

УДК 547.814

## Амінометилювання ізофлавонів за участю циклічних аміноспиртів

Г.П. Мруг<sup>1</sup>, М.С. Фрасинюк<sup>1\*</sup>, С.П. Бондаренко<sup>2</sup>,  
В.С. Броварець<sup>1</sup>, В.П. Хиля<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Інститут біоорганічної хімії і нафтохімії НАН України  
вул. Мурманська, 1, Київ, 02094, Україна

<sup>2</sup> Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
вул. Володимирська, 64, Київ, 01033, Україна

**Резюме.** Амінометилюванням природних ізофлавонів формононетину, 2-метилформононетину, кладрину, 7-гідрокси-2-метил-3-фенілхромону та 2-метилпохідної кладрину з використанням (S)-пролінолу, транс-4-гідрокси-L-проліну, 3-гідроксипіперидину синтезовано аналоги хромонових алкалоїдів.

**Ключові слова:** ізофлавонон, реакція Манніха, (S)-пролінол, транс-4-гідрокси-L-пролін, 3-гідроксипіперидин.

**Вступ.** Ізофлавоноїди є представниками флавоноїдних сполук, які широко розповсюджені в рослинах. Завдяки структурній схожості зі стероїдними естрогенами, ізофлавонони здатні модулювати специфічні відповіді тканин-мішеней репродуктивних органів і цим самим впливати на метаболізм ендогенних естрогенів. Ці сполуки характеризуються вираженими профілактичними й терапевтичними властивостями щодо багатьох захворювань. Велика кількість робіт присвячена ролі природних ізофлавоноїдів як протекторів, які перешкоджають розвитку гормонозалежних пухлинних процесів [1-3]. Крім того, вони запобігають виникненню серцево-судинних захворювань (атеросклерозу, гіпертонії, гіперліпідемії, інфаркту міокарда) та остеопорозу, ослаблюють клімактеричні симптоми [2, 4].

Високий фармакологічний потенціал ізофлавонів робить їх одними з привілейованих

скафолдів для одержання біологічно активних сполук [5].

Особливий інтерес серед нітрогеновмісних похідних хронону становлять сполуки, що містять фрагмент аміноспирту. Варто відмітити, що подібні сполуки виділені з рослинної сировини, зокрема, алкалоїди рохітукін (**1a**) [6] та кротакуміни А, В, С, D (**1c-f**) [7], які були вилучені з *Dysoxylum binectariferum* чи *Dysoxylum acutangulum*, і слугували прототипом для створення протипухлинного препарату «Флавопіридол» (**1b**) [8] (рис. 1). Крім того, синтезовано подібні хронони, які містять залишок піролідину [9]. Незважаючи на те, що ці сполуки містять піперидиновий чи піролідиновий фрагменти, з'єднані С-С-зв'язком із хромоновим циклом, подібну їм дію виявляють також регіоізомерні основи Манніха [10].

**Результати й обговорення.** Метою нашого дослідження було вивчення амінометилювання природних ізофлавонів формононетину, 2-метилформононетину, кладрину, 7-гідрокси-2-метил-3-фенілхромону та 2-метиланалога кладрину з використанням (S)-пролінолу, транс-4-гідрокси-L-проліну, 3-гідроксипіперидину, які містять фрагмент етаноламіну.

\* Corresponding author.

