

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Российской академии наук
(ИОХ РАН)

на правах рукописи

ВАРАКУТИН АЛЕКСАНДР ЕВГЕНЬЕВИЧ

**СИНТЕЗ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ И
АНТИОКСИДАНТОВ ИЗ
ПРИРОДНЫХ МЕТАБОЛИТОВ СЕМЕЙСТВА ЗОНТИЧНЫХ**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
зав. лаб. медицинской химии
№17 ИОХ РАН, д.х.н.

Семенов В. В.

Москва 2024

Выражаю глубокую благодарность научному руководителю в.н.с., д.х.н. Семенову Виктору Владимировичу за предоставленную интересную и актуальную тему работы, а также за неоценимую помощь и поддержку в ходе выполнения настоящего исследования.

Выражаю благодарность всему коллективу лаборатории медицинской химии №17 ИОХ РАН за ценные рекомендации, конструктивную критику и благоприятную атмосферу в ходе выполнения работы.

Выражаю благодарность к.х.н. Даевой Елене Дмитриевне, к.х.н. Стручковой Марии Ивановне, д.х.н. Стреленко Юрию Андреевичу за регистрацию спектров ЯМР, к.х.н. Королеву Виктору Альфредовичу за регистрацию масс-спектров, к.х.н. Миняеву Михаилу Евгеньевичу и д.х.н. Хрусталеву Виктору Николаевичу за проведение рентгеноструктурных исследований, д.х.н. Семеновой Марине Николаевне (ИБР РАН) за проведение биологических исследований.

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Литературный обзор. Противоопухолевые и антиоксидантные свойства природных и синтетических диоксолансодержащих полиалкоксибензолов.	8
1.1. Природные аллилбензолы – источник отечественного сырья для синтеза биологически активных молекул.	8
1.2. Метод выявления веществ – дестабилизаторов микротрубочек на зародышах морского ежа.	10
1.3. Колхициноиды .	13
1.4. Природные шизандрины.	14
1.5. Комбретастатины и их природные аналоги.	16
1.5.1. Синтетические модификации комбретастатинов.	19
1.6. Подофиллотоксин и его аналоги	27
1.6.1. Полиалкоксиазаподофиллотоксины.	28
1.6.2. Полиалкоксиоксаподофиллотоксины.	30
1.6.3. 4Н-Хромены.	32
1.6.4. Природные аналоги подофиллотоксина.	33
1.7. Глазиовианин и его аналоги	35
1.8. Нафтохиноны	38
1.9. Другие соединения	41
Глава 2. Обсуждение результатов	44
2.1. Дибензиламины	45
2.2. Алкилполиалкоксибензолы	49
2.3. Трифенилфосфиновые производные алкилполиалкоксибензолов.	51

2.4. Полиалкокситетралоны	58
2.5. Халконы и бензилидентетралоны	59
2.6. Арилдигидробензоиндазолы.	68
2.7. Полиалкоксинафтохиноны	73
Глава 3. Экспериментальная часть.	78
3.1. Экспериментальная часть к главе 2.1.	78
3.2. Экспериментальная часть к главе 2.2.	85
3.3. Экспериментальная часть к главе 2.3.	88
3.4. Экспериментальная часть к главе 2.4.	95
3.5. Экспериментальная часть к главе 2.5.	99
3.6. Экспериментальная часть к главе 2.6.	107
3.7. Экспериментальная часть к главе 2.7.	117
Выводы	123
Список литературы	125

1.1. Введение

Природные соединения и их производные составляют практически 80% всех противораковых препаратов, зарегистрированных с 1981 по 2010 годы [1]. Многие природные цитостатики содержат полиметоксифенильный фрагмент [2, 3, 4, 5, 6]. Антипролиферативное и противоопухолевое действие подобных молекул, как правило, основано на ингибировании полимеризации белка тубулина.

Тубулин содержится во всех эукариотических клетках и является эволюционно консервативным белком с высокой степенью гомологии у различных видов животных, включая беспозвоночных. В клетке или при соответствующих условиях *in vitro* димерный тубулин полимеризуется с образованием микротрубочек – полых цилиндрических структур диаметром 25 нм и длиной 1–10 микрон [7]. У человека и крупных животных длина микротрубочек аксонов (отростков нейронов) может достигать более метра. Микротрубочки являются компонентом цитоскелета и выполняют ряд жизненно важных функций. Они ответственны за поддержание формы клетки, образование клеточных отростков; играют роль внутриклеточных магистралей, по которым транспортируются клеточные органеллы и макромолекулы; являются основным структурным элементом ресничек и жгутиков – экстраклеточных органелл, выполняющих двигательную и сенсорную функции. В процессе клеточного деления интерфазные цитоплазматические микротрубочки реорганизуются с образованием митотического веретена, обеспечивающего правильную ориентацию хромосом и их расхождение по дочерним клеткам. В интенсивно делящихся опухолевых клетках нарушение динамики и/или структуры микротрубочек митотического веретена при действии веществ, селективно связывающихся с тубулином, приводит к неспособности клеток завершить деление или к аномальному делению, в результате чего запускается апоптоз – запрограммированная гибель клетки.

Установлено, что количество и расположение алкоксигрупп влияет на антимиотическую и антитубулиновую активность веществ [4, 5]. Многие природные препараты, такие как колхицин, комбретастатин А4, подофиллотоксин и другие, содержат 3,4,5-триметоксифенильный фрагмент [8]. Важно отметить, что их аналоги, содержащие метоксиметилендиоксифенильный фрагмент (далее – миристициновый фрагмент), часто оказываются более активными в сравнении с триметоксифенильными аналогами.

Помимо антипролиферативной активности у подобных молекул также обнаружены и другие полезные свойства.

Природные и синтетические антиоксиданты способны за счет связывания активных форм кислорода снижать риск возникновения мутаций в клетке, и таким образом, служить профилактикой опухолеобразования. Для возникновения антиоксидантной активности структура, как правило, должна содержать 1,4-дигидроксифенильный фрагмент, легкоокисляемый

p-гидрохиноновый. Классическими примерами антиоксидантов являются токоферол и его синтетический заменитель тролокс, которые в результате метаболизма превращаются в соответствующие парагидрохиноны. Похожий эффект был обнаружен и при исследовании антиоксидантной активности природных и синтетических аллилбензолов [9].

Быстрое ферментативное расщепление метилендиоксигруппы в живых организмах приводит к образованию катехолового фрагмента [10], что увеличивает антиоксидантную активность молекулы (схема 1) [9] и может влиять на изменение цитотоксичности и антибактериальной активности.

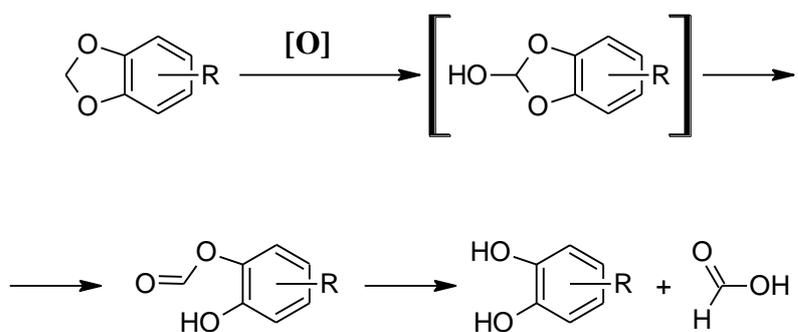


Схема 1. Механизм метаболизма диоксоланового кольца.

Метилендиоксифенильные соединения, по-видимому, служат альтернативными субстратами для ферментативной системы микросом, и тем самым снижают скорость метаболизма и продлевают действие некоторых лекарственных препаратов и химических инсектицидов [10].

Цель работы. Использование доступных полиметоксиаллилбензолов с диоксолановым фрагментом, содержащихся в семенах петрушки и укропа, в синтезе противоопухолевых препаратов и антиоксидантов. Разработка и оптимизация методов синтеза природных биологически активных классов соединений, модифицированных диоксолановым кольцом, и исследование их химических свойств. Изучение влияния диоксолановой группы на биологическую активность молекулы в разных классах соединений и анализ зависимости структура-активность на модели зародышей морского ежа и раковых клетках человека, выявление перспективных молекул для предклинических исследований.

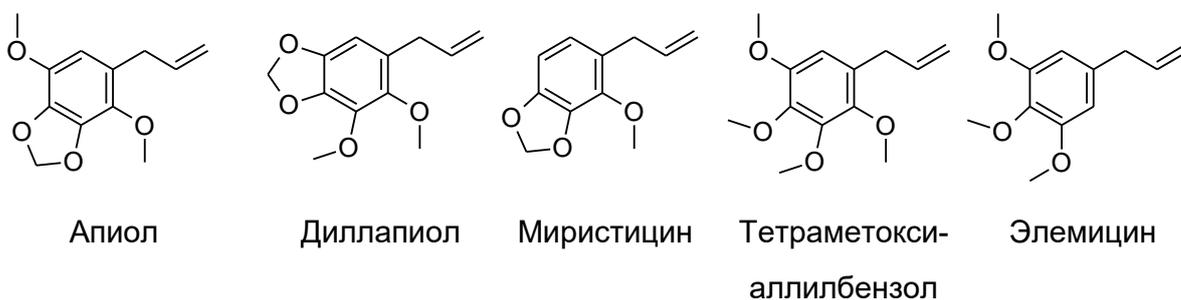


Рисунок 1. Аллилбензолы, выделенные из экстрактов семян петрушки и укропа.

Научная новизна и практическая значимость. Анализ литературы по известным противоопухолевым и антиоксидантным классам соединений приводит к выводу о том, что ряд структур, содержащих диоксолановое кольцо, проявляют высокую биологическую активность, однако, влияние именно диоксоланового фрагмента мало изучено.

Разработаны эффективные способы синтеза противораковых и антиоксидантных структур различных классов с диоксолановым кольцом: дибензиламины, коэнзимы, трифенилфосфониевые соли, халконы, арилдигидробензоиндазолы и нафтохиноны. По результатам тестирования на зародышах морских ежей и NCI-60 были обнаружены несколько перспективных противораковых структур, нарушающих деление клеток в наномольной концентрации.

Показана эффективность использования блочных высокопористых ячеистых палладиевых катализаторов при гидрировании различных функциональных групп. Разработаны новые методы циклизации 4-арилбутановых кислот с использованием низкопроцентного олеума или смеси серной кислоты и пентаоксида фосфора. Разработанные методы апробированы на больших загрузках, вплоть до 400 грамм, что дает возможность легко нарабатывать целевые молекулы для дальнейших исследований.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 7 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 2 тезиса докладов.

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 156 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы. Библиографический список состоит из 192 наименований.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной

информации по тематике исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделению, доказательстве строения образующихся соединений с помощью физико-химических и спектральных методов, сопоставлении и интерпретации результатов проведенных биологических испытаний *in vitro* и *in vivo*. Соискатель осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Глава 1. Литературный обзор. Противоопухолевые и антиоксидантные свойства природных и синтетических диоксолансодержащих полиалкоксибензолов.

1.2. Природные аллилбензолы – источник отечественного сырья для синтеза биологически активных молекул.

Выделение химических субстратов из растительного сырья для нужд фармацевтической химии актуально, если такой метод экономически и экологически более эффективен, чем синтетическое производство. Известно, что в различных культурах семейства зонтичных (петрушка, сельдерей, укроп, тмин и др.) в значительных количествах содержатся разнообразные аллилполиалкоксибензолы [11].

Благодаря наличию реакционноспособной аллильной группы и активированного ароматического кольца полиалкоксибензолы могут служить в качестве перспективных строительных блоков для тонкого органического синтеза. У этих соединений было выявлено от 10 до 30 типов фармакологической активности — противовоспалительная, кардио- и нейропротекторная, антимикробная и фунгицидная активности и др.

Анализ семян различных отечественных сортов укропа и петрушки методами хромато-масс-спектрометрии и газовой хроматографии позволил выявить сорта с высоким содержанием полиметоксилированных аллилбензолов [12]. Отработан режим CO₂-экстракции, позволяющий получать концентраты с минимальным содержанием побочных кубовых остатков. Таким образом, в России существует дешевый отечественный источник полиалкоксиаллилбензолов различного строения.

Метилендиокси-фрагмент в совокупности с метоксигруппами в ароматическом кольце благоприятны для антиоксидантной активности. Тем не менее большинство аллибензолов обладает невысокой антиоксидантной активностью, в частности, способны поглощать радикалы в тесте DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) при концентрации 1 мМ (рисунок 1). Однако

гидроксиапиол **2** показал высокий коэффициент связывания радикалов (89% при концентрации в 0.1 μ M), сравнимый с широко используемыми тролоксом **1** (95%) и бис-дитрет-бутилгидрокситолуолом **4** (ВНТ, 72%) [13]. Подобная активность может быть связана с вышеописанным метаболизмом диоксоланового кольца (схема 1) и образованием тригидроксипроизводного, способного легко окисляться в хиноны.

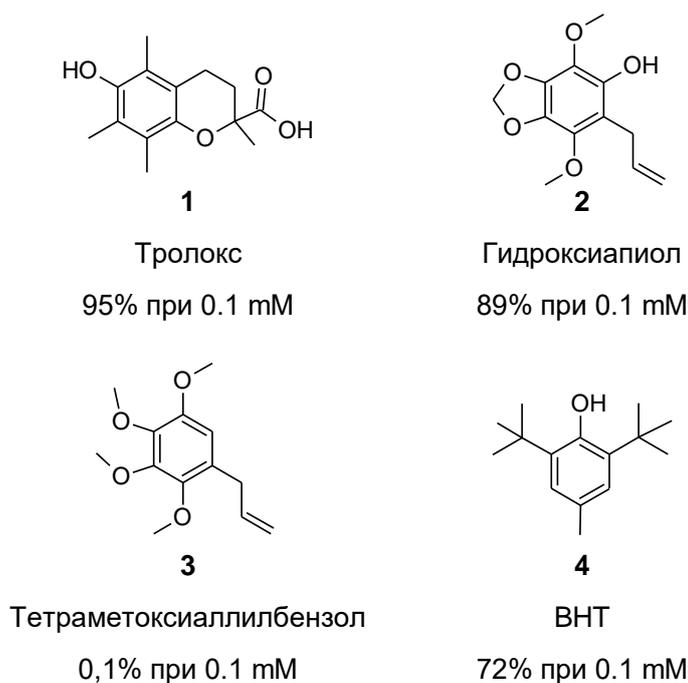


Рисунок 1. Сравнение результатов DPPH-теста аллилбензолов.

Известно [14], что инактивация цитохрома P450 приводит к снижению антиоксидантной активности диоксолансодержащих соединений. Для подтверждения активности метаболитов аллилбензолов было изучено влияние этих структур на клетки головного мозга мышей до и после обработки клеток ингибитором P450. Было обнаружено [15], что в предварительно обработанных ингибитором клетках значительно выросла концентрация TBARS (продуктов окисления тиобарбитуровой кислотой). Более того, обнаружено значительное повышение антиоксидантной активности через 5 часов после введения образца для всех диоксолансодержащих структур. Полученные данные подтверждают влияние диоксоланового кольца на антиоксидантную активность.

Таким образом, полиалкоксиаллилбензолы могут служить дешевым перспективным сырьем как для синтеза антипролиферативных веществ, непосредственно нарушающих деление опухолевых клеток так и антиоксидантов с целью профилактики онкологических заболеваний.

1.3. Метод выявления веществ – дестабилизаторов микротрубочек на зародышах морского ежа.[16, 17]

Многие природные соединения с полиметоксибензольными фрагментами и их синтезированные в настоящей работе аналоги, являются ингибиторами полимеризации белка тубулина. Поэтому в диссертационной работе стояла задача по выбору тест-системы, позволявшей оценивать синтезируемые природные аналоги не только на антипролиферативное и цитотоксическое действие, но и на полимеризацию тубулина. С учетом разработанной в лаборатории тест-системы на ингибиторы клеточного деления, действующие на тубулин/микротрубочки, мы выбрали зародышей морского ежа. Уникальные качества этого объекта способствовали многочисленным фундаментальным открытиям в области эмбриологии, биохимии, генетики, молекулярной биологии развития [18, 19]. Возможность получения большого количества гамет, простота искусственного оплодотворения и выращивания, частое и синхронное деление клеток на ранних стадиях развития, крупные размеры яйцеклеток, прозрачность зародышей и личинок, позволяющие наблюдать фенотипические изменения с помощью обычного микроскопа, высокая проницаемость для различных веществ способствовали широкому применению зародышей морских ежей в разнообразных исследованиях (эмбриология, биохимия развития, молекулярная биология развития, молекулярная генетика).

В раннем развитии зародышей морского ежа существуют два разделенных во времени и легко поддающихся наблюдению этапа, в которых важнейшую роль играют микротрубочки. Во-первых, микротрубочки митотического веретена участвуют в процессе дробления. При этом первое

деление дробления завершается через 70–75 мин после оплодотворения, а затем бластомеры делятся каждые 35–40 мин, что позволяет за короткое время проследить влияние вещества на несколько последовательных клеточных циклов. Во-вторых, после вылупления плавание бластул обеспечивается координированной работой ресничек, равномерно распределенных по поверхности зародыша, а основным компонентом ресничек являются микротрубочки. Поэтому, если антимиотический эффект исследуемого вещества обусловлен воздействием на тубулин/микротрубочки, то данное вещество также оказывает влияние на и подвижность вылупившихся зародышей.

Типичные фенотипические изменения яйцеклеток и зародышей *P. lividus* после обработки дестабилизаторами микротрубочек показаны на Рисунке 2. Дестабилизаторы микротрубочек колхицин, винбластин, нокодазол, подофиллотоксин, комбретастатины А2 и А4, комбретастины А4 фосфат, фенстатин, доластатин 15, индибулин, связывающиеся с различными сайтами молекулы тубулина, угнетали дробление, а при обработке вылупившихся бластул вызывали характерное нарушение плавательного поведения. Если интактные зародыши быстро плавали вблизи поверхности воды анимальным полюсом вперед, медленно вращаясь вокруг анимально-вегетативной оси, то после добавления дестабилизаторов микротрубочек бластулы оседали на дно сосуда и начинали очень быстро вращаться на месте в том же направлении (против часовой стрелки, если смотреть со стороны вегетативного полюса). Такой спиннинг зародышей проявлялся через 15 мин – 20 ч обработки в зависимости от вещества и его концентрации и продолжался несколько часов. В то же время стабилизатор микротрубочек таксол и антимиотики, воздействующие на другие клеточные мишени, нарушали дробление, но не влияли на подвижность зародышей при обработке после вылупления.

Кроме того, дестабилизаторы микротрубочек в концентрации, вызывающей полную остановку дробления, вызывали специфическое изменение морфологии яйцеклеток, которые приобретали характерную бугорчатую форму – косвенный признак антитубулинового механизма действия (Рисунок 2, Л, М).

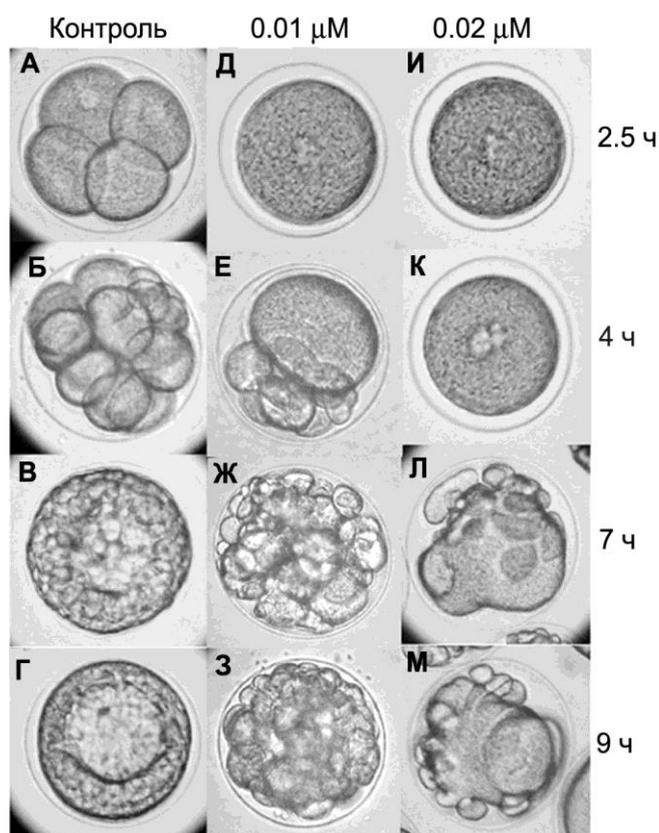


Рисунок 2. Морфологические изменения яйцеклеток и зародышей морского ежа *P. lividus* при обработке дестабилизаторами микротрубочек через 8–15 мин после оплодотворения на примере Д-24851 (индибулина). Возраст зародышей (ч) указан для выращивания при 18 С. А - стадия 4 бластомеров; Б - стадия 16 бластомеров; В - ранняя бластула; Г - средняя бластула перед вылулплением; Е–З - аномальное дробление; Д, И–М - остановка дробления; Л, М - бугорчатые яйцеклетки. Средний диаметр зародышей 115 микрон.

Результаты испытаний известных цитостатиков веществ, синтезированных в нашей лаборатории, позволили ранее разработать простой и эффективный фенотипический метод скрининга с использованием в качестве тест-системы зародышей морского ежа, и выявить более 250 веществ

с антимитотическим действием, обусловленным дестабилизацией микротрубочек. В представленной работе данный метод широко использовался для биологических испытаний новых молекул.

1.4. Колхициноиды.

Колхицин (Рисунок 3) впервые выделен из безвременника осеннего *Colchicum autumnale* [20], произрастающего в Европе и Северной Америке. Из-за высокой токсичности колхицин не применяется в лечении рака [3], однако исследование его аналогов привело к обнаружению ряда перспективных молекул, некоторые из которых на данный момент проходят клинические испытания.

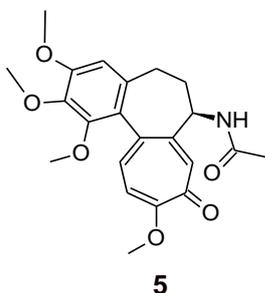


Рисунок 3. Колхицин.

Корнигерин (Рисунок 4), природный антимитотик колхицинового ряда, был обнаружен в экстрактах растений *Colchicum cornigerum* и *Colchicum brachyphyllum*, известных как иорданские луговые шафраны [21]. Корнигерин является дестабилизатором микротрубочек и проявляет высокую антипролиферативную активность на ряде (MCF-6, H460, SF268, BST и др.) человеческих раковых клеток ($EC_{50}=0.061-0.097 \mu\text{M}$).

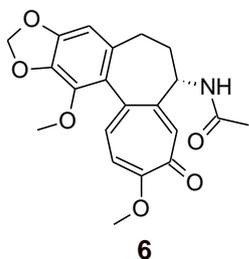


Рисунок 4. Корнигерин.

Стеганацин (Рисунок 5) был получен экстракцией коры африканского морковного дерева *Steganotaenia araliacea*, произрастающего в Эфиопии и Камеруне [22]. Он обладает высокой цитотоксичностью по отношению к раковым клеткам (A431, $IC_{50}=0.2 \mu M$; KB, $IC_{50}=0.1 \mu M$; U373, $IC_{50}=0.1 \mu M$), а его способность связываться с тубулином почти на порядок выше ($IC_{50}=3.7 \mu M$) чем у колхицина [23].

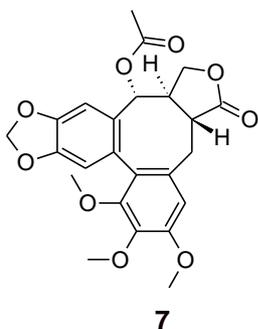
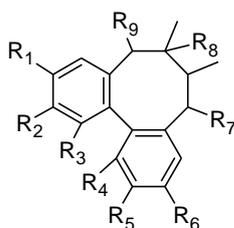


Рисунок 5. Стеганацин.

1.5. Природные шизандрины.

Шизандрины являются аналогами колхициноидов, содержащими в своей структуре восьмичленный цикл. Большое количество подобных структур, содержащих миристициновый фрагмент, было обнаружено в экстрактах лимонника китайского [24]. Шизандрины рассматриваются как гепатопротекторы [25], антиоксиданты [26], проявляют противовоспалительные [24], противораковые и нейропротекторные [27] свойства. Гомисины, являющиеся структурными аналогами шизандринов, но выделенные из *Kadsura interior*, могут быть и перспективными анти-ВИЧ препаратами [28].



8

Вещество	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
Шизандрин С	OCH ₂ O		OMe	OMe	OCH ₂ O		H	H	H
Шизандрин В	OMe	OMe	OMe	OMe	OCH ₂ O		H	H	H
Шизантерин D	OCH ₂ O		OMe	OMe	OCH ₂ O		PhCOOH	H	H
Шизантерол А	OCH ₂ O		OMe	OMe	OMe	OMe	OH	OH	H
Гомисин А	OCH ₂ O		OMe	OMe	OMe	OMe	H	OH	H
Гомисин G	OCH ₂ O		OMe	OMe	OMe	OMe	H	OH	PhCOCH ₂ O

Схема 1. Структура шизандринов.

Механизм гепатопротекторной активности шизандринов основан на ингибировании цитохромов P450. Около 75% используемых лекарственных соединений метаболизируются под действием P450. Зачастую метаболизм препаратов приводит к гепатотоксичным структурам. Известно, что шизандрины ингибируют ферментативную активность P450, подавляя метаболизм лекарственных соединений. Антиоксидантный эффект шизандринов основан на подавлении снижения концентрации глутатиона и супероксиддисмутазы, явления, характерного для отравления токсинами. Описано несколько механизмов противораковой активности, молекулярными таргетами в которых выступают CDK2, DOX, циклин D1, Hsp70, при этом все указанные пептиды участвуют в апоптозе клеток.

Одним из интересных синтетических производных шизандринов является бифендат **10** (Рисунок 6) [29]. Это соединение активно используется как гепатопротектор в Китае [30] и некоторых других странах [31]. Оказалось, что бифендат обладает широким спектром биологической активности: полезен в лечении гепатита В [32], при восстановлении функций печени после химиотерапии [33], восстанавливает подавленный иммунный ответ [34], и, наконец, проявляет противораковую активность (гепатокарцинома) [35].

Более того, вещество оказалось способно преодолевать мультирезистентность к лекарствам, и таким образом, усиливать действие других препаратов.

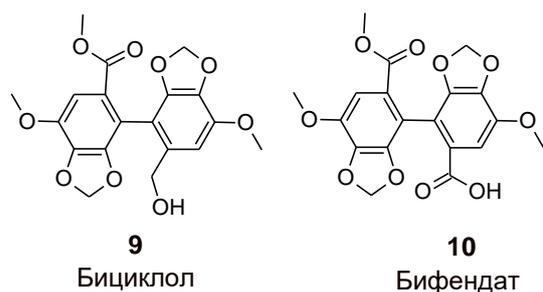


Рисунок 6. Бисфенилы.

Бициклол **9** (Рисунок 6) [36], помимо описанных свойств, также был исследован на способность ингибирования гепатита В, при этом полученные результаты (70.1% ингибирования связывания с ДНК при концентрации 0.2 г\кг на модели зараженных уток) сравнимы с фоскарнетом (61.4% ингибирования при концентрации 0.25 г\кг), на данный момент активно использующимся для борьбы с гепатитом В.

1.5. Комбретастины и их природные аналоги.

Комбретастины (Рисунок 7), структурно являющиеся стильбенами, были выделены из коры южноафриканского дерева *Combretum saffrum* [37]. По данным Института рака США (NCI), комбретастин А-2 [38] показал схожую с комбретастином А-4 противораковую активность на 60 линиях раковых клеток. Стоит отметить, что высокая антимиотическая активность характерна только для *цис*-конфигурация стильбена [39]. Многочисленные исследования показали [5, 38, 39, 40, 41], что соответствующие *транс*-изомеры существенно менее активны, либо неактивны вовсе.

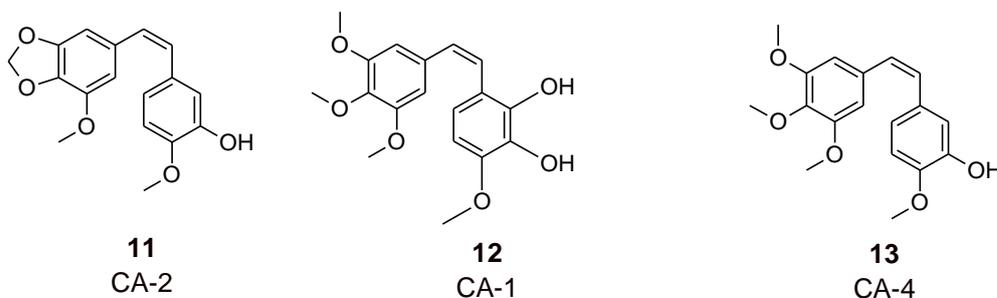


Рисунок 7. Строение комбретастинов.

Большое количество современных исследований в области медицинской химии посвящено разработке новых синтетических аналогов комбретастинов, обладающих конфигурационной стабильностью, сильным антипролиферативным действием наряду с минимальными побочными эффектами и способностью преодолевать множественную лекарственную устойчивость. Производные комбретастинов SA4P (фосбретабулин), AVE8062 (Рисунок 8) находятся на 2 и 3 стадиях клинических испытаний, как противораковые лекарственные средства, действующие по механизму дестабилизации микротрубочек и разрушающие кровеносные сосуды опухолей [42].

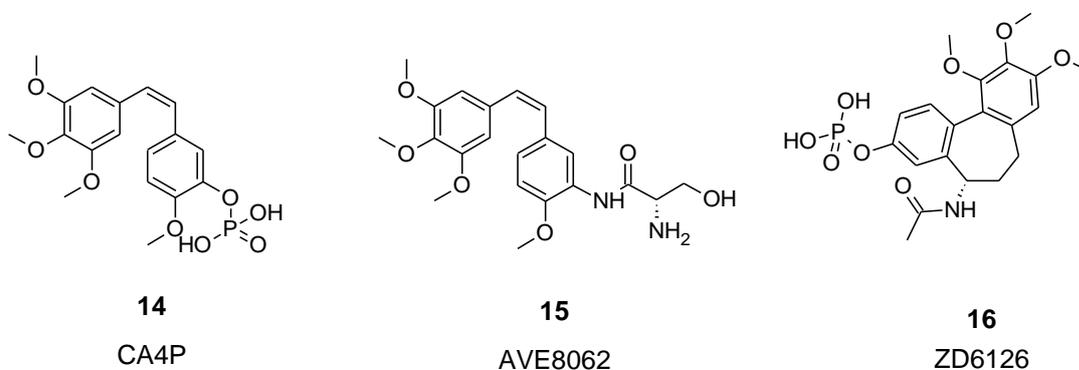
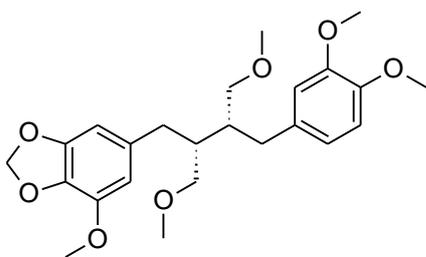


Рисунок 8. Производные комбретастинов и колхицина, проходящие клинические испытания.

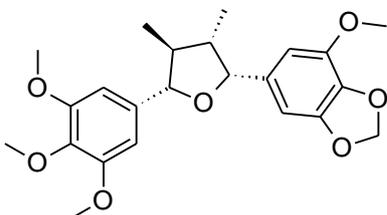
Нирантин **17** (Рисунок 9), представляющий собой аналог комбретастина с удлиненным линекром, был обнаружен в экстрактах растений рода *Phyllanthus* [43]. Исследования данного вещества сфокусированы на преодолении мультирезистентности раковых клеток. Один из механизмов мультирезистентности основан на избыточной экспрессии Р-гликопротеина, который участвует в работе молекулярных насосов, снижающих концентрацию активного вещества в клетке. Несмотря на то, что нирантин проявляет слабую цитотоксическую активность [44], было отмечено его влияние как вспомогательного средства, например, при смешении с гипофиллантином [22]. Однако точного механизма действия нирантина на Р-гликопротеин до сих пор не описано.



17

Рисунок 9. Нирантин.

Комбретастатиновые аналоги с гетероциклическими фрагментами в качестве линкера активно исследуются как тубулинсвязывающие агенты. Одним из новых представителей подобных структур является бейлсмин А **18** (Рисунок 10), выделенный из *Beilschmiedia tsangii* в прошлом десятилетии [45]. Наряду с физико-химическими исследованиями, авторами были проверены цитотоксические свойства вещества, оказавшиеся сравнительно высокими ($IC_{50} < 9 \mu M$ на клеточных линиях Р-388 и НТ-29). Помимо цитотоксичности, вещество также обладает противотуберкулезной активностью ($MICs = 5.3 \mu M$) [46].



18

Рисунок 10. Бейлсмин А.

1.5.1. Синтетические модификации комбретастатинов.

В литературе описано множество различных производных комбретастатинов, при этом модификации подвергаются все структурные части соединения: ароматические кольца А и В, а также линкер. Эта часть обзора посвящена синтетическим производным комбретастатинов.

1.5.1.1. Модификация кольца А и кольца В алкоксигруппами.

С целью получения новых активных аналогов комбретастатинов с оптимальным для проявления антипролиферативной антитубулиновой

активности количеством алкоксигрупп для построения кольца А использовали три- и тетраалкоксибензолы с диоксолановым фрагментом растительного происхождения. Синтез проводился по методике, описанной для СА4 [47] (Схема 2) с помощью реагентов Виттига **19** и **20**, синтезированных из изо-ванилина и ванилина, соответственно. Разделение *цис*- и *транс*-изомеров проводили на стадии силилированных производных **22** с помощью хроматографии на колонках, поскольку разделить *E*- и *Z*-изомеры конечных продуктов не удавалось.

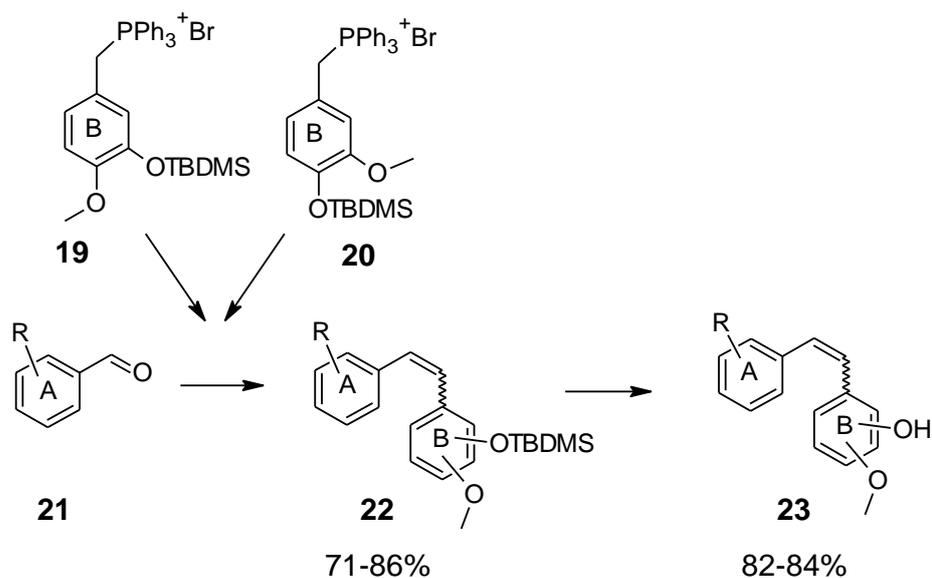


Схема 2. Синтез полиалкоксизамещенных аналогов комбретастинов.

Было обнаружено, что в случае *Z*-изомеров **23** с модифицированным кольцом А антимиотическая антитубулиновая активность диоксолановых производных была выше, чем у соответствующих три- и тетраметоксипроизводных.

В этих примерах в тестах на зародышах морских ежей замена триметоксифенильной группы на миристициновый фрагмент привела к повышению антипролиферативной активности.

1.5.1.2. Замена атомов водорода при двойной связи.

Одним из способов модификации комбретастинов является замещение протонов в этиленовом мостике на фармакофорные группы COOH, CONH₂,

CN, COCH₃, что в случае CN и COOH -заместителей приводит к весьма активным антимиотикам, ингибирующим полимеризацию тубулина [48, 49].

Циано- и карбоксизамещенные комбретастины вызывают интерес благодаря простому методу синтеза – конденсации альдегидов с фенилуксусными кислотами или фенилацетонитрилами, протекающей с высокими выходами (схема 3).

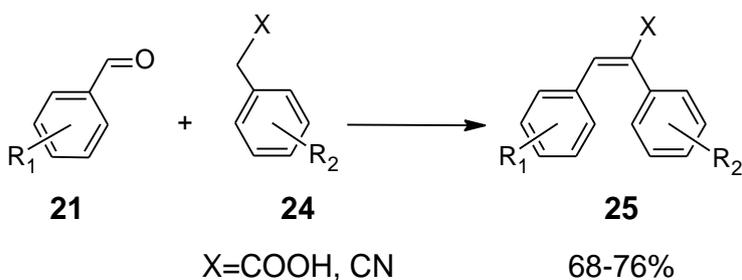


Схема 3. Синтез CN- и карбоксизамещенных комбретастинов.

В тестах *in vivo* на зародышах морского ежа было показано, что замещение атома водорода при двойной связи на карбоксильную группу в молекуле СА4 приводит к полной потере активности. В то же время при введении CN-группы к соединению, содержащему триметоксифенильный фрагмент (соединение **26**) образуется высокоактивная молекула, эффект которой был идентичен эффекту СА4. Замена триметоксифенильного фрагмента на миристициновый (соединение **27**) повышала активность молекулы. Цианкомбретастины с миристициновым фрагментом оказались более активны на зародышах морского ежа, чем соответствующие триметоксизамещенные аналоги. Одним из самых активных оказалось соединение **28**, являющееся изомером соединения **27**. Присутствие шести алкоксигрупп в цианкомбретастинах приводило к снижению эффекта. Вещества, обладавшие мощным антимиотическим действием на зародышах морского ежа, также обладали высокой цитотоксичностью на опухолевых клетках и угнетали их рост в субмикромольных концентрациях (Рисунок 11) [50].

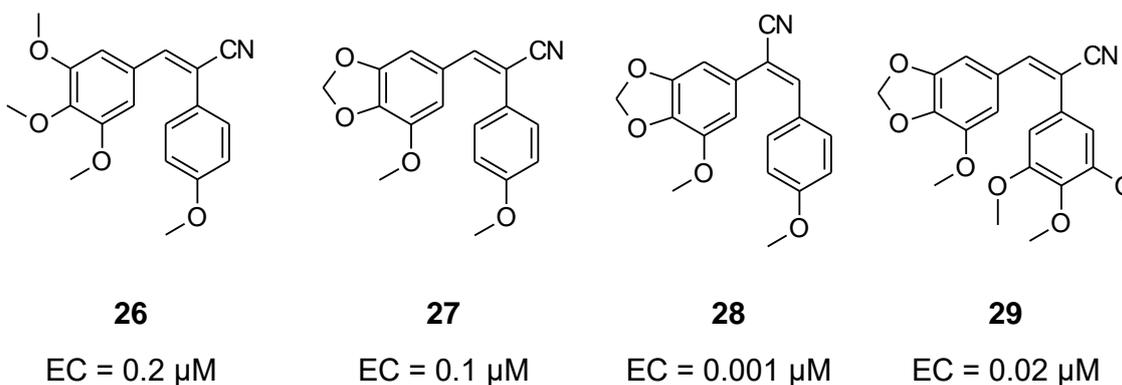


Рисунок 11. Антипролиферативная активность цианокомбретастинов на модели зародышей морских ежей [51].

1.5.1.3. Замена двойной связи на гетероцикл

Замена двойной связи на пятичленный гетероцикл (пирролы, пиразолы, изоксазолы [52], триазолы, оксадиазолы) позволяет необратимо закрепить необходимую конфигурацию (Схема 4) [17].

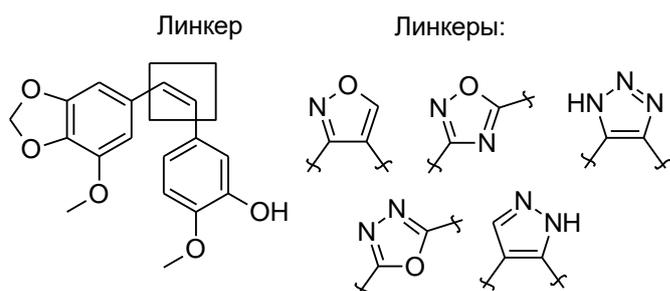


Схема 4. Гетероциклические линкеры комбретастинов.

Относительно высокую активность показали диоксолансодержащие 1,3,4-оксадиазолы **32** (EC=0.05-0.5 μ M) [53], синтезированные конденсацией соответствующих амидоксимов **31** и бензойных кислот в присутствии карбонилдиимадазола (Схема 5). Стоит отметить, что немаловажную роль в проявлении активности играют заместители кольца R₂, например, высокую активность показали структуры, содержащие гидроксильную группу.

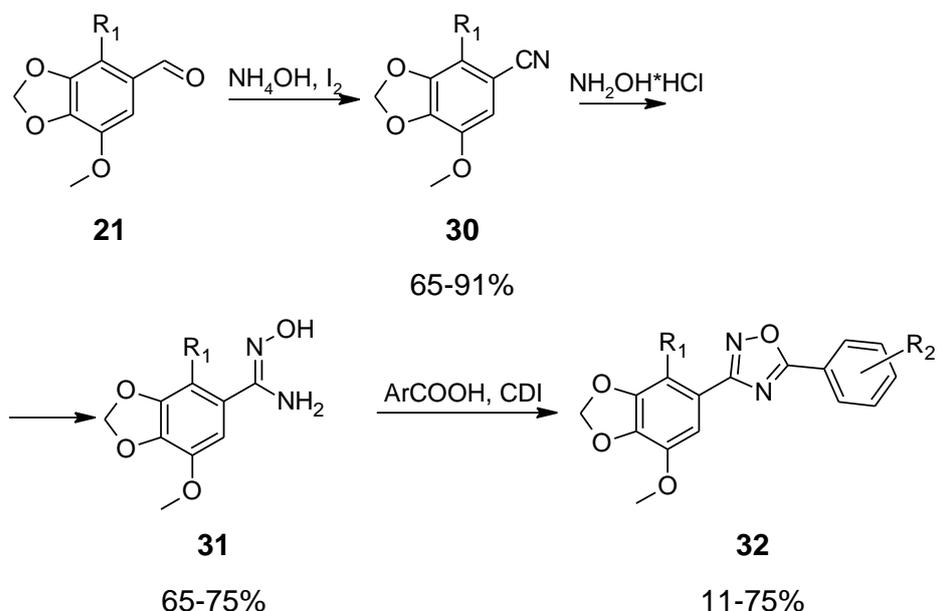


Схема 5. Синтез 1,3,4-оксадиазолов.

Синтез пиразольных и изоксазольных производных аналогичен и начинается с генерации диарилэтанона **38**, который синтезируют из двух соответствующих бензальдегидов **21**. Полученный полупродукт далее формилируется, а затем конденсируется либо с гидразином, либо с гидроксиламином для получения, соответственно, изоксазолов **40** и пиразолов **41** (Схема 6). Диарилпиразолы и изоксазолы, содержащие метилendioксигруппу, как правило, показывали сопоставимую и более высокую активность ($\text{EC}=0.002\text{-}0.05 \mu\text{M}$), чем их триметоксилированные аналоги. Этилендиокипроизводные также оказались активны в наномольных концентрациях ($\text{EC}=0.005 \mu\text{M}$).

Интересно, что введение аминогруппы в изоксазольный цикл диарилизоксазола с миристициновым фрагментом типа **40** оказался активен в концентрации $0.0005 \mu\text{M}$ [54], хотя обычно введение любых заместителей в это положение снижает активность.

