

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр
«Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»

На правах рукописи



ПАВЛОВА ЕВГЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ПРИРОДНЫХ ХАЛКОНОВ

Специальность 1.4.3. – органическая химия (химические науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, доцент
Профессор РАН
Чукичева Ирина Юрьевна

Сыктывкар – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1 СТРОЕНИЕ ХАЛКОНОВ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	9
1.1 Природные халконы	10
1.2 Биологическая активность халконов	12
1.3 Методы получения халконов	16
1.3.1 Реакции конденсации	16
1.3.2 Альтернативные методы синтеза халконов	21
1.4 Структурное разнообразие синтетических халконов	23
1.4.1 Гетероциклические производные халконов	23
1.4.2 Аллилокси производные халконов	31
1.4.3 Пренилированные производные халконов	34
1.4.4 Заключение по литературному обзору.....	37
Глава 2 СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ХАЛКОНОВ С ИЗОБОРНИЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ И ПИРАЗОЛИНОВ НА ИХ ОСНОВЕ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)	38
2.1. Синтез замещенных изоборнилфенолов	40
2.1.1 Ацилирование 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола	40
2.1.2 Защита гидроксильных групп <i>O</i> - алкилированием	42
2.2 Синтез изоборнилхалконов	47
2.2.1 Синтез халконов с изоборнильным фрагментом в ароматическом кольце А	47
2.2.2 Синтез халконов с изоборнильным фрагментом в ароматическом кольце В	53
2.3 Получение дигидрокси- <i>C</i> -аллилхалконов на основе их аллилоксипроизводных	56
2.4 Синтез пиразолиновых производных на основе замещенных изоборнилхалконов	61
2.5 Исследование антиоксидантной активности полизамещенных халконов и пиразолинов	68
2.5.1 Антирадикальная активность в тесте с ДФПГ	68
2.5.2 Антиоксидантная активность в неклеточной модельной системе (гомогенаты головного мозга)	70
2.5.3 Цитотоксичность (гемолитическая активность на эритроцитах).....	75
2.5.4 Мембранопротекторная и антиоксидантная активность	76
Глава 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	80
ВЫВОДЫ	120
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	122
СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Природные фенольные соединения отличаются своим структурным многообразием и широким спектром биологической активности. Халконы или 1,3-диарил-2-пропен-1-оны являются представителями этого класса. Они относятся к группе флавоноидов с открытой цепью, имеют два ароматических кольца, соединенных трехуглеродной α,β -ненасыщенной карбонильной системой. Природные и синтетические халконы обладают широким спектром биологической активности, что связано с их большим структурным разнообразием. Синтетические халконы не уступают природным по эффективности биологических свойств: противовоспалительной, антибактериальной, антимикробной, антифунгальной, антипаразитарной, противовирусной, противоопухолевой, антиоксидантной, противоязвенной и др. Введение различных заместителей в арильные кольца халконов способствует получению новых соединений с заданным и прогнозируемым фармакологическим действием. Высокая реакционная способность халконов, обусловленная, в первую очередь, наличием α,β -ненасыщенной карбонильной системы, активно используется в дизайне малодоступных аналогов природных соединений, в том числе для получения гетеро- и полициклических систем. В медицинской химии пиразолиновое кольцо определяют как «привилегированную структуру». Разнообразие фармакологических свойств пиразолинов непосредственно связывают с природой и положением различных заместителей, что особенно проявляется в диарилпиразолинах.

Особый интерес представляют гибридные структуры. Многие природные халконы содержат изопреноидные фрагменты. Установлено, что соединения с борнановой (бицикло[2.2.1]гептановой) структурой обладают физиологической активностью и находят применение в медицине. В Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН в результате многолетних исследований разработаны технологичные способы получения терпенофенолов с различным структурным типом терпенового заместителя. Неоднократно было показано, что введение в структуру фенола объемного изоборнильного фрагмента, приводит к значительному снижению токсичности. С использованием различных модельных систем установлено, что фенолы с изоборнильным заместителем обладают высокой антиоксидантной активностью (АОА). Терпенофенолы являются перспективными стартовыми соединениями для синтеза новых биоантиоксидантов.

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) играют важную роль в нормальном функционировании клетки и выступают ключевыми звеньями реакции организма на стресс. Избыточное образование активных форм кислорода (АФК) приводит к окислительной дегградации полиненасыщенных жирных кислот и фосфолипидов, в результате которой

образуются различные, в том числе токсичные продукты окисления. Многие процессы, связанные с преждевременным старением, сердечнососудистыми, онкологическими, неврологическими и другими заболеваниями, ассоциированы с интенсификацией ПОЛ. В связи с этим разработка новых соединений, обладающих антиоксидантной активностью, приобретает все большее значение. В роли таких соединений могут выступать халконы проявляющие высокую антиоксидантную активность, которую связывают с наличием ароматических гидроксильных групп.

В связи с вышесказанным синтез аналогов природных халконов, в структуру которых включен изоборнилный фрагмент, и полифункциональных производных на их основе, представляет собой **актуальное и практически значимое** направление исследований.

Цель работы – синтез полифункциональных синтетических аналогов природных халконов с изоборнилным фрагментом и пиразолинов на их основе – потенциальных антиоксидантов.

Для достижения поставленной цели в работе решались следующие задачи:

- 1) синтезировать полифункциональные арилзамещенные халконы на основе 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола; определение оптимальных условий базовой реакции конденсации Кляйзена-Шмидта;
- 2) определить влияние природы и положения заместителей в ароматическом кольце исходных соединений на выход халконов;
- 3) синтезировать пиразолины на основе впервые полученных изоборнилхалконов;
- 5) оценить антиоксидантные свойства впервые синтезированных полизамещенных изоборнилхалконов и пиразолинов, определение основных закономерностей структура–свойство.

Научная новизна.

Синтезирован ряд новых халконов, содержащих изоборнилный фрагмент в кольце А и 4-Cl, 4-Br, 4-F, 3-NO₂, 4-N(CH₃)₂, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 2,3-OCH₃, 3,4-OCH₃, 2,4,6-OCH₃ и 3,4,5-OCH₃ заместители в кольце В, путем конденсации Кляйзена-Шмидта *O*-аллилированных и *O*-метилованных производных 1,3-дигидрокси-4-изоборнил-6-ацетилбензола с диметил-амино-, галоген-, нитро- и метоксизамещенными бензальдегидами.

Синтезирован ряд новых халконов, содержащих изоборнилный заместитель в кольце В и (4-OAllyl, 2-OH), 2,4-OAllyl, 4-OAllyl, 4-OCH₃ заместители в кольце А, путем конденсации Кляйзена-Шмидта 2,4-диметокси-5-изоборнилбензальдегида с метокси- и аллилокси-замещенными ацетофенонами.

