

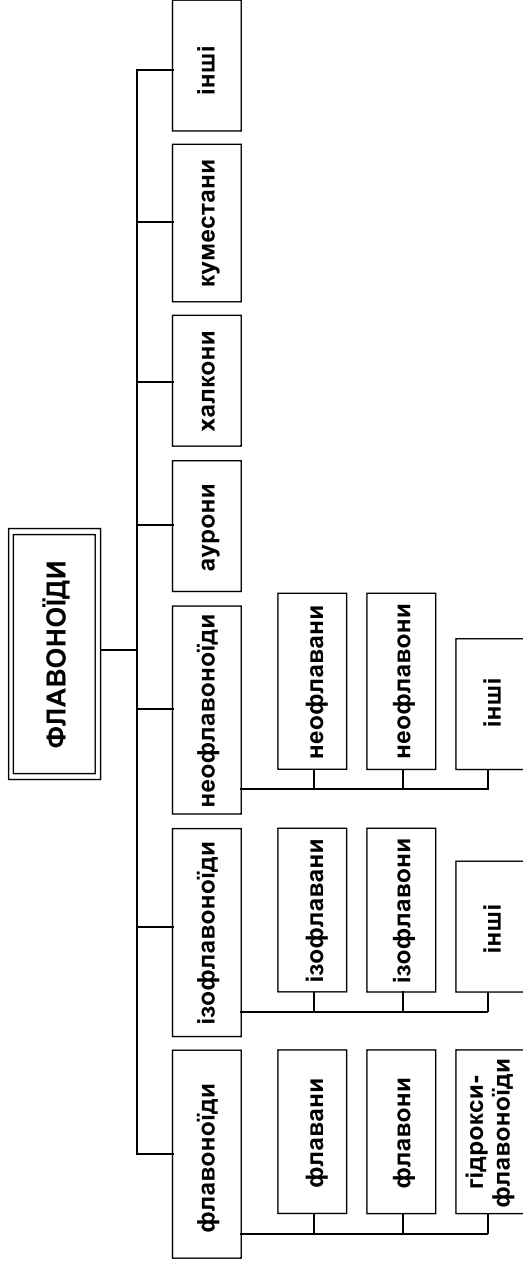
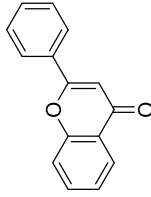
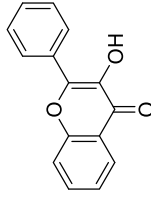


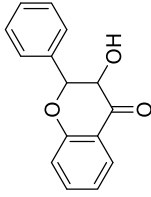
Рис. 2. Сучасна класифікація флавоноїдів



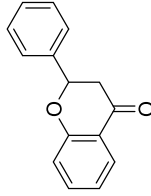
флавіон



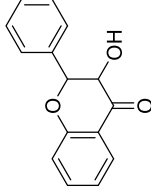
флавонол



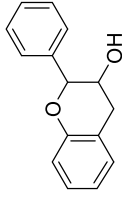
дигідрофлавонол



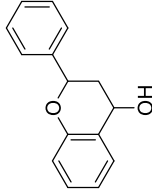
флаванон



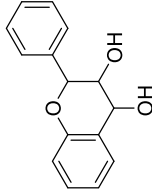
флаванонол



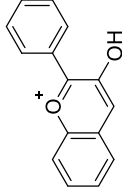
флавіон-3-ол



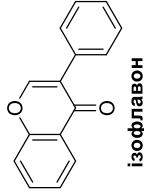
флавіон-4-ол



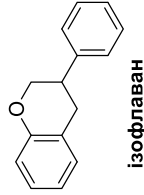
флавіон-3,4-діол



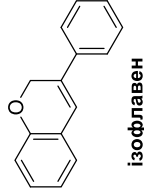
антоціанідин



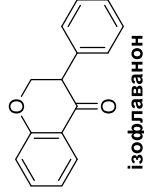
ізофлавіон



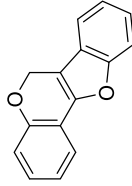
ізофлавіон



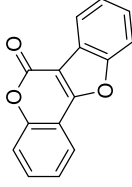
ізофлавіон



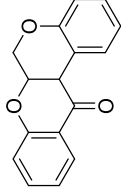
ізофлаванон



птерокарпан



куместан



ротеноїд

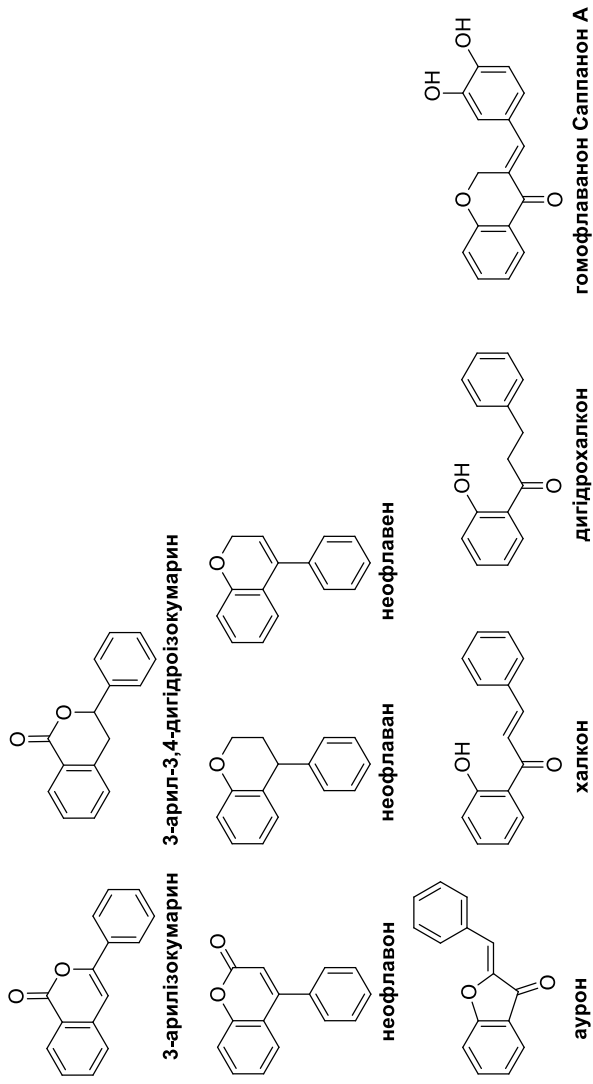


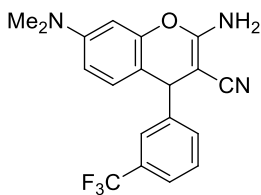
Рис. 3. Найбільш розповсюджені групи флавоноїдів та їхні тривіальні назви

Останнім часом, говорячи про ізофлавоноїди, стали згадувати також **3-арилізокумарини**. Щоправда, включення останніх у цю групу базується лише на формальних ознаках; головною особливістю 3-арилізокумаринової системи, що протирічить її належності до істинних флавоноїдів, є відсутність суцільного ланцюжка С₃ між двома ароматичними циклами.

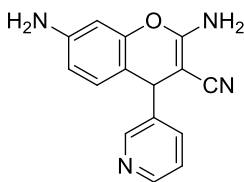
Сполуки, в яких цикл **В** знаходиться в 4-му положенні циклу **С** – **неофлавоноїди** (в т.ч. **неофлаволи та неофлавани**).

Флавоноїди з відкритим циклом **С** називають **халконами** (їхні гідровані аналоги – **дигідрохалкони**); найбільш розповсюдженими і значимими в природі, як попередники циклічних флавоноїдів у біосинтезі, є халкони з *орто*-гідроксильною групою (рис. 3). Ще один клас поліфенолів, який відносять до флавоноїдних сполук, – **проантоціанідини**, які з хімічної точки зору можна вважати олігомерами флавоноїдів; велика кількість їхніх представників є олігомерами катехіна чи епікатехіна, а більш складні за будовою поліфеноли, які мають однаковий полімерний білдинг-блок, утворюють групу **танінів** (фенольні сполуки рослинного походження, молекулярна маса яких може складати 500–3000 г/моль). В природі зустрічаються й інші фенольні сполуки – **гомоізофлавоноїди** (3-бензиліденхроман-4-они), загальна структура яких складається із 16 атомів Карбону і містить два фенільних цикли **А**, **В** та гетероцикл **С**.

Таким чином, різноманітність природних флавоноїдів досягається за рахунок різного розташування функціональних груп в ароматичних циклах **А** та **В**, наявності гідрокси- або кетогруп у циклі **С**, ступеня насиченості циклу **С**, конфігурації асиметричних атомів Карбону (у випадку насичених структур) і різного розташування фенільного замісника **В**. Синтетична органічна хімія розширила асортимент природних флавоноїдів шляхом введення до базової структури замісників, що рідко зустрічаються в природних молекулах (CN, CF₃ тощо), перетворенням карбонільних фрагментів циклу **С** на іміно-, енаміно- та тіопохідні, а також шляхом заміни бензольних циклів, в першу чергу ядра **В**, на гетероароматичну систему. Для ілюстрації перелічених інструментів молекулярного дизайну на рис. 4. наведені комерційно доступні синтетичні сполуки групи неофлавоноїдів – протираковий засіб хромоцептин / chromesertin та його піридиновий аналог.



хромоцептин



**2,7-діаміно-4-піридин-3-іл-
4H-хромен-3-карбонітрил**

Рис. 4. Синтетичні біоактивні неофлавоноїди

В даній збірці представлено препаративні методики синтезу наступних флавоноїдних структур:

розділ 1		<i>флавори та їхні гетероаналоги</i>
розділ 2		<i>ізофлавори та їхні гетероаналоги</i>
розділ 3		<i>3-(гет)арил- кумарини</i>
розділ 4		<i>4-арилкумарини (неофлавоноїди)</i>
розділ 5		<i>3-(гет)арил- ізокумарини</i>

Матеріал кожного розділу структуровано наступним чином:

- коротка характеристика класу сполук (розповсюдження в природі, біогенез, практичне застосування, основні підходи до синтезу);

- методики синтезу та фізичні характеристики (точка топлення, спектральні дані) представників класу сполук. Методики згруповано в підрозділи за типами реакцій та вихідних речовин, на початку підрозділу дається опис можливостей та меж застосування даної групи методик.

НОМЕНКЛАТУРА

Від періоду свого становлення і дотепер галузь хімії флавоноїдів оперує великою кількістю тривіальних назв; це відноситься і до конкретних речовин, і до підкласів сполук у межах великого класу флавоноїдів. Паралельно із тривіальними назвами, все частіше використовують систематичні назви, особливо це стосується нових сполук, оскільки як вдосконалення методів виділення природних флавоноїдів із рослинних джерел, так і розвиток синтетичної органічної хімії та чисельних аналогів природних флавоноїдів спричинили суттєве збільшення кількості сполук даного класу в останні десятиріччя. Це, в свою чергу, робить використання раціональної номенклатури єдино можливим.

Нижче у таблиці 1 наведено тривіальні назви [4–6] різних підгруп речовин класу флавоноїдів (їхні формули зображено на рис. 3) та відповідні їм систематичні назви за сучасною номенклатурою IUPAC [7] українською та англійською мовами в алфавітному порядку.

Таблиця 1

Тривіальні та систематичні назви флавоноїдів

антоціанідини, солі флавілію {anthocyanidine}	солі 2-фенілхроменилію {2-phenylchromenylium salts}
аурон {aurone}	2-бензиліденбензофуран-3(2 <i>H</i>)-он {(Z)-2-benzylidenebenzofuran-3(2 <i>H</i>)-one}
4-гідрокси-3-феніл- кумарин {4-hydroxy- 3-phenylcoumarin}	4-гідрокси-3-феніл-2 <i>H</i> -хромен-2-он {4-hydroxy-3-phenyl-2 <i>H</i> -chromen-2-one}
дигідронеофлавіон {dihydroneoflavone}	4-фенілхроман-2-он {4-phenylchroman-2-one}
дигідрофлавонол {dihydroflavonol}	3-гідрокси-2-фенілхроман-4-он {3-hydroxy-2-phenylchroman-4-one}

дигідрохалкон {dihydrochalcone}	1,3-дифенілпропан-1-он {1,3-diphenylpropan-1-one}
ізофлав-3-ен {isoflavene}	3-феніл-2 <i>H</i> -хромен {3-phenyl-2 <i>H</i> -chromene}
ізофлаван {isoflavane}	3-фенілхроман {3-phenylchroman}
ізофлаванол {isoflavanol}	3-фенілхроман-4-ол {3-phenylchroman-4-ol}
ізофлаванон {isoflavanone}	3-фенілхроман-4-он {3-phenylchroman-4-one}
ізофлавон {isoflavone}	3-феніл-4 <i>H</i> -хромен-4-он {3-phenyl-4 <i>H</i> -chromen-4-one}
куместан {coumestane}	6 <i>H</i> -бензофуоро[3,2-с]хромен-6-он {6 <i>H</i> -benzofuro[3,2-с]chromen-6-one}
неофлаван {neoflavane}	4-фенілхроман {4-phenylchroman}
неофлавен {neoflavene}	4-феніл-2 <i>H</i> -хромен {4-phenyl-2 <i>H</i> -chromene}
неофлавон {neoflavone}	4-феніл-2 <i>H</i> -хромен-2-он {4-phenyl-2 <i>H</i> -chromen-2-one}
птерокарпан {pterocarpane}	6а,11а-дигідро-6 <i>H</i> -бензофуоро- [3,2-с]хромен {6а,11а-dihydro-6 <i>H</i> -benzofuro- [3,2-с]chromene}
птерокарпен {pterocarpepe}	6 <i>H</i> -бензофуоро[3,2-с]хромен {6 <i>H</i> -benzofuro[3,2-с]chromene}
ротеноїд {rotenoid}	6,6а,12,12а-тетрагідрохромено- [3,4- <i>b</i>]хромен {6,6а,12,12а-tetrahydrochromeno- [3,4- <i>b</i>]chromene}
3-феніл-3,4-дигідро- ізокумарин {3-phenyl-3,4-dihydro- isocoumarin}	3-фенілізохроман-1-он {3-phenylisochroman-1-one}

3-феніл-3,4-дигідрокумарин {3-phenyl-3,4-dihydrocoumarin}	3-фенілхроман-2-он {3-phenylchroman-2-one}
3-фенілізокумарин {3-phenylisocoumarin}	3-феніл-1 <i>H</i> -ізохромен-1-он {3-phenyl-1 <i>H</i> -isochromen-1-one}
3-фенілкумарин {3-phenylcoumarin}	3-феніл-2 <i>H</i> -хромен-2-он {3-phenyl-2 <i>H</i> -chromen-2-one}
флаван {flavane}	2-фенілхроман {2-phenylchroman}
флаван-3,4-діол {flavan-3,4-diol}	2-фенілхроман-3,4-діол {2-phenylchroman-3,4-diol}
флаван-3-ол {flavan-3-ol}	2-фенілхроман-3-ол {2-phenylchroman-3-ol}
флаван-4-ол {flavan-4-ol}	2-фенілхроман-4-ол {2-phenylchroman-4-ol}
флаванон {flavanone}	2-фенілхроман-4-он {2-phenylchroman-3-one}
флафон {flavone}	2-феніл-4 <i>H</i> -хромен-4-он {2-phenyl-4 <i>H</i> -chromen-4-one}
флавонол {flavanonol}	3-гідрокси-2-феніл-4 <i>H</i> -хромен-4-он {3-hydroxy-2-phenyl-4 <i>H</i> -chromen-4-one}
халкон {chalcone}	1,3-дифенілпроп-2-ен-1-он {(<i>E</i>)-1,3-diphenylprop-2-en-1-one}

Широкий вжиток у номенклатурі флавоноїдів мають напівтривіальні назви; тобто, назва речовини походить від тривіальних назв інших представників цього класу, які були відкриті та названі раніше. Приклади таких сполук наведені на рис. 5.

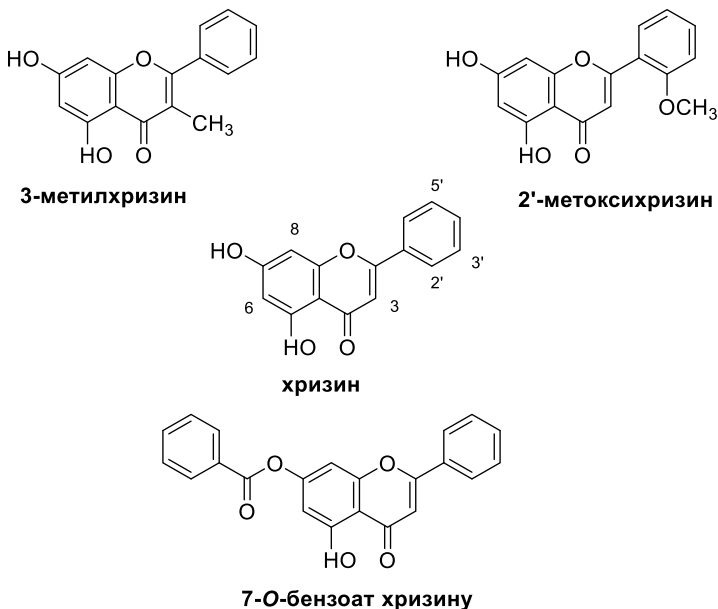


Рис. 5. Утворення напівтривіальних назв флавонів – похідних хризину

Використання замість раціональної номенклатури тривіальних або напівтривіальних назв потребує уточнення способу нумерації системи флавоноїду. Найчастіше така нумерація співпадає із загальноприйнятою для гетероциклічних сполук: цикли **A** та **C** флавону нумеруються як єдине хроманове ядро (у випадку похідних ізокумаринів – ізохроманове), атоми циклу **B** позначаються цифрою зі штрихом. На рис. 5 показано застосування такої нумерації при створенні напівтривіальних назв.

Зауважимо, що для халконів також існує подібний спосіб нумерації, але "класичний" порядок старшинства ароматичних циклів у халконах протилежний циклічним флавоноїдам. Це потрібно враховувати, оскільки попередниками в синтезі багатьох циклічних флавоноїдів є саме халкони. Наприклад, внаслідок циклізації 2',4'-дигідрокси-**4-метоксихалкона** отримують 7-гідрокси-**4'-метоксифлаванон** (рис. 6).

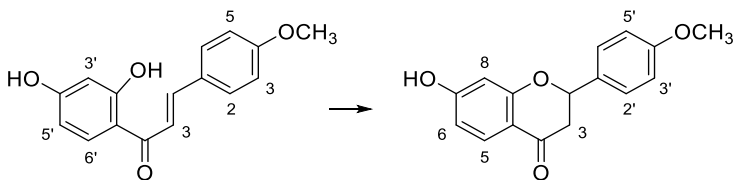


Рис. 6. Відмінності традиційної нумерації базової структури халкону та флавону

За час свого існування систематична номенклатура флавоноїдів теж зазнавала певних змін. Тому для зручності користування літературними першоджерелами, наведемо назви тих 5 видів флавоноїдів, яким присвячене це видання, за даними реферативного журналу *Chemical Abstracts*:

до 1971 року включно	з 1972 року
flavone	2-phenyl-4 <i>H</i> -1-benzopyran-4-one
isoflavone	3-phenyl-4 <i>H</i> -1-benzopyran-4-one
3-phenylcoumarin	3-phenyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-one
4-phenylcoumarin	4-phenyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-one
3-phenylisocoumarin*	3-phenyl-1 <i>H</i> -2-benzopyran-1-one

* У перших публікаціях (1880 рр.) 3-фенілізокумарини називали ізо-бензиліденфталідами

ФЛАВОНОЇДИ В ПРИРОДІ ТА ЇХНІЙ БІОСИНТЕЗ

Флавоноїди відіграють важливу роль в рослинному метаболізмі та широко розповсюджені в вищих рослинах. Велика кількість флавоноїдів – пігменти, які надають різнобарвність рослинним тканинам. Так, антоціани визначають червоне, синє або пурпурне забарвлення квітів; флавори, флаволи, аури, халкони – жовте чи помаранчеве. Вони беруть участь у фотосинтезі, регуляції процесів проростання насіння, в утворенні лігніну та суберину, в якості захисних агентів в патогенезі рослин. Окремі флавоноїди мають Р-вітамінну активність, зменшують вплив токсичних речовин, проявляють протимікробні властивості. Флаволи в поєднанні з аскорбіновою кислотою справляють протизапальний та протиалергічний вплив на капілярну систему. Їхні різноманітність пояснюється ще тим, що в рослинах більшість флавоноїдних сполук присутня у вигляді сполук з цукрами – глікозидів. Цукрові залишки можуть бути представлені моносахаридами – глюкозою, галактозою, ксилозою тощо, а також ди-, три- та тетрасахаридами. Також часто флавоноїди зустрічаються у вигляді агліконових та метильованих похідних.

Флавоноїди широко розповсюджені в рослинному світі, значно менше зустрічаються в водоростях, мікроорганізмах та комах. Тварини не здатні синтезувати сполуки флавоноїдної будови: флавори, присутні в крилах деяких метеликів, потрапляють у їхній організм з їжею. Вчені вважають, що сполуки флавоноїдної будови (поряд з іншими рослинними фенолами) є незамінними компонентами раціону людини – вони зустрічаються в овочах та фруктах, горіхах та бобових, в чаї та червоному вині, соках.

Найбагатші на флавоноїдні сполуки родини бобових, гречкових, айстрових, розових. Здебільшого, флавоноїди накопичуються в квітках, листі, менше – у стеблах, кореневищах, коренях. Вміст їх коливається від 0,1 % до 20 % (наприклад, в пуп'янках софори японської) і змінюється залежно від фази вегетації рослини. Максимальна кількість флавоноїдів відзначається під час цвітіння, а потім зменшується. На їхній вміст у рослинах впливають зовнішні фактори – кількість флавоноїдних сполук зростає зі збільшенням інтенсивності сонячного світла, висоти над рівнем моря. Глікозиди частіше зустрічаються в тканинах активного

росту (листі, пуп'янках, квітках), аглікони – у здерев'янілих тканинах (корі, корінні). Флавоноли доволі розповсюджені в природі. Так, рутин виявлений у понад 70 видах рослин, які належать до 34 родин. Кверцетин зустрічається в понад 400 видах рослин.

У природі відомо 22 антоціанідини, але широко розповсюджені лише 3 з них: пеларгонідин, дельфінідин, ціанідин. Антоціанідини впливають на колір квітів та листя. Забарвлення більшості плодів зумовлено лише трьома антоціанами та їх сумішами: ціанідин забарвлює яблука, вишні, малину, червону смородину; дельфінідин – гранат, баклажани; пеларгонідин – суницю, плоди пасифлори; ціанідин з дельфінідином – чорну смородину, апельсини. Халкони й аурони легко виявити в пелюстках квіток – під дією парів аміаку їх колір змінюється з жовтого на червоний; їх розповсюдження обмежено 9 родинами.

Ключовою стадією в біосинтезі більшості флавоноїдів є конденсація однієї молекули *n*-кумароїл-СоА (похідна шикимату, цикл **В**) з трьома молекулами малоніл-СоА (полікетидне походження, цикл **А**) з утворенням 2',4',6',4-тетрагідроксихалкону. Дана реакція відбувається за участю ферменту халкон-синтази [8]. В подальшому халкон ізомеризується під дією ферменту халкон-флаванон ізомерази з утворенням флаванону. Ці ключові біосинтетичні шляхи надалі розходяться на декілька бічних ланцюгів, кожен з яких приводить до іншого класу флавоноїдних сполук (рис. 7). В розгорнутій біосинтетичній схемі, поданій на рис. 7, використовуються наступні скороченні позначення ферментів, які каталізують важливі реакції: PAL – фенілаланін амоніаліаза; C4H – циннамат 4-гідроксилаза; 4CL – 4-кумароїл-коензим А лігаза; CHS – халкону синтаза; CHI – халкон-флаванон синтаза; F3H – флаванон 3 β -гідроксилаза; DFR – дигідрофлавонол-4-редуктаза; FLS – флавонол синтаза; IFS – ізофлавоноїд синтаза; AS – антоціанін синтаза; UF3GT – флавоноїд 3-О-глюкозил

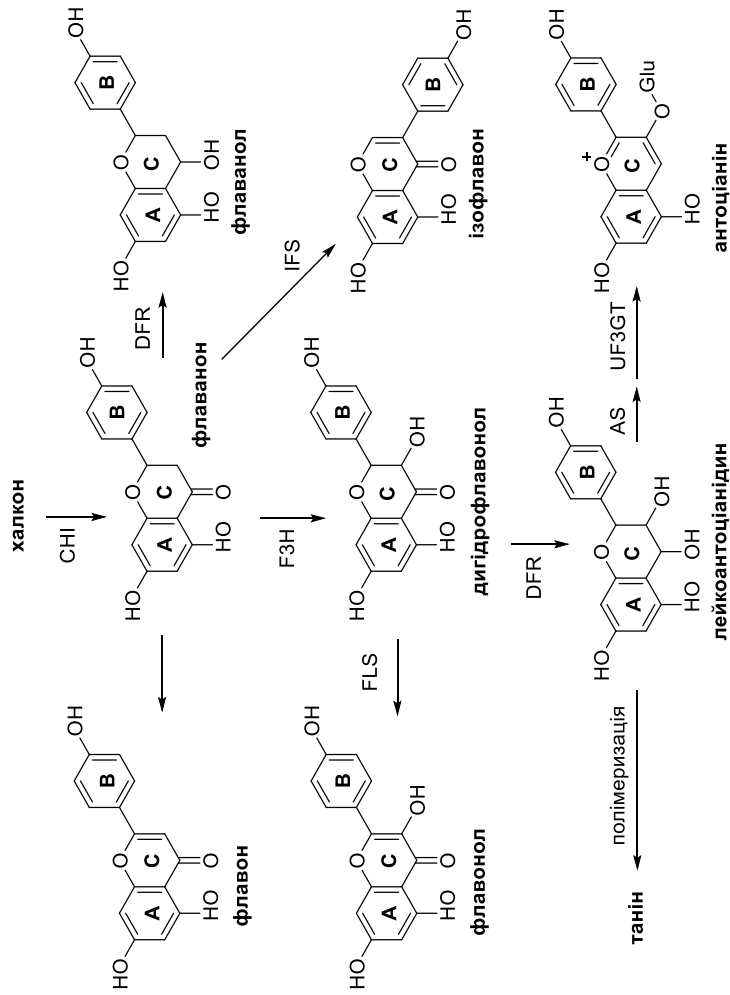


Рис. 7. Схема біосинтезу флавоноїдних сполук

Основний шлях біосинтеза флавоноїдів зберігається в рослинах, і в залежності від виду групи ферментів, таких як ізомераз, редуктази, гідроксилази, відбувається модифікація головного флавоноїдного скелету, яка приводить до різних класів флавоноїдних сполук – халконів та флаванонів – проміжних сполук в біосинтезі та кінцевих сполук, присутні в деяких частинах рослин. Антоціаніни, проантоціанідини, флавони та флавоноли – інші класи, відомі тільки як кінцеві продукти біосинтезу. Другим важливим класом є ізофлавоноїди, утворені за рахунок міграції арильного замісника в 2-му положенні в 3-є положення, яка відбувається за участі ферменту ізофлавоносинтази.

Ретрохалкони представляють незвичні флавоноїди та мають зворотні цикли А та В. Їхній біосинтез поки що чітко не визначений, однак ймовірно він буде походити від проміжної сполуки із С15 загального біосинтезу флавоноїдів шляхом відновлення дибензоїлметану або шляхом 2-гідроксилювання флаванону. Такі сполуки відносно малочисельні за розповсюдженістю та ізольовані від деяких видів родин *Leguminosae*, *Annonaceae* та *Basellaceae*.

Як вже зазначалося раніше, флавоноїди зустрічаються як у вигляді сполук, зв'язаних із цукрами у вигляді глікозидів, так і у вигляді агліконів. Часто в їх структурі наявні гідроксильні групи в положеннях 3, 5, 7, 3', 4' та 5', а деякі гідроксильні групи можуть бути метильованими, ацетильованими та сульфованими. Пренілювання найчастіше проходить безпосередньо біля атома карбону в ароматичних циклах, також є випадки проходження О-пренілювання. При утворенні глікозидів, глікозидний зв'язок часто знаходиться в 3-му чи 7-му положеннях; найчастіше вуглеводами є L-рамноза, D-глюкоза, глюкоза-рамноза, галактоза чи арабіноза. Така структурна різноманітність часто впливає на розчинність, стабільність та активність флавоноїдних сполук. В рослинах більшість флавоноїдів існує у вигляді глікозидів.

РОЗДІЛ 1. ФЛАВОНИ ТА ЇХНІ ГЕТЕРОАНАЛОГИ

Розповсюдженість у природі. Один із перших вилучених із природної сировини в індивідуальному стані представників сполук, які згодом стали називати флавонами, був лютеолін / luteolin (рис. 1.1) [9]. Ця речовина є основним пігментом резеди красильної – рослини, яку ще до нашої ери використовували для фарбування тканини у жовтий колір.

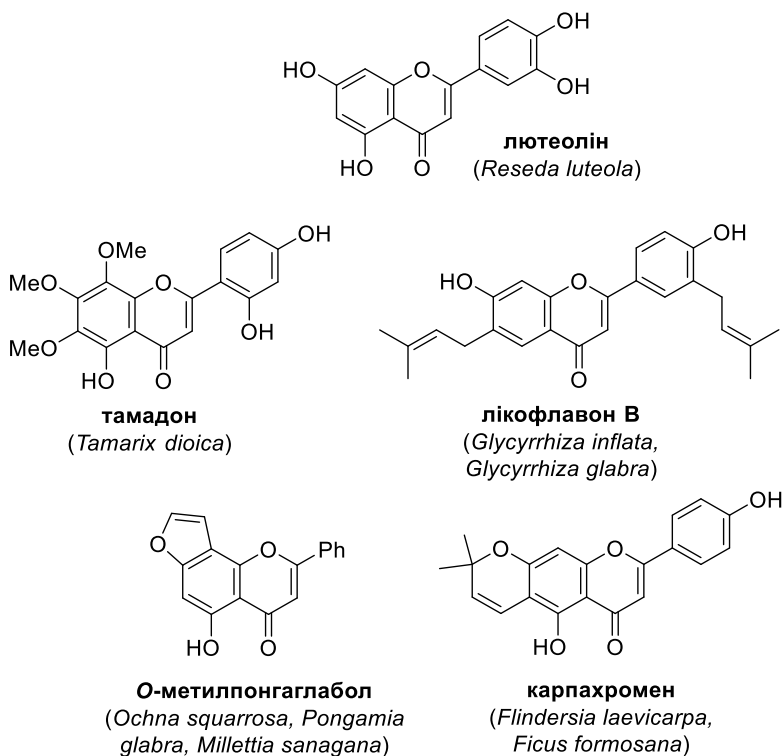


Рис. 1.1. Природні флавоони та джерела їх знаходження

І досі основним джерелом природних флавонів є рослини, хоча тепер відомо, що сполуки цього класу можуть міститися також у різних видах моху й у грибових мікроорганізмах. Серед флавонів досить багато "неспецифічних" сполук, тобто, пев-

на речовина може входити до складу декількох видів рослин, навіть малоспоріднених. Різноманітність флавонів забезпечується варіаціями замісників у базовій структурі [4]. Найбільш поширені функціональні групи – гідроксильні та метоксильні, відомо досить багато сполук із пренільними фрагментами, не рідкістю є флавоїни із анелюваними циклами пірану та фурану (рис. 1.1), зокрема, дипренілфлавоїн лікофлавоїн В / licoﬂavone В, О-метилпонгаглобол / O-methylpongaglabol, який виявляє антибактеріальні властивості, та піранофлавоїн із протираковою активністю карпахромен / carpatchromene.

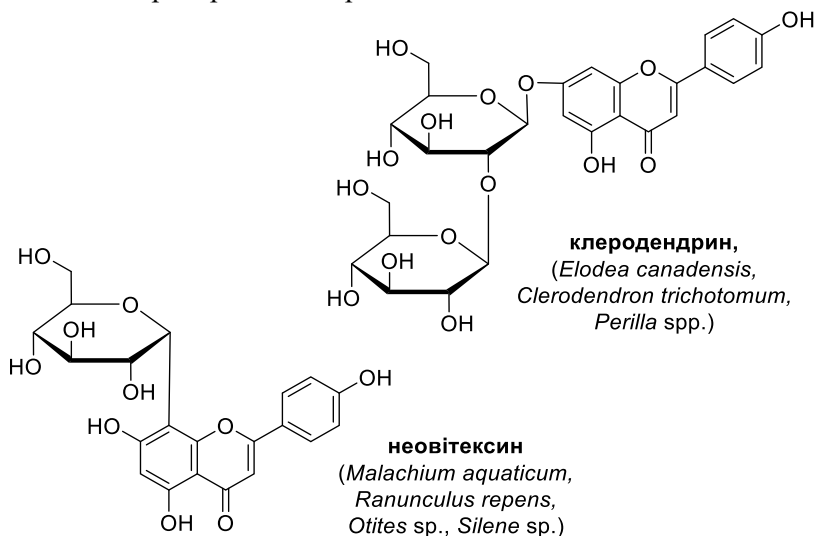


Рис. 1.2. Природні глікозиди флавоїнів – похідні апігеніну

Як і інші природні поліфеноли, флавоїни часто містяться у живих об'єктах у глікозильованій формі; багато із таких речовин стали відомими завдяки своїй біологічній активності. Так, 7-О-[β-D-глюкопіранозил-(1→2)-β-D-глюкопіранозид] апігеніну (рис. 1.2) або клеродендрин / clerodendrin, що є копігментом у блакитних квітах *Veronica persica* та виявляє антиалергічну активність [4]. Багаточисельною є також група С-глікозидів флавоїнів, таких, як, наприклад, неовітексин / neovitexin (рис 1.2). У живій природі система флавоїну може поєднуватися не лише із

залишками вуглеводів, але й з *N*-гетероциклами (алкалоїд капітавін / capitavine), або знаходиться в димерній формі (рис. 1.3).

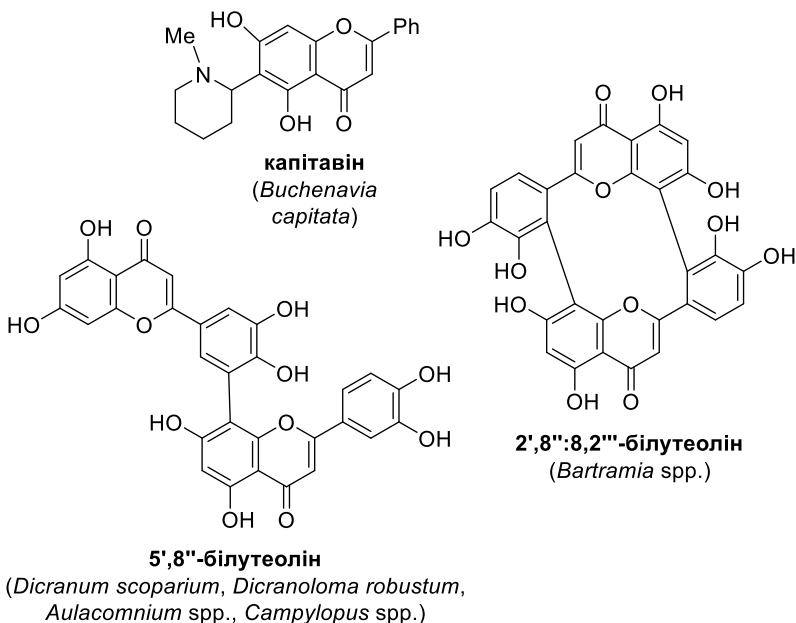
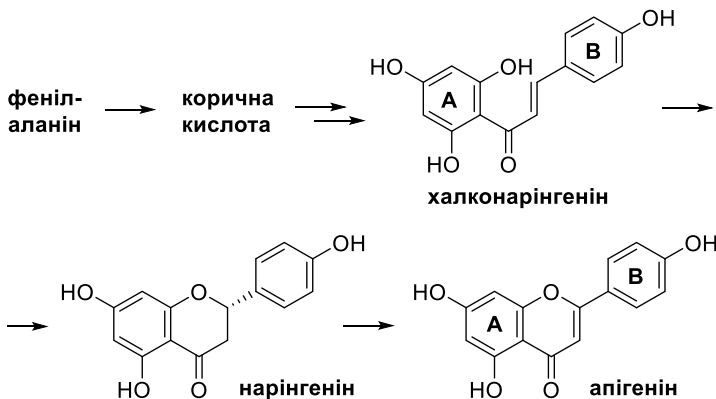


Рис. 1.3. Природний алкалоїд з ядром флавону та біфлавоїди

Біогенез. Різноманітні сполуки, які зараз відносяться до групи флавоноїдів, не лише мають загальні риси молекулярної будови; дослідження шляхів утворення у живих організмах цих речовин підтвердило, що взаємозв'язок флавоноїдів значно глибший і полягає в існуванні спільних біосинтетичних попередників та в можливості трансформації сполук одного класу флавоноїдів у інший [5, 10]. Вихідними сполуками у біосинтезі багатьох типів флавоноїдів є халкони (нагадаємо, що за сучасною класифікацією халкони теж відносяться до флавоноїдів). Халкони, в свою чергу, синтезуються на основі фенілаланіну через стадію коричної кислоти (цей фенільний залишок згодом стане циклом В флавону) шляхом приєднання кількох малонатних фрагментів, які формують цикл А (саме тому велика кількість флавоїнів має гідроксильні групи у положеннях 5 та 7). Циклізація халко-

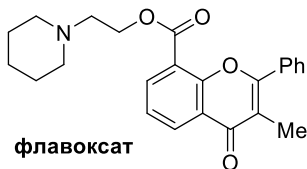
нів з гідроксильною групою в положенні 2' приводить до утворення флаванонів, які шляхом дегідрування трансформуються у флавори. Наприклад (схема 1.1), для такого розповсюдженого флавору як апігенін, ця схема виглядає наступним чином:

Схема 1.1



Практичне застосування. Флавори, поряд із іншими поліфенолами, відіграють надзвичайно важливу роль у функціонуванні живих організмів, у яких ці сполуки продукуються. Відомо, що біосинтез флавоноїдів, у т.ч. флаворів, активізується внаслідок враження рослин шкідниками, опромінення, отруєння важкими металами або температурного стресу [6]; а корисні властивості деяких харчових та лікарських рослин пов'язують саме з високим вмістом різноманітних флавоноїдів. Вже згаданий лутеолін, широко розповсюджений у природі флавор, природний барвник оранжевого кольору, володіє сильною протизапальною та антиканцерогенною активністю [11]. Відомо дуже багато видів рослин з високим вмістом апігеніну (рис. 1.2), тому даний флавор було досить детально досліджено і виявлено, що прояви його біологічної активності дуже різноманітні, а саме: цитотоксичність для кількох видів ракових клітин, антиоксидантна дія, активність проти вірусу гепатиту С [4]; також апігенін раніше використовувався для флуориметричного визначення деяких катіонів металів.

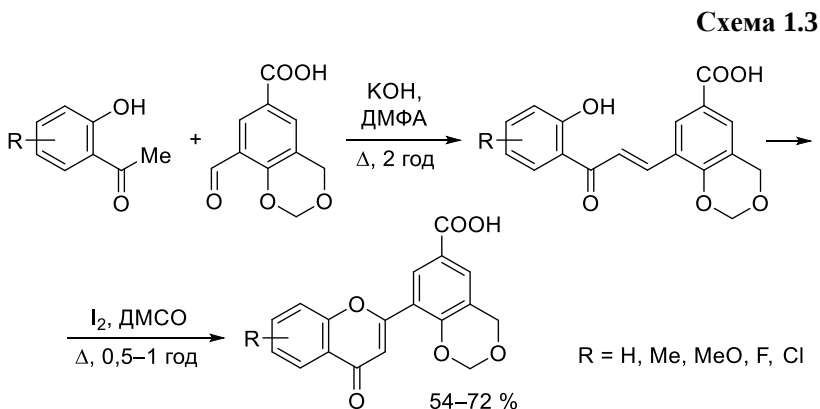
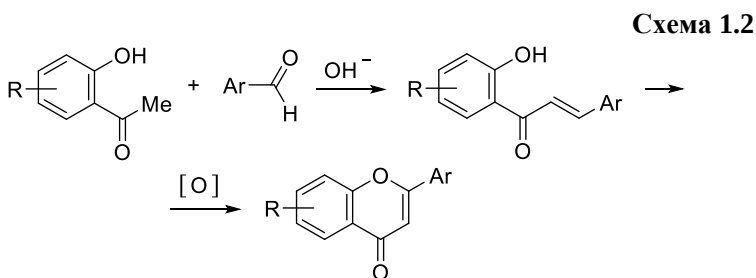
Із синтетичних флавонів, що знайшли застосування в медицині, можна згадати М-холіноблокатор флавоксат (рис. 1.3), що має міотропні та спазмолітичні властивості.



флавоксат

Рис. 1.3.

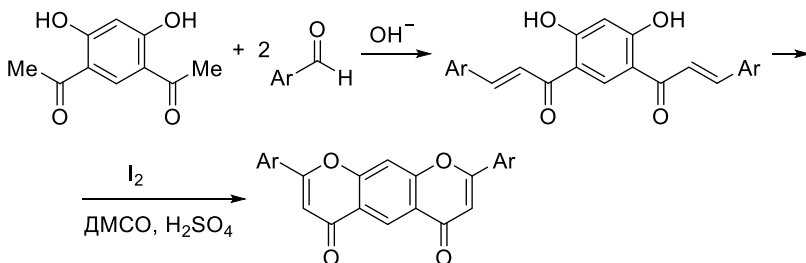
Основні методи синтезу флавонів. Найбільш популярний підхід до синтезу флавонів збігається з біосинтетичною схемою (схема 1.1) та базується на окиснювальній циклізації халконів з гідроксильною групою в положенні 2'. Необхідні для синтезу флавоноїдів халкони зазвичай отримують конденсацією Кляйзена – Шмідта 2-гідроксиацетофенонів з ароматичними альдегідами в лужному середовищі (схема 1.2).