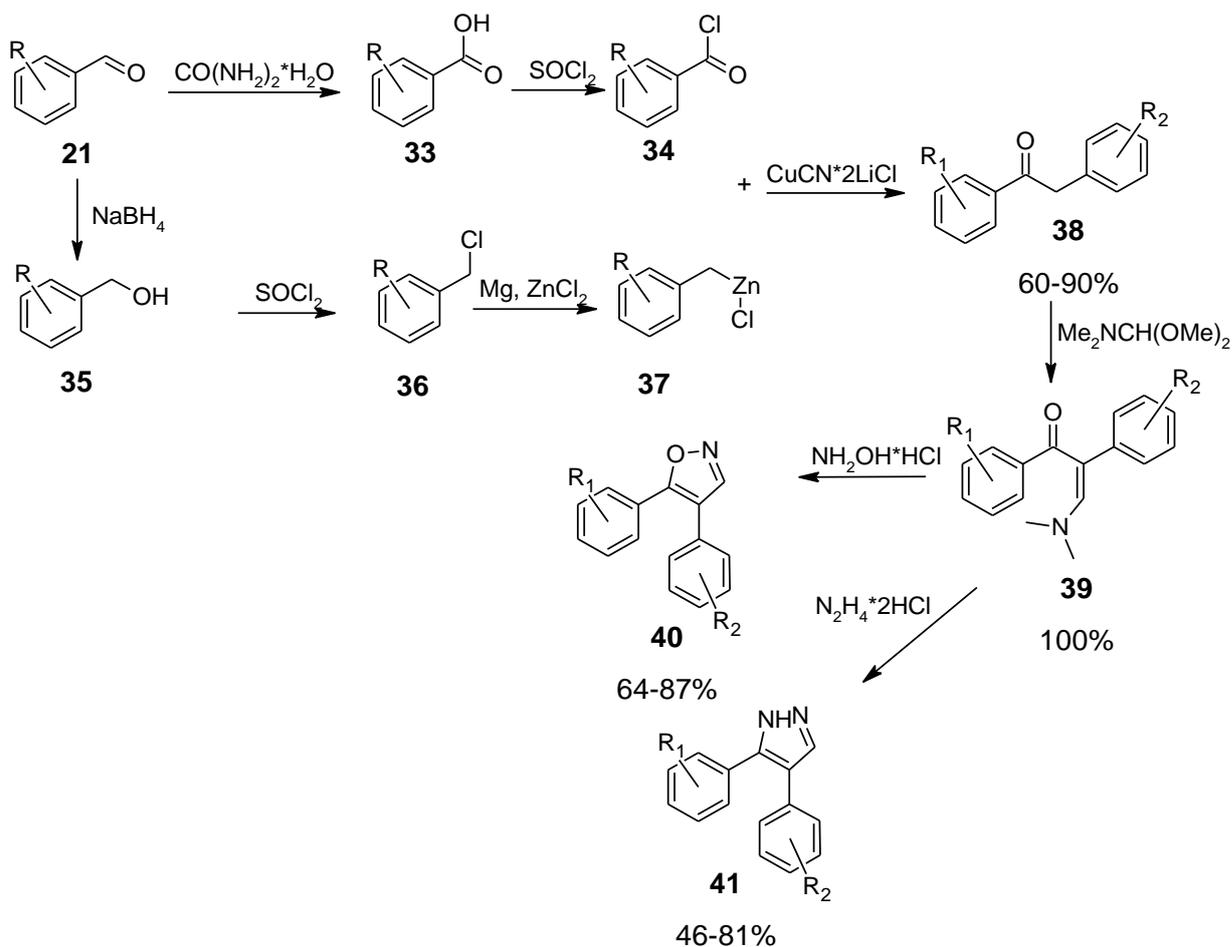


Схема 6. Синтез диарилпиразолов и – изоксазолов.

Исследованные диарилтриазолы также оказались высокоактивными структурами (рисунок 12). Синтез 1,5-диарилтриазолов **46** отличается от синтеза 4,5-диарилтриазолов **51**, хотя в обоих случаях ключевой стадией является циклизация с азидами: в первом случае конденсация фенилазидов **42** с 3-фенил-3-оксипропионитрилами или аналогичными сложными эфирами **43**, а во втором – бензилазида с дифенилацетиленами **49** (Схема 7). Среди синтезированных диарилтриазолов наиболее активными оказались незамещенные триазолы **46** и **51**. Стоит отметить, что наиболее активными молекулами оказались молекулы, содержащие миристициновый фрагмент.

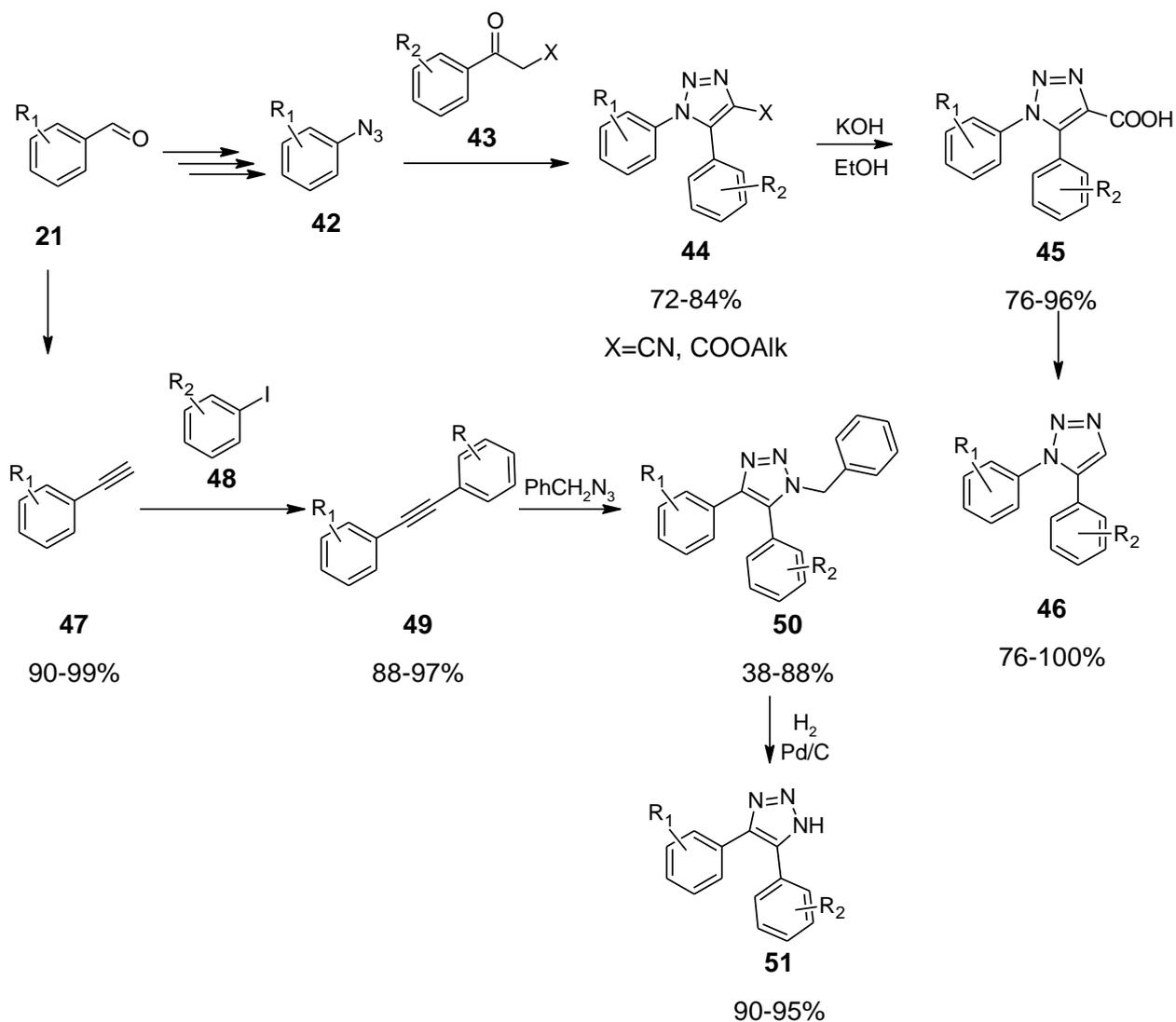


Схема 7. Синтез диарилтриазолов.

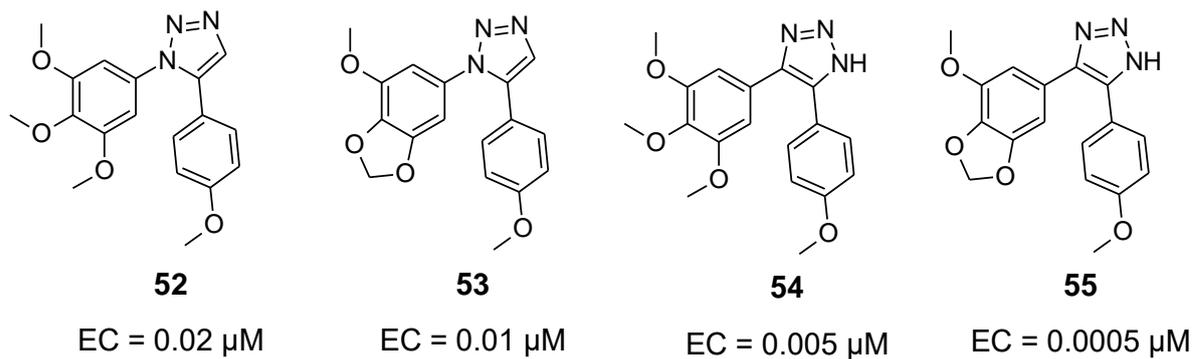


Рисунок 12. Активность диарилтриазолов на модели зародышей морского ежа.

Диарилпирролкарбоксилаты **57** (схема 8), полученные реакцией Бартона-Зарда из нитростильбенов **56**, показали невысокую биологическую активность, однако их производные **58** и **59** нарушали дробление зародышей в

наномольной концентрации. Стоит отметить, что диарилпирролы, содержащие метилendioксигруппу, оказались самыми неактивными.

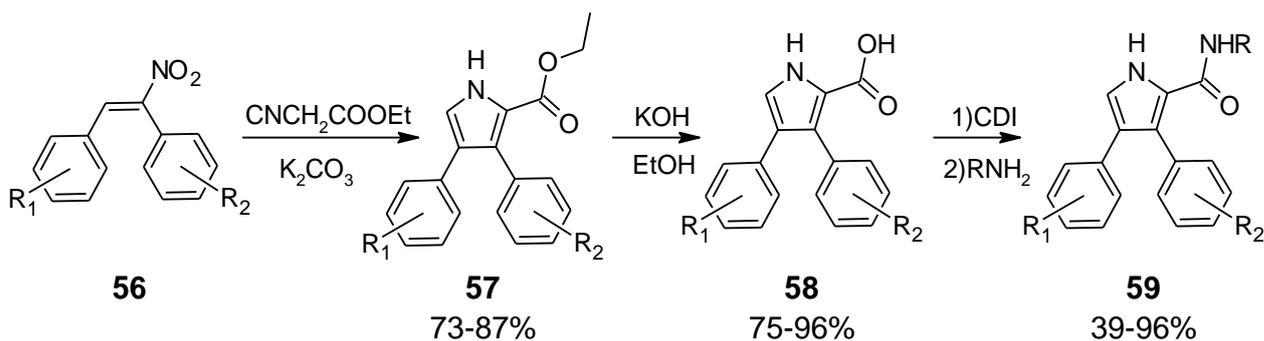


Схема 8. Синтез диарилпирролов.

Таким образом, в гетероциклических аналогах значительное влияние на активность оказывает структура гетероцикла, причем замена триметоксифенильного фрагмента на мистрициновый, как правило, увеличивает антипролиферативную активность.

1.5.1.4. Замена двойной связи на карбонильную группу.

Фенстатин **60** представляет собой скелет СА2 **61**, в котором двойная связь заменена на карбонильную группу [55]. Он является мощным дестабилизатором микротрубочек, взаимодействует с колхициновым сайтом тубулина и проявляет высокую антипролиферативную активность, сравнимую с активностью СА4. Фенстатин **60** и родственные структуры в настоящее время находятся на стадии доклинических испытаний [56].

Фенстатин **60** и его аналог **62** в низких концентрациях вызывали нарушение и остановку дробления яйцеклеток, а также специфическое вращение зародышей, характерное для дестабилизаторов микротрубочек (Рисунок 13). Другие исследованные структуры обладали меньшей антипролиферативной активностью.

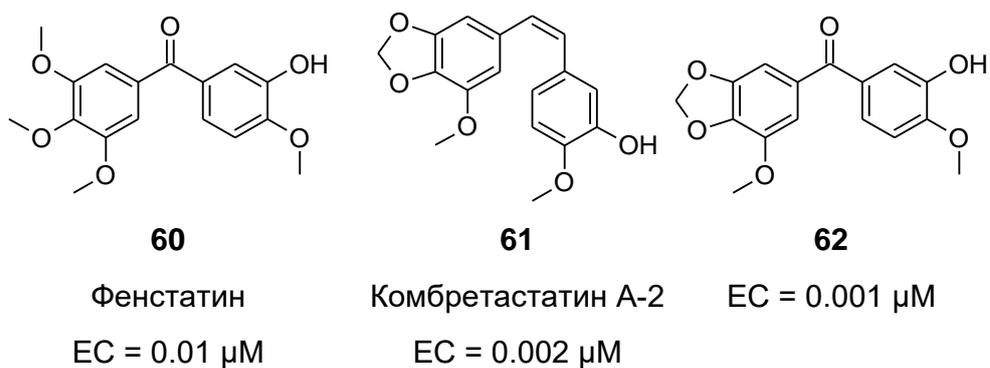


Рисунок 13. Результаты исследований антипролиферативной активности бензофенонов на модели зародышей морских ежей.

Известно, что удаление или перемещение метоксигрупп в кольце А фенстатина вызывает заметное снижение цитотоксичности и антитубулиновой активности [57]. Совсем недавно были исследованы биологические эффекты бензофеноновых аналогов СА2 с кольцом А, модифицированным метилендиоксифрагментом. В этих исследованиях фенстатин **60** и его полиалкоксианалоги **67**, **69** и **70** были синтезированы путем превращения соответствующих бензойных кислот **63** в промежуточные амиды Вайнрэба **64**, которые затем вводили в реакцию с производным гваякола **65** или **68** с последующим удалением защитной группы (Схема 9) [58, 59].

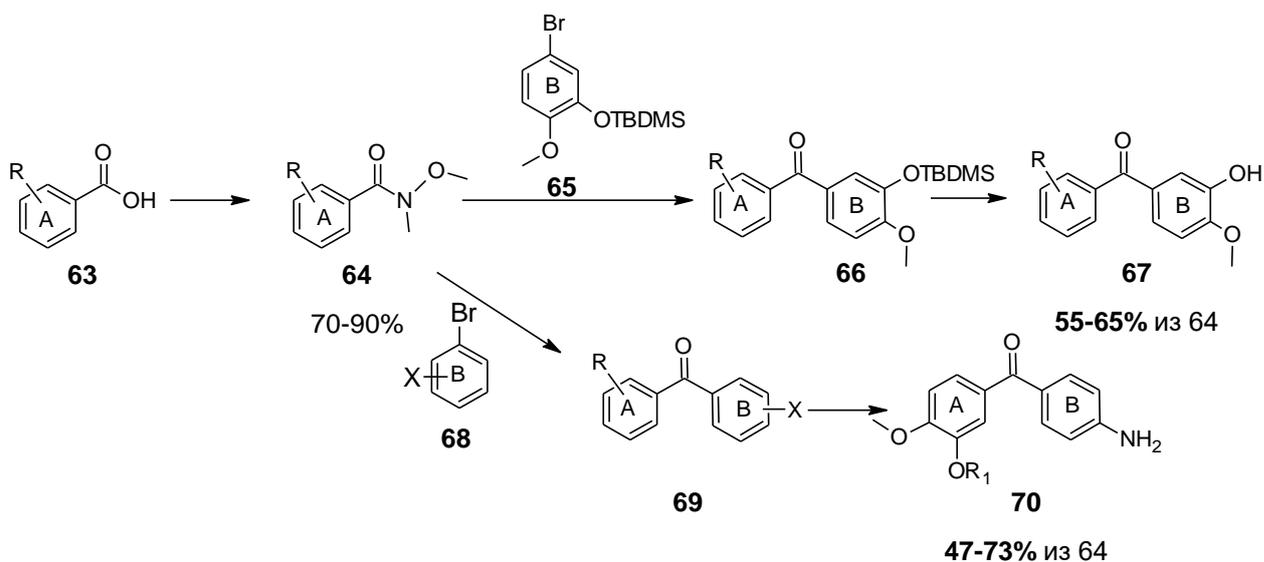


Схема 9. Синтез аналогов фенстатина.

По литературным данным, наличие трех метоксигрупп в кольце А комбретастинов и аналогов фенстатина важно для антитубулиновой активности [59, 60]. Однако, в тестах на зародышах морского ежа миристициновый аналог фенстатина **62** (аналог СА2 **61**) действовал сильнее, чем сам фенстатин, и показал такую же активность, как СА2 и СА4. И наоборот, на культурах опухолевых клеток активность миристицинового аналога **62** была ниже, чем содержащего триметоксифенильное кольцо А фенстатина. Наличие дополнительной метоксигруппы в апиольном, диллапиольном и тетраметоксibenзольном фрагментах существенно снижало антимитотический эффект в опытах на зародышах морского ежа. Этилендиоксипроизводные оказались гораздо более слабыми антимитотиками, а удаление ОН-группы в кольце В приводило к уменьшению антимитотической активности.

1.6. Подофиллотоксин и его аналоги

Подофиллотоксин **71** (РТ) (Рисунок 14), добываемый из южноамериканского растения *Podophyllum peltatum* и других представителей рода *Podophyllum*, является мощным ингибитором полимеризации тубулина и действует через колхициновый сайт [61, 62]. Благодаря способности нарушать динамику и структуру микротрубочек РТ и его производные обладают противораковой и инсектицидной активностью, а также подавляют ВИЧ [63, 64, 65, 66]. Однако сам РТ не используется в клинике из-за высокой токсичности [63]. Для лечения онкологических заболеваний применяются его полусинтетические производные, модифицированные по гидроксильной группе, например, этопозид, тенипозид и этопофос **72** (рисунок 14), угнетающие рост раковых клеток вследствие ингибирования топоизомеразы II – фермента, участвующего в биосинтезе ДНК [63].

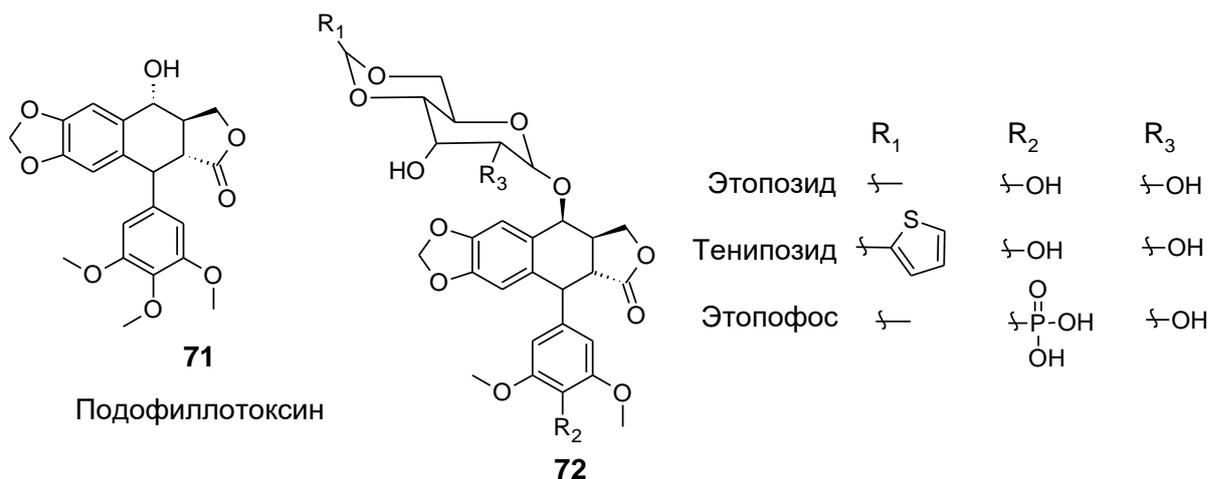


Рисунок 14. Подофиллотоксин и его производные.

1.6.1. Полиалкоксиазаподофиллотоксины.

Показано, что аза-аналоги РТ являются мощными стимуляторами апоптоза и обладают высокой цитотоксичностью на культурах опухолевых клеток человека HeLa (рак шейки матки), Jurkat (Т-лимфобластома) и HepG 2 (гепатома), и клетках лимфолейкоза мыши P388 [67, 68, 69, 70]. Известно также, что ряд рацемических аза-аналогов активнее самого РТ [71].

Аза-аналоги с модифицированными кольцами В и Е **78** и **79** были синтезированы по известной схеме из хлорацетоуксусного эфира и коммерчески доступных альдегидов, а также альдегидов, полученных на основе экстрактов семян петрушки и укропа или ванилина. Производные пиразола получены трехкомпонентной циклизацией соответствующих аминопиразолов, альдегидов и тетрановой кислоты (Схема 10).

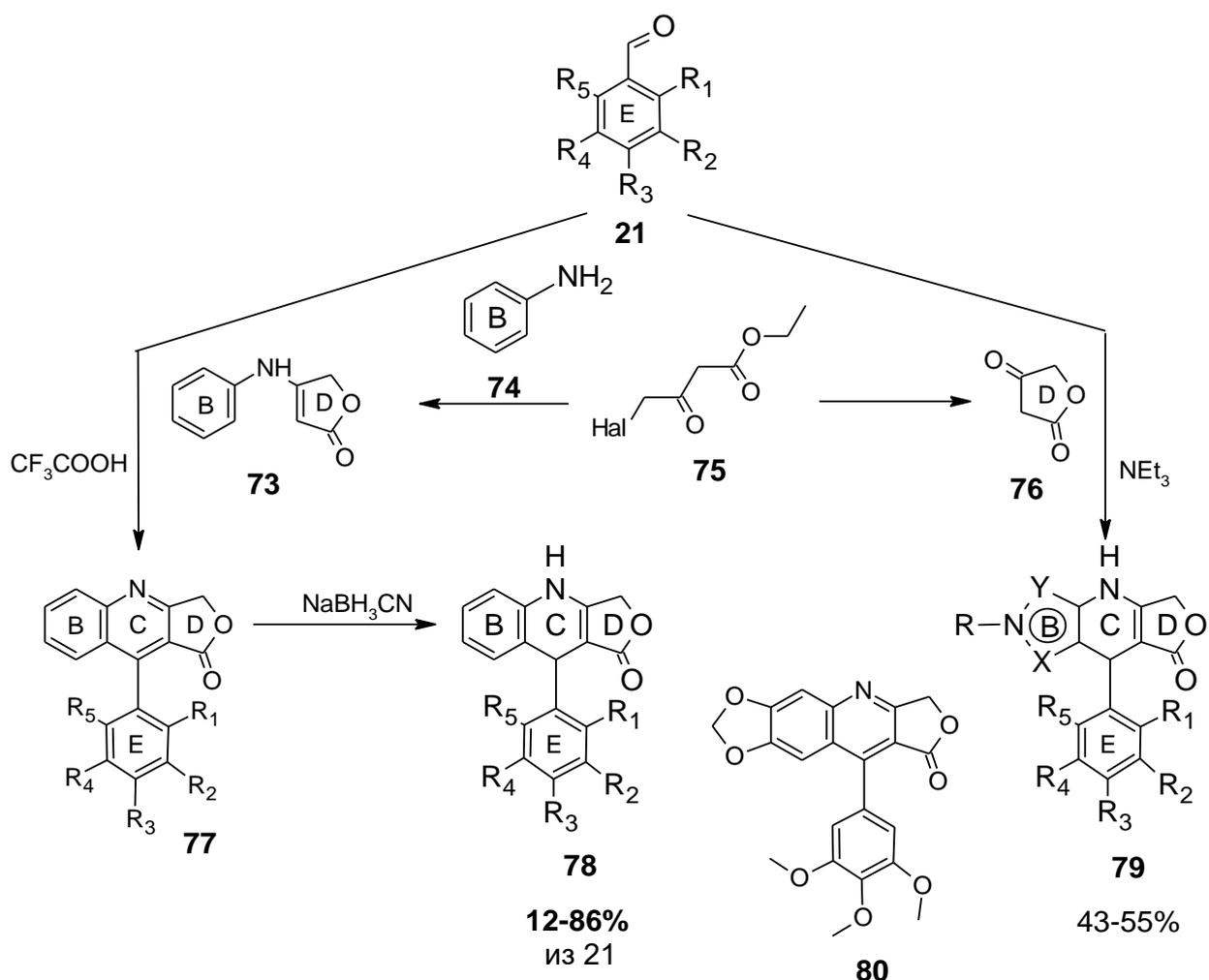


Схема 10. Синтез 4-азаподофиллотоксинов с диоксолановым фрагментом.

Полученные 4-азаподофиллотоксины (4-азаРТ) были исследованы на антипролиферативную активность и способность дестабилизировать микротрубочки *in vivo* на зародышах морского ежа. Некоторые структуры затем исследовались на цитотоксичность, деполимеризацию микротрубочек в клетках и индукцию апоптоза на культурах опухолевых клеток человека А-549 (эпителиальная карцинома легких) и Jurkat (Т- лимфобластома) [72].

Ряд аза-РТ **78** нарушали деление клеток и вызывали вращение зародышей, что свидетельствовало об их антимиотическом действии по механизму дестабилизации микротрубочек. В то же время продукты окисления 4-аза-РТ хинолины – аналоги соединения **80** – были практически неактивны. Соединения **78** с остатком миристицина в кольце Е оказались

активнее РТ. Среди них наиболее выраженным эффектом обладало вещество лишь с одной 6-ОМе группой в кольце В. Таким образом, наличие метилendioксифрагмента (кольцо А), характерного для природного РТ, не обязательно для проявления высокой антимиотической антитубулиновой активности. Интересно, что ряд молекул **78** обладают ларвицидными свойствами и токсичны для личинок жука капустного листоеда *Phaedon cochleariae* или для личинок кукурузной листовой совки *Spodoptera frugiperda* [66].

1.6.2. Полиалкоксиоксаподофиллотоксины.

4-Оксаподофиллотоксины (4-оксаРТ) **84** представляют собой легко доступный класс соединений с широким спектром биологической активности. Эти вещества проявляют инсектицидные [66] и противоопухолевые [72] свойства, ингибируют полимеризацию тубулина [73], разрушают микротрубочки в клетке [74], вызывают каспазо-зависимый апоптоз [68].

В отличие от аза-аналогов, которые могут окисляться в растворах кислородом воздуха с образованием неактивных хинолиновых производных [72], 4-оксаРТ весьма стабильны. Обычно их синтезируют по реакции Манниха между альдегидами **21**, фенолами **81** и морфолином **82** в метаноле и последующей конденсацией с тетроновой кислотой **76** (Схема 11) [75].

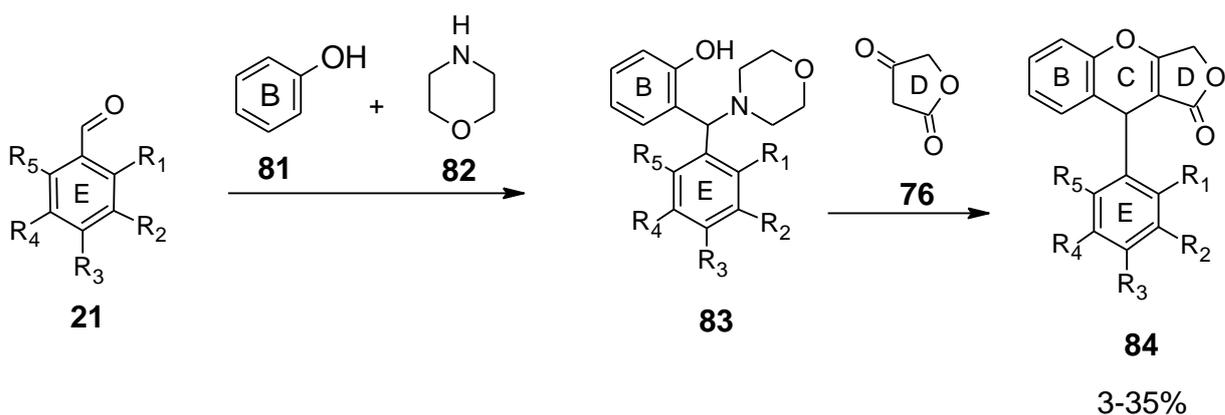


Схема 11. Синтез 4-оксаподофиллотоксинов.

В общем случае 4-оксаРТ **84** были несколько менее активны соответствующих 4-аза-аналогов как на зародышах морского ежа, так и на

опухолевых клеток человека [76]. Было обнаружено, что в обоих классах при замене триметоксифенильного фрагмента в кольце E на миристициновый антимиотический антитубулиновый эффект на зародышах морского ежа возрастал. Наиболее активные структуры среди оксаРТ получены при замене метилendioксифрагмента (кольцо A) на 6-метоксигруппу. При этом миристициновое производное было менее активно, чем 3,5-диметоксипроизводное. Ряд 4-ОксаРТ (**85-91**) (Рисунок 15) обладали выраженным антипролиферативным действием как на зародышах морского ежа, так и на опухолевых клетках. Высокая антимиотическая активность наряду с устойчивостью к окислению позволяет рассматривать оксаРТ как перспективные для разработки новых противоопухолевых средств.

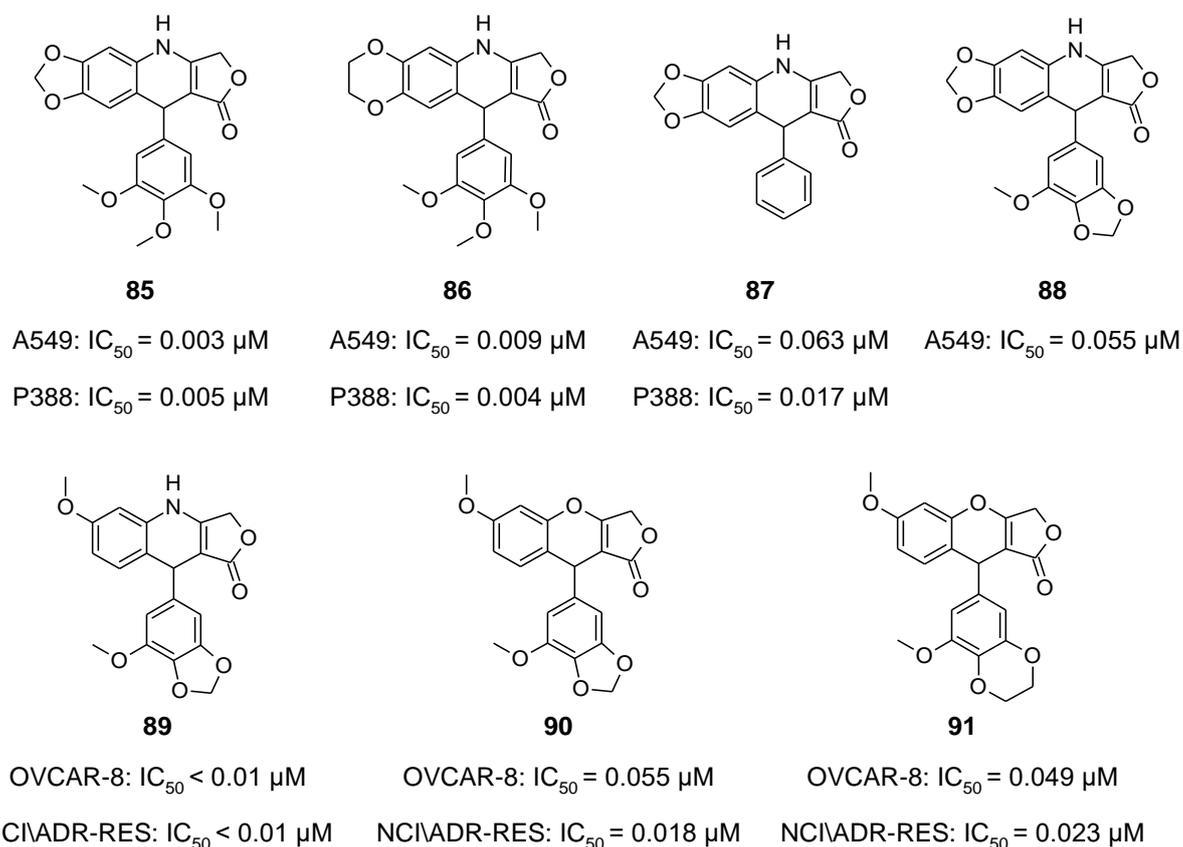


Рисунок 15. Антипролиферативная активность N- и O-аналогов подофиллотоксина с диоксолановым фрагментом. OVCAR-8 – линия раковых клеток яичника; NCI/ADR-RES – линия мультирезистентных раковых клеток яичника, полученных из OVCAR-8.

1.6.3. 4Н-Хромены.

2-Амино-3-циано-4-арил-4Н-хромены **94** можно рассматривать как оксо-аналоги РТ, у которых лактоновый цикл замещен на 2-амино-3-цианофрагменты. Из-за неоднозначной реакционной способности тетроновой кислоты в реакции Манниха выходы оксаРТ, особенно наиболее активных 6-метоксипроизводных, получались низкие, всего 3–6% [77]. Конденсация альдегида, активированного фенола и малондинитрила с образованием цианаминохроменов протекает более эффективно (Схема 12) [78]. По литературным данным, цианаминохромены обладают высокой цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам человека, вызывают деполимеризацию микротрубочек, остановку клеточного цикла в фазе G2/M, капазо-зависимый апоптоз и распад кровеносных сосудов опухоли [79, 80].

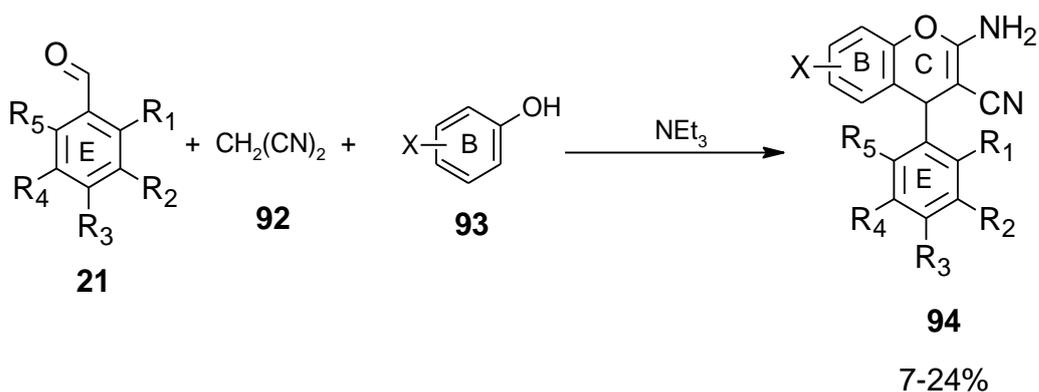
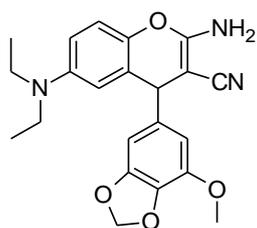


Схема 12. Синтез полиалкоксифенилзамещенных 4Н-хроменов.

На проявление антимитотического антитубулинового эффекта большое влияние оказывают заместители в кольце В (Рисунок 16). Наибольшей активностью обладали соединения **96** и **97**, содержащие метилendiоксифрагмент, причем они действовали сильнее, чем РТ. Миристициновое производное с 7- диэтиламиногруппой **95** показало активность, сопоставимую с РТ, как на зародышах *P. lividus*, так и на опухолевых клетках. Как и в серии азаРТ, среди цианаминохроменов с метилendiоксигруппой в кольце В миристициновое производное являлось одной из самых сильнодействующих структур. Интересно, что при замене

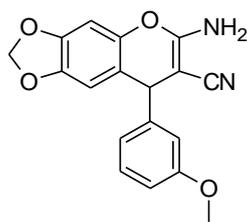
миристицинового фрагмента в структуре на мета-метоксигруппу активность сохраняется.



95

NCI60: IC₅₀ = 0.045 μM

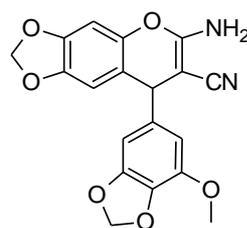
EC = 0.02 μM



96

NCI60: IC₅₀ = 0.065 μM

EC = 0.005 μM



97

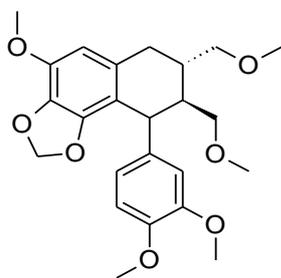
NCI60: IC₅₀ = 0.389 μM

EC = 0.005 μM

Рисунок 16. Антипролиферативная активность 4Н-хроменов *in vitro* (в NCI) и на модели зародышей морских ежей (EC).

1.6.4. Природные аналоги подофиллотоксина.

Похожий по своей структуре на подофиллотоксин гипофиллантин **98** (Рисунок 17) был выделен из *Philanthus niruri*. Несмотря на аналогию структур, данное вещество активно рассматривается уже как гепатопротектор [81] и противовоспалительное средство [82].



98

Рисунок 17. Гипофиллантин.

Пикнантилигнан D **99** (Рисунок 18), выделенный из экстрактов *Ruscus angolensis* [83] - один из редких примеров природных

арилнафталинов. Экстракты этого дерева активно используются в лечении малярии, как противогрибковые и обезболивающие средства [84, 85].

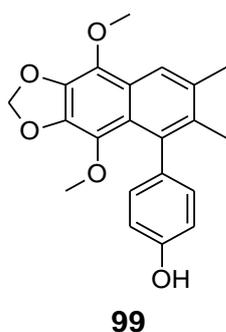


Рисунок 18. Пикнантилигнан D.

Носкапин **100** (Рисунок 19), впервые выделенный из мака *Papaver sp.*, изначально описан как основное побочное вещество при выделении опиума [86].

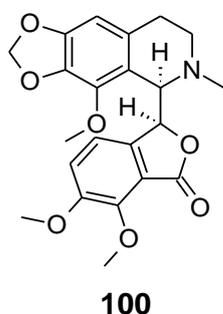


Рисунок 19. Носкапин.

На данный момент носкапин используется как сильное противокашлевое средство [87], хотя его использование ограничивают, поскольку вещество вызывает привыкание. Известно, что носкапин слабо связывается с тубулином, не вызывая деполимеризацию микротрубочек [88]. Несмотря на невысокую антимиотическую активность, носкапин обладает низкой системной токсичностью, способен преодолевать множественную лекарственную резистентность и растворим в воде, благодаря чему на данный момент проходит клинические испытания [89].

Близкий по строению тритоквалин **101** (Рисунок 20) на данный момент используется как антигистаминное средство (преимущественно при лечении крапивной лихорадки и ринита) [90].

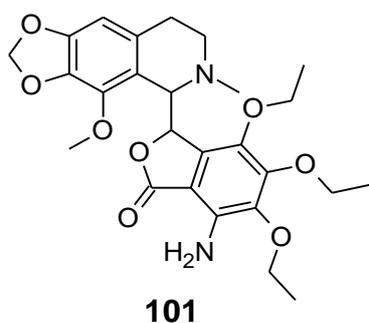


Рисунок 20. Тритоквалин.

Нарцикласин **102** (Рисунок 21) выделен из экстрактов нарцисса *Narcissus poeticus L.*, лечебные свойства которого известны уже более 2000 лет и впервые были описаны Гиппократом.

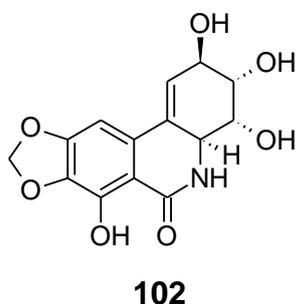


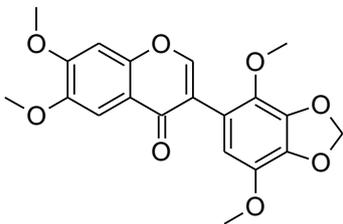
Рисунок 21. Нарцикласин.

Известно, что нарцикласин проявляет сильную антимитотическую активность в отношении клеток саркомы и карциномы. Исследования, проведенные на панели линий NCI-60 показали перспективные результаты ($GI_{50}=0.016 \mu\text{M}$). Помимо антимитотических свойств, имеются данные о противовирусной [91], антибактериальной [92] и противогрибковой активностях.

1.7. Глазиовианин и его аналоги

Полиалкоксиизофлавоноид глазиовианин А **103** (Glaziovianin A) (Рисунок 22) имеет высокую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам человека, нарушает структуру митотического веретена, блокирует митоз и обладает антитубулиновой активностью [93, 94]. Листья *A. glazioviana*, содержащие глазиовианин А, вызывают аборт, поражения сердца и центральной нервной системы крупного рогатого скота [93]. Среди

синтетических аналогов глазиовианина А [95] обнаружено О-аллилпроизводное, еще более токсичное по отношению к клеткам рака шейки матки человека HeLa S3 и блокирующее клеточный цикл в фазе митоза при более низкой концентрации [94].



103

Рисунок 22. Глазиовианин А.

Известны несколько синтетических методов получения природного антимитотика глазиовианина А **103** и его аналогов, например, по реакции Сузуки [95, 96]. Однако исходные полупродукты для этого синтеза, особенно борсодержащие полиалкоксибензолы **107**, достаточно труднодоступны. Также был разработан универсальный синтез глазиовианина А и его аналогов на основе полиалкоксибензальдегидов **21**, легко получаемых из соответствующих аллилбензолов – главных компонентов экстрактов семян петрушки и укропа и ванилина (Схема 13).

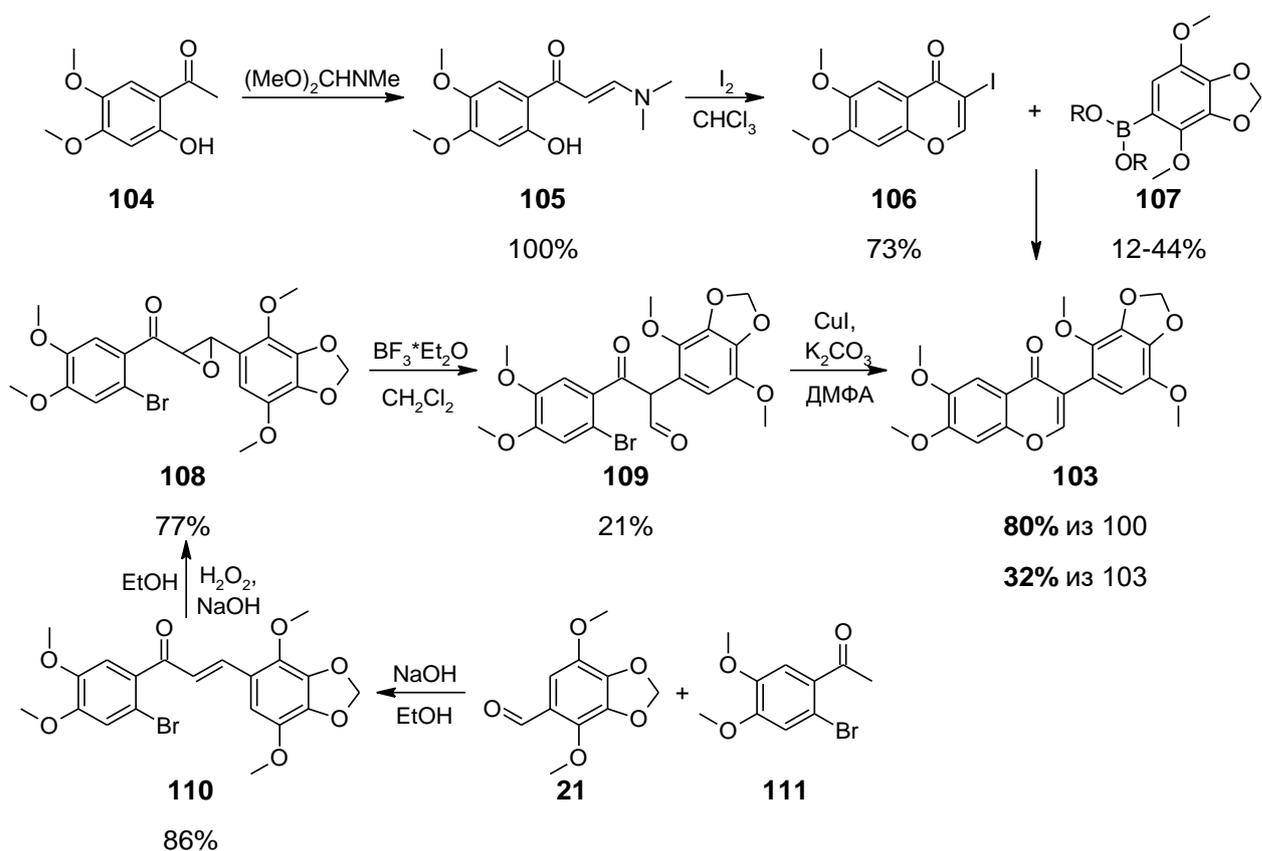


Схема 13. Методы синтеза глазиовианина А **103**.