Tel.: +38050-5450828

Email address: mykhaylo.frasinyuk@ukr.net

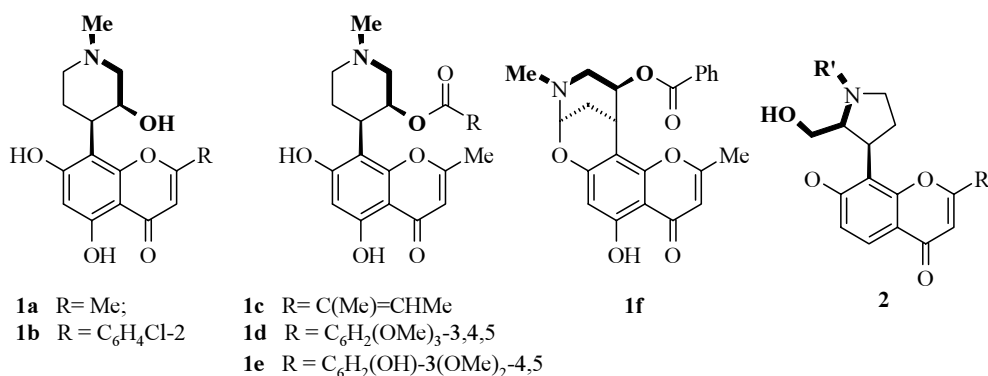


Рис. 1. Найбільш відомі представники хромонових алкалоїдів та їх аналоги

Варто зауважити, що введення N-заміщених аміноспиртів у реакцію Манніха має обмежене використання завдяки перебігу побічних процесів, а застосування первинних аміноспиртів може призводити до неочікуваних таутомерних продуктів [11]. У зв'язку з цим для введення залишку N-заміщених аміноспиртів також використовується непряме амінометилування, зокрема N-заміщені оксазолідини [12-14].

Реакція Манніха є трикомпонентною конденсацією за участі ХН-компонента з активним Гідрогеном, аміну та формальдегіду. На перебіг такої взаємодії значною мірою впливають як умови реакції, так і особливості структури субстрату й аміну. Слід зазначити, що реакція Манніха може перебігати як в умовах кислотного, так і основного каталізу, при цьому рН середовища є визначальним фактором для утворення проміжних сполук та продуктів взаємодії. У випадку ж наявності в молекулі субстрату кількох реакційно здатних центрів реакція Манніха може перебігати нерегіоселективно або супроводжуватися циклізацією чи полімеризацією [15].

Як СН-субстрат нами було досліджено 7-гідроксиізофлавонови **3a-e**, які було синтезовано циклізацією 2-гідроксидезоксибензоїнів, отриманих в умовах реакції Гьоша. Слід зазначити, що бензопіроновий цикл містить два положення з підвищеною електронною густиною — С-6 та С-8, по яких можливий перебіг електрофільного заміщення.

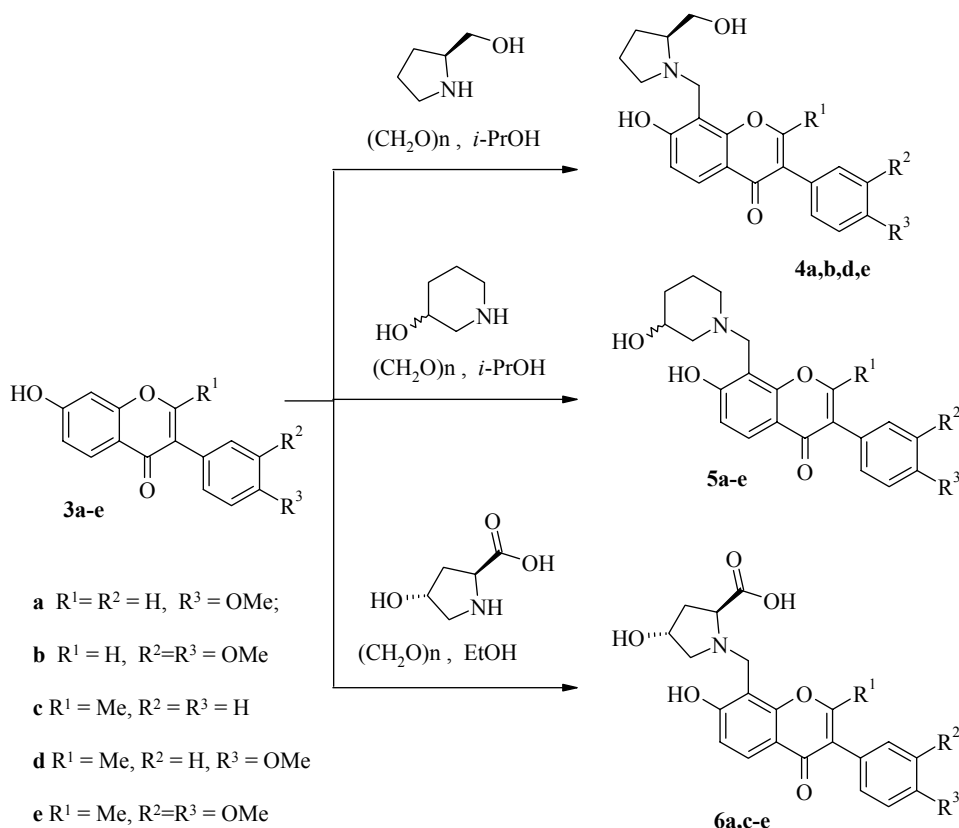
Структурні особливості СН-субстрату й аміну вимагали ретельного підбору умов проведення реакції Манніха. Так, найбільш придатним розчинником для прямого аміномети-