Получены новые гидроксизамещенные изоборнилхалконы в результате перегруппировки Кляйзена аллилоксиизоборнилхалконов с различными заместителями в кольце В.

Впервые на основе замещенных изоборнилхалконов синтезирована серия ди- и триарилпиразолинов.

В работе осуществлен синтез более 80 новых, не описанных ранее в литературе соединений, для которых выполнена оценка антиоксидантной, антирадикальной, мембранопротекторной и цитотоксической активности.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в синтезе аналогов природных халконов и их функциональных производных, в состав которых входит терпеновый изоборнильный фрагмент. Показана возможность синтеза изоборнилхалконов с терпеновым фрагментом в кольце А или В путем конденсации Кляйзена-Шмидта с применением различных оснований (KOH, NaH). Найдены оптимальные условия синтеза халконов. Показано, что применение в качестве основания гидрида натрия обеспечивает селективную и необратимую енолизацию метиларилкетонов и способствует уменьшению времени протекания реакции и увеличению выхода халконов. Установлено влияние природы и положения заместителей в ароматическом кольце на выход халконов. Наличие заместителей, обладающих +M-эффектом в *орто*- и *пара*-положении исходных бензальдегидов приводит к большим выходам халконов. Наличие двух аллилоксигрупп в ацилированных производных терпенофенолов способствует увеличению выхода замещенного халкона, замена же аллилоксигрупп на метоксигруппы в изоборнилацетофеноне или введение изоборнильного фрагмента в структуру исходного бензальдегида, снижает выход продукта конденсации. Установлено, что перегруппировка Кляйзена аллилоксипроизводных изоборнилхалконов является наиболее эффективным методом получения дигидроксиизоборнилхалконов. Впервые осуществлен синтез ди- и триарилпиразолинов на основе замещенных изоборнилхалконов в условиях кислотного катализа с умеренными и количественными выходами.

Экспериментальные результаты вносят вклад в развитие синтетической органической химии и имеют значение для создания перспективных биологически активных соединений. Для впервые синтезированных соединений осуществлена оценка антиоксидантных свойств. Установлено, что изоборнилхалконы проявили себя как регуляторы окислительно-восстановительных процессов при отсутствии токсического действия на клетки. Пиразолиновые производные изоборнилхалконов с двумя метоксигруппами в 3,4-положении ароматического кольца В проявили выраженную антиоксидантную активность на уровне препаратов сравнения – ресвератрол и кверцетин. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей гемосовместимости исследованных изоборнилхалконов, о наличии у них высокой

антиоксидантной активности, а также о перспективности дальнейших работ в области модификации халконов.

Методология и методы исследования. При выполнении диссертационной работы были использованы современные методы органической химии, в том числе описанные в литературе способы синтеза халконов путем конденсации Кляйзена-Шмидта и её модификация с применением NaH в качестве основания; термическая перегруппировка Кляйзена для получения дигидрокси-С-аллилизоборнилхалконов; реакция Вельсмейера-Хаака для синтеза альдегидов на основе 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола; реакция бинуклеофильного циклоприсоединения гидразинов к халконов для получения арилпиразолинов в условиях кислотного катализа. Выделение и очистку продуктов проводили методами осаждения, экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации. Для установления структуры впервые синтезированных соединений использовали физико-химические методы анализа: ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопию (включая двумерные спектры HSQC, HMBC, COSY, NOESY), масс-спектрометрию.

Исследование антиоксидантной активности выполнено в Институте биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН к.б.н. О.Г. Шевченко.

Положения, выносимые на защиту:

- условия селективного получения продуктов моно- и ди-О-аллилирования 1-(2,4-дигидрокси-5-изоборнилфенил)этан-1-она;
- синтез халконов с изоборнильным фрагментом в кольце А или В методом конденсации Кляйзена-Шмидта в условиях основного катализа;
- закономерности влияния природы заместителей и положения терпенового фрагмента на реакционную способность ацилированных производных терпенофенолов и ароматических альдегидов с терпеновым заместителем на выходы халконов;
- синтез дигидроксизамещенных халконов на основе их аллилоксипроизводных;
- синтез ди-и триарилпиразолинов на основе изоборнилхалконов в условиях кислотного катализа;
- закономерности влияния структуры синтезированных соединений на их антиоксидантные свойства.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных в работе результатов обеспечивается использованием необходимых для доказательства строения органических соединений современных физико-химических методов, таких как ИК и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия и элементный анализ. Тестирование антирадикальной, антиоксидантной и мембранопротекторной активности синтезированных соединений

выполнено с привлечением многократно апробированных ранее методов оценки ключевых параметров, связанных с характеристикой этих свойств.

Результаты диссертационной работы апробированы на II Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2018) (Екатеринбург, 2018 г.), VI Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 85-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (1934 – 2000) (Пермь, 2019 г.), Международной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (OrgChemBioTech2020) (Екатеринбург, 2020 г.), XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XI веке» (ХХТ-2021) (Томск, 2021 г.), II Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Вершины науки покоряют молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых», посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН (Уфа, 2021 г.), V Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2021 г.), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021 г.), IV Всероссийской (XIX) молодежной научной школы-конференции «Молодежь и наука на севере-2022» (Сыктывкар, 2022 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах, 3 из которых рекомендованы ВАК, 9 тезисов докладов международных и всероссийских научных конференций.

Личный вклад автора заключается в планировании и выполнении экспериментальной работы, установлении структуры всех полученных соединений на основе спектральных данных, систематизации и анализе литературных данных, участии в подготовке публикаций, написании диссертации.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии Коми НЦ УрО РАН по теме «Научные основы экологически безопасных и малоотходных технологий комплексной переработки растительного сырья, трансформаций изопреноидов, порфиринов, фенолов для направленного синтеза аналогов природных и полусинтетических веществ различного назначения» (№ гос. регистрации АААА-А18-118012490385-8, АААА-А21-121011190042-0). Работа поддержана Российским научным фондом (проект № 21-73-20091) по мероприятию «Проведение исследований на базе существующей научной инфраструктуры мирового уровня» Президентской программы

исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 145 страницах машинописного текста и содержит 32 рисунка, 52 схемы, 10 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов исследования, экспериментальной части, списка цитируемой литературы (267 наименований).