Синтетические аналоги глазиовианина А, представляющие собой полиметоксилированные изофлавоны, также были исследованы на антипролиферативную активность [8].

Среди 12 синтезированных изофлавонов самыми активными оказались сам глазиовианин А **103** и его аналог, полученный из миристицина **113** (Рисунок 23). В данном примере аналоги без диоксоланового кольца (например, **114**) проявляют более низкую активность. Таким образом, наличие диоксоланового фрагмента важно для проявления антипролиферативной активности среди аналогов глазиовианина.

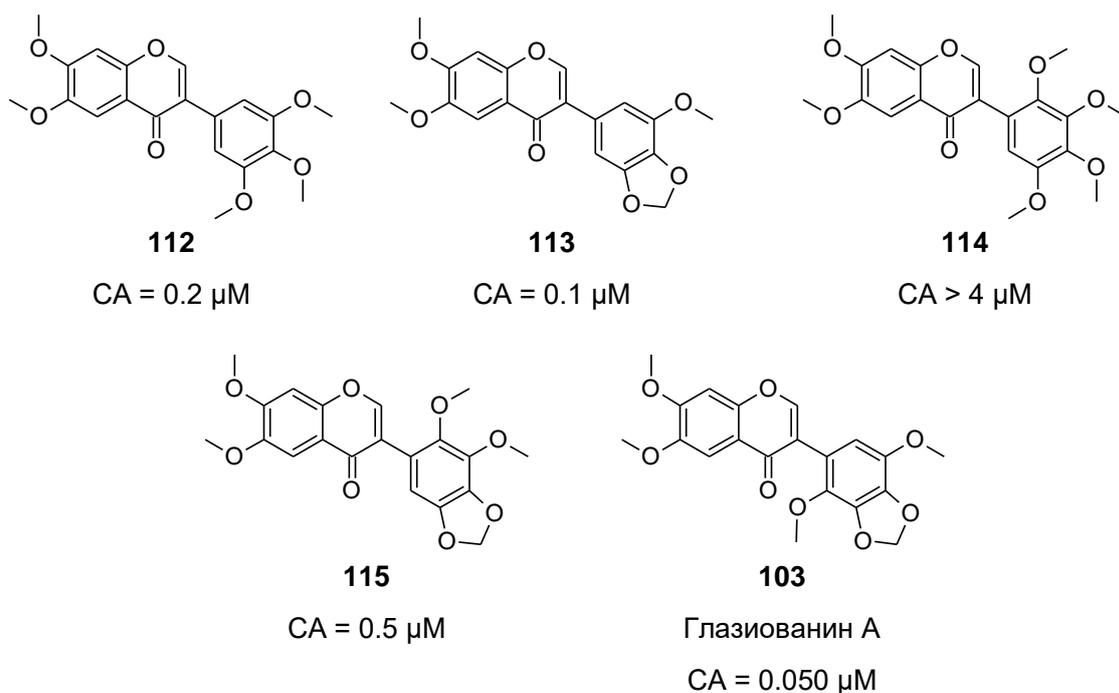


Рисунок 23. Влияние алкоксозаместителей в изофлавонах на антипролиферативную активность. СА (Cleavage alteration) – концентрация вещества, при которой нарушается деление клеток зародышей морского ежа.

1.8. Нафтохиноны

Широко распространенные в природе полигидрокси- и полиалкокси-1,4-нафтохиноны представляют интерес для медицины благодаря разнообразной биологической активности: антиоксидантной, противоопухолевой, антибактериальной и др [97, 98, 99, 100, 101].

Полиалкокси-(гидрокси) -1,4-нафтохиноны, содержащие диоксолановое кольцо (рисунок 24), такие как (Вентилон Б **117** [102], Непентон А **119** [103] Анцистрахинон Е **118** [104], Трикрозарин А **116** [100] и др.), встречаются в природе гораздо реже и, несмотря на схожесть структур, обладают широким спектром биологической активности. К сожалению, в растениях диоксолановые нафтохиноны находятся в миллиграммовых количествах, что препятствует их широкому исследованию.

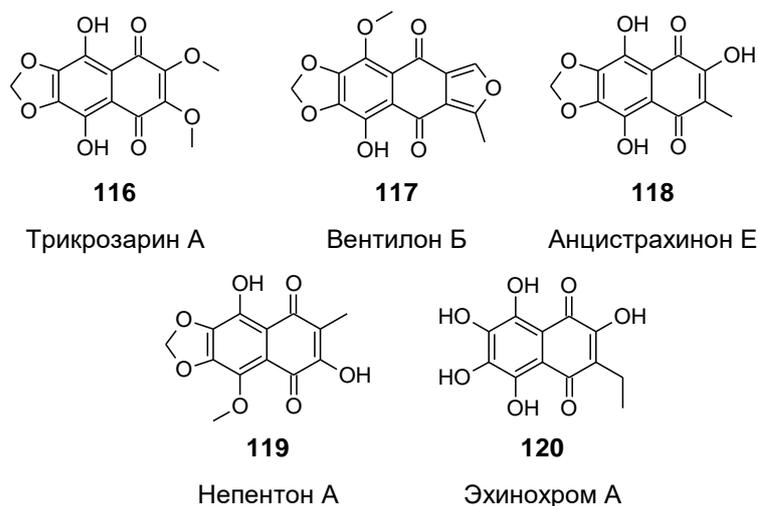


Рисунок 24. Природные нафтохиноны.

Разработаны некоторые способы синтеза нафтохинонов с диоксолановым циклом, однако они многостадийны. Например, синтез аналога непентона А **128** из триметоксибензальдегида состоит из 8 стадий с общим выходом в 3.2% [103] (Схема 14), а построение диоксоланового кольца протекает в три стадии.

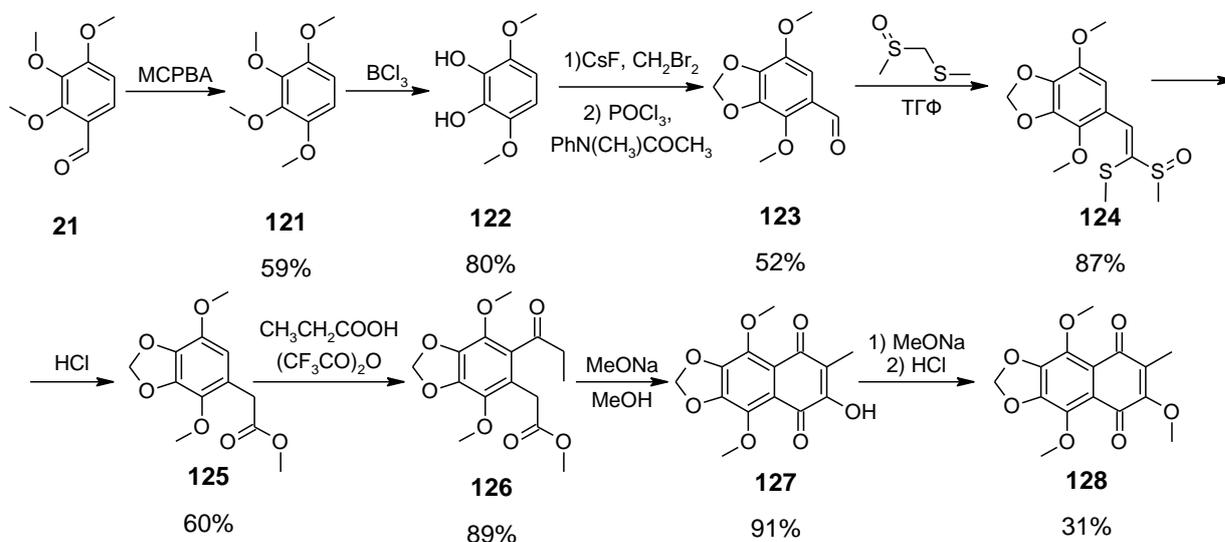


Схема 14. Синтез аналога непентона А.

Эхинохром А **120** синтезирован в четыре стадии из триметоксиэтилбензола и дихлормалеинового ангидрида с общим выходом 33% (Схема 15) [105].

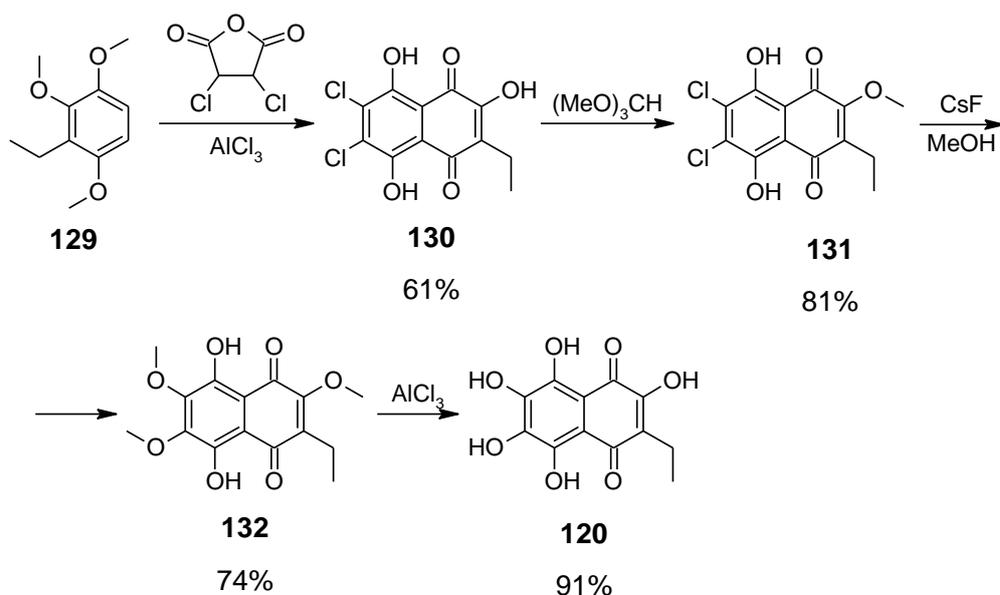


Схема 15. Синтез эхинохрома А.

Классические методы, применяемые для синтеза нафтохинонов [106] (окисление нафтолов [107] реакция Дильса-Альдера [108], реакции алкинов с карбонилами [109], термоциклоизомеризация циклобутенонов [110], аннелирование карбеновых комплексов [111]), как правило, не описаны для диоксолансодержащих субстратов. Для большинства подобных структур используют различные окислительные циклизации, катализируемые металлсодержащими комплексами (Схема 16). Такие методы эффективны, но требуют предварительного многостадийного синтеза субстрата и дорогостоящих лигандов.

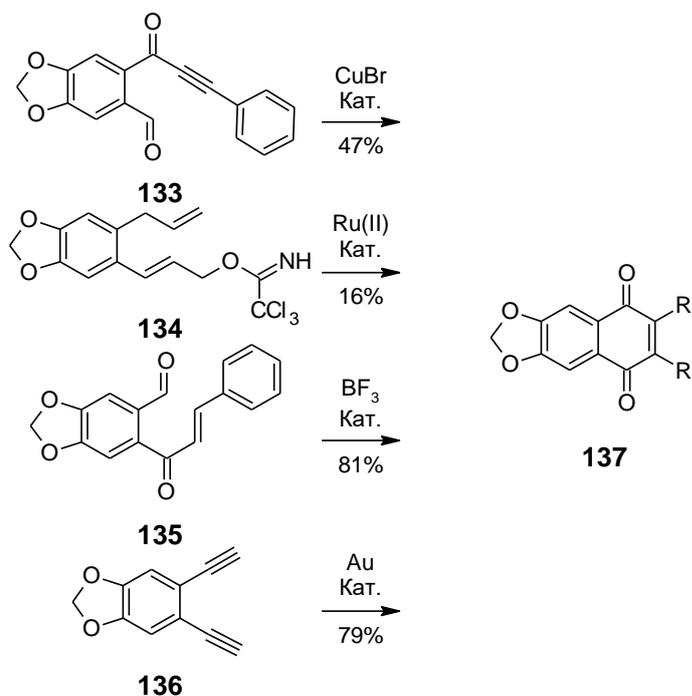


Схема 16. Методы синтезов 1,4-нафтохинонов.

На данный момент большинство описанных диоксолансодержащих нафтохинонов были выделены из растительного и животного сырья [102, 112, 113, 114], существуют и синтетические методы получения этих природных структур [103, 112, 115, 116]. Данных о биологической активности подобных структур практически нет, по-видимому, из-за сложных и многокомпонентных синтезов, низких выходов, и, вероятно, из-за их высокой химической активности.

1.9. Другие соединения

Соединение SY-1 **138** (Рисунок 25), выделенное из камфорного гриба *Antrodia camphorata*, представляет собой полиметоксилированный толуол.

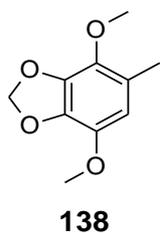
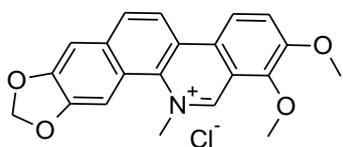


Рисунок 25. SY-1.

Первые исследования этого вещества были сфокусированы на противовоспалительном эффекте, который оказался сравним с ибупрофеном [117]. В дальнейшем были обнаружены гепатопротекторные [118] свойства. SY-1 является также одним из основных компонентов, отвечающих за противоопухолевые свойства этого народного китайского средства [119].

Хелеритрину **139** (Рисунок 26), выделенному из чистотела *Chelidonium majus*, посвящено множество обзоров. Впоследствии он был обнаружен и в других растениях, используемых в традиционной медицине, например, в зантоксилуме блестящем.



139

Рисунок 26. Хелеритрин.

Данное соединение относится к классу бензофенантридинов, активно изучаемых на данный момент на предмет различной биологической активности. Хелеритрин считается высокоактивным ингибитором протеинкиназы C и антагонистом каннабиноидных CB1 рецепторов [120]. Исследования биологической активности показали перспективные результаты в области противомикробной [121] и противораковой [122] активности, особенно против клеток лейкемии [123, 124].

Как видно из представленного обзора, природные вещества и их синтетические аналоги, содержащие метилendioкси-фрагмент в совокупности с метоксигруппами в ароматическом кольце, во многих случаях проявляют более высокую противоопухолевую и антиоксидантную активность, возможно благодаря метаболическому расщеплению диоксоланового цикла в орто-диоксифенол. Поэтому в настоящей работе сделан основной упор на разработку методов синтеза и исследование биологических свойств аналогов природных структур именно с таким фрагментом. Удобным исходным сырьем

для этого послужили легко доступные природные аллилбензолы, содержащие диоксолановый цикл.

Глава 2. Обсуждение результатов

Выполненную работу можно разделить на несколько этапов, представленных ниже:

- Синтез полиалкоксидибензиламинов - аналогов природных комбретастинов и хелеритрина, исследование их антипролиферативных свойств (Раздел 2.1);
- Гидрирование метилендиоксиполиметоксиаллилбензолов и - бензальдегидов - как метод получения природных противоопухолевых структур и полупродуктов синтеза коэнзимов Q₀ (Раздел 2.2);
- Модификация аллилбензолов трифенилфосфониевым фрагментом и исследование влияния трифенилфосфониевого фрагмента на антипролиферативные свойства соединений (Раздел 2.3);
- Синтез метилендиоксиполиалкокситетралонов – исходных блоков для синтеза антиоксидантов и цитотоксичных аналогов природных соединений (раздел 2.4);
- Синтез и цитотоксические свойства халконов (Раздел 2.5);
- Синтез полиалкокси-арилдигидробензоиндазолов и исследование их антипролиферативной активности (Раздел 2.6);
- Синтез потенциальных антиоксидантов в ряду метилендиоксиполиалкоксинафтохинонов (Раздел 2.7).

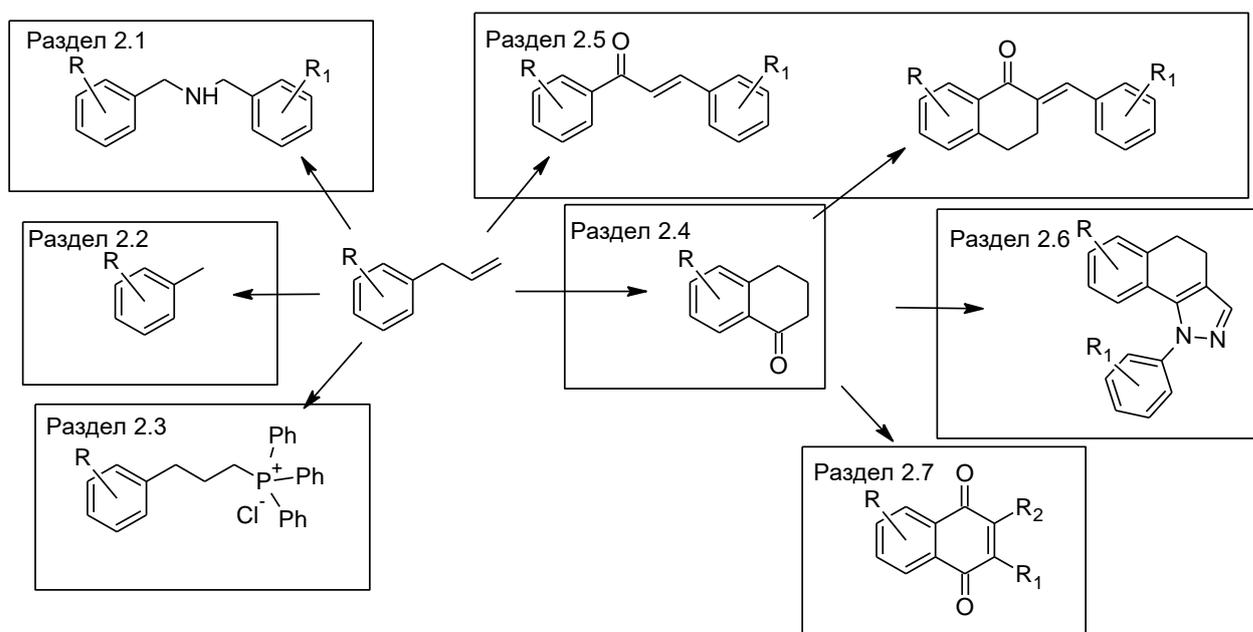


Схема 1. Общий план диссертационной работы.

○ **2.1. Дибензиламины [125].**

Недавно путем модификации структуры алкалоида хелеритрина были получены его упрощенные производные дибензиламины **2** (ДБА). Показано, что на раковых клетках человека A549 и NCI-H1299 они вызывают дозозависимую остановку клеточного цикла в фазе 1 и обладают неплохим терапевтическим окном по сравнению с исходным алкалоидом.

ДБА можно рассматривать как аналоги природных антимиотиков комбретастинов (рисунок 1) с трехатомным связующим звеном между кольцами А и В. Известно [126], что дибензиламины обладают биологической активностью, например, являются ингибиторами кальциевых каналов [127] и угнетают деление клеток [128].

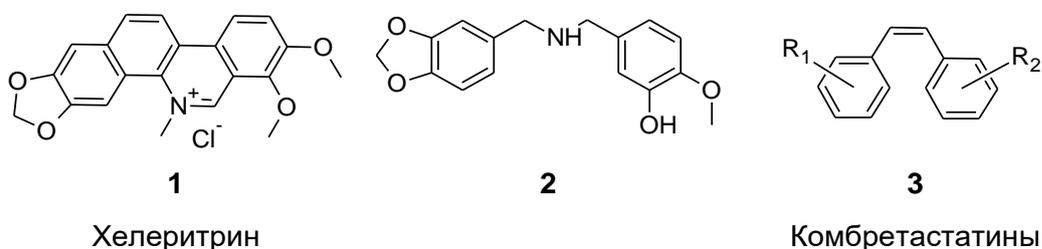


Рисунок 1. Сравнение строения хелетрина, комбретастинов и дибензиламинов.

В качестве исходных соединений были использованы альдегиды **6**, часть которых была получена из экстрактов семян семейства зонтичных (Схема 2) [12]. Выделенные полиалкоксиаллилбензолы **4** изомеризовали и далее озонировали с получением альдегидов, которые количественно превращали в соответствующие оксимы **8**.

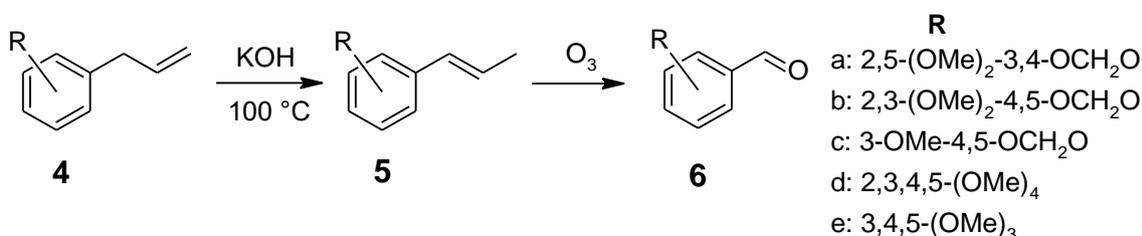


Схема 2. Получение альдегидов из природного сырья.

Ключевой стадией является гидрирование оксимов бензальдегидов **7** (схема 3). С этой целью стадия гидрирования разработана на высокопористых керамических блочных палладиевых катализаторах (рисунок 2). Благодаря широкому выбору формы, большой площади поверхности, низкому гидравлическому сопротивлению и значительным термической и физической стабильности подобные каталитические системы становятся все более распространенными. Не менее важными преимуществами их использования являются простота обработки реакционной смеси и возможность многократной регенерации. В реакционную массу добавляли соляную кислоту, без которой выходы резко снижаются из-за образования побочных продуктов.

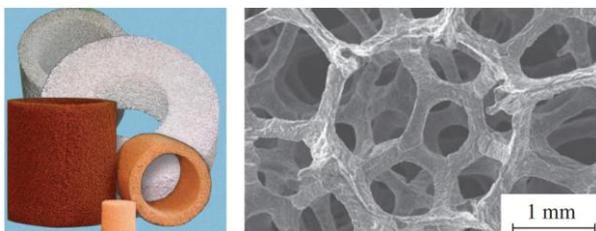


Рисунок 2. Высокопористые ячеистые блочные катализаторы.

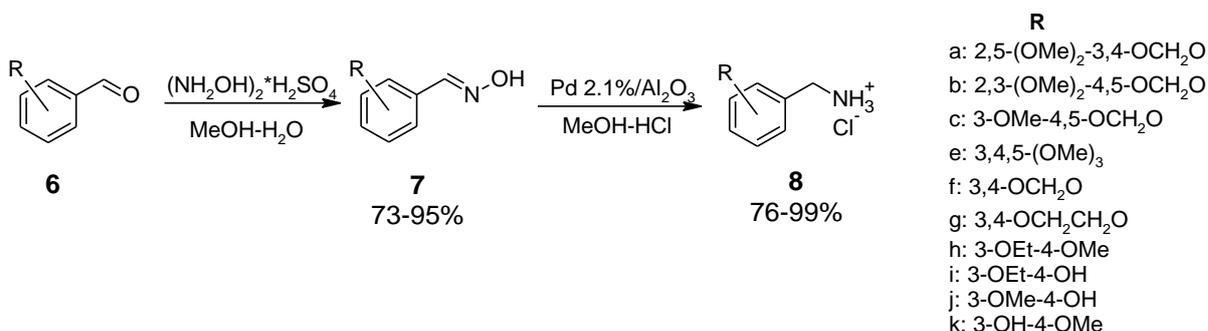


Схема 3. Гидрирование оксимов в гидрохлориды бензиламинов на блочных катализаторах с нанесенным палладием.

Плохорастворимые в метаноле оксими **7** загружались в реактор в виде суспензии и постепенно растворялись в процессе реакции, что не снижало выход целевых бензиламинов **8**. При гидрировании метанол был успешно заменен на изопропиловый спирт, при упаривании которого вода удаляется в виде азеотропной смеси. Полученные бензиламины **8** использованы для синтеза полиметоксидибензиламинов.

Синтез дибензиламинов **10** проводили по стандартной схеме путем конденсации бензиламинов **8** с бензальдегидами **6** и последующими гидрированием (Схема 4) [125]. Промежуточные основания Шиффа **9** легко получались при кипячении полиметоксидибензиламинов и бензальдегидов в толуоле с одновременным удалением воды. Полученные продукты без дальнейшей очистки гидрировали на блочных высокопористых катализаторах до дибензиламинов **10**.

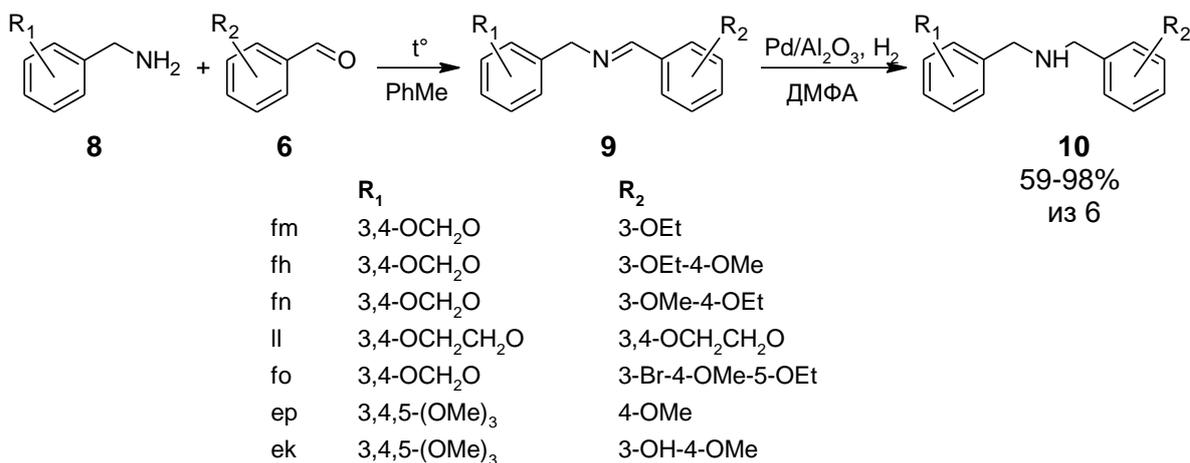


Схема 4. Синтез дибензиламинов.

В отличие от гидрирования оксимов в данной реакции не нужно добавлять HCl в реакционный раствор. Гидрирование проходило гладко как в метаноле, так и ДМФА. Причем в ДМФА, благодаря лучшей растворимости исходных оснований Шиффа **9**, выходы дибензиламинов **10**, как правило, были выше.

Способность ДБА угнетать деление клеток исследовали на модели зародышей морского ежа *Paracentrotus lividus* по методу [16]. Результаты испытаний представлены в таблице 1.

Таблица 1. Действие дибензиламинов (ДБА) на зародыши морского ежа *P. lividus*. МЕС – минимальная ингибирующая концентрация нарушения деления клеток.

Вещество	10fm	10fh	10fn	10ll	10fo	10ep	10ek	CA-2	CA-4
МЕС, μM	4	>4	4	1	2	4	2	0.002	0.002

Таким образом, бензил- и дибензиламины легко могут быть получены в больших количествах гидрированием оксимов и оснований Шиффа на блочных высокопористых керамических палладиевых катализаторах. Дибензиламины обладают антипролиферативными свойствами и, хотя менее активны чем CA-4, тем не менее представляют интерес для поиска новых противоопухолевых лекарственных средств в этом классе.

○ 2.2. Алкилполиалкоксибензолы [129]

Семейство коэнзимов в организмах млекопитающих и растений являются частью митохондриальной дыхательной цепи, обладает сильной антиоксидантной активностью и регулирует проницаемость мембран митохондрий. В последнее время обнаружено, что коэнзим Q₀ **11** (рисунок 3) обладает и противоопухолевыми свойствами, в частности ингибирует у мышей метастазирование рака молочной железы [130], кожи (меланома) [131], яичников.

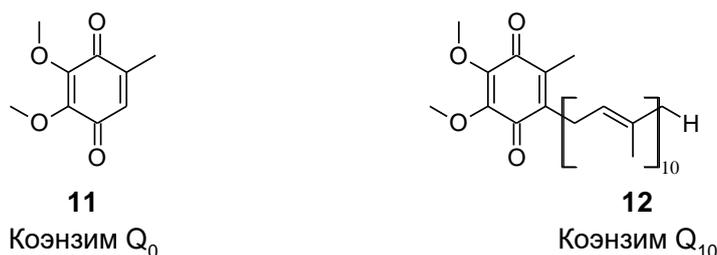


Рисунок 3. Коэнзимы Q₀ и Q₁₀.

Нами с помощью реакции гидрирования на блочных катализаторах получены простые синтез-блоки для получения Q₀ и его аналогов с метокси-, метилендиокси-, метил- и алкилзаместителями в кольце на основе аллилполиметоксибензолов **4** (Схема 5).

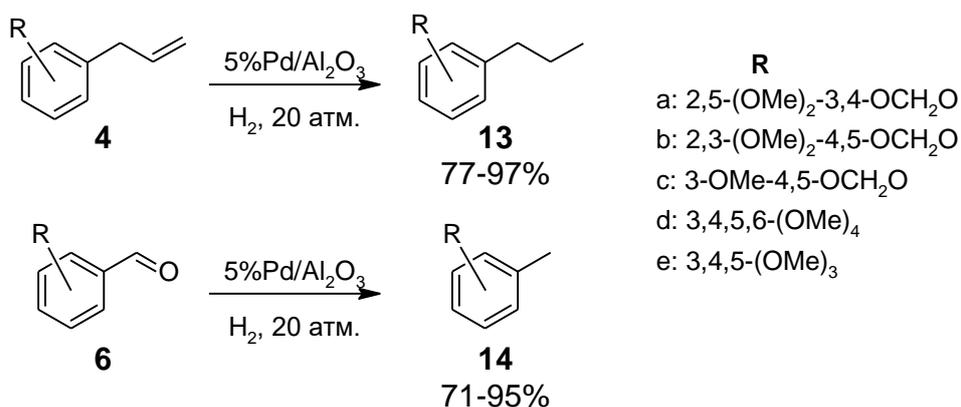


Схема 5. Синтез полупродуктов **12** и **13** для аналогов коэнзима Q₀ из природных аллилполиалкоксибензолов.

Согласно литературе [132], при гидрировании бензальдегидов на Pd/C часто образуются смеси продуктов (соответствующие спирты, а также метиловые эфиры при проведении реакции в метаноле). Селективное же

образование метилбензолов (Pd/C, 5% wt) наблюдается при добавлении сильных кислот HCl, CF₃COOH, что затрудняет дальнейшую очистку продуктов.

Нами в случае гидрирования в чистом метаноле в отсутствие кислот на блочных Pd-катализаторах примеси обнаружены не были.

Важно отметить, что метил- **13** и пропил-замещенные **12** полиалкоксибензолы обладают также противоопухолевым действием. Так, метильное производное апиола (**13a** - в литературе **SY-1**), наряду с коэнзимом **Q₀**, выделены из китайского гриба-паразита *Antrodia camphorata*, и являются главными компонентами, отвечающими за противоопухолевую активность. Экстракты мицелия и спор этого гриба давно используются в традиционной китайской медицине [133]. **SY-1** не только ингибирует рост различных линий рака (молочной железы, простаты, печени), но и обладает синергетическим эффектом – усиливает действие таксола на рак простаты [133]. Сравнительно недавно для апиола **4a**, дигидроапиола **12a** и ряда других производных появились данные по ингибированию клеток рака толстой кишки COLO 205 [133, 134]. Описаны профилактические противораковые свойства миристицина **4c** и дигидромиристицина **12c** [135].

Пространственное строение природного соединения **13a** (SY-1) подтверждено рентгеноструктурным анализом (рисунок 4).

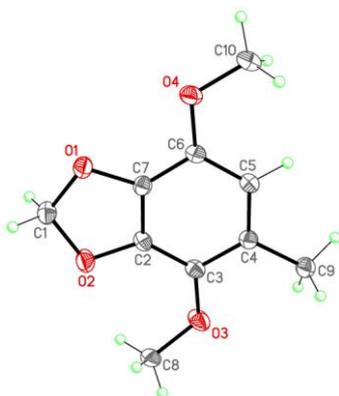


Рисунок 4. Результаты рентгеноструктурного анализа **13a** SY-1.

Таким образом, нами был синтезирован ряд простых по структуре алкилполиалкоксибензолов, представляющих интерес как потенциальные противоопухолевые соединения и как синтез-блоки для получения аналогов коэнзима Q₀.

○ **2.3. Трифенилфосфиновые производные алкилполиалкоксибензолов [136].**

Известно, что при модификации цитостатиков трифенилфосфиновым фрагментом (TRP) их противораковая активность и селективность к опухолевым клеткам возрастает. Благодаря этой группе осуществляется доставка активного соединения в митохондрии, мембрана которых обладает отрицательным внутренним потенциалом [137, 138, 139].

Гиперполяризация потенциала мембран митохондрий в раковых клетках приводит к аккумулярованию катионов преимущественно в опухолевых клетках. Модификация трифенилфосфиновым фрагментом таких соединений, как дигидробетулиновая кислота [140], изостевиол [141] и куркумин [142], значительно увеличила их антипролиферативную активность. Ресвератрол-TRP показал высокую противораковую активность на модели опухолей мышечных клеток, в то время как ни ресвератрол, ни метилтрифенилфосфоний бромид такую активность не проявляли. Аккумуляция куркумина-TRP и ресвератрола-TRP в митохондриях приводит к образованию активных форм кислорода, снижению потенциала мембраны и, в конце концов, апоптозу раковой клетки [142, 143].

Цитотоксичность аллилполиалкоксибензолов также связана с инактивацией митохондриальных функций. Например, диллапиол (25-50 мкмоль) вызывает деполяризацию митохондрий на модели MDA-MB-231 (рак легких), вызывая апоптоз. Аналогичный эффект обнаружен и при исследовании миристицина на модели K-562 (50 мкмоль) [144]. Следовательно, стоит ожидать, что модификация данных соединений

трифенилфосфиновым фрагментом повысит их антипролиферативную активность.

Стоит отметить, что митохондриальные антиоксиданты, модифицированные ТРР, также оказались перспективными соединениями в борьбе с опухолями [138, 145]. Например, митохинон **14** (Рисунок 5), оказался значительно более токсичным к раковым клеткам легких, нежели к здоровым эпителиальным клеткам. Деполяризация мембран митохондрий, вызываемая митохиноном, приводит к активации цитохрома С, аресту клеточного цикла G1/S и аутофагии клетки. В свою очередь, сам Q₁₀ проявляет намного меньшую активность на тех же линиях раковых клеток [146]. Поскольку аллилбензолы также проявляют антиоксидантные свойства, внедрение ТРР в их структуру может привести и к цитотоксичным структурам.

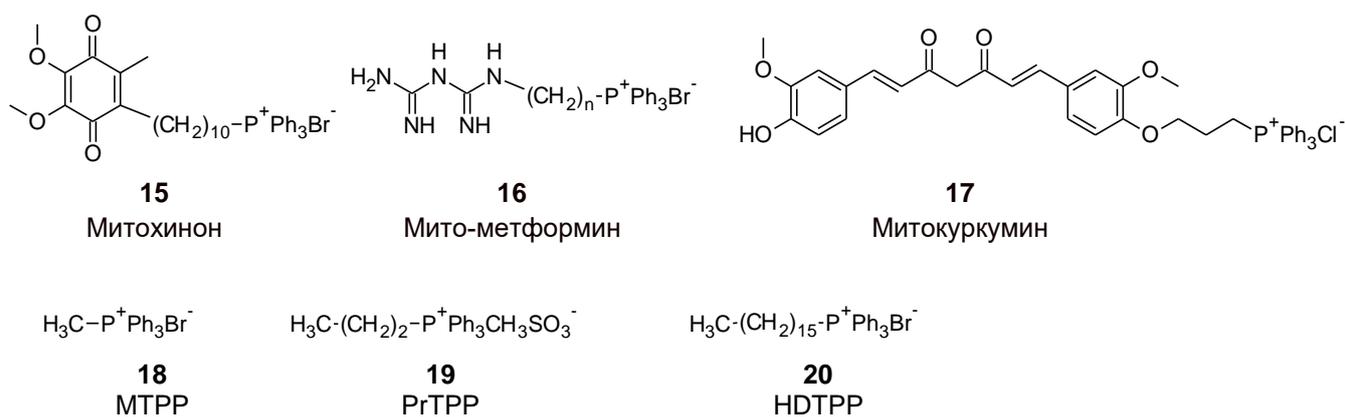


Рисунок 5. Цитостатики, содержащие трифенилфосфиновый фрагмент.

Немалую роль в митохондриальном аккумуляровании играют и гидрофобные свойства ТРР-содержащих соединений. Длина и структура линкера, связывающего основную часть молекулы и ТРР-фрагмент, напрямую влияют на активность молекулы. При исследовании серии метформинов, связанных с ТРР посредством 2, 6, 10 и 12 метиленовых групп, было показано, что удлинение цепи приводит к увеличению ингибирования митохондриального дыхания, самым активным оказался Mito-Met₁₀ [147]. В свою очередь, подобные исследования на изостевиоле показали лишь незначительные изменения активности [141].

Нами были получены ТРР-модифицированные производные аллилбензолов, выделенных из семян семейства зонтичных (Схема 6) [136]. Ключевой стадией при получении ТРР-пропилбензолов **23** является синтез исходных 3-арилпропанолов-1 **20** посредством гидроборирования аллилбензолов (Схема 6). Замещение гидроксигруппы йодом проводили в мягких условиях с использованием карбонилдиимидзола, согласно известной методике [148]. Полиметоксилированные 3-ТРР-пропилбензолы **23** получили путем кипячения иодпроизводных **22** в ацетонитриле с трифенилфосфином.

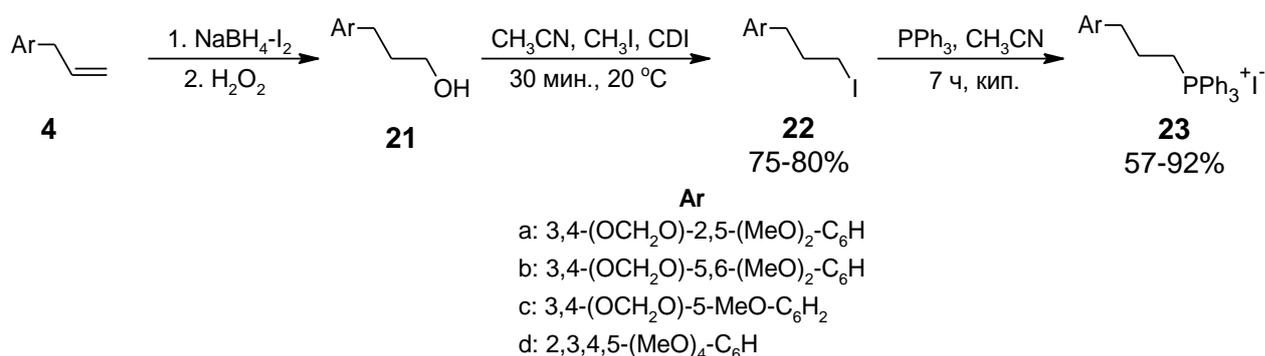


Схема 6. Синтез ТРР-пропилбензолов.

В целях исследования влияния линкера на антипролиферативную активность нами был разработан метод синтеза ТРР-модифицированных производных аллилбензолов, содержащих линкеры с различной длиной цепи. Из соответствующих альдегидов в несколько стадий был получен необходимый фенол [149]. Апиол-ТРР производное **26**, содержащее семиатомный линкер с простой эфирной связью, было получено алкилированием фенола **24** дибромгексаном с последующей кватернизацией трифенилфосфином (Схема 7).

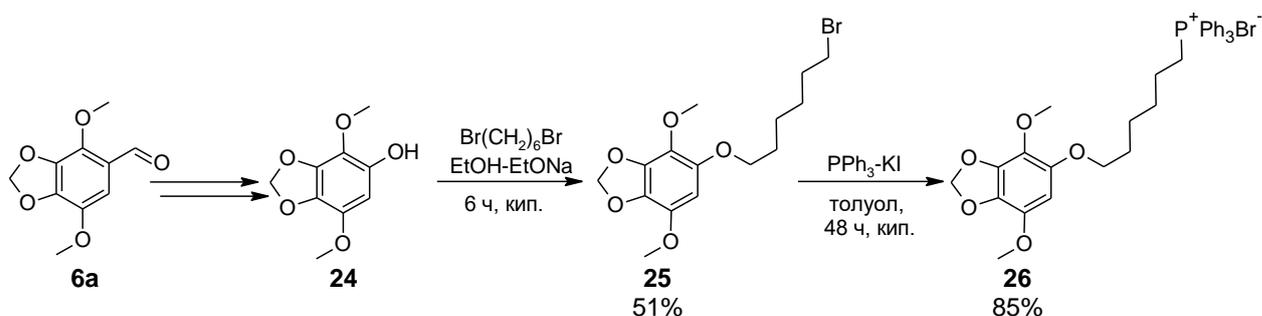


Схема 7. Синтез апиол-ТРР производного.

Были проведены исследования биологической активности полученных соединений на 9 линиях раковых клеток, а также на модели эмбрионов морских ежей. Результаты суммированы в таблице 2. Среди природных молекул, только исходные аллилбензолы **4** незначительно снижали жизнеспособность T-47D клеток. Метилзамещенные производные апиола **12a** и диллапиола **12b** не ингибировали рост раковых клеток, тогда как соответствующее производное миристицина **12c** проявляло антипролиферативное действие на карциному легкого A549, рак толстой кишки HCT-116, PC-3 рак простаты и клетки карциномы молочной железы T-47D. Пропилполиалкоксибензолы **11**, так же как и фенилпропанола **20**, проявляли низкую активность.

Полученные данные показывают, что ТРР-замещенные аналоги **23** оказались значительно более активны по сравнению с исходными производными **11** и **12** без трифенилфосфинового фрагмента. Диоксолансодержащие производные оказались наиболее активны против клеток HCT-116, PC-3 и T-47D.

Для оценки влияния алкил-ТРР фрагмента на цитотоксичность ТРР-конъюгатов были сопоставлены их биологические свойства по сравнению с исходными аллил- и пропилбензолами (Таблица 2). Обнаружено увеличение активности на несколько порядков для всех исследуемых молекул.

Апиол-ТРР производное **26**, содержащее семиатомный линкер, на большинстве клеток оказалось менее активно, чем соответствующее

производное **23a** с трехатомным линкером, хотя на двух линиях A549 и PC-3
цитотоксичность **26** выше.

Таблица 2. Биологическая активность алкилполиалкоксибензолов и их трифенилфосфиновых производных.

Вещество	R	Ингибирование роста раковых клеток, GI ₅₀ , μM ^a							EC ₆ , μM
		A549	HCT-116	A375	SK-OV-3	PC-3	DU-145	T-47D	
4a	2,5-(OMe) ₂ -3,4-OCH ₂ O	>250	112	167	>250	>250	>250	90.2	>8
4b	2,3-(OMe) ₂ -4,5-OCH ₂ O	>250	193	109	>250	>250	>250	116	ND
4c	3-OMe-4,5-OCH ₂ O	>250	113	116	>250	>250	>250	100	ND
4d	3,4,5,6-(OMe) ₄	>250	>250	>250	>250	>250	>250	13.3	ND
11a	2,5-(OMe) ₂ -3,4-OCH ₂ O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>8
11b	2,3-(OMe) ₂ -4,5-OCH ₂ O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>8
11c	3-OMe-4,5-OCH ₂ O	12.8	32.9	>250	>250	3.51	>250	12.5	ND
11d	3,4,5,6-(OMe) ₄	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>8

12a	2,5-(OMe) ₂ -3,4-OCH ₂ O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	70.7	>80
12b	2,3-(OMe) ₂ -4,5-OCH ₂ O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	80.5	>80
12c	3-OMe-4,5-OCH ₂ O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	113	>8
12d	3,4,5,6-(OMe) ₄	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>100
20a	2,5-(OMe) ₂ -3,4-OCH ₂ O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>4
20b	2,3-(OMe) ₂ -4,5-OCH ₂ O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>4
20c	3-OMe-4,5-OCH ₂ O	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>4
20d	3,4,5,6-(OMe) ₄	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>4
23a	2,5-(OMe) ₂ -3,4-OCH ₂ O	3.00	0.263	0.627	2.42	0.552	2.86	0.089	>4
23b	2,3-(OMe) ₂ -4,5-OCH ₂ O	4.64	0.229	0.491	6.62	0.555	3.26	0.107	>4
23c	3-OMe-4,5-OCH ₂ O	12.2	0.331	1.08	11.0	0.41	5.12	0.01	>4
23d	3,4,5,6-(OMe) ₄	17.9	0.218	2.35	21.6	3.88	8.13	0.50	>4
26		0.463	1.95	1.93	24.6	0.258	20.8	0.421	4

^a A549 –рак легких; HCT-116 – рак толстой кишки; A375 – меланома; SK-OV-3 – рак яичников; PC-3 – рак предстательной железы; DU-145 – рак простаты; T-47D – рак молочной железы.