лювання з використанням *транс*-4-гідрокси-*L*-проліну виявився абсолютний етанол. У випадку ж застосування (*S*)-пролінолу та 3-гідроксипіперидину був використаний пропанол-2. Результати пошуку каталізатора показали доречність застосування в цій якості 4-*N,N*-диметиламінопіридину (DMAP). Формальдегід, який є обов'язковим компонентом реакції Манніха, був використаний нами у вигляді параформу, що дало можливість уникнути присутності води в реакційній суміші. Слід зазначити, що в застосованих нами умовах реакція амінометилування перебігає регіоспецифічно, виключно по положенню С-8 хромонового циклу.

Так, наявність асиметричного центру в сполуках **4a,b,d,e** і **6a,c-e** веде до появи гемінальної константи розщеплення діастереотопних протонів метиленової групи з КССВ 14.6-15.1 Гц, що є типовим значенням для подібних ациклічних сполук. Сигнал СН<sub>2</sub>-8 групи сполук **5a-e** спостерігається як синглет, незважаючи на наявність асиметричного центру в залишку 3-гідроксипіперидину. Ймовірно, у цьому випадку можлива вільна інверсія піперидинового циклу. Сигнали протонів амінного залишку проявляються у вигляді складних мультиплетів, а достатньо жорстка конфігурація заміщеного піролідинового циклу та наявність асиметричного центру в сполуках **4,6** веде до того, що аксіальні й екваторіальні протони мають різний хімічний зсув. Підтвердженням того, що амінометилування перебігає по положенню 8 хромонового циклу, є КССВ між Н-5 і Н-6, яка становить близько 9 Гц.

**Висновки.** Нами досліджено амінометилування ізофлавонів за участю циклічних аміноспиртів — (*S*)-пролінолу, *транс*-4-гідрокси-

## Синтез амінометильних похідних ізофлавонону



L-проліну та 3-гідроксипіперидину. Запропоновано умови регіоспецифічного амінометилування ізофлавононів по положенню С-8 хромонового циклу з використанням гідроксипохідних амінів, які відкривають можливості синтезу міметиків природних хромонових алкалоїдів.

**Експериментальна частина.**

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H виміряно на приладі M-400 (Varian, 400 МГц) відносно ТМС (внутрішній стандарт), δ шкала. Температури плавлення визначали у відкритому капілярі на приладі «Buchi B-535». Хід реакцій і чистоту отриманих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках «Merck UV-254» (Німеччина). Як елюент використовували суміш хлороформу і метанолу (9:1), (95:5) та етилацетат.

Мас-спектри було виміряно з використанням Agilent 1100 (іонізаційний метод: API-ES). Дані елементного аналізу відповідали вирахованим.