Ця загальна схема має багато варіацій умов конденсації та циклізації халконів, допускає досить велике різноманіття замісників R та Ar. Наприклад, конденсація заміщених *o*-гідроксиацетофенонів та 8-форміл-1,3-бензодіоксанів у відповідні 2'-гідроксихалкони була із гарними виходами проведена в ДМФА з додаванням КОН. Наступне кип'ятіння халконів в ДМСО в присутності каталітичної кількості йоду впродовж 0,5–1 год завершувалось утворенням цільових флавонів (схема 1.3) [12–14].

Циклізація дихалконів в дифлаво́ни також відбувалась у каталітичній системі I₂ – ДМСО – H₂SO₄ [15]; на виходи продуктів можуть впливати як умови проведення реакції, так і кількість йоду (схема 1.4).

Схема 1.4



Цей метод застосовують також для отримання гетероаналогів флавонів. Так, на схемі 1.5 наведено приклад отримання 2-тіазолілфлавонів в умовах окиснювальної циклізації із застосуванням діоксиду селену [16].

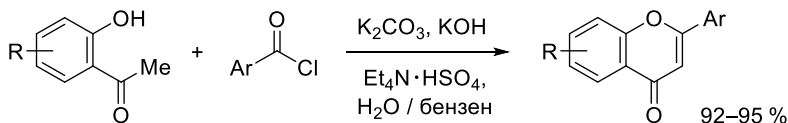
Схема 1.5



Синтез флавонів за Бейкером – Венкатараманом полягає у взаємодії 2-гідроксиацетофенону та ароїлхлориду. Проводити цю реакцію можна при нагріванні в бензені з 10 % водним роз-

чином поташу та гідроксиду калію у присутності каталізатора міжфазового переносу (схема 1.6) [17].

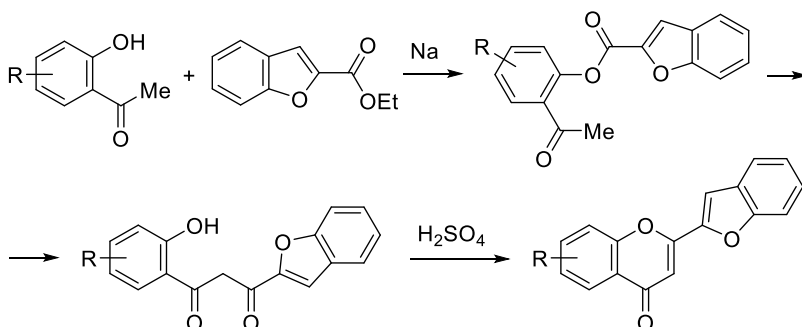
Схема 1.6



Ацилювання 2-гідроксиацетофенонів заміщеним хлористим бензоїлом було проведено в присутності LDA при 25 °C; на першій стадії утворюються кетони, які в оцтовій кислоті при додаванні каталітичних кількостей концентрованої сірчаної кислоти успішно циклізуються у відповідні флавори [18].

Також у цій реакції у якості конденсуючого агенту було використано металічний натрій. В його присутності продукт переестерифікації, що утворюється при реакції 2-гідроксиацетофенону з етиловим естером бензофуран-2-карбонової кислоти, внаслідок перегрупування за Бейкером – Венкатамараном перетворюється на 2-гідрокси- ω -бензофууроїлацетофенон (схема 1.7). Останній в кислому середовищі циклізується у флавор [19].

Схема 1.7

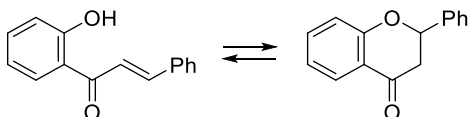


Флаванони. Флаванон хімічно відрізняється від флавона насиченістю зв'язку між атомами вуглецю 2 та 3, отже, спряження через подвійний зв'язок між карбонільною групою, що спряжена з циклом А, та 2-фенільною групою (цикл В) відсутнє. Флаванони містять один асиметричний атом вуглецю (C₂) і тому існують

у вигляді двох енантіомерів та одного рацемату. Серед корисних властивостей, якими володіють флаванони, можна згадати протинабрякову, протизапальну та естрогенну [20] активності.

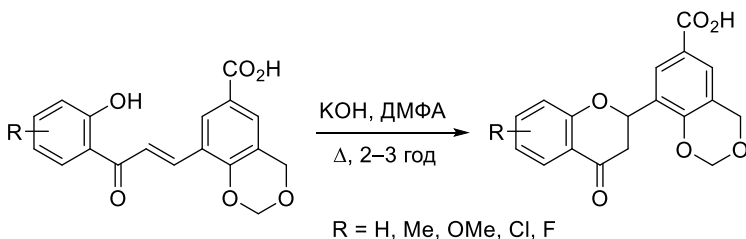
Основні методи синтезу флаванонів. У загальному випадку флаванони отримують ізомеризацією халконів у кислому або лужному середовищі (схема 1.8).

Схема 1.8



Так, халкони, синтез яких представлено вище на схемі 1.3, при тривалому кип'ятінні в лужному середовищі перетворювались у відповідні флаванони [12] (схема 1.9).

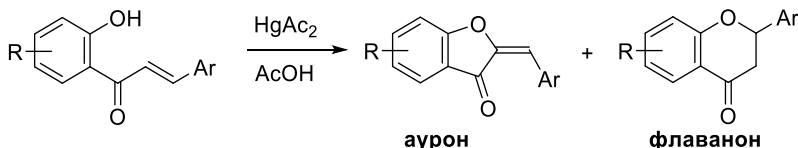
Схема 1.9



Також ізомеризація халконів у флаванони була здійснена з використанням іонообмінної смоли Амберліст А-21 [21] або ж сілікагелю у присутності концентрованої H_2SO_4 , піперидину [22].

При окислювальній циклізації 2'-гідроксихалконів в аурони (схема 1.10) із реакційної суміші, окрім цільових ауронів, також були виділені флаванони [23].

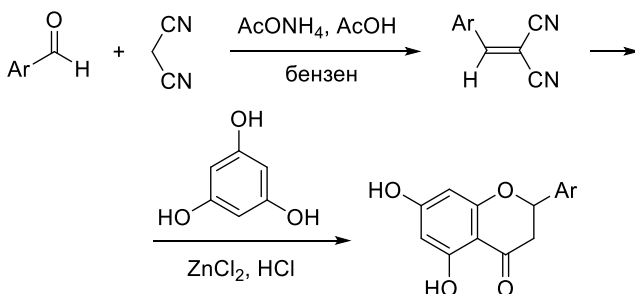
Схема 1.10



Утворення відповідних флаванонів з виходами 60–75 % спостерігалось при деметилюванні 2',4',6'-триметоксизаміщених халконів з піридинійбромідом [24].

Цікавий метод синтезу було розроблено для похідних 5,7-дигідроксифлаванону [25] (схема 1.11): на першій стадії отримують продукт конденсації ароматичного альдегіду та $\text{CH}_2(\text{CN})_2$, після чого цей проміжний продукт вступає із флороглюцином в реакцію Губена – Геша із подальшим гідролізом утвореного кетіміну, даючи цільові флаванони.

Схема 1.11



Вищенаведені методи синтезу можна використовувати в якості загальних способів отримання флаванонів.

Флавоноли та флаваноноли. Флавоноли – числена група флавоноїдів, які відрізняються від флавонів наявністю гідроксильної групи в 3-му положенні. В свою чергу, флаваноноли відрізняються від флаванонів також наявністю OH -групи при C_3 , отже, як і катехіни, містять два асиметричних атома вуглецю в молекулі (C_2 та C_3).

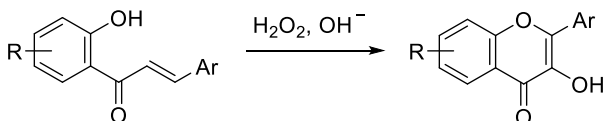
Флавоноли та флаваноноли володіють різноманітною фізіологічною та біологічною дією. Природні та синтетичні флавоноли та флаваноноли проявляють гепатопротекторну, антифалітогенну, синергістичну, антипероксидну активність. Серед них знайдені препарати із антифідантною [26], антиретровірусною та гемостатичною [27] дією. Похідні флаванолу використовуються при подагрі, ревматизмі, зміїних укусах [28]. Є багато патентних розробок, присвячених дослідженню біологічних

властивостей флавонолів. Так, у патенті USA 4925979 (1992) описано флавони, що можуть бути використані для лікування псоріазу, а у патенті JP 37224 (1992) – сполуки із гемостатичною активністю.

Основні методи синтезу флавонолів та флаванонолів. Найчастіше вживаними підходами до синтезу флавонолів є реакції Костанецького – Робінсона, Алана – Робінсона та Алгара – Фліна – Оямади, або ж їхні модифіковані варіанти [29].

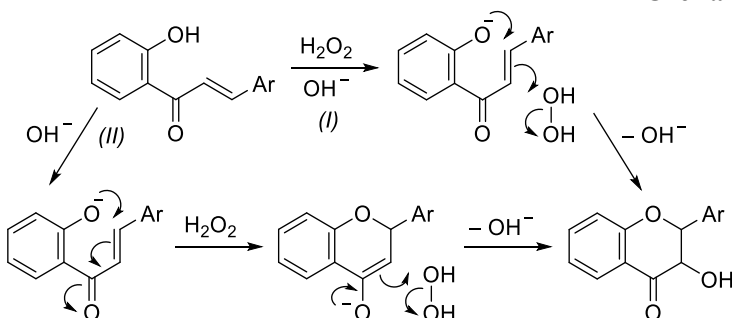
Так, синтез флавонолів за Алгаром – Фліном – Оямадою [30–35] є нічим іншим, як окиснювальною циклізацією халконів (схема 1.12).

Схема 1.12



Циклізація халконів у флаваноноли за реакцією Алгара – Фліна – Оямади відбувається в більш м'яких умовах. Цей процес може проходити за двома механізмами – (I) з утворенням феноляту та наступним окисненням перекисом водню або (II) через утворення еноляту з наступною взаємодією з перекисом водню, що наведено на схемі 1.13.

Схема 1.13



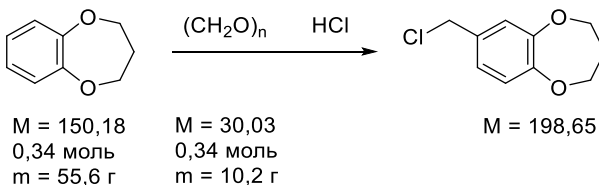
Спектральні властивості флавонів.

Розподіл електронної густини у системі флавону гарно демонструють характеристичні сигнали у спектрі ^1H ЯМР незаміщеного флавону: синглет 3-го протону, що завдяки спряженню із ендоециклічним атомом Оксигену знаходиться у досить сильному полі – близько 6.8 м.ч., та дублет 5-го протону, що через дезекрануючий вплив карбонільної групи знаходиться у найбільш слабкому полі – 8.2 м.ч. Як і відповідний протон у спектрі ^1H ЯМР, 3-й атом Карбону гетероциклічної системи у спектрі ^{13}C ЯМР знаходиться у порівняно сильному полі – 110 м.ч., а атом Карбону карбонільної групи має хімічний зсув, типовий для естерів – 180 м.ч. Максимум смуги поглинання в ІЧ спектрі $\text{C}=\text{O}$ групи становить, як правило, близько 1650 см^{-1} (це свідчить про значну ароматичність γ -піронової системи, особливо у порівнянні з α -піроном). УФ спектри (в метанолі) флавонів та флавонолів мають щонайменше два великі максимуми поглинання в області 240–400 нм, що зазвичай називають смугою І (300–380 нм) та смугою ІІ (240–280 нм). Вважається, що перша пов'язана з поглинанням системи циннамоїлу В-кільця, а друга – системи бензоїлу А-кільця [36].

Препаративні методики синтезу флавонів та їхніх гетероаналогів

1.1. 2-(3,4-Дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-7-іл)-7-метокси-4H-хромен-4-он

7-(Хлорометил)-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін [37]



Обладнання:

колба двогорла

круглодонна з/ш 500 мл

холодильник зворотний

(дефлегматор)

циліндр мірний (150 мл)

мішалка магнітна (нагрів)

воронка ділильна 500 мл

прилад для перегонки

при зниженому тиску

У двогорлу круглодонну колбі місткістю 500 мл, оснащену дефлегматором та термометром (рис. 1.4), вміщують **55,60 г** 3,4-дигідро-2*H*-бензо[*b*][1,4]діоксепіну, **10,20 г** параформу та **150 мл** концентрованої соляної кислоти. Отриману суміш інтенсивно перемішують, підтримуючи температуру 40–45 °С, протягом 5 год. Після закінчення реакції відділяють за допомогою ділильної воронки органічну фазу; водну фазу додатково екстрагують хлороформом (двічі по 50 мл).



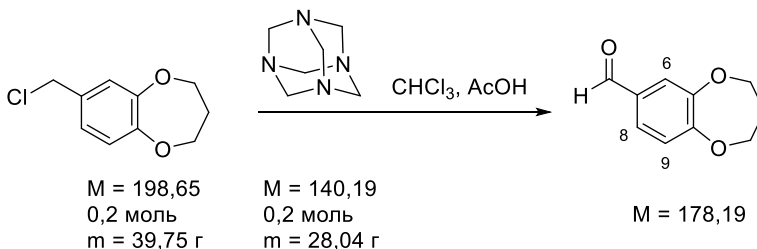
Рис. 1.4

Об'єднані органічні витяжки промивають **50 мл** води та **50 мл** насиченого розчину соди; розчинник випарюють за допомогою роторного випарювача. Залишок переганяють у вакуумі, збираючи фракцію, що при 16–17 мм. рт. ст. кипить при 119–121 °С.

Вихід 46,1 г (64 %).

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.ч.): 2,20 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4,25 (4H, м, 2 OCH_2), 4,51 (2H, с, CH_2Cl), 6,85 (2H, м, H-6,9), 6,95 (1H, уш. д, $J=8,0$ Гц, H-8).

*3,4-Дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]діоксепін-
7-карбальдегід [37]*



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 500 мл
холодильник зворотний кульковий
з водяним охолодженням
циліндри мірні (25, 50 та 150 мл)

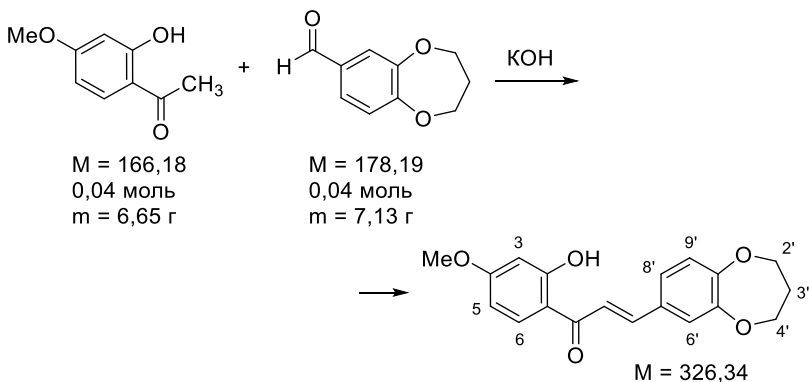
мішалка магнітна (нагрів)
воронка ділительна 500 мл
прилад для перегонки при
зниженому тиску

У круглодонній колбі місткістю 500 мл, оснащений зворотним кульковим холодильником з водяним охолодженням, готують розчин **22,50 г** уротропіну в **50 мл** хлороформу та нагрівають на водяній бані 30 хв. До отриманої жовтої кристалічної маси додають **39,75 г** 7-(хлорометил)-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*]-[1,4]діоксепіну та **120 мл** 50 % водного розчину оцтової кислоти. Отриману суміш кип'ятять при активному перемішуванні 3 год. Після закінчення реакції відділяють за допомогою ділительної воронки органічну фракцію, що містить цільовий альдегід, промивають **50 мл** води та **50 мл** насиченого розчину соди; розчинники випарюють за допомогою роторного випарювача. Залишок переганяють у вакуумі, збираючи фракцію, що при 25 мм. рт. ст. кипить при 127–129 °С.

Вихід 12 г (63 %). Т. кип. 221 °С.

Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.ч.): 2,18–2,26 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4,20–4,25 (2H, м, OCH_2), 4,28–4,32 (2H, м, OCH_2), 7,04 (1H, д, $J=8,0$ Гц, H-9), 7,41 (1H, с, H-6), 7,46 (1H, д, $J=8,0$ Гц, H-8), 9,80 (1H, с, CHO).

**3-(3,4-Дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-7-іл)-
1-(2-гідрокси-4-метоксифеніл)проп-2-ен-1-он [37]**



Обладнання:

колба конічна з/ш 100 мл
пробка тефлонова
циліндр мірний (від 20 мл)
плитка електрична

стакани (25 та 200 мл)
платівка і камера для ТШХ
колба Бунзена
фільтр Шотта

У конічний колбі місткістю 100 мл розчиняють при нагріванні **6,65 г** 2-гідрокси-4-метоксиацетофенону в **20 мл** етилового спирту, додають до гарячого розчину **7,13 г** 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-7-карбальдегіду та **9,5 мл** 50 % водного розчину гідроксиду калію (свіжеприготованого). Реакційну суміш витримують за кімнатної температури 1–2 доби, після чого суспендують у 100 мл води та додають оцтову кислоту до досягнення нейтральної реакції. Осад цільового продукту відфільтровують, ретельно промивають на фільтрі водою та перекристалізують із етилового спирту. У разі виявлення в отриманому таким чином зразку присутності побічного продукту – флаванолу – перекристалізацію слід провести повторно.

Вихід 10,05 г (77 %). Т. топл. 118–120 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 2,17 (2H, кв, $J=6,0$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,86 (3H, с, CH_3O -7), 4,21 (4H, уш. т, $J=6,0$ Гц, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6,80 (1H, д, $J=2,5$ Гц, H-3), 6,96 (1H, дд, $J=8,0$, $J=2,5$ Гц, H-5), 7,03 (1H, д, $J=8,0$ Гц, H-9'), 7,50 (1H, дд, $J=8,0$ Гц,

$J=2,0$ Гц, H-8'), 7,64 (1H, д, $J=2,0$ Гц, H-6'), 7,74 (1H, д, $J = 15,5$ Гц, $\text{COCH}=\text{CH}$), 7,93 (1H, д, $J = 15,5$ Гц, $\text{COCH}=\text{CH}$), 8,33 (1H, д, $J=8,0$ Гц, H-6), 13,50 (1H, уш. с, OH-2).

*2-(3,4-Дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]діоксепін-7-іл)-7-метокси-4H-хромен-4-он [38]*

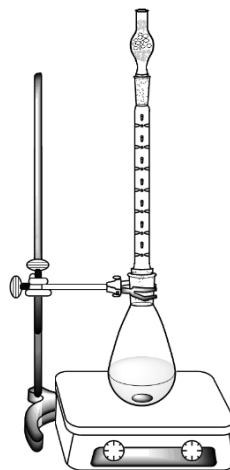
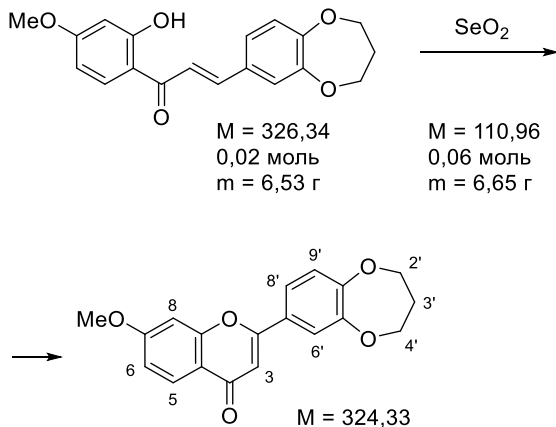


Рис. 1.5

Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
 дефлегматор
 трубка хлоркальцієва
 циліндр мірний (від 15 мл)

мішалка магнітна (нагрів)
 платівка і камера для ТШХ
 колба Бунзена
 фільтр Шотта
 роторний випарювач

У круглодонній колбі місткістю 100 мл, оснащений дефлегматором та хлоркальцієвою трубкою (рис. 1.5), готують розчин **6,53 г** 2-(3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]діоксепін-7-іл)-1-(2-гідрокси-4-метоксифеніл)проп-2-ен-1-ону в **15 мл** амілового спирту (примітка 1). До отриманого розчину додають **6,65 г** діоксиду Селену, попередньо розтертого до борошноподібного стану (примітка 2). Отриману суміш кип'ятять при перемішуванні 20–40 год, контролюючи повноту конверсії вихідного халкону за

допомогою ТШХ. Після закінчення реакції відфільтровують металічний селен; аміловий спирт випарюють за допомогою роторного випарювача, а залишок перекристалізують із водного етилового спирту.

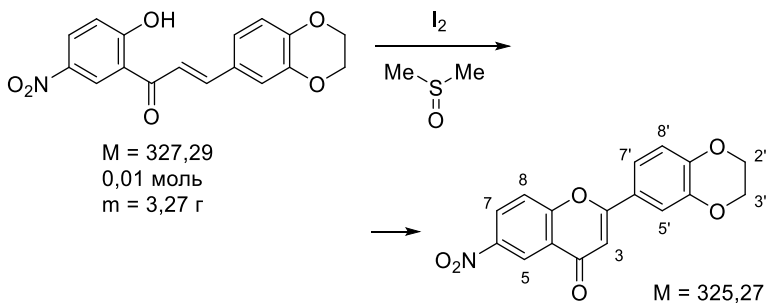
Вихід 2,40 г (37 %). Т. топл. 162–163 °С.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.ч.): 2,26 (2H, кв, $J=5,8$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,92 (3H, с, CH_3O -7), 4,32 (4H, т, $J=5,8$ Гц, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6,66 (1H, с, Н-3), 6,93 (1H, д, $J=2,9$ Гц, Н-8), 6,98 (1H, дд, $J=8,6$, $J=2,9$ Гц, Н-6), 7,09 (1H, д, $J=8,5$ Гц, Н-9'), 7,48 (1H, дд, $J=8,5$ Гц, $J=2,0$ Гц, Н-8'), 7,53 (1H, д, $J=2,0$ Гц, Н-6'), 8,12 (1H, д, $J=8,6$ Гц, Н-5).

Примітка 1. Рекомендується перегнати аміловий спирт безпосередньо перед синтезом.

Примітка 2. Діоксид Селену – токсична речовина з надзвичайно сильним неприємним запахом; усі операції з даним реагентом слід проводити у витяжній шафі з використанням захисних засобів.

1.2. 2-(2,3-Дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-6-нітро-4H-хромен-4-он [39]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
 дефлегматор
 трубка хлоркальцієва
 циліндр мірний (від 15 мл)
 мішалка магнітна (нагрів)

платівка і камера для ТШХ
 колба Бунзена
 фільтр Шотта
 роторний випарювач

У круглодонній колбі місткістю 100 мл, оснащений дефлегматором та хлоркальцієвою трубкою (рис. 1.5), готують розчин **6.53 г** 3-(2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-1-(2-гідрокси-5-нітрофеніл)проп-2-ен-1-ону (примітка 1) в **30 мл** ДМСО і додають до отриманого розчину каталітичну кількість (кристалик) йоду. Отриману суміш кип'яють при перемішуванні 10–30 хв, контролюючи повноту конверсії вихідного халкону за допомогою ТШХ. Після закінчення реакції суміш удвічі розбавляють водою; утворюється осад, який відфільтровують, промивають на фільтрі спочатку водою, потім – 20% водним розчином Na₂S₂O₃ (примітка 2), і знову промивають кілька раз дистильованою водою. Осад висушують та перекристалізують із ДМФА.

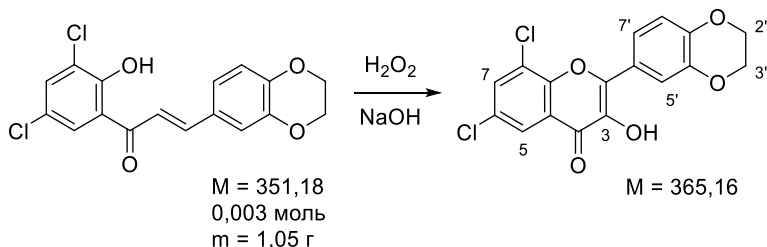
Вихід 2,70 г (83 %). Т. топл. 278–279 °С.

Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.): 4,32 (4H, с, 2CH₂), 6,94 (1H, с, Н-3), 6,99 (1H, д, *J*=8,0 Гц, Н-8'), 7,57 (2H, м, Н-5',7'), 7,95 (1H, д, *J*=9,0 Гц, Н-8), 8,51 (1H, дд, *J*=9,0 Гц, *J*=2,4 Гц, Н-7), 8,69 (1H, д, *J*=2,4 Гц, Н-5).

Примітка 1. 3-(2,3-Дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-1-(2-гідрокси-5-нітрофеніл)проп-2-ен-1-он синтезують за методикою, аналогічною наведеній на стор. 36, із еквівалентних кількостей відповідних реагентів.

Примітка 2. Застосування тіосульфату Натрію допомагає позбутися залишків йоду.

1.3. 3-Гідрокси-6,8-дихлор-2-(2,3-дигідробензо[*b*]-[1,4]діоксин-6-іл)-4H-хромен-4-он [40]



Обладнання:

колба конічна з/ш 100 мл
пробка тефлонова
циліндр мірний (від 20 мл)
піпетки (5,0 мл та від 1,0 мл)

мішалка магнітна
стакан 200 мл
колба Бунзена
фільтр Шотта

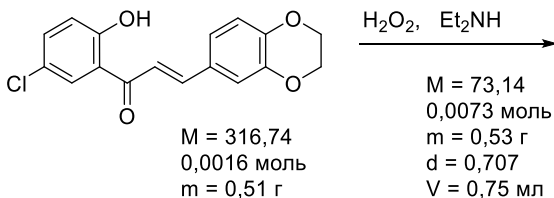
У конічній колбі місткістю 100 мл готують розчин **1.05 г** 1-(3,5-дихлоро-2-гідроксифеніл)-3-(2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-проп-2-ен-1-ону (примітка) в **20 мл** метанолу. В отриманий розчин додають при перемішуванні **5 мл** 4 N водного розчину NaOH та **1.3 мл** 30 % водного розчину H₂O₂, після чого утворену суміш залишають на 2 доби при кімнатній температурі. По завершенню реакції суміш виливають у стакан, що містить **100 мл** льодяної води, та додають до суспензії розбавлену соляну кислоту до нейтральної реакції. Утворюється осад, який відфільтровують, промивають водою, висушують та перекристалізують із етилацетату.

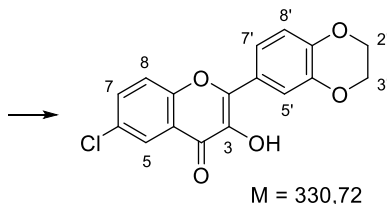
Вихід 0.69 г (63 %). Т. топл. 254–256 °С.

Спектр ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, δ, м.ч.): 4,32 (4H, с, 2CH₂), 7,06 (1H, д, *J*=8,0 Гц, Н-8'), 7,76 (1H, д, *J*=2,0 Гц, Н-5'), 7,76 (1H, дд, *J*=8,0 Гц, *J*=2,0 Гц, Н-7'), 7,97 (1H, д, *J*=2,0 Гц, Н-7), 8,14 (1H, д, *J*=2,0 Гц, Н-5), 9,96 (1H, с, ОН-3).

Примітка. 1-(3,5-Дихлоро-2-гідроксифеніл)-3-(2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-проп-2-ен-1-он синтезують за методикою, аналогічною наведеним на стор. 36, із еквівалентних кількостей відповідних реагентів.

1.4. 3-Гідрокси-2-(2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-6-хлоро-4Н-хромен-4-он [40]





Обладнання:

колба конічна з/ш 50 мл
пробка тефлонова
циліндр мірний (10 мл)
піпетка (5.0 мл)
піпетка (від 1.0 мл), 2 шт

льодяна баня
мішалка магнітна
стакан 200 мл
колба Бунзена
фільтр Шотта

У конічній колбі місткістю 50 мл готують розчин **0.51 г** 1-(2-гідрокси-5-хлорофеніл)-3-(2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-проп-2-ен-1-ону (примітка) та **0.75 мл** діетиламіну в **10 мл** діоксану. Отриманий розчин вміщують у льодяну баню та додають при перемішуванні **5 мл** 30% водного розчину H_2O_2 , після чого утворену суміш залишають на 2 доби при кімнатній температурі. По завершенню реакції суміш виливають у стакан, що містить **50 мл** води з льодом. Утворюється осад, який відфільтровують, промивають водою, висушують та перекристалізують із льодяної оцтової кислоти.

Вихід 0,39 г (74 %). Т. топл. 249–251 °С.

Спектр 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 4,25 (4H, с, $2CH_2$), 6,92 (1H, д, $J=8,0$ Гц, H-8'), 7,64 (1H, дд, $J=8,0$ Гц, $J=2,0$, H-7'), 7,75 (1H, д, $J=8,0$ Гц, H-8), 7,97 (1H, дд, $J=8,0$ Гц, $J=2,0$ Гц, H-7), 8,04 (1H, д, $J=2,0$ Гц, H-5'), 8,17 (1H, д, $J=2,0$ Гц, H-5), 9,71 (1H, с, OH-3).

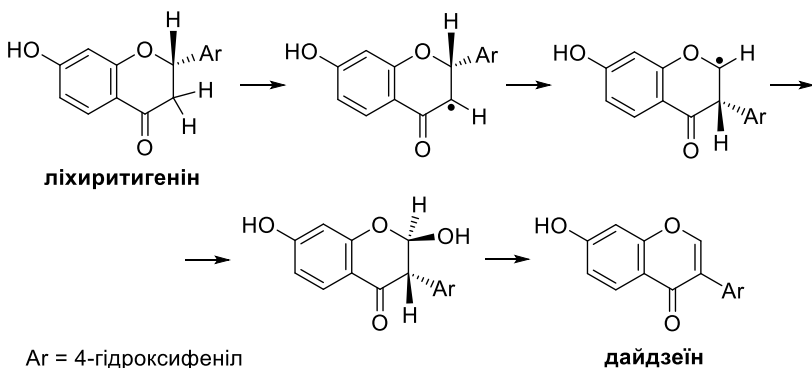
Примітка. 1-(2-Гідрокси-5-хлорофеніл)-3-(2,3-дигідробензо[*b*][1,4]-діоксин-6-іл)-проп-2-ен-1-он синтезують за методикою, аналогічною наведений на стор. 36, із еквівалентних кількостей відповідних реагентів.

РОЗДІЛ 2. ІЗОФЛАВОНИ ТА ЇХНІ ГЕТЕРОАНАЛОГИ

Ізофлавіони ізомерні флаванонам та біосинтетично походять від того ж самого прекурсору – дифенілпропану $C_6-C_3-C_6$.

Біогенез. Основним джерелом природних ізофлавіонів є інший клас флавоноїдів, а саме флаванони [5, 10] (нагадаємо, що флаванони є продуктами циклізації халконів), ключову роль у цьому перетворенні відіграє фермент ізофлавіонсинтетаза. Міграції фенільного замісника з положення 2 в положення 3 хроманового циклу передують радикальне окиснення метиленової ланки флаванону. На схемі 2.1 у загальних рисах зображено перетворення флаванону ліхиритигеніну / liquiritigenin у ізофлавіон дайдзеїн / daidzein.

Схема 2.1



Біологічна активність. Ізофлавіони, а також їхні гетероциклічні аналоги, привертають увагу вчених різних напрямків як фізіологічно активні сполуки із різностороннім спектром дії. Серед них знайдені сполуки, що мають знеболювальні (патент BE633436, 1963), протиракові, імунодепресантні (патенти Pat. Jar. 62-20/882, 1988 і US 4841077, 1990) та противірусні (Pat. Jar. 267218, 1990 і US 5034531, 1992) властивості. 3-(3-Піридил)хромони впливають на діяльність надниркових залоз, викликають зменшення секреції гідрокортизону, регулюють функ-

ції гіпофізу та можуть застосовуватися як снодійне (BE633436, 1963). Для вивчення антиалергенної активності та дії на центральну нервову систему були отримані хромони з *N*-піридил-оксидною групою в 3-му положенні [41]. 3-Тетразолілхромони мають сильну протиалергенну дію [42], що також засвідчено патентами Pat. Ger 2840930, 1980; US 4151180, 1979; FR2436785, 1980; JPS53116376, 1978], можуть застосовуватись при лікуванні астми та сінної лихоманки (патент US 4116971, 1978). У патенті Pat. Jar. 1-226824, 1990 запропоновані препарати, що містять у якості активних інгредієнтів ізофлавоноїди – такі, як геністеїн та інші – для прискорення розкладу сечовини, що накопичується у нирках при інтоксикації алкоголем або при захворюваннях. Деякі синтетичні ізофлавоноїди володіють антигіпоксичною, антигіпертензивною, протисудомною, спазмолітичною, бронхолітичною, діуретичною, антиаритмічною дією, є релаксантами гладеньких м'язів та стимулюють діяльність центральної нервової системи. Сполуки, отримані на основі 7-гідроксиізофлавоної, застосовуються для поліпшення серцевої діяльності [43]. Природні ізофлавоноїди геністеїн, біоханін А та 5,4'-діокси-6,7-метилendioксиізофлавоноїд володіють високою антифунгіцидною активністю [44, 45], а також є інгібіторами росту рослин. В патенті US 4841076, 1990 представлені ізофлавоноїди, що володіють діуретичною та гіпотензивною активністю. Серед ізофлавоноїдів знайдені препарати для лікування серцевих захворювань (патенти 1992 року US 4499376, US 4999343, US 4999343, US 4985431), з протипухлинною та імуностимулюючою (US 4960908), протизапальною, знеболювальною та антиалергенною дією (US 4954518).

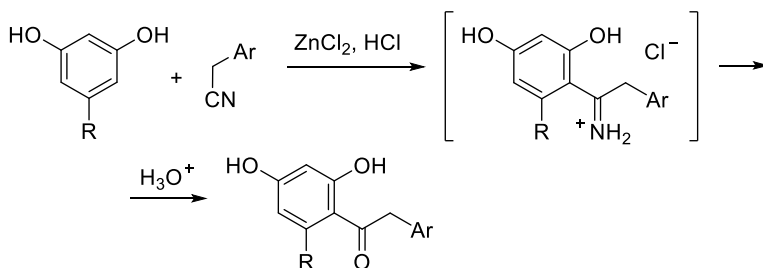
Методи синтезу ізофлавоноїдів.

Циклізація 2-гідроксидезоксибензоїнів дією похідних мурашиної кислоти. Найбільш розповсюджений підхід до синтезу ізофлавоноїдів полягає в *C*-формілюванні метиленової групи 2-гідроксидезоксибензоїнів (α -арил-2-гідроксиацетофеноїнів) з наступною циклізацією в хромонову систему. А для синтезу гетероциклічних аналогів ізофлавоноїдів застосовували заміщені α -гетарил-2-гідроксиацетофеноїни.

Вихідні 2-гідроксидезоксибензоїни отримують головним чином прямим ацилюванням фенолів за Фріделем – Крафтсом та / або конденсацією фенілацетонітрилів за реакцією Губена – Геша. Так, 2-гідроксидезоксибензоїни були синтезовані при ацилюванні фенолів хлороангідридами арилоцтових кислот у розчині нітробензену в присутності безводного AlCl_3 . Також відомі модифіковані варіанти реакції Фріделя – Крафтса, в яких ацилювання фенолів проводили, застосовуючи арилоцтові кислоти в середовищі ПФК. Також 2-гідроксидезоксибензоїни отримували із відповідних *o*-гідроксиацетилбензенів за допомогою перегруповання Фріса.

На схемі 2.2 наведено загальний приклад реакції Губена – Геша за участю (гет)арилацетонітрилів та фенолів в присутності безводного хлористого цинку у тоці сухого хлороводню [46].

Схема 2.2

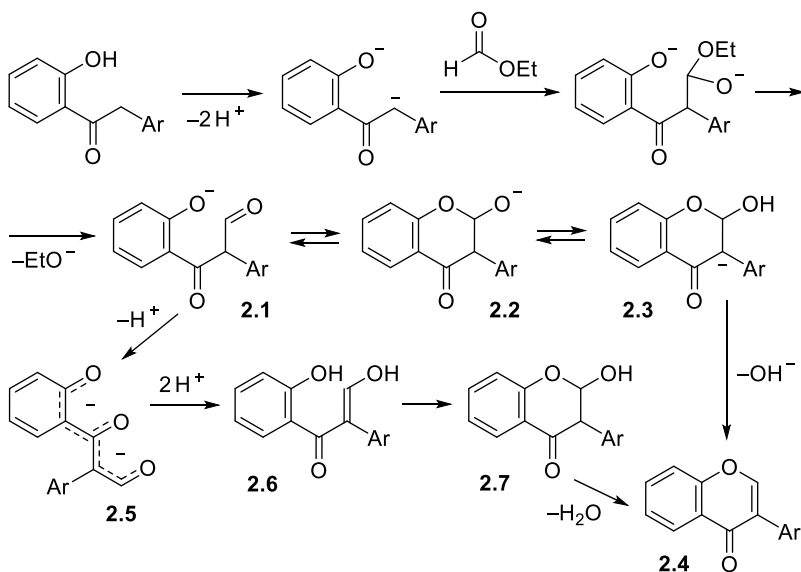


Перетворення 2-гідроксидезоксибензоїнів у ізофлаволи відбувається в результаті їх формілювання за метиленовою групою тим чи іншим методом із наступною циклізацією. На цьому принципі базуються численні методи отримання природних та синтетичних ізофлаволи із використанням різноманітних формілюючих та ацилюючих реагентів. Окрім власне ізофлаволи такий підхід дозволив отримати гетероциклічні аналоги ізофлаволи з фурановим, бензофурановим, бензодіоксановим, бензодіоксоловим, бензодіоксепановим, тіазольним, піразольним, імідазольним, ізоксазольним, триазольним, тіадіазольним, бензімідазольним, бензотіазольним, піридиновим, хіноліновим циклами [47–53].

На схемі 2.3 наведено процес синтезу ізофлавонів, що базується на взаємодії 2-гідроксидезоксибензоїнів та метилового естеру мурашиної кислоти в умовах конденсації Кляйзена. Виявлено, що заміна металічного натрію на *трет*-бутилат натрію супроводжувалась збільшенням виходів ключових ізофлавонів.

Перетворення проміжних β -кетальдегідів **2.1** в ізофлавони може відбуватись, вочевидь, безпосередньо в умовах лужного каталізу за шляхом **2.1** $\rightarrow$ **2.2** $\rightarrow$ **2.3** $\rightarrow$ **2.4** за рахунок елімінування 2-гідроксигрупи з інтермедіату **2.3**, або зупинятися на стадії резонансно стабілізованого діаніону **2.5**, який циклізується в ізофлавони шляхом **2.5** $\rightarrow$ **2.6** $\rightarrow$ **2.7** $\rightarrow$ **2.4** при підкисненні реакційної суміші (схема 2.3).

Схема 2.3

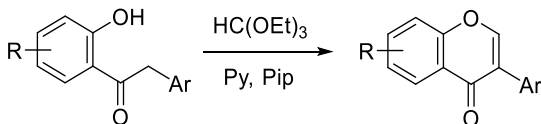


В роботі [54] показано, що незахищені α -гетарил-2,4-дигідроксиацетофенони вступають в реакцію із форміатами в присутності *трет*-бутилату натрію, та після обробки реакційної суміші розбавленим розчином хлороводневої кислоти утворюють відповідні 7-гідрокси-3-гетарилхромони. Розроблений метод синтезу виявився ефективним для створення таких природ-

них ізофлавонів, як ізофлавоно В, диптериксин, одоротин, дерубон та інші. Також цей метод успішно застосовували для синтезу гетероциклічних аналогів ізофлавонів [54–56].

Шпет першим запропонував спосіб отримання ізофлавонів, що полягає у взаємодії дезоксибензоїнів з етилформіатом у присутності металічного натрію [57]. Згодом, Венкатараман розширив запропонований метод для отримання деяких природних ізофлавонів, застосовуючи конденсацію α -арил-2-гідроксиацетофенонів з етилортоформіатами у піридині у присутності каталітичних кількостей піперидину (схема 2.4) [58].

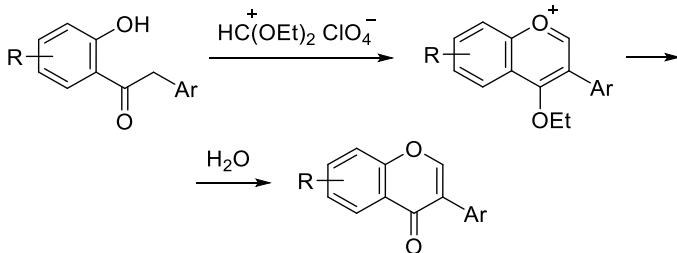
Схема 2.4



За цим методом синтезовано більшість природних та синтетичних ізофлавонів. Варто зазначити, що циклізація 2,3,4-тригідроксифеніл- та 2,4,5-тригідроксифенілкетонів завершується утворенням відповідних 7,8-дигідрокси- та 6,7-дигідроксиізофлавонів із гарними виходами. Але при застосуванні 2,4,6-тригідроксифенілкетонів циклізація в ізофлавоно не відбувається без попереднього захисту фенольних гідроксильних груп, які не беруть участь в реакції циклізації.

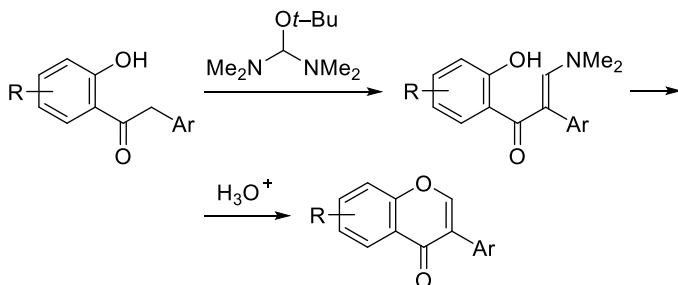
На схемі 2.5 наведено приклад гетероциклізації дезоксибензоїнів з ортоестерами при кислотному каталізі з утворенням солей 4-алкоксиізофлавілію, які при гідролізі кількісно перетворюються на ізофлавоно [59].