^b На модели зародышей морских ежей.

Таким образом, показано, что модификация природных полиалкоксибензолов трифенилфосфиновым фрагментом с линкерами различной длины является удобным и простым способом конструирования новых противоопухолевых молекул на основе полиалкоксибензолов.

○ 2.4. Полиалкокситетралоны [150, 151].

Тетралоны представляют интерес в качестве синтез-блоков для ряда биологически активных классов соединений, а также сами обладают противораковой активностью. Механизм действия тетралонов основан на подавлении экспрессии ряда белков, отвечающих за апоптоз в раковых клетках [152, 153]. Также известны ангиогенные свойства тетралонов [154, 155].

Синтез полиалкокситетралонов **30** проводили в несколько стадий. Путем гидроборирования-окисления аллилбензолов **4** удалось получить соответствующие 3-тетраалкоксифенил-1-пропанола **20** с выходом в 90% [136]. Мезилированные пропанола **27** использовались на следующей стадии без дополнительной очистки. Стадию цианирования проводили с помощью раствора ацетонциангидрина в метаноле со щелочью. Промежуточные нитрилы **28** без очистки превращали в бутановую кислоту **29**. В итоге удалось совместить стадии цианирования и гидролиза «in one pot» и синтезировать кислоты **29** с общим выходом 77-86% из мезилата. При использовании таких кислот, как полифосфорная, муравьиная и трифторуксунная, провести циклизацию кислот в тетралоны не удалось. Циклизацию проводили при низких температурах с использованием смеси серной кислоты и пентаоксида фосфора. Использование в качестве растворителя смеси диэтилового эфира и хлористого метилена позволяло растворить как субстрат, так и олеум, в результате чего реакцию проводили в гомогенной среде (Схема 8).

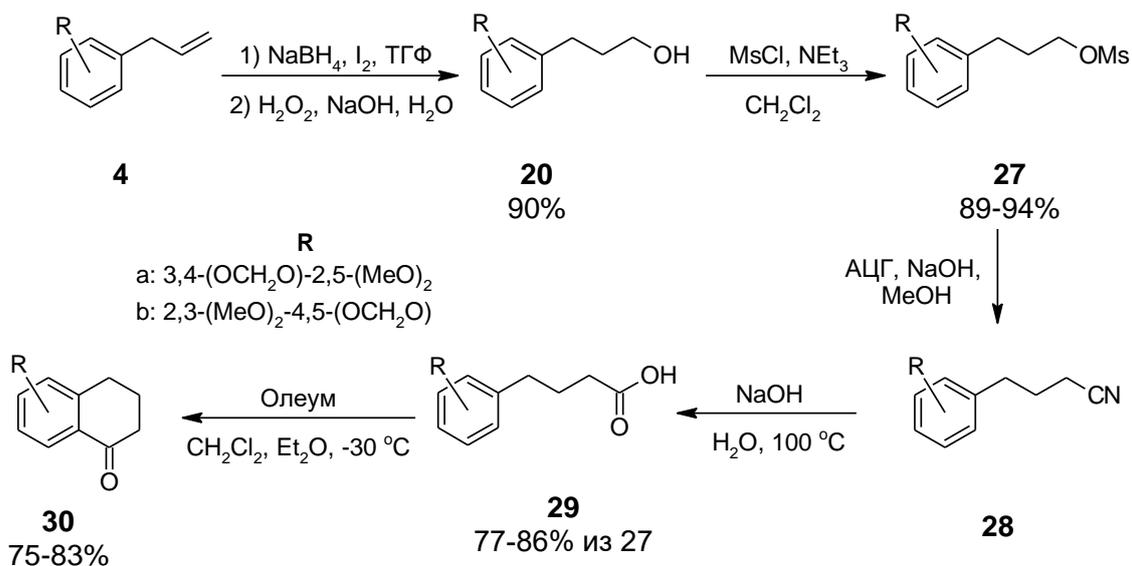


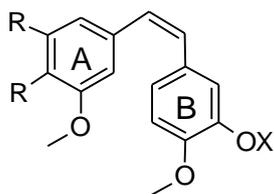
Схема 8. Синтез полиалкокситетралонов.

Таким образом, был разработан удобный синтез полиалкоксизамещенных тетралонов **30** из соответствующих аллилбензолов. Полученные тетралоны были в дальнейшем использованы для синтеза нескольких классов соединений.

○ 2.5. Халконы и бензилидентетралоны [151].

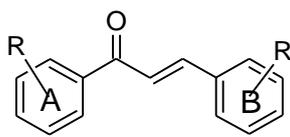
Многие природные и синтетические полиалкоксихалконы обладают способностью угнетать рост опухолевых клеток [156, 157, 158, 159, 160, 161]. Механизм антипролиферативного действия этих соединений и клеточные мишени могут различаться [162]. Противоопухолевое действие халконов может быть обусловлено индукцией апоптоза, деполимеризацией/дестабилизацией микротрубочек, противовоспалительным эффектом, подавлением множественной лекарственной устойчивости раковых клеток и нарушением формирования кровеносных сосудов (ангиогенеза) в опухолях [162]. Молекулярная структура халконов **31** позволяет считать их аналогами природных анти tubулиновых цитостатиков комбретастинов **3** с акролеиновым фрагментом вместо двойной связи, соединяющей бензольные кольца (Рисунок 6). Подобно комбретастинам, полиалкокси-замещенные халконы способны связываться с колхициновым сайтом тубулина с

последующим разрушением микротрубочек в клетке и прерыванием клеточного цикла в фазе митоза [41, 163, 164].



3

Комбретастатины

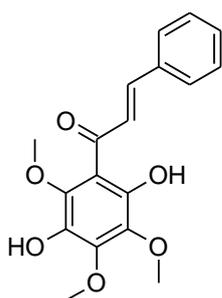


31

Халконы

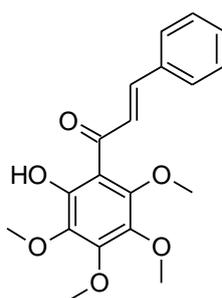
Рисунок 6. Комбретастатины и природные полиметоксисихалконы.

Полиалкоксихалконы с тремя метокси- группами в одном из бензольных колец широко распространены в природе, однако халконы с четырьмя и пятью метокси группами в одном кольце встречаются заметно реже [165]. Среди них также обнаружены ингибиторы полимеризации тубулина. Педицин **32** (Рисунок 7), содержащийся в ряде тропических растений, обладает цитотоксическим действием на клетках рака шейки матки KB ($IC_{50} = 0.021 \mu M$) и ингибирует полимеризацию тубулина ($IC_{50} = 0.3 \mu M$) [166]. Канакугиол **33**, выделенный из корейского растения *Lindera erythrocarpa*, в концентрации $\geq 40 \mu M$ вызывает гибель клеток рака молочной железы MCF-7 вследствие нарушения организации митотического веретена, что в свою очередь приводит к остановке клеточного цикла в митозе и последующему апоптозу [167].



32

Педицин



33

Канакугиол

Рисунок 7. Природные полиалкоксихалконы.

В ряде случаев замена двух метокси групп на метилendioкси фрагмент в веществах-антимитотиках, принадлежащих к разным структурным классам,

усиливает их активность [17, 76, 168, 169]. Природные халконы с метилendioкси фрагментом были описаны ранее, но в литературе нет данных об их биологическом действии [165].

Биологическая активность халконов во многом определяется их пространственной конфигурацией, а именно, соотношением *S-цис*- (**34**) и *S-транс*- (**35**) конформеров относительно одинарной связи и соотношением *цис/транс*-изомеров относительно двойной связи (рисунок 8).

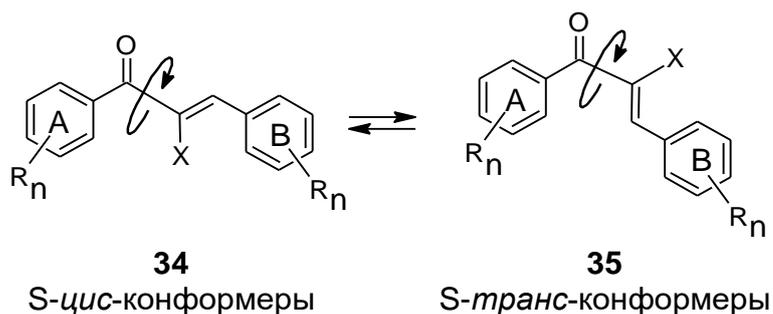


Рисунок 8. Пространственная конфигурация полиалкоксихалконов.

Для α -незамещенных халконов *S-цис*-конформеры являются более стабильными благодаря отсутствию пространственного взаимодействия карбонильного кислорода и арильного фрагмента В [170, 171]. В результате структурной модификации полиметоксихалконов путем введения алкильных заместителей X в α -положение к карбонильной группе *S-транс*-конформация становится устойчивой, и при этом их цитотоксичность и антитубулиновая активность резко возрастают [159, 170]. Известны тетраметоксихалконы с различными алкильными заместителями в α -положении к карбонильной группе **36** на основе труднодоступных тетраметоксибензолов (Рисунок 9). Такие соединения на опухолевых клетках HeLa обладали выраженной цитотоксичностью в наномольной концентрации, обусловленной ингибированием полимеризации тубулина. α -Метилхалкон SD400 **37** и его водорастворимое фосфатное производное подавляют рост клеток лейкемии K562 в субнаномолярной концентрации, ингибируют полимеризацию

тубулина в результате связывания с колхициновым сайтом и блокируют митотический цикл в фазе G2/M [159].

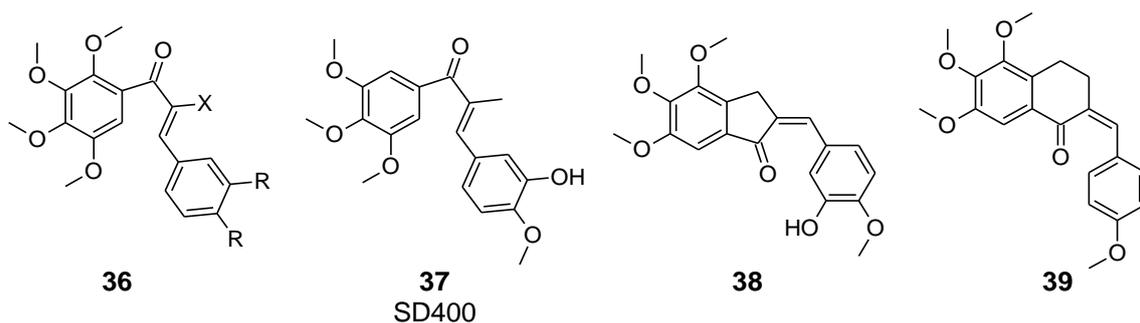
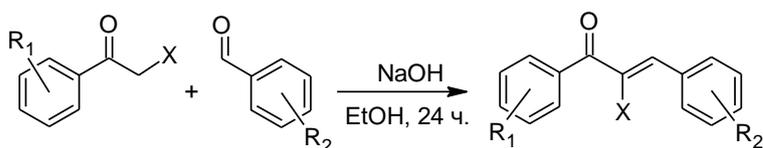


Рисунок 9. α -Замещенные халконы.

Для проверки влияния конформации на активность нами были синтезированы аналоги *S-цис*-конформеров. Один из способов создания устойчивой *S-цис*-конформации халконового фрагмента – синтез производных инданона **38** и тетралона **39** [172]. Было установлено, что соединения **38** и **39** обладают выраженной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток человека, ингибируют полимеризацию тубулина, разрушают клеточные микротрубочки и вызывают остановку клеточного цикла в фазе G2/M с последующей гибелью клеток по механизму апоптоза [172]. Интересно, что такие соединения с закрепленной *S-цис*-конформацией, но не содержащие полиалкокси групп, являются ингибиторами моноаминоксидазы и катехол-*O*-метилтрансферазы и вследствие этого представляют собой потенциальные лиганды для лечения болезни Паркинсона [171].

Полиалкоксихалконы **41** получены конденсацией в щелочной среде (Схема 9) [156, 170, 173].

В данных условиях конденсации Кляйзена-Шмидта образуются халконы с *транс*-конфигурацией, что подтверждается характерной константой КССВ (15-16 Гц) для двух *транс*-протонов при двойной связи соединений **41** в спектрах ^1H ЯМР в области 7-7.5 м.д., как и в описанных *транс*-3-фенилпропен-2-онах [8, 173, 174].



	40	6	41 3-74%	X	Выход, %
	R₁	R₂			
fa	3,4-OCH ₂ O	2,5-(OMe) ₂ -3,4-OCH ₂ O		H	70
ga	3,4-OCH ₂ CH ₂ O	2,5-(OMe) ₂ -3,4-OCH ₂ O		H	74
pc	4-OMe	3-OMe-4,5-OCH ₂ O		H	67
gc	3,4-OCH ₂ CH ₂ O	3-OMe-4,5-OCH ₂ O		H	61
ap	2,5-(OMe) ₂ -3,4-OCH ₂ O	4-OMe		Me	3
cp	3-OMe-4,5-OCH ₂ O	4-OMe		Me	22

Схема 9. Синтез полиалкоксихалконов **41** с диоксолановым циклом.

S-cis-Закрепленные халконы **43** на основе апиола получены в кислой среде из бензальдегидов **4** и соответствующего тетралона **30a** (Схема 10).

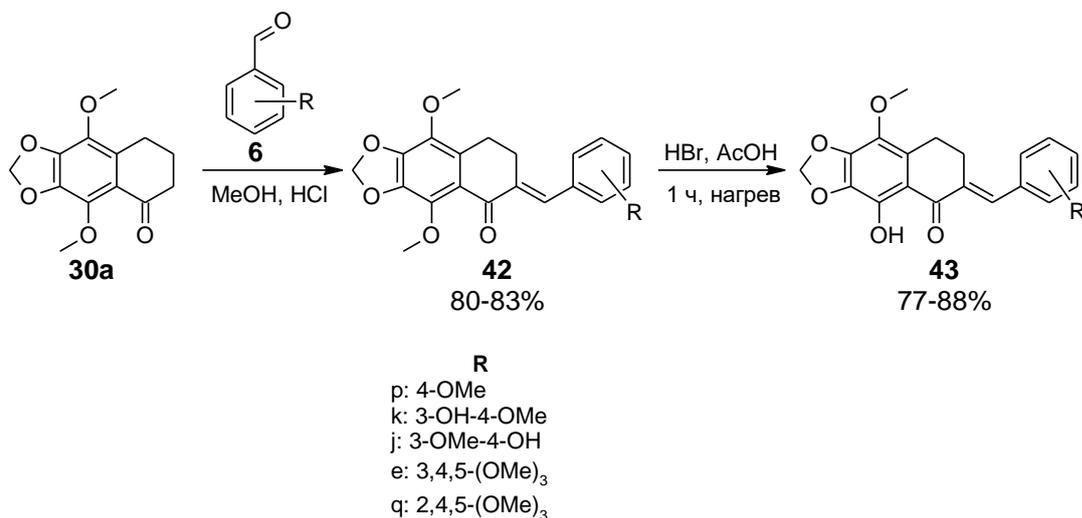


Схема 10. Синтез бензилидентетралонов с диоксолановым циклом и закрепленной конформацией.

Деметилирование халконов **42** двумя эквивалентами HBr в уксусной кислоте приводило к образованию продуктов *орто*-деметилирования **43**. Селективность деметилирования *орто*-метокси группы объясняется координирующим эффектом соседней карбонильной группы и согласуется с описанными примерами *орто*-деметилирования подобных полиметокси-содержащих карбонильных структур [175, 176, 177]. *Орто*-расположение гидроксильной группы в полученных халконах **43** подтверждается

специфичным хим. сдвигом гидроксильного протона в область 12.66 – 12.90 м.д. на спектрах ^1H ЯМР, что обусловлено формированием внутримолекулярной водородной связи между карбонильной и гидроксильной группой.

Рентгеноструктурный анализ (РСА) показал, что у тетралоновых халконов **42-43** с закрепленной *S-цис*-конформацией двойной связи относительно тетралонового карбонила фенильный фрагмент расположен не в той же плоскости, что и карбонильная группа (рисунок 10).

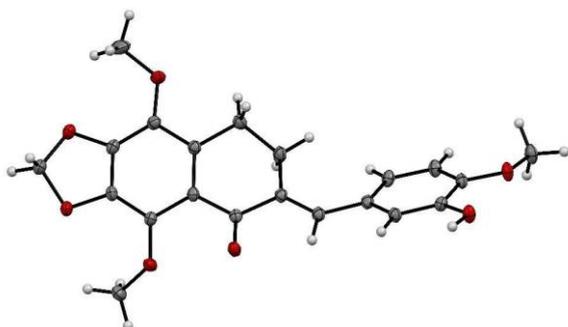


Рисунок 10. Геометрия молекулы тетралонового халкона **42k** в кристалле. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$).

Биологическую активность полиалкоксихалконов **41** и их тетралоновых производных **42** и **43** исследовали *in vivo* на зародышах морского ежа и *in vitro* на культивируемых опухолевых клетках человека. Результаты испытаний представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Действие халконов **41** и их тетралоновых производных **42** и **43** на зародыши морского ежа *Paracentrotus lividus* и опухолевые клетки человека^a.

				Зародыши морского ежа, ЕСb, μM			Угнетение роста опухолевых клеток человека, $\text{IC}_{50\text{c}}$, μM				
Вещество	R1	R2	X	нарушение дробления	остановка дробления	спинни нг зародышей	SK-OV-3	PC-3	HCT-116	A375	A549
41fa	3,4-OCH ₂ O	2,5-(OMe) ₂ -3,4-OCH ₂ O	H	0.5	4 ^e	>5	50.05	83.63	41.33	>250	ND
41ga	3,4-OCH ₂ CH ₂ O	2,5-(OMe) ₂ -3,4-OCH ₂ O	H	0.2	2 ^e	>5	>250	>250	91.33	10.66	60.44
41pc	4-OMe	3-OMe-4,5-OCH ₂ O	H	0.5	2 ^e	>5	35.27	77.39	24.82	13.21	62.34

41gc	3,4-OCH ₂ CH ₂ O	3-OMe-4,5-OCH ₂ O	H	0.1	0.5	4	>250	>250	40.49	14.66	52.02
41ap	2,5-(OMe) ₂ -3,4-OCH ₂ O	4-OMe	Me	0.5	2 ^e	>5	16.1 9	21.34	22.49	8.97	88.96
41cp	3-OMe-4,5-OCH ₂ O	4-OMe	Me	0.00 2	0.02	0.1	0.02 1	0.033	0.017	0.040	0.036
42p	4-OMe	-	-	1	4	>4	ND	ND	ND	ND	ND
42k	3-OH-4-OMe	-	-	1	>4	>4	77.3 3	>250	>250	>250	ND
42j	3-OMe-4-OH	-	-	1	4 ^e	>4	63.9 1	>250	>250	102.9	ND
42e	3,4,5-(OMe) ₃	-	-	0.5	2	>4	23.5 6	45.42	23.25	21.4	38.20
42q	2,4,5-(OMe) ₃	-	-	1	2	>4	>250	157.4	>250	97.81	30.25
43p	4-OMe	-	-	ND	ND	ND	>250	108.1	>250	196.7	ND
43k	3-OH-4-OMe	-	-	2	>4	>4	80.1 5	83.88	>250	91.44	ND
43j	3-OMe-4-OH	-	-	1	4	>4	ND	ND	ND	ND	ND
43e	3,4,5-(OMe) ₃	-	-	2	>4	>4	ND	ND	ND	ND	ND

43q	2,4,5-(OMe) ₃	-	-	0.5	4	>4	116. 9	83.30	88.73	92.16	98.62
CA4P <i>f</i>	-	-	-	0.00 5	0.01	1	0.03	0.04	0.01	0.02	0.03

^a SK-OV-3 – аденокарцинома яичников; PC-3 – рак простаты; HCT-116 – аденокарцинома толстой кишки; A375 – меланома; A549 – рак легкого. ^b Значения ЕС - пороговой концентрации, вызывающей эффект, - оставались неизменными в повторных экспериментах. ^c Приведена концентрация вещества, при которой происходит угнетение роста опухолевых клеток на 50% (IC₅₀) в мкмоль·л⁻¹. ^d Не определяли. ^e При полной остановке дробления формировались бугорчатые клетки (TE, от англ. «tuberculate eggs»), характерные для дестабилизаторов микротрубочек. ^f Положительный контроль. Доверительные интервалы рассчитаны для P=95%.

Стоит отметить, что введение в β -положение при двойной связи метильного заместителя, закрепляющего *S-транс*-конформацию, приводит к резкому повышению активности халконов. Самым эффективным антимиотиком оказалось соединение **41cp**, схожее по токсичности с фосфатом комбретастатина А-4 (СА4Р), используемого в качестве положительного контроля.

S-цис-Закрепленные тетралоновые производные халконов с апиольным фрагментом в кольце А обладали умеренной активностью независимо от структуры кольца В.

Их эффект характеризовали как системную (неспецифическую) токсичность, поскольку эти соединения вызывали нарушение или остановку развития на разных стадиях эмбриогенеза наряду с отсутствием бугорчатых яйцеклеток и спиннинга зародышей. Лишь соединение **42j** с 3-метокси-4-гидроксифенильным кольцом В проявляло антитубулиновый эффект. Замена 2-метоксигруппы во фрагменте апиола на гидроксильную группу не оказывало заметного влияния на активность соединений. Гидрокси-замещенные соединения **43** также проявляли системную токсичность. Следует отметить, что структуры **42q** и **43q** с 2,4,5-триметокси-замещенным кольцом В на зародышах морского ежа оказывали летальный эффект в концентрации 1–2 μM .

Исследование цитотоксичности полиалкоксихалконов **41** и их тетралоновых производных **42** и **43** проводили на 5 линиях опухолевых клеток человека: аденокарциномы яичников SK-OV-3, рака простаты PC-3, аденокарциномы толстой кишки HCT-116, меланомы A375 и рака легкого A549. Эффекты исследуемых соединений на разных клеточных линиях различались, и в общем случае 50% угнетение роста клеток наблюдалось в диапазоне концентраций 10–100 μM (Таблица 3). Линия HCT-116 оказалась наиболее чувствительной к исследуемым соединениям. В целом четкую закономерность между структурой халконов и их цитотоксичностью выявить

не удалось. Однако, метилированный в β -положении при двойной связи халкон **41cp** с закрепленной *S-транс*-конформацией на всех клеточных линиях обладал очень высокой активностью, превышающей активность СА4Р, что полностью совпало с результатами тестов на модели зародышей морского ежа. Кроме того, как и в тестах на зародышах морского ежа, замена апиольного фрагмента на миристициновый в кольце В приводила к усилению цитотоксичности.

Полученные результаты показали важность *S-транс*-конформации полиалкоксихалконов и роль диоксоланового цикла для проявления антипролиферативной антитубулиновой активности. На основе главного метаболита семян петрушки отечественного сорта Астра (миристицина) синтезирован высокоэффективный халкон **41cp**, способный подавлять рост опухолевых клеток человека в наномолярной концентрации по механизму дестабилизации микротрубочек.

○ 2.6. Арилдигидробензоиндазолы.

Арилдигидробензоиндазолы **45** и **46** (Рисунок 11) могут рассматриваться как аналоги комбретастина **3** с закрепленной *цис*-конфигурацией. Согласно литературным данным, арилдигидробензоиндазолы, где арильные кольца находятся при *о*-атомах углерода пиразольного цикла (**45**), проявляют сопоставимую с комбретастином А4 антипролиферативную и антитубулиновую активность [178, 179]. Ранее было показано [180], что аналоги комбретастинов с полиметокси-метилендиоксифрагментами, также проявляют высокую антипролиферативную активность.

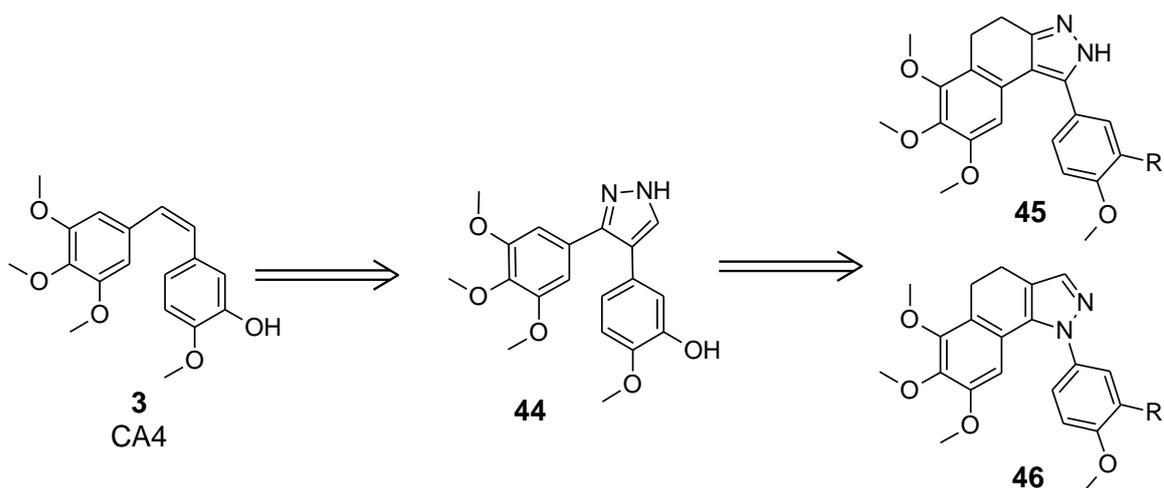


Рисунок 11. Арилдигидробензоиндазолы как аналоги комбретастина.

Синтез полиалкоксиметилендиокси арилдигидробензо[*g*]индазолов осуществлен в две стадии на основе тетралонов **30**, полученных из метаболитов семян петрушки и укропа.

Тетралоны **30** легко формируются с помощью этилформиата в бензоле в течение 1-2 часов при комнатной температуре. Стоит отметить, что при перекристаллизации полученных формилтетралонов **47** из метанола диллапиоловый аналог **47b** превращался в метиловый эфир **47'**, в то время как апиоловый **47a** - не претерпевал изменений. Оба полученных продукта легко вступают в дальнейшую реакцию конденсации (Схема 11).

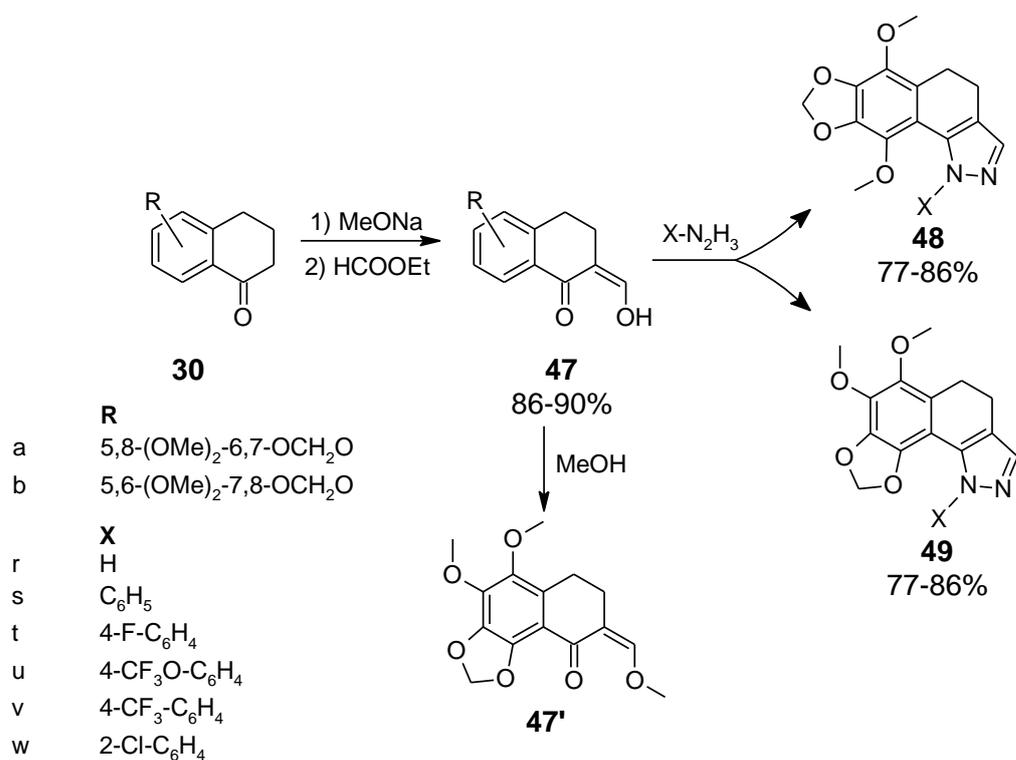


Схема 11. Синтез полиалкоксилированных арилдигидробензо[*g*]индазолов.

Конденсацию с соответствующими арилгидразинами проводили в метаноле, при этом целевые индазолы выпадают из реакционных смесей при разбавлении водой.

Поскольку комбретастин **A1** содержит гидроксигруппы, представляло интерес исследовать реакцию гидролиза полученных бензоиндазолов.

На примере фенилзамещенных индазолов **48s** и **49s** исследовано деметилирование. Известно, что деметилирование протекает легко в первую очередь именно орто-метоксигруппы под действием трибромида бора или бромоводородной кислоты [181, 182].

Однако в случае диллапиолового индазола **49s** образуется лишь многокомпонентная смесь продуктов, а в случае апиолового производного **48s** неожиданно селективно гидролизует дальняя от карбонильной группы С4-метоксигруппа (**50**). Интересно, что в исходном тетралоне **30a** легко и селективно деметилируется именно орто-метоксигруппа. Полученный гидрокси-тетралон **51a** далее формилировали с образованием **52a** и после конденсации с фенилгидразином получили изомер **50'** (схема 12). Оба изомера

были выделены и охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа (рисунки 12, 13).

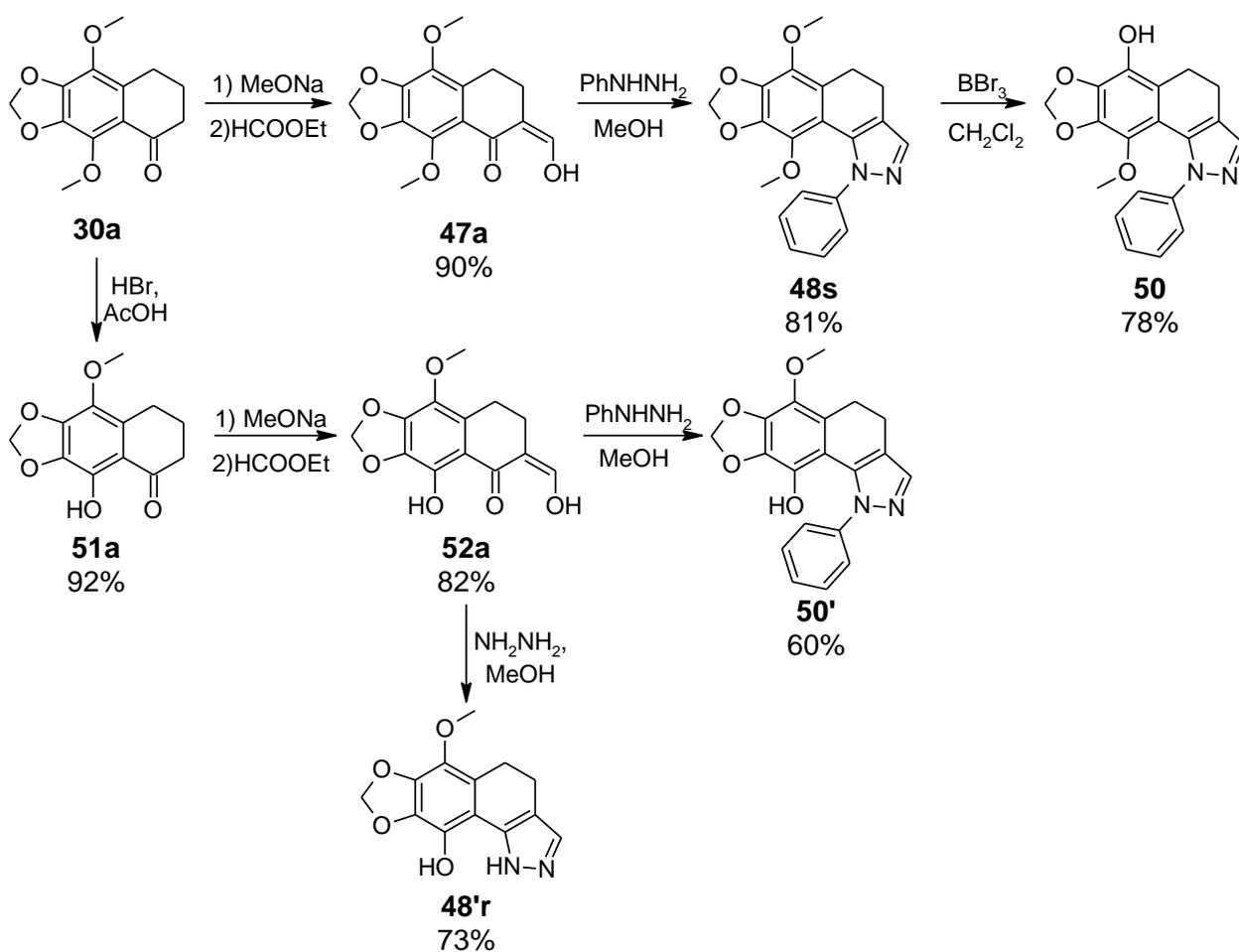


Схема 12. Селективное получение деметилированных изомеров.

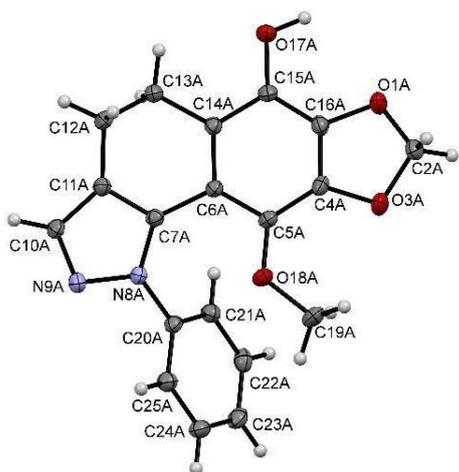


Рисунок 12. Молекулярная структура изомера **50**. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$).

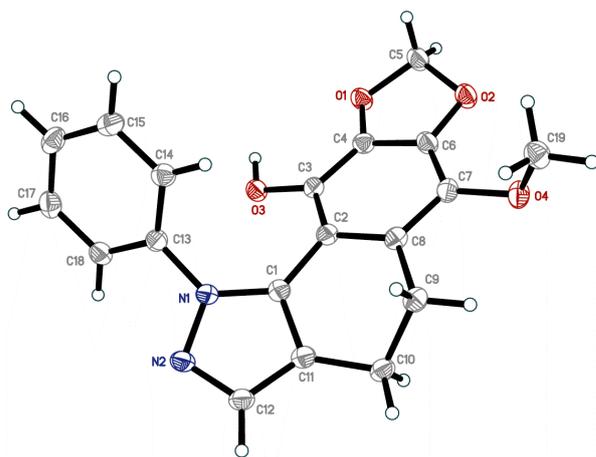


Рисунок 13. Молекулярная структура изомера **50'**. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$).

В отличие от индазолов **45** и **46**, все протестированные молекулы **48**, **49**, **50** и **50'** не вызвали вращение зародышей морского ежа или остановку дробления. Соединения **48r-v**, **49u** и **50** были неактивны до концентрации 4 μM . Индазолы **49r** и **49t** в концентрации 2 μM и **48w**, **49s** и **49w** в концентрации 4 μM показали только задержку развития на ранней стадии плутеуса. И только производное диллапиола **49v**, в концентрации 4 μM проявляло токсичность в отношении эмбрионов морских ежей, вызывая остановку развития (Таблица 4).

Замена метоксифрагмента в индазолах на ОН-группу привела к образованию молекул с иным биологическим эффектом, не связанным с тубулином. Как 1-фенилиндазол **48s**, так и его гидроксисодержащий аналог **50'** были неактивны, тогда как 9-гидроксисодержащий индазол **48'r** с 1-незамещенным пиразольным кольцом проявлял системную токсичность вплоть до гибели эмбрионов через 9–12 ч обработки. Его недеметилированный аналог **48r** также неактивен. Обработка оплодотворенной яйцеклетки гидроксииндазолом **48'r** вызывает изменение и остановку дробления при концентрациях 2 μM и 4 μM , соответственно. Добавление **48'r** к вылупившимся бластулам приводило к выраженным аномалиям развития и смерти эмбрионов при концентрациях 1 μM и 2 μM , соответственно.

Наблюдаемую токсичность можно рассматривать как результат возможного взаимодействия **48'r** с биологическими макромолекулами. NH-пиразол и OH-группа индазолов могут служить как донорами Н-связи, так и акцепторами Н-связи. По данным рентгеноструктурного анализа (Рисунок 13), 1-фенильный фрагмент экранирует OH-группу в соседнем бензольном кольце, обеспечивая неспособность биологических макромолекул проникать между фенилом и OH. Удаление 1-фенильного заместителя сделало NH-пиразол и OH-группу индазола **48'r** доступными для образования Н-связей с пептидами и белками. В результате такое взаимодействие с макромолекулами могло вызвать токсический эффект.

Таблица 4. Биологическая активность индазолов на модели зародышей морских ежей.

Соединение	EC ₅₀ , μM			
	Нарушение дробления	Остановка дробления	Системная токсичность	Смерть зародыша
48r	>4	>4	>4	>4
48s	>4	>4	>4	>4
50'	>4	>4	>4	>4
48'r	2	4	1	2

Таким образом, синтезированы аналоги SA4 в ряду полиалкоксиарилдигидробензо[g]индазолов, содержащие диоксолановые фрагменты, с закрепленной *цис*-конформацией.

○ 2.7. Полиалкоксинафтохиноны [183].

Широко распространенные в природе полигидрокси- и полиалкокси-1,4-нафтохиноны представляют интерес для медицины благодаря разнообразной биологической активности: антиоксидантной, противоопухолевой, антибактериальной и др. [98, 99, 101, 184].

Полиалкокси-(гидрокси) -1,4-нафтохиноны, содержащие диоксолановое кольцо (рисунок 14) [100, 102, 103, 104] и др.), встречаются в природе гораздо реже и, несмотря на схожесть структур, обладают широким спектром биологической активности.

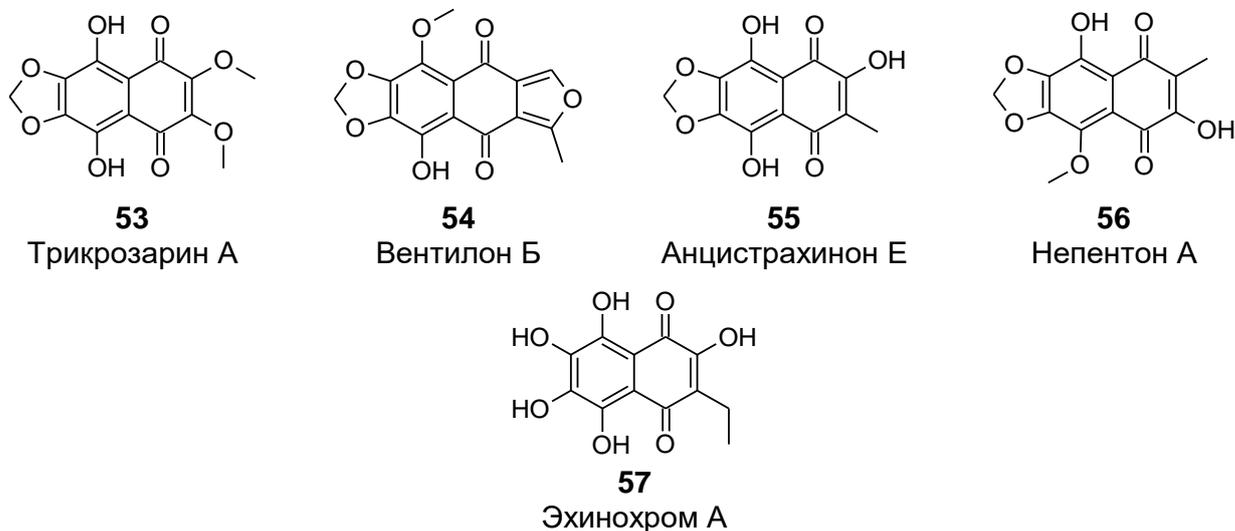


Рисунок 14. Природные нафтохиноны, содержащие диоксолановое кольцо.

Быстрое ферментативное расщепление метилендиоксигруппы в живых организмах, приводит к образованию катехолового фрагмента, что увеличивает антиоксидантную активность молекул [9, 180] и может влиять на изменение цитотоксичности, антибактериальной активности и др. К сожалению, в растениях диоксолановые нафтохиноны находятся в очень малых количествах, что препятствует их широкому исследованию. Разработаны некоторые способы синтеза нафтохинонов с диоксолановым циклом, однако они многостадийны. С целью биологических исследований разнообразных метилендиоксиполиметоксихинонов представляло интерес разработать удобные способы их получения.

Удобным исходным сырьем для получения диоксолановых нафтохинонов может служить тетралон **30** (Схема 13).

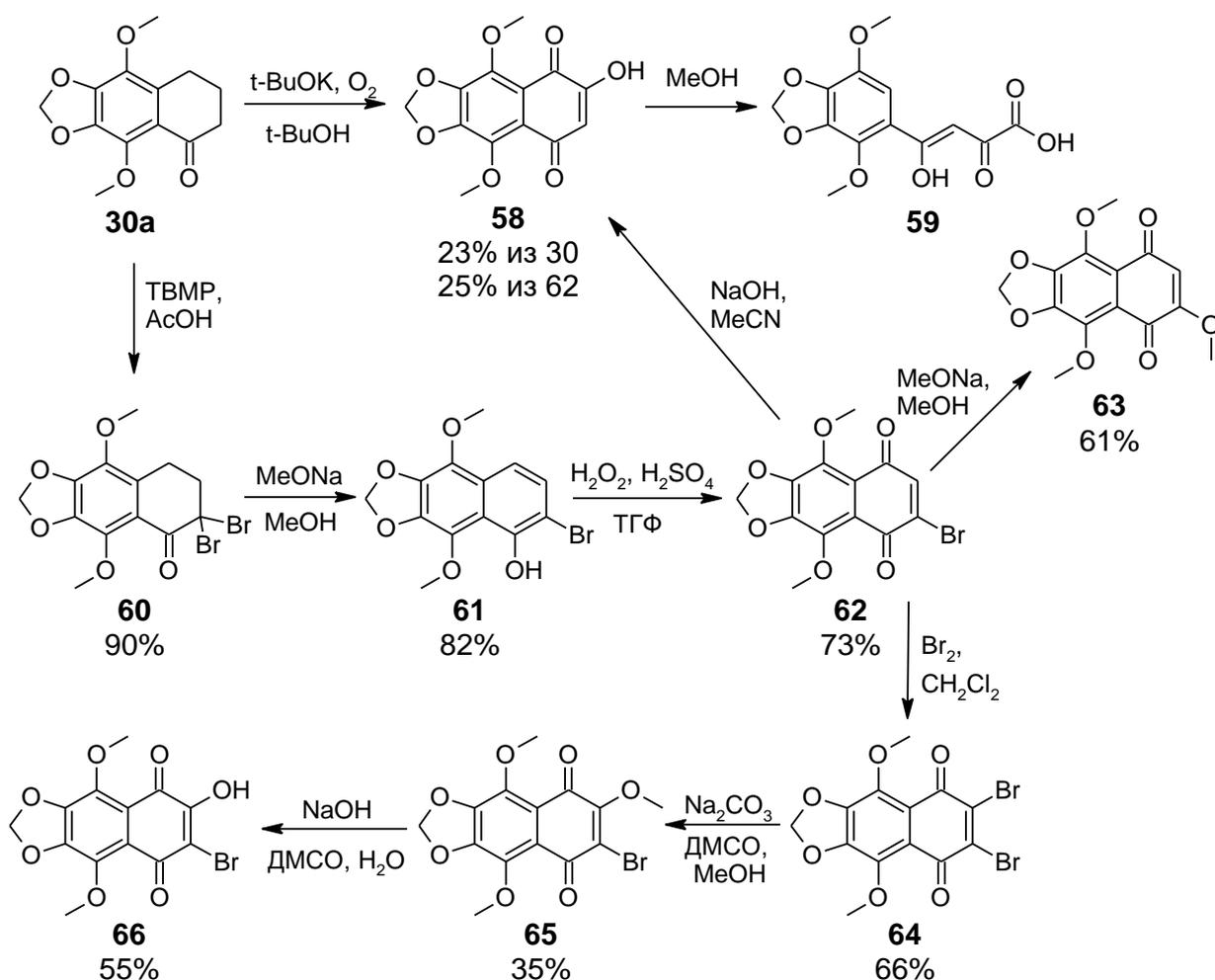


Схема 13. Синтез полиметоксилированных метилendioксинафтохинонов.