**Загальна методика синтезу амінометильних похідних 7-гідроксиізофлавононів 4-6.** До киплячого розчину 2 ммоль 7-гідроксиізофлавонону **3a-e** у 15 мл відповідного спирту (етанол

для сполук **4a,b,d,e**, **5a-e**, пропанол-2 для **6a,c-e**) додають 2,5 ммоль аміноспирту, 90 мг (3 ммоль) параформу і 5 мг (0,04 ммоль) 4-N,N-диметиламінопіридину. Реакційну суміш кип'ятять 6-10 год., після охолодження розбавляють гексаном. Осад відфільтровують, сушать і кристалізують із пропанолу-2 чи суміші пропанол-2—гексан.

**7-Гідрокси-8-{{(2S)-2-(гідроксиметил)-піролідин-1-іл}метил}-3-(4-метоксифеніл)-4H-хромен-4-он (4a).** C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>. Вихід 76%. T<sub>пл</sub> 161-163 °C. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ч., J/Гц): 1,61-1,99 (4H, м, CH<sub>2</sub>-3'', 4''), 2,34-2,45 (1H, м, CH-5''α), 2,76-2,88 (1H, м, H-2''), 2,88-2,97 (1H, м, CH-5''β), 3,49-3,59 (2H, м, CH<sub>2</sub>OH), 3,78 (3H, с, OCH<sub>3</sub>-4'), 4,06, 4,34 (2H, 2д, <sup>3</sup>J=14,6 Гц, CH<sub>2</sub>-8), 6,84 (1H, д, <sup>3</sup>J=8,8 Гц, H-6), 6,99 (2H, д, <sup>3</sup>J=8,7 Гц, H-3', 5'), 7,51 (2H, д, <sup>3</sup>J=8,7 Гц, H-2', 6'), 7,90 (1H, д, <sup>3</sup>J=8,8 Гц, 5-H), 8,35 (1H, с, 2-H). Мас-спектр: m/z 382,3 [MН<sup>+</sup>].

**7-Гідрокси-8-{{(2S)-2-(гідроксиметил)-піролідин-1-іл}метил}-3-(3,4-диметоксифеніл)-4H-хромен-4-он (4b).** C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>. Вихід 88%. T<sub>пл</sub> 95-97 °C. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ,

м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 1,79-2,11 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{-3''}$ , 4''), 2,42-2,51 (1H, м,  $\text{CH-5''}\alpha$ ), 2,88-2,98 (1H, м, H-2''), 3,14-3,23 (1H, м,  $\text{CH-5''}\beta$ ), 3,72-3,87 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,91 (3H, с,  $\text{OCH}_3\text{-3'}$ ), 3,93 (3H, с,  $\text{OCH}_3\text{-4'}$ ), 4,19, 4,37 (2H, 2д,  $^3J=15,1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{-8}$ ), 6,88 (1H, д,  $^3J=8,8$  Гц, H-6), 6,92 (1H, д,  $^3J=8,3$  Гц, H-5'), 7,03 (1H, дд,  $^3J=8,3$  Гц,  $^4J=1,9$  Гц, H-6'), 7,21 (1H, д,  $^4J=1,9$  Гц, H-2'), 7,91 (1H, с, H-2), 8,11 (1H, д,  $^3J=8,8$  Гц, H-5). Мас-спектр:  $m/z$  412,2 [ $\text{MH}^+$ ].