Схема 2.5



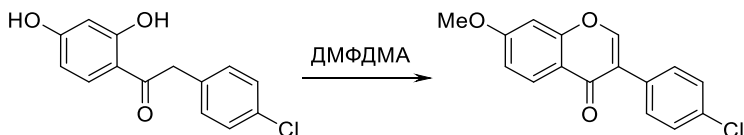
В роботі [60] запропоновано модифікацію ортоестерного методу, що базується на формілюванні диметилацеталем диметилформаміду (ДМФДМА) 2-гідроксидезоксибензоїнів. Різновидом цього методу є застосування біс(диметиламіно)-*трет*-бутилоксиметану замість ДМФДМА; за участю цього формілюючого засобу були синтезовані такі природні ізофлавоїни, як псевдобаптігенін, ізофлавоїн В, ямаїцин та інші (схема 2.6) [61].

Схема 2.6



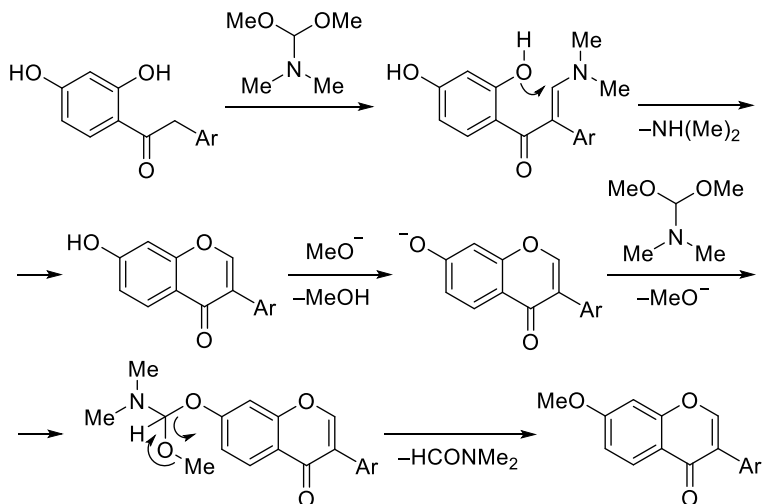
На схемі 2.7 наведено синтез 3-(4-хлорофеніл)-7-метокси-4*H*-хромен-4-ону при гетероциклізації 2-(4-хлорофеніл)-1-(2,4-дигідроксифеніл)етанону з 3 екв. ДМФДМА. Відмітимо, що одночасно з гетероциклізацією відбувалось метилювання гідроксильної групи з утворенням 7-метоксиізофлавоїну. Таким чином, ця методика може бути використана для одностадійного синтезу 7-метоксифлавоїнів [62].

Схема 2.7



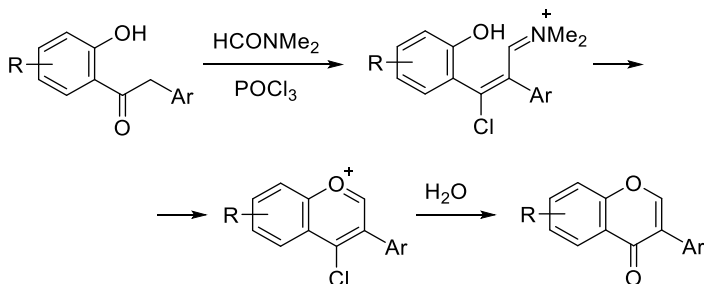
Ймовірно, утворення хромонового циклу відбувається, як і в загальному випадку, в результаті *C*-формілювання за метиленою ланкою з наступною циклізацією, а метилювання гідроксильної групи відбувається за рахунок сильної основи MeO^- , що утворюється *in situ* в процесі реакції (схема 2.8).

Схема 2.8



Інший спосіб отримання ізофлавонів ґрунтується на формілюванні 2-гідроксидезоксибензоїнів за допомогою реагента Вільсмейєра (схема 2.9) [63]. Ймовірно, проміжним продуктом цієї реакції є 4-хлорбензопірілієва сіль, гідроліз якої при обробці реакційної суміші водою приводить до ізофлавону.

Схема 2.9



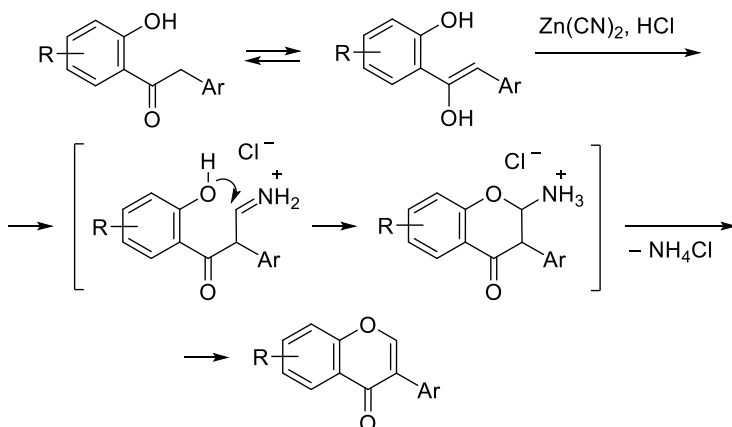
Відмітимо, що даний метод дозволив здійснити циклізацію дезоксибензоїнів, кільце А яких є флороглюциновим фрагментом. Хлорокис фосфору в даному випадку, необхідний не лише для формілювання, але й для захисту вільних гідроксильних

груп через утворення нестійких естерів, які розкладаються при обробці реакційної суміші водою.

Формілювання 2-гідроксидезоксибензоїнів, як спосіб синтезу ізофлавонів, можна проводити застосовуючи суміш диметилформамід – метансульфохлорид в присутності ефірата трифтористого бору. Примітно, що застосування даного підходу також дозволяє отримати ізофлавоїни з флороглюциновим розташуванням гідроксильних груп у кільці А без попереднього захисту гідроксильних груп. Окрім ізофлавонів, даний метод успішно застосовували для синтезу феноксихромонів [64].

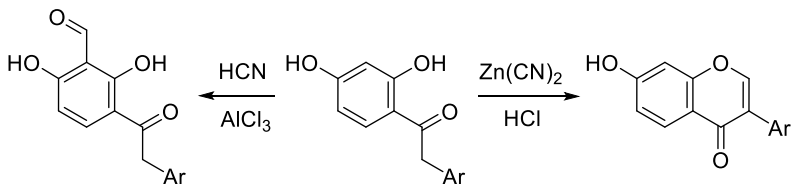
Ще одним формілюючим агентом для синтезу ізофлавонів із 2-гідроксидезоксибензоїнів є ціаністий цинк в середовищі хлорводню. Цей метод є модифікованою реакцією Гатермана та, ймовірно, відбувається через енольну форму кетону (схема 2.10).

Схема 2.10



Варто зазначити, що в даних умовах реакції дезоксибензоїни, які є похідними флороглюцину, зазнають формілювання не за метиленою ланкою, а в ароматичний цикл. Формілювання в ароматичний цикл також відбувається у випадку похідних резорцину при проведенні реакції в присутності хлористого алюмінію (схема 2.11).

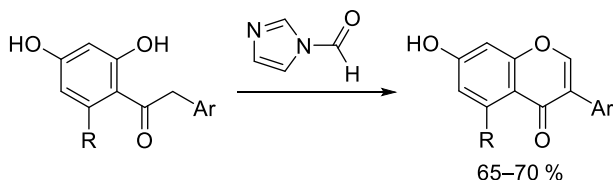
Схема 2.11



Синтез ізофлавонів із 2-гідроксидезоксибензоїнів за допомогою гетероциклічних формілюючих реагентів. Є декілька видів гетероциклічних похідних, які можуть застосовуватися для синтезу ізофлавонів у якості формілюючих засобів.

Так, взаємодія 2-гідроксидезоксибензоїну з *N*-форміл-імідазолом при послідовному витримуванні реакційної суміші впродовж 4 год при 20 °С, а після – 15 хв при 100 °С завершувалась утворенням ізофлавонів (схема 2.12) [65].

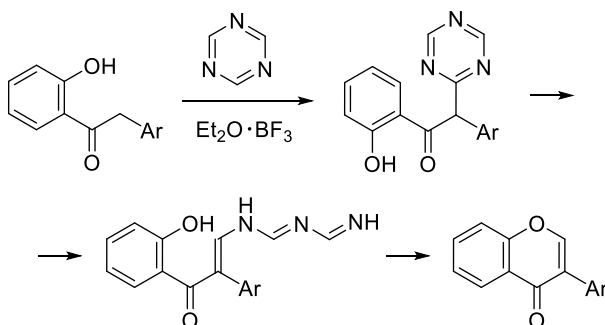
Схема 2.12



Зазначимо, що такий підхід не потребує захисту гідроксильних груп в кільцях А та В дезоксибензоїну, що дозволяє отримувати ізофлаволи з флороглюциновим розташуванням гідроксильних груп.

Взаємодія *сим*-триазину з 2-гідроксидезоксибензоїнами в присутності ефірату трифтористого бору супроводжується розкриттям триазинового циклу з утворенням енамінового фрагменту, наступна гетероциклізація якого завершується утворенням ізофлавонів (схема 2.13) [66].

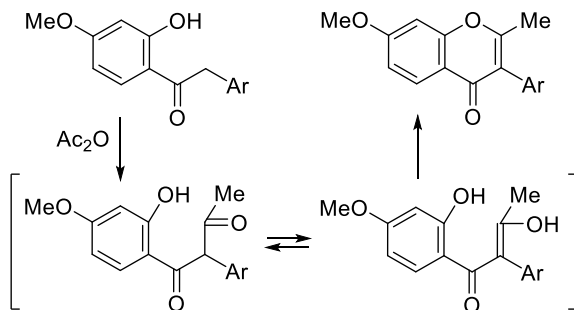
Схема 2.13



Синтез ізофлавонів із замісниками у положенні 2. Якщо ацилювання метиленової ланки 2-гідроксидезоксибензоїнів проводити за допомогою інших карбонових кислот, окрім мурашиної, при наступній циклізації можливо отримати ізофлавоон із відповідним замісником у положенні 2.

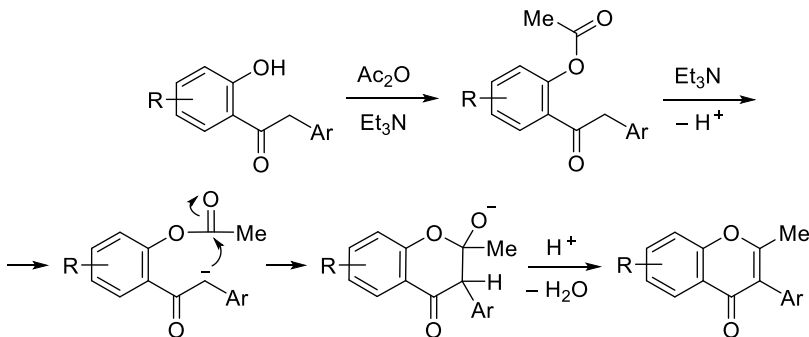
Ще в 1954 р. вперше було описано перегрупування Бейкера – Венкатарамана для синтезу ізофлавонів [67]. Це перетворення можливо провести як для 2-гідроксидезоксибензоїнів, так і для їхніх гетероаналогів. Так, ацилювання α -гетарил-2-гідрокси-ацетофенонів із залишками фурану, бензофурану, тіазолу та піразолу в умовах реакції Бейкера – Венкатарамана завершувалось утворенням 2-метил-3-гетарил-7-метоксихромонів (схема 2.14) [68]. При проведенні реакції в бензені або ксилені без надлишку ацилюючого реагента утворювалась суміш 2-метилхромону та вихідного кетону як у присутності основ, так і без них. Це обумовлено, ймовірно, тим, що за цих умов ацетилювання 2-гідрокси- α -гетарилацетофенону відбувається не за фенольною гідроксильною групою, а за активною метиленовою групою, після чого здійснюється замикання хромонового циклу.

Схема 2.14



Для синтезу 2-алкілізофлавінів та 2-стирилізофлавінів застосовували реакцію Костанецького – Робінсона, механізм якої представлено на схемі 2.15.

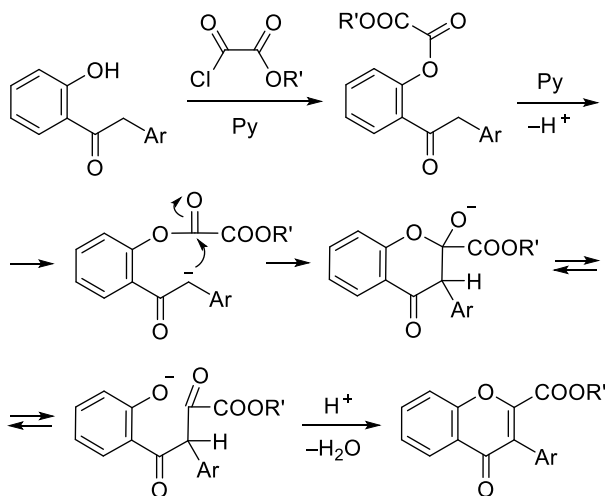
Схема 2.15



Початкова методика синтезу 2-заміщених ізофлавінів передбачала нагрівання 2-гідроксидезоксибензоїнів з надлишком ангідриду карбонової кислоти в присутності натрієвої солі цієї кислоти. В наступних дослідженнях продемонстровано, що замість натрієвих солей карбонових кислот в якості основ успішно можуть бути використані такі органічні основи як триетиламін, *N*-етилпіперидин тощо. До того ж, реакцію можна проводити із розрахунковою кількістю ангідриду та отримувати відповідні 2-алкілізофлавіни з виходами, близькими до кількісних.

Зауважимо, що взаємодія оцтового ангідриду з α -гетарил-2,4-дигідроксиацетофенонами відбувалась швидше та в більш м'яких умовах у порівнянні з аналогічними похідними дезоксибензоїну. Так, конденсація оцтового ангідриду з фурановими та бензофурановими похідними 2,4-дигідроксиацетофенону завершувалась за 20–30 хв при температурі 90–100 °С. В аналогічних умовах отримані 2-метил-3-гетарил-7-ацетоксихромони, застосовуючи в якості вихідних сполук α -(2-піридил)-, α -(2-тіазоліл)-, α -(2-хіноліл)- та α -(1-метилбензімідазол-2-іл)-2,4-дигідроксифенони.

Схема 2.16

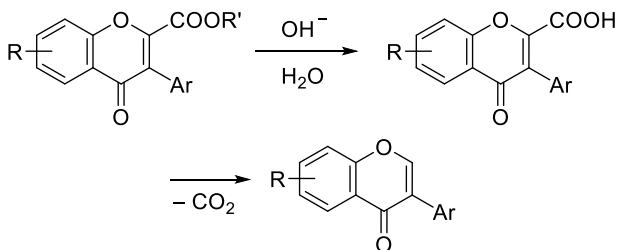


Ряд природних та синтетичних ізофлавонів з карбоксильною функцією у положенні 2 успішно був отриманий при взаємодії 2-гідроксидезоксибензоїнів із етоксалілхлоридом в піридині. На схемі 2.16 наведено приклад такої взаємодії та механізм утворення ізофлаво-2-карбонових кислот.

Варто зазначити, що одночасне утворення естерів фенолів в умовах реакції дозволяє використовувати полігідроксидезоксибензоїни, в тому числі і похідні флороглюцину без попереднього захисту гідроксильних груп, застосовуючи лише додаткову кількість етоксалілхлориду, потрібну для реакції із гідроксильними групами; етоксалільний захист легко видаляється при гідро-

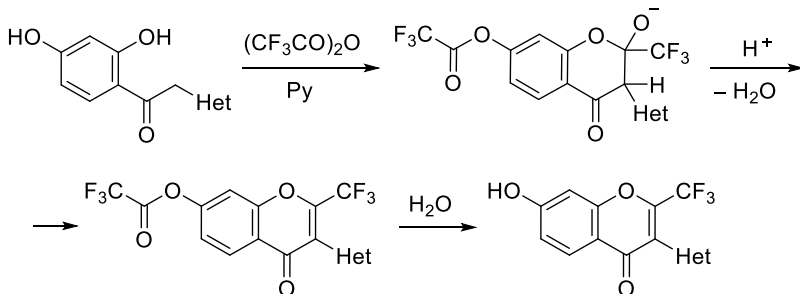
лізі реакційної суміші. Незаміщені у положенні 2 ізофлавіони отримували при гідролізі з наступним декарбоксилюванням 2-карбоксиізофлавіонів (схема 2.17).

Схема 2.17



Взаємодія α -гетарил-2,4-дигідроксиацетофенонів з етоксалилхлоридом в піридині відбувалась в м'яких умовах (при температурі 0°C) та супроводжувалась високим виходом відповідних 2-етоксикарбоніл-3-гетарилхромонів.

Схема 2.18



Застосування трифлуороцтового ангідриду для гетероциклізації 2-гідроксидезоксибензоїнів в піридиновому розчині дозволило успішно отримати 2-трифлуорометилізофлавіони. Особливо легко та з гарними виходами цей процес відбувається у випадку α -гетарил-2-гідроксиацетофенонів, гетероциклічний замісник в яких має електроноакцепторний характер: реакція проходить в середовищі піридину при 0°C (схема 2.18) [49].

Як і при застосуванні в гетероциклізації етоксалилхлориду, під час циклізації за участю трифлуороцтового ангідриду гідро-

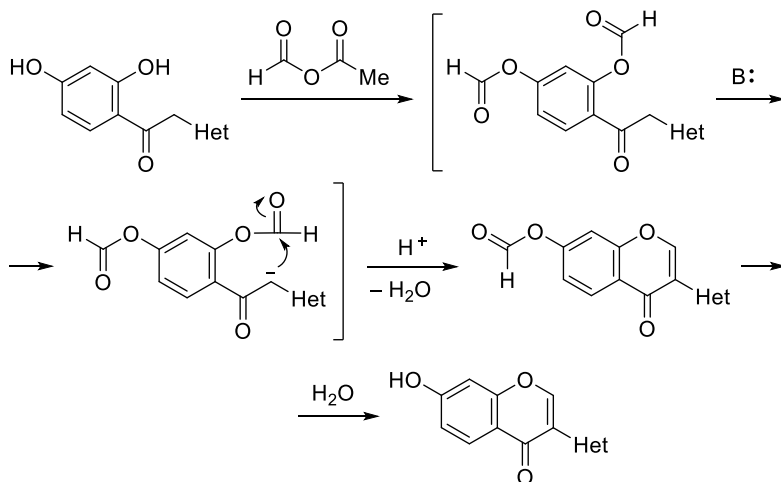
кисьня група в структурі дезоксибензоїну не потребує окремого захисту, а продуктами є 2-трифлуорометилізофлавоїни з ацильованою гідроксильною групою (схема 2.18). В свою чергу, трифлуороацетатна група з легкістю піддається гідролізу з утворенням 7-гідрокси-2-трифлуорометилізофлавоїнів. Також, використовуючи такий підхід, були успішно отримані 2-трифлуорометил-3-феноксихромони [69].

Оцтовомурашиний ангідрид у синтезі ізофлавоїнів. Зручним способом синтезу ізофлавоїнів, що не мають замісників у положенні 2, є циклізація за допомогою оцтовомурашиного ангідриду у присутності формиату натрію – метод, що запропоновано Бекетом та Елісом [70]. Застосовуючи такий підхід, успішно були отримані гетероциклічні аналоги ізофлавоїнів – 3-(2*H*-тетразоліл-5)хромони та 3-(2-піридил)хромони (схема 2.19).

В ряді робіт досліджували умови гетероциклізації серії 2-гідроксидезоксибензоїнів в ізофлавоїни під дією оцтовомурашиного ангідриду в присутності формиату натрію [71–77]. Виявилось, що ця методика придатна для циклізації 2-гідроксидезоксибензоїнів, що містять у α -положенні різні за силою електрооакцепторні ароматичні та гетероциклічні замісники.

Початковою стадією взаємодії оцтовомурашиного ангідриду з заміщеними 2,4-дигідроксиацетофенонами у присутності основи є вичерпне *O*-формилювання (схема 2.19). В залежності від активності α -метиленової ланки, отримані 2,4-диформілоксиацетофеноїни під дією основи циклізуються з утворенням 7-формілоксихромонів або деформилюються до вихідних 2,4-дигідроксиацетофеноїнів. У вихідних кетонах з активною α -метиленовою ланкою переважав процес циклізації, а в кетонах з пониженою активністю α -метиленової ланки відбувався процес деформилювання. Зазначимо, що 2,4-диформілоксиацетофеноїни, як і 7-формілоксихромони, з легкістю деформилюються під дією основ. А на стадії циклізації формилоксиацетофеноїнів у хромони, ймовірно, вирішальну роль відіграє швидкість депротонування α -метиленової ланки кетону під дією основи.

Схема 2.19



За цим способом успішно отримано ряд 3-гетарилхромонів з 2-піридил-, 2-хіноліл-, 4-метил-2-тіазоліл-, 2-метил-4-тіазоліл-, 4-феніл-1,2,4-тріазоліл-, 4-імідазоліл-, 4-тіазоліл-, 5-ектокси-карбоніл-2-фурил-, 2-бензофурил-, 4-нітрофеніл, феніл- та 4-метоксифенільними замісниками. Зазначимо також, що оцтовомурашиний ангідрид є зручним реагентом для синтезу ізофлавонів з флороглюциновим розташуванням гідроксильних груп [77].

Таким чином, застосовуючи різні циклізуючі реагенти, можна отримати як незаміщенні ізофлавоны, так і сполуки з електронодонорними та електроноакцепторними групами у положенні 2.

Спектральні властивості ізофлавонів.

У спектрі ^1H ЯМР ізофлавонів та їхніх гетероаналогів характеристичними будуть два сигнали у слабкому полі ароматичної ділянки: сигнал 2-го протону хромонової системи в області 8,2–8,4 м.ч. та сигнал 5-го протону, що зазнає дезекрануючого впливу сусідньої карбонільної групи, – при 7,8–8,2 м.ч.

У спектрі ^{13}C ЯМР ізофлавонів, як і у спетрах інших похідних хромену, легко ідентифікується сигнал 4-го атома Карбону, що налеить карбонільному фрагменту та має характерний для ненасичених естерів хімічний зсув – близько 170 м.ч. Також у

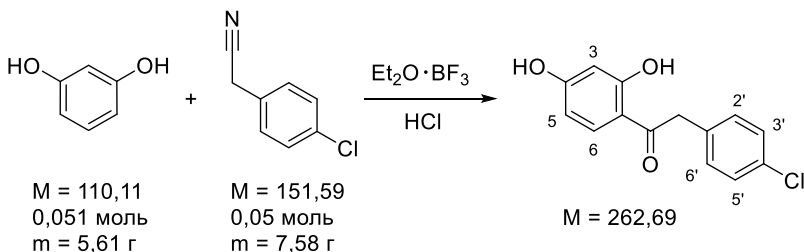
порівняно слабкому полі знаходиться сигнал С-2 (150 м.ч.), а сигнал С-3 розташований у значно сильнішому полі (110–120 м.ч.) та часто співпадає із сигналами атомів Карбону бензових ядер ізофлавонової системи.

Як і у випадку флавонів, в ІЧ спектрах ізофлавонів смуга поглинання включеної у спряжену систему С=О групи знаходиться в низькочастотній області: для незаміщеного ізофлавонону – 1640 см^{-1} , а за наявності замісників, що сприяють делокалізації електронної густини – в діапазоні $1590\text{--}1620\text{ см}^{-1}$. У ізофлавононах, на відміну від флавонів, майже відсутні спряження між кільцями А та В, тому в УФ спектрі інтенсивною є лише короткохвильова смуга ІІ ($240\text{--}280\text{ нм}$), обумовлена поглинанням бензоїльного фрагменту.

Препаративні методики синтезу ізофлавонів та їхніх гетероаналогів

2.1. 3-(4-Хлорофеніл)-7-метокси-4Н-хромен-4-он [64]

2-(4-Хлорофеніл)-1-(2,4-дигідроксифеніл)етан-1-он [78]



Обладнання:

колба круглодонна
 трьохгорла з/ш 250 мл
 холодильник зворотній кульковий
 з водяним охолодженням
 прилад для одержання хлороводню
 склянка Дрекслея (2 шт.)
 склянка поглинальна

термометр
 стакан 1 л
 мірний циліндр (до 100 мл)
 магнітна мішалка (нагрів)
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

Необхідний для синтезу газоподібний хлороводень отримують в окремому приладі, осушують пропусканням через склянку Дрекселя, наповнену концентрованою сірчаною кислотою. Після проходження через реакційну масу надлишковий хлороводень вловлюється у поглинальній склянці, заповненій водним розчином лугу (рис. 2.1).

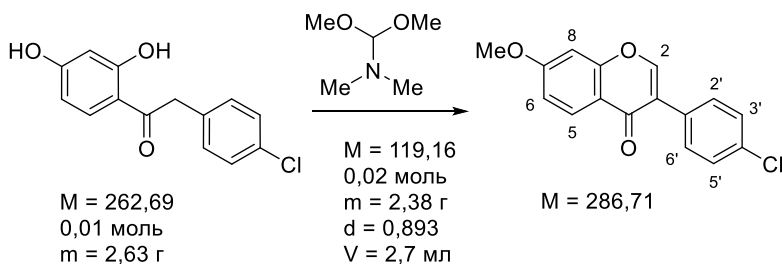
У тригорлій круглодонній колбі місткістю 250 мл, оснащений зворотнім холодильником, термометром та трубкою для пропускання хлороводню, готують суміш **5,61 г** резорцину, **7,58 г** 2-(4-хлорофеніл)ацетонітрилу та **80 мл** етерату трифтористого бору. Суміш нагрівають до 60 °С, після чого при інтенсивному перемішуванні впродовж 8–10 год пропускають струм сухого хлористого водню.

Після закінчення реакції реакційну суміш переносять у стакан, що містить 500 мл гарячої води, та кип'ятять утворену суспензію 1,5 год. Після охолодження суміш нейтралізують до рН 7 додаванням концентрованого водного розчину амоніаку; відфітровують утворений осад, ретельно промивають водою та перекристалізують із етилового спирту.

Вихід 10,25 г (78 %). Т. топл. 153–154 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 4,33 (2H, с, CH_2), 6,27 (1H, д, $J = 2,4$ Гц, Н-3), 6,41 (1H, дд, $J = 8,8, 2,4$ Гц, Н-5), 7,31 (2H, д, $J = 8,8$ Гц, Н-3',5'), 7,38 (2H, д, $J = 8,8$ Гц, Н-2',6'), 7,94 (1H, д, $J = 8,8$ Гц, Н-6), 10,72 (1H, с, 4-ОН), 12,42 (1H, с, 2-ОН).

3-(4-Хлорофеніл)-7-метокси-4Н-хромен-4-он [62]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 250 мл
зворотній холодильник (дефлегматор)
мірний циліндр (від 15 мл)
магнітна мішалка (нагрів)
піпетка з градуванням (5 мл)

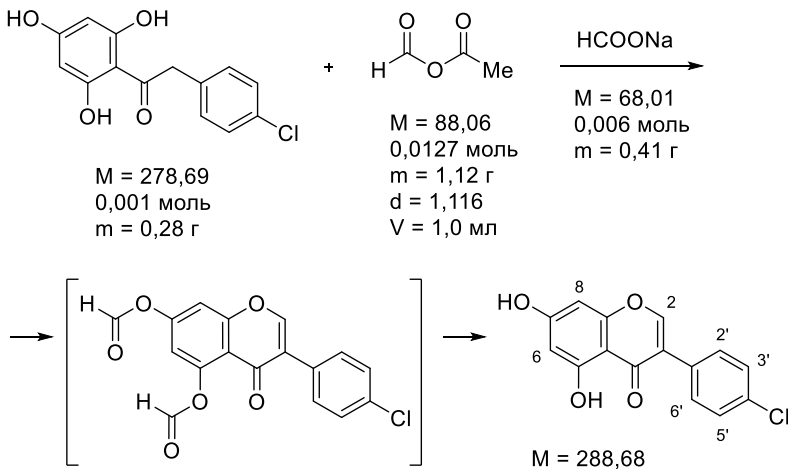
платівка і камера для ТШХ
колба Бунзена
фільтр Шотта
роторийний випарювач

У круглодонній колбі місткістю 250 мл, оснащений зворотнім холодильником, суміш **2,63 г** 2-(4-хлорофеніл)-1-(2,4-дигідроксифеніл)етан-1-ону та **2,7 мл** ДМФДМА нагрівають при 150 °С впродовж 20–30 хв. Після закінчення реакції розчинник випаровують; залишок кристалізують з метилового спирту.

Вихід 1,2 г (42 %). Т. топл. 197–198 °С.

Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.): 3,92 (3H, с, 7-OMe), 7,00 (1H, д, *J*=7,6 Гц, H-6), 7,02 (1H, с, H-8), 7,40 (2H, д, *J*=8,4 Гц, H-2',6'), 7,60 (2H, д, *J*=8,4 Гц, H-3',5'), 8,04 (1H, д, *J*=7,6 Гц, H-5), 8,31 (1H, с, H-2).

2.2. 5,7-Дигідрокси-3-(4-хлорфеніл)- 4H-хромен-4-он [76]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 25 мл
дефлегматор
трубка хлоркальцієва
піпетка (1.0 мл)
магнітна мішалка (нагрів)

платівка і камера для ТШХ
стакан 100 мл
колба Бунзена
фільтр Шотта

У круглодонну колбу місткістю 25 мл, оснащену дефлегматором та хлоркальцієвою трубкою (рис. 1.5), вміщують **0,28 г** 1-(2,4,8-дигідроксифеніл)-2-(4-хлорфеніл)етанону та **1,0 мл** формілацетату (оцтовомурашиний ангідрид). До утвореної суміші додають при перемішуванні **0,41 г** форміату натрію та продовжують перемішування до повного розчинення реагентів. Реакційну суміш витримують при кімнатній температурі 24 год; після чого перевіряють повноту конверсії за допомогою ТШХ (примітка 2). У випадку, якщо в суміші наявний вихідний кетон, додають ще **1,0 мл** формілацетату та знову залишають на 24 год. Після завершення реакції отриманий розчин кип'яють при перемішуванні 20 хв та гарячим виливають у стакан, що містить **50 мл** гарячої води. Суспензію охолоджують, додають краплями водний розчин амоніаку до нейтральної реакції. Осад відфільтровують, ретельно промивають водою та перекристалізують із етилового спирту.

Вихід 0,265 г (92 %). Т. топл. 233–235 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 6,25 (1H, д, $J = 2,0$ Гц, H-8), 6,41 (1H, д, $J = 2,0$ Гц, H-6), 7,51 (2H, д, $J = 8,1$ Гц, H-3',5'), 7,60 (2H, дд, $J = 8,1$ Гц, H-2',6'), 8,47 (1H, с, H-2), 10,97 (1H, с, 7-OH), 12,80 (1H, с, 5-OH) [79].

Примітка 1. 1-(2,4,6-Тригідроксифеніл)-2-(4-хлорфеніл)етанон синтезують за методикою, аналогічною наведеним на стор. 57, із еквівалентних кількостей відповідних реагентів.

Примітка 2. Вихідний кетон утворює із йонами Fe^{3+} комплекси насиченого кольору; тому для перевірки повноти конверсії продукту можна використати на пластині для ТШХ якісну реакцію з водно-спиртовим розчином FeCl_3 .

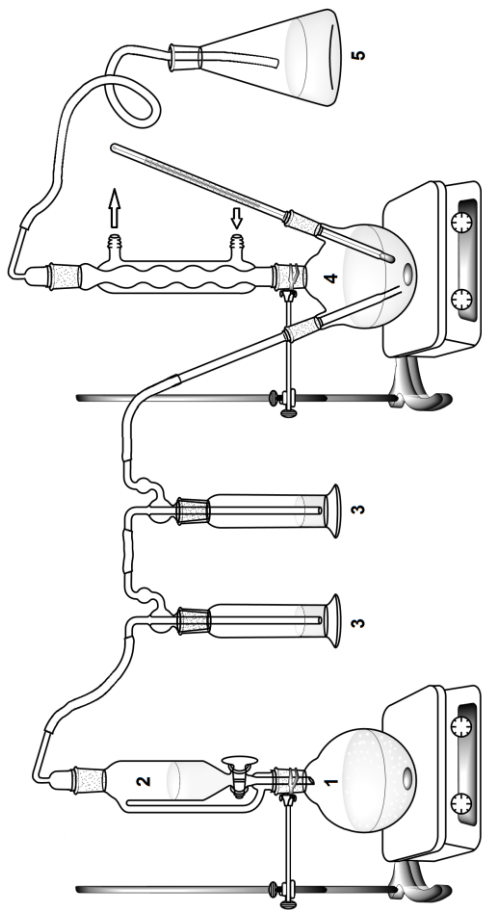
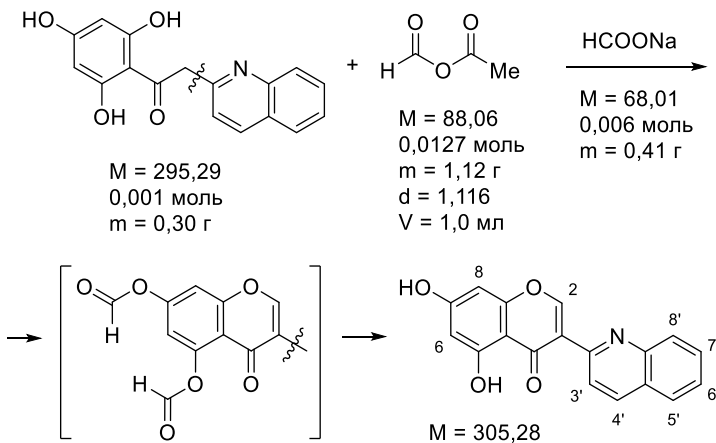


Рис. 2.1

1 – Колба, заповнена NaCl чи NH_4Cl ; 2 – крапельна воронка з компенсатором тиску, заповнена концентрованою сульфатною кислотою; 3 – промивні склянки Дрекселя, заповнені концентрованою сульфатною кислотою; 4 – основна колба з реакційною сумішшю; 5 – колба з поглинальним розчином (водний розчин NaOH чи KOH)

2.3. 5,7-Дигідрокси-3-(хінолін-2-іл)- 4Н-хромен-4-он



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 25 мл
 дефлегматор
 трубка хлоркальцієва
 піпетка (1.0 мл)
 магнітна мішалка (нагрів)

платівка і камера для ТШХ
 стакан 100 мл
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У круглодонну колбу місткістю 25 мл, оснащену дефлегматором та хлоркальцієвою трубкою (рис. 1.6), вміщують **0,30 г** 1-(2,4,6-тригідроксифеніл)-2-(хінолін-2-іл)етанону (примітка) та **1,0 мл** формілацетату (оцтовомурашиного ангідриду). До утвореної суміші додають при перемішуванні **0,41 г** форміату натрію та продовжують перемішування до повного розчинення реагентів. Реакційну суміш витримують при кімнатній температурі 24 год; після чого перевіряють повноту конверсії за допомогою ТШХ (див. примітку 2 до методики 2.2). У випадку, якщо в суміші наявний вихідний кетон, додають ще 1,0 мл формілацетату та знову залишають на 24 год.

Після завершення реакції отриманий розчин кип'ятять при перемішуванні 20 хв та гарячим виливають у стакан, що містить **50 мл** гарячої води. Суспензію охолоджують, додають краплями водний розчин амоніаку до нейтральної реакції. Осад від-

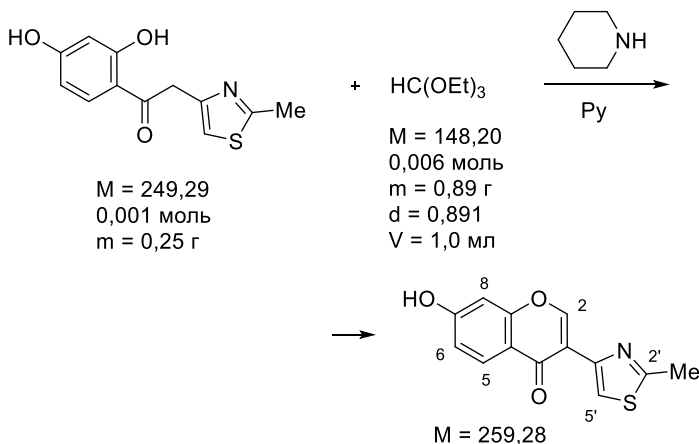
фільтрують, ретельно промивають водою та перекристалізують із етилового спирту.

Вихід 0,28 г (92 %). Т. топл. 248 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 6,27 (1H, д, $J=8$ Гц, Н-6), 6,41 (1H, д, $J=8$ Гц, Н-8), 7,40–8,10 (4H, м, Н-5'–8'), 8,13 (1H, д, $J=8$ Гц, Н-4'), 8,35 (1H, д, $J=8$ Гц, Н-3'), 8,83 (1H, с, Н-2), 10,91 (1H, с, 7-OH), 12,77 (1H, с, 5-OH).

Примітка. 1-(2,4,6-Тригідроксифеніл)-2-(хінолін-2-іл)етанон синтезують за методикою, аналогічною наведеній на стор. 57, із еквівалентних кількостей відповідних реагентів.

2.4. 7-Гідрокси-3-(2-метилтіазол-4-іл)-4H-хромен-4-он [80]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 25 мл
 дефлегматор
 трубка хлоркальцієва
 піпетка (1,0 мл), 3 шт
 масляна баня

термометр
 платівка і камера для ТШХ
 стакан 50–100 мл
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У круглодонну колбу місткістю 25 мл, оснащену дефлегматором та хлоркальцієвою трубкою, вміщують **0,25 г** 1-(2,4-дигідроксифеніл)-2-(2-метилтіазол-4-іл)етанону (примітка 1), **1,0 мл** триетилортоформіату, **1,0 мл** абсолютного піридину (примітка 1) та дві краплини піперидину. Реакційну суміш витримують 3–5 год у масляній бані при 120–130 °С (термометр у бані, рис. 2.2); контролюючи хід реакції за допомогою ТШХ (див. примітку 2 до методики 2.2). Утворену густу рідину виливають у стакан, що містить 25 мл льодяної води. Утворюється осад, який відфільтровують, ретельно промивають водою та перекристалізують із водного етилового спирту.

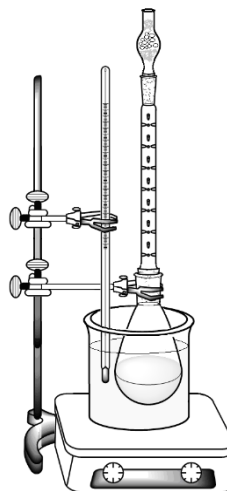


Рис. 2.2

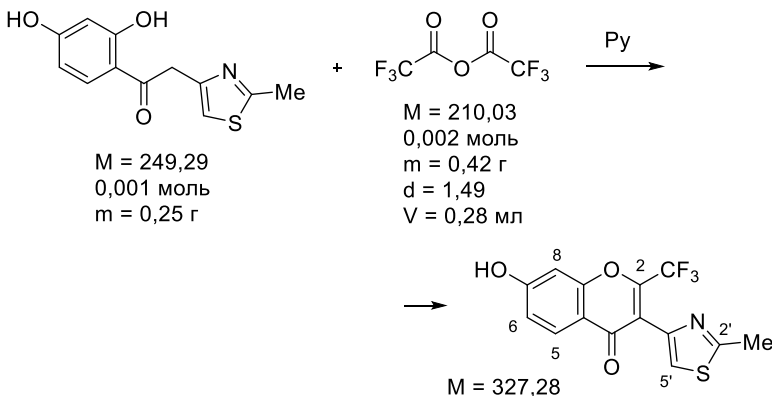
Вихід 0,24 г (91 %). Т. топл. 284 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 2,80 (3H, с, 2'-CH₃), 6,95 (1H, д, $J=2$ Гц, Н-8), 7,02 (1H, дд, $J=8$ Гц, $J=2$ Гц, Н-6), 8,07 (1H, д, $J=8$ Гц, Н-5), 8,36 (1H, с, Н-5'), 8,94 (1H, с, Н-2), 10,86 (1H, с, 7-OH).

Примітка 1. 1-(2,4-Дигідроксифеніл)-2-(2-метилтіазол-4-іл)етанон синтезують за методикою, аналогічною наведеній на стор. 57, із еквівалентних кількостей відповідних реагентів.

Примітка 2. Для осушки піридину розчинник категорії хч або чда витримують ніч над гранульованим лугом (KOH або NaOH). Якщо гранули помітно розчиняються або сильно злипаються, розчинник декантують у чистий сухий посуд з новою порцією гранул лугу. Після цього піридин переганяють над новою порцією гранульованого лугу при атмосферному тиску. Абсолютизований піридин не рекомендується зберігати тривалий час. *Застереження:* потрапляння лугу при перегонці на гарячі скляні шліфи призведе до їх спайки, тому необхідно ретельно змастити шліф перегонної колби або застосувати тефлонову прокладку.