Окисление тетралонов до 2-гидроксиафтохинонов описано в литературе при барботировании кислорода в раствор тетралонов в трет-бутиловом спирте в присутствии трет-бутилата калия [185]. Однако, при увеличении количества метоксигрупп в тетралоне выход значительно снижается [186, 187, 188]. Проведенная нами реакция окисления **30a** в таких же условиях подтверждает невысокий выход продукта **58** (23%).

Низкий выход нафтохинона **58**, возможно, связан с его нестабильностью или высокой реакционной способностью. Так, при медленном испарении раствора **58** в метаноле при комнатной температуре происходит образование игольчатых кристаллов другого вещества, которое, по данным рентгеноструктурного анализа, оказалось продуктом раскрытия хинонового кольца - диоксобутановой кислотой **59** (Рисунок 15).

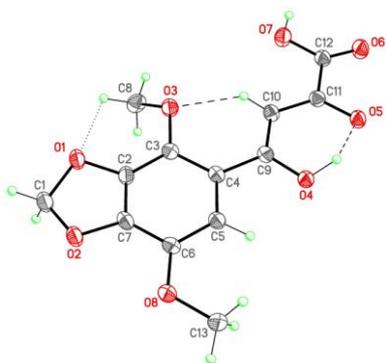


Рисунок 15. Молекулярная структура вещества **59**. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$).

Нами разработан альтернативный подход к синтезу разнообразных диоксоланонафтохинонов путем бромирования тетралона **30** гидротрибромидом N-метилпирролидона (ТВМР) с образованием дибромтетралона **60**.

В результате дегидробромирования и изомеризации тетралона **60** в одну стадию получен соответствующий бромнафтол **61**, который окисляется до бромнафтохинона **62** с хорошим выходом. В результате разработан способ получения бромнафтохинона, который оказался более стабильным, чем его гидроксильированный аналог **58**, и более удобным для получения различных полиалкоксилированных нафтохинонов **63-66**.

Дальнейшее бромирование бромнафтохинона **62** в дибромпроизводное **64** протекает под действием брома в хлористом метиле. Действием метоксида натрия из бромнафтохинона **62** можно получить метоксинафтохинон **63**. Попытка метоксилирования дибромнафтохинона **64** приводит к замещению только одного атома брома и получению метоксибромнафтохинона **65**, который в щелочной среде превращается в метоксигидроксинафтохинон **66**.

Стоит отметить, что синтез моногидроксинафтохинона **58** из бромнафтохинона **62** протекает с низким выходом, как и в случае его получения из **30a**, что также, возможно, связано с нестабильностью конечного продукта.

Таким образом нами были синтезированы труднодоступные полиалкоксилированные нафтохиноны и исследована их реакционная способность. Полученные нафтохиноны могут быть полезными исходными блоками для получения природных антиоксидантов (Рис.14) и их аналогов класса полиметокси-и гидроксиметилендиокси нафтохинонов.

Глава 3. Экспериментальная часть.

Спектры ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР регистрировали на приборе Bruker DRX-500 с рабочими частотами 500.13 МГц и 125.76 МГц, соответственно и на приборе Bruker AVANCE-II с рабочей частотой 300.13 МГц. Химические сдвиги приводили в миллионных долях (м.д.) относительно сигнала TMS. Спин-спиновые константы (J) приводили в герцах (Гц). Масс-спектры электронного удара регистрировали на масс-спектрометре Finnigan MAT / INCOS 50 при 70 эВ. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли на приборе Bruker maXis micrOTOF II с использованием электрораспылительной ионизации (ESI).

Спектры обрабатывали с использованием программного пакета Bruker Data Analysis 4.0. Флэш-хроматографию проводили на силикагеле (Acros, 0,035 0,070 мм, 60 Å). ТСХ проводили на пластинах Merck 60 F254. Температуры плавления измеряли на приборе Voetius PHMK-05.

Рентгеноструктурное определение кристаллической структуры. Данные монокристаллической рентгеновской дифракции были собраны на Курчатовском источнике синхротронного излучения «Белок» (Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Российская Федерация) с использованием CCD-детектора Rayonix SX165, либо на дифрактометре Bruker Quest D8, оборудованном детектором Photon-III (беззатворный метод φ - и ω -сканирования), с использованием монохроматизированного графитом Mo-K-излучения.

Элементный анализ выполнен на автоматическом микроанализаторе «PerkinElmer 2400 CHN».

Температуры плавления были измерены на приборе типа Бюэтиус.

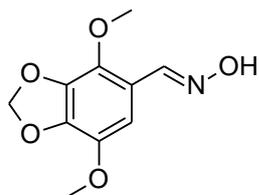
o 3.1. Экспериментальная часть к главе 2.1.

Общая методика синтеза оксимов бензальдегидов 7.

К смеси альдегида **4** (100 ммоль), воды (25 мл), этанола (5 мл), льда (40 г) и гидросульфата гидроксиламина (54.9 ммоль) быстро при перемешивании

прикапывали 50% раствор едкого натра (250 ммоль). Температуру смеси поддерживали в пределах 20-25 °С, добавляя в неё лёд. Перемешивали 1 час, затем экстрагировали дихлорметаном (2*100 мл). Водный слой доводили до рН 6, прикапывая небольшими порциями концентрированную соляную кислоту. Выпавшие кристаллы отфильтровывали на воронке Бюхнера, промывали дистиллированной водой (3×30 мл), и сушили до постоянного веса. Температуры плавления: **7b**, т. пл. 97-99 °С (лит. [189] 98-99 °С); **7c**, т. пл. 97-98 °С (лит. [16] 98 °С); **7д.**, т. пл. 104-106 °С (лит. [189] 106 °С); **7e**, т. пл. 122-123 °С (лит. [190] 23-124 °С); **7f**, т. пл. 140-141 °С (лит. [190] 142 °С); **7g**, т. пл. 92-93 °С (лит. [191] 94-95 °С); **7h**, т. пл. 158-159 °С (лит. [191] 159-160 °С); **7j** т. пл. 104-105 (лит. [189] 106-107 °С) соответствовали литературным данным.

Оксим 3,4-метилендиокси-2,5-диметоксибензальдегида. (7а).



Выход 93%. Т.пл. 166-168 °С. ¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃) δ: 3.79 (с., 3H, OMe); 3.84 (с., 3H, OMe); 6.08 (с., 2H, OCH₂O); 6.91 (с., 1H, H_{Ar}); 8.14 (м., 1H, CHN); 11.11 (с., 1H, NOH). Вычислено для C₁₀H₁₃NO₄ (%): C, 56.86; H, 6.20; N, 6.63. Найдено (%): C, 56.97; H, 6.27; N, 6.72.

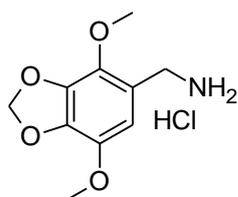
Общая методика получения бензиламинов 8.

В автоклав с фторопластовым вкладышем загружали раствор оксима **7** (23 ммоль) в изопропанол (100 мл), добавляли конц. HCl (10.5 мл) и устанавливали блок предварительно восстановленного катализатора. Гидрирование проводили при комнатной температуре и давлении водорода 10 атм, которое поддерживали в процессе реакции. Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии. После полного исчезновения исходного оксима из автоклава выливали реакционный раствор, блок

катализатора промывали метанолом (3×30 мл), и объединенные растворы фильтровали от механических примесей. Растворитель отгоняли, получали аналитически чистые ароматические бензиламины **8**.

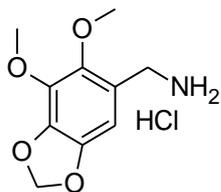
В случае гидрования в метаноле (100 мл) после отгонки растворителя остаток осушали азеотропной отгонкой с изопропанолом (2×50 мл).

Гидрохлорид 2,5-диметокси-3,4-метилендиоксибензиламина 8а.



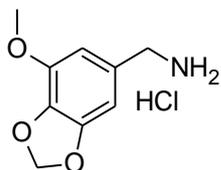
Выход 92%. Т.пл. 237-238 °С. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 3.79 (с., 2H, CH_2); 3.90 (с., 6H, OMe); 6.04 (с., 2H, OCH_2O); 6.86 (с., 1H, H_{Ar}); 8.27 (с., 3H, NH_3). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$ (%): C, 48.49; H, 5.70; Cl, 14.31; N, 5.66. Найдено (%): C, 48.61; H, 5.78; Cl, 14.45; N, 5.52.

Гидрохлорид 2,3-диметокси-4,5-метилендиоксибензиламина 8b.



Выход 93%. Т.пл. 145-150 °С. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 3.75 (с., 2H, CH_2); 3.94 (с., 3H, OMe); 4.09 (с., 3H, OMe); 6.02 (с., 2H, OCH_2O); 6.81 (с., 1H, H_{Ar}); 8.32 (с., 3H, NH_3). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$ (%): C, 48.48; H, 5.66; Cl, 14.34; N, 5.66. Найдено (%): C, 48.71; H, 5.73; Cl, 14.22; N, 5.71.

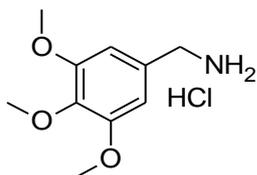
Гидрохлорид 3-метокси-4,5-метилендиоксибензиламина 8с.



Выход 95%. Т.пл. 222-224 °С. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 3.83 (с., 3H, OMe); 3.90

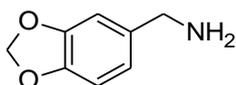
(с., 2H, CH₂); 6.01 (с., 2H, OCH₂O) 6.79 (д., J=1.4 Hz, 1H, H_{Ar}); 6.92 (д., J=1.4 Hz, 1H, H_{Ar}); 8.49 (с., 3H, NH₃). Вычислено для C₉H₁₂ClNO₃ (%): C, 49.67; H, 5.56; Cl, 16.29; N, 6.44. Найдено (%):C, 49.82; H, 5.63; Cl, 16.46; N, 6.21.

Гидрохлорид 3,4,5-триметоксибензиламина 8e.



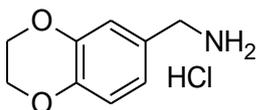
Выход 99%. Т.пл. 209-211 °С. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 3.65 (с., 3H, OMe); 3.79 (с., 6H, OMe); 3.94 (кв., J= 5.6 Hz, 2H, CH₂); 6.93 (с., 2H, H_{Ar}); 8.54 (с., 3H, NH₃). Вычислено для C₁₀H₁₆ClNO₃ (%): C, 51.40; H, 6.90; Cl, 15.17; N, 5.9. Найдено (%):C, 51.60; H, 6.75; Cl, 15.24; N, 5.98.

Гидрохлорид 3,4-метилендиоксибензиламина 8f.



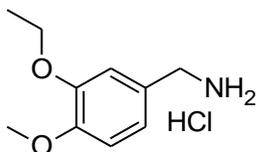
Выход 94%. Т.пл. 260-261 °С (лит. 260-263 °С). Вычислено для C₈H₁₀ClNO₂ (%):C, 51.21; H, 5.37; Cl, 18.90; N, 7.47. Найдено (%):C, 51.43; H, 5.41; Cl, 18.73; N, 7.33.

Гидрохлорид 3,4-этилендиоксибензиламина 8g.



Выход 95%. Т.пл. 149-150 °С (лит. 148-150 °С). Вычислено для C₉H₁₂ClNO₂ (%):C, 53.61; H, 6.00; Cl, 17.58; N, 6.95. Найдено (%):C, 53.48; H, 5.89; Cl, 17.32; N, 6.86.

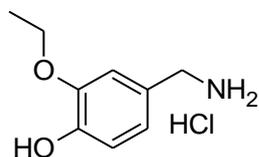
Гидрохлорид 4-метокси-3-этоксibenзиламина 8h.



Выход 97%. Т.пл. 230-232 °С. ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.19 (т., J=7 Hz, 3H, CH₃); 3.75 (с., 3H, OCH₃); 3.76 (м., 2H, CH₂); 3.88 (кв., J=7, 2H, CH₂); 6.79-6.84 (м.,

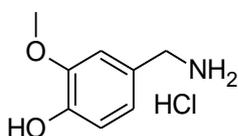
2H, H_{Ar}); 7.06 (д., J=1.5 Hz, 1H), 8.28 (с., 3H, NH₃). Вычислено для C₁₀H₁₆ClNO₂ (%): C, 55.17; H, 7.41; Cl, 16.29; N, 6.43. Найдено (%): C, 55.34; H, 7.52; Cl, 16.15; N, 6.37.

Гидрохлорид 4-гидрокси-3-этоксибензиламина 8i.



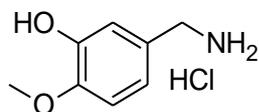
Выход 98,1%. Т.пл. 221-223 °С. Вычислено для C₉H₁₄ClNO₂ (%): C, 53.08; H, 6.93; Cl, 17.41; N, 6.88. Найдено (%): C, 53.39; H, 6.87; Cl, 17.29; N, 6.75.

Гидрохлорид 4-гидрокси-3-метоксибензиламина 8j.



Выход 76.2%. Т.пл. 221-222 °С. Вычислено для C₈H₁₂ClNO₂ (%): C, 50.67; H, 6.38; Cl, 18.69; N, 7.39. Найдено (%): C, 50.34; H, 6.28; Cl, 18.57; N, 7.30.

Гидрохлорид 3-гидрокси-4-метоксибензиламина 8к.



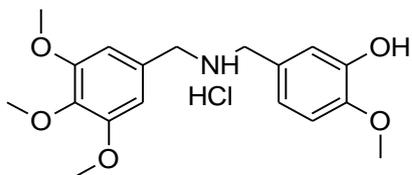
Выход 96%. Т.пл. 190-191 °С. Вычислено для C₈H₁₂ClNO₂ (%): C, 50.67; H, 6.38; Cl, 18.69; N, 7.39. Найдено (%): C, 50.86; H, 6.29; Cl, 18.56; N, 7.27.

Общая методика синтеза дибензиламинов 10. Раствор бензиламина **8** (4 ммоль) и соответствующего бензальдегида **6** (4 ммоль) в 50 мл толуола кипятили в атмосфере аргона в колбе с осушительной колонкой, заполненной сульфатом натрия, в течение 5 часов. Растворитель упаривали на роторном испарителе и оставляли на ночь в холодильнике. Выпавшие кристаллы (или желтое масло) промывали гексаном и без дальнейшей очистки далее гидрировали.

В автоклав с фторопластовым вкладышем загружали раствор основания Шиффа (2.6 ммоль) в DMFA (85 мл) и блок катализатора. Гидрирование вели при комнатной температуре, давлении водорода 10 атм, которое

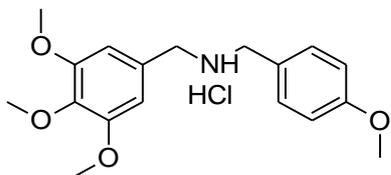
поддерживали в процессе реакции. Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии. После полного исчезновения исходного основания Шиффа из автоклава выливали реакционный раствор, блок катализатора промывали DMFA (3×30), объединенные растворы фильтровали от механических примесей, растворитель упаривали на роторном испарителе.

Гидрохлорид N-(3,4,5-триметоксибензил)-4-метокси-3-гидроксибензиламина 10ек.



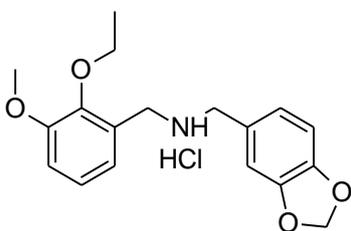
Выход 98%. Т.пл. 172-175 °С. EIMS m/z : 333 ($[M]^+$). Вычислено для $C_{18}H_{24}ClNO_5$ (%): С, 58.46; Н, 6.54; Cl, 9.59; N, 3.79. Найдено (%): С, 58.65; Н, 6.47; Cl, 9.80; N, 3.65.

Гидрохлорид N-(3,4,5-триметоксибензил)-4-метоксибензиламина 10ер.



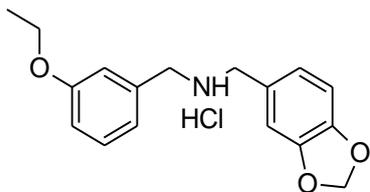
Выход 44%. Т.пл. 164-167 °С. EIMS m/z : 317 ($[M]^+$). Вычислено для $C_{18}H_{24}ClNO_4$ (%): С, 61.10; Н, 6.84; Cl, 10.02; N, 3.96. Найдено (%): С, 61.37; Н, 6.75; Cl, 10.20; N, 3.84.

Гидрохлорид N-(3-метокси-2-этоксибензил)-3,4-метилендиоксибензиламина 10fh.



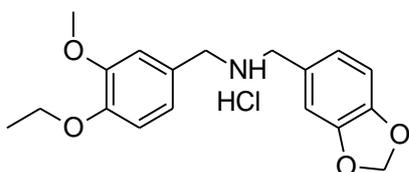
Выход 87%. Т.пл. 143-147°С. EIMS m/z : 315 ($[M]^+$). Вычислено для $C_{18}H_{22}ClNO_4$ (%):С, 61.45; Н, 6.30; Cl, 10.08; N, 3.98. Найдено (%):С, 61.67; Н, 6.24; Cl, 10.35; N, 3.86.

Гидрохлорид N-(3-этоксibenзил)-3,4-метилендиоксибензиламина 10fm.



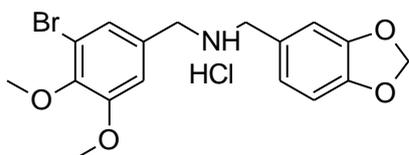
Выход 93%. Т.пл. 155-160°C. EIMS m/z : 285 ($[M]^+$). Вычислено для $C_{17}H_{20}ClNO_3$ (%):C, 63.45; H, 6.26; Cl, 11.02; N, 4.35. Найдено (%):C, 63.64; H, 6.16; Cl, 11.21; N, 4.25.

Гидрохлорид N-(3-метокси-4-этоксibenзил)-3,4-метилендиоксибензиламина 10fn.



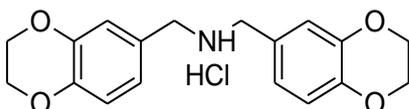
Выход 88%. Т.пл. 166-171°C. EIMS m/z : 315 ($[M]^+$). Вычислено для $C_{18}H_{22}ClNO_4$ (%):C, 61.45; H, 6.30; Cl, 10.08; N, 3.98. Найдено (%):C, 61.64; H, 6.17; Cl, 10.18; N, 3.84.

Гидрохлорид N-(3-бром-4,5-диметоксибензил)-3,4-метилендиоксибензиламина 10fo.



Выход 59%. Т.пл. 184-186 °C. EIMS m/z : 381 ($[M]^+$). Вычислено для $C_{17}H_{19}BrClNO_4$ (%):C, 49.00; H, 4.60; Br, 19.18; Cl, 8.51; N, 3.36. Найдено (%):C, 49.27; H, 4.65; Br, 19.04; Cl, 8.34; N, 3.26.

Гидрохлорид N-(3,4-этилендиокси)-3,4-этилендиоксибензиламина 10ll.



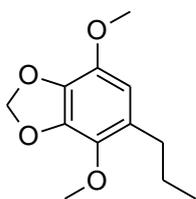
Выход 87%. Т.пл. 231-235 °C. EIMS m/z : 313 ($[M]^+$). Вычислено для $C_{18}H_{20}ClNO_4$ (%):C, 61.80; H, 5.76; Cl, 10.13; N, 4.00. Найдено (%):C, 62.03; H, 5.85; Cl, 10.27; N, 4.13.

○ 3.2. Экспериментальная часть к главе 2.2.

Общая методика получения пропилбензолов **11** и метилбензолов **12** на блочных Pd-катализаторах.

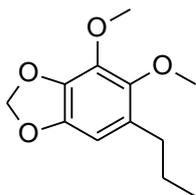
В автоклав с фторпластовым вкладышем загружали раствор аллилбензола **4** или бензальдегида **6** (22 ммоль) в метаноле (100 мл) и устанавливали блок предварительно восстановленного катализатора. Гидрирование проводили при комнатной температуре и давлении водорода 20 атм, которое поддерживали в процессе реакции. Время реакции составило 2–4 часа для аллилбензолов и 4–8 часов для бензальдегидов. После полного исчезновения исходного вещества из автоклава выливали реакционный раствор, блок катализатора промывали метанолом (3 × 30 мл) и объединенные растворы фильтровали от механических примесей. Растворитель упаривали, получали аналитически чистые алкилполиметоксибензолы **11** и **12**.

4,7-Диметокси-5-пропил-1,3-бензодиоксол **11a**.



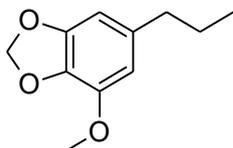
Выход 97%. Т.пл. 36–37 °С (перегонка). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ): 0.88 (т., $J = 7.3$, 3H, CH_3); 1.46–1.53 (м., 2H, CH_2); 2.44 (т., $J = 7.5$, 2H, CH_2); 3.76 (с., 3H, OMe); 3.79 (с., 3H, OMe); 5.96 (с., 2H, OCH_2O); 6.41 (с., 1H, H_{Ar}). HRMS (ESI/QTOF) m/z $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4 + \text{H}^+$: вычислено 225.2566, найдено 225.2563; m/z $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4 + \text{Na}^+$: вычислено 246.2386, найдено 246.2383. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (%): C, 64.29; H, 7.14. Найдено (%): C, 64.54; H, 7.21.

4,5-Диметокси-6-пропил-1,3-бензодиоксол **11b**.



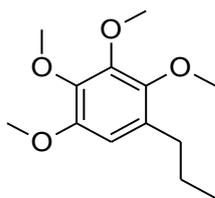
Выход 77%. Желтое масло. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.94 (т., $J = 7.3$, 3H, CH_3); 1.5 – 1.62 (м., 2H, CH_2); 2.55 (т., $J = 7.6$, 2H, CH_2); 3.75 (с., 3H, OMe); 4.05 (с., 3H, OMe); 5.89 (с., 2H, OCH_2O); 6.37 (с., 1H, H_{Ar}). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (%): C, 64.29; H, 7.14. Найдено (%): C, 64.53; H, 7.26.

4-Метокси-6-пропил-1,3-бензодиоксол 11с.



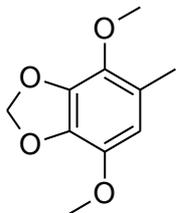
Выход 85%. Желтое масло. $^1\text{H NMR}$, (CDCl_3 , δ): 0.92 (т., $J = 7.3$, 3H, CH_3); 1.54 – 1.66 (м., 2H, CH_2); 2.5 (т., $J = 7.4$, 2H, CH_2); 3.9 (с., 3H, OMe); 5.92 (с., 2H, OCH_2O); 6.34 (с., 1H, H_{Ar}); 6.4 (с., 1H, H_{Ar}). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (%): C, 68.04; H, 7.22. Найдено (%): C, 68.28; H, 7.36.

1-Пропил-2,3,4,5-тетраметоксибензол 11 d.



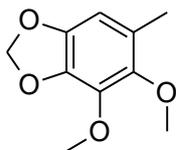
Выход 86%. Желтое масло. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.92 (т., $J = 7.3$, 3H, CH_3); 1.54–1.65 (м., 2H, CH_2); 2.51 (т., $J = 7.5$, 2H, CH_2); 3.79, 3.81 (с., 3H, OMe); 3.88, 3.92 (с., 3H, OMe); 6.45 (с., 1H, H_{Ar}). HRMS (ESI/QTOF) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4 + \text{H}^+$: вычислено 241.2994, найдено 241.2990; m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4 + \text{Na}^+$: вычислено 262.2814, найдено 262.2810. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (%): C, 65; H, 8.33. Найдено (%): C, 65.28; H, 8.23.

4,7-Диметокси-5-метил-1,3-бензодиоксол 12а.



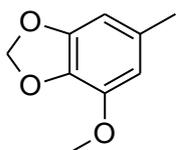
Выход 95%. Т.п. 39–41 °С (гексан) . Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (%): C, 61.23; H, 6.12. Найдено (%): C, 61.54; H, 6.17.

4,5-Диметокси-6-метил-1,3-бензодиоксол 12b.



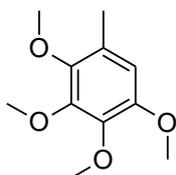
Выход 76%. Желтое масло. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.2 (с., 3H, Me); 3.77 (с., 3H, OMe); 4.05 (с., 3H, OMe); 5.89 (с., 2H, OCH_2O); 6.37 (с., 1H, H_{Ar}). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (%): C, 61.23; H, 6.12. Найдено (%): C, 61.2047 H, 6.24.

4-Метокси-6-метил-1,3-бензодиоксол 12c.



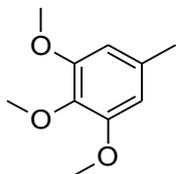
Выход 87%. Т.п. 55–56 °C (EtOH) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.2 (с., 3H, Me); 3.9 (с., 3H, OMe); 5.88 (с., 2H, OCH_2O); 6.35 (с., 1H, H_{Ar}); 6.40 (с., 1H, H_{Ar}). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ (%): C, 65.06; H, 6.02. Найдено (%): C, 65.27; H, 6.13.

I-Метил-2,3,4,5-тетраметоксибензол 12d.



Выход 93%. Желтое масло. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.23 (с., 3H, Me); 3.79, 3.82 (с., 3H, OMe); 3.87, 3.93 (с., 3H, OMe); 6.45 (с., 1H, H_{Ar}). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (%): C, 62.26; H, 7.55. Найдено (%): C, 62.62 H, 7.65.

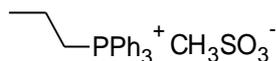
I-Метил-3,4,5-триметоксибензол 12e.



Выход 71%. Желтое масло. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.22 (с., 3H, Me); 3.78 (с., 3H, OMe); 3.82 (с., 3H, OMe); 3.87 (с., 3H, OMe); 6.4 (с., 1H, H_{Ar}), 6.44 (с., 1H, H_{Ar}). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (%): C, 65.93; H, 7.69. Найдено (%): C, 65.76; H, 7.88.

○ 3.3. Экспериментальная часть к главе 2.3.

Методика синтеза метансульфоната пропилтрифенилфосфония 17.



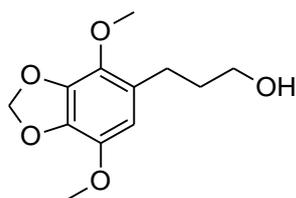
Пропилметансульфонат (1.45 моль) и трифенилфосфин (1.74 моль) растворяли в н-декане (3 мл) и кипятили 6 часов. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, а растворитель декантировали. Оставшуюся массу растворяли в этаноле (1 мл) и высаживали диэтиловым эфиром (5 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (3 мл) и высушивали. Получали белые кристаллы.

Выход 56%. Т. пл. 261-263 °С (лит.⁵³ 263–264 °С); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7.71–7.96 (15H, м., Ph), 3.57 (2H, м., CH₂), 2.30 (3H, с., SCH₃), 1.56 (2H, м., CH₂), 1.08 (3H, т., *J* = 7.5 Hz, CH₃).

Общая методика синтеза 3-арилпропан-1-олов 20.

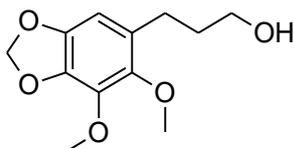
К охлажденному (0–5 °С) раствору I₂ (25 ммоль) в ТГФ (75 мл) прикапывали раствор NaBH₄ (95 ммоль) в ТГФ, дожидаясь обесцвечивания раствора. Полученный раствор перемешивали при охлаждении 10 минут, затем прибавляли раствор аллилбензола **4** (90 ммоль) в ТГФ (50 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре, затем охлаждали (0–5 °С) и добавляли последовательно воду (25 мл), раствор NaOH (3M, 25 мл) и раствор H₂O₂ (9 мл). Затем раствор перемешивали 1 час при комнатной температуре, органический слой отделяли, а в водный добавляли насыщенный раствор NaCl (5 мл), после чего промывали с EtOAc (100 мл). Все органические слои объединяли, высушивали и упаривали. Полученное масло перекристаллизовывали из гексана.

3-(4,7-Диметокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)пропан-1-ол 20а.



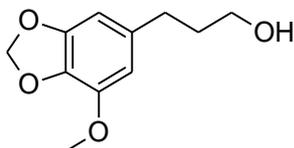
Выход 92%. Т. пл. 49–51 °С. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.31 (с., 1H, H_{Ar}), 5.95 (с., 2H, OCH_2O), 3.90 (с., 3H, OCH_3), 3.85 (с., 3H, OCH_3), 3.60 (т., $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 2.65 (т., $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2), 1.80 (р, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 139.1, 138.5, 136.3, 134.9, 127.1, 108.3, 101.4, 61.6, 60.1, 56.8, 33.7, 25.9. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (%): С, 60.0; Н, 6.71. Найдено (%): С, 60.31; Н, 6.79.

3-(6,7-Диметокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)пропан-1-ол 20b.



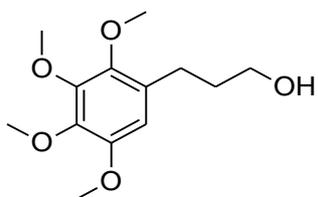
Выход 87%. Бесцветное масло. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.35 (с., 1H, H_{Ar}), 5.88 (с., 2H OCH_2O), 4.02 (с., 3H, OCH_3), 3.78 (с., 3H, OCH_3), 3.57 (т., $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 2.63 (т., $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2), 1.78 (р, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 144.8, 144.3, 137.4, 135.7, 127.4, 102.6, 101.1, 61.4, 59.9, 33.6, 25.6. ν_{max} (KBr): 1625, 2850, 2894, 2947, 2982, 3029 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (%): С, 60.0; Н, 6.71. Найдено, % С, 60.25; Н, 6.56.

3-(7-Метокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)пропан-1-ол 20c.



Выход 86%. Бесцветное масло. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.39 (д., $J = 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.36 (д., $J = 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.92 (с., 2H, OCH_2O), 3.88 (с., 3H, OCH_3), 3.66 (т., $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.62 (т., $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.84 (р, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 149.2, 143.9, 137.0, 133.7, 108.0, 102.9, 101.6, 62.5, 57.0, 34.8, 32.6. Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (%): С, 62.85; Н, 6.71. Найдено (%): С, 62.50; Н, 6.98.

3-(2,3,4,5-Тетраметоксифенил)пропан-1-ол 20d:

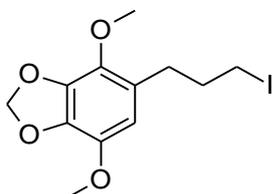


Выход 75%. Бесцветное масло. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.45 (с., 1H, H_{Ar}), 3.93 (с., 3H, OCH_3), 3.87 (с., 3H, OCH_3), 3.82 (с., 6H, OCH_3), 3.59 (т., $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 2.68 (т., $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2), 1.82 (р, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 149.5, 146.8, 145.2, 141.1, 129.5, 107.5, 61.5, 61.1, 61.1, 61.0, 56.1, 33.5, 25.8. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (%): C, 60.92; H, 7.87. Найдено (%): C, 60.76; H, 7.98.

Общая методика синтеза (3-йодпропил)бензолов 22.

CH_3I (50 ммоль) прикапывали к раствору 1-арилпропан-1-олов **20** (10 ммоль) и CDI (10 ммоль) в сухом ацетонитриле (20 мл) и перемешивали 30 минут при комнатной температуре, затем кипятили 2 часа. Далее раствор охлаждали и добавляли диэтиловый эфир (30 мл) и воду (30 мл). Органической слой отделили, промыли соляной кислотой (20%, 20 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 , раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30%, 30 мл) и водой, после чего сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный целевой продукт с чистотой около 90% использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. Очищенные продукты получали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат-петролейный эфир, 1:5).

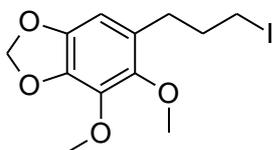
5-(3-Йодпропил)-4,7-диметокси-2H-1,3-бензодиоксол 22а.



Выход 75%. Белый порошок. Т. пл. 51–53 °С. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.34 (1H, с., H_{Ar}), 5.94 (2H, с., OCH_2O), 3.90 (3H, с., OCH_3), 3.86 (3H, с., OCH_3), 3.17 (2H, т., $J = 7.0$ Hz, CH_2), 2.64 (2H, т., $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.06 (2H, кв., $J = 7.0$ Hz, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 138.8, 138.6, 136.4, 135.2, 125.9, 108.6, 101.5,

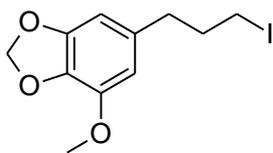
60.0, 57.0, 34.2, 31.0, 6.8. Вычислено для $C_{12}H_{15}IO_4$ (%): C, 41.16. H, 4.32; I, 36.24. Найдено (%): C, 41.37; H, 4.25; I, 36.01.

6-(3-Йодпропил)-4,5-диметокси-1,3-бензодиоксол 22b.



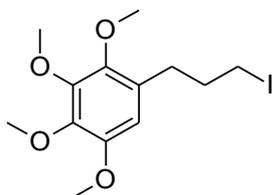
Выход 85%. Бесцветное масло. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.36 (1H, с., H_{Ar}), 5.89 (2H, с., OCH_2O), 4.02 (3H, с., OCH_3), 3.77 (3H, с., OCH_3), 3.18 (2H, т., $J = 7.0$ Hz, CH_2), 2.62 (2H, т., $J = 7.3$ Hz, CH_2), 2.06 (2H, кв., $J = 7.0$ Hz, CH_2). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 145.0, 138.1, 136.4, 126.8, 103.1, 101.6, 61.7, 60.3, 35.0, 31.2, 7.0. Вычислено (%): $C_{12}H_{15}IO_4$, C, 41.16; H, 4.32; I, 36.24. Найдено (%): C, 41.41; H, 4.21; I, 36.45.

6-(3-Йодпропил)-4-метокси-1,3-бензодиоксол 22c.



Выход 55%. Бесцветное масло. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.38 (1H, д., $J = 1.3$ Hz, H_{Ar}), 6.37 (1H, д., $J = 1.3$ Hz, H_{Ar}), 5.93 (2H, с., OCH_2O), 3.89 (3H, с., OCH_3), 3.16 (2H, т., $J = 6.8$ Hz, CH_2), 2.64 (2H, т., $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.07 (2H, кв., $J = 6.8$ Hz, CH_2). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 149.3, 144.0, 135.3, 134.0, 108.3, 103.0, 101.7, 57.0, 36.6, 35.4, 6.7. Найдено (%): C, 41.33; H, 4.22; I, 39.83. Вычислено для $C_{11}H_{13}IO_3$ (%): C, 41.13; H, 4.14; I, 39.78.

1-(3-Йодпропил)-2,3,4,5-тетраметоксибензол 22d.



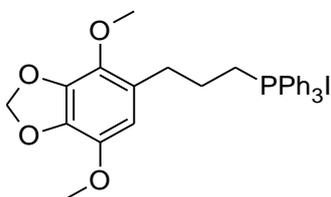
Выход 75%. Бесцветное масло. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.47 (1H, с., H_{Ar}), 3.92 (3H, с., OCH_3), 3.87 (3H, с., OCH_3), 3.83 (3H, с., OCH_3), 3.81 (3H, с., OCH_3), 3.21 (2H, т., $J = 7.0$ Hz, CH_2), 2.67 (2H, т., $J = 7.4$ Hz, CH_2), 2.10 (2H, кв., $J = 7.0$

Hz, CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.2, 147.1, 145.4, 141.4, 128.2, 107.8, 61.2, 61.1, 61.0, 56.3, 34.3, 31.0, 6.8. Найдено (%): C, 42.65; H, 5.24; I, 34.65. Вычислено для C₁₃H₁₉IO₄ (%): C, 42.88; H, 5.34; I, 34.56.

Общая методика синтеза трифенил(пропил)фосфониевых производных 23.

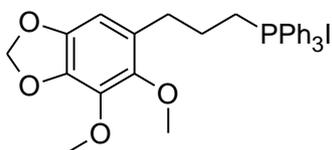
Раствор (3-иодопропил)бензола **22** (2.86 ммоль) и трифенилфосфина (2.85 ммоль) в сухом толуоле кипятили 7 часов, затем охлаждали в холодильнике 18 часов. Выпавший осадок собрали, получили целевой продукт.

[3-(4,7-Диметокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)пропил] (трифенил)фосфония йодид **23a**.



Выход 57%. Белый порошок. Т. пл. 208–210 °С. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04–7.60 (15H, м., PPh₃), 6.41 (1H, с., H_{Ar}), 5.95 (2H, с., OCH₂O), 3.75 (3H, с., OCH₃), 3.72 (3H, с., OCH₃), 3.64–3.52 (2H, м., CH₂), 2.69 (2H, т., *J* = 7.6 Hz, CH₂), 1.88–1.70 (2H, м., CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 138.5, 138.2, 135.3, 134.8, 133.5, 130.1, 125.3, 118.7, 118.1, 108.6, 101.3, 59.6, 56.6, 30.5, 23.0, 20.0. Вычислено для C₃₀H₃₀IO₄P (%): C, 58.83; H, 4.94; I, 20.72, P, 5.06. Найдено (%): C, 59.32; H, 4.67; I, 20.56.

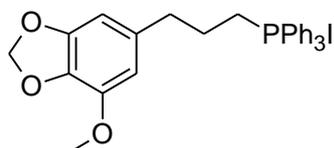
[3-(6,7-Диметокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)пропил](трифенил)фосфония йодид **23b**.



Выход 72%. Белый порошок Т. пл. 172–174 °С. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 – 7.65 (15H, м., PPh₃), 6.47 (1H, с., H_{Ar}), 5.94 (2H, с., OCH₂O), 3.90 (3H, с., OCH₃), 3.68 – 3.60 (2H, м., CH₂), 3.58 (3H, с., OCH₃), 2.68 (2H, т., *J* = 7.8 Hz, CH₂), 1.75 (quintet., *J* = 8.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 144.2,

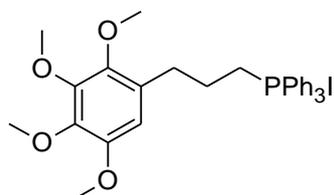
144.1, 136.6, 134.9, 133.6, 130.3, 125.9, 118.86, 118.2, 102.7, 101.2, 60.9, 59.7, 30.2, 23.3, 20.2. Вычислено для $C_{30}H_{30}IO_4P$ (%): C, 58.83; H, 4.94; I, 20.72, P, 5.06. Найдено (%): C, 58.95; H, 4.96; I, 20.64.

[3-(7-Метокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)пропил](триметил)фосфония йодид 23c.



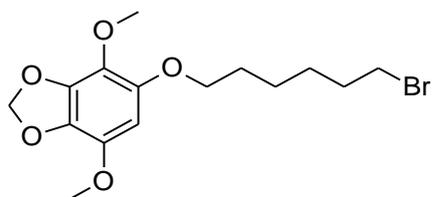
Выход 75%. Белый порошок. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.04–7.56 (15H, м., PPh_3), 6.46 (1H, с., H_{Ar}), 6.45 (1H, с., H_{Ar}), 5.94 (2H, с., OCH_2O), 3.79 (3H, с., OCH_3), 3.68–3.51 (2H, м., CH_2), 2.70 (т., $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.82 (кв., $J = 7.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$) δ 148.4, 143.1, 133.8, 133.7, 130.3, 118.9, 118.2, 108.04, 102.4, 101.01, 56.4, 35.6, 35.6, 24.1, 19.9. Вычислено для $C_{29}H_{28}IO_3P$ (%): C, 59.81; H, 4.85; I, 21.79, P, 5.32. Найдено (%): C, 59.66; H, 4.83; I, 21.95.

[3-(2,3,4,5-Тетраметоксифенил)пропил](трифенил)фосфония йодид 23d.



Выход 92%. Белый порошок. Т. пл. 138–141 °С. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.40–7.52 (15H, м., PPh_3), 6.53 (1H, с., H_{Ar}), 3.77 (3H, с., OCH_3), 3.71 (3H, с., OCH_3), 3.70 (3H, с., OCH_3), 3.66–3.61 (2H, м., CH_2), 3.59 (3H, с., OCH_3), 2.70 (2H, т., $J = 7.7$ Hz, CH_2), 1.79 (кв., $J = 7.9, 7.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$) δ 149.0, 145.7, 141.1, 135.0, 133.7, 130.3, 127.8, 118.9, 118.2, 108.2, 60.9, 60.8, 60.6, 56.1, 30.5, 23.2, 20.2. Вычислено для $C_{31}H_{34}IO_4P$ (%): C, 59.24; H, 5.45; I, 20.19, P, 4.93. Найдено (%): C, 59.36.; H, 5.29; I, 20.34.

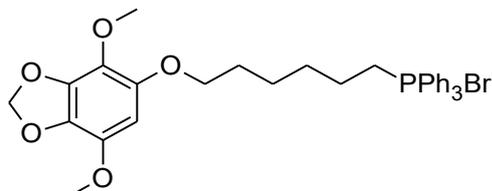
5-[(6-Бромгексил)окси]-4,7-диметокси-2H-1,3-бензодиоксол 25.



Фенол **24** (5.1 ммоль) добавляли к раствору Na (5.46 ммоль) в абс. этаноле (10 мл), кипятили 1.5 часа, затем добавляли дибромгексан (15.3 ммоль) и кипятили реакционную массу 6 часов. Затем раствор упаривали, разбавляли хлористым метиленом (30 мл), промывали водой (3x20 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Целевой бромид **25** очищали колоночной хроматографией (SiO₂, бензол-этилацетат, 1:40-1:15, R_f = 0.5).

Выход, 51%. Т. пл. 61–62 °С (петр. эфир). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.11 (1H, с., H_{Ar}), 5.91 (2H, с., OCH₂O), 3.93 (2H, т., J = 6.5 Hz, OCH₂), 3.89 (3H, с., OCH₃), 3.86 (3H, с., OCH₃), 3.43 (2H, т., J = 6.8 Hz, BrCH₂), 1.90 (2H, кв., J = 6.9 Hz, CH₂), 1.80 (2H, кв., J = 6.7 Hz, CH₂), 1.51 (4H, м., 2 CH₂). Вычислено для C₁₅H₂₁BrO₅ (%): C, 49.87; H, 5.86; Br 22.12. Найдено (%): C, 50.05; H, 5.99; Br 21.81.

{6-[(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)окси]гексил}(трифенил)фосфония бромид 26.



Раствор бромида **25** (0.94 ммоль), PPh₃ (0.94 ммоль) и KI (0.3 ммоль) в абс. толуоле кипятили 48 часов, затем остужали до комнатной температуры. Толуол декантировали и получали целевой бромид трифенилфосфина **26** с чистотой в 90% и выходом в 85%. Продукт перекристаллизовывали из ацетона и получали белые кристаллы.