**7-Гідрокси-8-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]метил}-3-(4-метоксифеніл)-2-метил-4H-хромен-4-он (4d).**  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ . Вихід 62 %.  $T_{\text{пл}}$  23-125 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 1,77-2,12 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{-3''}$ , 4''), 2,29 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{-2}$ ), 2,40-2,52 (1H, м,  $\text{CH-5''}\alpha$ ), 2,87-2,98 (1H, м, H-2''), 3,13-3,24 (1H, м,  $\text{CH-5''}\beta$ ), 3,68-3,78 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{OH}\alpha$ ), 3,81-3,88 (4H, с+м,  $\text{OCH}_3\text{-4'}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}\beta$ ), 4,18, 4,37 (2H, 2д,  $^3J=15,1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{-8}$ ), 6,83 (1H, д,  $^3J=8,8$  Гц, H-6), 6,96 (2H, д,  $^3J=8,7$  Гц, H-3', 5'), 7,21 (2H, д,  $^3J=8,7$  Гц, H-2', 6'), 8,03 (1H, д,  $^3J=8,8$  Гц, 5-H). Мас-спектр:  $m/z$  396,3 [ $\text{MH}^+$ ].

**7-Гідрокси-8-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]метил}-3-(3,4-диметоксифеніл)-2-метил-4H-хромен-4-он (4e).**  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ . Вихід 84 %.  $T_{\text{пл}}$  156-158 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 1,75-2,14 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{-3''}$ , 4''), 2,29 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{-2}$ ), 2,39-2,50 (1H, м,  $\text{CH-5''}\alpha$ ), 2,87-2,97 (1H, м, H-2''), 3,13-3,23 (1H, м,  $\text{CH-5''}\beta$ ), 3,69-3,77 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{OH}\alpha$ ), 3,80-3,93 (7H, 2с+м,  $\text{OCH}_3\text{-3'}$ , 4',  $\text{CH}_2\text{OH}\beta$ ), 4,16, 4,38 (2H, 2д,  $^3J=14,9$  Гц,  $\text{CH}_2\text{-8}$ ), 6,78-6,85 (3H, м, H-6, 2', 6'), 6,92 (1H, д,  $^3J=8,0$  Гц, H-5'), 8,01 (1H, д,  $^3J=8,8$  Гц, H-5). Мас-спектр:  $m/z$  426,1 [ $\text{MH}^+$ ].

**7-Гідрокси-8-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)метил]-3-(4-метоксифеніл)-4H-хромен-4-он (5a).**  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ . Вихід 77 %.  $T_{\text{пл}}$  195-197 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 1,36-3,12 (8H, м,  $\text{CH}_2\text{-2''}$ , 4'', 5'', 6''), 3,84 (3H, с,  $\text{OCH}_3\text{-4'}$ ), 3,89-3,99 (1H, м,  $\text{CH-3''}$ ), 4,03 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{-8}$ ), 6,89 (1H, д,  $^3J=8,8$  Гц, H-6), 6,97 (2H, д,  $^3J=8,7$  Гц, H-3', 5'), 7,50 (2H, д,  $^3J=8,7$  Гц, H-2', 6'), 7,88 (1H, с, H-2), 8,12 (1H, д,  $^3J=8,8$  Гц, H-5). Мас-спектр:  $m/z$  382,2 [ $\text{MH}^+$ ].

**7-Гідрокси-8-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)метил]-3-(4-диметоксифеніл)-4H-хромен-4-он (5b).**  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ . Вихід 90 %.  $T_{\text{пл}}$  178-180 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 1,39-3,06 (8H, м,  $\text{CH}_2\text{-2''}$ , 4'', 5'', 6''), 3,86-3,98 (7H, 2с+м,

$\text{OCH}_3\text{-3'}$ , 4',  $\text{CH-3''}$ ), 4,04 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{-8}$ ), 6,89 (1H, д,  $^3J=8,8$  Гц, H-6), 6,93 (1H, д,  $^3J=8,3$  Гц, H-5'), 7,04 (1H, дд,  $^3J=8,3$  Гц,  $^4J=2,0$  Гц, H-6'), 7,22 (1H, д,  $^4J=2,0$  Гц, H-2'), 7,92 (1H, с, H-2), 8,12 (1H, д,  $^3J=8,8$  Гц, H-5). Мас-спектр:  $m/z$  412,2 [ $\text{MH}^+$ ].