**2.5. 7-Гідрокси-3-(2-метилтіазол-4-іл)-
2-трифлуорометил-4Н-хромен-4-он [80]**



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 25 мл
 пробка тефлонова
 піпетка (до 0,5 мл)
 піпетка (від 2,0 мл)
 баня льодяна

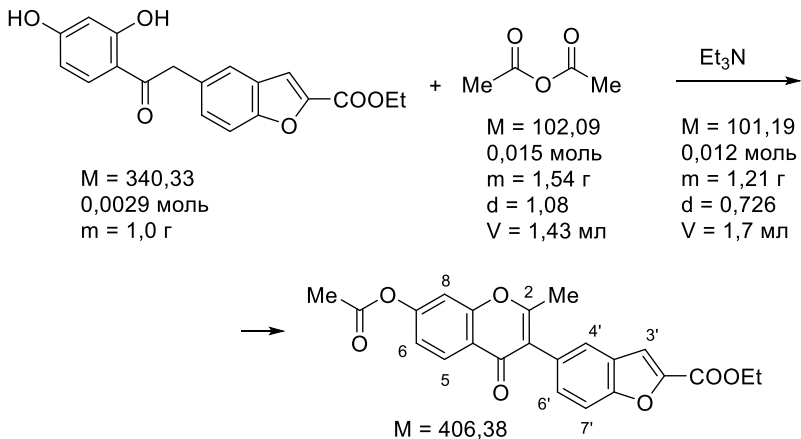
мішалка магнітна
 стакан 200 мл
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У круглодонній колбі місткістю 25 мл готують розчин **0,25 г** 1-(2,4-дигідроксифеніл)-2-(2-метилтіазол-4-іл)етанону (див. примітку 1 до методики 2.4) в **2,5 мл** абсолютного піридину (див. примітку 2 до методики 2.4) та охолоджують отриману суміш до 0°C в льодяній бані. В холодний розчин додають при перемішуванні **0,28 мл** ангідриду трифлуорооцтової кислоти, продовжують перемішування ще 15 хв, після чого утворену суміш залишають на 1 добу при кімнатній температурі. По завершенню реакції суміш виливають у стакан, що містить **100 г** води з льодом. Утворюється осад, який відфільтровують, ретельно промивають водою та перекристалізують із водного етилового спирту.

Вихід 0,27 г (82 %). Т. топл. 157°C .

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 2,75 (3H, с, 2'-CH₃), 6,95 (1H, д, $J=2$ Гц, H-8), 7,02 (1H, дд, $J=8$ Гц, $J=2$ Гц, H-6), 7,55 (1H, с, H-5'), 7,86 (1H, д, $J=8$ Гц, H-5), 11,05 (1H, уш. с, 7-OH).

2.6. 7-Ацетокси-3-[5-(2-етоксикарбоніл)бензофурил]-2-метил-4Н-хромен-4-он [81]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 50 мл
 дефлегматор
 трубка хлоркальцієва
 піпетка (від 1.0 мл), 3 шт
 масляна баня

термометр
 стакан 200 мл
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У круглодонну колбу місткістю 50 мл, оснащену дефлегматором та хлоркальцієвою трубкою, вміщують **1,0 г** етилового естеру 5-(2-(2,4-гідроксифеніл)-2-оксоетил)бензофуран-2-карбонової кислоти (примітка), **1,43 мл** оцтового ангідриду та **1,70 мл** триетиламіну. Реакційну суміш витримують 7 год у масляній бані при 145–150°C (термометр у бані, рис. 2.2). Утворену густу рідину виливають у стакан, що містить розчин **2,5 мл** концентрованої соляної кислоти в **100 мл** льодяної води. Утворюється осад, який відфільтровують і багатократно промивають водою до зникнення запаху триетиламіну й оцтового ангідриду. Отриманий таким чином продукт є спектрально чистим; за необхідності може бути перекристалізований із етилового спирту.

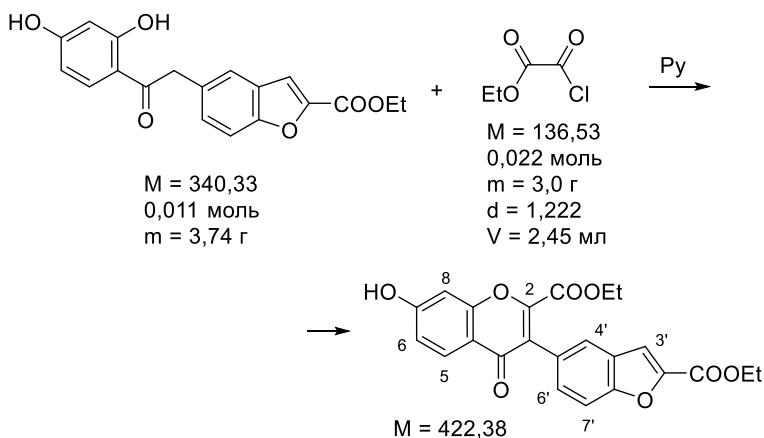
Вихід 1,1 г (93 %). Т. топл. 141 °C.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 1,45 (3H, т, $J=6$ Гц, CH_2CH_3), 2,36 (3H, с, 2- CH_3), 2,40 (3H, с, 7- CH_3CO_2), 4,5 (2H, кв,

$J=6$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 7,13 (1H, дд, $J=8$ Гц, $J=2$ Гц, H-6), 7,29 (1H, д, $J=2$ Гц, H-8), 7,55 (4H, м, H-3',4',6',7'), 8,24 (1H, д, $J=8$ Гц, H-5).

Примітка. Етиловий естер 5-(2-(2,4-Гідроксифеніл)-2-оксоетил)-бензофуран-2-карбонової кислоти синтезують за методикою, аналогічно наведений на стор. 57, із еквівалентних кількостей відповідних реагентів.

2.7. 2-Етоксикарбоніл-3-[5-(2-етоксикарбоніл)-бензофурил]-4Н-хромен-4-он [81]



Обладнання:

колба конічна з/ш 50 мл
 пробка тефлонова
 піпетка (від 2.0 мл)
 піпетка (від 5.0 мл)

баня льодяна
 стакан 200 мл
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У конічній колбі місткістю 50 мл готують розчин **3,74 г** етилового естеру 5-(2-(2,4-гідроксифеніл)-2-оксоетил)бензофуран-2-карбонової кислоти (примітка) у **6 мл** абсолютного піридину (див. примітку 2 до методики 2.4), нещільно закривають колбу пробкою та вміщують у льодяну баню. В охолоджений до 0°C розчин додають **2,45 мл** етоксалілхлориду, після чого утворену суміш залишають на 2 доби при кімнатній температурі. По завершенню реакції суміш виливають у стакан, що містить **100 г**

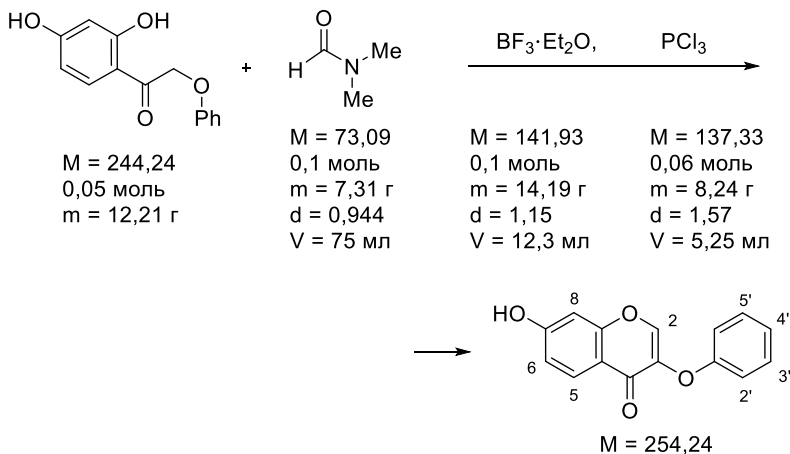
льоду; спочатку утворюється олієподібна рідна, яка з часом кристалізується. Отриманий продукт відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із водного ацетону.

Вихід 4,0 г (86 %). Т. топл. 238 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 0,90 (3H, т, $J=6$ Гц, CH_2CH_3), 1,36 (3H, т, $J=6$ Гц, CH_2CH_3), 4,05 (2H, кв, $J=6$ Гц, CH_2CH_3), 4,38 (2H, кв, $J=6$ Гц, CH_2CH_3), 6,88 (1H, д, $J=2$ Гц, Н-8), 6,93 (1H, дд, $J=8$ Гц, $J=2$ Гц, Н-6), 7,58 (4H, м, Н-3',4',6',7'), 7,89 (1H, д, $J=8$ Гц, Н-5), 11,07 (1H, уш. с, 7-ОН).

Примітка. Етиловий естер 5-(2-(2,4-гідроксифеніл)-2-оксоетил)-бензофуран-2-карбонової кислоти синтезують за методикою, аналогічною наведений на стор. 57, із еквівалентних кількостей відповідних реагентів.

2.8. 7-Гідрокси-3-фенокси-4Н-хромен-4-он [69]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 250 мл
дефлегматор
воронка крапельна
трубка хлоркальцієва
мірний циліндр (до 100 мл)
мірний циліндр (від 10.0 мл)

піпетка (від 5.0 мл)
стакан або колба конічна б/ш 1 л
магнітна мішалка (нагрів)
колба Бунзена
фільтр Шотта

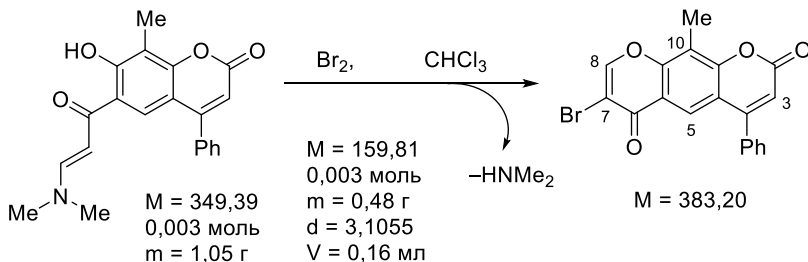
У круглодонній колбі місткістю 250 мл, оснащений дефлегматором та хлоркальцієвою трубкою (рис. 1.6), готують розчин **12,21 г** 1-(2,4-дигідроксифеніл)-2-феноксиетанону (примітка) у **75 мл** ДМФА. До отриманого розчину при перемішуванні прикрапають **12,3 мл** $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ і відразу за ним – прикрапають **5,25 мл** трихлориду Фосфору. Після утворення однорідного розчину реакційну суміш перемішують при $50\text{--}60^\circ\text{C}$ **15–20 хв**; після чого виливають у стакан чи конічну колбу, що містить **400 мл** води, та кип'ятять без зворотного холодильника при перемішуванні **30 хв**. При охолодженні суспензії утворюється кристалічний осад, який відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із **250 мл** ізопропілового спирту.

Вихід **12,3 г** (97 %). Т. топл. $213\text{--}214^\circ\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (ацетон- d_6 , δ , м.ч.): 7,00 (4H, м, H-6,8,2',6'), 7,29 (3H, м, H-3'–5'), 8,00 (1H, д, $J=8$ Гц, H-5), 8,34 (1H, с, H-2), 9,71 (1H, с, 7-OH).

Примітка. 1-(2,4-Дигідроксифеніл)-2-феноксиетанон синтезують за методикою, аналогічною наведеній на стор. 57, із еквівалентних кількостей відповідних реагентів.

2.9. 7-Бromo-10-метил-4-феніл-2H,6H-пірано-[3,2-g]хромен-2,6-діон [82]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
зворотній холодильник
мірний циліндр (від 15 мл)
магнітна мішалка (нагрів)

платівка і камера для ТШХ
колба Бунзена
фільтр Шотта
ротонний випарювач

У круглодонній колбі місткістю 100 мл, оснащентй крапельною воронкою, готують розчин **1,05 г** енамінокетону в **40 мл** хлороформу, охолоджують реакційну суміш до 0 °С та, підтримуючи вказану температуру, прикрапають розчин **0,16 мл** бромy в **5 мл** хлороформу. Отриману суміш після прикрапування всього бромy розбавляють **50 мл** 5 % соляної кислоти та перемішують 30 хв. Органічну фазу відділяють, водну фазу екстрагують **20 мл** хлороформу (2×10 мл). Об'єднані екстракти хлороформу сушать сульфатом магнію, відділяють від осушувача та упарюють; залишок кристалізують із етилового спирту.

Вихід 0,68 г (59 %). Т. топл. 259–262 °С.

Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.): 2,52 (с, 3H, CH₃), 6,43 (с, 1H, H-3), 7,51 (д, *J*=8,8 Гц, 2H, H-2', H-6'), 7,60 (м, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7,99 (с, 1H, H-5), 8,80 (с, 1H, H-8).

РОЗДІЛ 3. 3-(ГЕТ)АРИЛКУМАРИНИ

Розповсюдженість у природі. Група природних 3-арилкумаринів ще 20–30 років тому налічувала помітно менше представників, ніж група ізомерних неофлавонів (4-арилкумаринів); але останнім часом зусиллями дослідників перелік знайдених в живих організмах 3-арилкумаринів був значно розширений [4].

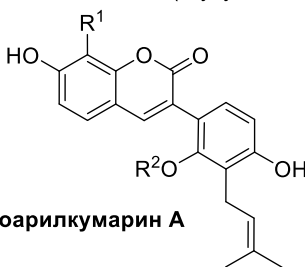
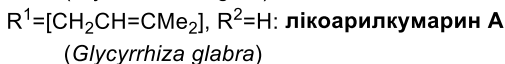
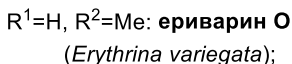
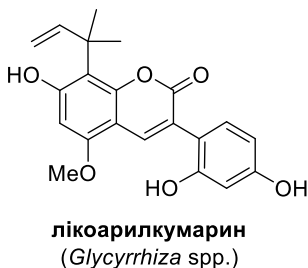
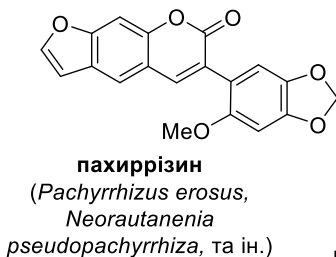
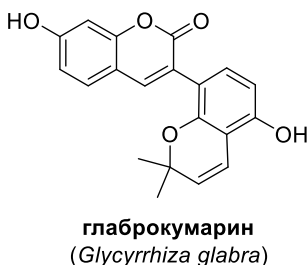
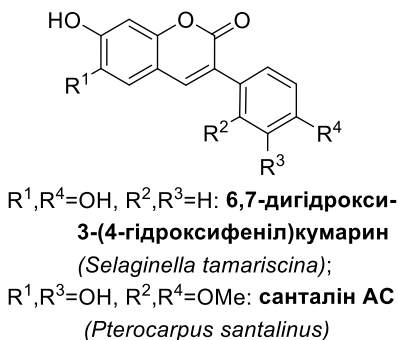
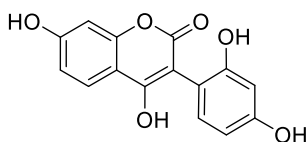


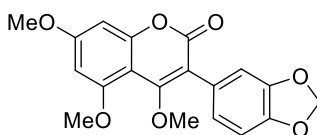
Рис. 3.1. Природні 3-арилкумарини
та джерела їх знаходження

Як і для інших флавоноїдів, особливості біогенезу 3-арилкумаринів обумовлюють наявність і в кумариновому ядрі, і в ароматичному заміснику гідроксильних та алкоксильних груп; також досить розповсюдженими є сполуки з пренільним та ізопренільним фрагментом (рис. 3.1). Багато із природних оксикумаринів знаходяться в глікозильованій формі.

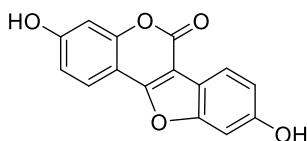
Серед природних 3-арилкумаринів вирізняються сполуки з гідроксильною або алкоксильною групою в положенні 4 (рис. 3.2); спорідненими до таких структур є куместани, наприклад, куместрол / coumestrol.



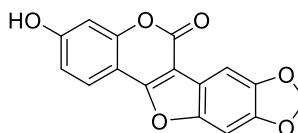
асфоделін А
(*Asphodelus microcarpus*)



дерруснін
(*Derris robusta*)



куместрол
(*Medicago* spp.,
Phaseolus spp., та ін.)

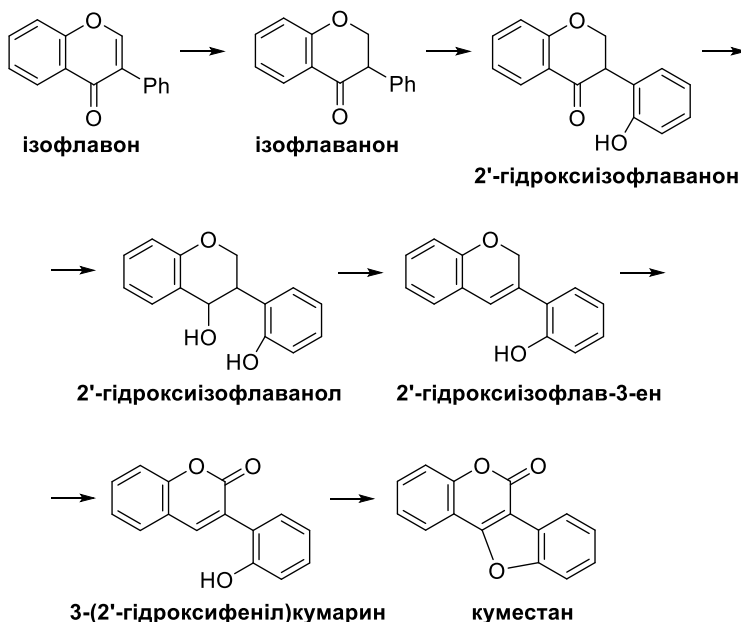


медікагол
(*Medicago sativa*,
Dalberia spp., та ін.)

Рис. 3.2. Природні 3-арил-4-оксикумарини
та джерела їх знаходження

Біогенез. Завдяки дослідженню біогенетичної спорідненості різних типів флавоноїдів, було встановлено, що основним джерелом природних 3-арилкумаринів є відповідні ізофлавиони (утворення ізофлавоноїдів див. на схемі 2.1). Ця ізомеризація відбувається через серію окисно-відновних процесів, що у загальних рисах зображено на схемі 3.1 [10]; в результаті циклізації 3-(2-гідроксифеніл)кумаринів утворюються куместани.

Схема 3.1



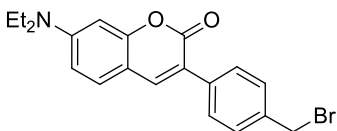
Практичне застосування. Багато представників природних 3-арилкумаринів, зокрема, деякі із наведених на рис. 3.1 та 3.2 сполук, виявили широкий спектр біологічної активності, і їх подальші дослідження сприятимуть прогресу у терапії важких захворювань. Звісно, на передній план виходять речовини з протиракровою активністю. Так, 6,7-дигідрокси-3-(4-гідроксифеніл)кумарин виявив цитотоксичні властивості по відношенню до людської легеневої епітеліальної аденокарциноми А-549 та до клітин промієлоцититарної лейкемії KL-60, а фурукумарин пахиррізин / rachyrhizin (рис. 3.1) цитотоксичний до клітин MCF-7 раку молочної залози і, як і попередня сполука, – до клітин аденокарциноми А-549.

Лікоарилкумарин / licoaryl coumarin (рис. 3.2), завдяки здатності інгібувати cAMP фосфодіестеразу, є бактеріостатиком. 4-Гідроксикумарин асфоделін А / asphodelin А виявив антибактеріальні та протигрибкові властивості, а метоксипохідна дерру-

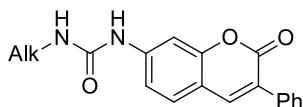
снін / derrusnin (рис. 3.2) підвищує активність аргінази у пошкоджених людських клітинах.

Різнобічність напрямків застосування у якості лікарського засобу куместролу / coumestrol (рис. 3.2), ймовірно, найбільш розповсюдженій сполуки групи куместанів, обумовлена його високою естрогенною активністю. Інший куместан – медікагол / medicagol (рис. 3.2) – виявився антагоністом по відношенню до тваринних міотоксинів.

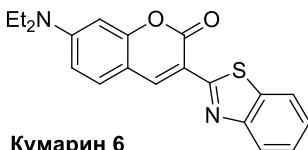
Серед синтетичних 3-(гет)арилкумаринів практичне застосування знайшли насамперед сполуки, що володіють інтенсивною флуоресценцією. Зокрема, 3-[4-(бромометил)феніл]-7-(діетиламіно)кумарин (рис. 3.3) виявився ефективним флуоресцентним дериватизуючим агентом карбонових кислот з метою виявлення їх за допомогою HPLC [83]. А використання 3-арил-7-карбамідокумаринів (рис. 3.3) як оптичних відбілювачів пластиків можливе завдяки термостабільності цього класу гетероциклічних сполук [84].



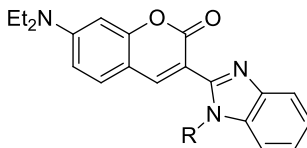
**3-[4-(бромометил)феніл]-
7-(діетиламіно)кумарин**



**N'-алкіл-
N'-(3-фенілкумарин-7-іл)-
сечовина**



Кумарин 6



**Кумарин 7 (R=H)
Кумарин 30 (R=Me)**

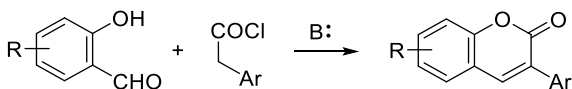
Рис. 3.3. Синтетичні 3-(гет)арилкумарини, що характеризуються інтенсивною флуоресценцією

Модифікація кумаринового ядра шляхом введення у 3-тє положення електронаакцепторного гетероароматичного замісника,

особливо у поєднанні з сильною електронодонорною групою у 7-му положенні кумарину, відкрила шлях до створення низки флуоресцентних барвників (рис. 3.3), які активно застосовуються передусім для досліджень біологічних процесів.

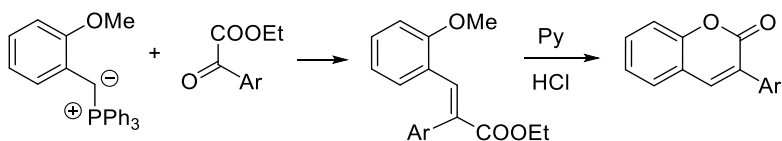
Основні методи побудови кумаринів з ароматичним замісником у 3-му положенні можна проілюструвати на прикладі деяких із їхніх представників.

Схема 3.2



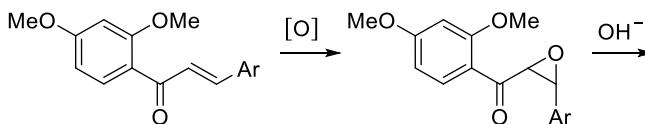
Для багатьох 3-(гет)арилкумаринів зручною є наступна загальна схема: 1) утворення кратного зв'язку між С-3 та С-4 майбутнього гетероциклу; 2) замикання циклу шляхом утворення лактонного фрагменту. Таким чином, це може бути або реакція саліцилових альдегідів з похідними арилоцтових кислот (схема 3.2), або, навпаки, конденсація оксалілбензенів з метиленактивними сполуками, зокрема, ілідами Фосфору (схема 3.3).

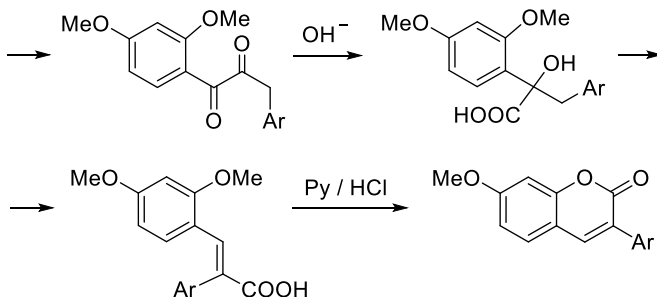
Схема 3.3



Зображений на *схемі 3.3* карбоксистильбен може бути також отриманий окисненням та перегрупуванням халконів (*схема 3.4*).

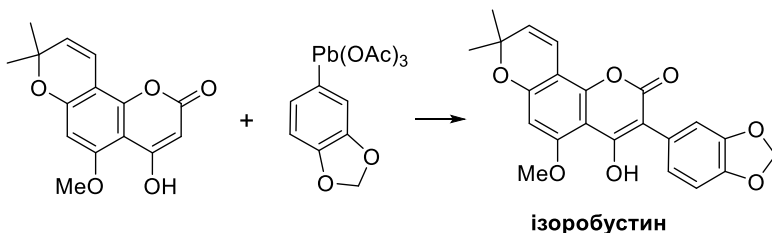
Схема 3.4





Нарешті, особливості хімічної поведінки 4-оксикумаринів роблять пряме арилювання за положенням 3 оптимальним методом синтезу похідних на зразок ізоробустину / isorobustin (схема 3.5) [10].

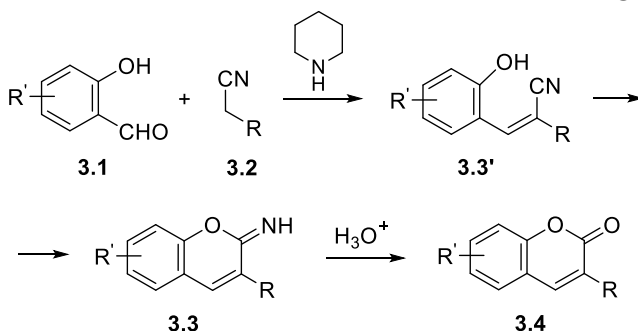
Схема 3.5



Нижче буде більш детально розглянуто деякі із цих підходів.

Синтез 3-(гет)арилкумаринів та їхніх 2-імінопохідних: конденсація за Кневенагелем. Зручним методом синтезу кумаринів з електроноакцепторними замісниками гетероароматичного характеру у 3-ому положенні є конденсація за Кневенагелем саліцилових альдегідів **3.1** з метиленактивними ацетонітрилами **3.2** (схема 3.6) у спиртовому розчині (етанол або ізопропанол) в присутності основи (для сполук з високою активністю метиленової ланки достатнім є додавання каталітичної кількості піперидину). Внаслідок такої конденсації утворюються 3-(гет)арил-2-імінокумарини **3.3** – яскраво забарвлені сполуки, що, як правило, викристалізуються зі спирту; гідроліз іміногрупи проводять у кислому середовищі, наприклад, кип'ятінням у 3% водному розчині H_2SO_4 .

Схема 3.6



Альтернативною нітрилам у цьому синтезі можуть бути відповідні естери (тоді відразу утворюється кумарин), але з огляду на схеми препаративних синтезів похідних гетарилоцтових кислот, все ж більш доступними є саме нітрили.

Проведення реакції в присутності вторинного аміну як основи можливе виключно завдяки активності реагентів. Так, використання у якості карбонільної компоненти *o*-гідроксиацетофенону уже вимагає значно сильнішої основи (наприклад, алкоголяту); із похідних фенілоцтової кислоти достатньою активністю володіє лише 4-нітрофенілацетонітрил, але для утворення 2-імінокумарину з 4-нітрофенільним замісником у 3-му положенні потрібна більша кількість основи порівняно із, наприклад, дуже активним в цій реакції бензотіазолілацетонітрилом. Ацетонітрили із 2-тіазолільними замісниками реагують із саліциловим альдегідом майже миттєво, не зважаючи на характер замісника у тіазольному циклі (різниця між електронодононою метильною групою у положенні 4 тіазолу і електроноакцепторним 3-нітрофенільним залишком малоістотна), у той час як 4-тіазолілацетонітрили за даних м'яких умов утворюють продукт лише у слідових кількостях.

Швидкість гідролізу 2-імінокумаринів залежить більшою мірою від замісника у бензольному кільці кумаринового ядра, ніж від замісника у 3-ому положенні. Швидко гідролізує іміногрупа у сполуках з електроноакцепторним замісником R¹, наприклад, 6-NO₂ та 6-Cl – 0.5–2 год, дещо повільніше – 6-Br (3–5 год), а у випадку, коли R¹ = 7-OH, гідроліз відбувається досить повільно,

так, для одержання сполуки **3.4** із замісником R – 4-(3,4-метилendioксифенілтіазол-2-іл), необхідний час гідролізу відповідного імінокумарину становить не менше 96 год. Останній приклад демонструє також те, як на процес гідролізу впливає розчинність імінокумарину: в той час, як сполуки з піридиновим чи хіноліновим фрагментом мають деяку розчинність, особливо при нагріванні, в кислому водному чи у водно-спиртовому розчині, 3-(4-фенілтіазол-2-іл)кумарини у воді практично не розчиняються, тому для прискорення реакції гідролізу таких важкорозчинних сполук краще проводити у водному ДМФА чи у суміші 3 % H_2SO_4 : діоксан (2:1).

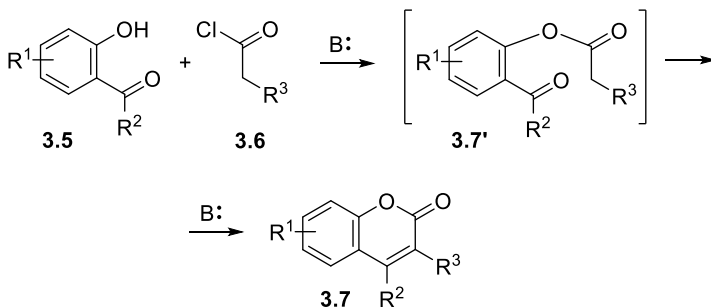
Якщо цільовим продуктом є саме кумарин **3.4**, відокремлювати відповідну 2-імінопохідну не обов'язково, допускається по завершенню конденсації розведену кислоту додати безпосередньо до суміші. За необхідності вилучити 2-імінокумарин **3.3** рекомендується нагрівати реакційну суміш впродовж 3 год на водяній бані: навіть якщо конденсація саліцилового альдегіду та (гет)арилацетонітрилу відбувається дуже швидко, циклізація бензиліденацетонітрилу **3.3'** може потребувати більш тривалого часу. Також, враховуючи легкість гідролізу деяких 2-імінокумаринів, для їх синтезу краще використовувати абсолютний спирт, тривале зберігання цих сполук також небажане (можуть гідролізувати від вологи повітря).

Іноді взаємодія між саліциловим альдегідом та (гет)арил-ацетонітрилом відбувається дуже швидко, бурхливо, але утворюється складна суміш продуктів, що містить бензиліденацетонітрил, 2-імінокумарин і продукт його гідролізу (найчастіше це явище спостерігається у випадку сполук з високою активністю та/або з низькою розчинністю). При тривалому кип'ятінні такої суміші у водному кислому середовищі відбувається фактично кількісний перехід усіх проміжних продуктів конденсації в 3-(гет)арилкумарин **3.4**.

Взаємодія (2-гідроксифеніл)кетонів з хлороангідридами (гет)арилоцтової кислоти. Залучення до конденсації з похідними (гет)арилоцтових кислот у якості карбонільних компонент ароматичних кетонів з *о*-гідроксигрупою **3.5** дає можливість отримати 3-(гет)арилкумарини із замісниками у положенні 4.

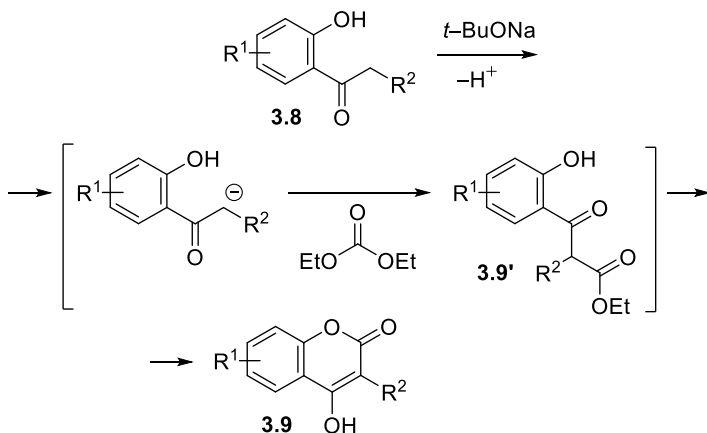
Але, як це було вказано вище, така гетероциклізація утруднена через помітно нижчу активність кетонів, порівняно з альдегідами. Однією з можливостей провести таку реакцію у відносно м'яких умовах є застосування у якості метиленової компоненти хлороангідридів (гет)арилоцтових кислот **3.6** (схема 3.7).

Схема 3.7



В цьому випадку спочатку відбувається ацилювання хлороангідридом **3.6** фенольної OH-групи сполуки **3.5**, а потім – конденсація з утворенням подвійного зв'язку цільового кумарину **3.7** (рекомендується порівняти схеми 3.2, 3.3 та схеми 3.6, 3.7).

Схема 3.8



Синтез 3-(гет)арил-4-гідроксикумаринів на основі 2-гідроксидезоксибензоїнів. Окрім прямого арилювання, зображеного на

схемі 3.5, 4-гідроксикумарини з ароматичним або гетероароматичним замісником у 3-му положенні можна також синтезувати за реакцією Бойда – Робертсона: циклізацією α -(гет)арил-2-гідроксиацетофенонів **3.8** (2-гідроксидезоксibenзоїнів) за участі похідних карбонатної кислоти, наприклад, діетилкарбонату [54, 85]. Така реакція відбувається через стадію утворення продукту конденсації Кляйзена **3.9'**, що потребує використання досить сильної основи – *трет*-бутилату натрію (калію) або металічного натрію (схема 3.8).

Спектральні властивості 3-(гет)арилкумаринів. Характеристичним у спектрах ^1H ЯМР 3-заміщених кумаринів є синглет протону у положенні 4. Завдяки впливу фрагменту $\text{C}=\text{O}$ кумаринової системи цей сигнал знаходиться, як правило, у слабкому полі, особливо, якщо замісник у положенні 3 – електроноакцепторний гетероцикл. Дезекрануюча дія останнього може бути пов'язана як із негативним мезомерним ефектом, так і з близьким розташуванням гетероатома. Зокрема, хімічний зсув 4-Н у спектрі ^1H ЯМР 7,8-дигідрокси-3-фенілкумарину складає близько 6,5 м.ч. [86], а аналогічної сполуки із α -піридиновим замісником – близько 8,7 м.ч. Характеристичний сигнал у спектрах ^{13}C ЯМР атома Карбону фрагменту $\text{C}=\text{O}$ знаходиться у діапазоні, типовому для естерів ненасичених карбонових кислот: 160–170 м.ч., залежно від характеру інших замісників.

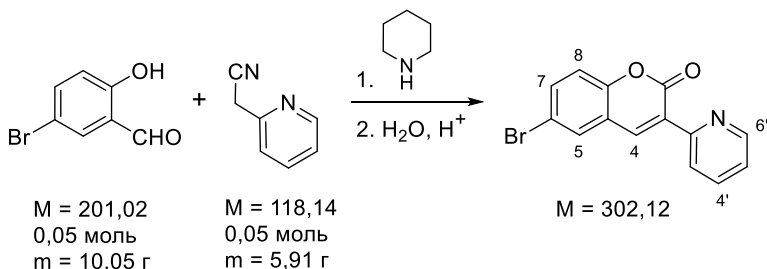
Максимум смуги поглинання фрагменту $\text{C}=\text{O}$ кумаринової системи в ІЧ спектрі знаходиться зазвичай близько 1720 см^{-1} . Так, для незаміщеного кумарину це значення становить 1729 см^{-1} , для 3-фенілкумарину – 1720 см^{-1} , 3-(піридин-2-іл)-кумарину – 1723 см^{-1} . Сильні електронодонорні замісники в бензольному циклі кумаринової системи можуть привести до зміщення цієї смуги в область більш низьких частот, електроноакцепторні – в область високих частот. Зокрема, у ІЧ спектрі 7,8-дигідрокси-3-(піридин-2-іл)кумарину максимум смуги поглинання зв'язку $\text{C}=\text{O}$ знаходиться при 1698 см^{-1} , 3-(піридин-2-іл)-6,7-дихлорокумарину – 1748 см^{-1} .

Найбільш інтенсивне забарвлення та флуоресценція притаманні кумаринам із електронодонорною групою у положенні 7

(гідрокси-, аміно- тощо) та електроноакцепторним замісником у положенні 3; гарним прикладом таких речовин є вищезгадані (рис. 3.3) флуоресцентні барвники класу 3-бензоазоліл-кумаринів. Окрім характеру замісників, на положення максимумів поглинання та флуоресценції барвників цього типу суттєво впливає кислотність середовища, зміна якої може спричинити, зокрема, протонування аміногрупи або нітрогеновмісного гетероциклічного замісника, перехід гідроксизаміщених кумаринів у форму фенолят-аніону, розкриття кумаринового циклу у лужному середовищі тощо.

Препаративні методики синтезу 3-(гет)арилкумаринів

3.1. 6-Бром-3-(піридин-2-іл)-2H-хромен-2-он [87]



Обладнання:

колба конічна з/ш 300 мл
зворотній холодильник (дефлегматор)
мірний циліндр (до 100 мл)
піпетка (від 0,1 мл)

мішалка магнітна (нагрів)
платівка і камера для ТШХ
колба Бунзена
фільтр Шотта

У конічний колбі зі шліфом об'ємом 300 мл зважують **5,91 г** (піридин-2-іл)ацетонітрилу (примітка 1), додають 50 мл ізопропілового спирту та **10,05 г** 5-бромсаліцилового альдегіду.

Реакційну суміш нагрівають, перемішуючи від руки, при 50–60°C до розчинення реагентів, після чого додають **0,1 мл** піперидину, внаслідок чого реакційна суміш набуває яскравого червоного забарвлення та розігрівается; можливе випадіння світ-

лого осаду 2-імінокумарину. Колбу закривають, витримують впродовж доби при кімнатній температурі, після чого додають **100 мл** 3 % водного розчину сірчаної кислоти і кип'ятять зі зворотнім холодильником (рис. 3.4) при перемішуванні 3 год (повноту гідролізу контролюють за допомогою ТШХ, елюент – суміш хлороформ – метанол 19 : 1).

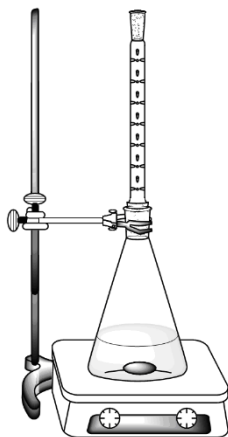


Рис. 3.4

Після охолодження до реакційної суміші додають краплями концентрований розчин амоніаку до нейтральної реакції (примітка 2). Осад цільового кумарину відфільтровують, ретельно промивають водою, висушують на повітрі та перекристалізують із ДМФА.

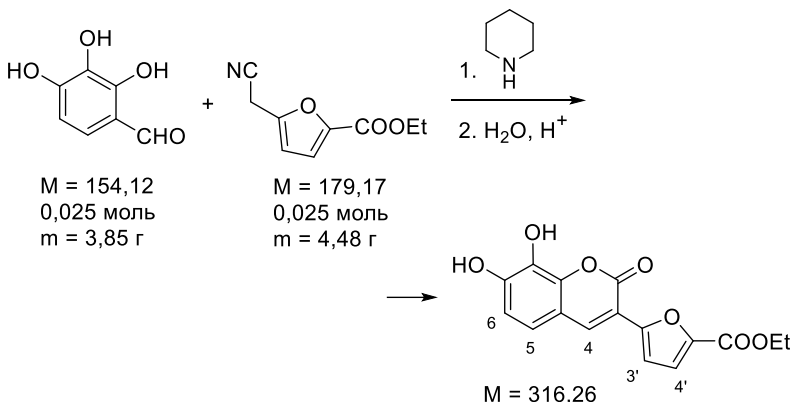
Вихід 12,10 г (80 %). Т. топл. 225 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 7,38 (1H, уш. т, $J=4,5$ Гц, H-5'), 7,43 (1H, д, $J=8,5$ Гц, H-8), 7,59 (1H, дд, $J=8,5$ Гц, 2 Гц, H-7), 7,86 (1H, уш. т, $J=8$ Гц, H-4'), 7,94 (1H, д, $J=2$ Гц, H-5), 8,31 (1H, д, $J=8$ Гц, H-3'), 8,67 (1H, уш. д, $J=5$ Гц, H-6'), 8,86 (1H, с, H-4).

Примітка 1. Даний реагент має точку топлення 23–25°C, тому при кімнатній температурі та залежно від ступеню його чистоти може знаходитися у вигляді як рідини, так і кристалів, а також їх суміші; з достатньою точністю відміряти потрібну кількість можна лише зважуванням.

Примітка 2. Надлишок амоніаку спричинить розкриття кумаринового циклу та розчинення відповідної *о*-гідроксикоричної кислоти у лужному середовищі; в такому випадку потрібно нейтралізувати надлишок лугу розведеною соляною або сірчаною кислотою.

3.2. Етиловий естер 5-(7,8-дигідрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-іл)фуран-2-карбонової кислоти [88]



Обладнання:

колба конічна з/ш 100 мл
 зворотній холодильник (дефлегматор)
 мірний циліндр (до 50 мл)
 піпетка (від 0,1 мл)

мішалка магнітна (нагрів)
 платівка і камера для ТШХ
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У конічний колбі зі шліфом місткістю 100 мл розчиняють при 50–60°C та перемішуванні **3,85 г** 2,3,4-тригідроксибензальдегіду та **4,48 г** етилового естеру 5-ціанометилфуран-2-карбонової кислоти у **20 мл** етилового спирту, додають **0,1 мл** піперидину, внаслідок чого реакційна суміш сильно темніє. Колбу закривають, витримують впродовж доби при кімнатній температурі, після чого додають **50 мл** 3% водного розчину сірчаної кислоти і кип'яють зі зворотнім холодильником (рис. 3.4) при перемішуванні 6 год (повноту гідролізу контролюють за допомогою ТШХ, елюент – суміш хлороформ – метанол 9 : 1).

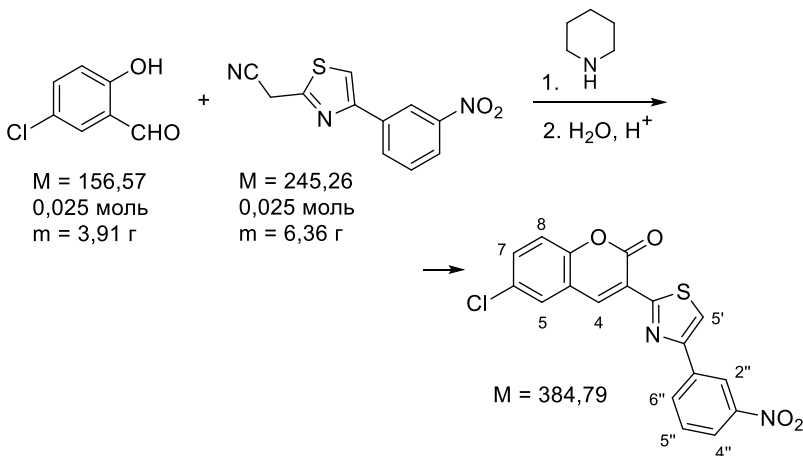
По завершенню процесу гідролізу, реакційну суміш охолоджують, відфільтровують осад цільового кумарину, ретельно промивають водою, висушують на повітрі та перекристалізують із етилового спирту.