Выход 34%. Белый порошок. Т. пл. 122–123 °С (ацетон). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (3H, м., H_{Ph}), 7.84–7.75 (12H, м., H_{Ph}), 6.24 (1H, с., H_{Ar}), 5.92 (2H, с., OCH₂O), 3.88 (2H, т., J = 6.4 Hz, OCH₂), 3.77 (3H, с., OCH₃), 3.70 (3H, с.,

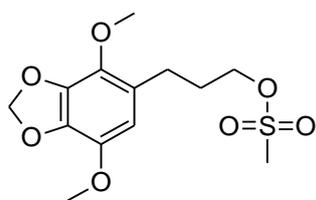
OCH₃), 3.59 (2H, м., PCH₂), 1.68-1.40 (8H, м., 4 CH₂). Найдено (%): С, 63.66; Н, 5.80; Вг 13.16. Вычислено для C₃₃H₃₆BrO₅P (%): С, 63.57; Н, 5.82; Вг 12.82.

○ **3.4. Экспериментальная часть к главе 2.4.**

Общая методика синтеза 3-арилпропилмезилатов 27.

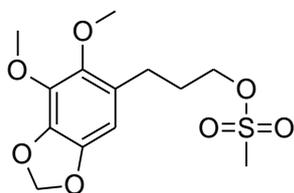
К охлажденному до 0 °С раствору пропанола **20** (20.83 ммоль) и триэтиламина (26.74 ммоль) в хлористом метиле (50 мл) по каплям добавляют мезилхлорид (25.55 ммоль). Затем раствор перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную массу промывают водой (50 мл) и водным раствором HCl (10%, 50 мл), затем высушивают сульфатом магния, отфильтровывают и упаривают.

3-(4,7-Диметоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пропан-1-ола метансульфонат 27а.



Выход 89%. Т.пл. 40–42 °С. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.00 (q., *J* = 6.8, 2H, CH₂); 2.66 (t., *J* = 7.4 Hz, 2H, Ar-CH₂); 3.01 (с., 3H, Ms); 3.85 (с., 3H, OCH₃); 3.90 (с., 3H, OCH₃); 4.22 (t., *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂OMs); 5.95 (с., 2H, OCH₂O); 6.31 (с., 1H, H-6). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 26.3, 30.0, 37.3, 56.9, 60.0, 69.5, 101.5, 108.5, 125.7, 135.3, 136.4, 138.5, 138.9. Вычислено для C₁₃H₁₈O₇S (%): С, 49.05; Н, 5.70. Найдено (%): С, 49.32; Н, 5.67.

3-(4,5-Метилендиокси-2,3-диметоксифенил)пропан-1-ол 27б.



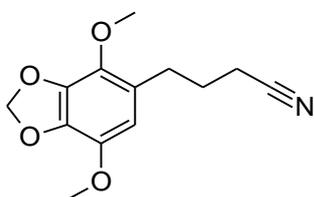
Выход 94%. Желтое масло. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.00 (кв., *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂); 2.65 (т., *J* = 8.3 Hz, 2H, ArCH₂); 3.01 (с., 3H, Ms); 3.77 (с., 3H, OMe); 4.02 (с., 3H, OMe); 4.23 (т., *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂OMs); 5.89 (с., 2H, OCH₂O); 6.34 (с., 1H,

H_{Ar}). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 26.1, 30.2, 37.4, 60.0, 61.3, 69.6, 101.2, 102.6, 126.3, 136.1, 137.8, 144.5, 144.7. Вычислено для $C_{13}H_{18}O_7S$ (%): С, 49.05; Н, 5.70. Найдено (%): С, 49.34; Н, 5.45.

Общая методика синтеза 4-арилбутановых кислот 29.

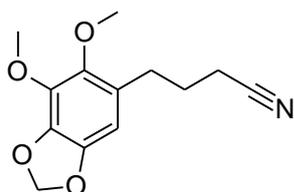
NaOH (42.30 ммоль) растворяют в метаноле (40 мл), затем при перемешивании добавляют ацетонциангидрин (46.73 ммоль), через 10 мин добавляют мезилат **27** (15.72 ммоль), смесь выдерживают при 100 °С 12 часов в герметичном автоклаве. Получают нитрил **28**, который используют далее без выделения. К реакционной смеси добавляют раствор NaOH (78.6 ммоль) в воде (40 мл) и выдерживают 48 ч при 100 °С. Реакционную смесь выпаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в воде и промывают этилацетатом. Водный слой собирают и при охлаждении подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислого pH в растворе. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из метанола.

4-(4,7-Диметоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)бутаннитрил 28a.



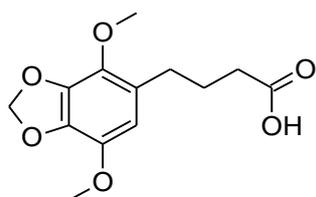
Аналитически чистый образец выделяют колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc–петр. эфир) и перекристаллизовывают из MeOH. Белый порошок. Т.пл. 45–47 °С (MeOH). (лит.⁴³ 46 °С (MeOH)). 1H NMR ($CDCl_3$) 1.91 (кв., $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2); 2.32 (т., $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CN); 2.69 (т., $J = 7.3$ Hz, 2H, Ar- CH_2); 3.85 (с., 3H, OCH_3); 3.90 (с., 3H, OCH_3); 5.95 (с., 2H, OCH_2O); 6.41 (с., 1H, H-6). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 16.5, 26.3, 29.3, 57.0, 60.0, 101.6, 108.6, 119.8, 125.2, 135.5, 136.4, 138.5, 138.9. Вычислено для $C_{13}H_{15}NO_4$ (%): С, 62.64; Н, 6.07; N, 5.62. Найдено (%): С, 62.45; Н, 6.15; N, 5.74.

4-(4,5-Метилендиокси-2,3-диметоксифенил)бутаннитрил 28b.



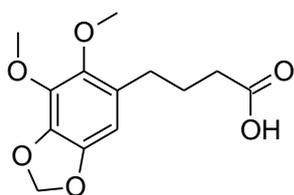
Аналитически чистый образец выделяют колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc–петр. эфир). Желтое масло. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.91 (кв., $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2); 2.33 (т., $J = 7.0$ Hz, 2H, ArCH_2); 2.66 (т., $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CN); 3.78 (с., 3H, OMe); 4.02 (с., 3H, OMe); 5.90 (с., 2H, OCH_2O); 6.33 (с., 1H, H_{Ar}). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16.5, 26.5, 29.0, 59.9, 61.2, 101.2, 102.6, 119.7, 125.7, 136.3, 137.8, 144.6, 144.7. ν_{max} (тонкий слой): 1625, 2246, 2899, 2940 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (%): C, 62.64; H, 6.07; N, 5.62. Найдено (%): C, 62.45; H, 6.20; N, 5.45.

4-(4,7-Диметоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)бутановая кислота 29а.



Выход 86%. Т.пл. 97–98 °C (MeOH) (лит.⁴³ 103 °C (циклогексан)). ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.89 (кв., $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2); 2.37 (т., $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2COOH); 2.59 (т., $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar-CH_2); 3.85 (с., 3H, OCH_3); 3.88 (с., 3H, OCH_3); 5.94 (с., 2H, OCH_2O); 6.29 (с., 1H, H-6). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 25.7, 29.4, 33.4, 57.0, 60.0, 101.5, 108.4, 126.8, 135.1, 136.4, 138.6, 138.9, 179.4. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (%): C, 58.20; H, 6.01. Найдено (%): C, 58.36; H, 6.17.

4-(4,5-Метилендиокси-2,3-диметоксифенил)бутановая кислота 29б.



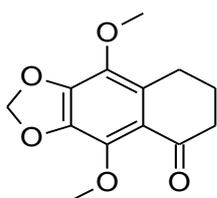
Выход 77%. Т.пл. 75–77 °C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.89 (кв., $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2); 2.39 (т., $J = 7.4$ Hz, 2H, ArCH_2); 2.59 (т., $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2COOH); 3.77 (с., 3H, OMe); 4.02 (с., 3H, OMe); 5.89 (с., 2H, OCH_2O); 6.35 (с., 1H, H_{Ar}). ^{13}C NMR

(CDCl₃, δ): 25.8, 29.1, 33.5, 60.0, 61.3, 101.2, 102.7, 127.3, 136.0, 137.7, 144.7, 144.7, 179.6. ν_{\max} (KBr): 1615, 1703, 2886, 2936, 2959 cm⁻¹. Вычислено для C₁₃H₁₆O₆ (%): C, 58.20; H, 6.01. Найдено (%): C, 58.36 H, 6.19.

Общая методика синтеза 1-тетралонов 30.

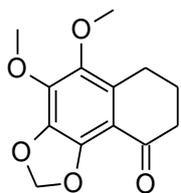
В смеси хлористого метилена (25 мл) и диэтилового эфира (25 мл) растворяют кислоту **29** (18.66 ммоль). Отдельно растворяют P₂O₅ (30.00 г) в концентрированной серной кислоте (98%, 50 мл) при охлаждении на ледяной бане и перемешивании, затем прикапывают полученную смесь при перемешивании в охлаждённого до -40 °С диэтиловый эфир (50 мл). Полученную смесь серной кислоты и P₂O₅ в Et₂O при перемешивании прикапывают к охлаждённому до -55 °С раствору кислоты **29**. После окончания прикапывания реакционную смесь перемешивают 0.5 ч при комнатной температуре, а затем выливают на лёд. Органический слой декантируют, водный однократно промывают Et₂O, органические слои объединяют, промывают раствором 1М NaOH, высушивают сульфатом магния и упаривают, при необходимости перекристаллизовывают из метанола.

4,9-Диметокси-7,8-дигидронафто[2,3-d][1,3]диоксол-5(6H)-он 30a.



Выход 75%. Т.пл. 75–76 °С (MeOH) (лит.⁴³ 77 °С (петр.эфир)). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.00 (кв., $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂); 2.55 (т., $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂COAr); 2.82 (т., $J = 6.0$ Hz, 2H, Ar-CH₂); 3.92 (с., 3H, OCH₃); 3.94 (с., 3H, OCH₃); 6.01 (с., 2H, OCH₂O). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 22.5, 23.7, 40.5, 59.9, 60.9, 101.9, 120.9, 133.6, 135.7, 138.5, 140.0, 142.4, 196.5. ν_{\max} (KBr) 1605, 1672, 2845, 2933, 3472 cm⁻¹. Вычислено для C₁₃H₁₄O₅ (%): C, 62.39; H, 5.64. Найдено (%): C, 62.51; H, 5.38.

7,8-Метилендиокси-5,6-диметокси-1-тетралон 30b.



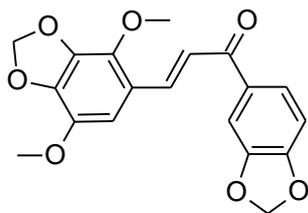
Выход 83%. Т.пл. 85–87 °С. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.05 (кв., $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2); 2.59 (т., $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2COAr); 2.87 (т., $J = 6.1$ Hz, 2H, ArCH_2); 3.77 (с., 3H, OMe); 4.14 (с., 3H, OMe); 6.08 (с., 2H, OCH_2O). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , δ): 22.7, 23.2, 39.5, 59.8, 60.7, 102.2, 111.1, 129.9, 135.7, 141.9, 142.2, 145.8, 196.1. ν_{max} (KBr) 1613 (CO), 1675 (CO), 2859, 2916, 2946, 3445 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (%): С, 62.39; Н, 5.64. Найдено (%): С, 62.71; Н, 5.80.

○ 3.5. Экспериментальная часть к главе 2.5.

Общая методика синтеза халконов 41fa,ga,pc,gc.

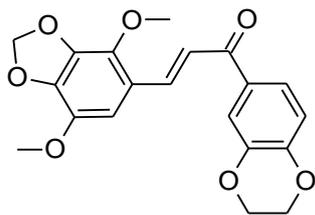
К раствору соответствующего альдегида **4** (20.0 ммоль) и ацетофенона **40** (20.0 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляют порциями при перемешивании NaOH (60.0 ммоль). Реакционную массу перемешивают в течение 6 ч при 25 °С, оставляют на ночь, осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат на воздухе. Получают аналитически чистые халконы.

(Е)-1-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4,7-диметоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)проп-2-ен-1-он 41fa.



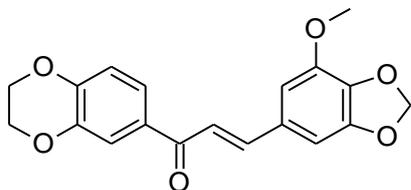
Выход 70%. Т.пл. 149 °С. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.90 (с., 3H, OCH_3); 3.92 (с., 3H, OCH_3); 6.10 (с., 2H, OCH_2O); 6.17 (с., 2H, OCH_2O); 7.09 (д., $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7'); 7.32 (с., 1H, H-6''); 7.64 (д., $J = 1.7$ Hz, 1H, H-4'); 7.78 (д., $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3); 7.83 (дд., $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H, H-6'); 7.90 (д., $J = 15.7$ Hz, 1H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 56.7, 60.3, 101.9, 102.3, 106.6, 107.8, 108.0, 120.3, 120.5, 124.8, 132.4, 137.4, 137.8, 138.5, 139.2, 139.4, 147.9, 151.4, 186.8. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_7$ (%): С, 64.04; Н, 4.53. Найдено (%): С, 64.26; Н, 4.35.

(E)-1-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-3-(4,7-диметоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)проп-2-ен-1-он 41га.



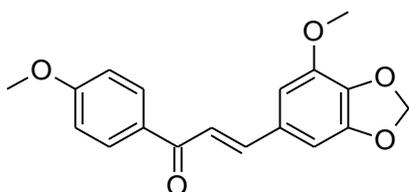
Выход 74%. Т.пл. 131 °С. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.90 (с., 3H, OCH₃); 3.92 (с., 3H, OCH₃); 4.33 (м., $J = 11.7$ Hz, 4H, OCH₂CH₂O); 7.02 (д., $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8'); 7.32 (с., 1H, H-6''); 7.67 (д., $J = 2.1$ Hz, 1H, H-5'); 7.70 (дд., $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H, H-7'); 7.78 (д., $J = 15.6$ Hz, 1H, H-3); 7.89 (д., $J = 15.6$ Hz, 1H, H-2). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 56.8, 60.4, 63.9, 64.6, 102.3, 106.6, 117.1, 117.4, 120.3, 120.5, 122.5, 131.4, 137.3, 137.8, 138.5, 139.2, 139.5, 143.3, 147.8, 187.1. Вычислено для C₂₀H₁₈O₇ (%): C, 64.86; H, 4.90. Найдено (%): C, 64.97; H, 4.99.

(E)-1-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-3-(7-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)проп-2-ен-1-он 41гс.



Выход 61%. Т.пл. 127 °С. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.90 (с., 3H, OCH₃); 4.33 (м., $J = 11.3$ Hz, 4H, OCH₂CH₂O); 6.09 (с., 2H, OCH₂O); 7.01 (д., $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8'); 7.20 (с., 1H, H-4''); 7.31 (с., 1H, H-6''); 7.63 (д., $J = 15.4$ Hz, 1H, H-3); 7.71 – 7.74 (м., 2H, H-5', 7'); 7.81 (д., $J = 15.4$ Hz, 1H, H-2). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 56.4, 63.9, 64.6, 101.8, 101.9, 110.4, 117.1, 117.5, 120.2, 122.5, 129.6, 131.3, 137.0, 143.3, 143.6, 147.8, 148.9, 187.0. Вычислено для C₁₉H₁₆O₆ (%): C, 67.06; H, 4.74. Найдено (%): C, 67.26; H, 4.67.

(E)-3-(7-Метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-метоксифенил)проп-2-ен-он 41рс.

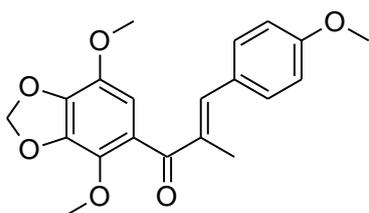


Выход 67%. Т.пл. 105–107 °С. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.87 (с., 3H, OCH₃); 3.90 (с., 3H, OCH₃); 6.09 (с., 2H, OCH₂O); 7.08 (д., $J = 9.0$ Hz, 2H, H-3', 5'); 7.20 (с., 1H, H-4''); 7.3 (с., 1H, H-6''); 7.64 (д., $J = 15.4$ Hz, 1H, H-3); 7.83 (д., $J = 15.4$ Hz, 1H, H-2); 8.17 (д., $J = 8.6$ Hz, 2H, H-2', 6'). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 55.5, 56.4, 101.7, 101.8, 110.4, 113.9, 120.4, 129.6, 130.6, 130.8, 137.0, 143.2, 143.3, 148.9, 163.1, 187.2. Вычислено для C₁₈H₁₆O₅ (%): С, 69.22; Н, 5.16. Найдено (%): С, 69.48 Н, 5.23.

Общая методика синтеза метилпроп-2-ен-1-онов 41 ар,ср.

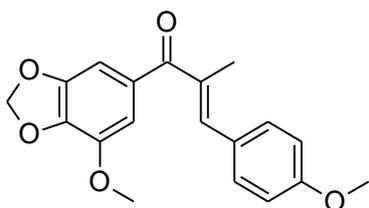
Раствор 1-(4,7-диметоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)пропан-1-она **40** (2.1 ммоль), *p*-метоксибензальдегида (2.164 ммоль), пиперидина (0.51 мл) и уксусной кислоты (0.25 мл) в этаноле (3 мл) кипятят с обратным холодильником, пропуская этанольный дистиллят через сита 3А в аппарате Сокслета. Через 18 ч растворитель упаривают, а остаток очищают флеш-хроматографией (силикагель, элюент EtOAc–гексан = 1:4).

(*E*)-1-(4,7-Диметоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-метоксифенил)-2-метилпроп-2-ен-1-он 41ар.



Выход 2.6%. Т.пл. 78–80 °С. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.12 (с., 3H, CH₃); 3.73 (с., 3H, OCH₃); 3.79 (д., 6H, 2 OCH₃); 6.10 (с., 2H, OCH₂O); 6.55 (с., 1H, H-6'); 7.00 (д., $J = 8.9$ Hz, 2H, H-3'', 5''); 7.11 (с., 1H, H-3); 7.48 (д., $J = 8.9$ Hz, 2H, H-2'', 6''). Вычислено для C₂₀H₂₀O₆ (%): С, 67.41; Н, 5.66. Найдено (%): С, 67.36; Н, 5.74.

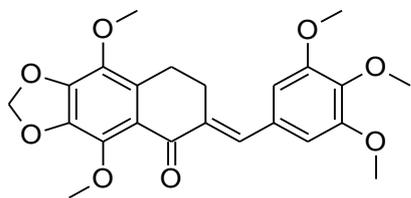
(*E*)-1-(7-Метоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-3-(4-метоксифенил)-2-метилпроп-2-ен-1-он 41ср.



Выход 22%. Т.пл. 108 °С. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.15 (с., 3Н, CH₃); 3.80 (с., 3Н, OCH₃); 3.86 (с., 3Н, OCH₃); 6.12 (с., 2Н, OCH₂O); 6.92 (д., $J = 1.4$ Hz, 1Н, Н-4'); 7.01 (м., 3Н, Н-6', 3'', 5''); 7.09 (с., 1Н, Н-3); 7.49 (д., $J = 8.8$ Hz, 2Н, Н-2'', 6''). Вычислено для C₁₉H₁₈O₅ (%): С, 69.93; Н, 5.56. Найдено (%): С, 70.12; Н, 5.66.

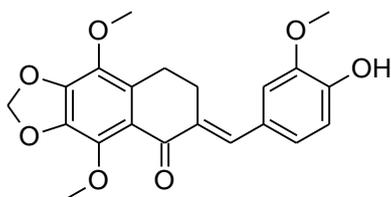
Общая методика синтеза бензилидентетралонов 42. MeOH (6 мл) насыщают сухим газообразным HCl, после чего приливают к раствору тетралон **30** (2 ммоль) и соответствующий бензальдегид (2 ммоль) в MeOH (1 мл) при активном перемешивании. Реакционную массу продолжают перемешивать 5 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

(E)-4,9-Диметокси-6-(3,4,5-триметоксибензилиден)-7,8-дигидронафто[2,3-d][1,3]диоксол-5(6H)-он 42e.



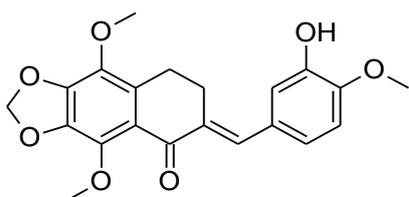
Выход 82%. Т.пл. 113–114 °С. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.74 (т., $J = 6.1$ Hz, 2Н, CH₂); 2.98 (т., $J = 6.1$ Hz, 2Н, CH₂); 3.70 (с., 3Н, OCH₃); 3.81 (с., 6Н, 2 OCH₃); 3.83 (с., 3Н, OCH₃); 3.85 (с., 3Н, OCH₃); 6.11 (с., 2Н, OCH₂O); 6.80 (с., 2Н, Н-2', 6'); 7.59 (с., 1Н, CH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 21.1, 26.1, 56.0, 60.1, 60.6, 102.3, 107.5, 121.5, 131.0, 131.8, 134.8, 135.0, 135.8, 138.1, 138.9, 139.5, 142.5, 153.0, 184.1. Вычислено для C₂₃H₂₄O₈ (%): С, 64.48; Н, 5.65. Найдено (%): С, 64.61; Н, 5.52.

(E)-6-(4-Гидрокси-3-метоксибензилиден)-4,9-диметокси-7,8-дигидронафто[2,3-d][1,3]диоксол-5(6H)-он 42j.



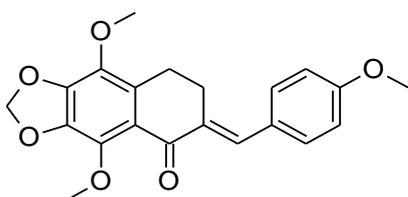
Выход 83%. Т.пл. 155–156 °С. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.80 (т., $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2); 2.97 (т., $J = 5.9$ Hz, 2H, CH_2); 3.92 (с., 6H, 2 OCH_3); 4.01 (с., 3H, OCH_3); 5.81 (с., 1H, OH); 6.01 (с., 2H, OCH_2O); 6.95 (д., $J = 8.0$ Hz, 2H, H-5', 2'); 7.02 (д., $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'); 7.75 (с., 1H, CH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 21.8, 26.8, 56.0, 60.1, 61.0, 102.0, 112.7, 114.2, 122.0, 123.5, 128.3, 132.0, 134.1, 135.0, 135.8, 138.7, 140.0, 142.2, 146.0, 146.1, 185.5. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (%): C, 65.62; H, 5.24. Найдено (%): C, 65.76; H, 5.41.

(E)-6-(3-Гидрокси-4-метоксибензилиден)-4,9-диметокси-7,8-дигидронафто[2,3-d][1,3]диоксол-5(6H)-он 42к.



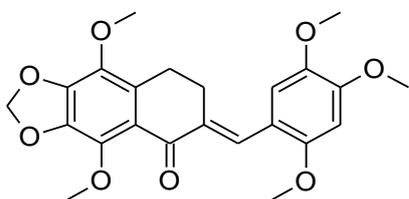
Выход 82%. Т.пл. 174–176 °С. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.79 (т., $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2); 2.96 (т., $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2); 3.91 (с., 3H, OCH_3); 3.92 (с., 3H, OCH_3); 4.00 (с., 3H, OCH_3); 5.70 (с., 1H, OH); 6.01 (с., 2H, OCH_2O); 6.88 (д., $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'); 6.98 (дд., $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H, H-6'); 7.07 (д., $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'); 7.72 (с., 1H, CH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 21.8, 26.5, 56.0, 60.1, 61.0, 102.0, 110.2, 115.8, 122.0, 123.0, 129.5, 132.0, 134.8, 135.2, 135.5, 138.5, 140.0, 142.1, 145.2, 147.0, 185.9. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (%): C, 65.62; H, 5.24. Найдено (%): C, 65.43; H, 5.39.

(E)-4,9-Диметокси-6-(4-метоксибензилиден)-7,8-дигидронафто[2,3-d][1,3]диоксол-5(6H)-он 42р.



Выход 80%. Т.пл. 108–110 °С. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.80 (т., $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2); 2.96 (т., $J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2); 3.84 (с., 3H, OCH_3); 3.91 (с., 3H, OCH_3); 4.01 (с., 3H, OCH_3); 6.01 (с., 2H, OCH_2O); 6.93 (д., $J = 8.4$ Hz, 2H, H-3', 5'); 7.42 (д., $J = 8.4$ Hz, 2H, H-2', 6'); 7.80 (с., 1H, CH). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.8, 26.8, 55.2, 60.1, 61.0, 102.0, 114.0, 122.1, 128.8, 131.5, 132.0, 134.1, 135.2, 135.5, 138.7, 140.2, 142.2, 160.0, 185.9. Вычислено $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (%): C, 68.47; H, 5.47. Найдено (%): C, 68.64; H, 5.37.

(E)-4,9-Диметокси-6-(2,4,5-триметоксибензилиден)-7,8-дигидронафто[2,3-d][1,3]диоксол-5(6H)-он 42q.

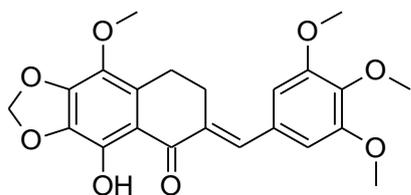


Выход 81%. Т.пл. 133–135 °С. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.80 (т., $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2); 2.89 (т., $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2); 3.84 (д., 6H, 2 OCH_3); 3.91 (с., 3H, OCH_3); 3.93 (с., 3H, OCH_3); 4.00 (с., 3H, OCH_3); 6.02 (с., 2H, OCH_2O); 6.53 (с., 1H, H-3'); 6.89 (с., 1H, H-6'); 7.99 (с., 1H, CH). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22.0, 27.0, 56.0, 56.5, 56.9, 60.0, 61.0, 97.0, 102.0, 114.0, 116.8, 122.2, 131.0, 132.0, 134.5, 135.2, 138.9, 140.2, 142.2, 142.5, 150.5, 153.8, 185.5. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_8$ (%): C, 64.48; H, 5.65. Найдено (%): C, 65.65; H, 5.43.

Общая методика синтеза гидроксированных бензилидентетралонов 43.

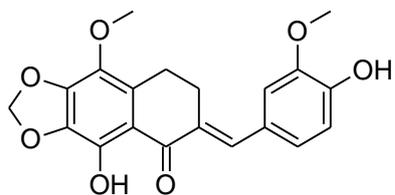
К смеси уксусной кислоты (5 мл) и водного HBr (40%, 2.72 ммоль) при 65 °С и перемешивании добавляют бензилидентетралон **42** (1.35 ммоль). Полученную реакционную массу продолжают перемешивать при 65 °С еще 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают.

(E)-4-Гидрокси-9-метокси-6-(3,4,5-триметоксибензилиден)-7,8-дигидронафто[2,3-d][1,3]диоксол-5(6H)-он 43e.



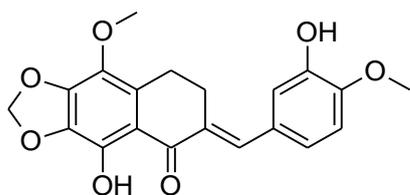
Выход 76%. Т.пл. 165–167 °С. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.82 (т., $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2); 2.98 (т., $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2); 3.79 (с., 3H, OCH_3); 3.81 (с., 3H, OCH_3); 3.83 (с., 3H, OCH_3); 6.01 (с., 2H, OCH_2O); 6.59 (с., 2H, H-2', 6'); 7.67 (с., 1H, CH); 12.66 (с., 1H, OH). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 20.9, 25.8, 55.2, 59.4, 59.9, 101.7, 106.4, 112.4, 129.9, 130.0, 132.1, 132.5, 133.5, 136.3, 137.9, 142.9, 144.5, 152.1, 191.1. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8$ (%): C, 63.76; H, 5.35. Найдено (%): C, 63.59 H, 5.44.

(E)-4-Гидрокси-6-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-9-метокси-7,8-дигидронафто[2,3-d][1,3]диоксол-5(6H)-он 43j.



Выход 85%. Т.пл. 125–127 °С. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.88 (т., $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2); 3.04 (т., $J = 6.1$, 2H, CH_2); 3.86 (с., 3H, OCH_3); 3.92 (с., 3H, OCH_3); 5.91 (с., 1H, OH); 6.07 (с., 2H, OCH_2O); 6.95 (д., $J = 8.2$ Hz, 2H, H-5', 2H); 7.03 (д., $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6'); 7.76 (с., 1H, CH); 12.82 (с., 1H, OH). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.8, 26.7, 56.0, 60.4, 102.6, 112.7, 113.4, 114.5, 124.0, 127.9, 130.9, 133.0, 133.4, 137.5, 143.8, 145.4, 146.4, 146.7, 192.1. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_7$ (%): C, 64.86; H, 4.90. Найдено (%): C, 64.98; H, 4.78.

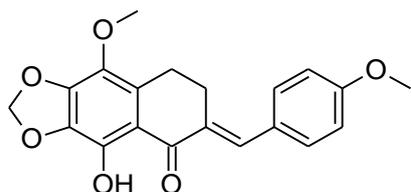
(E)-4-Гидрокси-6-(3-гидрокси-4-метоксибензилиден)-9-метокси-7,8-дигидронафто[2,3-d][1,3]диоксол-5(6H)-он 43k.



Выход 79 %. Т.пл. 194–196 °С. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.87 (т., $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2); 3.04 (т., $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2); 3.86 (с., 3H, OCH_3); 3.94 (с., 3H, OCH_3); 5.67 (с.,

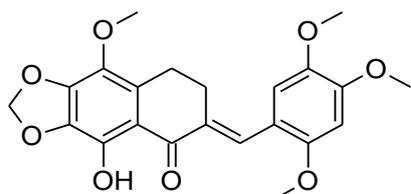
1H, OH); 6.08 (с., 2H, OCH₂O); 6.90 (д., $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'); 6.98 (дд., $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H, H-6'); 7.06 (д., $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2'); 7.72 (с., 1H, CH); 12.80 (с., 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 22.0, 26.9, 56.0, 60.5, 102.8, 110.5, 113.5, 116.0, 123.1, 129.0, 131.0, 133.0, 133.5, 137.1, 144.0, 145.5, 147.2, 192.5, 145.2, 147.0, 185.9. Вычислено для C₂₀H₁₈O₇ (%): C, 64.86; H, 4.90. Найдено (%): C, 64.67; H, 4.85.

(E)-4-Гидрокси-9-метокси-6-(4-метоксибензилиден)-7,8-дигидронафто[2,3-d][1,3]диоксол-5(6H)-он 43p.



Выход 88%. Т.пл. 229–230 °С. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.88 (т., $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂); 3.04 (т., $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂); 3.86 (д., 6H, 2 OCH₃); 6.07 (с., 2H, OCH₂O); 6.95 (д., $J = 8.8$ Hz, 2H, H-3', 5'); 7.41 (д., $J = 8.5$ Hz, 2H, H-2', 6'); 7.80 (с., 1H, CH); 12.80 (с., 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.9, 26.8, 55.2, 60.1, 102.5, 113.2, 114.0, 128.0, 131.0, 132.0, 133.0, 133.5, 137.0, 144.0, 145.3, 160.0, 192.2. Вычислено для C₂₀H₁₈O₆ (%): C, 67.79; H, 5.12. Найдено (%): C, 67.65; H, 5.17.

(E)-4-Гидрокси-9-метокси-6-(2,4,5-триметоксибензилиден)-7,8-дигидронафто[2,3-d][1,3]диоксол-5(6H)-он 43q.



Выход 77 %. Т.пл. 60–65 °С (разложение). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.88 (т., $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂); 2.98 (т., $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂); 3.85 (с., 3H, OCH₃); 3.86 (с., 3H, OCH₃); 3.87 (с., 3H, OCH₃); 3.95 (с., 3H, OCH₃); 6.08 (с., 2H, OCH₂O); 6.53 (с., 1H, H-3'); 6.89 (с., 1H, H-6'); 7.99 (с., 1H, CH). 12.90 (с., 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 22.0, 27.0, 56.0, 56.3, 56.8, 60.3, 97.0, 102.5, 114.0, 116.0, 131.0, 132.9,

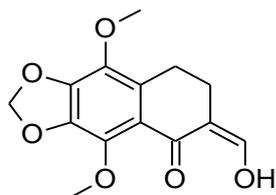
133.0, 133.2, 133.4, 142.5, 144.0, 145.2, 151.1, 154.0, 192.2. Вычислено для $C_{22}H_{22}O_8$ (%): С, 63.76; Н, 5.35. Найдено (%): С, 63.58; Н, 5.45.

○ **3.6. Экспериментальная часть к главе 2.6.**

Общая методика синтеза 2-формилтетралонов 47 и 52а.

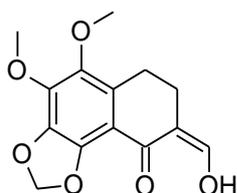
Металлический натрий (150 ммоль) растворяют в MeOH (50 мл), а затем упаривают. Полученный MeONa смешивают с бензолом (200 мл), добавляют тетралон **30** или **51а** (20 ммоль), и этилформиат (50 ммоль). Взвесь активно перемешивают в течение 30 минут. Далее реакционную массу экстрагируют водой (200 мл), затем 1М NaOH (50 мл). Водные экстракты объединяют, охлаждают до 2-3 °С, затем нейтрализуют 1М HCl. Полученную взвесь оставляют в холодильнике на 1 час, затем осадок отделяют, промывают водой и сушат.

2-Гидроксиметилден-6,7-метилендиокси-5,8-диметокситетралон 47а.



Выход 90%. Т.пл. 94–96 °С. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.36 (т., $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2); 2.76 (т., $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2); 3.90 (с., 3H, OMe); 3.99 (с., 3H, OMe); 6.02 (с., 2H, OCH_2O); 7.96 (br.с., 1H, CH); 14.58 (br.с., 1H, OH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 21.9, 22.7, 60.1, 61.1, 102.0, 109.8, 119.3, 131.4, 135.8, 138.5, 139.9, 142.6, 156.7, 171.2. ν_{max} (KBr): 1601, 1630, 2852, 2907, 2947, 3328 cm^{-1} . EIMS m/z : 278 ($[M]^+$).
Вычислено для $C_{14}H_{14}O_6$ (%): С, 60.43; Н, 5.07. Найдено (%): С, 60.69; Н, 5.14.

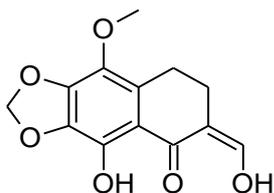
2-Гидроксиметилден-7,8-метилендиокси-5,6-диметокситетралон 47b.



Выход 86%. Т.пл. 96–98 °С. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.44 (т., $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2); 2.81 (т., $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2); 3.72 (с., 3H, OMe); 4.11 (с., 3H, OMe); 6.06 (с., 2H,

OCH₂O); 7.74 (д., $J = 6.5$ Hz, 1H, CH); 14.52 (д., $J = 7.3$ Hz, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, δ): 22.2, 23.4, 60.0, 61.1, 102.3, 109.0, 109.6, 127.7, 135.9, 141.8, 142.4, 145.7, 170.1, 185.3. ν_{\max} (KBr): 1616, 2855, 2918, 2944, 3007 см⁻¹. EIMS m/z : 278 ([M]⁺). Вычислено для C₁₄H₁₄O₆ (%): C, 60.43; H, 5.07. Найдено (%): C, 60.59; H, 5.21.

8-Гидрокси-2-гидроксиметилен-6,7-метилендиокси-5-метокситетралон 52а.

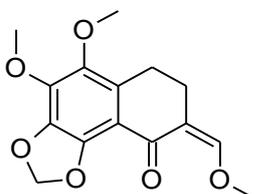


Выход 82%. Т.пл. 144–146 °С. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.55 (т., $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂); 2.73 (т., $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂); 3.77 (с., 3H, OMe); 6.10 (с., 2H, OCH₂O); 7.84 (с., 1H, CH); 13.27 (с., 1H, OH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 20.3, 20.8, 60.2, 102.5, 111.3, 112.5, 130.9, 132.7, 132.8, 142.8, 144.7, 155.3, 192.2. ν_{\max} (KBr): 1606, 1637, 1662, 2794, 2853, 2909, 2949, 2999, 3458 см⁻¹. EIMS m/z : 264 ([M]⁺). Вычислено для C₁₃H₁₂O₆ (%): C, 59.09; H, 4.58. Найдено (%): C, 59.35; H, 4.68.

Методика получения метилового эфира формилтетралона 47'.

Формилтетралон **47b** перекристаллизовывают из MeOH. Полученный осадок промывают минимальным количеством ледяного MeOH.

7,8-Метилендиокси-5,6-диметокси-2-метоксиметилентетралон 47'.



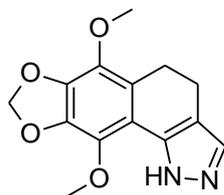
Выход 93%. Т.пл. 169–171 °С. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.62 (т., $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂); 2.81 (т., $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂); 3.74 (с., 3H, OMe); 3.90 (с., 3H, OMe); 4.10 (с., 3H, OMe); 6.05 (с., 2H, OCH₂O); 7.43 (с., 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 21.5, 21.6, 59.9, 61.0, 61.6, 102.2, 112.2, 114.7, 129.1, 135.9, 141.3, 142.0, 145.8, 157.0, 185.5.

ν_{\max} (KBr): 1616, 1671, 2848, 2906, 2946, 2983 cm^{-1} . EIMS m/z : 292 ($[\text{M}]^+$).
Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (%): C, 61.64; H, 5.52. Найдено (%): C, 61.87; H, 5.62.

Методика получения арилдигидробензоиндазолов **48**, **48'r**, **49**, **50'**.

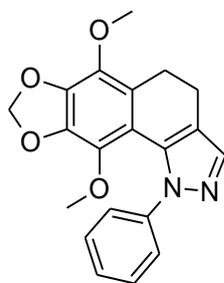
В раствор соответствующего формилтетралона **47a,b** и **52a** (1.8 ммоль) в MeOH (5 мл) или AcOH (5 мл) добавляют соответствующий арилгидразин (2 ммоль). Раствор выдерживают при 60 °C в течение часа, затем остужают. Полученную смесь выдерживают при 80 °C в течение часа, далее прикапывают воду до образования взвеси. Смесь ставят в холодильник на 2 часа, затем отделяют осадок и сушат.

7,8-Метилendioкси-6,9-диметокси-4,5-дигидро-1H бензо[g]индазол **48r**.



Выход 79%. Т.пл. 170–172 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.59 (т., $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2); 2.77 (т., $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2); 3.82 (с., 3H, OMe); 3.97 (с., 3H, OMe); 6.02 (с., 2H, OCH_2O); 7.34 (с., 1H, CH); 12.49 (с., 1H, NH). ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 18.3, 22.3, 59.5, 59.8, 101.3, 112.7, 114.6, 122.2, 134.4, 134.9, 135.3, 135.8, 136.2, 138.1. ν_{\max} (KBr): 1614, 2844, 2900, 2945, 2978, 2995, 3296, 3461 cm^{-1} . EIMS m/z : 274 ($[\text{M}]^+$). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 61.31; H, 5.15; N, 10.21. Найдено (%): C, 61.54; H, 5.27; N, 10.31.

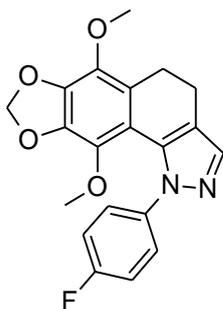
7,8-Метилendioкси-6,9-диметокси-1-фенил-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол **48s**.



Выход 81%. Т.пл. 154–156 °C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.58 (т., $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2); 2.85 (т., $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2); 3.13 (с., 3H, OMe); 3.93 (с., 3H, OMe); 5.90 (с., 2H,

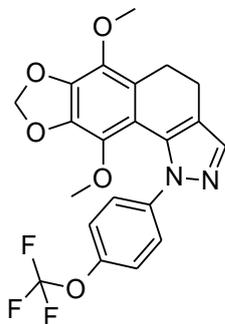
OCH₂O); 7.28–7.41 (м., 5H, H_{Ar}); 7.59 (с., 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 20.1, 23.6, 58.0, 60.4, 101.0, 113.5, 121.0, 122.8, 125.6, 126.5, 128.8, 134.4, 136.1, 136.3, 137.1, 137.3, 139.1, 143.8. ν_{max} (KBr): 1596, 1612, 2851, 2896, 2952, 2981, 2995 см⁻¹. EIMS *m/z*: 350 ([M]⁺). Вычислено для C₂₀H₁₈N₂O₄ (%): C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00. Найдено (%): C, 59.24; H, 4.64; N, 7.96.

7,8-Метилendioкси-6,9-диметокси-1-(4-фторфенил)-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол 48t.



Выход 85%. Т.пл.136–138 °С. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.50 (т., *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂); 2.76 (т., *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂); 3.12 (с., 3H, OMe); 3.85 (с., 3H, OMe); 5.99 (с., 2H, OCH₂O); 7.28–7.30 (м., 4H, H_{Ar}); 7.60 (с., 1H, CH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 19.5, 23.2, 58.0, 60.1, 101.5, 112.8, 115.6, 115.8, 120.6, 124.4, 124.5, 125.1, 133.8, 136.0, 136.4, 136.7, 137.3, 139.1, 139.9, 159.5, 161.5. ν_{max} (KBr): 1611, 2853, 2896, 2959, 2975, 2994 см⁻¹. EIMS *m/z*: 368 ([M]⁺). Вычислено для C₂₀H₁₇FN₂O₄ (%): C, 65.21; H, 4.65; N, 7.60. Найдено (%): C, 65.37; H, 4.62; N, 7.38.

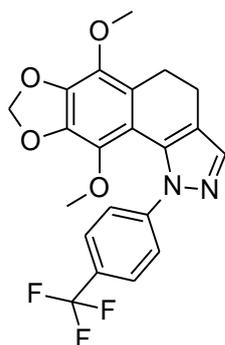
7,8-Метилendioкси-6,9-диметокси-1-(4-трифторметоксифенил)-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол 48u.



Выход 82%. Т.пл.117–119 °С. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.57 (т., *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂); 2.84 (т., *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂); 3.20 (с., 3H, OMe); 3.92 (с., 3H, OMe); 5.90 (с., 2H,

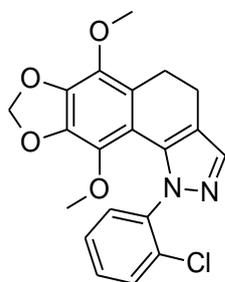
OCH₂O); 7.25–7.41 (м., 4H, H_{Ar}); 7.58 (с., 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 20.0, 23.5, 57.9, 60.3, 101.1, 113.0, 119.4, 121.3, 121.5, 124.0, 125.7, 134.1, 136.1, 137.3, 137.7, 139.3, 142.5, 147.3. ν_{max} (KBr): 1609, 2836, 2899, 2963, 3012 см⁻¹. EIMS *m/z*: 434 ([M]⁺). Вычислено для C₂₁H₁₇F₃N₂O₅ (%): C, 58.07; H, 3.95; N, 6.45. Найдено (%): C, 58.27; H, 3.85; N, 6.58.

7,8-Метилендиокси-6,9-диметокси-1-(4-трифторметилфенил)-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол 48v.



Выход 77%. Т.пл. 126–128 °С. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.53 (т., *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂); 2.79 (т., *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂); 3.08 (с., 3H, OMe); 3.86 (с., 3H, OMe); 6.00 (с., 2H, OCH₂O); 7.50–7.84 (м., 4H, H_{Ar}); 7.70 (с., 1H, CH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 19.4, 23.1, 57.9, 60.2, 101.6, 112.6, 121.5, 122.9, 123.2, 125.1, 125.3, 126.2, 126.3, 126.6, 126.9, 133.6, 136.0, 136.3, 136.8, 138.3, 139.4, 146.3. ν_{max} (KBr): 1615, 2849, 2879, 2901, 2956 см⁻¹. EIMS *m/z*: 418 ([M]⁺). Вычислено для C₂₁H₁₇F₃N₂O₄ (%): C, 60.29; H, 4.10; N, 6.70. Найдено (%): C, 60.41; H, 4.01; N, 6.54.

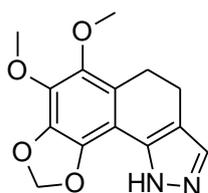
7,8-Метилендиокси-6,9-диметокси-1-(2-хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол 48w.