Диссертационная работа выполнена в лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Спектральные исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Работы по выявлению биологической активности проводились в Центре коллективного пользования «Молекулярная биология» Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Автор выражает искреннюю благодарность Е.Н. Зайнуллиной, Е.У. Ипатовой и С.А. Патову за регистрацию ЯМР-, ИК- и масс-спектров, к.б.н. О.Г. Шевченко за исследования биологической активности полученных соединений. Особая благодарность и признательность научному руководителю д.х.н. И.Ю. Чукичевой, которая оказывала научную и моральную поддержку при выполнении данной работы, внесла огромный вклад при написании статей и диссертационной работы, к.х.н. С.А. Поповой – за идеи научных исследований и непосредственную помощь в работе, к.х.н. О.А. Залевской – за рецензирование и ценные советы, а также всем сотрудникам лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

СТРОЕНИЕ ХАЛКОНОВ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Халконы (1,3-диарил-2-пропен-2-оны, бензилиденацетофеноны, бензальацетофеноны, фенилстирилкетоны) – представляют собой α,β -ненасыщенные кетоны, содержащие в своей структуре два ароматических или гетероароматических кольца (А и В), соединённых трехуглеродной α,β -ненасыщенной карбонильной системой [1]. Родоначальником халконового ряда является 1,3-диарил-2-пропен-2-он (рисунок 1).

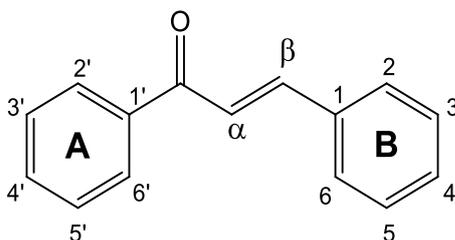


Рисунок 1 – 1,3-Диарил-2-пропен-2-он

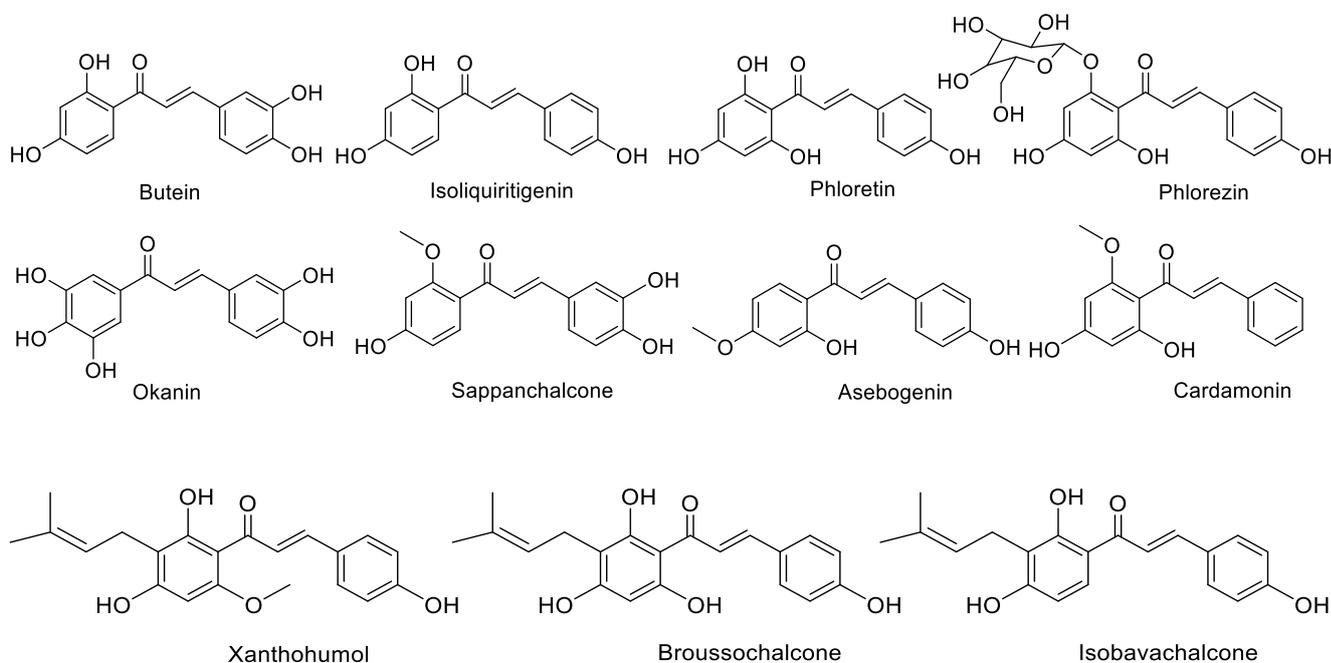
Халконы обладают сопряженной системой двойных связей, а также полностью делокализованной π -электронной системой в обоих ароматических кольцах. α,β -сопряженная система имеет практически плоскую структуру. Двугранный угол между двумя ароматическими кольцами составляет 13.0° . Двугранные углы между ароматическими кольцами и плоскостью $C=O/C_\alpha/C_\beta$ равны 13.8° и 2.6° , что указывает на нахождение центрального фрагмента $O=C-C_\alpha=C_\beta$ в плоскости кольца В и смещен по сравнению с кольцом А [2, 3]. За счет сопряжённой с карбонильной группой двойной связи, халконы могут существовать в *цис*- и *транс*-форме, при этом, термодинамически более устойчивой является *транс*-форма.

Наличие в халконах α,β -ненасыщенной карбонильной системы, делает данные соединения весьма реакционноспособными, за счет наличия двух сильных электрофильных центров (карбонильной группы и атома углерода в β положении). Различная природа электрофильных центров показывает их высокую региоселективность в реакциях с моно- и бинуклеофилами, что является отличительным признаком α,β -ненасыщенных карбонильных соединений от прочих амбидентных электрофилов, таких как β -дикетоны [4]. Обладая высокой реакционной способностью, халконы являются весьма привлекательными прекурсорами в синтезе других классов органических соединений, в том числе гетеро- и полициклических систем. Карбо- и гетероароматические кольца в структуре халконов могут иметь различные заместители, что обуславливает большое структурное разнообразие данных соединений и их биологических свойств [5].

1.1 Природные халконы

Халконы – широко распространённый в природе класс органических соединений, представляющий собой флавоноиды с открытой цепью. Растения, содержащие в своем составе халконы, долгое время применялись в медицинской практике [6-9]. Халконы были первоначально обнаружены в растениях как желтые цветочные пигменты некоторых семейств сложноцветных (*Compósitae*) или астровых (*Asteráceae*). Кроме того, богатыми источниками халконов в растительном мире являются представители семейства бобовых (*Leguminosae*), геснериевых (*Gesneriaceae*), зонтикоцветных (*Umbelliferae*), лавровых (*Lauraceae*) и перечных (*Piperaceae*). Природные халконы встречаются в основном в виде пигментов лепестков, но они также были найдены в сердцевине деревьев, коре, листьях, фруктах и корнях [10].

Биосинтез халконов в растениях осуществляется за счет гидроксикоричных кислот, которые отвечают за образование кольца В и пропанового фрагмента, а кольцо А формируется из остатков малоновой или уксусной кислоты при участии CoA-фермента с последующей конденсацией коричневого и триацетилного фрагментов [11]. В природных источниках в большинстве случаев халконы встречаются в гликозидной форме. Их великое структурное разнообразие связано с числом и положением различных заместителей в кольцах А и В, чаще всего гидроксильных групп, а также метокси- и пренильных заместителей или их комбинации (рисунок 2). Другие заместители, такие как геранил-, лавандулил-, аллил-, встречаются намного реже.