Вихід 5,45 г (69 %). Т. топл. 238–240 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 1,34 (3H, т, $J=6,7$ Гц, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4,34 (2H, кв, $J=6,7$ Гц, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 6,89

(1H, д, $J=8,2$ Гц, H-6), 7,21 (1H, уш. с, H-3'), 7,31 (1H, д, $J=8,2$ Гц, H-5), 7,27 (1H, уш. с, H-4'), 8,36 (1H, с, H-4), 9,48 (1H, уш. с, OH-8), 10,34 (1H, уш. с, OH-7).

3.3. 6-Хлоро-3-(4-(3-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-2H-хромен-2-он [89]



Обладнання:

колба конічна з/ш 300 мл
 зворотній холодильник (дефлегматор)
 мірний циліндр (до 100 мл)
 піпетка (від 0,1 мл)

мішалка магнітна (нагрів)
 платівка і камера для ТШХ
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

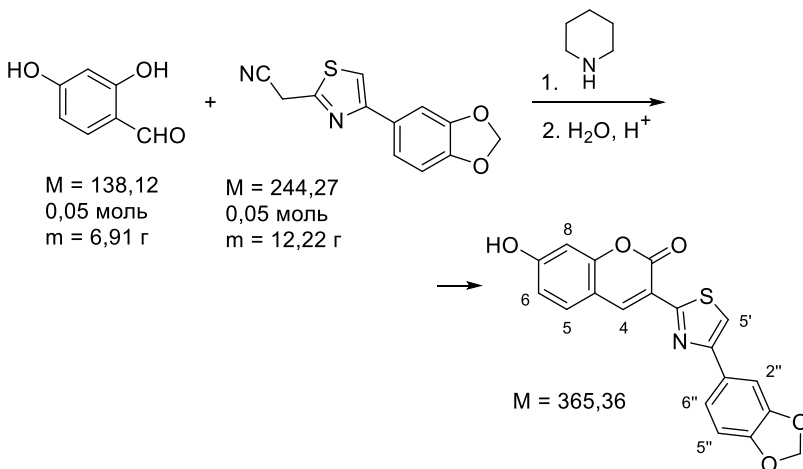
У конічній колбі зі шліфом місткістю 300 мл готують суспензію **3,91 г** 5-хлоросаліцилового альдегіду та **6,36 г** 4-(3-нітрофеніл)тіазол-2-ілацетонітрилу у **50 мл** ізопропілового спирту, суміш нагрівають до $50\text{--}60^\circ\text{C}$ та при перемішуванні додають **0,1 мл** піперидину, внаслідок чого реакційна суміш набуває яскравого помаранчевого забарвлення та розігрівается. Колбу закривають, витримують впродовж доби при кімнатній температурі, після чого додають **100 мл** 3 % водного розчину сірчаної кислоти і кип'ятять зі зворотнім холодильником (рис. 3.4) при перемішуванні 3 год (повноту гідролізу контролюють за допомогою ТШХ, елюент – суміш хлороформ – метанол 19 : 1).

По завершенню гідролізу, реакційну суміш охолоджують, відфільтровують осад цільового кумарину, ретельно промивають водою, висушують на повітрі та перекристалізують із ДМФА.

Вихід 86 %. Т. топл. ~ 300 °С (розкл.).

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 7,51 (1H, д, $J=8$ Гц, H-8), 7,71 (1H, т, $J=8$ Гц, H-5''), 8,17 (1H, д, $J=1,5$ Гц, H-5), 8,24 (1H, уш. д, $J=8$ Гц, H-6''), 8,48 (1H, дд, $J=8$ Гц, $J=1,5$ Гц, H-7), 8,55 (1H, с, H-5'), 8,64 (1H, д, $J=8$ Гц, H-4''), 8,83 (1H, уш. с, H-2''), 9,06 (1H, с, H-4).

3.4. 3-(4-Бензо[d][1,3]діоксол-5-іл)тіазол-2-іл)-7-гідрокси-2H-хромен-2-он [89]



Обладнання:

колба конічна з/ш 300 мл
 зворотній холодильник (дефлегматор)
 мірний циліндр (до 100 мл)
 піпетка (від 0,1 мл)

мішалка магнітна (нагрів)
 платівка і камера для ТШХ
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У конічній колбі зі шліфом місткістю 300 мл розчиняють при 50–60 °С та перемішуванні **6,91 г** резорцилового альдегіду та **12,22 г** 4-(бензодіоксол-5-іл)тіазол-2-ілацетонітрилу у **40 мл** етилового спирту, додають **0,25 мл** піперидину, внаслідок чого реак-

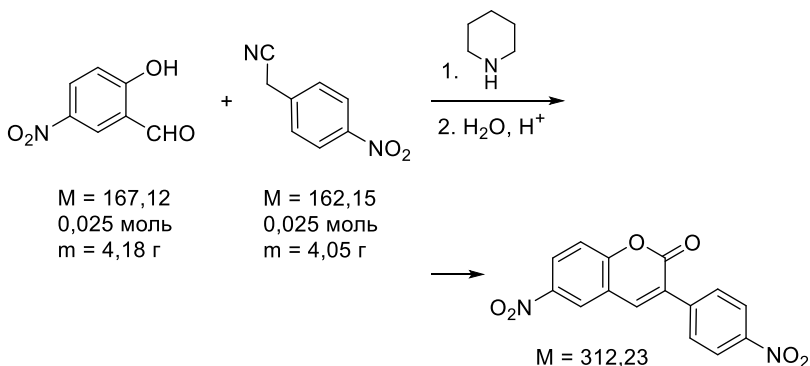
ційна суміш набуває яскравого помаранчевого забарвлення та зеленуватої флуоресценції, може відразу випадати дрібнокристалічний помаранчевий осад. Колбу закривають, витримують впродовж доби при кімнатній температурі, після чого додають **100 мл** 3% водного розчину сірчаної кислоти і кип'ятять зі зворотнім холодильником (рис. 3.4) при перемішуванні 96 год (повноту гідролізу контролюють за допомогою ТШХ, елюент – суміш хлороформ – метанол 9 : 1).

По завершенню процесу гідролізу, реакційну суміш охолоджують, відфільтровують осад цільового кумарину, ретельно промивають водою, висушують на повітрі та перекристалізують із ДМФА.

Вихід 14,43 г (79 %). Т. топл. 305 °С (розкл.).

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч., J, Гц): 6,07 (2H, с, O_2CH_2), 6,82 (д, $J=1,5$ Гц, H-8), 6,89 (дд, $J=8,5$ Гц, $J=1,5$ Гц, H-6), 6,99 (1H, д, $J=8$ Гц, H-5"), 7,61 (1H, дд, $J=8$ Гц, $J=1$ Гц, H-6"), 7,62 (1H, д, $J=1$ Гц, H-2"), 7,82 (д, $J=8,5$ Гц, H-5), 8,03 (1H, с, H-5'), 8,99 (1H, с, H-4), 10,89 (уш. с, 7-OH).

3.5. 6-Нітро-3-(4-нітрофеніл)-2H-хромен-2-он [90]



Обладнання:

колба конічна з/ш 300 мл
 зворотній холодильник (дефлегматор)
 мірний циліндр (до 100 мл)
 піпетка (від 0,25 мл)

мішалка магнітна (нагрів)
 платівка і камера для ТШХ
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

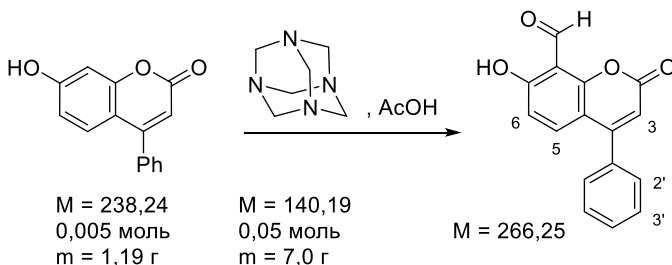
У конічний колбі зі шліфом місткістю 300 мл розчиняють при 50–60°C та перемішуванні **4,18 г** 5-нітросаліцилового альдегіду та **4,05 г** 2-(4-нітрофеніл)ацетонітрилу у **40 мл** ізопропілового спирту, додають **0,25 мл** піперидину, внаслідок чого реакційна суміш розігрівается, відразу починає випадати світлий осад. Колбу закривають, витримують впродовж доби при кімнатній температурі, після чого додають **100 мл** 3 % водного розчину сірчаної кислоти і кип'ятять зі зворотнім холодильником (рис. 3.4) при перемішуванні 3 год (повноту гідролізу контролюють за допомогою ТШХ, елюент – суміш хлороформ – метанол 19 : 1). По завершенню процесу гідролізу, реакційну суміш охолоджують, відфільтровують осад цільового кумарину, ретельно промивають водою, висушують на повітрі та перекристалізують із ДМФА.

Вихід 7,26 г (93 %). Т. топл. 249–251°C.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 7,70 (1H, д, $J=8,5$ Гц, H-8), 8,01 (2H, д, $J=8,5$ Гц, H-2',6'), 8,36 (2H, д, $J=8,5$ Гц, H-3',5'), 8,47 (1H, дд, $J=8,5$ Гц, $J=2,5$ Гц, H-7), 8,60 (1H, с, H-4), 8,78 (1H, д, $J=2,5$ Гц, H-5).

3.6. 9-(4-Нітрофеніл)- 4-фенілпірано[2,3-f]хромен-2,8-діон

7-Гідрокси-2-окси-4-феніл-2H-хромен-8-карбальдегід



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
холодильник зворотний (дефлегматор)
циліндр мірний (2 шт, від 20 мл)
колба конічна б/ш 250 мл

плитка електрична
бана водяна
колба Бунзена
фільтр Шотта

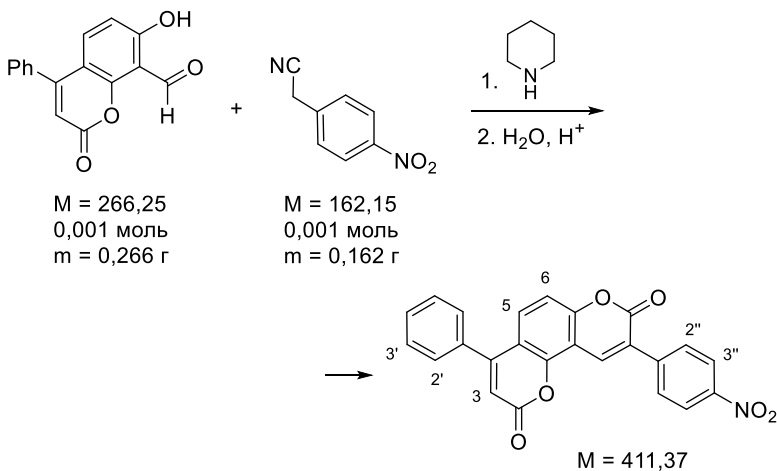
У круглодонній колбі місткістю 100 мл, оснащений дефлегматором, готують розчин **1,19 г** 7-гідрокси-4-феніл-2*H*-хромен-2-ону (7-гідроксинеофлавану, примітка) і **7 г** гексаметилентетраміну у **20 мл** льодяної оцтової кислоти та нагрівають на водяній бані (рис. 3.5) протягом 6–8 год, контролюючи перебіг реакції методом ТШХ. По завершенню реакції ще теплу реакційну суміш виливають у конічну колбу місткістю 250 мл, що містить **24 мл** 17 % соляної кислоти та кип'ятять утворену суспензію протягом 10 хв. Після охолодження до суспензії додають **40 мл** води, відфільтровують осад, промивають водою та перекристалізовують із етилового спирту.

Вихід 0,8 г (60 %). Т. топл. 120 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 6,24 (1H, с, H-3), 6,85 (1H, д, $J=9,2$ Гц, H-6), 7,47 (2H, м, H-2',6'), 7,53 (3H, м, H-3'-5'), 7,61 (1H, д, $J=9,2$ Гц, H-5), 10,57 (1H, с, 8-CHO), 12,05 (1H, с, 7-OH).

Примітка. 7-Гідрокси-4-феніл-2*H*-хромен-2-он синтезують за методикою, аналогічною методиці 4.1, із еквівалентних кількостей відповідних реагентів.

*9-(4-Нітрофеніл)-4-фенілпірано[2,3-*f*]хромен-2,8-діон*



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
 холодильник зворотний (дефлегматор)
 циліндр мірний (від 20 мл)
 піпетка (від 20 мл)

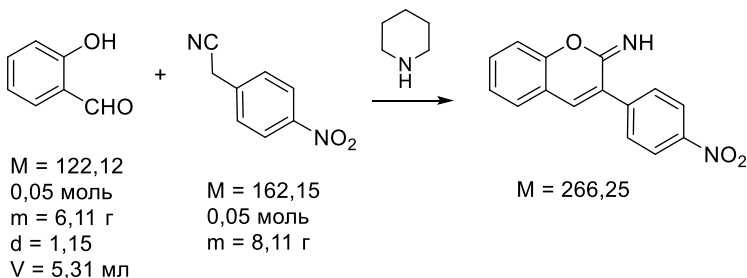
плитка електрична
 баня водяна
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У круглодонній колбі місткістю 100 мл готують розчин **0,266 г** 7-гідрокси-2-окси-4-феніл-2*H*-хромен-8-карбальдегіду та **0,162 г** (4-нітрофеніл)ацетонітрилу в **20 мл** етилового спирту, додають **2–3 краплини** піперидину та витримують реакційну суміш за кімнатної температури протягом доби. До утвореного осаду імінокумарину додають **40 мл** 5 % водного розчину сірчаної кислоти та нагрівають на водяній бані (рис. 3.5) близько 6 год, контролюючи ступінь гідролізу методом ТШХ. Після завершення реакції суміш охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із етилового спирту.

Вихід 0,16 г (39 %). Т. топл. 249–250 °С.

Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.): 6,42 (1H, с, H-3), 7,34 (1H, д, *J*=9,2 Гц, H-6), 7,56 (5H, м, H-2'–6'), 7,70 (1H, д, *J*=8,8 Гц, H-5), 8,09 (2H, д, *J*=8,8 Гц, H-3'',5''), 8,31 (2H, д, *J*=8,8 Гц, H-2'',6''), 8,56 (1H, с, H-10).

3.7. 3-(4-Нітрофеніл)-2*H*-хромен-2-імін [91]

**Обладнання:**

колба круглодонна з/ш 100 мл
 зворотній холодильник (дефлегматор)
 мірний циліндр (до 50 мл)
 піпетка (від 0,5 мл)

плитка електрична
 водяна баня
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У круглодонній колбі зі шліфом (найкраще підійде колба грушевидної форми) місткістю 100 мл розчиняють **8,11 г** (4-нітрофеніл)ацетонітрилу у **40 мл** ізопропілового спирту, приливають **5,31 мл** саліцилового альдегіду та додають **0,5 мл** піперидину, внаслідок чого реакційна суміш набуває яскравого жовтого забарвлення, може відразу випадати осад. Нагрівають суміш зі зворотнім холодильником на водяній бані (рис. 3.5) впродовж 3 год (при цьому кількість осаду збільшується), після чого охолоджують колбу на льодяній бані, осад відфільтровують та промивають охолодженим ізопропіловим спиртом (2 рази по 10 мл).

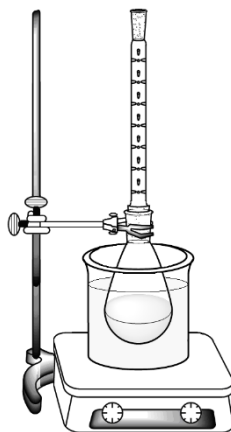
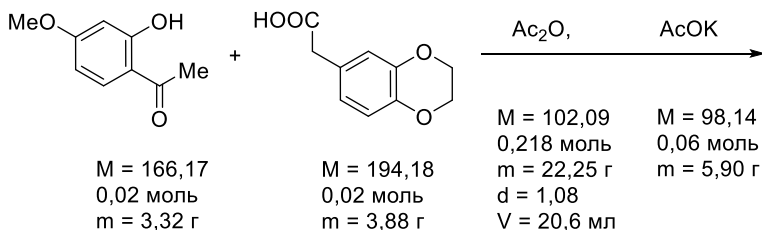


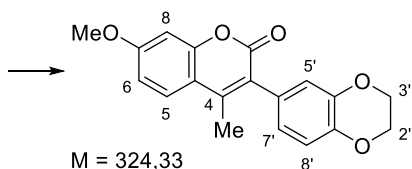
Рис. 3.5

Вихід 12,38 г (93 %). Т. топл. 185–186 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 7,12 (1H, д, $J=8,0$ Гц, Н-8), 7,16 (1H, т, $J=8,0$ Гц, Н-6), 7,41 (1H, т, $J=8,0$ Гц, Н-7), 7,55 (1H, д, $J=8,0$ Гц, Н-5), 7,66 (1H, уш. с, 2-NH), 8,01 (2H, д, $J=8,5$ Гц, Н-2',6'), 8,17 (1H, с, Н-4), 8,24 (2H, д, $J=8,0$ Гц, Н-3',5').

3.8. 3-(2,3-Дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-7-метокси-4-метил-2H-хромен-2-он [92]





Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
дефлегматор
трубка хлоркальцієва
мірний циліндр (від 10,0 мл)
магнітна мішалка (нагрів)
стакан 250 мл
колба Бунзена
фільтр Шотта

У круглодонну колбу місткістю 100 мл, оснащену дефлегматором та хлоркальцієвою трубкою (рис. 3.6), вміщують **3,32 г** 1-(2-гідрокси-4-метоксифеніл)етанону, **3,88 г** 2-(2,3-дигідробензо-[b][1,4]діоксин-6-іл)оцтової кислоти, **5,90 г** сухого ацетату калію та **20,6 мл** оцтового ангідриду.

Отриману суміш кип'яють при перемішуванні 6–8 год; після чого охолоджують та виливають у стакан, що містить **150 мл** льодяної води. Утворюється кристалічний осад, який відфільтровують, промивають водою, висушують та перекристалізують із етилацетату.

Вихід 1,20 г (18.5 %). Т. топл. 178–179°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.ч.): 2,28 (3H, с, CH_3 -4), 3,89 (3H, с, CH_3O -7), 4,28 (4H, с, 2CH_2), 6,75 (1H, дд, $J=8,3$ Гц, $J=2,2$ Гц, H-7'), 6,83 (1H, д, $J=2,2$ Гц, H-5'), 6,88 (1H, д, $J=2,2$ Гц, H-8), 6,93 (1H, д, $J=8,3$ Гц, H-8'), 7,54 (1H, дд, $J=8,2$ Гц, $J=2,2$ Гц, H-6), 8,08 (1H, д, $J=8,2$ Гц, H-5).

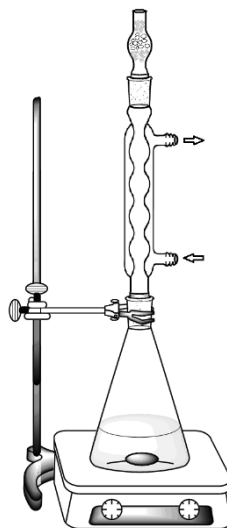
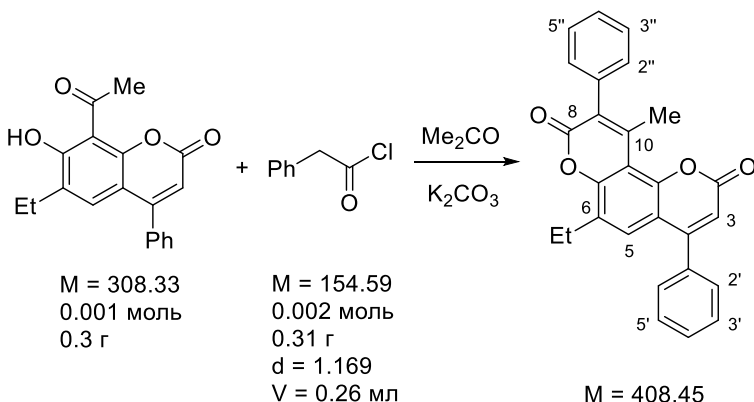


Рис. 3.6

3.9. 6-Етил-10-метил-4,9-дифеніл-пірано[2,3-*f*]хромен-2,8-діон [93]



Обладнання:

колба конічна з/ш 100 мл
 зворотній холодильник кульковий
 з водяним охолодженням
 хлоркальцієва трубка
 мірний циліндр (до 50 мл)

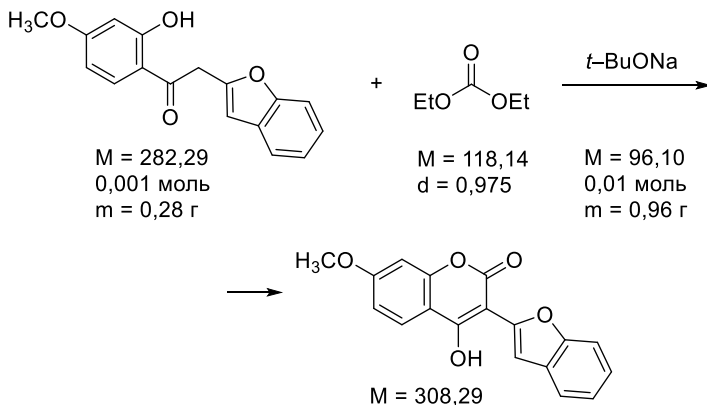
піпетка (від 0.2 мл)
 мішалка магнітна (нагрів)
 камера та платівки для ТШХ
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У конічну колбу місткістю 100 мл вносять **0,3 г** 8-ацетил-7-гідрокси-6-етил-4-феніл-2*H*-хромен-2-ону, додають **20 мл** абсолютного ацетону, **0,55 г** свіжопрожареного K_2CO_3 та **0,26 мл** хлороангідриду фенілоцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні впродовж 8–9 год. Контроль реакції здійснюють, використовуючи ТШХ (елюент – суміш хлороформ – метанол 9 : 1). Після завершення реакції суміш охолоджують та додають **50 мл** дистильованої води. Утворений осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного метилового спирту.

Вихід продукту 0,15 г (37 %). Т. топл. 232–234°C.

Спектр 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 1,24 (3H, м, $\underline{CH_3CH_2}$ -6), 2,67 (3H, с, CH_3 -10), 2,82 (2H, т, $J=7,2$ Гц, $CH_3\underline{CH_2}$ -6), 6,35 (1H, с, H-3), 7,30 (2H, м, H-2'',6''), 7,44 (3H, м, H-3'-5''), 7,46 (1H, с, H-5), 7,49 (2H, м, H-2',6'), 7,59 (3H, м, H-3'-5').

3.10. 3-(Бензофуран-2-іл)-4-гідрокси-7-метокси-2H-хромен-2-он



У двогорлій круглодонній колбі місткістю 100 мл готують розчин **0,28 г** 2-(бензофуран-2-іл)-1-(2-гідрокси-4-метокси-феніл)етанону у **5 мл** абсолютного діетилкарбонату. До прямого горла колби під'єднано зворотній холодильник, а до бічного, за допомогою гнучкого з'єднання, – ємність із **0,96 г** *трет*-бутилату натрію. Заповнюють колбу інертним газом (азот, аргон) та при кімнатній температурі та постійному перемішуванні додають *трет*-бутилат натрію у розчин. Отриману реакційну суміш нагрівають в інертній атмосфері при 120–130 °С та перемішуванні впродовж 4 год.

Реакційну суміш охолоджують, розчинник випарюють за допомогою роторного випарювача. До залишку додають **40–50 мл** води, підкислюють отриману суміш розведеною соляною кислотою до pH 2–3; осад відфільтровують, висушують та перекристалізують із толуену.

Вихід 0.29 г (96 %). Т. топл. 238 °С.

Спектр ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, δ, м.ч.):

3,89 (3H, с, CH₃O-7), 6,82 (1H, д, *J*=2,0 Гц, H-8), 6,91 (1H, дд, *J*=8,0 Гц, *J*=2,0 Гц, H-6), 7,55 (4H, м, H-4'–7'), 7,66 (1H, с, H-3'), 7,92 (1H, д, *J*=8,0 Гц, H-5), 9,90 (1H, с, 4-OH).

РОЗДІЛ 4. 4-АРИЛКУМАРИНИ (НЕОФЛАВОНОЇДИ)

Неофлавоони – природні сполуки, в основі яких лежить скелет 4-арилкумарину – належать до класу сполук флавоноїдної будови. Першим природним неофлавоном, виділеним з екстрактів насіння *Calophyllum inophyllum* в 1951 році, був **калофілолід** (рис. 4.1) [94]. В окрему групу природних сполук вони сформувались в середині 1960-х рр., після виділення з рослинних джерел низки похідних 4-фенілкумарину. Здебільшого, ці сполуки розповсюджені в рослинах роду *Clusiaceae*, *Fabaceae*, *Rubiaceae*, *Asteraceae*, *Thelypteridaceae*, *Passifloraceae*, *Rutaceae*.

Похідні неофлавонів також володіють низькою токсичністю та біологічною активністю широкого спектру дії – протираковою, противірусною, протизапальною, антикоагулянтною, антибактеріальною, протитуберкульозною, протисудомною, антиоксидантною та ін. Унікальні фотохімічні та фотофізичні властивості 4-арилкумаринів дають змогу використовувати дані сполуки як флуоресцентні зонди та мітки. Актуальність досліджень в цій галузі підтверджується тим, що за останні десятиріччя (з 2005 р. і по теперішній час) опубліковано понад 500 праць відповідної тематики. Зростаючі потреби людства стимулюють інтерес до виділення даних сполук з рослинних джерел, до розробки ефективних методів їх синтезу, а також до досліджень їх хімічних, фізико-хімічних, спектральних і біологічних властивостей.

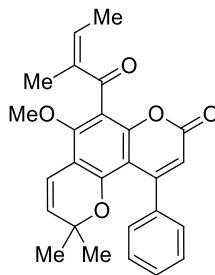
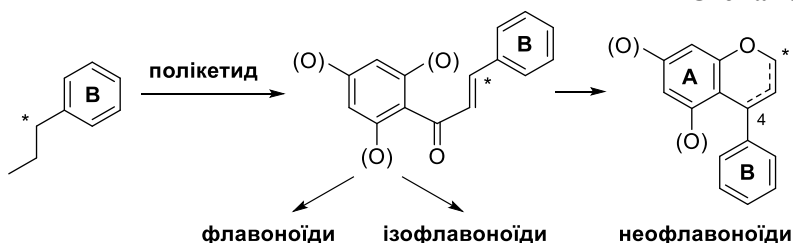


Рис. 4.1

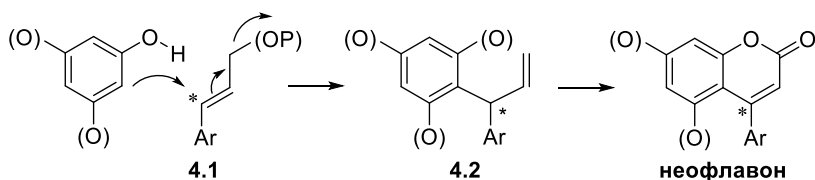
Біогенез. Запропоновано декілька гіпотез щодо біогенезу сполук неофлавоноїдної будови. В одній з них припускають, що їх біосинтетичний шлях аналогічний відомому шляху для сполук флавоноїдного та ізофлавоноїдного типу. Так само, як утворення ізофлавоноїдного скелету включає в себе один 1,2-арильний зсув, утворення неофлавоноїдного скелету відбувається через два таких зсуви (схема 4.1).

Схема 4.1



Також припускають, що 4-арилкумарини можуть утворюватися шляхом альтернативного сполучення C_9 -сполуки із фенольною групою (схема 4.2). Оліс зі співробітниками запропонували, що C_9 -сполука, яка бере участь в утворенні неофлавоноїдів, може бути ціннамілпірофосфатом **4.1**. В свою чергу, алкілювання сполукою C_9 (**4.1**) фенольної C_6 -одиниці може приводити до утворення дальбергіонів **4.2**, окиснення яких дає 4-арилкумарини.

Схема 4.2

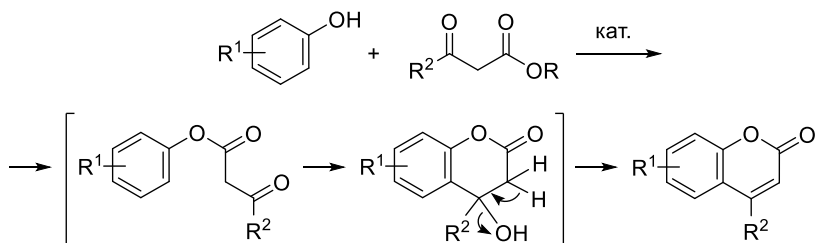


Відомості про природні неофлавоноїди узагальнено в оглядах [95–97] до 2001 року включно та в монографіях [98–100]. Інформація про більшість методів синтезу та хімічні властивості наведена в оглядах [101, 102].

Основні методи синтезу неофлавонів. Більшість методів синтезу 4-арилкумаринів, відомих на сьогоднішній день, можна поділити на дві групи: методи конденсації – реакції Пехмана, Перкіна, Губена – Геша тощо, а також методи арилювання кумаринів, активованих по 4-му положенню.

Реакція Пехмана. Найбільш важливим та доступним методом синтезу кумаринів, заміщених по 4-му положенню, є реакція Пехмана, яка відома вже понад 130 років. Реакція полягає в конденсації заміщених фенолів з естерами β -кетокислот в присутності мінеральних кислот та кислот Л'юїса в якості каталізаторів (AlCl_3 , H_2SO_4 , H_3PO_4 , ZnCl_2 , POCl_3 , P_2O_5 , CF_3COOH , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ тощо); механізм полягає в естерифікації / переестерифікації з наступною гетероциклізацією та дегідратацією з утворенням кумаринового циклу [103] (схема 4.3).

Схема 4.3

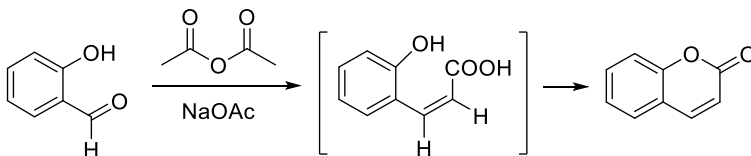


Варіант конденсації Пехмана з використанням естерів бензоїлоцтових кислот ($\text{R}=\text{Ar}$) і досі є найбільш широко застосовуваним методом отримання 4-арилкумаринів (неофлавонів).

Особливості проведення реакції із використанням різноманітних реагентів (фенольні компоненти, естери β -кетокислот) та кислотних каталізаторів розглядаються в монографії [104]. Сучасні дослідження методів синтезу неофлавонів за реакцією Пехмана спрямовані на пошук нових типів каталізаторів та умов проведення, наприклад, під дією мікрохвильового або ультразвукового опромінення, проведення реакції без розчинника (solvent free) розглядаються в огляді [102].

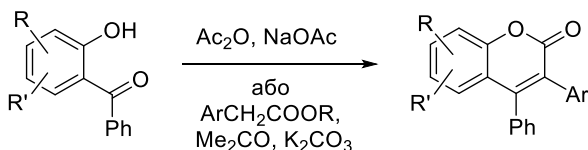
Реакція Перкіна. Ще в 1868 році Перкін отримав найпростіший кумарин (схема 4.4) нагріванням саліцилового альдегіду з оцтовим ангідридом в присутності ацетату натрію [105].

Схема 4.4



Модифікація даної реакції з використанням як карбонільного компонента *o*-гідроксиарил(алкіл)кетонів (схема 4.5) знайшла широке застосування в синтезі 4-арил(алкіл)кумаринів.

Схема 4.5



Будова продуктів конденсації та вихід цільових сполук залежить від багатьох факторів – умов проведення реакції, природи каталізаторів тощо. Конденсація гідроксибензофенонів з оцтовим ангідридом в присутності ацетата натрію проходить з невеликим виходом цільового 4-фенілкумарину; застосування в якості кислотної компоненти, окрім оцтового ангідриду, фенілоцтової кислоти (її хлороангідриду, аміду) приводить до збільшення виходів цільових кумаринів. Реакцію проводять при нагріванні в дифеніловому етері, в суміші триетиламіну з оцтовим ангідридом, в ацетоні з карбонатом калію та ін. – виходи продуктів значно підвищуються при заміні класичного каталізатора – ацетата натрію – на ацетат калію або при використанні міжфазного каталізу.

Спектральні властивості 4-арилкумаринів. Характеристичним у спектрах ^1H ЯМР 4-арилкумаринів є синглет протону в положенні 3. Як правило, цей сигнал спостерігається при 6–6,3 м.ч. Сигнали протонів гідроксильних груп, які знаходяться в положеннях 5–8, спостерігаються у вигляді уширених сигналів в слабкому полі в області 10–10,5 м.ч. Характеристичний сигнал в спектрах ^{13}C ЯМР атома Карбону фрагменту $\text{C}=\text{O}$ знаходиться в

діапазоні, типовому для бензопіран-2-онових систем – при 160–165 м.ч., а сигнал атома Карбону C-4 – при 153–157 м.ч. Зазначимо, що при заміні екзоциклічного атома Оксигену при C-2 на атом Сульфуру відбувається зміщення сигналу протона H-3 в більш слабке поле – так, сигнал протону H-3 знаходиться в області 6.8-6.9 м.ч. Також спостерігається зміщення характеристичних сигналів в спектрах ^{13}C ЯМР – сигнал атома Карбону фрагменту C=S спостерігається в діапазоні 195–198 м.ч., а сигнали атомів Карбону C=N у відповідних гідразонах та оксимах – при 140–150 м.ч. Також при заміні екзоциклічного атома Оксигену зазнає змін сигнал атома Карбону C-4, хімічний зсув якого становить 146–148 м.ч. у спектрах відповідних тіокумаринів, та 135–142 м.ч. у спектрах, відповідно, гідразону та оксиму.

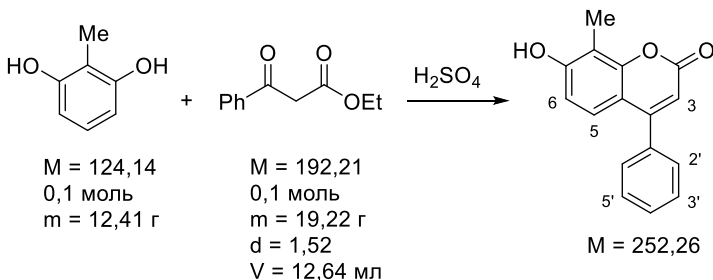
В ІЧ спектрах неофлавонів спостерігається інтенсивна смуга поглинання C=O кумаринової системи, положення якої залежить від замісників і знаходиться в області $1740\text{--}1670\text{ см}^{-1}$. Також в ІЧ спектрах присутні характеристичні смуги поглинання в області 1600 см^{-1} , $1270\text{--}1210\text{ см}^{-1}$ та $1145\text{--}1065\text{ см}^{-1}$, що відносяться до коливань C=C та C=O зв'язків відповідно.

У електронних спектрах поглинання неофлавонів присутні дві характеристичні смуги поглинання при 274 нм та 311 нм, які відносять до бензольного та піранового циклу відповідно і обумовлені $\pi\rightarrow\pi^*$ переходами. Примітно, що положення смуг поглинання кумаринів, у т.ч. неофлавонів, дозволяє відрізнити їх від ізомерних їм хромонів, у електронних спектрах поглинання яких наявні смуги поглинання в області, переважно, 240–250 нм. Для 5- та 7-гідрокси-4-арилкумаринів характерним є внутрішньомолекулярний перенос заряду з електронодонорної гідроксильної групи на карбонільну групу через супряжену π -електронну систему, у той час як для 6- та 8-гідроксикумаринів таке явище неможливе.

У мас-спектрі незаміщеного 4-фенілкумарина (m/z 222) спостерігається утворення флуореніл-катиону з m/z 165.

Препаративні методики синтезу 4-заміщених кумаринів

4.1. 7-Гідрокси-8-метил-4-феніл-2H-хромен-2-он (7-гідрокси-8-метилнеофлавон) [102]



Обладнання:

колба конічна з/ш 250 мл
крапельна воронка
дефлегматор
мірний циліндр (до 50 мл)
піпетка (від 5,0 мл)
мішалка магнітна (нагрів)
колба Бунзена
фільтр Шотта

У плоскодонній конічній колбі місткістю 250 мл (рис. 4.2) нагрівають до 30°C **12,4 г** 2-метилрезорцину та **30 мл** етилового спирту (до розчинення фенолу). До розчину додають **12,64 мл** етилбензоїлацетату та прикапують (1 краплина в 2–3 с) **25 мл** концентрованої сірчаної кислоти (примітка 1); об'єм кислоти має бути приблизно вдвічі більшим за об'єм етилбензоїлацетату). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1,5–2 год, після чого розбавляють дистильованою водою (**200 мл**). Утворений осад відфільтровують та кристалізують із ізопропілового спирту.

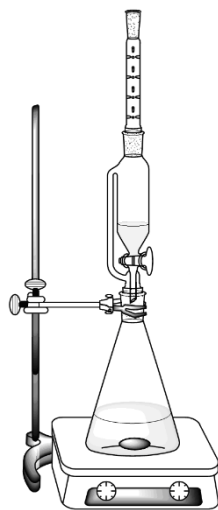


Рис. 4.2

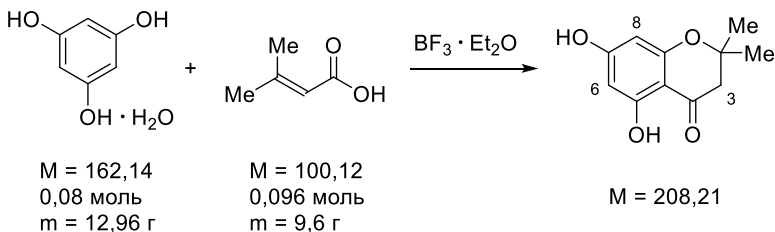
Вихід 21 г (83 %). Т. топл. 262 °С.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.): 2,25 (3H, с, CH_3 -8), 6,02 (1H, с, H-3), 6,77 (1H, д, $J=8,8$ Гц, H-6), 7,09 (1H, д, $J=8,8$ Гц, H-5), 7,45 (2H, м, H-2', H-6'), 7,51 (3H, м, H-3', H-4', H-5'), 10,22 (1H, с, OH-7).

Примітка 1. Слід дотримуватись правил роботи з концентрованими кислотами. При потраплянні кислоти на незахищені ділянки шкіри або очі, необхідно швидко промити уражене місце мильною водою або розчином питної соди (1 чайна ложка на склянку води).

**4.2. 8,8-Диметил-5-метокси-4-феніл-
9,10-дигідропірано[2,3-*f*]-хромен-2(8H)-он
та
5-гідрокси-8,8-диметил-4-феніл-
9,10-дигідропірано[2,3-*f*]-хромен-2(8H)-он [106]**

5,7-Дигідрокси-2,2-диметилхроман-4-он



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 500 мл
холодильник зворотний кульковий
з водяним охолодженням
циліндр мірний (до 50 мл)

стакан 800 мл
мішалка магнітна (нагрів)
колба Бунзена
фільтр Шотта

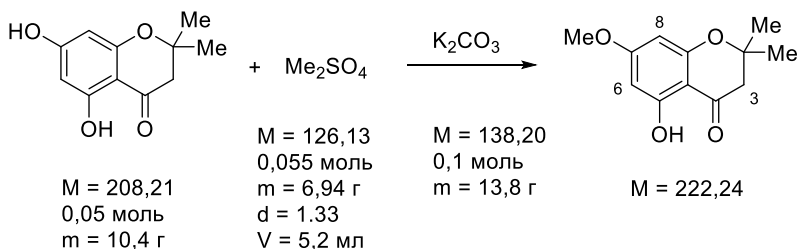
У круглодонну колбу місткістю 500 мл, оснащену зворотним кульковим холодильником з водяним охолодженням, вміщують **12,96 г** дигідрату флороглуцину, **9,6 г** 3-метилбутен-2-ової кислоти, та приливають **40 мл** етерату трифлуориду Бору. Отриману суміш нагрівають при 70 °С та перемішуванні протягом 2,5 год; конверсію контролюють за допомогою ТШХ. Після за-

вершення реакції суміш охолоджують до кімнатної температури та переносять у стакан місткістю 800 мл з **500 мл** охолодженої води (операцію обов'язково проводити у витяжній шафі!). Утворений осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із ацетонітрилу.

Вихід 19,6 г (91 %). Т. топл. 203–204 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 1,41 (6H, с, 2 CH₃-2), 2,66 (2H, с, CH₂-3), 5,72 та 5,73 (два д, H-6,8), 10,40 (1H, с, OH-7), 11,96 (1H, с, OH-5).

5-Гідрокси-2,2-диметил-7-метоксихроман-4-он



Обладнання:

колба конічна з/ш 250 мл
 холодильник зворотний кульковий
 з водяним охолодженням
 циліндр мірний 100 мл
 трубка хлоркацієва

стакан 800 мл
 піпетка (від 5,0 мл)
 мішалка магнітна (нагрів)
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У конічну колбу місткістю 250 мл, оснащену зворотним кульковим холодильником з водяним охолодженням, закритим хлоркальцієвою трубкою (рис. 3.6), вміщують **10,4 г** 5,7-дигідрокси-2,2-диметилхроман-4-ону, 100 мл абсолютного ацетону та **13,8 г** свіжопрожареного поташу. До отриманої суспензії додають **5,2 мл** диметилсульфату. Реакційну суміш кип'яють при інтенсивному перемішуванні протягом 1 год, контролюючи хід реакції методом ТШХ.

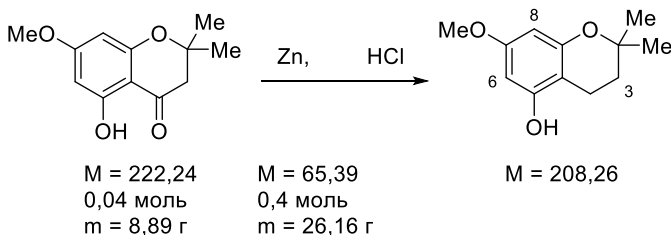
Після завершення реакції суміш охолоджують до кімнатної температури, переносять у стакан, що містить **500 мл** охолодженої води та підкисляють розведеною соляною кислотою до

pH 4. Утворений осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із ізопропілового спирту.