Выход 86%. Т.пл. 133–135 °С. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.61 (т., *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂); 2.85 (м., *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂); 3.22 (с., 3H, OMe); 3.91 (с., 3H, OMe); 5.88 (д., *J*

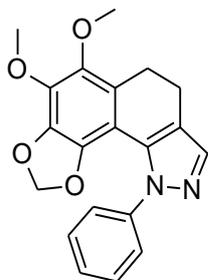
= 4.9 Hz, 2H, OCH₂O); 7.26–7.51 (м., 4H, H_{Ar}); 7.64 (с., 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19.9, 23.4, 58.3, 60.3, 101.1, 113.7, 119.9, 125.5, 127.1, 127.4, 128.4, 129.9, 130.2, 134.7, 136.1, 137.5, 139.1, 139.2, 141.5. ν_{max} (KBr): 1611, 2841, 2901, 2947, 2967, 2986 см⁻¹. EIMS *m/z*: 384 ([M]⁺). Вычислено для C₂₀H₁₇ClN₂O₄ (%): C, 62.42; H, 4.45; N, 7.28. Найдено (%): C, 62.57; H, 4.51; N, 7.39.

8,9-Метилendioкси-6,7-диметокси-4,5-дигидро-1H бензо[g]индазол 49r.



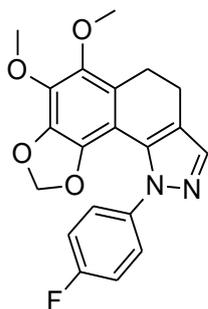
Выход 77%. Т.пл. 142–144 °С. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.76 (т., *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂); 2.94 (т., *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂); 3.78 (с., 3H, OMe); 4.05 (с., 3H, OMe); 6.01 (с., 2H, OCH₂O); 7.43 (с., 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19.0, 22.4, 60.1, 61.0, 101.8, 112.6, 136.0, 137.2, 139.7, 144.1. ν_{max} (KBr): 1614, 2842, 2906, 2945, 3189 см⁻¹. EIMS *m/z*: 274 ([M]⁺). Вычислено для C₁₄H₁₄N₂O₄ (%): C, 61.31; H, 5.15; N, 10.21. Найдено (%): C, 61.48; H, 5.27; N, 10.37.

8,9-Метилendioкси-6,7-диметокси-1-фенил-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол 49s.



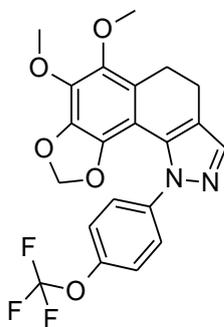
Выход 82%. Т.пл. 105–107 °С. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.67 (т., *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂); 2.91 (т., *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂); 3.79 (с., 3H, OMe); 4.02 (с., 3H, OMe); 5.35 (с., 2H, OCH₂O); 7.30–7.44 (м., 5H, H_{Ar}); 7.59 (с., 1H, CH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 20.1, 23.1, 60.1, 61.3, 100.7, 104.1, 120.4, 124.0, 127.0, 128.4, 135.5, 136.1, 137.2, 137.6, 139.4, 142.1, 144.1. ν_{max} (KBr): 1598, 1613, 2866, 2906, 2943, 2972 см⁻¹. EIMS *m/z*: 350 ([M]⁺). Вычислено для C₂₀H₁₈N₂O₄ (%): C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00. Найдено (%): C, 68.73; H, 5.25; N, 8.23.

8,9-Метилендиокси-6,7-диметокси-1-(4-фторфенил)-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол 49т.



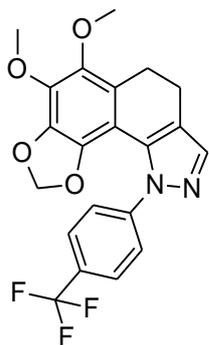
Выход 85%. Т.пл.135–137 °С. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.66 (т., $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2); 2.83 (т., $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2); 3.70 (с., 3H, OMe); 3.91 (с., 3H, OMe); 5.36 (д., $J = 36.2$ Hz, 2H, OCH_2O); 7.41–7.60 (м., 4H, H_{Ar}); 7.67 (с., 1H, CH). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 19.3, 22.8, 59.8, 60.9, 100.9, 103.6, 118.7, 123.2, 127.4, 129.1, 129.5, 129.8, 130.3, 135.8, 136.6, 136.8, 137.9, 139.1, 139.4, 143.8. ν_{max} (KBr): 1616, 2882, 2940, 2973 cm^{-1} . EIMS m/z : 368 ($[\text{M}]^+$). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$ (%): C, 65.21; H, 4.65; N, 7.60. Найдено (%): C, 65.41; H, 4.75; N, 7.75.

8,9-Метилендиокси-6,7-диметокси-1-(4-трифторметоксифенил)-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол 49и.



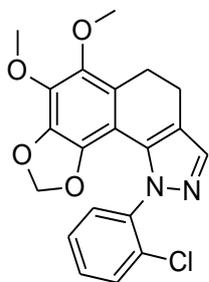
Выход 84%. Т.пл.123–125 °С. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.66 (т., $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2); 2.91 (т., $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2); 3.79 (с., 3H, OMe); 4.02 (с., 3H, OMe); 5.37 (с., 2H, OCH_2O); 7.24–7.48 (м., 4H, H_{Ar}); 7.58 (с., 1H, CH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 20.0, 23.0, 30.8, 60.0, 61.2, 100.5, 103.6, 120.6, 121.1, 12.0, 125.4, 135.6, 136.0, 137.4, 138.0, 139.2, 140.7, 144.1, 147.7. ν_{max} (KBr): 1615, 2838, 2890, 2948, 2979 cm^{-1} . EIMS m/z : 434 ($[\text{M}]^+$). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ (%): C, 58.07; H, 3.95; N, 6.45. Найдено (%): C, 58.36; H, 3.73; N, 6.21.

8,9-Метилендиокси-6,7-диметокси-1-(4-трифторметилфенил)-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол 49v.



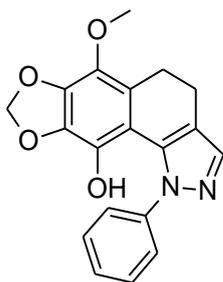
Выход 78%. Т.пл. 82–84 °С. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.62 (т., $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2); 2.84 (т., $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2); 3.71 (с., 3H, OMe); 3.94 (с., 3H, OMe); 5.49 (с., 2H, OCH_2O); 7.61–7.82 (м., 4H, H_{Ar}); 7.74 (с., 1H, CH). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 19.5, 22.6, 59.9, 61.0, 100.7, 103.4, 121.2, 123.1, 123.4, 123.7, 125.8, 125.9, 127.0, 127.2, 134.9, 136.2, 137.1, 138.9, 143.9, 144.5. ν_{max} (KBr): 1617, 2841, 2884, 2948, 2980 cm^{-1} . EIMS m/z : 418 ($[\text{M}]^+$). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 60.29; H, 4.10; N, 6.70. Найдено (%): C, 60.48; H, 4.18; N, 6.86.

8,9-Метилендиокси-6,7-диметокси-1-(2-хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол 49w.



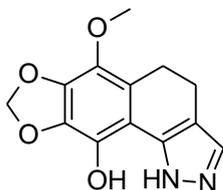
Выход 86%. Т.пл. 133–135 °С. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2.61 (т., $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2); 2.82 (м., $J = 6.8$, 2H, CH_2); 3.70 (с., 3H, OMe); 3.93 (с., 3H, OMe); 5.50 (с., 2H, OCH_2O); 7.25–7.41 (м., 4H, H_{Ar}); 7.64 (с., 1H, CH). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 19.5, 22.7, 59.9, 60.9, 100.8, 103.5, 115.2, 115.4, 120.2, 123.5, 125.5, 125.6, 134.8, 136.2, 136.9, 137.8, 138.1, 138.9, 143.9, 159.8, 161.7. ν_{max} (KBr): 1617, 2840, 2892, 2936, 2957, 2977 cm^{-1} . EIMS m/z : 384 ($[\text{M}]^+$). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (%): C, 62.42; H, 4.45; N, 7.28. Найдено (%): C, 62.57; H, 4.56; N, 7.41.

9-Гидрокси-7,8-метилендиокси-6-метокси-1-фенил-4,5-дигидро-1Н-бензо[g]индазол 50'.



Выход 60%. Т.пл.254–256 °С. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.50 (т., $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2); 2.75 (т., $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2); 3.81 (с., 3H, OMe); 5.96 (с., 2H, OCH_2O); 7.23–7.38 (м., 5H, H_{Ar}); 7.60 (с., 1H, CH); 9.02 (с., 1H, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ 19.8, 23.4, 60.2, 101.2, 111.5, 120.2, 122.2, 124.6, 126.0, 128.5, 129.7, 132.2, 134.1, 134.9, 137.0, 137.2, 138.4, 143.4. ν_{max} (KBr): 1619, 2843, 2894, 2941, 2982 cm^{-1} . EIMS m/z : 336 ($[\text{M}]^+$). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 67.85; H, 4.80; N, 8.33. Найдено (%): C, 67.96; H, 4.91; N, 8.24.

9-Гидрокси-7,8-метилендиокси-6-метокси-4,5-дигидро-1Н-бензо[g]индазол 48'г.



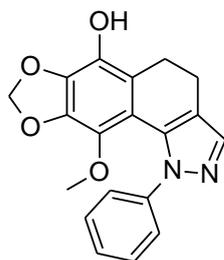
Выход 73%. Т.пл.236–238 °С. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.69 (т., $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2); 2.82 (т., $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2); 3.79 (с., 3H, OMe); 6.00 (с., 2H, OCH_2O); 7.64 (с., 1H, CH); 9.50 (с., 1H, OH); 12.85 (с., 1H, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 18.2, 21.7, 60.0, 101.3, 110.1, 113.4, 121.5, 125.3, 132.9, 133.8, 134.4, 138.4, 147.4. ν_{max} (KBr): 1625, 2587, 2845, 2909, 2942, 3431 cm^{-1} . EIMS m/z : 260 ($[\text{M}]^+$). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 60.00; H, 4.65; N, 10.76. Найдено (%): C, 60.37; H, 4.74; N, 10.87.

Методика получения 9-гидроксиарилдигидробензоиндазола 50.

Арилдигидробензоиндазол **48s** (1.5 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (10 мл), отдельно смешивают раствор VBr_3 (1 М., 4.5 ммоль) и CH_2Cl_2 (5 мл), оба

раствора охлаждают до 0-5 °С. Затем при охлаждении и перемешивании к раствору арилдигидробензоиндазола добавляют раствор VBr_3 каждые 5 минут по 1 мл и по окончании добавления выдерживают реакционную смесь в течение 30 минут. В реакционную массу добавляют $AcOEt$ (20 мл), промывают раствором $NaHCO_3$ (10 мл), органический слой отделяют, осушают с $MgSO_4$ и упаривают.

6-Гидрокси-7,8-метилендиокси-9-метокси-1-фенил-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол 50.

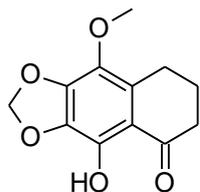


Выход 78%. Т.пл. 252–255 °С. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.62 (т., $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2); 2.87 (т., $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2); 3.13 (с., 3H, OMe); 5.92 (с., 2H, OCH_2O); 7.29–7.46 (м., 5H, H_{Ar}); 7.41 (с., 1H, OH); 7.64 (с., 1H, CH). ν_{max} (KBr): 1596, 1624, 2841, 2877, 2944, 2974, 2986, 3220 cm^{-1} . EIMS m/z : 336 ($[M]^+$). Вычислено для $C_{19}H_{16}N_2O_4$ (%): C, 67.85; H, 4.80; N, 8.33. Найдено (%): C, 67.92; H, 4.93; N, 8.27.

Методика получения 8-гидрокситетралона 51a.

Тетралон **30a** (20 ммоль) растворяют в $AcOH$ (50 мл), при перемешивании одной порцией добавляют водный HBr (5 мл, 40%), реакционную смесь греют при 65 - 70 °С 5 часов, охлаждают до комнатной температуры, заливают водой (100 мл), осадок собирают и промывают водой, сушат.

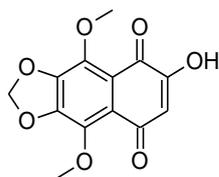
8-Гидрокси-6,7-метилендиокси-5-метокситетралон 51a.



Выход 92%. Т.пл. 133–135 °С. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.04 (кв., $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2); 2.62 (т., $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2); 2.86 (т., $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2); 3.87 (с., 3H, OMe); 6.06 (с., 2H, OCH_2O); 12.30 (с., 1H, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (D_2O , δ): 23.2, 23.9, 39.3, 61.0, 102.6, 103.3, 113.7, 133.2, 133.9, 134.1, 143.9, 146.1. ν_{max} (KBr): 1596, 1655, 2909, 2935, 2966 cm^{-1} . EIMS m/z : 236 ($[\text{M}]^+$). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (%): C, 61.02; H, 5.12; N, 8.33. Найдено (%): C, 61.32; H, 5.23.

○ 3.7. Экспериментальная часть к главе 2.7.

Методика синтеза гидроксинафтохинона 58 из тетралона 30а.

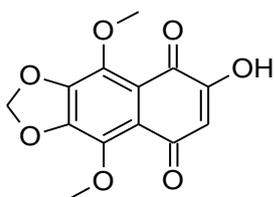


Через раствор трет-бутилата калия (25 ммоль) в ТГФ (25 мл) при комнатной температуре барботируют кислород в течении 15 минут, затем прикапывают раствор тетралона **30** (4 ммоль) в ТГФ (15 мл). Через 5 минут раствор выливают на лед и экстрагируют с диэтиловым эфиром. Водный раствор подкисляют смесью серной кислоты (1.2 мл) со льдом (5 г) и экстрагируют хлороформом. Органические слои объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают, полученное красное масло растворяют в метаноле (5 мл), выпавший осадок отфильтровывают и высушивают под вакуумом, получают 0.26 г, выход 23%.

Методика синтеза гидроксинафтохинона 58 из бромхинона 62.

К раствору бромхинона **62** (0.2г, 0.6 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) прикапывают раствор NaOH (1M., 2 мл). Смесью перемешивают 1 час, после чего добавляют воду (20 мл), промывают этилацетатом (10 мл). Далее водный слой подкисляют 10% соляной кислотой до pH=5, экстрагируют этилацетатом (3x10 мл), органические слои объединяют, упаривают, полученный порошок высушивают под вакуумом, получают 0,041 г, выход 25%.

6-Гидрокси-4,9-диметоксинафто[2,3-d][1,3]диоксол-5,8-дион 58.

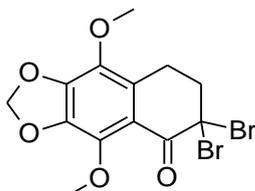


Желтый порошок. Т.пл. 182-185 °С. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,51(с., 1H, OH), 6.19(с., 2H, OCH_2O), 6.13(с., 1H, H_{Ar}), 4.11(с., 3H, OMe), 3.97 (с., 3H, OMe). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 184.2 (C=O), 179.9 (CO), 155.1 (C-Ar), 147.5 (C-Ar), 142.9 (C-Ar), 142.2 (C-Ar), 140.7 (C-Ar), 121.2 (C-Ar), 117.1 (C-OH), 110.2 (C-H), 103.5 (OCH_2O), 61.3 (OMe), 60.8 (OMe). HRMS m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_7 + \text{H}^+$: вычислено 279.0499, найдено 279.0498.

Методика получения дибромтетралона 60.

К раствору тетралона **30a** (2 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) присыпают гидротрибромид N-метилпирролидона [192] (5 ммоль). Реакционную массу перемешивают 1 час, затем прикапывают минимальное количество воды до образования взвеси. Раствор оставляют на ночь в холодильнике, затем осадок отфильтровывают и высушивают под вакуумом.

6,6-Дибром-4,9-диметокси-7,8-дигидронафто[2,3-d][1,3]диоксол-5(6H)-он 60.

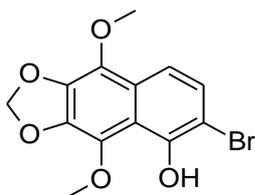


Выход 90%. Т.пл. 110-112 °С. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.05(с., 2H, OCH_2O), 3.97 (с., 6H, OMe), 2.98 (m., 4H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) δ 181.9 (CO), 144.1 (C-Ar), 141.2 (C-Ar), 139.5 (C-Ar), 136.1 (C-Ar), 130.8 (C-Ar), 116.2 (C-Ar), 102.1 (OCH_2O), 68.7 (CBr_2), 60.9 (OMe), 59.9 (OMe), 45.0 (CH_2), 23.3 (CH_2). EIMS m/z : 406 ($[\text{M}]^+$), 408 ($[\text{M}]^+$), 410 ($[\text{M}]^+$). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_5$ (%): C, 38.27; H, 2.96. Найдено (%): C, 38.44; H, 3.02.

Методика получения бромнафтола 61.

К раствору дибромида **60** (2.5 ммоль) в метаноле (10 мл) прикапывают раствор метилата натрия, приготовленного растворением натрия (7.5 ммоль) в метаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивают 1 час, затем подкисляют соляной кислотой (10%) до Ph=7, выпавший осадок отфильтровывают и высушивают под вакуумом.

6-Бром-4,9-диметоксинафто[2,3-d][1,3]диоксол-5-ол 61.

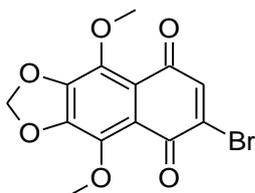


Выход 82%. Т.пл. 140-142 °С. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.46 (d., $J=9.0$, 1H, H_{Ar}), 7.32 (d., $J=8.9$, 1H, H_{Ar}), 6.18 (с., 2H, OCH_2O), 4.11 (с., 3H, OMe), 3.98 (с., 3H, OMe). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 149.5 (C-Ar), 136.3 (C-Ar), 136.0 (C-Ar), 131.7 (C-Ar), 131.1 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 125.2 (C-Ar), 113.6 (C-Ar), 113.3 (C-Ar), 103.5 (C-Ar), 102.3 (OCH_2O), 61.4 (OMe), 60.1 (OMe). EIMS m/z : 326 ($[\text{M}]^+$), 328 ($[\text{M}]^+$). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_5$ (%): С, 47.73; Н, 3.39. Найдено (%): С, 47.54; Н, 3.58.

Методика получения бромнафтохинона 62.

Лед (5 г) смешивают с серной кислотой (98%, 2,5 мл), затем последовательно добавляют ТГФ (20 мл), бромнафтол **61** (1,5 ммоль) и перекись водорода (35%, 5 мл). Смесь нагревают до 40 градусов, перемешивают в течение 2 часов и разбавляют водой до выпадения осадка. Осадок отфильтровывают, промывают минимальным количеством метанола, высушивают под вакуумом.

6-Бром-4,9-диметоксинафто[2,3-d][1,3]диоксол-5,8-дион 62.



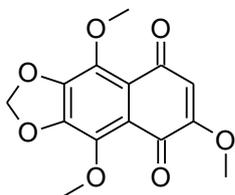
Выход 73%. Т.пл. 137-142 °С (разл.). ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.97 (с., 1H, H_{Ar}), 6.19 (с., 2H, OCH_2O), 4.03 (с., 3H, OMe), 4.01 (с., 3H, OMe). ^{13}C NMR (125.76 MHz,

CDCl_3) δ 181.5 (CO), 176.3 (CO), 145.1 (C-Ar), 144.3 (C-Ar), 141.8 (C-Ar), 140.2 (C-Ar), 135.3 (C-Ar), 121.1 (C-Ar), 120.4 (C-Ar), 119.7 (C-H), 104.0 (OCH₂O), 61.8 (2*OMe). HRMS (ESI/QTOF) m/z C₁₃H₈BrO₆ + H⁺: вычислено 340.9655, найдено 340.9655.

Методика получения метоксинафтохинона 63.

К раствору натрия (0.45 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляют бромхинон **62** (0.15 ммоль), перемешивают в течение 3 минут, затем раствор барботируют HCl. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают под вакуумом.

4,6,9-Триметоксинафто[2,3-d][1,3]диоксол-5,8-дион 63.

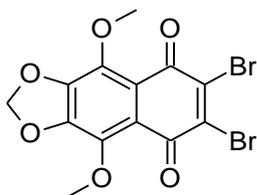


Выход 61%. Т.пл. 181-186 °С. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.17(с., 2H, OCH₂O), 5.93(с., 1H, H_{Ar}), 4.01(с., 3H, OMe), 3.97 (с., 3H, OMe), 3.82 (с., 3H, OMe). ¹³C NMR (50.32 MHz, CDCl₃) δ 183.9 (2*CO), 159.3 (C-Ar), 145.8 (C-Ar), 144.1 (C-Ar), 142.8 (C-Ar), 141.5 (C-Ar), 140.8 (C-Ar), 113.1 (C-Ar), 109.6 (C-H), 103.2 (OCH₂O), 61.5 (2*OMe), 56.2 (OMe). HRMS (ESI/QTOF) m/z C₁₄H₁₂O₇ + H⁺: вычислено 293.0655, найдено 293.0664.

Методика получения дибромнафтохинона 64.

К раствору бромхинона **62** (0.3 ммоль) в хлористом метиле (4 мл) при перемешивании прикапывают бром (0.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 30 минут, затем промывают водой (10 мл), раствором NaHCO₃ (5%, 10 мл), сушат и упаривают. Полученный порошок высушивают под вакуумом.

6,7-Дибром-4,9-диметоксинафто[2,3-d][1,3]диоксол-5,8-дион 64.

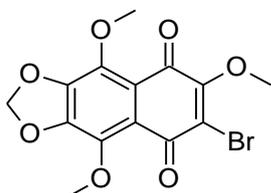


Выход 66%. Т.пл. 224-228 °С. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.31 (с., 2H, OCH₂O), 3.88(с., 6H, OMe). ^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl₃) δ 174.1 (2*CO), 145.1 (2*C-Ar), 141.4(2*C-Ar), 141.1 (2*C-Ar), 119.7 (2*C-Br), 103.2 (OCH₂O), 60.8 (2*OMe). EIMS m/z : 418([M]⁺), 420([M]⁺), 422([M]⁺). Вычислено для C₁₃H₈Br₂O₆ (%): C, 37.18; H, 1.92. Найдено (%): C, 37.34; H, 1.84.

Методика получения бромметоксинафтохинона 65.

К раствору дибромхинона **64** (0.24 ммоль) в смеси DMSO (7 мл) и MeOH (2 мл) добавляют Na₂CO₃ (2.4 ммоль). Смесь перемешивают при температуре 40°С в течение 2 часов, затем подкисляют 10% раствором HCl до pH=3, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют с Et₂O (3x10 мл). Органические слои объединяют, промывают раствором NaOH (1M., 2x10 мл), сушат и упаривают, полученный порошок высушивают под вакуумом.

6-Бром-4,7,9-триметоксинафто[2,3-d][1,3]диоксол-5,8-дион 65.



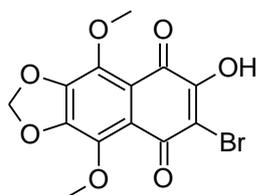
Выход 35%. Т.пл. 171-173 °С. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.28(с., 2H, OCH₂O), 4.09(с., 3H, OMe), 3.87 (с., 3H, OMe), 3.82 (с., 3H, OMe). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 177.3 (CO), 173.8 (CO), 159.0 (C-Ar), 145.7 (C-Ar), 145.4 (C-Ar), 144.3 (C-Ar), 119.8 (C-Ar), 119.5 (C-Br), 117.1 (C-OMe), 103.9 (OCH₂O), 60.8 (OMe), 60.3 (2*OMe). EIMS m/z : 370 ([M]⁺), 372([M]⁺). Вычислено для C₁₄H₁₁BrO₇: C, 45.31; H, 2.99. Найдено: C, 45.54; H, 3.03.

Методика получения бромгидроксинафтохинона 66.

К раствору бромметоксинафтохинона **65** (0.127 ммоль) в DMSO (2 мл) прикапывают раствор NaOH (1M., 2 мл). Смесь перемешивают в течение 30 мин, после чего

разбавляют водой (20 мл), подкисляют 10% раствором HCl до pH=3 и экстрагируют с Et₂O (3x10 мл). Органические слои объединяют, промывают водой (2x10 мл), высушивают над сульфатом натрия и упаривают, полученный порошок высушивают под вакуумом.

6-Бром-7-гидрокси-4,9-диметоксинафто[2,3-d][1,3]диоксол-5,8-дион 66.



Выход 55%. Т.пл. 179-182 °С. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.31(с., 2H, OCH₂O), 5.76(с., 1H, OH), 3.91(с., 3H, OMe), 3.82 (с., 3H, OMe). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 176.7 (CO), 175.6 (CO), 159.3 (C-Ar), 156.8 (C-Ar), 147.2 (C-Ar), 143.9 (C-Ar), 140.6 (C-Ar), 120.2 (C-Ar), 117.8 (C-Ar), 109.3 (C-Ar), 103.5 (OCH₂O), 61.7 (OMe), 61.0 (OMe). EIMS *m/z*: 356 ([M]⁺), 358 ([M]⁺). Вычислено для C₁₃H₉BrO₇: C, 43.72; H, 2.54. Найдено: C, 43.54; H, 2.67.

Выводы

1. Разработан эффективный способ синтеза полиалкоксибензил- и дибензиламинов методом гидрирования оксимов и оснований Шиффа на блочных палладиевых катализаторах. Выявленные антипролиферативные свойства дибензиламинов, являющихся фрагментами биологически активных и природных молекул (алкалоида хелеритрина и комбретастатинов), представляют интерес для поиска новых противоопухолевых лекарственных средств этого ряда.

2. Разработан технологичный способ превращения доступных растительных аллилполиалкоксибензолов путем гидрирования на блочных палладиевых катализаторах в метил- и пропилполиалкоксиметоксибензолы - ценные полупродукты для синтеза аналогов коэнзима Q₀.

3. Разработан простой способ получения природных полиалкоксиалкилбензолов, модифицированных линкерами различной длины с трифенилфосфиновым фрагментом. В результате исследования их биологической активности на моделях раковых клеток человека и зародышей морских ежей выявлены высокоактивные структуры.

4. Синтезированы полиалкоксихалконы с *S-цис*- и *S-транс*-конформацией, проявляющие антипролиферативную активность по механизму дестабилизации микротрубочек, на модели зародышей морского ежа. На основе главного метаболита семян петрушки сорта Астра (миристицина) получен высокоэффективный α -метил-замещенный халкон **41ap**, подавляющий рост опухолевых клеток человека в наномолярной концентрации на уровне комбретастина-A4

5. Разработан эффективный метод превращения растительных аллилполиалкоксибензолов в полиметоксилированные арилдигидробензо[g]индазолы с диоксолановым циклом, аналоги комбретастина A4. В результате их селективного деметилирования получены индазолы с различной положением ОН-группы. Исследования

систематической токсичности на модели зародышей морских ежей выявили отсутствие тубулинозависимой антимитотической активности арилдигидробензо[g]индазолов при системной токсичности соединения, содержащего группу ОН и 1-незамещенное пиразольное кольцо.

6. Изучены способы превращения растительных аллилполиалкоксибензолов в 1-арилбутановые кислоты и 1-тетралоны, на основе которых получены ценные полиметоксилированные нафтохиноны, являющиеся аналогами или полупродуктами для синтеза малодоступных природных соединений.

7. Отработаны эффективные методы гидрирования бензальдегидов, аллилбензолов, оксимов, оснований Шиффа на блочных высокопористых пенокерамических палладиевых катализаторах, что позволяет быстро извлекать реакционную смесь без применения фильтрующих устройств и многократно регенерировать Pd- катализатор непосредственно в реакторе.

Список литературы

1. Newman, D. J., G. M. Cragg. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010 // *Journal of Natural Products*. – 2012. – Т. 75. – № 3. – С. 311-335.
2. Hamel, E. Antimitotic natural products and their interactions with tubulin // *Medicinal Research Reviews*. – 1996. – Т. 16. – № 2. – С. 207-231.
3. Jordan, A., J. A. Hadfield, N. J. Lawrence, A. T. McGown. Tubulin as a target for anticancer drugs: Agents which interact with the mitotic spindle // *Medicinal Research Reviews*. – 1998. – Т. 18. – № 4. – С. 259-296.
4. Desbene, S., S. Giorgi-Renault. Drugs that Inhibit Tubulin Polymerization: The Particular Case of Podophyllotoxin and Analogues // *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*. – 2002. – Т. 2. – № 1. – С. 71-90.
5. Nam, N.-H. Combretastatin A-4 analogues as antimitotic antitumor agents // *Current medicinal chemistry*. – 2003. – Т. 10. – № 17. – С. 1697-1722.
6. Brancale, A., R. Silvestri. Indole, a core nucleus for potent inhibitors of tubulin polymerization // *Medicinal Research Reviews*. – 2007. – Т. 27. – № 2. – С. 209-238.
7. Drenth, B. *Cell Movements: From Molecules to Motility* / B. Drenth. – 2nd. – Garland Science, 2000.
8. Semenov, V. V., D. V Tsyganov, M. N. Semenova, R. N. Chuprov-Netochin, M. M. Raihstat, L. D. Konyushkin, P. B. Volynchuk, E. I. Marusich, V. V Nazarenko, S. V Leonov, A. S. Kiselyov. Efficient Synthesis of Glaziovianin A Isoflavone Series from Dill and Parsley Extracts and Their in Vitro/in Vivo Antimitotic Activity // *Journal of Natural Products*. – 2016. – Т. 79. – № 5. – С. 1429-1438.
9. Samet, A. V., Shevchenko, O. G., Rusak, V. V, Chartov, E. M., Myshlyavtsev, A. B., Rusanov, D. A., Semenova, M. N., Semenov, V. V. Antioxidant Activity of Natural Allylpolyalkoxybenzene Plant Essential Oil Constituents // *Journal of Natural Products*. – 2019. – Т. 82. – № 6. – С. 1451-1458.

10. Casida, J. E., J. L. Engel, E. G. Essac, F. X. Kamienski, S. Kuwatsuka. Methylene-C14-Dioxyphenyl Compounds: Metabolism in Relation to Their Synergistic Action // *Science*. – 1966. – T. 153. – № 3740. – C. 1130-1133.

11. Singh, G., P. Marimuthu, C. S. de Heluani, C. A. N. Catalan. Antioxidant and Biocidal Activities of *Carum nigrum* (Seed) Essential Oil, Oleoresin, and Their Selected Components // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2006. – T. 54. – № 1. – C. 174-181.

12. Semenov, V. V., Rusak, V. V., Chartov, E. M., Zaretskii, M. I., Konyushkin, L. D., Firgang, S. I., Chizhov, A. O., Elkin, V. V., Latin, N. N., Bonashek, V. M., Stas'eva, O. N. Polyalkoxybenzenes from plant raw materials 1. Isolation of polyalkoxybenzenes from CO₂ extracts of Umbelliferae plant seeds // *Russian Chemical Bulletin*. – 2007. – T. 56. – № 12. – C. 2448-2455.

13. Marín, I., E. Sayas-Barberá, M. Viuda-Martoc., C. Navarro, E. Sendra. Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Essential Oils from Organic Fennel, Parsley, and Lavender from Spain // *Foods*. – 2016. – T. 5. – № 4. – C. 18.

14. Zhao, Z. S., S. Khan, P. J. O'Brien. The prevention of ferric nitrilotriacetate-induced nephro- and hepatotoxicity by methylenedioxybenzene antioxidants // *Chemico-Biological Interactions*. – 1997. – T. 108. – № 1. – C. 107-118.

15. Samet, A. V., Shevchenko, O. G., Rusak, V. V., Chartov, E. M., Myshlyavtsev, A. B., Rusanov, D. A., Semenova, M. N., Semenov, V. V. Antioxidant Activity of Natural Allylpolyalkoxybenzene Plant Essential Oil Constituents // *Journal of Natural Products*. – 2019. – T. 82. – № 6. – C. 1451-1458.

16. Semenova, M. N., Kiselyov, A., Semenov, V. V. Sea urchin embryo as a model organism for the rapid functional screening of tubulin modulators // *BioTechniques*. – 2006. – T. 40. – № 6. – C. 765-774.

17. Semenova, M. N., D. V. Demchuk, D. V. Tsyganov, N. B. Chernysheva, A. V. Samet, E. A. Silyanova, V. P. Kislyi, A. S. Maksimenko, A. E. Varakutin,

L. D. Konyushkin, M. M. Raihstat, A. S. Kiselyov, V. V. Semenov. Sea Urchin Embryo Model As a Reliable in Vivo Phenotypic Screen to Characterize Selective Antimitotic Molecules. Comparative evaluation of Combretapyrazolec., -isoxazolec., -1,2,3-triazolec., and -pyrroles as Tubulin-Binding Agents // ACS Combinatorial Science. – 2018. – T. 20. – № 12. – C. 700-721.

18. Pederson, T. The sea urchin's siren // Developmental Biology. – 2006. – T. 300. – № 1. – C. 9-14.

19. Ernst, S. G. Offerings from an Urchin // Developmental Biology. – 2011. – T. 358. – № 2. – C. 285-294.

20. Pelletier, P., J. Caventou. Colchicum autumnale // Ann. Chim. Phys. – 1820. – T. 14. – C. 69.

21. Alali, F. Q., T. El-Elimat, C. Li, A. Qandil, A. Alkofahi, K. Tawaha, J. P. Burgesc., Y. Nakanishi, D. J. Kroll, H. A. Navarro, J. O. Falkinham, M. C. Wani, N. H. Oberlies. New Colchicinoids from a Native Jordanian Meadow Saffron, Colchicum brachyphyllum: Isolation of the First Naturally Occurring Dextrorotatory Colchicinoid // Journal of Natural Products. – 2005. – T. 68. – № 2. – C. 173-178.

22. Somanabandhu, A., S. Nitayangkura, C. Mahidol, S. Ruchirawat, K. Likhitwitayawuid, H. Shieh, H. Chai, J. M. Pezzuto, G. A. Cordell. 1H- and 13C-Nmr Assignments of Phyllanthin and Hypophyllanthin: Lignans That Enhance Cytotoxic Responses with Cultured Multidrug-Resistant Cells // Journal of Natural Products. – 1993. – T. 56. – № 2. – C. 233-239.

23. Kupchan, S. Morris., R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restivo, R. F. Bryan. Tumor inhibitors. LXXXX. Steganacin and steganangin, novel antileukemic lignan lactones from Steganotaenia araliacea // Journal of the American Chemical Society. – 1973. – T. 95. – № 4. – C. 1335-1336.

24. Zhu, P., J. Li, X. Fu, Z. Yu. Schisandra fruits for the management of drug-induced liver injury in China: A review // Phytomedicine. – 2019. – T. 59. – C. 152760.

25. Wang, O., Q. Cheng, J. Liu, Y. Wang, L. Zhao, F. Zhou, B. Ji. Hepatoprotective effect of Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. lignans and its formula with Rubus idaeus on chronic alcohol-induced liver injury in mice // *Food Funct.* – 2014. – T. 5. – № 11. – C. 3018-3025.
26. Chen, D.-F., S.-X. Zhang, K. Chen, B.-N. Zhou, P. Wang, L. M. Cosentino, K.-H. Lee. Two New Lignanc., Interiotherins A and B, as Anti-HIV Principles from *Kadsura interior* // *Journal of Natural Products.* – 1996. – T. 59. – № 11. – C. 1066-1068.
27. Nasser, M. I., S. Zhu, C. Chen, M. Zhao, H. Huang, P. Zhu. A Comprehensive Review on Schisandrin B and Its Biological Properties // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2020. – T. 2020. – C. 2172740.
28. Chen, D.-F., S.-X. Zhang, L. Xie, J.-X. Xie, K. Chen, Y. Kashiwada, B.-N. Zhou, P. Wang, L. M. Cosentino, K.-H. Lee. Anti-aids agents—XXVI. Structure-activity correlations of Gomisins-G-related anti-HIV lignans from *Kadsura interior* and of related synthetic analogues // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 1997. – T. 5. – № 8. – C. 1715-1723.
29. Wang, C. Diphenyl Dimethyl Bicarboxylate in the Treatment of Viral Hepatitis., Adjuvant or Curative? // *Gastroenterology Research.* – 2008
30. Gao, M., J. Zhang, G. Liu. Effect of diphenyl dimethyl bicarboxylate on concanavalin A-induced liver injury in mice // *Liver International.* – 2005. – T. 25. – № 4. – C. 904-912.
31. Teschke, R., A. Wolff, C. Frenzel, A. Eickhoff, J. Schulze. Herbal traditional Chinese medicine and its evidence base in gastrointestinal disorders // *World Journal of Gastroenterology.* – 2015. – T. 21. – № 15. – C. 4466-4490.
32. Joo, S. S., T. J. Won, M. J. Kim, K. W. Hwang, D. I. Lee. Interferon signal transduction of biphenyl dimethyl dicarboxylate/amantadine and anti-HBV activity in HepG2 2.2.15 // *Archives of Pharmacal Research.* – 2006. – T. 29. – № 5. – C. 405-411.

33. Kim, S. G., S. Y. Nam, H. Y. E. C. Chung, S. U. Y. Hong, W. A. Jung. Enhanced Effectiveness of Dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylene dioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate in Combination with Garlic Oil against Experimental Hepatic Injury in Rats and Mice // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1995. – T. 47. – № 8. – C. 678-682.
34. Kim, J.-H. Effect of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate on the Cellular and Nonspecific Immunotoxicity by Ethanol in Mice // *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. – 2000. – T. 23. – № 10. – C. 1206-1211.
35. Jin, J., H. Sun, H. Wei, G. Liu. The anti-hepatitis drug DDB chemosensitizes multidrug resistant cancer cells in vitro and in vivo by inhibiting P-gp and enhancing apoptosis // *Investigational New Drugs*. – 2007. – T. 25. – № 2. – C. 95-105.
36. Liu, G. Bicyclol: A Novel Drug for Treating Chronic Viral Hepatitis B and C // *Medicinal Chemistry*. – 2009. – T. 5. – C. 1.
37. Pettit, G. R., S. B. Singh. Isolation, structure, and synthesis of combretastatin A-2, A-3, and B-2 // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1987. – T. 65. – № 10. – C. 2390-2396.
38. Lin, C., S. Singh, P. Chu, R. Dempcy, J. Schmidt, G. Pettit, E. Hamel. Interactions of tubulin with potent natural and synthetic analogs of the antimetabolic agent combretastatin: a structure-activity study // *Molecular Pharmacology*. – 1988. – T. 34. – № 2. – C. 200-208.
39. Tron, G. C., T. Pirali, G. Sorba, F. Pagliai, S. Busacca, A. A. Genazzani. Medicinal Chemistry of Combretastatin A4: Present and Future Directions // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – T. 49. – № 11. – C. 3033-3044.
40. Cushman, M., D. Nagarathnam, D. Gopal, A. K. Chakraborti, C. M. Lin, E. Hamel. Synthesis and evaluation of stilbene and dihydrostilbene derivatives as potential anticancer agents that inhibit tubulin polymerization // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1991. – T. 34. – № 8. – C. 2579-2588.

41. Ducki, S., G. Mackenzie, N. J. Lawrence, J. P. Snyder. Quantitative Structure–Activity Relationship (5D-QSAR) Study of Combretastatin-like Analogues as Inhibitors of Tubulin Assembly // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – T. 48. – № 2. – C. 457-465.
42. McKeage, M. J., B. C. Baguley. Disrupting established tumor blood vessels // *Cancer*. – 2010. – T. 116. – № 8. – C. 1859-1871.
43. Leite Cândida A L; Mazzuco Tânia L; Silvestre Aline; de Melo Lucilia V; Rehder Vera L G; Rumjanek Vivian M; Calixto João B, D. F. P. K. The Cytotoxic Effect and the Multidrug Resistance Reversing Action of Lignans from *Phyllanthus amarus* // *Planta Medica*. – 2006. – T. 72. – № 15. – C. 1353-1358.
44. Pullela, S. V., S. Takamatsu, S. I. Khan, I. A. Khan. Isolation of Lignans and Biological Activity Studies of *Ephedra viridis* // *Planta Medica*. – 2005. – T. 71. – № 8. – C. 789-791.
45. Chen En-Tzu; Duh Chang-Yih; Yang Sheng-Zehn; Chen Ih-Sheng, J.-J. C. New Cytotoxic Tetrahydrofuran- and Dihydrofuran-Type Lignans from the Stem of *Beilschmiedia tsangii* // *Planta Medica*. – 2006. – T. 72. – № 04. – C. 351-357.
46. Chen En-Tzu; Peng Chien-Fang; Chen Ih-Sheng; Yang Sheng-Zehn; Huang Hung-Yi, J.-J. C. Novel Epoxyfuranoid Lignans and Antitubercular Constituents from the Leaves of *Beilschmiedia tsangii* // *Planta Medica*. – 2007. – T. 73. – № 06. – C. 567-571.
47. Singh, S. B., G. R. Pettit. Antineoplastic agents. 166. Isolation, structure, and synthesis of combretastatin C-1 // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1989. – T. 54. – № 17. – C. 4105-4114.
48. Cushman, M., D. Nagarathnam, D. Gopal, H. M. He, C. M. Lin, E. Hamel. Synthesis and evaluation of analogs of (Z)-1-(4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethene as potential cytotoxic and antimetabolic agents // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1992. – T. 35. – № 12. – C. 2293-2306.

49. Lee, M., O. Brockway, A. Dandavati, S. Tzou, R. Sjolholm, A. Nickolc., B. Babu, S. Chavda, V. Satam, R. M. Hartley, C. Westbrook, S. L. Mooberry, G. Fraley, M. Lee. Design and synthesis of novel enhanced water soluble hydroxyethyl analogs of combretastatin A-4 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2011. – Т. 21. – № 7. – С. 2087-2091.

50. Plyutinskaya, A. D., E. R. Nemtsova, A. A. Pankratov, P. V. Shegai, S. S. Krylov, V. N. Iskandarova, A. S. Maksimenko, D. V. Demchuk, T. S. Kuptsova, M. N. Semenova, V. V. Semenov. Cytostatic Activity of Combretastatin A-4 Derivatives in an In Vitro System // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2022. – Т. 174. – № 2. – С. 221-225.

51. Электронный журнал лаборатории Медицинской Химии №17 ИОХ РАН [сайт]. URL: <https://www.zelinsky.ru/>

52. Maksimenko, A. S., V. P. Kislyi, N. B. Chernysheva, Y. A. Strelenko, Y. V. Zubavichuc., V. N. Khrustalev, M. N. Semenova, V. V. Semenov. Effective Synthesis of 3,4-Diaryl-isoxazole-5-carboxamides and their Antiproliferative Properties // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Т. 2019. – № 26. – С. 4260-4270.

53. Конюшкин, Л. Д., Т. И. Годовикова, С. К. Воронцова, Д. В. Цыганов, И. Б. Карманова, М. М. Райхштат, С. И. Фирганг, М. А. Покровский, А. Г. Покровский, М. Н. Семенова, В. В. Семенов. Экстракты семян петрушки и укропа в синтезе полиалкокси-3,5-диарил-1,2,4-оксадиазолов с антипролиферативными свойствами // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2010. – Т. 12. – С. 2212.

54. Tsyganov, D. V, V. N. Khrustalev, L. D. Konyushkin, M. M. Raihstat, S. I. Firgang, R. V Semenov, A. S. Kiselyov, M. N. Semenova, V. V Semenov. 3-(5)-Amino-o-diarylisoxazoles: Regioselective synthesis and antitubulin activity // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – Т. 73. – С. 112-125.

55. Pettit, G. R., B. Toki, D. L. Herald, P. Verdier-Pinard, M. R. Boyd, E. Hamel, R. K. Pettit. *Antineoplastic Agents*. 379. Synthesis of Phenstatin

Phosphate1a, // Journal of Medicinal Chemistry. – 1998. – T. 41. – № 10. – C. 1688-1695.

56. Pettit, G. R., M. P. Grealish, D. L. Herald, M. R. Boyd, E. Hamel, R. K. Pettit. Antineoplastic Agents. 443. Synthesis of the Cancer Cell Growth Inhibitor Hydroxyphenstatin and Its Sodium Diphosphate Prodrug // Journal of Medicinal Chemistry. – 2000. – T. 43. – № 14. – C. 2731-2737.

57. Álvarez, C., R. Álvarez, P. Corchete, C. Pérez-Melero, R. Peláez, M. Medarde. Synthesis and biological activity of naphthalene analogues of phenstatins: Naphthylphenstatins // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2007. – T. 17. – № 12. – C. 3417-3420.