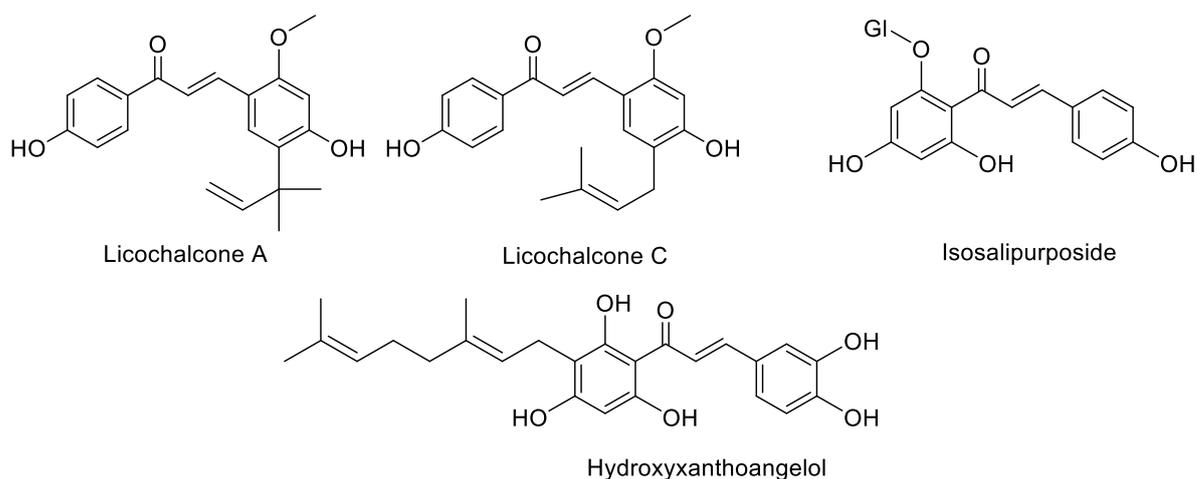


Рисунок 2 – Распространенные природные халконы

Халконы с циклическими монотерпеноидными заместителями относятся к группе редко встречающихся в растительном мире природных соединений. Линдерхалкон и неолиндерхалкон, выделенные из листьев *Lindera umbellate*, представляют данный немногочисленный вид (рисунок 3) [12].

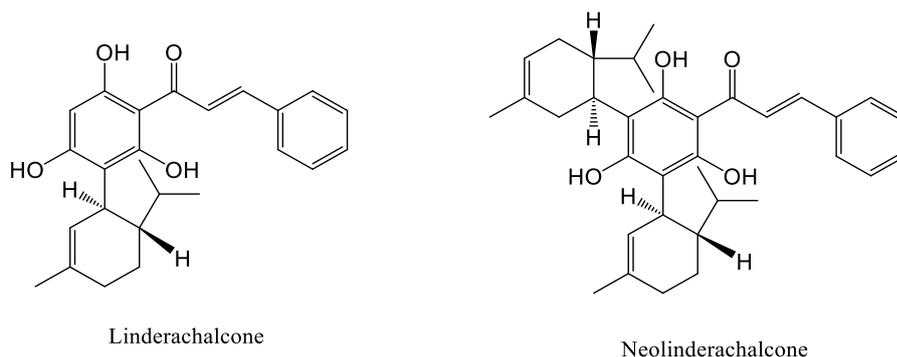


Рисунок 3 – Халконы с циклическими монотерпеновыми заместителями

В растениях халконы выполняют активную физиологическую роль. Они достаточно легко окисляются или восстанавливаются и их Red-Ox потенциал свидетельствует о том, что халконы принимают непосредственное участие в метаболизме растений. Помимо участия в обмене веществ, халконы выполняют и другие функции в растениях, такие как защитная, дыхательная и окислительно-восстановительная [13]. Было доказано, что природные халконы обладают широким спектром биологической активности: противовоспалительной [14], антимикробной [15], антифунгальной [16], антипаразитарной [17], противовирусной [18], противоопухолевой [19], антиоксидантной [20] и др. [21]. Поэтому данный класс соединений является перспективным для получения новых лекарственных средств.

Несмотря на большое разнообразие структур и биологических свойств природных халконов, методы их выделения из растительного сырья зачастую являются трудоемким весьма затратным процессом с низкой степенью очистки.

1.2 Биологическая активность халконов

Введение различных заместителей в арильные кольца халконов позволяет выявить взаимосвязь «структура–свойство» и синтезировать фармакологически активные соединения с заданным действием.

Халконы с гидроксильными группами обладают разнообразным спектром биологической активности. Так, дигидроксипроизводные халконов с OH-группами в *орто*- и *пара*-положении кольца В проявляют высокую антиоксидантную активность [22-24]. Данная активность обусловлена способностью данных групп связывать свободные радикалы с образованием феноксидных радикалов. В *орто*- и *пара*-гидроксилированных системах электроны делокализованы, в связи с этим полученный феноксильный радикал с легкостью переходит в стабильный семихиноновый радикал с дальнейшим превращением в хиноны. Халконы с *мета*-гидроксилированными группами в меньшей степени делокализуют электроны, что препятствует дальнейшему превращению феноксидных радикалов (рисунок 4).