Вихід 9,1 г (82 %). Т. топл. 62–63 °С.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 1,43 (6H, с, 2 CH_3 -2), 2,72 (2H, с, CH_2 -3), 3,79 (1H, с, CH_3O -7), 5,89 і 5.93 (два д, H-6,8), 11,96 (1H, с, OH-5).

2,2-Диметил-7-метоксихроман-4-ол



Обладнання:

колба конічна з/ш 250 мл
 Ч-подібна насадка
 холодильник зворотний
 воронка крапельна (до 100 мл)

циліндр мірний (від 100 мл)
 мішалка магнітна
 воронка ділильна 500 мл
 колба круглодонна з/ш 100 мл
 роторний випарювач

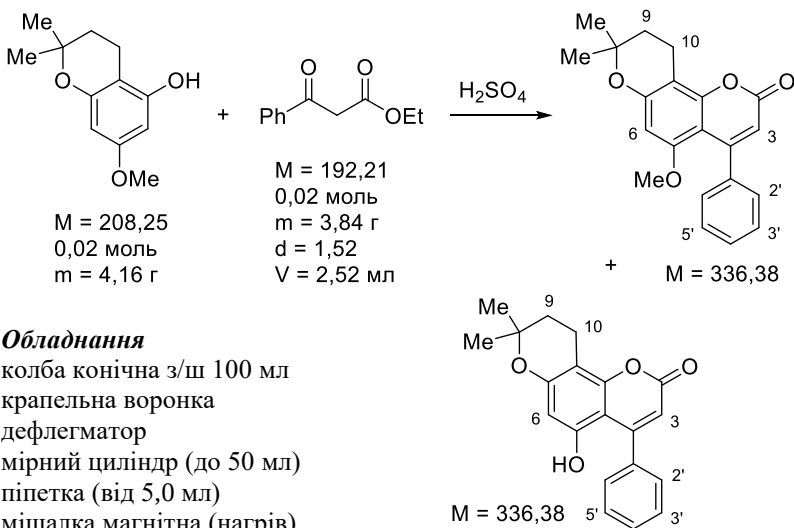
У конічній колбі місткістю 250 мл, оснащену Ч-подібною насадкою з дефлегматором та крапельною воронкою, розчиняють **8,89 г** 5-гідрокси-2,2-диметил-7-метоксихроман-4-ону у **130 мл** метилового спирту та додають до розчину **26,16 г** цинкового пилю (примітка 1). Після цього при інтенсивному перемішуванні до суспензії за допомогою крапельної воронки повільно додають **65 мл** концентрованої соляної кислоти, не допускаючи сильного розігріву і закипання суміші. По завершенню додавання відфільтровують залишок металу (примітка 1). Продукт екстрагують із водно-спиртового розчину **50 мл** етилацетату, промивають органічну фазу насиченим розчином NaCl , висушують над безводним CaCl_2 та випарюють за допомогою роторного випарювача, отримуючи спектрально чистий продукт.

Вихід 7,7 г (92 %). Жовтувата олієподібна рідина.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 1,38 (6H, с, 2 CH_3 -2), 2,72 (2H, д, CH_2 -3), 2,74 (2H, д, CH_2 -4), 3,81 (1H, с, CH_3O -7), 5,90 і 5,94 (два д, H-6,8), 10,16 (1H, с, OH-5).

Примітка. При роботі з металічним пилом потрібно уникати його потрапляння на скляні шліфи. Відфільтрований по завершенню синтезу метал слід негайно утилізувати, не допускаючи його висихання: у сухому стані цей дрібнодисперсний матеріал набуває пірофорних властивостей.

8,8-Диметил-5-метокси-4-феніл-9,10-дигідропірано-[2,3-*f*]-хромен-2(8H)-он та 5-гідрокси-8,8-диметил-4-феніл-9,10-дигідропірано[2,3-*f*]хромен-2(8H)-он



Обладнання

колба конічна з/ш 100 мл
 крапельна воронка
 дефлегматор
 мірний циліндр (до 50 мл)
 піпетка (від 5,0 мл)
 мішалка магнітна (нагрів)
 ділильна воронка 500 мл
 колба круглодонна з/ш 100 мл
 роторийний випарювач
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У плоскодонній конічній колбі місткістю 100 мл (рис. 4.2) розчиняють при 30°C **4.16 г** 7-метокси-2,2-диметилхроман-5-олу у **10 мл** етилового спирту. До розчину додають **2.52 мл** етилбен-

зоїлацетату та прикрапають (1 краплина в 2–3 с) 5 мл концентрованої сірчаної кислоти (див. примітку 1 до методики 4.1); об'єм кислоти має бути приблизно вдвічі більшим за об'єм етилбензоїлацетату. Реакційну суміш перемішують при 50 °С 4 год, охолоджують та розбавляють дистильованою водою (**100 мл**). Утворений осад відфільтровують, розчиняють у **50 мл** хлороформу та промивають 1 н. розчином NaOH (2 рази по 50 мл) і один раз – розчином NaCl (**50 мл**); водні фази збирають.

*8,8-Диметил-5-метокси-4-феніл-
9,10-дигідропірано[2,3-*f*]хромен-2(8H)-он*

Органічну фазу сушать над CaCl₂, фільтрують та упарюють на ротаторному випаровувачі. Залишок після упарювання кристалізують із метилового спирту.

Вихід 2.32 г (31.7 %). Т. топл. 133–134 °С.

Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.): 1,37 (6H, с, 2 CH₃-8), 1,86 (2H, д, CH₂-9), 2,81 (2H, д, CH₂-10), 3,37 (3H, с, CH₃O-5), 5,80 (1H, с, H-3), 6,17 (1H, с, H-6), 7,23 (2H, м, H-3', H-5'), 7,35 (3H, м, H-2', H-4', H-6').

*5-Гідрокси-8,8-диметил-4-феніл-
9,10-дигідропірано[2,3-*f*]хромен-2(8H)-он*

Об'єднані водні фази підкисляють H₂SO₄ до рН 4. Утворений осад фільтрують та кристалізують із ізопропілового спирту.

Вихід 4.42 г (63 %). Т. топл. 317–318 °С.

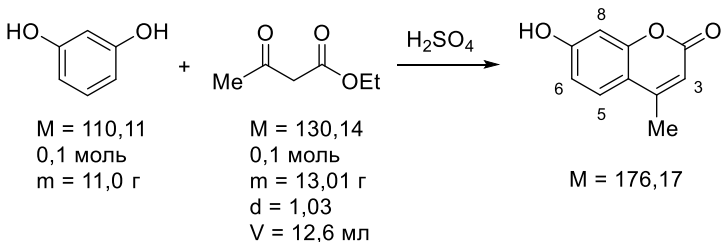
Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.): 0,82 (6H, с, 2 CH₃-8), 1,56 (2H, д, CH₂-9), 2,73 (2H, д, CH₂-10), 5,67 (1H, с, H-3), 6,37 (1H, с, H-6), 7,20 (2H, м, H-3', H-5'), 7,34 (3H, м, H-2', H-4', H-6'), 10,37 (1H, с, OH-5).

**4.3. 7-Гідрокси-4-метил-2H-хромен-2-он
(4-метилумбеліферон)**

Обладнання:

колба конічна з/ш 100 мл
крапельна воронка
дефлегматор
мірний циліндр (до 50 мл)

піпетка (від 5.0 мл)
магнітна мішалка (нагрів)
колба Бунзена
фільтр Шотта

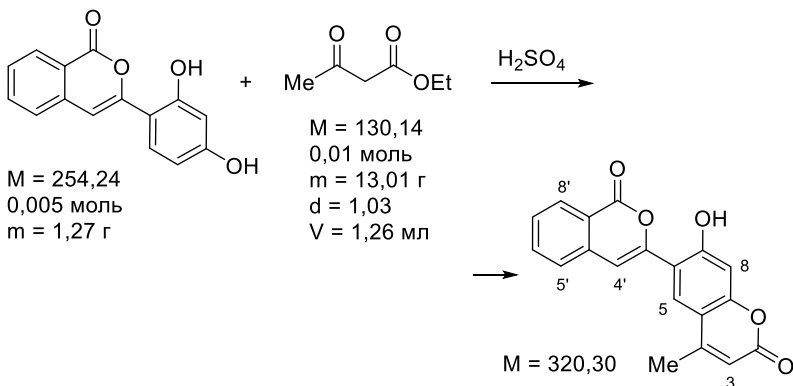


У конічний колбі місткістю 250 мл розчиняють при кімнатній температурі **11 г** резорцину в **30 мл** етилового спирту. До суміші додають **12,6 мл** етилацетоацетату та прикрапують (1 краплина в 2–3 с) **25 мл** концентрованої сірчаної кислоти (див. примітку 1 до методики 4.1); об'єм кислоти має бути приблизно вдвічі більшим за об'єм етилацетоацетату. Реакційну суміш перемішують при 30 °С впродовж 3 год, охолоджують та розбавляють дистильованою водою (**200 мл**). Утворений осад відфільтровують та кристалізують із метилового спирту.

Вихід 17,1 г (97 %). Т. топл. 189 °С.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч.): 2,37 (3H, с, CH_3 -4), 6,01 (1H, с, H-3), 6,65 (1H, с, H-8), 6,73 (1H, д, $J=8,4$ Гц, H-6), 7,48 (1H, д, $J=8,4$ Гц, H-5), 10,22 (1H, с, OH-7).

4.4. 7-Гідрокси-4-метил-6-(1-оксо-1H-ізохромен-3-іл)-2H-хромен-2-он



Обладнання:

колба конічна б/ш 50 мл
піпетка (2 шт від 1 мл)
плитка електрична

колба Бунзена
фільтр Шотта

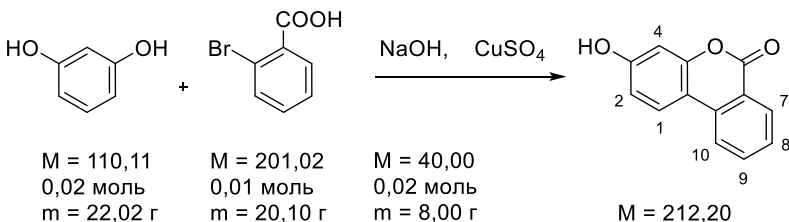
У конічній колбі місткістю 50 мл готують однорідну суспензію **1,27 г** 3-(2,4-дигідроксифеніл)ізохромен-1-ону (див. методику 5.4) та **1,26 мл** ацетооцтового естеру, додають **1 мл** концентрованої сірчаної кислоти, злегка підігрівають до утворення гомогенної суміші та залишають на ніч.

До реакційної суміші доливають 40 мл води, відфільтровують осад, ретельно промивають його водою та перекристалізують із ДМФА.

Вихід 0,77 г (48 %). Т. топл. >330 °С.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, м.ч.): 2,25 (3H, с, CH_3 -4), 7,57 (1H, с, H-4'), 7,62 (1H, д, $J=7,8$ Гц, H-5'), 7,77 (1H, т, $J=7,8$ Гц, H-6'), 7,52 (1H, т, $J=7,8$ Гц, H-7'), 8,16 (1H, д, $J=8,0$ Гц, H-8'), 6,11 (1H, с, H-3), 8,01 (1H, с, H-5), 6,91 (1H, с, H-8), 11,36 (1H, уш. с, OH-7).

4.5. 6H-Бензо[с]хромен-6-он (Urolitin B) [107]

**Обладнання:**

колба конічна з/ш 250 мл
дефлегматор
мірний циліндр (від 10 мл)

магнітна мішалка (нагрів)
колба Бунзена
фільтр Шотта

У конічній колбі місткістю 250 мл готують розчин **8.0 г** гідрооксиду Натрію у **50 мл** води. Розчиняють в отриманому водному лузі **22,02 г** резорцинолу та **20,10 г** 2-бромобензойної кис-

лоти; нагрівають з дефлегматором до 60 °С та додають при перемішуванні **10 мл** 10 % водного розчину сульфату Купруму. Отриману суміш продовжують перемішувати при 80–90 °С, доки вона не загустіє так, що зробить перемішування неможливим. Густу суспензію залишають на ніч при кімнатній температурі; після чого осад відфільтровують, промивають водою, висушують та перекристалізують із льодяної оцтової кислоти.

Вихід 11,24 г (53 %). Т. топл. 255–256 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , м.ч.): 6,67 (1H, д, $J=2,4$ Гц, H-4), 6,85 (1H, дд, $J=8,4$ Гц, $J=2,4$ Гц, H-2), 7,57 (1H, т, $J=8,0$ Гц, H-8), 7,89 (1H, т, $J=8,0$ Гц, H-9), 8,18 (1H, д, $J=8,4$ Гц, H-1), 8,19 (1H, д, $J=8,0$ Гц, H-10), 8,27 (1H, д, $J=8,0$ Гц, H-7), 10,38 (1H, с, OH-3).

РОЗДІЛ 5. 3-(ГЕТ)АРИЛІЗОКУМАРИНИ

Розповсюдженість у природі. Дослідження природних сполук з ядром ізокумарину тривають уже понад 100 років [108, 109], і серед різноманіття вилучених речовин встановленої будови є ряд представників ізокумаринів з ароматичним замісником у 3-ому положенні [109]. Спершу об'єктами пошуку нових ізокумаринів були рослини та лишайники (рис. 5.1), хоча аналіз останніх даних свідчить, що більш різноманітним є набір ізокумаринів, який продукується грибовими мікроорганізмами [109]. З іншого боку, більшість відомих на сьогодні природних ізокумаринів з ароматичним замісником у 3-ому положенні та близьких до них за будовою сполук були вилучені саме з рослинної сировини.

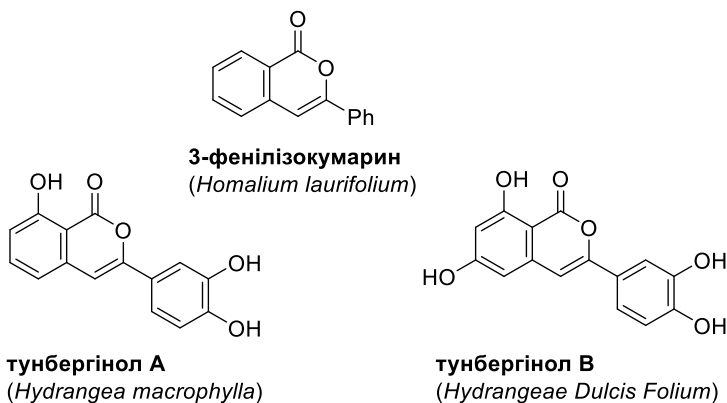


Рис. 5.1. Природні 3-арилізокумарини
рослинного походження

За чисельністю природні 3-арилізокумарини все ж поступаються своїм гідрованим аналогам – 3-арил-3,4-дигідроізокумаринам; нерідко в природній сировині можна знайти відразу й ізокумарин, і відповідний або близький за будовою 3,4-дигідроізокумарин; найбільш відомими прикладами є глюкозиди гомаліцин / homalicine і дигідрогомаліцин / dihydrohomalicine (рис. 5.2), а також ізокумари-

ни і 3,4-дигідроізокумарини групи тунбергінола / thunberginol (рис. 5.1).

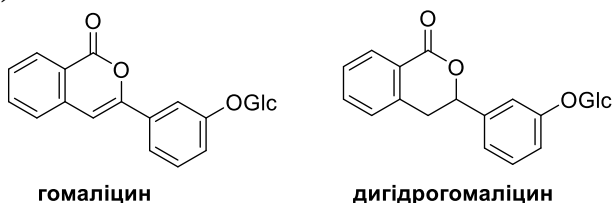
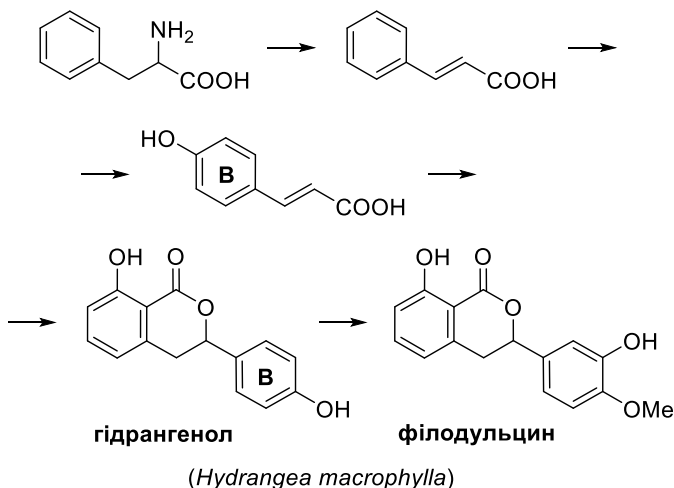


Рис. 5.2. Гомаліцин та його дигідроаналог

Біогенез. Шляхи утворення природних 3-арилізокумаринів на сьогодні ще недостатньо вивчені (особливо у порівнянні з більш розповсюдженими у природі похідними з аліфатичними замісниками). Є підстави вважати, що ключова сполука у їхньому біосинтезі – фенілаланін; і принаймні для 3-арил-3,4-дигідроізокумаринів гідрангенолу / hydrangenol та філодульцину / phyllo-dulcin (схема 5.1) цей факт є доведеним [109].

Схема 5.1



Корисні властивості. 3-Арилізокумарини, на жаль, ще не мають такого широкого практичного вжитку, як інші типи флавоноїдів, але потенціал їхнього використання вельми широкий.

Так, наведені вище тунбергінол А та тунбергінол В виявили антиалергічну дію [110, 111]; а окремо для тунбергінола А показана імуномодуюча активність [112]. Нещодавно було встановлено, що природний 3-фенілзаміщений ізокумарин з ізопренільним фрагментом каянолактон А / sajanolactone А та продукт його лужного гідролізу – каянонова кислота / sajanonic acid А (рис. 5.3) – можуть бути використані при лікуванні остеопорозу [113]. Варто відмітити, що початковий інтерес до синтетичних 3-(гідроксифеніл)ізокумаринів – аналогів фенолфталейну – був обумовлений їхньою ефективною проносною дією [114].

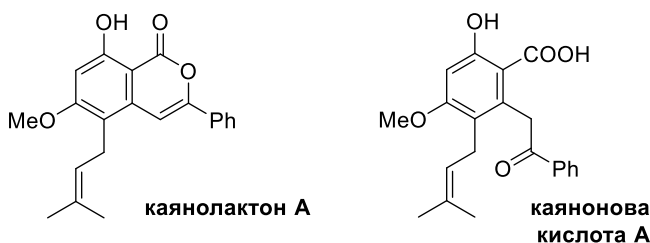
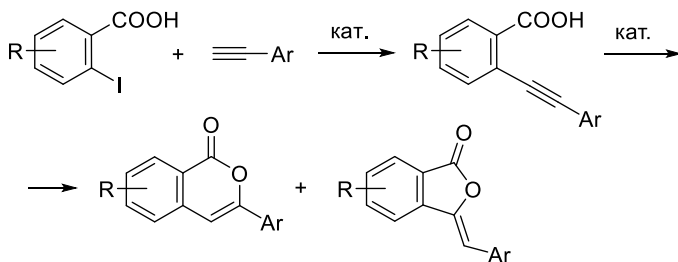


Рис. 5.3. Ізопренільні похідні 3-фенілізокумарину, активні проти остеопорозу

Основні методи одержання. Одним із найбільш популярних в останні роки підходів до синтезу 3-заміщених ізокумаринів є каталітичне сполучення *o*-йодобензойних кислот та їхніх похідних з термінальними ацетиленами чи ацетиленідами.

Схема 5.2

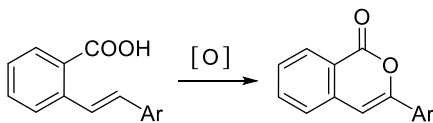


Таким чином отримують бензойні кислоти з алкінільним замісником у *o*-положенні, і даний фрагмент стає основою для

створення ізокумаринового циклу (схема 5.2) [115]. Це перетворення можна здійснити на досить широкому колі реагентів, отримуючи ізокумарини з алкільними, ароматичними та гетероциклічними замісниками у 3-му положенні, і навіть гетероаналоги ізокумаринового ядра; також є різноманітні варіації каталітичних систем, хоча серед них переважають комплекси Паладію. Недоліком даної методики, окрім високої вартості деяких із рекомендованих каталізаторів, є можливість конкурентної утворенню ізокумаринів циклізації *o*-карбоксифенілацетиленів у фталіди (схема 5.2). Більшість робіт у цій галузі спрямовані на пошук умов перебігу реакції та каталізаторів, здатних мінімізувати даний побічний процес [115].

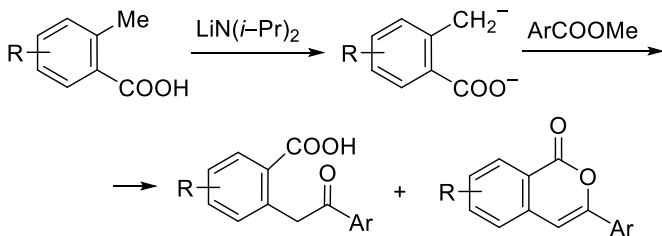
Аналогічна циклізація стильбенкарбонових кислот, їхніх естерів або солей повинна включати стадію окиснення (схема 5.3) [116].

Схема 5.3



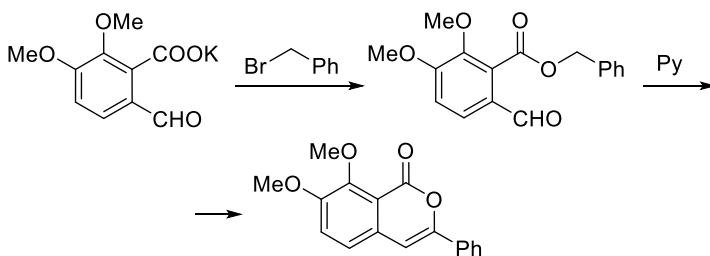
o-Толуїлові кислоти здатні конденсуватись з естерами ароматичних карбонових кислот в присутності сильної основи (LDA), продуктом такої взаємодії може бути як ізокумарин, так і його відкрита форма – дезоксибензоїн-2'-карбонова кислота. Остання легко циклізується в ізокумарин в кислому середовищі або в присутності водовіднімаючих засобів (схема 5.4) [117].

Схема 5.4



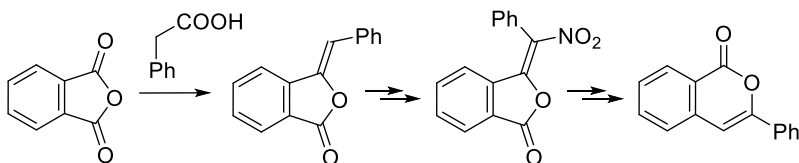
Є поодинокі приклади циклізації естерів *o*-формілбензойних кислот (схема 5.5) [118].

Схема 5.5



А один із найстаріших методів синтезу 3-фенілізокумарину [119], що заснований на відновлювальній рециклізації нітробензилідентфалідів (схема 5.6), з огляду на велику кількість стадій та помірні виходи, зараз має лише історичне значення.

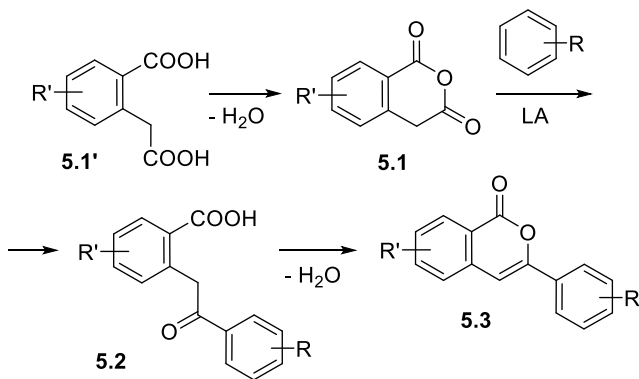
Схема 5.6



Досить багато 3-арилізокумаринів були синтезовані на основі похідних гомофталевої кислоти, в першу чергу – її ангідриду. Останній може бути використаний або як ацилюючий агент для електронозбагачених ароматичних сполук, або як метиленактивна сполука в реакціях з хлороангідрідами чи ангідридами карбонових кислот.

Синтез 3-арилізокумаринів шляхом ацилювання за Фріделем – Крафтсом аренів з електронодонорними замісниками гомофталевим ангідридом (кислотою). Зручним методом одержання 3-фенілізокумаринів з електронодонорними групами у фенільному заміснику є ацилювання за Фріделем – Крафтсом відповідних аренів гомофталевим ангідридом **5.1** [120]; циклізація отриманих внаслідок ацилювання дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот **5.2** завершує процес формування цільових продуктів **5.3** (схема 5.7).

Схема 5.7



За цією схемою можна отримати 3-фенілізокумарини з алкільними, алкоксильними та гідроксильними групами у фенільному заміснику. Варіанти замісника R' у складі гомофталевого ангідриду менш чисельні: переважно в даному синтезі застосовують незаміщений гомофталевий ангідрид **5.1a** або гомофталеву кислоту **5.1'a** (R' = H), а також похідні з алкоксигрупами [121]; є окремі дані щодо 7-нітрогомофталевого ангідриду [122], хоча виходи при використанні останнього досить низькі.

У якості кислоти Льюїса можна застосовувати як AlCl₃, так і SnCl₄; більш універсальний AlCl₃ підходить для всіх типів вище перелічених аренів, у той час як активності SnCl₄, як правило, недостатньо для проведення реакції з алкілбенzenами, хоча вказаний реагент показує кращі результати для реакційноздатних субстратів з вільними гідроксильними групами.

Загалом, використання SnCl₄ в синтезі 3-фенілізокумаринів **5.3** з групами OH має ряд особливостей, які підтверджують переваги даного конденсуючого агенту для синтезу саме гідроксильовмісних похідних. Так, у середовищі SnCl₄ можливо застосовувати не сам гомофталевий ангідрид, а більш дешеву гомофталеву кислоту **5.1'**, яка дегідратується безпосередньо в реакційній суміші без суттєвого впливу на вихід продукту. Окрім того, SnCl₄ є рідиною з оптимальною для проведення даного синтезу точкою кипіння, що сприяє утворенню гомогенної системи у випадку високоплавких фенолів та дозволяє уникнути

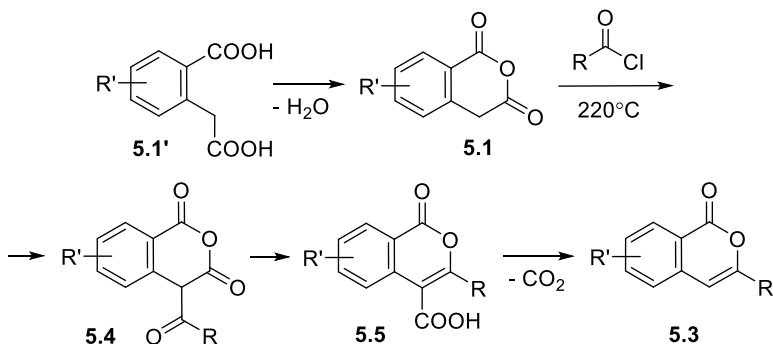
перегріву. Натомість, взаємодія фенолів з гомофталевим ангідридом в середовищі AlCl_3 відбувається бурхливо і часто занадто швидко для досягнення однорідності реакційної суміші, що збільшує частку побічних процесів. Також раніше було відмічено [120], що при застосуванні AlCl_3 після обробки реакційної суміші можуть бути виділені не самі ізокумарини, а їхні відкриті форми – дезоксибензоїн-2'-карбонові кислоти **5.2**, – які потребують додаткового нагрівання у кислому середовищі для замикання лактонного циклу; наведені нижче методики за участі SnCl_4 позбавлені цього недоліку. Ацилювання гомофталевим ангідридом фенолів можна провести і у середовищі ПФК [120], аналіз літературних даних свідчить, що виходи при застосуванні цієї кислоти і SnCl_4 близькі. Але потрібно врахувати, що успішність даного синтезу суттєво залежить від складу ПФК; окрім того, методика вимагає використання досить великої кількості ПФК, що може ускладнити виділення продукту.

Обмеження представленого методу синтезу 3-фенілізокумаринів **5.3** з електронодонорними групами у фенільному заміснику стосуються насамперед правил орієнтації при електрофільній атаці бензольного кільця: гомофталевий ангідрид ацилює в першу чергу *пара*-положення до електронодонорної групи, а якщо воно зайняте або просторово утруднене, – *орто*-положення. Реакція чутлива до стеричних перешкод; потрібно також врахувати зменшення виходу продукту та значне осмолення реакційної суміші у випадку вразливих до окиснення речовин, особливо деяких фенолів (пірокатехін, гідрохінон тощо).

Синтез 3-(гет)арилізокумаринів шляхом ацилювання метиленової ланки гомофталевого ангідриду хлороангідридами (гетеро)ароматичних кислот. Альтернативний підхід до використання гомофталевої кислоти та її похідних в синтезі 3-заміщених ізокумаринів базується на активності метиленової ланки похідних гомофталевої кислоти по відношенню до хлороангідридів (або ангідридів) (схема 5.8). Відомо ряд методик проведення реакції між гомофталевим ангідридом та хлороангідридами (ангідридами); одним із найбільш простих варіантів, що не потребує використання додаткових реагентів, є високотемпературний процес: нагрівання кислоти **5.1'** (в умовах реакції швидко дегідратується

до її ангідриду) або самого ангідриду **5.1** з надлишком хлороангідриду (ангідриду) карбонової кислоти за температури не менш ніж 200 °С (більшість методик рекомендує 220 °С).

Схема 5.8



Продукт ацилювання метиленової ланки гомофталевого ангідриду (сполука **5.4**) перегрупується у 4-карбокси-3-R-ізокумарин **5.5**, а останній в умовах реакції зазнає декарбоксилювання з утворенням цільового 3-заміщеного ізокумарину **5.3**.

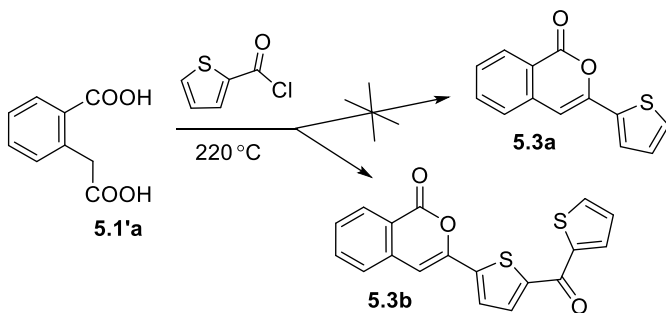
Перевагами даної методики є уже вказана простота проведення; можливість використання гомофталевої кислоти, а не більш дорогого її ангідриду; а також, що головне, можливість використання різних за характером ацилюючих агентів – від хлороангідридів (ангідридів) аліфатичних карбонових кислот, до ароматичних та гетероароматичних похідних.

Недоліки цієї методики пов'язані передусім з її температурним режимом: по-перше, використовувати можна лише ті хлороангідриди, що стійкі за високих температур; по-друге, температура кипіння хлороангідриду має бути досить високою. Також слід врахувати, що для більш повного проходження реакції необхідно створити гомогенне середовище, тому при використанні хлороангідридів, що за вказаних умов не утворюють однорідний розплав, вихід продуктів буде невисоким (наприклад, при застосуванні у цій методиці хлороангідридів піридинкарбонових кислот цільовий ізокумарин утворюється з низьким виходом [123]). І, нарешті, дана методика вимагає використання, як правило, не

менш ніж 4 екв хлороангідриду по відношенню до гомофталевої кислоти або ангідриду (надлишок хлороангідриду по закінченню реакції гідролізують, наприклад, водним розчином соди), тому не може бути рекомендована для цінних або високовартісних хлороангідридів.

Окремим випадком є високотемпературна реакція між гомофталевою кислотою та тієнілкарбонілхлоридом при 220°C [123] (схема 5.9): її основний продукт не очікуваний 3-(2-тієніл)-ізокумарин **5.3a** (він утворюється лише у незначних кількостях), а 3-(5-(2-тієнілкарбоніл)тієніл-2)ізокумарин **5.3b**. Із двох можливих шляхів його утворення: 1) гомофталевий ангідрид реагує з тієнілкарбонілхлоридом, а потім ізокумарин **5.3a** ацилюється другою молекулою тієнілкарбонілхлориду за вільним α -положенням тієнільного залишку; 2) тієнілкарбонілхлорид ацилює іншу таку молекулу, після чого (2-тієнілкарбоніл)тієнілкарбонілхлорид ацилює метиленову ланку гомофталевого ангідриду; більш ймовірним є другий варіант. Головним фактом, який свідчить на його користь, є те, що попередньо синтезований за інших умов ізокумарин **5.3a** в умовах реакції не ацилюється тієнілкарбонілхлоридом.

Схема 5.9

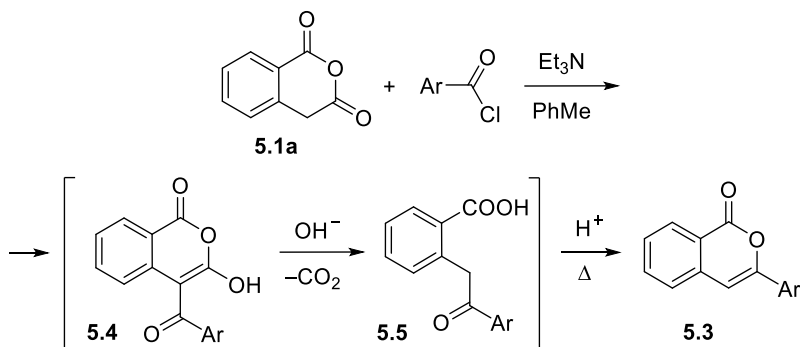


Ацилювання метиленової ланки гомофталевого ангідриду хлороангідридом (гетеро)ароматичної кислоти в умовах основного каталізу. Взаємодія гомофталевого ангідриду з хлороангідридами як електрофілами базується на високій СН-кислотності метиленової ланки в складі цього циклічного ангідриду. В осно-

вному середовищі активність гомофталевого ангідриду як метиленової компоненти підвищується. Порівняно з високотемпературною конденсацією, взаємодія гомофталевого ангідриду з хлороангідрідами у полярному розчиннику в присутності основи (серед найбільш вживаних варіантів проведення реакції у піридині, а також у толуені або діоксані з використанням триетиламіну як основи) не потребує настільки високих температур або надлишку хлороангідриду; отже, можна застосовувати високотопкі хлороангідріди, або такі, що будуть розкладатися при сильному нагріванні.

Порядок стадій аналогічний наведеному схемі 5.8; досить тривалий час синтезу пов'язаний не скільки із першою стадією ацилювання метиленової ланки, скільки із перегрупуванням 4-ацилгомофталевого ангідриду **5.4** в 4-карбокси-3-R-ізокумарин **5.5** (схема 5.10) та декарбоксилюванням останнього [124].

Схема 5.10

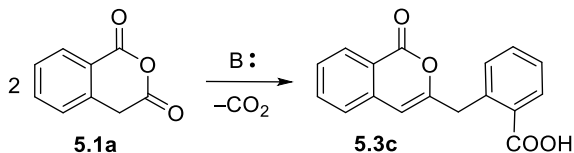


Потрібно вказати, що питання утворення проміжних сполук типу **5.4** та **5.5** у випадку речовин з ароматичними замісниками досліджено досить обмежено і не систематично; найбільш детально процес вилучення продуктів кожної із стадій і умови їх послідовних перетворень було описано в роботі [125] при ацилюванні гомофталевого ангідриду оцтовим ангідридом у піридині.

Побічною реакцією, що може суттєво знизити вихід цільового продукту, є конденсація однієї молекули гомофталевого ангідриду з іншою [126]; за відсутності конкуруючого хлороангід-

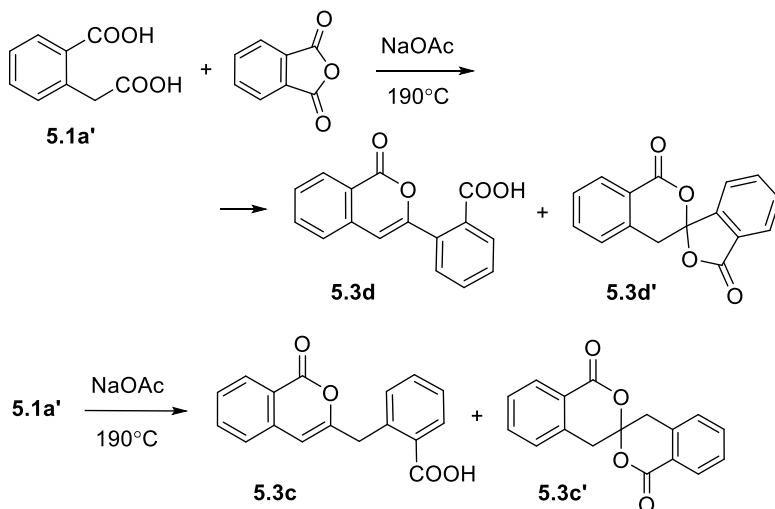
риду вихід продукту "самоконденсації" **5.3c** може бути майже кількісним (схема 5.11).

Схема 5.11



Таким чином, використання цієї методики для синтезу 3-(гет)арилізокумаринів приведе до позитивних результатів лише у випадку, коли використаний хлороангідрид буде як ацилюючий агент суттєво активнішим за гомоталевий ангідрид.

Схема 5.12

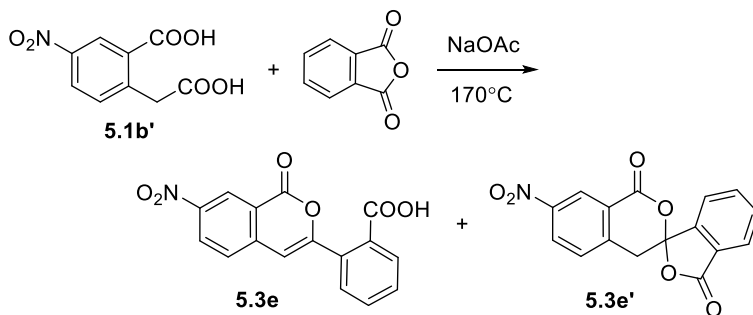


Специфічним ацилюючим агентом є фталевий ангідрид (схема 5.12): його взаємодія з кислотою **5.1a'** відбувається при високій температурі в присутності ацетату натрію [127]. Окрім цільового 3-(2-карбоксіфеніл)ізокумарину **5.3d** в цій реакції утворюється певна кількість спірофталіду **5.3d'**. Як було показано у роботі [128], між цими ізомерними продуктами існує повільна рівновага, і їхні співвідношення залежить від характеристик

середовища; в даній реакції відносні кількості ізокумарину **5.3d** та спірофталіду **5.3d'** становлять близько 4 : 1.

В аналогічних умовах сама кислота **5.1a'** (схема 5.12) утворює уже згаданий ізокумарин **5.3c** та відповідний спірофталід **5.3c'** (у співвідношенні близько 3 : 1), тому не дивно, що при аналізі реакційної суміші, отриманої при сплавленні кислоти **5.1a'** та фталевого ангідриду знайдено невеликі кількості сполук **5.3c** та **5.3c'**.

Схема 5.13

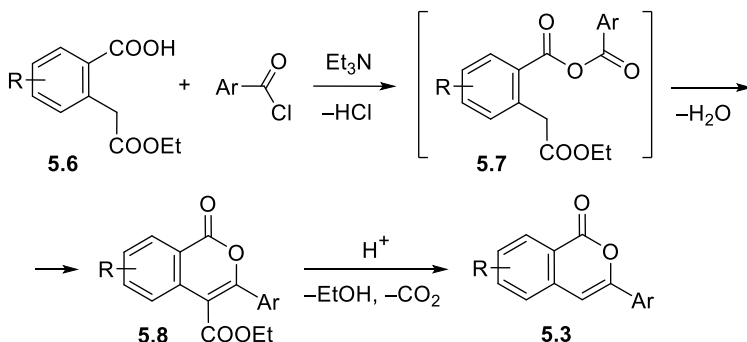


Ацилювання фталевим ангідридом метиленової ланки 4-нітрогомофталевої кислоти **5.1b'** в присутності ацетату натрію відбувається за більш низької температури (схема 5.13), а співвідношення 7-нітроізокумарину **5.3e** та відповідного спірофталіду **5.3e'** становить близько 2 : 1 [124]. Наявність нітрогрупи не лише збільшує активність метиленової ланки гомофталевої кислоти, але й значно прискорює ізомеризацію спірофталіду в карбоксиловмісний ізокумарин у лужному середовищі: при витримці суміші продуктів **5.3e** та **5.3e'** у слабкому водному розчині соди вся маса речовини поступово переходить у форму ізокумарину **5.3e** [129].

Синтез естерів 3-(гет)арилізокумарин-4-карбонових кислот ацилюванням метиленової ланки етилового моноестеру гомофталевої кислоти. При взаємодії моноестеру комофталевої кислоти (2-алкоксикарбонілметилбензойної кислоти) **5.6** з хлороангідридами (гетеро)ароматичних карбонових кислот в присутності основ (схема 5.14) на першій стадії швидко та за м'яких умов відбувається утворення змішаного ангідриду **5.7**, який внаслідок

конденсації за метиленою ланкою і карбонільною групою біля залишку R перетворюється на 4-карбетокси-3-R-ізокумарин **5.8**.

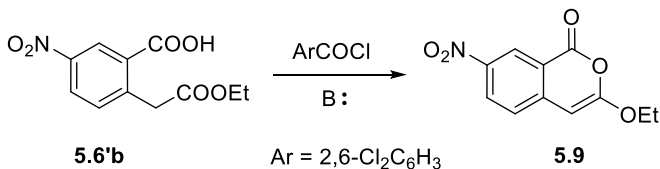
Схема 5.14



Синтезувати за цією методикою ізокумарини **5.8** можна не лише на основі естеру незаміщеної гомофталевої кислоти ($\text{R}' = \text{H}$), але й за участю естеру 4-нітрогомофталевої кислоти.