58. Titov, I. Y., I. K. Sagamanova, R. T. Gritsenko, I. B. Karmanova, O. P. Atamanenko, M. N. Semenova, V. V. Semenov. Application of plant allylpolyalkoxybenzenes in synthesis of antimitotic phenstatin analogues // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2011. – T. 21. – № 6. – C. 1578-1581.

59. Pettit, G. R., C. R. Anderson, D. L. Herald, M. K. Jung, D. J. Lee, E. Hamel, R. K. Pettit. Antineoplastic Agents. 487. Synthesis and Biological Evaluation of the Antineoplastic Agent 3,4-Methylenedioxy-5,4'-dimethoxy-3'-amino- Z -stilbene and Derived Amino Acid Amides // Journal of Medicinal Chemistry. – 2003. – T. 46. – № 4. – C. 525-531.

60. Romagnoli, R., P. G. Baraldi, M. D. Carrion, C. L. Cara, D. Preti, F. Fruttarolo, M. G. Pavani, M. A. Tabrizi, M. Tolomeo, S. Grimaudo, A. Di Cristina, J. Balzarini, J. A. Hadfield, A. Brancale, E. Hamel. Synthesis and Biological Evaluation of 2- and 3-Aminobenzo[b]thiophene Derivatives as Antimitotic Agents and Inhibitors of Tubulin Polymerization // Journal of Medicinal Chemistry. – 2007. – T. 50. – № 9. – C. 2273-2277.

61. Pettit, G. R., Y. Kamano, C. Dufresne, R. L. Cerny, C. L. Herald, J. M. Schmidt. Isolation and structure of the cytostatic linear depsipeptide dolastatin 15 // The Journal of Organic Chemistry. – 1989. – T. 54. – № 26. – C. 6005-6006.

62. Gupta, S., L. Dac., A. B. Datta, A. Poddar, M. E. Janik, B. Bhattacharyya. Oxalone and Lactone Moieties of Podophyllotoxin Exhibit Properties of Both the B and C Rings of Colchicine in Its Binding with Tubulin // *Biochemistry*. – 2006. – T. 45. – № 20. – C. 6467-6475.

63. Desbene, S., S. Giorgi-Renault. Drugs that Inhibit Tubulin Polymerization: The Particular Case of Podophyllotoxin and Analogues // *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*. – 2012. – T. 2. – № 1. – C. 71-90.

64. Chen, S.-W., Y.-H. Wang, Y. Jin, X. Tian, Y.-T. Zheng, D.-Q. Luo, Y.-Q. Tu. Synthesis and anti-HIV-1 activities of novel podophyllotoxin derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2007. – T. 17. – № 7. – C. 2091-2095.

65. Saitoh, T., K. Kuramochi, T. Imai, K. Takata, M. Takehara, S. Kobayashi, K. Sakaguchi, F. Sugawara. Podophyllotoxin directly binds a hinge domain in E2 of HPV and inhibits an E2/E7 interaction in vitro // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2008. – T. 16. – № 10. – C. 5815-5825.

66. Frackenpohl, J., I. Adelt, H. Antonicek, C. Arnold, P. Behrmann, N. Blaha, J. Böhmer, O. Gutbrod, R. Hanke, S. Hohmann, M. van Houtdreve, P. Lösel, O. Malsam, M. Melcherc., V. Neufert, E. Peschel, U. Reckmann, T. Schenke, H.-P. Thiesen. Insecticidal heterolignans—Tubuline polymerization inhibitors with activity against chewing pests // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – T. 17. – № 12. – C. 4160-4184.

67. Magedov, I. V, M. Manpadi, E. Rozhkova, N. M. Przheval'skii, S. Rogelj, S. T. Shorc., W. F. A. Steelant, S. Van slambrouck, A. Kornienko. Structural simplification of bioactive natural products with multicomponent synthesis: Dihydropyridopyrazole analogues of podophyllotoxin // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2007. – T. 17. – № 5. – C. 1381-1385.

68. Magedov, I. V, M. Manpadi, S. Van slambrouck, W. F. A. Steelant, E. Rozhkova, N. M. Przheval'skii, S. Rogelj, A. Kornienko. Discovery and Investigation of Antiproliferative and Apoptosis-Inducing Properties of New Heterocyclic Podophyllotoxin Analogues Accessible by a One-Step

Multicomponent Synthesis // Journal of Medicinal Chemistry. – 2007. – T. 50. – № 21. – C. 5183-5192.

69. Shi, C., J. Wang, H. Chen, D. Shi. Regioselective Synthesis and in Vitro Anticancer Activity of 4-Aza-podophyllotoxin Derivatives Catalyzed by l-Proline // Journal of Combinatorial Chemistry. – 2010. – T. 12. – № 4. – C. 430-434.

70. Hitotsuyanagi, Y., M. Kobayashi, H. Morita, H. Itokawa, K. Takeya. Synthesis of (-)-4-aza-4-deoxypodophyllotoxin from (-)-podophyllotoxin // Tetrahedron Letters. – 1999. – T. 40. – № 51. – C. 9107-9110.

71. Hitotsuyanagi, Y., M. Fukuyo, K. Tsuda, M. Kobayashi, A. Ozeki, H. Itokawa, K. Takeya. 4-Aza-2,3-dehydro-4-deoxypodophyllotoxins: simple aza-podophyllotoxin analogues possessing potent cytotoxicity // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2000. – T. 10. – № 4. – C. 315-317.

72. Semenova, M. N., A. S. Kiselyov, D. V. Tsyganov, L. D. Konyushkin, S. I. Firgang, R. V. Semenov, O. R. Malyshev, M. M. Raihstat, F. Fuchc., A. Stielow, M. Lantow, A. A. Philchenkov, M. P. Zavelevich, N. S. Zefirov, S. A. Kuznetsov, V. V. Semenov. Polyalkoxybenzenes from Plants. 5. Parsley Seed Extract in Synthesis of Azapodophyllotoxins Featuring Strong Tubulin Destabilizing Activity in the Sea Urchin Embryo and Cell Culture Assays // Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – T. 54. – № 20. – C. 7138-7149.

73. Spotlights on our sister journals: ChemMedChem 1/2010 // ChemMedChem. – 2010. – T. 5. – № 1. – C. 16-18.

74. Magedov, I. V., L. Frolova, M. Manpadi, U. devi Bhoga, H. Tang, N. M. Evdokimov, O. George, K. Hadje Georgiou, S. Renner, M. Getlik, T. L. Kinnibrugh, M. A. Fernandec., S. Van Slambrouck, W. F. A. Steelant, C. B. Shuster, S. Rogelj, W. A. L. van Otterlo, A. Kornienko. Anticancer Properties of an Important Drug Lead Podophyllotoxin Can Be Efficiently Mimicked by Diverse Heterocyclic Scaffolds Accessible via One-Step Synthesis // Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – T. 54. – № 12. – C. 4234-4246.

75. Jurd, L. New anti-tumor agents. 1. Heterocyclic benzodioxole lactones // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1996. – T. 33. – № 4. – C. 1227-1232.

76. Chernysheva, N. B., D. V. Tsyganov, A. A. Philchenkov, M. P. Zavelevich, A. S. Kiselyov, R. V. Semenov, M. N. Semenova, V. V. Semenov. Synthesis and comparative evaluation of 4-oxa- and 4-aza-podophyllotoxins as antiproliferative microtubule destabilizing agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – T. 22. – № 7. – C. 2590-2593.

77. Chernysheva, N. B., D. V. Tsyganov, A. A. Philchenkov, M. P. Zavelevich, A. S. Kiselyov, R. V. Semenov, M. N. Semenova, V. V. Semenov. Synthesis and comparative evaluation of 4-oxa- and 4-aza-podophyllotoxins as antiproliferative microtubule destabilizing agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – T. 22. – № 7. – C. 2590-2593.

78. Shestopalov A. A.; Rodinovskaya L. A., A. M. S. Multicomponent Reactions of Carbonyl Compounds and Derivatives of Cyanoacetic Acid: Synthesis of Carbo- and Heterocycles // *Synthesis*. – 2008. – T. 2008. – № 01. – C. 1-25.

79. Kemnitzer, W., S. Kasibhatla, S. Jiang, H. Zhang, J. Zhao, S. Jia, L. Xu, C. Crogan-Grundy, R. Denic., N. Barriault, L. Vaillancourt, S. Charron, J. Dodd, G. Attardo, D. Labrecque, S. Lamothe, H. Gourdeau, B. Tseng, J. Drewe. Discovery of 4-aryl-4H-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based high-throughput screening assay. 2. Structure–activity relationships of the 7- and 5-, 6-, 8-positions // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2005. – T. 15. – № 21. – C. 4745-4751.

80. Kemnitzer, W., J. Drewe, S. Jiang, H. Zhang, J. Zhao, C. Crogan-Grundy, L. Xu, S. Lamothe, H. Gourdeau, R. Denic., B. Tseng, S. Kasibhatla, S. X. Cai. Discovery of 4-Aryl-4H-chromenes as a New Series of Apoptosis Inducers Using a Cell- and Caspase-Based High-Throughput Screening Assay. 3. Structure–Activity Relationships of Fused Rings at the 7,8-Positions // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2007. – T. 50. – № 12. – C. 2858-2864.

81. Syamasundar, K. V., B. Singh, R. Singh Thakur, A. Husain, K. Yoshinobu, H. Hiroshi. Antihepatotoxic principles of *Phyllanthus niruri* herbs // *Journal of Ethnopharmacology*. – 1985. – T. 14. – № 1. – C. 41-44.

82. Kassuya Daniela F P; de Melo Lucilia Vilela; Rehder Vera Lúcia G; Calixto João B, C. A. L. L. Anti-Inflammatory Properties of Extracts, Fractions and Lignans Isolated from *Phyllanthus amarus* // *Planta Medica*. – 2005. – T. 71. – № 08. – C. 721-726.

83. Nono, E. C. N., P. Mkounga, V. Kuete, K. Marat, P. G. Hultin, A. E. Nkengfack. Pycnanthulignenes A–D, Antimicrobial Cyclolignene Derivatives from the Roots of *Pycnanthus angolensis* // *Journal of Natural Products*. – 2010. – T. 73. – № 2. – C. 213-216.

84. Wabo Simplicie N; Tane Pierre; Connolly Joseph D, H. K. T. Pycnanthuquinone C: A New Terpenoid-Quinone from *Pycnanthus angolensis* // *Planta Medica*. – 2007. – T. 73. – № 02. – C. 187-189.

85. Omobuwajo, O. R., S. A. Adesanya, G. O. Babalola. Isoflavonoids from *Pycnanthus angolensis* and *Baphia nitida* // *Phytochemistry*. – 1992. – T. 31. – № 3. – C. 1013-1014.

86. Robiquet. Noscapine // *Ann. Chim. Phys.* – 1817. – T. 5. – C. 275.

87. Singh, H., P. Singh, K. Kumari, A. Chandra, S. K. Dasc., R. Chandra. A Review on Noscapine, and its Impact on Heme Metabolism // *Current Drug Metabolism*. – 2013. – T. 14. – № 3. – C. 351-360.

88. Landen, J., R. Lang, S. McMahon, N. Rusan, A. Yvon, A. Adams. Noscapine alters microtubule dynamics in living cells and inhibits the progression of melanoma // *Cancer research*. – 2002. – T. 62. – № 14. – C. 4109-4114.

89. Mahmoudian, M., P. Rahimi-Moghaddam. The Anti-Cancer Activity of Noscapine: A Review // *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*. – 2009. – T. 4. – № 1. – C. 92-97.

90. Pradalier, A., V. Hentschel, S. Prouzeau, D. Legallaic., G. Lefrançois. Étude randomisée en double aveugle contre placebo de la tritoqualine hypostamine*

dans la rhinite allergique perannuelle // *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. – 2003. – T. 43. – № 3. – C. 175-179.

91. Gabrielsen, B., T. P. Monath, J. W. Hugginc., D. F. Kefauver, G. R. Pettit, G. Groszek, M. Hollingshead, J. J. Kirsi, W. M. Shannon, E. M. Schubert, J. DaRe, B. Ugarkar, M. A. Ussery, M. J. Phelan. Antiviral (RNA) Activity of Selected Amaryllidaceae Isoquinoline Constituents and Synthesis of Related Substances // *Journal of Natural Products*. – 1992. – T. 55. – № 11. – C. 1569-1581.

92. CERIOTTI, G. Narciclasine: an Antimitotic Substance from *Narcissus* Bulbs // *Nature*. – 1967. – T. 213. – № 5076. – C. 595-596.

93. Yokosuka, A., M. Haraguchi, T. Usui, S. Kazami, H. Osada, T. Yamori, Y. Mimaki. Glaziovianin A, a new isoflavone, from the leaves of *Ateleia glazioviana* and its cytotoxic activity against human cancer cells // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2007. – T. 17. – № 11. – C. 3091-3094.

94. Ikedo, A., I. Hayakawa, T. Usui, S. Kazami, H. Osada, H. Kigoshi. Structure–activity relationship study of glaziovianin A against cell cycle progression and spindle formation of HeLa S3 cells // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – T. 20. – № 18. – C. 5402-5404.

95. Hayakawa, I., A. Ikedo, H. Kigoshi. Synthesis of Glaziovianin A: A Potent Antitumor Isoflavone // *Chemistry Letters*. – 2007. – T. 36. – № 11. – C. 1382-1383.

96. Hayakawa, I., A. Ikedo, T. Chinen, T. Usui, H. Kigoshi. Design, synthesis, and biological evaluation of the analogues of glaziovianin A, a potent antitumor isoflavone // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – T. 20. – № 19. – C. 5745-5756.

97. Thomson, R. H. (Ronald H. Naturally occurring quinones IV : recent advances / R.H. Thomson. / R. H. (Ronald H. Thomson. – 4th ed. – London ; New York : Blackie Academic & Professional, 1997.

98. Hou, Y., E. A. Vasileva, A. Carne, M. McConnell, A. E. D. A. Bekhit, N. P. Mishchenko. Naphthoquinones of the spinochrome class: Occurrence, isolation, biosynthesis and biomedical applications // RSC Advances. – 2018. – Т. 8. – № 57. – С. 32637-32650.

99. Chai, C. L. L., J. A. Elix, F. K. E. Moore. Concise Formal Total Synthesis of Hybocarpone and Related Naturally Occurring Naphthazarins // The Journal of Organic Chemistry. – 2006. – Т. 71. – № 3. – С. 992-1001.

100. Masuda, K., S. Funayama, K. Komiyama, I. Unezawa, K. Ito. Constituents of *Tritonia crocosmaeflora*, I. Tricrozarin A, a Novel Antimicrobial Naphthazarin Derivative // Journal of Natural Products. – 1987. – Т. 50. – № 3. – С. 418-421.

101. Дайронас, Ж. В., И. Н. Зилфикаров. Природные нафтохиноны: перспективы медицинского применения / Ж. В. Дайронас, И. Н. Зилфикаров. – ОнтоПринт, 2011.

102. Hanumaiah, T., G. S. R. Rao, C. P. Rao, K. V. J. Rao, H. J. Cowe, P. J. Cox, R. A. Howie, D. S. Marshall, R. H. Thompson. Isofuranonaphthoquinones from *ventilago maderaspatana*: Crystal structure of ventilone-C // Tetrahedron. – 1985. – Т. 41. – № 3. – С. 635-642.

103. Rizzacasa, M. A., M. V Sargent. The structure and synthesis of nepenthone-A, a naphthoquinone from *Nepenthes rafflesiana* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1987. – № 0. – С. 2017-2022.

104. Amrotin, V. K., K. Anil, C. Khare. In vitro antagonistic activity of fluorescent *Pseudomonas* isolates against *Rhizoctonia solani* and *Sclerotium rolfsii* // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. – 2018. – Т. 7. – № 2. – С. 2501-2503.

105. Anufriyev, V. Ph., V. L. Novikov, O. B. Maximov, G. B. Elyakov, D. O. Levitsky, A. V Lebedev, S. M. Sadretdinov, A. V Shvilkin, N. I. Afonskaya, M. Ya. Ruda, N. M. Cherpachenko. Synthesis of some hydroxynaphthazarins and

their cardioprotective effects under ischemia-reperfusion in vivo // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1998. – T. 8. – № 6. – C. 587-592.

106. Wang, Z.-Q., W.-W. Zhang, L.-B. Gong, R.-Y. Tang, X.-H. Yang, Y. Liu, J.-H. Li. Copper-Catalyzed Intramolecular Oxidative 6-exo-trig Cyclization of 1,6-Enynes with H₂O and O₂ // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – T. 50. – № 38. – C. 8968-8973.

107. Harman, R. E., J. Cason. The Preparation of Quinones from p-Aminophenols Obtained by Electrolytic Reduction of Aromatic Nitro Compounds // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1952. – T. 17. – № 7. – C. 1058-1062.

108. Itami, K., T. Nokami, J. Yoshida. 2-Pyridyldimethylsilyl as a Removable Hydrophilic Group in Aqueous Diels–Alder Reactions // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2001. – T. 40. – № 6. – C. 1074-1076.

109. Liebeskind, L. S., S. L. Baysdon, M. S. South, S. Iyer, J. P. Leeds. The development of an organotransition metal synthesis of quinones // *Tetrahedron*. – 1985. – T. 41. – № 24. – C. 5839-5853.

110. Bradley, J. C., T. Durst, A. J. Williams. Thermolysis of 2-benzylidenebenzocyclobutenols // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1992. – T. 57. – № 24. – C. 6575-6579.

111. Wu, C., D. O. Berbasov, W. D. Wulff. Alkyne Competition in the Benzannulation Reaction with Chromium Carbene Complexes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 75. – № 13. – C. 4441-4452.

112. Wijnsma, R., R. Verpoorte, Th. Mulder-Krieger, A. B. Svendsen. Anthraquinones in callus cultures of *Cinchona ledgeriana* // *Phytochemistry*. – 1984. – T. 23. – № 10. – C. 2307-2311.

113. Hanumaiah, T., D. S. Marshall, B. K. Rao, C. P. Rao, G. S. R. Rao, J. U. M. Rao, K. V. J. Rao, R. H. Thomson. Benzisochromanquinones in ventilago species // *Phytochemistry*. – 1985. – T. 24. – № 10. – C. 2373-2378.

114. Jammula, S. R., S. B. Pepalla, H. Telikepalli, K. V. J. Rao, R. H. Thomson. Benzisochromanquinones from *Ventilago goughii* // *Phytochemistry*. – 1991. – T. 30. – № 11. – C. 3741-3744.
115. Piggott, M. J., D. Wege. The Synthesis of Ventilone A // *Australian Journal of Chemistry*. – 2000. – T. 53. – № 9. – C. 749-754.
116. Karichiappan, K., D. Wege. Naphtho[2,3-*c*]furan-4,9-dione and a Further Exploratory Approach to the Ring System of Ventilone A // *Australian Journal of Chemistry*. – 2000. – T. 53. – № 9. – C. 743-747.
117. Chen, J.-J., W.-J. Lin, C.-H. Liao, P.-C. Shieh. Anti-inflammatory Benzenoids from *Antrodia camphorata* // *Journal of Natural Products*. – 2007. – T. 70. – № 6. – C. 989-992.
118. Huang, C.-H., Y.-Y. Chang, C.-W. Liu, W.-Y. Kang, Y.-L. Lin, H.-C. Chang, Y.-C. Chen. Fruiting Body of *Niuchangchih* (*Antrodia camphorata*) Protects Livers against Chronic Alcohol Consumption Damage // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2010. – T. 58. – № 6. – C. 3859-3866.
119. Geethangili, M., Y.-M. Tzeng. Review of Pharmacological Effects of *Antrodia camphorata* and Its Bioactive Compounds // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2011. – T. 2011. – C. 1-17.
120. Dhopeswarkar, A. S., S. Jain, C. Liao, S. K. Ghose, K. M. Bisset, R. A. Nicholson. The actions of benzophenanthridine alkaloids, piperonyl butoxide and (S)-methoprene at the G-protein coupled cannabinoid CB1 receptor in vitro // *European Journal of Pharmacology*. – 2011. – T. 654. – № 1. – C. 26-32.
121. Giuliana, G., G. Pizzo, M. E. Milici, G. C. Musotto, R. Giangreco. In Vitro Antifungal Properties of Mouthrinses Containing Antimicrobial Agents // *Journal of Periodontology*. – 1997. – T. 68. – № 8. – C. 729-733.
122. Ahmad, N., S. Gupta, M. M. Husain, K. M. Heiskanen, H. Mukhtar. Differential Antiproliferative and Apoptotic Response of Sanguinarine for Cancer

Cells versus Normal Cells1 // *Clinical Cancer Research*. – 2000. – T. 6. – № 4. – C. 1524-1528.

123. Wang, L. K., R. K. Johnson, S. M. Hecht. Inhibition of topoisomerase I function by nitidine and fagaronine // *Chemical Research in Toxicology*. – 1993. – T. 6. – № 6. – C. 813-818.

124. Prado, S., S. Michel, F. Tillequin, M. Koch, B. Pfeiffer, A. Pierré, S. Léonce, P. Colson, B. Baldeyrou, A. Lansiaux, C. Bailly. Synthesis and cytotoxic activity of benzo[c][1,7] and [1,8]phenanthrolines analogues of nitidine and fagaronine // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2004. – T. 12. – № 14. – C. 3943-3953.

125. Ignatov, A. V., A. E. Varakutin, I. N. Solov'eva, I. B. Karmanova, I. A. Kozlov, M. N. Semenova, V. V. Semenov. Efficient hydrogenation of benzaldoximes and Schiff bases on ceramic high-porosity palladium catalysts // *Russian Chemical Bulletin*. – 2018. – T. 67. – № 8. – C. 1394-1400.

126. Kang, B., J. A. Oh, J. Y. Lee, H. Rhim, T. Y. Yune, H.-Y. Park Choo. 3-Benzamides and 3,4,5-trimethoxyphenyl amines as calcium channel blockers // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2015. – T. 23. – № 18. – C. 6166-6172.

127. Carrasco-Gomez, R., S. Keppner-Witter, M. Hieke, L. Lange, G. Schneider, M. Schubert-Zsilavec, E. Proschak, B. Spänkuch. Vanillin-derived antiproliferative compounds influence Plk1 activity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – T. 24. – № 21. – C. 5063-5069.

128. Yang, R., M. T. Tavares, S. F. Teixeira, R. A. Azevedo, D. Pietro, T. B. Fernandec, A. K. Ferreira, G. H. G. Trossini, J. A. M. Barbuto, R. Parise-Filho. Toward chelerythrine optimization: Analogues designed by molecular simplification exhibit selective growth inhibition in non-small-cell lung cancer cells // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2016. – T. 24. – № 19. – C. 4600-4610.

129. Varakutin, A. E., E. A. Muravsky, I. Yu. Shinkarev, V. N. Khrustalev, V. V. Semenov. Hydrogenation of plant polyalkoxybenzene derivatives: convenient

access to coenzyme Q0 analogues // Mendeleev Communications. – 2020. – T. 30. – № 5. – C. 599-601.

130. Yang, H.-L., V. Thiyagarajan, P.-C. Shen, D. C. Mathew, K.-Y. Lin, J.-W. Liao, Y.-C. Hseu. Anti-EMT properties of CoQ0 attributed to PI3K/AKT/NFKB/MMP-9 signaling pathway through ROS-mediated apoptosis // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. – 2019. – T. 38. – № 1. – C. 186.

131. Hseu, Y.-C., V. Thiyagarajan, H.-T. Tsou, K.-Y. Lin, H.-J. Chen, C.-M. Lin, J.-W. Liao, H.-L. Yang. *In vitro* and *in vivo* anti-tumor activity of CoQ0 against melanoma cells: inhibition of metastasis and induction of cell-cycle arrest and apoptosis through modulation of Wnt/ β -catenin signaling pathways // Oncotarget. – 2016. – T. 7. – № 16. – C. 22409-22426.

132. Xing, L., X. Wang, C. Cheng, R. Zhu, B. Liu, Y. Hu. A solvent-controlled highly efficient Pd–C catalyzed hydrogenolysis of benzaldehydes to methylbenzenes via a novel ‘acetal pathway’ // Tetrahedron. – 2007. – T. 63. – № 38. – C. 9382-9386.

133. Lien, H.-M., H.-W. Lin, Y.-J. Wang, L.-C. Chen, D.-Y. Yang, Y.-Y. Lai, Y.-S. Ho. Inhibition of Anchorage-Independent Proliferation and G0/G1 Cell-Cycle Regulation in Human Colorectal Carcinoma Cells by 4,7-Dimethoxy-5-Methyl-1,3-Benzodioxole Isolated from the Fruiting Body of *Antrodia camphorate* // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2011. – T. 2011. – C. 1-10.

134. Shi, L.-S., C.-H. Chao, D.-Y. Shen, H.-H. Chan, C.-H. Chen, Y.-R. Liao, S.-J. Wu, Y.-L. Leu, Y.-C. Shen, Y.-H. Kuo, E.-J. Lee, K. Qian, T.-S. Wu, K.-H. Lee. Biologically active constituents from the fruiting body of Taiwanofungus camphoratus // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2011. – T. 19. – № 1. – C. 677-683.

135. Zheng, G. Qiang., P. M. Kenney, L. K. T. Lam. Myristicin: a potential cancer chemopreventive agent from parsley leaf oil // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 1992. – T. 40. – № 1. – C. 107-110.

136. Tsyganov, D. V., A. V. Samet, E. A. Silyanova, V. I. Ushkarov, A. E. Varakutin, N. B. Chernysheva, R. N. Chuprov-Netochin, A. A. Khomutov, A. S. Volkova, S. V. Leonov, M. N. Semenova, V. V. Semenov. Synthesis and Antiproliferative Activity of Triphenylphosphonium Derivatives of Natural Allylpolyalkoxybenzenes // *ACS Omega*. – 2022. – T. 7. – № 4. – C. 3369-3383.

137. Modica-Napolitano, J. S., J. R. Aprile. Delocalized lipophilic cations selectively target the mitochondria of carcinoma cells // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2001. – T. 49. – № 1-2. – C. 63-70.

138. Zielonka, J., J. Joseph, A. Sikora, M. Hardy, O. Ouari, J. Vasquez-Vivar, G. Cheng, M. Lopez, B. Kalyanaraman. Mitochondria-Targeted Triphenylphosphonium-Based Compounds: Syntheses, Mechanisms of Action, and Therapeutic and Diagnostic Applications // *Chemical Reviews*. – 2017. – T. 117. – № 15. – C. 10043-10120.

139. Kalyanaraman, B., G. Cheng, M. Hardy, O. Ouari, M. Lopez, J. Joseph, J. Zielonka, M. B. Dwinell. A review of the basics of mitochondrial bioenergetics, metabolism, and related signaling pathways in cancer cells: Therapeutic targeting of tumor mitochondria with lipophilic cationic compounds // *Redox Biology*. – 2018. – T. 14. – C. 316-327.

140. Spivak, A. Yu., D. A. Nedopekina, R. R. Khalitova, R. R. Gubaidullin, V. N. Odinokov, Y. P. Bel'skii, N. V. Bel'skaya, V. A. Khazanov. Triphenylphosphonium cations of betulonic acid derivatives: synthesis and antitumor activity // *Medicinal Chemistry Research*. – 2017. – T. 26. – № 3. – C. 518-531.

141. Strobukina, I. Yu., M. G. Belenok, M. N. Semenova, V. V. Semenov, V. M. Babaev, I. Kh. Rizvanov, V. F. Mironov, V. E. Kataev. Triphenylphosphonium Cations of the Diterpenoid Isosteviol: Synthesis and

Antimitotic Activity in a Sea Urchin Embryo Model // *Journal of Natural Products*. – 2015. – T. 78. – № 6. – C. 1300-1308.

142. Reddy, C. A., V. Somepalli, T. Golakoti, A. K. Kanugula, S. Karnewar, K. Rajendiran, N. Vasagiri, S. Prabhakar, P. Kuppusamy, S. Kotamraju, V. K. Kutala. Mitochondrial-Targeted Curcuminoids: A Strategy to Enhance Bioavailability and Anticancer Efficacy of Curcumin // *PLoS ONE*. – 2014. – T. 9. – № 3. – C. e89351.

143. Sassi, N., A. Mattarei, M. Azzolini, P. Bernardi, I. Szabo', C. Paradisi, M. Zoratti, L. Biasutto. Mitochondria-targeted Resveratrol Derivatives Act as Cytotoxic Pro-oxidants // *Current Pharmaceutical Design*. – 2014. – T. 20. – № 2. – C. 172-179.

144. Martinc., C., C. Doran, I. C. Silva, C. Miranda, J. Rueff, A. S. Rodrigues. Myristicin from nutmeg induces apoptosis via the mitochondrial pathway and down regulates genes of the DNA damage response pathways in human leukaemia K562 cells // *Chemico-Biological Interactions*. – 2014. – T. 218. – C. 1-9.

145. Cheng, G., J. Zielonka, D. McAllister, M. Hardy, O. Ouari, J. Joseph, M. B. Dwinell, B. Kalyanaraman. Antiproliferative effects of mitochondria-targeted cationic antioxidants and analogs: Role of mitochondrial bioenergetics and energy-sensing mechanism // *Cancer Letters*. – 2015. – T. 365. – № 1. – C. 96-106.

146. Rao, V. A., S. R. Klein, S. J. Bonar, J. Zielonka, N. Mizuno, J. S. Dickey, P. W. Keller, J. Joseph, B. Kalyanaraman, E. Shacter. The Antioxidant Transcription Factor Nrf2 Negatively Regulates Autophagy and Growth Arrest Induced by the Anticancer Redox Agent Mitoquinone // *Journal of Biological Chemistry*. – 2010. – T. 285. – № 45. – C. 34447-34459.

147. Cheng, G., J. Zielonka, O. Ouari, M. Lopez, D. McAllister, K. Boyle, C. S. Barrioc., J. J. Weber, B. D. Johnson, M. Hardy, M. B. Dwinell, B. Kalyanaraman. Mitochondria-Targeted Analogues of Metformin Exhibit

Enhanced Antiproliferative and Radiosensitizing Effects in Pancreatic Cancer Cells
// *Cancer Research*. – 2016. – T. 76. – № 13. – C. 3904-3915.

148. Kamijo, T., H. Harada, K. Iizuka. A novel one step conversion of alcohols into alkyl bromides or iodides. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1983. – T. 31. – № 11. – C. 4189-4192.

149. Tsyganov, D. V., N. B. Chernysheva, L. K. Salamandra, L. D. Konyushkin, O. P. Atamanenko, M. N. Semenova, V. V. Semenov. Synthesis of Polyalkoxy-3-(4-Methoxyphenyl)Coumarins with Antimitotic Activity from Plant Allylpolyalkoxybenzenes // *Mendeleev Communications*. – 2013. – T. 23. – № 3. – C. 147-149.

150. Varakutin, A. E., I. Y. Shinkarev, E. A. Muravsky, D. I. Nasyrova, A. I. Samigullina, M. N. Semenova, V. V. Semenov. Synthesis of tetraalkoxyaryldihydrobenzo[g]indazoles from metabolites of dill and parsley seeds essential oil // *Tetrahedron*. – 2023. – T. 137. – C. 133365.

151. Varakutin, A. E., E. A. Muravsky, D. V. Tsyganov, I. Yu. Shinkarev, A. I. Samigullina, T. S. Kuptsova, R. N. Chuprov-Netochin, A. V. Smirnova, A. A. Khomutov, S. V. Leonov, M. N. Semenova, V. V. Semenov. Synthesis of chalcones with methylenedioxy polymethoxy fragments based on plant metabolites and study of their antiproliferative properties // *Russian Chemical Bulletin*. – 2023. – T. 72. – № 7. – C. 1632-1647.

152. Ghobrial, I. M., A. Roccaro, F. Hong, E. Weller, N. Rubin, R. Leduc, M. Rourke, S. Chuma, A. Sacco, X. Jia, F. Azab, A. K. Azab, S. Rodig, D. Warren, B. Harric., L. Varticovski, P. Sportelli, X. Leleu, K. C. Anderson. Clinical and translational studies of a phase II trial of the novel oral Akt inhibitor perifosine in relapsed or relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia // *Clinical Cancer Research*. – 2010. – T. 16. – № 3. – C. 1033-1041.

153. Staudt, L. M. Oncogenic activation of NF-kappaB. // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. – 2010. – T. 2. – № 6. – C. 1-30.

154. Kazandjian, D., G. M. Blumenthal, H.-Y. Chen, K. He, M. Patel, R. Justice, P. Keegan, R. Pazdur. FDA Approval Summary: Crizotinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangements // *The Oncologist*. – 2014. – T. 19. – № 10. – C. e5-e11.

155. Fisher, M. J., C. S. Shih, S. D. Rhodoc., A. E. Armstrong, P. L. Wolterc., E. Dombi, C. Zhang, S. P. Anguc., G. L. Johnson, R. J. Packer, J. C. Allen, N. J. Ullrich, S. Goldman, D. H. Gutmann, S. R. Plotkin, T. Rosser, K. A. Robertson, B. C. Widemann, A. E. Smith. Cabozantinib for neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas: a phase 2 trial // *Nature Medicine*. – 2021. – T. 27. – № 1. – C. 165-173.

156. Go, M., X. Wu, X. Liu. Chalcones: An Update on Cytotoxic and Chemoprotective Properties // *Current Medicinal Chemistry*. – 2005. – T. 12. – № 4. – C. 483-499.

157. Cabrera, M., M. Simoenc., G. Falchi, M. L. Lavaggi, O. E. Piro, E. E. Castellano, A. Vidal, A. Azqueta, A. Monge, A. L. de Ceráin, G. Sagrera, G. Seoane, H. Cerecetto, M. González. Synthetic chalconec., flavanonec., and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure–activity relationships // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. – T. 15. – № 10. – C. 3356-3367.

158. Boumendjel, A., J. Boccard, P.-A. Carrupt, E. Nicolle, M. Blanc, A. Geze, L. Choisnard, D. Wouessidjewe, E.-L. Matera, C. Dumontet. Antimitotic and Antiproliferative Activities of Chalcones: Forward Structure–Activity Relationship // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2008. – T. 51. – № 7. – C. 2307-2310.

159. Ducki, S., D. Rennison, M. Woo, A. Kendall, J. F. D. Chabert, A. T. McGown, N. J. Lawrence. Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerization. Part 1: Synthesis and biological evaluation of antivasculature activity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – T. 17. – № 22. – C. 7698-7710.

160. Ducki, S., G. Mackenzie, B. Greedy, S. Armitage, J. F. D. Chabert, E. Bennett, J. Nettlec., J. P. Snyder, N. J. Lawrence. Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerisation. Part 2: Structure-based discovery of alpha-aryl chalcones // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – T. 17. – № 22. – C. 7711-7722.
161. Mai, C. W., M. Yaeghoobi, N. Abd-Rahman, Y. B. Kang, M. R. Pichika. Chalcones with electron-withdrawing and electron-donating substituents: Anticancer activity against TRAIL resistant cancer cells., structure-activity relationship analysis and regulation of apoptotic proteins // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – T. 77. – C. 378-387.
162. Ouyang, Y., J. Li, X. Chen, X. Fu, S. Sun, Q. Wu. Chalcone Derivatives: Role in Anticancer Therapy // *Biomolecules*. – 2021. – T. 11. – № 6. – C. 894.
163. Lawrence, N. J., A. T. McGown, S. Ducki, J. A. Hadfield. The interaction of chalcones with tubulin. // *Anti-cancer drug design*. – 2000. – T. 15. – № 2. – C. 135-41.
164. Semenov, V. V, M. N. Semenova. Polyalkoxyflavonoids as inhibitors of cell division // *Russian Chemical Reviews*. – 2015. – T. 84. – № 2. – C. 134-158.
165. Rozmer, Z., P. Perjési. Naturally occurring chalcones and their biological activities // *Phytochemistry Reviews*. – 2016. – T. 15. – № 1. – C. 87-120.
166. Aliac., Y., K. Awang, A. H. A. Hadi, O. Thoison, T. Sévenet, M. País. An Antimitotic and Cytotoxic Chalcone from *Fissistigma lanuginosum* // *Journal of Natural Products*. – 1995. – T. 58. – № 8. – C. 1160-1166.
167. Lee, J., H. W. Chun, T. H. Pham, J. H. Yoon, J. Lee, M. K. Choi, H. W. Ryu, S. R. Oh, J. Oh, D. Y. Yoon. Kanakugiol, a compound isolated from *lindera erythrocarpa*, promotes cell death by inducing mitotic catastrophe after cell cycle arrest // *Journal of Microbiology and Biotechnology*. – 2020. – T. 30. – № 2. – C. 279-286.
168. Demchuk, D. V., A. V. Samet, N. B. Chernysheva, V. I. Ushkarov, G. A. Stashina, L. D. Konyushkin, M. M. Raihstat, S. I. Firgang,

A. A. Philchenkov, M. P. Zavelevich, L. M. Kuiava, V. F. Chekhun, D. Yu. Blokhin, A. S. Kiselyov, M. N. Semenova, V. V. Semenov. Synthesis and antiproliferative activity of conformationally restricted 1,2,3-triazole analogues of combretastatins in the sea urchin embryo model and against human cancer cell lines // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2014. – T. 22. – № 2. – C. 738-755.

169. Semenova, M. N., D. V. Tsyganov, O. R. Malyshev, O. V. Ershov, I. N. Bardasov, R. V. Semenov, A. S. Kiselyov, V. V. Semenov. Comparative in vivo evaluation of polyalkoxy substituted 4H-chromenes and oxa-podophyllotoxins as microtubule destabilizing agents in the phenotypic sea urchin embryo assay // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – T. 24. – № 16. – C. 3914-3918.

170. Ducki, S., R. Forrest, J. A. Hadfield, A. Kendall, N. J. Lawrence, A. T. McGown, D. Rennison. Potent antimetabolic and cell growth inhibitory properties of substituted chalcones // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1998. – T. 8. – № 9. – C. 1051-1056.

171. Królicka, E., K. Kieć-Kononowicz, D. Łażewska. Chalcones as Potential Ligands for the Treatment of Parkinson's Disease // *Pharmaceuticals*. – 2022. – T. 15. – № 7. – C. 847.

172. Hu, J., J. Yan, J. Chen, Y. Pang, L. Huang, X. Li. Synthesis, biological evaluation and mechanism study of a class of benzylideneindanone derivatives as novel anticancer agents // *MedChemComm*. – 2015. – T. 6. – № 7. – C. 1318-1327.

173. Tsyganov, D. V., M. N. Semenova, L. D. Konyushkin, V. I. Ushkarov, M. M. Raihstat, V. V. Semenov. A convenient synthesis of cis-restricted combretastatin analogues with pyrazole and isoxazole cores // *Mendeleev Communications*. – 2019. – T. 29. – № 2. – C. 163-165.

174. Zefirov, N. A., A. V. Mamaeva, A. I. Krasnoperova, Yu. A. Evteeva, E. R. Milaeva, S. A. Kuznetsov, O. N. Zefirova. Novel analogs of 5-hydroxymethyl-2-methoxyphenyl adamantane-1-acetate: synthesis, biotesting, and

molecular modeling // Russian Chemical Bulletin. – 2021. – T. 70. – № 3. – C. 549-554.

175. Hemantha, H. P., R. Ramanujam, M. Majeed, K. Nagabhusanam. An unambiguous and practical synthesis of Oroxylin A: a commonly misidentified flavone // Natural Product Research. – 2021. – T. 35. – № 9. – C. 1413-1420.

176. Waser, M., H. Falk. Intramolecularly Friedel-Crafts Acylated Emodin Derivatives. An Access to the Cores of Angucyclinonec., Anthracyclinonec., and to Hypericin Analogues // Monatshefte for Chemie - Chemical Monthly. – 2005. – T. 136. – № 4. – C. 609-618.

177. Pain, C., S. Célanire, G. Guillaumet, B. Joseph. Synthesis of 5-substituted 2-(4- or 3-methoxyphenyl)-4(1 H)-quinolones // Tetrahedron. – 2003. – T. 59. – № 48. – C. 9627-9633.

178. Jiang, J., H. Zhang, C. Wang, Q. Zhang, S. Fang, R. Zhou, J. Hu, J. Zhu, Y. Zhou, C. Luo, C. Zheng. 1-Phenyl-dihydrobenzoindazoles as novel colchicine site inhibitors: Structural basis and antitumor efficacy // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – T. 177. – C. 448-456.

179. Jiang, J., Q. Zhang, J. Guo, S. Fang, R. Zhou, J. Zhu, X. Chen, Y. Zhou, C. Zheng. Synthesis and biological evaluation of 7-methoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-2H-benzo[e]indazoles as new colchicine site inhibitors // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2019. – T. 29. – № 18. – C. 2632-2634.

180. Semenov, V. V., A. S. Kiselyov, I. Y. Titov, I. K. Sagamanova, N. N. Ikizalp, N. B. Chernysheva, D. V Tsyganov, L. D. Konyushkin, S. I. Firgang, R. V Semenov, I. B. Karmanova, M. M. Raihstat, M. N. Semenova. Synthesis of Antimitotic Polyalkoxyphenyl Derivatives of Combretastatin Using Plant Allylpolyalkoxybenzenes // Journal of Natural Products. – 2010. – T. 73. – № 11. – C. 1796-1802.

181. Watanabe, M., H. Maenosone, S. Furukawa. A regiospecific synthesis of anthracyclines using directed metalation. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1983. – T. 31. – № 8. – C. 2662-2668.

182. Horton, W., B. Rossiter. Notes - Hydrogen Bromide-Acetic Acid Cleavage of Several Methoxyindanones and Methoxytetralones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1958. – T. 23. – № 3. – C. 488-491.

183. Varakutin, A. E., E. A. Muravsky, V. N. Khrustalev, A. V. Samet, V. V. Semenov. Synthesis of Polyalkoxymethylenedioxy-1,4-naphthoquinones from Parsley Seed Metabolite // *Current Organic Chemistry*. – 2024. – T. 28. – № 1. – C. 40-45.

184. Thomson, R. H. *Naturally Occurring Quinones IV: Recent advances* / R. H. Thomson. – Springer Netherlandc., 2012.

185. Baillie, A. C., R. H. Thomson. Quinones. Part VII. New routes to 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1966. – C. 2184.

186. Ogata, T., T. Yoshida, M. Shimizu, M. Tanaka, C. Fukuhara, J. Ishii, A. Nishiuchi, K. Inamoto, T. Kimachi. Unusual, chemoselective etherification of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone derivatives utilizing alkoxymethyl chlorides: scope, mechanism and application to the synthesis of biologically active natural product (±)-lantalucratin C // *Tetrahedron*. – 2016. – T. 72. – № 11. – C. 1423-1432.

187. Wu, L., X. Ma, X. Yang, C. Zhang. Synthesis and biological evaluation of β -lapachone-monastrol hybrids as potential anticancer agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – T. 203. – C. 112594.

188. Ameer, F., R. G. F. Gilec., I. R. Green, R. Pearce. Synthesis of Methoxy-2-hydroxy-1,4-naphthoquinones and Reaction of One Isomer with Aldehydes under Basic Conditions // *Synthetic Communications*. – 2004. – T. 34. – № 7. – C. 1247-1258.

189. Goyard, D., B. Kónya, A. S. Chajistamatiou, E. D. Chrysina, J. Leroy, S. Balzarín, M. Tournier, D. Tousch, P. Petit, C. Duret, P. Maurel, L. Somsák,

T. Docsa, P. Gergely, J.-P. Praly, J. Azay-Milhau, S. Vidal. Glucose-derived spiroisoxazolines are anti-hyperglycemic agents against type 2 diabetes through glycogen phosphorylase inhibition // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – T. 108. – C. 444-454.

190. Buck, J. S., W. S. Ide. Mixed benzoin. VIII. Further determinations of structures. Question of isomers // *Journal of the American Chemical Society*. – 1932. – T. 54. – № 8. – C. 3302-3309.

191. Wang, E., K. Huang, H. Chen, C. Wu, G. Lin. An Efficient Method for the Preparation of Nitriles *via* the Dehydration of Aldoximes with Phthalic Anhydride // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – 2004. – T. 51. – № 3. – C. 619-627.

192. Bekaert, A., O. Provot, O. Rasolojaona, M. Alami, J.-D. Brion. N-Methylpyrrolidin-2-one hydrotribromide (MPHT) a mild reagent for selective bromination of carbonyl compounds: synthesis of substituted 2-bromo-1-naphtols // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – T. 46. – № 24. – C. 4187-4191.