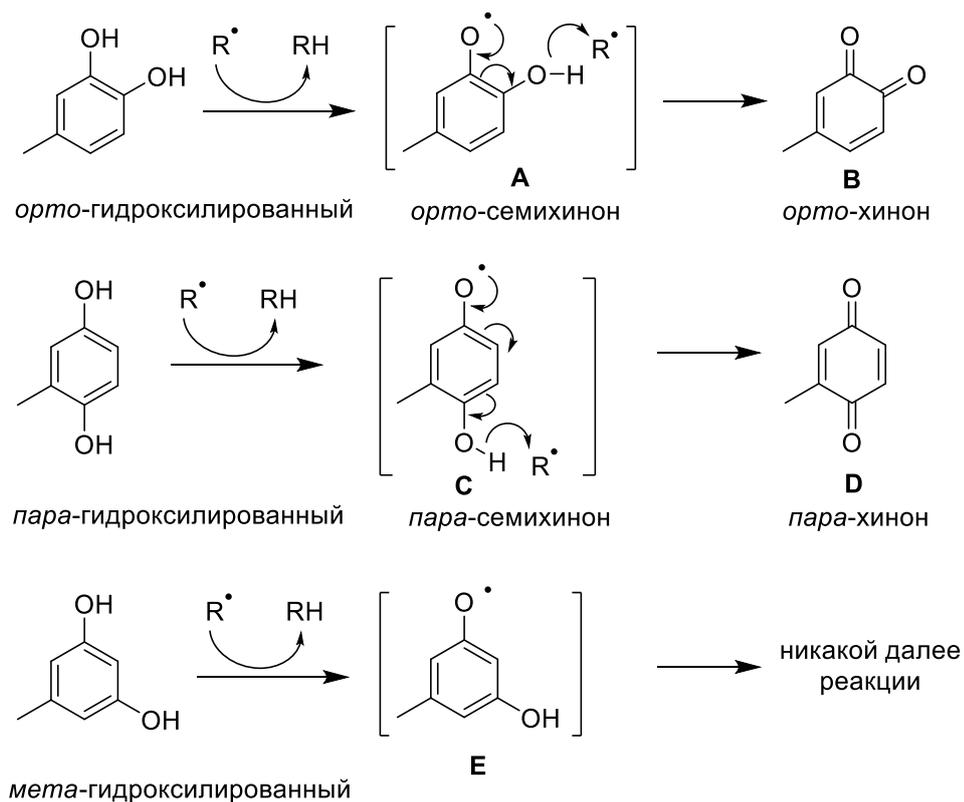
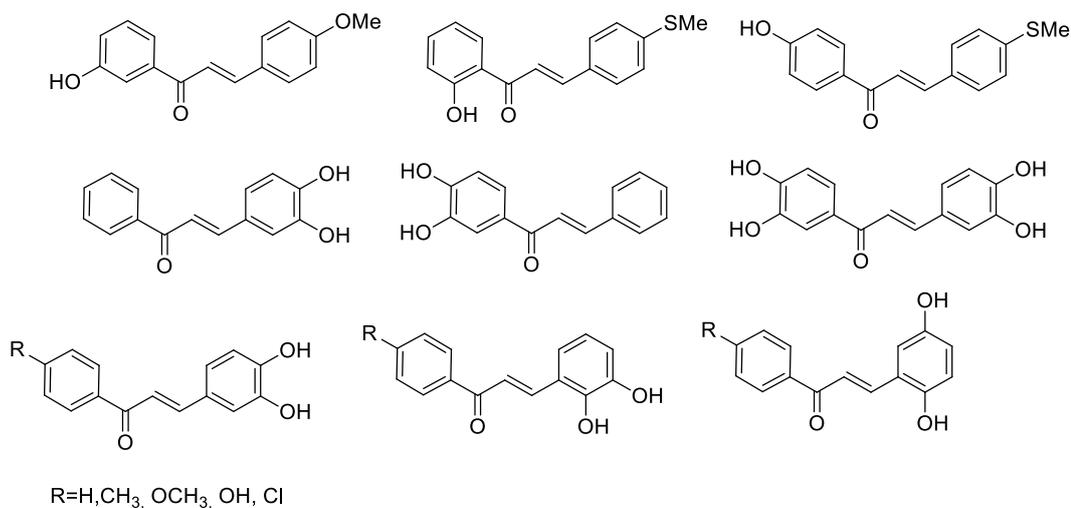


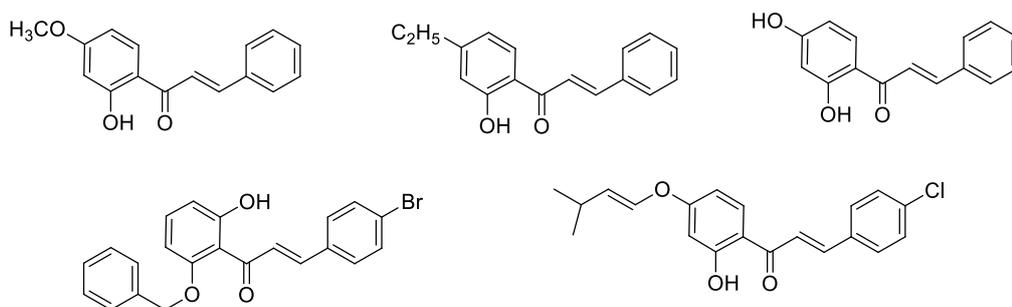
Рисунок 4 – Окисление дигидроксибензолов

Многие авторы связывают антиоксидантную активность халконов с их антипролиферативной способностью в отношении раковых клеток [25, 26]. Наличие гидроксильных групп в кольце А, центральной двойной связи и галогенов в кольце В обеспечивает более сильное антипролиферативное действие, чем присутствие метокси- и метильных заместителей в молекуле халкона [27, 28]. Халконы с OH-группой в *пара*-положении кольца В проявили противомикробную активность [29]. Халконы с OH-группами в

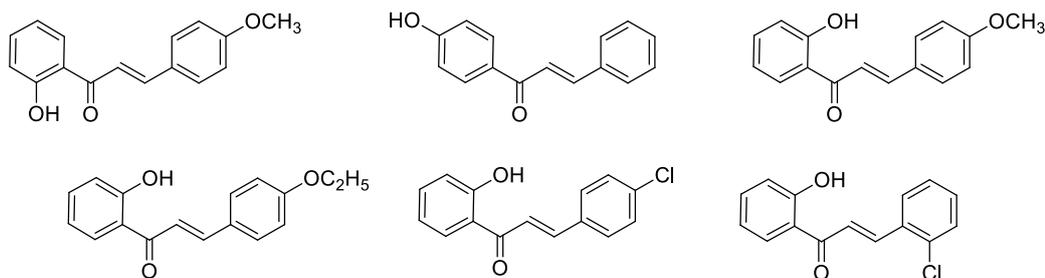
орто- и *пара*-положениях проявили антипаразитарные свойства в отношении шистомоз [30] (рисунок 5).



Антиоксидантная активность



Антипролиферативная и противоопухолевая активность



Противомикробная и антипаразитарная активность

Рисунок 5 – Примеры структур халконов, обладающих различными видами биологической активности описанных в статьях [25-30]

Метокси группа отвечает за разные виды биологической активности, чаще всего в сочетании с галоген-, гидрокси- и гетероциклическими заместителями. Так, 2,4-диметокси замещенный халкон с 4'-бензимидазольным фрагментом проявил себя как потенциальный противомалярийный агент [31, 32]. Противовоспалительное действие продемонстрировал халкон с 3,4-

и 2',4'-диметоксизаместителями и галогеном в альфа-положении [33, 34]. 3,4,5-Триметоксизамещенный халкон с гетероциклическим заместителем в А кольце продемонстрировал противодиабетический эффект [35]. Халконы, имеющие 3,4,6-триметоксигруппы и 2-гидроксигруппу в кольце А, показали хорошую противомикробную активность [36] (рисунок 6).