**7-Гідрокси-8-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)метил]-2-метил-3-феніл-4H-хромен-4-он (5c).**  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ . Вихід 72 %.  $T_{\text{пл}}$  170-172 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 1,32-3,00 (11H, с+м,  $\text{CH}_3\text{-2}$ ,  $\text{CH}_2\text{-2''}$ , 4'', 5'', 6''), 3,80-3,90 (1H, м,  $\text{CH-3''}$ ), 4,01 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{-8}$ ), 6,83 (1H, д,  $^3J=8,5$  Гц, H-6), 7,24-7,29 (2H, м, H-2', 6'), 7,32-7,38 (1H, м, H-4'), 7,39-7,45 (2H, м, H-3', 5'), 8,02 (1H, д,  $^3J=8,5$  Гц, H-5). Мас-спектр:  $m/z$  366,2 [ $\text{MH}^+$ ].

**7-Гідрокси-8-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)метил]-2-метил-3-феніл-4H-хромен-4-он (5d).**  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ . Вихід 72 %.  $T_{\text{пл}}$  181-183 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 1,39-3,07 (11H, с+м,  $\text{CH}_3\text{-2}$ ,  $\text{CH}_2\text{-2''}$ , 4'', 5'', 6''), 3,84 (3H, с,  $\text{OCH}_3\text{-4'}$ ), 3,87-3,97 (1H, м,  $\text{CH-3''}$ ), 4,03 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{-8}$ ), 6,84 (1H, д,  $^3J=8,8$  Гц, H-6), 6,95 (2H, д,  $^3J=8,7$  Гц, H-3', 5'), 7,20 (2H, д,  $^3J=8,7$  Гц, H-2', 6'), 8,03 (1H, д,  $^3J=8,8$  Гц, H-5). Мас-спектр:  $m/z$  396,2 [ $\text{MH}^+$ ].

**7-Гідрокси-8-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)метил]-3-(3,4-диметоксифеніл)-2-метил-4H-хромен-4-он (5e).**  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ . Вихід 79 %.  $T_{\text{пл}}$  192-194 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 1,37-3,05 (11H, с+м,  $\text{CH}_3\text{-2}$ ,  $\text{CH}_2\text{-2''}$ , 4'', 5'', 6''), 3,81-3,99 (7H, 2с+м,  $\text{OCH}_3\text{-3'}$ , 4',  $\text{CH-3''}$ ), 4,03 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{-8}$ ), 6,79-6,83 (2H, м, H-2', 6'), 6,85 (1H, д,  $^3J=8,8$  Гц, H-6), 6,93 (1H, д,  $^3J=8,0$  Гц, H-5'), 8,04 (1H, д,  $^3J=8,8$  Гц, H-5). Мас-спектр:  $m/z$  426,3 [ $\text{MH}^+$ ].

**(4R)-4-Гідрокси-1-[[7-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-8-іл]метил]-L-пролін (6a).**  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ . Вихід 56 %.  $T_{\text{пл}}$  249-251 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 1,82-2,14 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{-3''}$ ), 2,39-2,47 (1H, м, H-5'' $\alpha$ ), 3,12-3,24 (1H, м, H-5'' $\beta$ ), 3,59-3,72 (1H, м, H-2''), 3,78 (3H, с,  $\text{OCH}_3\text{-4'}$ ), 4,08-4,29 (3H, м,  $\text{CH}_2\text{-8}$ , H-4''), 6,94 (1H, д,  $^3J=9,2$  Гц, H-6), 6,98 (2H, д,  $^3J=7,9$  Гц, H-3', 5'), 7,51 (2H, д,  $^3J=7,9$  Гц, H-2', 6'), 7,94 (1H, д,  $^3J=9,2$  Гц, H-5), 8,35 (1H, с, H-2). Мас-спектр:  $m/z$  412,1 [ $\text{MH}^+$ ].