Хоча в дану реакцію може бути залучене досить широке коло гомофталевих естерів та хлороангідридів (гет)арил-карбонових кислот, далеко не завжди вдається здійснити гідроліз та декарбоксилювання естерного залишку в 4-му положенні ізокумарину. Так, легко і з високим виходом при кип'ятінні у соляній кислоті 4-карбетокси-3-піридилізокумарини перетворюються у відповідні 3-піридилізокумарини; але гідроліз 4-карбетокси-3-(2-бромофурил-5)ізокумарину, як і ізокумаринів із 7-нітрогрупою, відбувається занадто повільно і в кислому, і в лужному середовищах та супроводжується розкладом речовини.

Схема 5.15



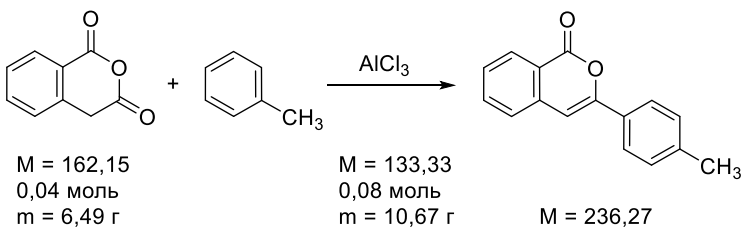
Побічна реакція в цьому синтезі – утворення 3-алкоксиізокумаринів (їх наявність зафіксована в усіх випадках за допомогою хроматомас-спектрометрії) – стає основною при спробі застосувати просторово утруднений ароматичний хлорангрірид (схема 5.15) [124].

Спектральні властивості 3-(гет)арилізокумаринів. У спектрах ^1H ЯМР 3-(гет)арилізокумаринів у найбільш слабкому полі (близько 8,2 м.ч.) знаходиться дублет, що відповідає протону Н-8 ізокумаринового циклу; його хімічний зсув визначається не скільки електронними ефектами замісників, скільки знаходженням цього протону у конусі дезекранування карбонільного фрагменту. Положення сигналу Н-4 (синглет) дещо більше залежить від характеру замісника у положенні 3 і змінюється від 7,0 м.ч. в спектрі 3-феніл- або 3-(фуран-2-іл)ізокумарину до 7,8 м.ч. у спектрі 3-(6,7-дифлуорохіноксалін-2-іл)ізокумарину.

Як і у випадку кумаринів, карбонільний фрагмент ізокумаринової системи ідентифікується у спектрах ^{13}C ЯМР (160–170 м.ч.) та у ІЧ спектрах (як правило, близько 1720 см^{-1}). Найбільш цікавими спектральними характеристиками у видимому і ближньому ультрафіолетовому діапазоні є фотосенсибілізуючі властивості деяких 3,4-дигідроізокумаринів, наприклад, гідрангенолу / hydrangenol (див. вище схему 5.1) [130].

Препаративні методики синтезу 3-(гет)арилкумаринів

5.1. 3-(*n*-Толіл)ізохромен-1-он



Обладнання:

колба конічна з/ш 300 мл
 дефлегматор
 мірний циліндр (100 мл)
 мішалка магнітна (нагрів)
 стакан 400 мл

ділильна воронка
 роторний випарювач
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

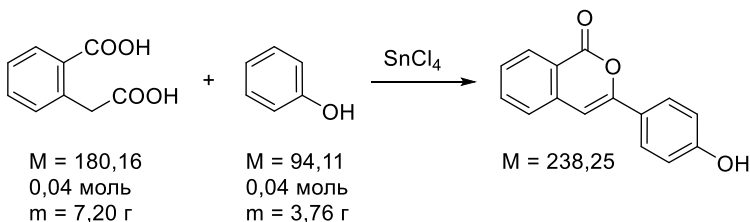
У конічній колбі місткістю 300 мл, оснащений зворотнім холодильником та хлоркальцієвою трубкою (рис. 3.6), кип'ятять при інтенсивному перемішуванні протягом 4 год **6,49 г** гомофталевого ангідриду та **10,67 г** хлориду алюмінію у **100 мл** абсолютного толуену.

По закінченню реакції суміш виливають у стакан, що містить **100 г** льоду та **10 мл** концентрованої соляної кислоти. Органічний шар відділяють за допомогою ділильної воронки, промивають водою (двічі по 20 мл) та випарюють. Залишок перекристалізовують із ізопропілового спирту.

Вихід 6,14 г 65 %. Т. топл. 113–115°C.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.ч.): 2,39 (3H, с, CH_3 -4'), 6,89 (1H, с, H-4), 7,25 (2H, д, $J=8,2$ Гц, H-3',5'), 7,44–7,49 (2H, м, H-5,7), 7,69 (1H, т, $J=7,6$ Гц, H-6), 7,76 (2H, д, $J=8,2$ Гц, H-2',6'), 8,28 (1H, д, $J=8,0$ Гц, H-8).

5.2. 3-(4-Гідроксифеніл)ізохромен-1-он [131]

**Обладнання:**

колба конічна з/ш 300 мл
 дефлегматор
 мірний циліндр (до 10 мл)

мішалка магнітна (нагрів)
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У конічний колбі зі шліфом місткістю 300 мл зважують **3,76 г** фенолу (примітка 1) та додають **7,20 г** гомофталевої кислоти. Суху суміш ретельно перемішують та додають **5 мл** SnCl_4 (примітка 2). Колбу оснащують високим (не менше 50 см) ефективним дефлегматором (рис. 3.4) та нагрівають, перемішуючи, на магнітній мішалці 45 хв при 100–105 °С. Реакція супроводжується інтенсивним виділенням хлороводню; через 15–20 хв після початку активної реакції суміш може затвердіти, роблячи неможливим перемішування. По завершенню реакції, на що вказує припинення виділення газу, суміш охолоджують, додають **100 мл** 10% соляної кислоти та кип'ятять утворену суспензію при перемішуванні впродовж 1 год (примітка 3). Реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують із ізопропілового спирту.

Вихід 6,2 г (65 %). Т. топл. 124 °С.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.): 6,86 (2H, д, $J=8,8$ Гц, H-3',5'), 7,11 (1H, с, H-4), 7,48 (1H, т, $J=7,6$ Гц, H-7), 7,62 (1H, д, $J=7,6$ Гц, H-5), 7,70–7,77 (3H, м, H-6,2',6'), 8.12 (1H, д, $J=7,6$ Гц, H-8), 9,79 (1H, с, OH-4').

Примітка 1. Даний реагент – низькотопка їдка речовина з різким запахом, при потраплянні кристалів на шкіру викликає опіки, операції слід проводити у витяжній шафі із захисними засобами.

Примітка 2. Тетрахлорид Стануму – їдка, агресивна рідина, швидко гідролізує при контакті з вологою повітря, виділяючи велику кількість газоподібного хлороводню. Операції слід проводити у витяжній шафі із захисними засобами.

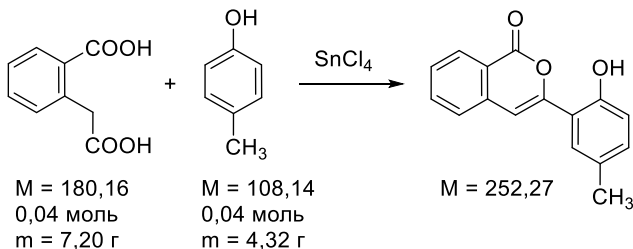
Примітка 3. Тривале кип'ятіння необхідне для гідролізу станатних комплексів продукту.

5.3. 3-(2-Гідрокси-5-метилфеніл)-ізохромен-1-он

Обладнання:

колба конічна з/ш 300 мл
дефлегматор
мірний циліндр (до 10 мл)

мішалка магнітна (нагрів)
колба Бунзена
фільтр Шотта

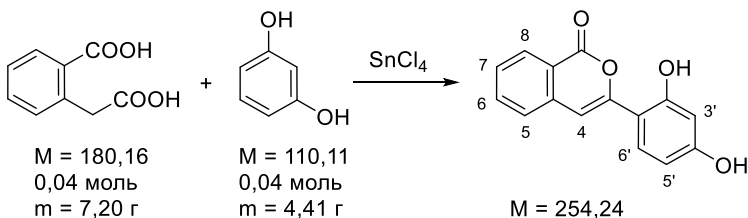


У конічний колбі зі шліфом місткістю 300 мл зважують **4,32 г** *пара*-крезолу (див. примітки 1, 2 до методики 5.2) та додають **7.20 г** гомофталевої кислоти. Суху суміш ретельно перемішують та додають **5 мл** SnCl_4 . Колбу оснащують високим (не менше 50 см) ефективним дефлегматором (рис. 3.4) та нагрівають, перемішуючи, на магнітній мішалці 45 хв при 100–105 °С; реакція супроводжується інтенсивним виділенням хлороводню, реакційна суміш сильно темніє. По завершенню реакції, на що вказує припинення виділення газу, суміш охолоджують, додають **100 мл** 10% соляної кислоти та кип'ятять утворену суспензію при перемішуванні впродовж 1 год (див. примітку 3 до методики 5.2). Реакційну суміш охолоджують (при цьому маслянистий осад затвердіває), осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують із ізопропілового спирту.

Вихід 7,57 г (75 %). Т. топл. 249 °С.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.): 6,88 (1H, д, $J=8,0$ Гц, H-3'), 7,01 (1H, дд, $J=8,0$ Гц, $J=2,0$ Гц, H-4'), 7,50 (1H, т, $J=7,6$ Гц, H-7), 7,56 (2H, уш. с, H-4,6'), 7,60 (1H, д, $J=7,6$ Гц, H-5), 7,75 (1H, т, $J=7,6$ Гц, H-6), 8,14 (1H, д, $J=7,6$ Гц, H-8), 10,05 (1H, с, OH-4').

5.4. 3-(2,4-Дигідроксифеніл)ізохромєн-1-он



Обладнання:

колба конічна з/ш 300 мл
дефлегматор
мірний циліндр (до 10 мл)

мішалка магнітна (нагрів)
колба Бунзена
фільтр Шотта

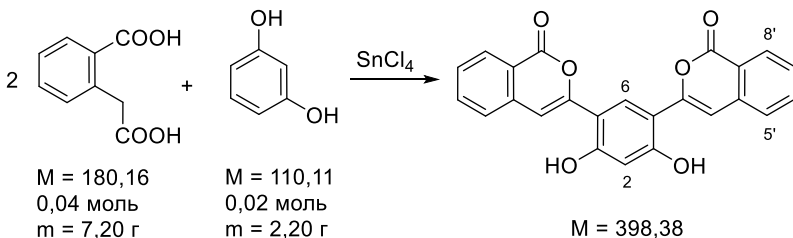
У конічній колбі зі шліфом місткістю 300 мл ретельно перемішують суху суміш із **4,41 г** резорцину та **7,20 г** гомофталевої кислоти та додають **5 мл** SnCl_4 (див. примітку 2 до методики 5.2). Колбу оснащують високим (не менше 50 см) ефективним дефлегматором (рис. 3.4) та нагрівають, перемішуючи, на магнітній мішалці 45 хв при 100–105°C; реакція супроводжується інтенсивним виділенням хлороводню, реакційна суміш набуває інтенсивного темно-оранжевого забарвлення. По завершенню реакції, на що вказує припинення виділення газу, суміш охолоджують, додають **100 мл** 10% соляної кислоти та кип'ятять утворену суспензію при перемішуванні впродовж 1 год (див. примітку 3 до методики 5.2). Реакційну суміш охолоджують (при цьому маслянистий осад затвердіває), темний осад відфільтровують, промивають водою.

Для очистки осад розчиняють у киплячій суміші із **50 мл** ізопропілового спирту та **25 мл** ДМФА, відфільтровують з використанням вакууму гарячий розчин (*обережно!*) від невеликої кількості дрібнокристалічного нерозчинного залишку, що являє собою побічний продукт конденсації двох молекул гомофталевої кислоти та однієї молекули резорцину (див. нижче 5.5. 4,6-*Ди(ізохромен-1-он-3-іл)резорцинол*). Фільтрат знову доводять до кипіння, додають **50 мл** киплячої води та залишають для кристалізації продукту при кімнатній температурі на 3–4 доби. Дрібно-кристалічний помаранчевий осад відфільтровують, промивають холодним ізопропіловим спиртом.

Вихід 5,29 г (52 %). Т. топл. 225–226°C (226–227°C за даними [132]; 226°C за даними [133]).

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:1, δ , м.ч.): 6,41 (1H, уш. д, $J=8,8$ Гц, H-5'), 6,51 (1H, уш. с, H-3'), 7,43 (1H, с, H-4), 7,48 (1H, т, $J=7,5$ Гц, H-7), 7,54–7,66 (2H, м, H-5,6'), 7,76 (1H, т, $J=7,5$ Гц, H-6), 8,13 (1H, т, $J=8,5$ Гц, H-8), 9,90 (1H, уш. с, 2-OH'), 10,45 (1H, с, 4-OH').

5.5. 4,6-Ді(ізохромен-1-он-3-іл)- резорцинол



Обладнання:

колба конічна з/ш 300 мл
 дефлегматор
 мірний циліндр (до 10 мл)

мішалка магнітна (нагрів)
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

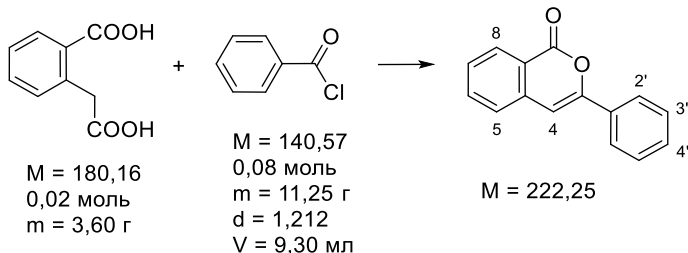
У конічний колбі зі шліфом місткістю 300 мл ретельно перемішують суху суміш із **2,20 г** резорцину та **7,20 г** гомофталевої кислоти та додають **5 мл** SnCl_4 . Колбу оснащують високим ефективним дефлегматором заввишки не менше 50 см та нагрівають, перемішуючи, на магнітній мішалці 1 год при 120°C ; реакція супроводжується інтенсивним виділенням хлороводню, реакційна суміш набуває інтенсивного темного забарвлення.

По завершенню реакції, на що вказує припинення виділення газу, суміш охолоджують, додають **100 мл** 10% соляної кислоти та кип'ятять утворену суспензію при перемішуванні впродовж 1 год з метою гідролізу станатних комплексів продукту. Реакційну суміш охолоджують (при цьому темний маслянистий осад затвердіває), осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують із ДМФА.

Вихід 3,58 г (45 %).

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.ч.): 6,61 (1H, с, H-6), 7,41 (2H, т, $J=7,6$ Гц, 2 H-7'), 7,56 (2H, д, $J=7,6$ Гц, 2 H-5'), 7,66–7,75 (4H, м, 2 H-4',6'), 8,12 (2H, д, $J=7,6$ Гц, 2 H-8'), 8,25 (1H, с, H-6).

5.6. 3-Фенілізохромен-1-он



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
 зворотній холодильник (дефлегматор)
 хлоркальцієва трубка
 піпетка (10 мл)

масляна або піщана баня
 стакан 400 мл
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У круглодонну колбу місткістю 100 мл вміщують **3,60 г** гомоталеві кислоти, доливають **9,30 мл** бензоїлхлориду та нагрівають з високим ефективним дефлегматором, закритим хлоркальцієвою трубкою, на масляній або піщаній бані при $220\text{ }^{\circ}\text{C}$ (термометр у бані, рис. 2.1) до припинення виділення газу, але не менше 3.5 год. Ще гарячу реакційну суміш (при охолодженні вона застигає, що утруднює подальші операції) переносять у стакан, що містить **200 мл** води та **15 г** NaHCO_3 , та залишають на ніч для гідролізу надлишку хлороангідриду. Наступного дня розчин декантують, важкий маслянистий залишок 2–3 рази промивають водою та перекристалізують із суміші **25 мл** етилового спирту та **10 мл** води (продукт викристалізовується повільно, рекомендується внести затравку).

Вихід 3,55 г (80 %). Т. топл. $81\text{--}82\text{ }^{\circ}\text{C}$.

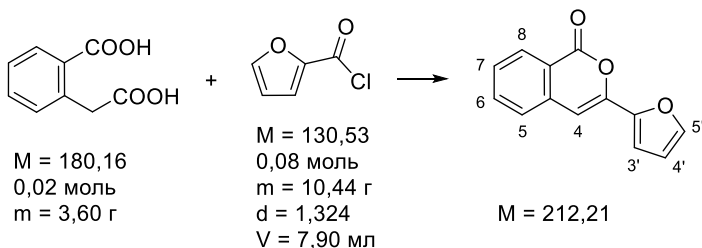
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.ч.): 6,96 (1H, с, H-4), 7,41–7,53 (5H, м, H-5,7,3'–5'), 7,72 (1H, дд, $J=8,0$ Гц, $J=6,9$ Гц, H-6), 7,89 (2H, д, $J=8,1$ Гц, H-2',6'), 8,31 (1H, д, $J=8,0$ Гц, H-8).

За аналогічною методикою із **17,56 г** *n*-бромобензоїлхлориду та **3,60 г** гомоталеві кислоти синтезують **3-(4-бромфеніл)-ізохромен-1-он** [134]; продукт перекристалізують із ДМФА.

Вихід 4,8 г (80 %). Т. топл. $132\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.ч.): 6,95 (1H, с, Н-4), 7,49 (2H, д, $J=8,0$ Гц, Н-3',5'), 7,56–7,62 (2H, м, Н-5,7), 7,70–7,78 (3H, м, Н-6,2',6'), 8,30 (1H, д, $J=8,0$ Гц, Н-8).

5.7. 3-(Фуран-2-іл)ізохромен-1-он [123]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
 зворотній холодильник (дефлегматор)
 хлоркальцієва трубка
 піпетка (10 мл)

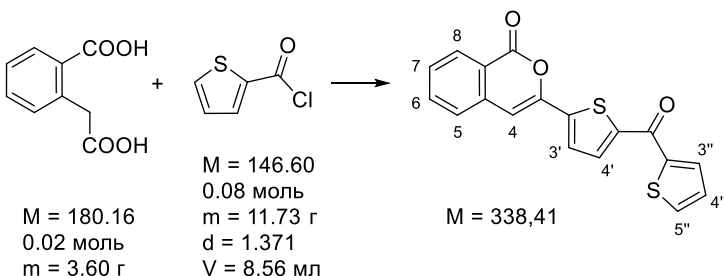
масляна або піщана баня
 стакан 400 мл
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл вміщують **3,60 г** гомофталевої кислоти й **7,90 мл** 2-фувоїлхлориду та нагрівають з високим ефективним дефлегматором на масляній або піщаній бані при 200°C (термометр у бані, рис. 2.1) до припинення виділення газу, але не менше 3,5 год. Реакційну суміш переносять у стакан об'ємом 400 мл, що містить **200 мл** води та **15 г** NaHCO_3 , та залишають на ніч для гідролізу надлишку хлороангідриду. Осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із етилового спирту.

Вихід 50 %. Т. топл. $112\text{--}113^\circ\text{C}$ ($114\text{--}116^\circ\text{C}$ за даними [135]).

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.): 6,63 (1H, дд, $J=3$ Гц, $J=1,5$ Гц, Н-4'), 6,95 (1H, д, $J=3$ Гц, Н-3'), 7,05 (1H, с, Н-4), 7,53 (1H, т, $J=8$ Гц, Н-7), 7,65 (1H, д, $J=8$ Гц, Н-5), 7,76–7,80 (2H, м, Н-6, Н-5'), 8,15 (1H, д, $J=8$ Гц, Н-8).

5.8. 3-[5-(Тіофен-2-карбоніл)тієн-2-іл]-ізохромен-1-он [123]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
 зворотній холодильник (дефлегматор)
 хлоркальцієва трубка
 піпетка (10 мл)

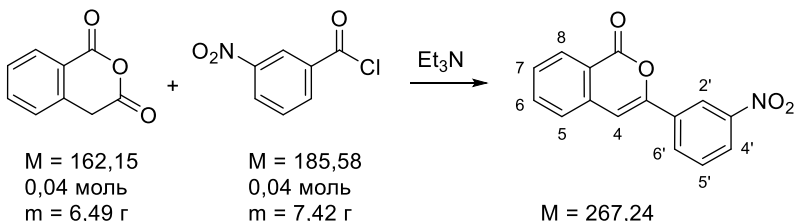
масляна або піщана баня
 стакан 400 мл
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл вміщують **3,60 г** гомофталевої кислоти й **8,56 мл** 2-тієнілкарбонілхлориду та нагрівають з високим ефективним дефлегматором на масляній або пісчаній бані при 220°C (термометр у бані, рис. 2.1) до припинення виділення газу, але не менше 3.5 год. Ще гарячу реакційну суміш (при охолодженні вона застигає, що утруднює подальші операції) переносять у стакан об'ємом 400 мл, що містить **200 мл** води та **15 г** NaHCO_3 , та залишають на ніч для гідролізу надлишку хлороангідриду. Осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із суміші ДМФА – етиловий спирт 1 : 1.

Вихід 4,4 г (65 %). Т. топл. $207\text{--}208^{\circ}\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 7,34 (1H, т, $J=4$ Гц, H-4''), 7,61 (1H, с, H-4), 7,62 (1H, т, $J=8$ Гц, H-7), 7,71 (1H, д, $J=8$ Гц, H-5), 7,82 (1H, д, $J=4$ Гц, H-3'), 7,81 (1H, т, $J=8$ Гц, H-6), 8,05–8,20 (3H, м, H-4', 3'', 5''), 8,18 (1H, д, $J=8$ Гц, H-8).

5.9. 3-(3-Нітрофеніл)ізохромен-1-он [124]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
 зворотній холодильник (дефлегматор)
 трубка хлоркальцієва
 мірний циліндр (до 25 мл)
 піпетка (10 мл)
 мішалка магнітна (нагрів)
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У круглодонній колбі місткістю 100 мл розчиняють **7,42 г** *m*-нітробензоїлхлориду у **20 мл** абсолютно-го толуену, поступово при перемішуванні присипають **6,49 г** гомофталевого ангідриду; до утвореної суспензії додають **5,58 мл** триетил-аміну й кип'ятять зі зворотнім холодильником (дефлегматором),

оснащеним хлоркальцієвою трубкою (рис. 5.3), при перемішуванні впродовж 4 год. Відфільтровують осад, ретельно віджимають від толуенового маточного розчину на фільтрі та промивають водою (щоб позбутися гідрохлориду триетиламіну); кристалізують із суміші ДМФА – ізопропанол 1 : 1.

Вихід 6,73 г (63 %). Т. топл. 210–211°C.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 7,61 (1H, т, $J=8$ Гц, H-7), 7,72 (1H, с, H-4), 7,73 (1H, д, $J=8$ Гц, H-5), 7,80 (1H, т, $J=8$ Гц, H-5'), 7,84 (1H, т, $J=8$ Гц, H-6), 8,28 (1H, дд, $J=8$ Гц, $J=2$ Гц, H-6'), 8,20 (1H, д, $J=8$ Гц, H-8), 8,37 (1H, уш. д, $J=8$ Гц, H-4'), 8,71 (1H, д, $J=2$ Гц, H-2').

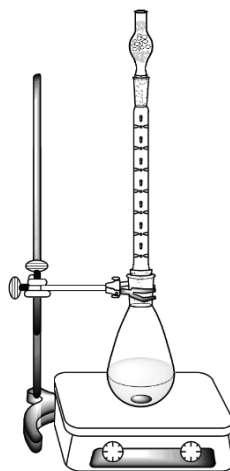
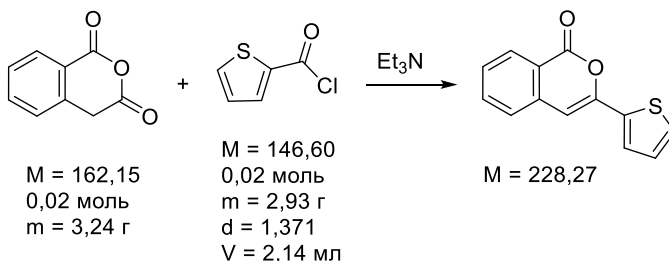


Рис. 5.3

За аналогічною методикою із **7,42 г** *n*-нітробензоїлхлориду та **6,49 г** гомофталевого ангідриду синтезують **3-(4-нітрофеніл)-ізохромен-1-он** [124]. Вихід 6,31 г (59 %). Т. топл. 214 °С (227–229 °С за даними [136]).

Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.): 7,63 (1H, т, *J*=8 Гц, Н-7), 7,73 (1H, с, Н-4), 7,74 (1H, д, *J*=8 Гц, Н-5), 7,85 (1H, т, *J*=8 Гц, Н-6), 8,19 (2H, д, *J*=8 Гц, Н-2',6'), 8,21 (1H, д, *J*=8 Гц, Н-8), 8,34 (2H, д, *J*=8 Гц, Н-3',5').

5.10. 3-(Тієн-2-іл)ізохромен-1-он [123]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
 зворотній холодильник (дефлегматор)
 трубка хлоркальцієва
 мірний циліндр (до 50 мл)

піпетка (до 5 мл), 2 шт.
 мішалка магнітна (нагрів)
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У круглодонній колбі об'ємом 100 мл розчиняють **3,24 г** гомофталевого ангідриду та **2,41 мл** тієнілкарбонілхлориду у **50 мл** абсолютного діоксану, додають **2,80 мл** триетиламіну й кип'ятять зі зворотнім холодильником (дефлегматором), оснащеним хлоркальцієвою трубкою (рис. 5.3), при перемішуванні впродовж 6 год. Реакційну суміш охолоджують, виливають у 200 мл води, додають **10 мл** 10% водного розчину соляної кислоти. Осад відфільтровують та кристалізують із ізопропілового спирту.

Вихід 2,75 г (60 %). Т. топл. 112–112,5 °С (110–112 °С за даними [135]).

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 7,15–7,18 (2H, м, Н-4,4'), 7,52 (1H, т, $J=8$ Гц, Н-7), 7,58–7,67 (3H, м, Н-5,3',5'), 7,78 (1H, т, $J=8$ Гц, Н-6), 8,14 (1H, д, $J=8$ Гц, Н-8).

За аналогічною методикою із **4,19 г** хлороангідриду 5-бромофуран-2-карбонової кислоти та **3,24 г** гомофталевого ангідриду синтезують **3-(5-бромофуран-2-іл)ізохромен-1-он** [123].

Вихід 3,20 г (55 %). Т. топл. 253–254 °С.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 6,87 (1H, д, $J=3$ Гц, Н-3'), 6,96 (1H, д, $J=3$, Н-4'), 7,65–7,85 (3H, м, Н-4,6,7), 7,99 (1H, д, $J=8$ Гц, Н-5), 8,39 (1H, д, $J=8$ Гц, Н-8).

5.11. 2-(1-Оксо-1H-ізохромен-3-іл)бензойна кислота та 3H-спіро[2-бензофуран-1,3'-ізохромен]-1',3(4'H)-діон

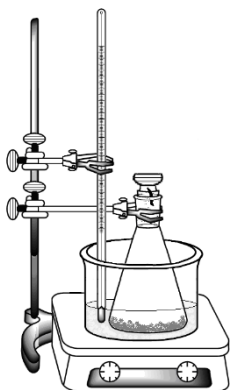
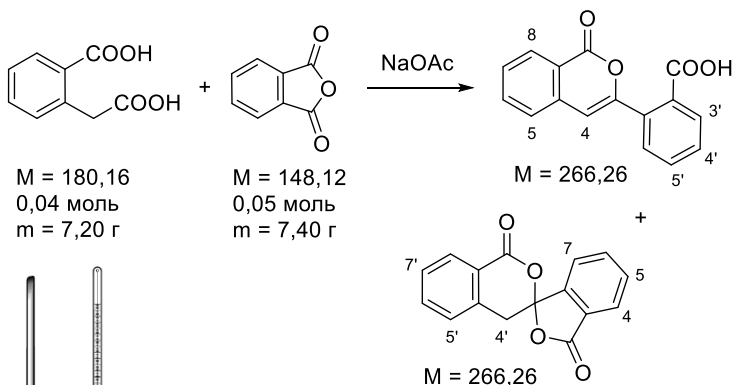


Рис. 5.4

Обладнання:

колба конічна б/ш 300 мл
 пробка тefлонова
 термометр
 баня піщана
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У конічну колбу місткістю 300 мл вмішують **7,20 г** гомофталевої кислоти, **7,40 г** дрібно розтертого фталевого ангідриду та **1,44 г** безводного ацетату натрію. Суху суміш ретельно перемішують, колбу нещільно закривають тефлоною пробкою (примітка 1) та нагрівають на піщаній бані 4 год при 200 °С (термометр в бані, рис. 5.4). Ознакою початку реакції є вспінення розплаву внаслідок інтенсивного виділення газу, що через 3,5 год майже припиняється; також періодично потрібно повертати у розплаві кристали, що сублімуються на стінках колби (примітка 2).

Після охолодження застигнулу реакційну суміш ретельно суспендують у **200 мл** 5 % водного розчину NaHCO_3 та розділяють осад *3Н-спіро[2-бензофуран-1,3'-ізохромен]-1',3(4'Н)-діону* та розчин солі *2-(1-оксо-1Н-ізохромен-3-іл)бензойної кислоти*.

2-(1-Оксо-1Н-ізохромен-3-іл)бензойна кислота

До профільтованого лужного розчину невеликими порціями додають 15–20 мл концентрованої соляної кислоти (примітка 3). Осад, що утворився, на початку має маслянистий характер, але через 0.5–1 год кристалізується; після чого його відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із суміші ДМФА – ізопропіловий спирт 1 : 2.

Вихід 50%. Т. топл. 221 °С.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 6,90 (1H, с, Н-4), 7,54–7,67 (5H, м, H_{Ar}), 7,80 (1H, т, $J=7,6$ Гц, Н-6), 7,86 (1H, д, $J=7,6$ Гц, Н-3'), 8,18 (1H, д, $J=8,0$ Гц, Н-8), 12,95 (1H, уш. с, COOH).

3Н-Спіро[2-бензофуран-1,3'-ізохромен]-1',3(4'Н)-діон

Нерозчинний у водному розчині соди осад (див. вище) ретельно промивають водою та перекристалізують із суміші ДМФА – ізопропіловий спирт 1 : 1.

Вихід 22%. Т. топл. 262 °С.

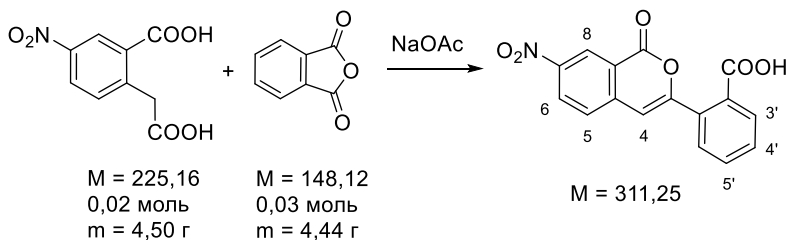
Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.): 3,42 (1H, д, $J=16,8$ Гц, Н-4'), 4,22 (1H, д, $J=16,8$ Гц, Н-4'), 7,48 (1H, д, $J=7,6$ Гц, Н-5'), 7,55 (1H, т, $J=7,6$ Гц, Н-7'), 7,73 (1H, т, $J=7,6$ Гц, Н-6'), 7,80 (1H, т, $J=7,6$ Гц, Н-6), 7,91–7,95 (2H, м, Н-4,5), 8,01 (1H, д, $J=7,6$ Гц, Н-7), 8,08 (1H, д, $J=7,6$ Гц, Н-8').

Примітка 1. Реакція супроводжується виділенням газу, тому потрібно слідкувати, щоб колба не була герметично закрита; можна покласти між горлом колби і пробкою тонку тефлонову стрічку.

Примітка 2. Щоб зменшити інтенсивність сублімації, колбу слід занурювати у нагрівальну баню лише на рівень розплаву.

Примітка 3. Підкислення содового розчину слід проводити у стакані або конічній колбі об'ємом не менше ніж 500 мл: внаслідок виділення CO_2 суміш сильно вспінюється.

5.12. 2-(7-Нітро-1-оксо-1H-ізохромен-3-іл)бензойна кислота [129]



Обладнання:

колба конічна б/ш 100 мл
пробка тефлонова
термометр

баня піщана
колба Бунзена
фільтр Шотта

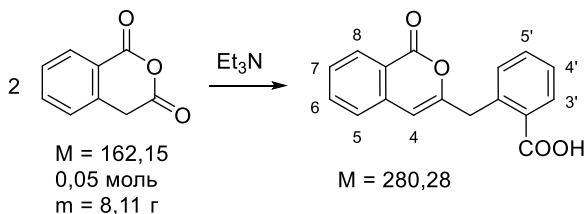
У конічну колбу місткістю 100 мл вміщують **4,50 г** 4-нітро-гомофталевої кислоти, **4,44 г** дрібно розтертого фталевого ангідриду та **0,4 г** безводного ацетату натрію. Суху суміш ретельно перемішують, колбу нещільно закривають тефлоною пробкою (див. примітку 1 до методики 5.11) та нагрівають на піщаній бані 3 год при 180°C (термометр в бані). Ознакою початку реакції є вспінання розплаву внаслідок інтенсивного виділення газу, що через 2,5 год майже припиняється; також періодично потрібно повертати у розплав кристали, що сублімуються на стінках колби (див. примітку 2 до методики 5.11). Після охолодження до реакційної суміші додають **75 мл** 2 % водного розчину NaHCO_3 та залишають утворену суспензію на 48 год при кімнатній

температурі. Осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із суміші ДМФА – ізопропіловий спирт 1 : 2.

Вихід 3,92 г (63 %). Т. топл. 106–108 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 7,17 (1H, с, Н-4) 7,61–7,71 (3H, м, Н-4',5',6'), 7,91 (1H, д, $J=7,2$ Гц, Н-3'), 7,95 (1H, д, $J=8,4$ Гц, Н-5), 8,58 (1H, дд, $J=8,4$ Гц, $J=2,4$ Гц, Н-6), 8,89 (1H, д, $J=2,4$ Гц, Н-8), 13,05 (1H, уш. с, CO_2H).

5.13. 2-[(1-Оксо-1H-ізохромен-3-іл)метил]бензойна кислота [127]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
зворотній холодильник (дефлегматор)
трубка хлоркальцієва
мірний циліндр (до 25 мл)
піпетка (до 10 мл)

мішалка магнітна (нагрів)
роторийний випарювач
колба Бунзена
фільтр Шотта

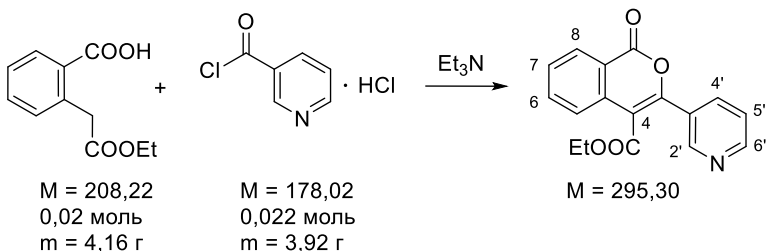
У круглодонній колбі місткістю 100 мл розчиняють **8,11 г** гомофталевого ангідриду у **40 мл** абсолютного толуєну, додають **14,0 мл** триетиламіну та кип'яють зі зворотнім холодильником (дефлегматором), оснащеним хлоркальцієвою трубкою (рис. 5.3), при перемішуванні впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджують, розчинник випарюють при пониженому тиску, а залишок обробляють **200 мл** 5 % H_2SO_4 . Осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із суміші ДМФА – ізопропіловий спирт 1 : 2.

Вихід 13,17 г (94 %). Т. топл. 209–210 °С (210–211 °С за даними [126]).

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 4,31 (2H, с, CH_2), 6,20 (1H, с, Н-4), 7,37–7,55 (5H, м, Н-5,7,4'–6'), 7,71 (1H, т, $J=7,6$ Гц,

H-6), 7,96 (1H, д, $J=7,6$ Гц, H-3'), 8,08 (1H, д, $J=7,6$ Гц, H-8), 12,80 (1H, уш. с, CO₂H).

5.14. 3-(Піридин-3-іл)-1-оксо-1H-ізохромєн-4-карбонової кислоти етиловий естер [124]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
 зворотній холодильник (дефлегматор)
 трубка хлоркальцієва
 мірний циліндр (до 25 мл)
 піпетка (до 10 мл)

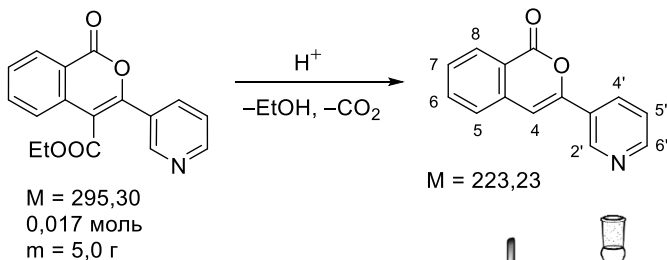
мішалка магнітна (нагрів)
 роторний випарювач
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У круглодонній колбі місткістю 100 мл розчиняють у **50 мл** абсолютного толуєну **4,16 г** ангідриду гомофталєвої кислоти та **3,92 г** хлороангідриду піридин-3-карбонової кислоти (гідрохлориду), при перемішуванні додають **8,4 мл** триетиламіну й кип'я-тять зі зворотнім холодильником (дефлегматором), оснащеним хлоркальцієвою трубкою (рис. 5.3), при перемішуванні впро-довж 12 год. Реакційну суміш охолоджують, розчинник випа-рюють при зниженому тиску, а залишок обробляють **50 мл** води. Осад відфільтровують та кристалізують із етилового спирту.

Вихід 4,84 г (82 %). Т. топл. 124–125 °С.

Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.): 1,08 (3H, т, $J=8$ Гц, CH₃), 4,22 (2H, кв, $J=8$ Гц, CH₂), 7,55 (1H, дд, $J=8$ Гц, $J=4$ Гц, H-5'), 7,59 (1H, т, $J=8$ Гц, H-7), 7,77 (1H, д, $J=8$ Гц, H-5), 7,83 (1H, т, $J=8$ Гц, H-6), 8,08 (1H, д, $J=8$ Гц, H-4'), 8,23 (1H, д, $J=8$ Гц, H-8), 8,61 (1H, д, $J=4$ Гц, H-6'), 9,03 (1H, уш. с, H-2').

5.15. 3-Піридин-3-ілізохромен-1-он [123, 124]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
 зворотній холодильник кульковий
 з водяним охолодженням
 мірний циліндр (до 25 мл)
 плитка електрична
 стакан 500 мл
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

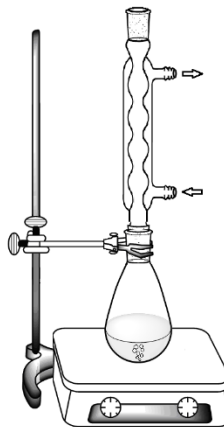


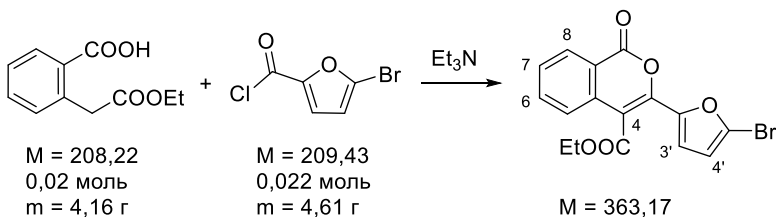
Рис. 5.5

У круглодонній колбі місткістю 100 мл розчиняють у 25 мл концентрованої соляної кислоти 5.0 г етилового естеру 3-(піридин-3-іл)-1-оксо-1*H*-ізохромен-4-карбонової кислоти (див. методика 5.17) та кип'яють реакційну суміш зі зворотним холодильником 24 год. Отриманий розчин поступово виливають у стакан об'ємом 500 мл, що містить 20 г NaHCO_3 та 150 мл води (внаслідок виділення CO_2 суміш сильно вспінюється). Утворений осад відфільтровують та перекристалізують із етилового спирту.

Вихід 2,45 г (64 %). Т. топл. 161–161,5°C.

Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.): 7,56 (1H, дд, $J=8$ Гц, $J=4$ Гц, H-5'), 7,63–7,67 (2H, м, H-4, 7), 7,87 (1H, д, $J=8$ Гц, H-5), 7,88 (1H, т, $J=8$ Гц, H-6), 8,19 (1H, д, $J=8$ Гц, H-8), 8,26 (1H, д, $J=8$ Гц, H-4'), 8,66 (1H, д, $J=4$ Гц, H-6'), 9,11 (1H, уш. с, H-2').

5.16. 3-(5-Бромофуран-2-іл)-1-оксо-1H-ізохромєн-4-карбонової кислоти етиловий естер [123]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
 зворотній холодильник (дефлегматор)
 трубка хлоркальцієва
 мірний циліндр (до 50 мл)
 піпетка (до 10 мл)

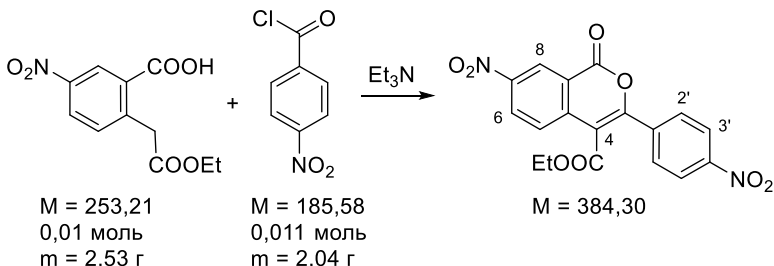
мішалка магнітна (нагрів)
 роторний випарювач
 колба Бунзена
 фільтр Шотта

У круглодонній колбі місткістю 100 мл розчиняють у **50 мл** абсолютного толуєну **4,16 г** моноетилового естеру гомофталєвої кислоти та **4,61 г** хлороангідриду 5-бромофуран-2-карбонової кислоти, при перемішуванні додають **8,4 мл** триєтиламіну й кип'ятять зі зворотнім холодильником (дефлегматором), оснащеним хлоркальцієвою трубкою (рис. 5.3), при перемішуванні впродовж 12 год. Реакційну суміш охолоджують, розчинник випарюють при пониженому тиску, а залишок обробляють **50 мл** води. Осад відфільтровують та кристалізують із суміші ДМФА – етиловий спирт 1 : 1.