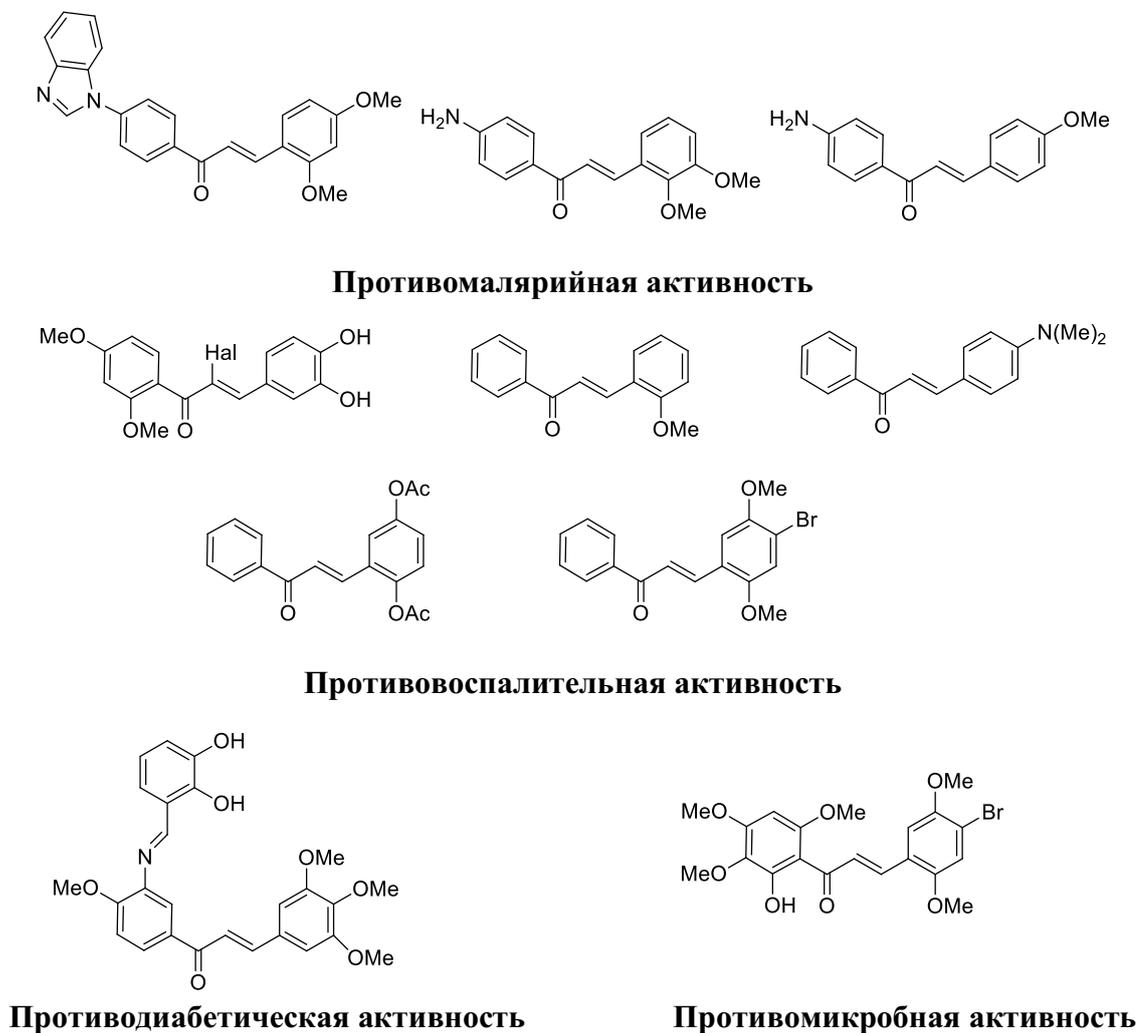
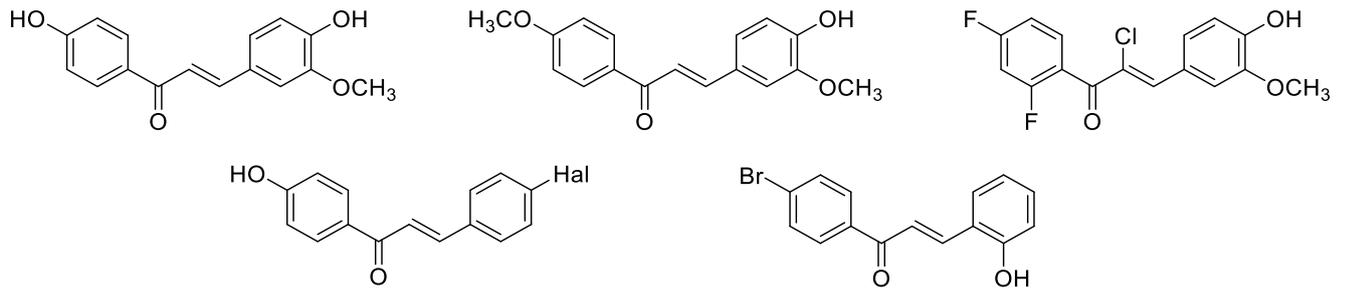


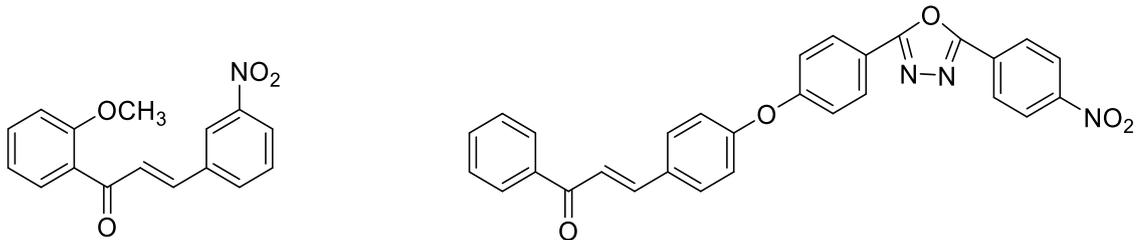
Рисунок 6 – Примеры структур халонов обладающих различными видами биологической активности описанных в статьях [31-36]

Халконы с одним или двумя атомами Cl, Br или F в *para*-положении кольца В или А в совокупности с электронодонорными заместителями (метокси-, гидроксид- и др. демонстрируют наибольшую противомикробную и противогрибковую активность в отношении различных патогенных микроорганизмов [37-39]. Присутствие NO₂ группы в кольце В обеспечивает противомикробное и антиандрогенное действие халконов [40, 41]. Диметиламиногруппа является широко используемым заместителем в флуоресцентных зондах, которые применяют в медицинской диагностике. В частности, халкон с 4-диметиламиногруппой в кольце В проявил себя как флуоресцентное соединение, при этом введение этой же группы или сильно

электроакцепторного заместителя в кольцо А влечет к потере флуоресценции [42] (рисунок 7).