**(4R)-4-Гідрокси-1-[(7-гідрокси-2-метил-4-оксо-3-феніл-4H-хромен-8-іл)метил]-L-пролін (6c).**  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ . Вихід 58 %.  $T_{\text{пл}}$  275-277 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 1,93-

2,11 (2H, м, CH<sub>2</sub>-3''), 2,27 (3H, с, CH<sub>3</sub>-2), 2,52-2,58 (1H, м, H-5''α), 3,16-3,27 (1H, м, H-5''β), 3,62-3,71 (1H, м, H-2''), 4,10-4,34 (3H, м, CH<sub>2</sub>-8, H-4''), 6,93 (1H, д, <sup>3</sup>J=8,7 Гц, H-6), 7,23-7,31 (2H, м, H-2', 6'), 7,32-7,39 (1H, м, H-4'), 7,39-7,46 (2H, м, H-3', 5'), 7,85 (1H, д, <sup>3</sup>J=8,7 Гц, H-5). Мас-спектр: *m/z* 396,2 [MН<sup>+</sup>].

**(4R)-4-Гідрокси-1-{{7-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-2-метил-4-оксо-4H-хромен-8-іл}метил}-L-пролін (6d).** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>. Вихід 63 %. T<sub>пл</sub> 250-252 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.ч., J/Гц): 1,88-2,12 (2H, м, CH<sub>2</sub>-3''), 2,28 (3H, с, CH<sub>3</sub>-2), 2,52-2,60 (1H, м, H-5''α), 3,19-3,28 (1H, м, H-5''β), 3,65-3,73 (1H, м, H-2''), 3,80 (3H, с, OCH<sub>3</sub>-4'), 4,12-4,32 (3H, м, CH<sub>2</sub>-8, H-4''), 6,94 (1H, д, <sup>3</sup>J=8,7 Гц, H-6), 6,98 (2H, д, <sup>3</sup>J=8,3 Гц, H-

3', 5'), 7,20 (2H, д, <sup>3</sup>J=8,3 Гц, H-2', 6'), 7,86 (1H, д, <sup>3</sup>J=8,7 Гц, H-5). Мас-спектр: *m/z* 425,3 [MН<sup>+</sup>].

**(4R)-4-Гідрокси-1-{{7-гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-2-метил-4-оксо-4H-хромен-8-іл}метил}-L-пролін (6e).** C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>. Вихід 48 %. T<sub>пл</sub> 267-269 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.ч., J/Гц): 1,93-2,11 (2H, м, CH<sub>2</sub>-3''), 2,28 (3H, с, CH<sub>3</sub>-2), 2,50-2,56 (1H, м, H-5''α), 3,17-3,25 (1H, м, H-5''β), 3,62-3,70 (1H, м, H-2''), 3,73 (3H, с, OCH<sub>3</sub>-3'), 3,78 (3H, с, OCH<sub>3</sub>-4'), 4,10-4,34 (3H, м, CH<sub>2</sub>-8, H-4''), 6,78 (1H, д, <sup>3</sup>J=8,2 Гц, H-5'), 6,84 (1H, с, H-2'), 6,92 (1H, д, <sup>3</sup>J=8,7 Гц, H-6), 6,99 (1H, д, <sup>3</sup>J=8,2 Гц, H-6'), 7,85 (1H, д, <sup>3</sup>J=8,7 Гц, H-5). Мас-спектр: *m/z* 456,2 [MН<sup>+</sup>].

Надійшла в редакцію 19.08.2014 р.