Вихід 4,50 г (62 %). Т. топл. 140–141 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 1,35 (3H, т, $J=7$ Гц, CH_3), 4,45 (2H, кв, $J=7$ Гц, CH_2), 6,90 (1H, д, $J=3$ Гц, H-3'), 7,15 (1H, д, $J=3$ Гц, H-4'), 7,56 (1H, д, $J=8$ Гц, H-5), 7,69 (1H, т, $J=8$ Гц, H-7), 7,93 (1H, т, $J=8$ Гц, H-6), 8,23 (1H, д, $J=8$ Гц, H-8).

5.17. 7-Нітро-3-(4-нітрофеніл)-1-оксо-1H-ізохромен-4-карбоної кислоти етиловий естер [124]



Обладнання:

колба круглодонна з/ш 100 мл
зворотній холодильник (дефлегматор)
трубка хлоркальцієва
мірний циліндр (до 50 мл)
піпетка (до 10 мл)

мішалка магнітна (нагрів)
ротонний випарювач
колба Бунзена
фільтр Шотта

У круглодонній колбі місткістю 100 мл розчиняють у **50 мл** абсолютного толуєну **2,53 г** моноетилового естеру 4-нітрогомофталевої кислоти та **2,04 г** *n*-нітробензоїлхлориду, при перемішуванні додають **4,2 мл** триетиламіну й кип'ятять зі зворотнім холодильником (дефлегматором), оснащеним хлоркальцієвою трубкою (рис. 5.3), при перемішуванні впродовж 4 год. Реакційну суміш охолоджують, розчинник випарюють при пониженому тиску, а залишок обробляють **50 мл** води. Осад відфільтровують та кристалізують із суміші ДМФА – етиловий спирт 1 : 1.

Вихід 2,57 г (67 %). Т. топл. 176–177 °С.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 1,33 (3H, т, $J=7$ Гц, CH_3), 4,42 (2H, кв, $J=7$ Гц, CH_2), 8,22 (2H, д, $J=8$ Гц, H-2',6'), 8,35 (1H, д, $J=8,5$ Гц, H-5), 8,38 (2H, д, $J=8$ Гц, H-3',5'), 8,70 (1H, дд, $J=8,5$ Гц, $J=2,5$ Гц, H-6), 8,98 (1H, д, $J=2,5$ Гц, H-8).

Перелік умовних скорочень та позначень

ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамід
ДМФДМА	диметилацеталь диметилформаміду
ІЧ	інфрачервоний
т. топл.	температура топлення
ТШХ	тонкошарова хроматографія
УФ	ультрафіолетовий
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
HPLC	високоефективна рідинна хроматографія
LDA	диізопропіламід літію, $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2$
Py	піридин
d	густина (density), г/мл
M	молярна маса речовини, г/моль
m	маса речовини, г
V	об'єм (volume), мл

ЛИТЕРАТУРА

1. Запрометов М. Н. Основы биохимии фенольных содинений / М. Н. Запрометов. – М. : Высшая школа, 1974. – 214 с.
2. Запрометов М. Н. Образование и функции фенольных соединений в высших растениях / М. Н. Запрометов // Журн. общ. биологии. – 1970. – Т. 31, № 2. – С. 201–220.
3. Запрометов М. Н. Фенольные соединения растений и их биогенез / М. Н. Запрометов // Биологическая химия (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР). – 1988. – Т. 27. – 188 с.
4. Buckingham J. Dictionary of Flavonoids J. Buckingham, V. R. N. Munasinghe. – CRC Press. Taylor & Francis Group : 2015. – 1031 p.
5. The Science of Flavonoids / Ed. E. Grotewold. – Springer : 2006. – 274 p.
6. Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications / Eds. Ø. M. Andersen, K. R. Markham. – CRC Press. Taylor & Francis Group : 2005. – 1256 p.
7. <http://www.acdlabs.com/iupac/nomenclature/>
8. Ferreyra F. / Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications / F. Ferreyra, S. P. Rius, P. Casati // Front. Plant Sci. – 2012. – Vol. 3. – P. 1–15.
9. Perkin A. G / Luteolin. Part II. A. G. Perkin // J. Chem. Soc. – 1896. – Vol. 69. – P. 799–803.
10. The Flavonoids: advances in research since 1986 / Ed. J. B. Harborne. – 1st ed. – Springer Science+Business Media Dordrecht : 1994. – 676 p.
11. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Ю. С. Тараховский, Ю. А. Ким, Б. С. Абдрасилов, Е. Н. Музафаров. – Пушино : Synchrobook, 2013. – 310 с.
12. Aitmambetov A. Synthetic analogs of natural flavolignans. III. Synthesis of 6-carboxy-1,3-benzodioxane analogs of silandrin and hydnocarpin / A. Aitmambetov, D. M. Zakharik, V. P. Khilya // Chem. Nat. Compd. – 1994. – Vol. 30. – P. 443–448.
13. Chemistry of heteroanalogs of isoflavones 13. 1,3-Benzodioxan analogs of flavonoids / V. P. Khilya, K. A. Budi, A. Aitmambetov *et al.* – Chem. Heterocycl. Compd. – 1992. – Vol. 28. – P. 728–735.

14. Synthetic analogs of natural flavolignans. V. A new synthesis of 6-halogeno-1,3-benzodioxane analogs of silandrin and hydno-carpin / A. Aitmambetov, S. N. Shinkaruk, S. P. Bondarenko, V. P. Khilya // *Chem. Nat. Compd.* – 1994. – Vol. 30. – P. 453–456.
15. Synthesis and antimicrobial activity of bischalcone derivatives / A. Husain, A. Ahmad, I. A. I. Mkhallid et al. // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22. – P. 1578–1586.
16. Thiazole analogs of chalcone and flavone / L. G. Grishko, A. V. Turov, M. G. Spasenov, V. P. Khilya // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1981. – Vol. 17. – P. 893–898.
17. Jain P. K. A Facile Baker-Venkataraman Synthesis of Flavones using Phase Transfer Catalysis / P. K. Jain, J. K. Makrandi, S. K. Grover // *Synthesis.* – 1982. – Iss. 3. – P. 221–222.
18. Banerji A. A New Synthesis of Flavones / A. Banerji, N. C. Goomer // *Synthesis.* – 1980. – Iss. 11. – P. 874–875.
19. Banerji B. Synthesis of some benzofurylchromones. / Banerji B., Poddar D. // *J. Ind. Chem. Soc.* – 1976. – Vol. 53, Iss. 11. – P. 1119–1121; Charvin D. Discovery, structure-activity relationship, and antiparkinsonian effect of a potent and brain-penetrant chemical series of positive allosteric modulators of metabotropic glutamate receptor 4. / Charvin D., Pomel V., Ortiz M., Frauli M., Scheffler S., Steinberg E., Baron L., Conquet F., Schann S. // *J. Med. Chem.* - 2017. - Vol. 60, Iss. 20. - P. 8515-8537.
20. WS-7528, a new isoflavanone with estrogen activity isolated from *Streptomyces* sp. No. 7528. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activities / O. Nakayama, M. Yagi, M. Tanaka *et al.* // *J. Antibiotics.* – 1990. – Vol. 43. – P. 1394–1402.
21. Chemistry of isoflavone heteroanalogs. 12. Benzodioxane analogs of flavanone and isoflavone / V. P. Khilya, D. Litkei, T. Patonai *et al.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1989. – Vol. 25. – P. 263–267.
22. Yu H. Synthesis, crystal structure and antitumor activity evaluation of 1-H-thieno[2,3-c]chromen-4(2H)-one. / Yu H., Li Ya., Feng Zh., Jiang H., Zhao Y., Luo Y., Huang W., Li Z. // *J. Chem. Res.* - 2017. - Vol. 41, Iss. 1. - P. 36-41.

23. Sekizaki H. Synthesis of 2-Benzylidene-3(2*H*)-benzofuran-3-ones (Aurones) by Oxidation of 2'-Hydroxychalcones with Mercury(II) Acetate / H. Sekizaki // Bull. Chem. Soc. Jap. – 1988. – Vol. 61. – P. 1407–1409.
24. Ind. J. Chem. – 1988. – Vol. 27B, Iss. 1. – P. 67.
25. A Novel Synthesis of Flavanones / J. Chen, W. Yang, X. Pan et al. // Chem. J. Chin. Univ. – 1987. – Vol. 8. – P. 914–916.
26. Morimoto M., Tanimoto K., Nakano S., Ozaki T., Nakano A., Komai K. Insect antifeedant activity of flavones and chromones against *Spodoptera litura*. - J. Agric. Food Chem. - 2003. - Vol. 51, Iss. 2. - P.389-393.
27. Studies on the Antihemorrhagic Substances in Herbs Classified as Hemostatics in Chinese Medicine. IX. On the Antihemorrhagic Principles in *Typha lactifolia* L. / H. Ishida, T. Umino, K. Tsuji, T. Kosuge // Chem. Pharm. Bull. – 1988. – Vol. 36. – P. 4414–4420.
28. Khan M. S. Constituents of the flowers of *Dodonaea viscosa* / M. S. Khan, K. Javed, M. Hasnain-khan // Fitoterapia. – 1992. – Vol. 63, Iss. 1. – P. 83–84.
29. Looker J. H. An amine solvent modification of the Kostanecki-Robinson reaction. Application to the synthesis of flavonols / J. H. Looker, J. H. McMechan, J. W. Mader // J. Org. Chem. – 1978. – Vol. 43. – P. 2344–2347.
30. Marathey M. G. Synthesis of dihydroflavonols and flavonols / M. G. Marathey // J. Org. Chem. – 1955. – Vol. 20. – P. 563–571.
31. Oyamada, B. (1935). "A New General Method for the Synthesis of the Derivatives of Flavonol". Bulletin of the Chemical Society of Japan. 10 (5): 182–186.
32. Gormley, T.R.; O'Sullivan, W.I. (1973). "Flavanoid epoxides XIII". Tetrahedron. 29 (2): 369–373.
33. Shen X., Zhou Q., Xiong W., Pu W., Zhang W., Zhang G., Wang C. Synthesis of 5-substituted flavonols via the Algar-Flynn-Oyamada (AFO) reaction: the mechanistic implication. – Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73, Iss. 32. – P. 4822–4829.
34. Nhu D., Hawkins B.C., Burns Ch.J. Phase transfer catalysis extends the scope of the Algar-Flynn-Oyamada synthesis of 3-

- hydroxyflavones. – *Austr. J. Chem.* – 2015. – Vol. 68, Iss. 7. – P. 1102-1107.
35. Limberakis C. Algar-Flynn-Oyamada reaction. In *Name reactions in heterocyclic chemistry*. Li J.J., Corey E.J., Eds.; Wiley&Sons: Hoboken, NJ, 2005, P.496-503.
36. Mabry T. J. *The Systematic Identification of Flavonoids* / T. J. Mabry, K. R. Markham, M. B. Thomas. – Springer, Berlin, Heidelberg, 1970. – 354 p.
37. Бензодиоксановые, бензодиоксоловые, бензодиоксепановые и фурановые аналоги флавоноидов и изофлавоноидов : дисс. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Айтмамбетов А. ; КГУ им. Т.Г. Шевченко. – Киев, 1986. – 323 с.
38. Aitmambetov A. Synthetic analogs of natural flavolignans. II. A new synthesis of benzodioxepane analogs of silandrin and hydnocarpin / A. Aitmambetov, V. P. Khilya // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1994. – Vol. 30. – P. 439–442.
39. Aitmambetov A. Synthetic analogs of natural flavolignans. I. A new synthesis of analogues of silandrin and hydnocarpin / A. Aitmambetov, V. P. Khilya // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1994. – Vol. 30. – P. 320–323.
40. Khilya V. P. Синтез аналогов природных флаволигнанов. VI. Синтез аналогов силибина и дегидросилибина / V. P. Khilya, A. Aitmambetov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1994. – Vol. 30. – P. 457–459.
41. Connor D. T. Heterocyclic synthesis with *N*-oxides. Preparation of pyridinen-oxide substituted chromones, chromanones, coumarins, quinolones, dihydroquinolones and cinnolones / D. T. Connor, P. A. Young, M. Von Strandtmann // *J. Het. Chem.* – 1977. – Vol. 14. – P. 143–146.
42. Studies on antianaphylactic agents. 5. Synthesis of 3-(1*H*-tetrazol-5-yl)chromones, a new series of antiallergic substances / A. Nohara, H. Kuriki, T. Saijo *et al.* // *J. Med. Chem.* – 1977. – Vol. 20. – P. 141–145.
43. Природные и модифицированные изофлавоноиды / А. Л. Казаков, В. П. Хиля, В. В. Межеричький, Д. Литкей // Ростов н/Д : РостГМУ, 1985. – 184 с.

44. Antifungal activity of isoflavonoids in different reduced stages on *Rhizoctonia solani* and *Sclerotium rolfii* / M. Weidenbörner, H. Hindorf, H. C. Jha *et al.* // *Phytochem.* – 1990. – Vol. 29. – P. 801–803.
45. The Role of Bioactive Compounds on the Promotion of Neurite Outgrowth / S. V. More, S. Koppula, I.-S. Kim *et al.* // *Molecules.* – 2012. – Vol. 17. – P. 6728–6753.
46. Spoerri P. E. The Hoesch Synthesis / P. E. Spoerri, A. S. DuBois // *Org. React.* – 1949. – Vol. 5. – P. 387–412.
47. 3-(4-Тиазолил)хромоны / В. П. Хиля, В. Сабо, Л. Г. Гришко и др. // *ЖОрХ.* – 1973. – Т. 9, № 12. – С. 2561–2567.
48. Khilya V. P. 3-Furylchromones / V. P. Khilya, L. G. Grishko, V. Szabo // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1972. – Vol. 8, Iss. 10. – P. 1189–1192.
49. Synthesis and properties of heterocyclic analogs of isoflavones / V. P. Khilya, L. G. Grishko, L. I. Shevchenko *et al.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1973. – Vol. 8, Iss. 9. – P. 1091–1097.
50. Гетероциклические производные *o*-оксиацетофенона / В. П. Хиля, Л. Г. Гришко, Т. И. Жирова, И. П. Купчевская // *Укр. хим. журн.* – 1978. – Т. 44, № 10. – С. 1081–1087.
51. Гетероциклические производные *o*-оксиацетофенона / В. П. Хиля, Л. Г. Гришко, Н. В. Сухаренко, В. Сабо // *ЖОрХ.* – 1972. – Т. 8, № 5. – С. 1085–1090.
52. 3-[5-(2-Ethoxycarbonyl)benzofuryl]chromones / V. P. Khilya, L. G. Grishko, L. L. Gontar', V. Szabo // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1972. – Vol. 8. – P. 1197–1201.
53. Хиля В. П. Бензофурановые аналоги изофлавонов / В. П. Хиля, Т. В. Марченко, Л. Г. Гришко // *ДАН УССР. Сер. Б.* – 1977. – № 6. – С. 528–532.
54. Chemistry of heteroanalogs of isoflavones. I. Synthesis of furan and benzofuran analogs of isoflavones / V. Szabo, L. G. Grishko, S. Borbei, V. P. Khilya // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1975. – Vol. 11. – P. 147–151.
55. Chemistry of heteroanalogs of isoflavones. II. Synthesis and properties of thiazole analogs of isoflavones / V. P. Khilya, V. Szabo, L. G. Grishko *et al.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1975. – Vol. 11. – P. 898–903.

56. Khilya V. P. Chemistry of heteroanalogs of isoflavones. IV. Synthesis of pyrazole analogs of isoflavones / V. P. Khilya, L. G. Grishko, T. I. Zhul // Chem. Heterocycl. Compd. – 1976. – Vol. 12. – P. 914–917.
57. Späth E. Synthesen des Iso-flavons Pseudo-baptigenin / E. Späth, E. Lederer // Chem. Ber. – 1930. – Bd. 63. – S. 743–748.
58. Sathe V. R. A new reaction for the synthesis of chromones and isoflavones // V. R. Sathe, K. Venkataraman // Curr. Sci. – 1949. – Vol. 18. – P. 373.
59. Synthesis of natural isoflavones and their structural analogs / G. N. Dorofeenko, A. L. Shinkarenko, A. L. Kazakov et al. // Chem. Nat. Compd. – 1974. – Vol. 10. – P. 173–174.
60. Pelter A. A New Convenient Synthesis of Isoflavones / A. Pelter, S. Foot // Synthesis. – 1976. – Iss. 5. – P. 326.
61. Schuda P. F. Total synthesis of isoflavones: jamaicin, calopogonium isoflavone-B, pseudobaptigenin, and maxima substance-B. Friedel-Crafts acylation reactions with acid-sensitive substrates / P. F. Schuda, W. A. Price // J. Org. Chem. – 1987. – Vol. 52. – P. 1972–1979.
62. Condensation of 2-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-ethanone with *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal: an effective approach to 3-(4-chlorophenyl)-7-methoxy-4*H*-chromen-4-one, *N,O*- and *N,N*-heterocycles / V. S. Moskvina, S. V. Shilin, V. P. Khilya // Chem. Heteroc. Comp. – 2015. – Vol. 51. – P. 799–803.
63. Kagal S. A. A synthesis of isoflavones by a modified Vilsmeier-Haack reaction / S.A. Kagal, P. Madhavan Nair, K. Venkataraman // Tetrahedron Lett. – 1962. – Vol. 3. – P. 593–597.
64. Pivovarenko V. G. Simple and effective synthesis of isoflavones and 3-aryloxychromones / V. G. Pivovarenko, V. P. Khilya, S. A. Vasil'ev // Chem. Nat. Compd. – 1989. – Vol. 25. – P. 542–545.
65. Krishnamurty H. G. A new synthesis of isoflavones using 'active formate' / H. G. Krishnamurty, J. Siva Prasad // Tetrahedron Lett. – 1977. – Vol. 35. – P. 3071–3072.

66. Jah H. C. Isoflavon-Synthese mit 1,3,5-Triazin / H. C. Jah, F. Zilliken, E. Breitmaier // *Angew. Chem.* – 1981. – Vol. 93. – P. 129–130.
67. Mehta A. C. Synthetical experiments in the benzopyrone series. A synthesis of 6-methylisoflavones / A. C. Mehta, T. R. Seshadri // *J. Chem. Soc.* – 1954. – P. 3823–3825.
68. Khilya V. P. 3-Furylchromones / V. P. Khilya, L. G. Grishko, V. Szabo // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1972. – Vol. 8. – P. 1189–1192.
69. Synthesis and biological properties of 3-phenoxchromones and 3-phenoxy-4-hydroxy-7-methoxycoumarin / S. A. Vasil'ev, M. S. Luk'yanchikov, G. I. Molchanov *et al.* // *Pharm. Chem. J.* – 1991. – Vol. 25. – P. 470–475.
70. Becket G. J. P. Benzopyrones. Part XII. Novel synthesis of some 3-substituted chromones / G. J. P. Becket, G. P. Ellis // *Tetrahedron Lett.* – 1976. – Vol. 9. – P. 719–720.
71. Пивоваренко В. Г. Уксусномуравьиный ангидрид как циклизующий реагент в синтезе изофлавонов и 3-гетарилхромонов / В. Г. Пивоваренко, В. П. Хиля, Ф. С. Бабичев // *Докл. АН УССР Сер. Б.* – 1985. – № 4. – С. 59–61.
72. Пивоваренко В. Г. Синтез 5,7-диоксииофлавонов и их гетероциклических аналогов при помощи уксусномуравьиного ангидрида / В. Г. Пивоваренко, В. П. Хиля // *Докл. АН УССР Сер. Б.* – 1985. – № 7. – С. 44–47.
73. Хиля В. П. Формилированные гликозиды 3-(4-метил-2-тиазолили)-7-оксихромона / В. П. Хиля, В. Г. Пивоваренко // *Докл. АН УССР Сер. Б.* – 1985. – № 9. – С. 54–57.
74. Синтез 3-(7-хинолил)-7-оксихромона и его 7-О-β-D-тетра-О-ацетилглюкопиранозиды / В. П. Хиля, В. Г. Пивоваренко, А. С. Огороднийчук, Ф. С. Бабичев // *Докл. АН УССР Сер. Б.* – 1985. – № 3. – С. 58–60.
75. Effective synthesis of 7-hydroxyisoflavone O-glucosides / V. G. Pivovarenko, V. P. Khilya, V. N. Kovalev, S. A. Vasil'ev // *Chem. Nat. Compd.* – 1988. – Vol. 24. – P. 432–438.
76. Pivovarenko V. G. Acetoformic anhydride in the synthesis of chromones. 1. Synthesis of 3-hetarylchromones / V. G. Pivovarenko,

- V. P. Khilya // Chem. Heterocycl. Compd. – 1991. – Vol. 27. – P. 496–501.
77. Pivovarenko V. G. Mixed anhydride of acetic and formic acids in the synthesis of chromones / V. G. Pivovarenko, V. P. Khilya // Chem. Heterocycl. Compd. – 1992. – Vol. 28. – P. 497–502.
78. Garazd M. Synthesis of Isoflavone–Amino-Acid Conjugates / M. Garazd, M. S. Frasinuk // Chem. Nat. Compd. – 2019. – Vol. 55. – P. 813–817.
79. Synthesis and aminomethylation of 7-hydroxy-5-methoxy-isoflavones / G. P. Mrug, S. P. Bondarenko, V. P. Khilya, M. S. Frasinuk // Chem. Nat. Compd. – 2013. – Vol. 49. – P. 235–241.
80. Chemistry of heteroanalogues of isoflavones. II. Synthesis and properties of thiazole analogs of isoflavones / V. P. Khilya, V. Szabo, L. G. Grishko *et al.* // Chem. Heterocycl. Compd. – 1975. – Vol. 11. – P. 898–903.
81. 3-[5-(2-Ethoxycarbonyl)benzofuryl]chromones / V. P. Khilya, L. G. Grishko, L. L. Gontar', V. Szabo // Chem. Heterocycl. Compd. – 1972. – Vol. 8. – P. 1197–1201.
83. Takechi H. 3-[4-(Bromomethyl)phenyl]-7-(diethylamino)-2H-1-benzopyran-2-one (MPAC-Br): A Highly Sensitive Fluorescent Derivatization Reagent for Carboxylic Acids in High-Performance Liquid Chromatography / H. Takechi, S. Kamada, M. Machida // Chem. Pharm. Bull. – 1996. – Vol. 44. – P. 793–799.
84. Pozharskii A. F. Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications / A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky. – John Wiley & Sons, 2011. – 2th Ed. – 382 p.
85. Synthesis and spectral properties of 3-furyl-4-hydroxycoumarins / V. P. Khilya, S. V. Kovalev, N. S. Miroshnichenko, A. V. Turov // Chem. Nat. Compd. – 1998. – Vol. 34. – P. 32–37.
86. Proton magnetic resonance in coumarins / S. S. Dharmatti, G. Govil, C. R. Kanekar *et al.* // Proc. Indian Acad. Sci. – 1962. – Vol. 56. – P. 71–85.
87. 3-(2-Pyridyl)coumarins / O. V. Khilya, O. V. Shablykina, M. S. Frasinuk *et al.* // Chem. Nat. Compd. – 2005. – Vol. 41. – P. 523–528.

88. 3-(2-Quinolyl)- and 3-(5-carbethoxyfuryl-2)coumarins / O. V. Shablykina, O. V. Khilya, V. V. Ishchenko, V. P. Khilya // *Chem. Nat. Compd.* – 2005. – Vol. 41. – P. 529–532.
89. Chemistry of 3-hetarylcoumarins. 2. 3-(2-thiazolyl)coumarins / O. V. Khilya, O. V. Shablykina, M. S. Frasinyuk et al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2004. – Vol. 40. – P. 1408–1420.
90. Шаблыкіна О. В. 3-(Гет)арилкумарини та ізокумарини: синтез і властивості: дис. ... канд. хім. наук 02.00.03 / КНУ імені Тараса Шевченка // Київ: 2006. – 174 с.
91. Шабликін О. В. Взаємодія 3-арил(гетарил)імінокумаринів з алкілюючими агентами / О. В. Шабликін, В. В. Іщенко, В. П. Хилія // *Доповіді НАН України*. – 2011. – № 8. – С. 130–135.
92. Aitmambetov A. Synthetic and modified isoflavonoids. IX. Synthesis of benzodioxolane and benzodioxane analogs of 3-aryl-coumarins / A. Aitmambetov, V. P. Khilya // *Chem. Nat. Compd.* – 1994. – Vol. 30. – P. 211–213.
93. Moskvina V. S. 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 / V. S. Moskvina, V. P. Khilya // *Chem. Nat. Compd.* – 2008. – Vol. 44. – P. 16–24.
94. Ormancey-Potier A. Calophyllolid and calophyllic acid from the seeds of *Calophyllum inophyllum* / A. Ormancey-Potier, A. Buzas, E. Lederer // *Bull. Soc. Chem. Fr.* – 1951. – P. 577–580.
95. Garcia M. del R. Naturally occurring 4-phenylcoumarins / M. del R. Garcia, F. Calzada, R. Mata // *Revista Latinoamericana de Quimica*. – 1990. – Vol. 21. – P. 122–130.
96. Ishikawa T. Anti HIV-1 active *Calophyllum* coumarins: distribution, chemistry, and activity / T. Ishikawa // *Heterocycles*. – 2000. – Vol. 53. – P. 453–474.
97. Garazd M. M. Neoflavones. 1. Natural Distribution and Spectral and Biological Properties / M. M. Garazd, Ya. L. Garazd, V. P. Khilya // *Chem. Nat. Compd.* – 2003. – Vol. 39. – P. 54–121.
98. Donnelly D. M. X. Chap. 15. Neoflavonoids. In Harborne J. B., Mabry T. J. *The flavonoids*, p. 801–805, Chapman&Hall, London, 1975.

99. Murray R. D. H. The Natural Coumarins – Occurrence, Chemistry and Biochemistry / R. D. H. Murray, J. Mendez, S. A. Brown. – John Wiley&Sons Ltd., New York, 1982. – 702 p.
100. Wang L. Recent progress in Calophyllum coumarins as potent anti-HIV agents / L. Wang, T. Ma, G. Liu // In : Medicinal Chemistry of Bioactive Natural Products / X.-T. Liang, W.-Sh. Fang. – John Wiley&Sons, Inc., Hoboken, N. J., 2006. – 325–355.
101. Garazd M. M. Neoflavones. 2. Methods for Synthesizing and Modifying 4-Arylcoumarins // M. M. Garazd, Ya. L. Garazd, V. P. Khilya // Chem. Nat. Compd. – 2005. – Vol. 41. – P. 245 – 271.
102. Москвіна В.С. Гетероциклічні системи (O-, N-, S-вмісні) на основі 4-арилкумаринів: синтез та властивості: дис. ...канд. хім. наук: 02.00.03 / Москвіна Вікторія Сергіївна. – К., 2009. – 160 с.
103. Daru J. Mechanism of the Pechmann reaction: a theoretical study / J. Daru, A. Stirling // J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 76. – P. 8749–8755.
104. Sethna S. The Pechmann reaction / S. Sethna, R. Phadke // Org. React. – 1953. – Vol. 7. – P. 1–58.
105. Pechmann H. V. Neue bildungsweise der cumarine. Synthese des daphnetins / Pechmann H. V. // Int. Eur. J. Inorg. Chem. – 1884. – Vol. 147. – P. 929.
106. Modified coumarins. 21. Synthesis of neoflavones produced by *Marila pluricostata* and their derivatives / V. S. Moskvina, Ya. L. Garazd, M. M. Garazd, V. P. Khilya // Chem. Nat. Compd. – 2006. – Vol. 42. – P. 129–132.
107. Modified Coumarins. 6. Synthesis of Substituted 5,6-Benzopsoralens / Ya. L. Garazd, A. S. Ogorodniichuk, M. M. Garazd, V. P. Khilya // Chem. Nat. Compd. – 2002. – Vol. 38. – P. 424–433.
108. Barry R. D. Isocoumarins: developments since 1950 / R. D. Barry // Chem. Rew. – 1964. – Vol. 64. – P. 229–260.
109. Hill R. A. Naturally occurring isocoumarins / R. A. Hill // Prog. Chem. Org. Nat. Prod. – 1986. – Vol. 49. – P. 1–78.
110. Effects of thunberginol a contained in Hydrangeae dulcis forium on types I–IV allergies / J. Yamahara, H. Matsuda, H. Shimoda et al. // Nihon yakurigaku zasshi (in Japanese). – 1995. – Vol. 105. – P. 365–379.

111. Thunberginols A, B, and F, new antiallergic and antimicrobial principles from *hydrangeae dulcis folium* / M. Yoshikawa, E. Uchida, N. Chatani et al. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1992. – Vol. 40. – P. 3121–3123.
112. Immunomodulatory activity of thunberginol A and related compounds isolated from *hydrangeae dulcis folium* on splenocyte proliferation activated by mitogens / H. Matsuda, H. Shimoda, J. Yamahara, M. Yoshikawa // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1998. – Vol. 8. – P. 215–220.
113. First total synthesis of natural products cajanolactone A and cajanonic acid / A. W. Z. Chen, L. L. Fan, H. T. Xiao *et al.* // *Chinese Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 25. – P. 749–751.
114. Buu-Hoi N. P. Phenolhomophthalein / N. P. Buu-Hoi // *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* – 1939. – Vol. 209. – P. 321–324.
115. Pal S. Isocoumarin and Its Derivatives: An Overview on their Synthesis and Applications / S. Pal, V. Chatare, M. Pal // *Curr. Org.* – 2011. – Vol. 15. – P. 782–800.
116. Berti G. Stereochemistry of the halolactonisation reaction. The reaction of *cis*- and *trans*- stilbene-2-carboxylic acids with halogens / G. Berti // *Tetrahedron.* – 1958. – Vol. 4. – P. 393–402.
117. The preparation of 2-(2-oxo-2-phenyl)benzoic acids from dilithiated *ortho*-toluic acid / T. S. Guion, M. U. Koller, R. J. Lachicotte *et al.* // *Synth. Commun.* – 1996. – Vol. 26. – P. 1753–1762.
118. Schrigin P. Untersuchungen im Gebiete der Opiansäure. II. Mitteil.: Über die Veresterung der Opiansäure und über die innere Kondensation einiger ihrer Ester / P. Schrigin, W. Issagulan, W. Below // *Chem. Ber.* – 1931. – Vol. 64. – P. 1931–1935.
119. Gabriel S. Synthese von Derivaten des Isoquinolins / S. Gabriel // *Chem. Ber.* – 1885. – Vol. 18. – P. 3470–3484.
120. Ошкая В. П. Ангидридная конденсация / В. П. Ошкая. – Рига : Зинатне, 1973. – 204 с.
121. Kulkarni S. U. Isocoumarins. Part XXIII. Synthesis of some 6,7-dimethoxy-3-phenylisocoumarins / S. U. Kulkarni, R. N. Us-gaonkar // *J. Indian Chem. Soc.* – 1991. – Vol. 68. – P. 525–526.

122. Rose A. Oxygen heterocycles. XI. The condensation of phenols with homophthalic acids and anhydrides / A. Rose, N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon // *J. Chem. Soc.* – 1965. – №11. – P. 6100–6104.
123. 3-Гетарилізокумарини: синтез та хімічні властивості В. В. Іщенко, О. В. Шабликін, О. В. Туров та ін. // *Доп. НАН України.* – 2006. – № 4. – С. 133–138.
124. Шабликін О.В. 3-Гетарил(арил)кумарини та ізокумарини. Синтез та властивості: дис. ... канд. хім. наук. – Київ, 2006. – 174 с.
125. Tirodkar A. Isocoumarins: Part V-Synthesis of 3-methyl and 4-carboxy-3-methylisocoumarins / A. Tirodkar, R. N. Usgaonkar // *J. Indian Chem. Soc.* – 1969. – Vol. 46. – P. 935–944.
126. Aknin J. Détermination de la Structure d'un produit d'autocondensation de l'acide homophthalique: la (carboxy-2' benzyl)-3 isocoumarine / J. Aknin, D. Molho // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1965. – Iss. 10. – P. 3025–3031.
127. Aknin J. Synthèse de la (carboxy-2' benzyl)-3 isocoumarine et de la spiro-3,3' phtalide dihydro isocoumarine / J. Aknin, D. Molho // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1965. – Iss. 10. – P. 3021–3024.
128. Ayyangar N. R. Novel Reactions: Part II – Homologous Condensations of Phtalic & Homophthalic Anhydrides; ¹³C-NMR & Mechanism of Formation of Isocoumarins / N. R. Ayyangar, K. V. Srinivasan // *Indian J. Chem., Sect. B.* – 1983. – Vol. 22B, Iss. 11. – P. 1108–1115.
129. Reduction of 3-(carboxyaryl)isocoumarins with sodium borohydride / V. V. Ishchenko, N. M. Voevoda, O. V. Shablykina *et al.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2012. – Vol. 47. – C. 1212–1224.
130. Hausen B. M. Hydrangenol, a strong contact sensitizer found in *hydrangea* (*Hydrangea* sp.; Hydrangeaceae) / B. M. Hausen // *Contact Dermatitis.* – 1991. – Vol. 24. – P. 233–234.
131. Hubacher M. H. Laxatives: Chemical structure and potency of phthaleins and hydroxyanthraquinones / M. H. Hubacher, S. Doernberg, A. Horner // *J. American Pharmac. Assoc. Scient. Ed.* – 1953. – Vol. 42. – P. 23–30.

132. Buu-Hoi. Condensation de l-anhydride homophthalique avec les phenols / Buu-Hoi // Bull. Soc. Chim. Fr. – 1944. – Vol. 11. – P. 338–342.
133. Sarkhel B. K. 3-Arylisocoumarins: synthesis of 3-(2',4'-dihydroxyphenyl)-, 3-(2'-methyl-4'-hydroxyphenyl)- and 3-(3'-methyl-4'-hydroxyphenyl)isocoumarins / B. K. Sarkhel, J. N. Srivastava // J. Indian Chem. Soc. – 1977. – Vol. 54. – P. 925–927.
134. Hussain A. Synthesis of Some New 3-(Bromophenyl)-isocoumarins and Their Conversion to (*dl*)-3,4-Dihydroisocoumarins / A. Hussain, N. H. Rama, A. Malic // Indian J. Chem., Sect. B. – 2001. – Vol. 40B. – P. 372–376.
135. Palladium-catalyzed carbonylative synthesis of isocoumarins and phthalides by using phenyl formate as a carbon monoxide source / Q. Yuan, Z.-B. Chen, F.-L. Zhanga, Y.-M. Zhu // Org. Biomol. Chem. – 2017. – Vol. 15. – P. 1628–1635.
136. Synthesis of 3-Substituted Isocoumarins *via* a Cascade Intramolecular Ullmann-Type Coupling – Rearrangement Process / Z.-Y. Ge, X.-D. Fei, T. Tang *et al.* // J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 77. – P. 5736–5743.

ЗМІСТ

Вступне слово авторів	3
ВСТУП	5
НОМЕНКЛАТУРА	13
ФЛАВОНОЇДИ В ПРИРОДІ ТА ЇХ БІОСИНТЕЗ	18
РОЗДІЛ 1. ФЛАВОНИ ТА ЇХ ГЕТЕРОАНАЛОГИ	23
1.1. 2-(3,4-Дигідро-2 <i>H</i> -бензо[<i>b</i>][1,4]діоксепін-7-іл)-7-метокси-4 <i>H</i> -хромен-4-он	33
1.2. 2-(2,3-Дигідробензо[<i>b</i>][1,4]діоксин-6-іл)-6-нітро-4 <i>H</i> -хромен-4-он	38
1.3. 3-Гідрокси-6,8-дихлоро-2-(2,3-дигідробензо[<i>b</i>]-[1,4]діоксин-6-іл)-4 <i>H</i> -хромен-4-он	39
1.4. 3-Гідрокси-2-(2,3-дигідробензо[<i>b</i>]-[1,4]діоксин-6-іл)-6-хлоро-4 <i>H</i> -хромен-4-он	40
РОЗДІЛ 2. ІЗОФЛАВОНИ ТА ЇХ ГЕТЕРОАНАЛОГИ	42
2.1. 3-(4-Хлорофеніл)-7-метокси-4 <i>H</i> -хромен-4-он	57
2.2. 5,7-Дигідрокси-3-(4-хлорфеніл)-4 <i>H</i> -хромен-4-он	59
2.3. 5,7-Дигідрокси-3-(хінолін-2-іл)-4 <i>H</i> -хромен-4-он	62
2.4. 7-Гідрокси-3-(2-метилтіазол-4-іл)-4 <i>H</i> -хромен-4-он	63
2.5. 7-Гідрокси-3-(2-метилтіазол-4-іл)-2-трифлуоро-метил-4 <i>H</i> -хромен-4-он	65
2.6. 7-Ацетокси-3-[5-(2-етоксикарбоніл)бензофурил]-2-метил-4 <i>H</i> -хромен-4-он	66
2.7. 2-Етоксикарбоніл-3-[5-(2-етоксикарбоніл)бензофурил]-4 <i>H</i> -хромен-4-он	67
2.8. 7-Гідрокси-3-фенокси-4 <i>H</i> -хромен-4-он	68
2.9. 7-Бromo-10-метил-4-феніл-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -пірано[3,2- <i>g</i>]-хромен-2,6-діон	69

РОЗДІЛ 3. 3-(ГЕТ)АРИЛКУМАРИНИ	71
3.1. 3.1. 6-Бром-3-(піридин-2-іл)-2 <i>H</i> -хромен-2-он	81
3.2. 3.2. Етиловий естер 5-(7,8-дигідрокси-2-оксо-2 <i>H</i> -хромен-3-іл)фуран-2-карбонової кислоти	83
3.3. 3.3. 6-Хлор-3-(4-(3-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-2 <i>H</i> -хромен-2-он	84
3.4. 3-(4-Бензо[<i>d</i>][1,3]діоксол-5-іл)тіазол-2-іл)-7-гідрокси-2 <i>H</i> -хромен-2-он	85
3.5. 6-Нітро-3-(4-нітрофеніл)-2 <i>H</i> -хромен-2-он	86
3.6. 9-(4-Нітрофеніл)-4-фенілпірано[2,3- <i>f</i>]хромен-2,8-діон	87
3.7. 3-(4-Нітрофеніл)-2 <i>H</i> -хромен-2-імін	89
3.8. 3-(2,3-Дигідробензо[<i>b</i>][1,4]діоксин-6-іл)-7-метокси-4-метил-2 <i>H</i> -хромен-2-он	90
3.9. 6-Етил-10-метил-4,9-дифенілпірано[2,3- <i>f</i>]-хромен-2,8-діон	92
3.10. 3-(Бензофуран-2-іл)-4-гідрокси-7-метокси-2 <i>H</i> -хромен-2-он	93
 РОЗДІЛ 4. 4-АРИЛКУМАРИНИ (НЕОФЛАВОНОЇДИ)	 94
4.1. 7-Гідрокси-8-метил-4-феніл-2 <i>H</i> -хромен-2-он (7-гідрокси-8-метилнеофлавон)	99
4.2. 8,8-Диметил-5-метокси-4-феніл-9,10-дигідропірано[2,3- <i>f</i>]хромен-2(8 <i>H</i>)-он та 5-гідрокси-8,8-диметил-4-феніл-9,10-дигідропірано[2,3- <i>f</i>]хромен-2(8 <i>H</i>)-он	100
4.3. 7-Гідрокси-4-метил-2 <i>H</i> -хромен-2-он (4-метилумбеліферон)	103
4.4. 7-Гідрокси-4-метил-6-(1-оксо-1 <i>H</i> -ізохромен-3-іл)-2 <i>H</i> -хромен-2-он	105
4.5. 6 <i>H</i> -Бензо[<i>c</i>]хромен-6-он (Urolitin B)	106

РОЗДІЛ 5. 3-(ГЕТ)АРИЛІЗОКУМАРИНИ	108
5.1. 3-(<i>n</i> -Толіл)ізохромен-1-он	121
5.2. 3-(4-Гідроксифеніл)ізохромен-1-он	122
5.3. 3-(2-Гідрокси-5-метилфеніл)ізохромен-1-он	123
5.4. 3-(2,4-Дигідроксифеніл)ізохромен-1-он	124
5.5. 4,6-Ди(ізохромен-1-он-3-іл)резорцинол	126
5.6. 3-Фенілізохромен-1-он	127
5.7. 3-(Фуран-2-іл)ізохромен-1-он	128
5.8. 3-[5-(Тіофен-2-карбоніл)тієн-2-іл]ізохромен-1-он	129
5.9. 3-(3-Нітрофеніл)ізохромен-1-он	130
5.10. 3-(Тієн-2-іл)ізохромен-1-он	131
5.11. 2-(1-Оксо-1 <i>H</i> -ізохромен-3-іл)бензойна кислота та 3 <i>H</i> -спіро[2-бензофуран-1,3'-ізохромен]-1',3(4' <i>H</i>)-діон	132
5.12. 2-(7-Нітро-1-оксо-1 <i>H</i> -ізохромен-3-іл)бензойна кислота	134
5.13. 2-[(1-Оксо-1 <i>H</i> -ізохромен-3-іл)метил]бензойна кислота	135
5.14. 3-(Піридин-3-іл)-1-оксо-1 <i>H</i> -ізохромен- 4-карбонової кислоти етиловий естер	136
5.15. 3-Піридин-3-ілізохромен-1-он	137
5.16. 3-(5-Бромофуран-2-іл)-1-оксо-1 <i>H</i> -ізохромен- 4-карбонової кислоти етиловий естер	138
5.17. 7-Нітро-3-(4-нітрофеніл)-1-оксо-1 <i>H</i> -ізохромен- 4-карбонової кислоти етиловий естер	139
Перелік умовних скорочень і позначень	140
ЛІТЕРАТУРА	141