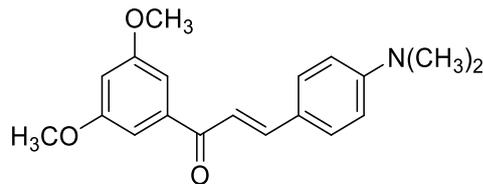


Противомикробная и проивогрибковая активность



Антиандрогенное действие

Противомикробная активность



Флуоресцентное действие

Рисунок 7 – Примеры структур халконов обладающих различными видами биологической активности описанных в статьях [37-42]

Введение пирановых, фурановых, триазольных, тиофеновых и др. гетероциклов в кольцо А халконов приводит к проявлению различных биологических свойств, таких как противомикробные и противогрибковые [43,44], антиоксидантные [45], антипролиферативные [46] и ингибирующие действие в отношении катепсина [47].

Из вышеперечисленного следует, что фармакологическую активность халконов определяет не только введение различных заместителей, но и их положение в арильных кольцах или комбинация с другими фармакофорными группами [48]. В связи с этим синтез новых замещенных халконов с функциональными группами представляет значительный теоретический и практический интерес.

1.3 Методы получения халконов

В настоящее время доступно множество различных методов синтеза производных халконов. В каждом из этих методов наиболее важной частью является конденсация двух ароматических систем (с нуклеофильными и электрофильными группами) с образованием скаффолда халкона. Синтез халконов может проводиться в условиях и кислотного и основного катализа в процессе альдольно-критоновой конденсации производных метилфенилкетонов с ароматическими альдегидами [49,50].

1.3.1 Реакции конденсации

Одним из самых распространенных и простых методов синтеза халконов является реакция конденсации Кляйзена и ее модифицированная версия – реакция Кляйзена-Шмидта с использованием в качестве катализатора оснований, обычно, гидроксидов щелочных металлов и этилата натрия [51-53]. Данная реакция, как правило, проходит при комнатной или пониженной температуре в спиртовых растворах с выходом более 80% (схема 1).

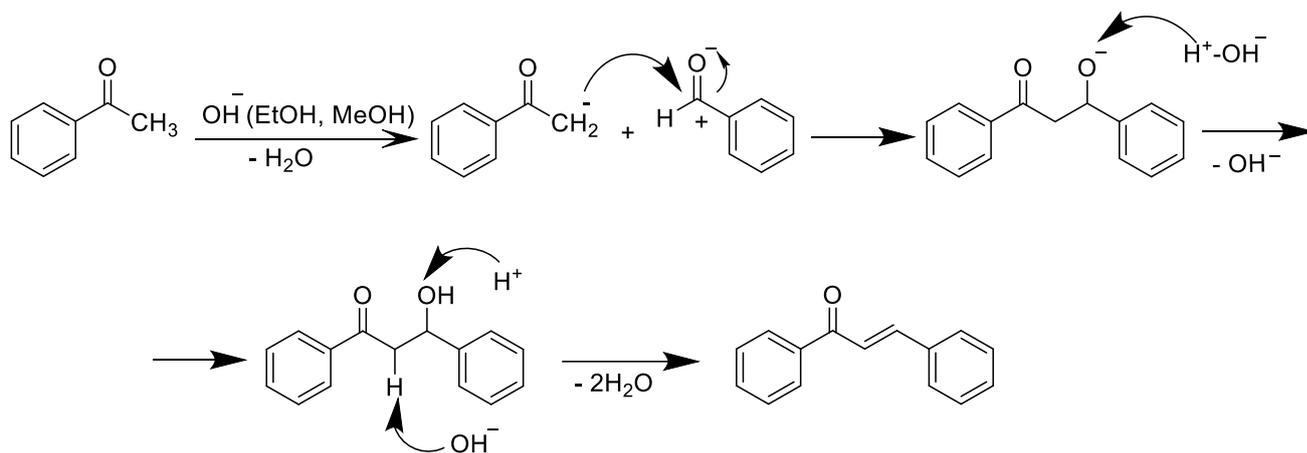


Схема 1

В качестве оснований в реакции конденсации Кляйзен-Шмидта могут выступать NaOH [54], KOH [55], Ba(OH)₂ [56], гидротальциты [57,58], LiHDMS [59], прокаленный NaNO₃/природный фосфат [60,61] и пиперидин [62,63].

Установлено, что при конденсации Кляйзена-Шмидта с ароматическими бензальдегидами, имеющими гидроксильные группы, образование халкона не происходит, это связано с тем, что основные катализаторы снижают активность гидроксильрованных альдегидов в результате делокализации отрицательного заряда аниона, что мешает нуклеофильной атаке (схема 2). В связи с этим необходимо введение защитных групп, например, метильных, аллильных, тетрагидропирановых и др. [64,65].

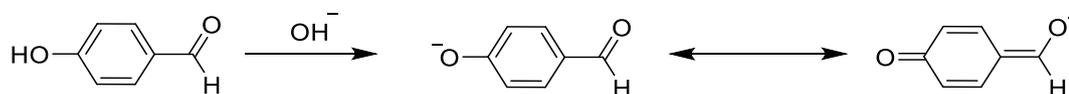


Схема 2

Использование микроволнового излучения или ультразвука в реакции Кляйзена-Шмидта способствует значительному сокращению времени проведения реакции от многих часов до нескольких минут, при этом в значительной степени увеличивается конверсия. Реакцию проводят как в растворах, так и без участия растворителя. Например, в случае конденсации Кляйзена-Шмидта с использованием микроволнового излучения или ультразвука в растворах EtOH в присутствии катализаторов NaOH, или KOH, или пиперидина, время синтеза не превышало 7 минут, а выходы составляли 80% и более (схема 3) [66-68].