### Aminomethylation of isoflavones with cyclic amino alcohols

G.P. Mrug<sup>1</sup>, M.S. Frasinuk<sup>1</sup>, S.P. Bondarenko<sup>2</sup>, V.S. Brovarets<sup>1</sup>, V.P. Khilya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Bioorganic and Petroleum Chemistry, NAS of Ukraine  
1, Murmanska Str., Kyiv, 02094, Ukraine

<sup>2</sup> Taras Shevchenko Kyiv National University  
64, Volodymirska Str., Kyiv, 01033, Ukraine

**Summary.** The analogues of chromone alkaloids were synthesized by aminomethylation of natural isoflavones such as formononetin, 2 methylformononetin, cladrin, 7-hydroxy-2-methyl-3-phenylchromone and 2-methyl cladrin derivative with (S)-prolinol, *trans*-4-hydroxy-L-proline and 3-hydroxypiperidine.

**Keywords:** isoflavone, Mannich Reaction, (S)-prolinol, *trans*-4-hydroxy-L-proline, 3-hydroxypiperidine.

### Перелік літератури

1. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer // *Lancet Oncol.* — 2002. — No. 3. — P. 364-373.
2. Watanabe S., Uesugi S., Kikuchi Y. Isoflavones for prevention of cancer, cardiovascular diseases, gynecological problems and possible immune potentiation // *Biomed. Pharmacother.* — 2002. — No. 56. — P. 302-312.
3. Sarkar F.H., Li Y. The role of isoflavones in cancer chemoprevention // *Front. Biosci.* — 2004. — No. 9. — P. 2714-2724.
4. Chin-Dusting J.P.F., Fisher L.J., Lewis T.V., Piekarska A., Nestel P.J., Husband A. The vascular activity of some isoflavone metabolites: implications for a cardioprotective role // *British J. Pharmacol.* — 2001. — No. 133. — P. 595-605.
5. Keri R.S., Budagumpi S., Pai R.K., Balakrishna R.G. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review // *Eur. J. Med. Chem.* — 2014. — No. 78. — P. 340-374.
6. Naik R.G., Kattige S.L., Bhat S.V., Alreja B., de Souza N.J., Rupp R.H. An antiinflammatory cum immunomodulatory piperidinylbenzopyranone from *Dysoxylum binctariferum*: isolation, structure and total synthesis // *Tetrahedron.* — 1988. — No. 44. — P. 2081-2086.
7. Ismail I.S., Nagakura Y., Hirasawa Y., Hosoya T., Lazim M.I.M., Lajis N.H., Shiro M., Morita H. Chrotacumines A-D, chromone alkaloids from *Dysoxylum acutangulum* // *J. Nat. Prod.* — 2009. — No. 72. — P. 1879-1883.
8. Zhai S., Senderowicz A.M., Sausville E.A., Figg W.D. Flavopiridol, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, in clinical development // *Ann. Pharmacother.* — 2002. — No. 36. — P. 905-911.
9. патент WO2007148158A1. — 2007.
10. Liu T., Xu Z., He Q., Chen Y., Yang B., Hu Y. Nitrogen-containing flavonoids as CDK1/Cyclin B inhibitors: design, synthesis, and biological evaluation // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2007. — No. 17. — P. 278-281.
11. Frasinuk M.S., Bondarenko S.P., Khilya V.P., Liu C., Watt D.S., Sviripa V.M. Synthesis and tautomerization of hydroxylated isoflavones bearing heterocyclic hemi-aminals // *Org. Biomol. Chem.* — 2015. — No. 13. — P. 1053-1067.
12. Fairhurst R.A., Heaney H., Papageorgiou G., Wilkins R.F., Eyley S.C. Mannich reactions of oxazolidines // *Tetrahedron Lett.* — 1989. — No. 30. — P. 1433-1436.
13. Fenton D.E., Papageorgiou G. Synthesis of unsymmetrical dinucleating ligands bearing nitrogen and oxygen donor atoms // *Tetrahedron.* — 1996. — No. 52. — P. 5913-5928.
14. Heaney H., Papageorgiou G., Wilkins R.F. The functionalisation of electron rich aromatic compounds with 1,3-oxazolidines and 1,3-dimethylimidazolidine // *Tetrahedron.* — 1997. — No. 53. — P. 14381-14396.