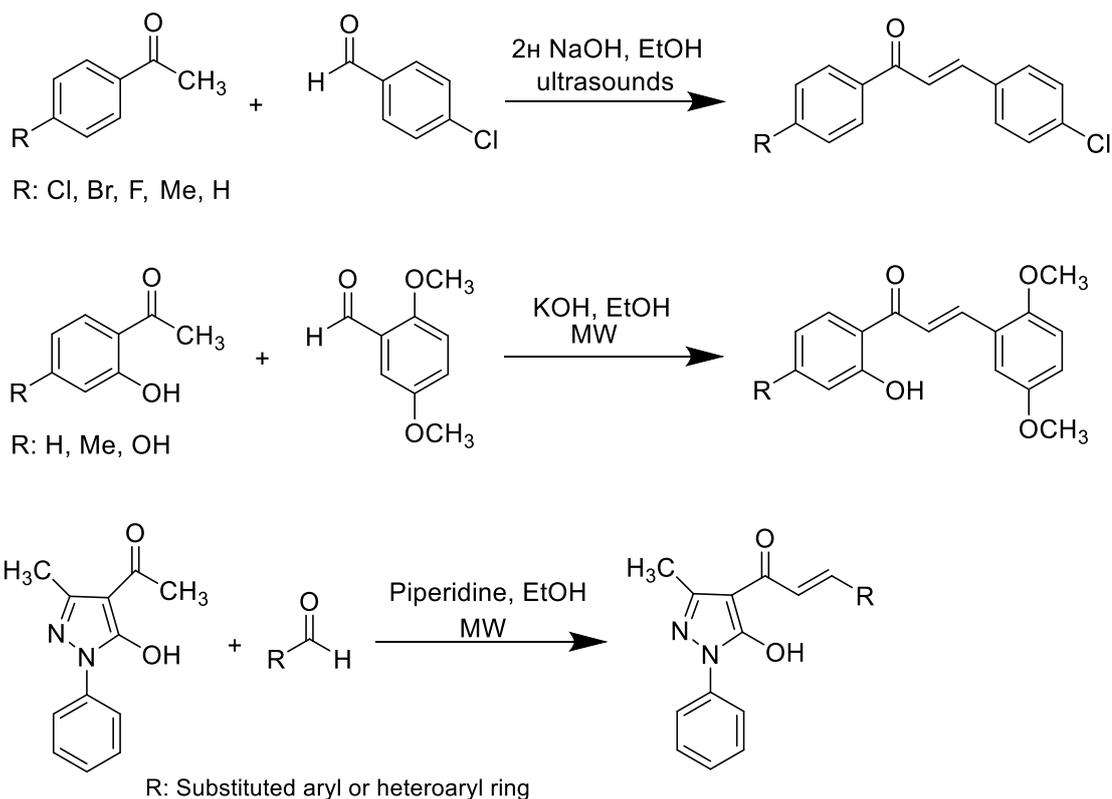


Схема 3

Простой метод получения халконов – растирание ацетофенона и бензальдегида в присутствии основного катализатора без растворителя. Данная реакция является весьма быстротечной, недорогостоящей и имеющей достаточно высокие выходы халконов. Так в статье [69] описан синтез сиднохалконов, путем растирания 4-ацетил-3-арилсиднонов с разнообразными бензальдегидами в присутствии NaOH (схема 4). Этим же методом было синтезировано множество других халконов, содержащих группы NO₂, OCH₃, CH₃ и Cl в кольцах А и В, в качестве основного катализатора в данных реакциях выступал Ba(OH)₂, время синтеза составило 2–5 минут, выход целевых продуктов – до 92% [70].

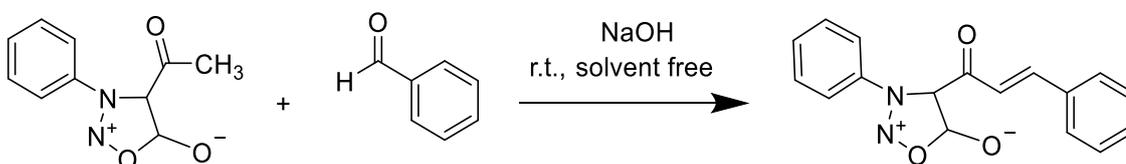


Схема 4

Экологичным методом получения халконов, который соответствует принципам «зеленой» химии, является соответствующая реакция в воде при высоких температурах. Описана конденсация ацетофенона с бензальдегидом в H_2O при температуре 200-350 °C [71]. Вода в данном случае выступает в качестве основания, а наибольший выход халконов (21%) достигается при 250 °C (схема 5).

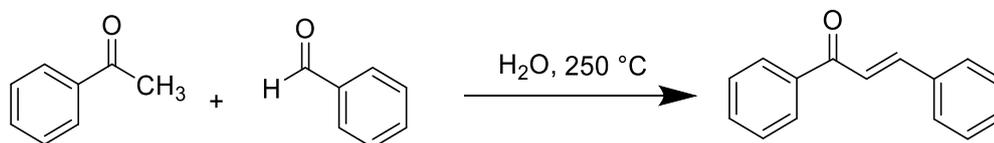


Схема 5

Помимо основных катализаторов в синтезе халконов методом конденсации могут быть использованы кислотные катализаторы. В отличие от щелочных катализаторов, которые активируют метильную группу ацетофенона, кислотные катализаторы задействуют карбонильный компонент бензальдегида. Помимо этого, под действием кислотных катализаторов метиленовый фрагмент ацетофенона превращается в енол. Далее происходит реакция между активированным карбонильным компонентом и енолом с последующей дегидратацией и образованием α,β -непредельных карбонильных соединений (схема 6).

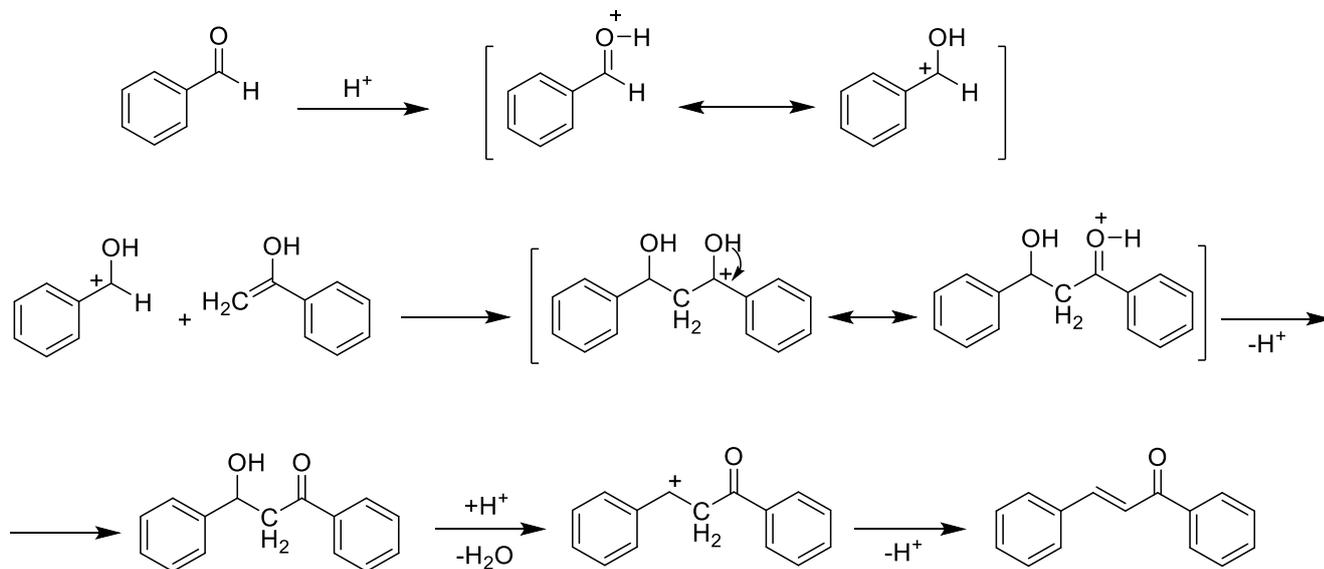


Схема 6

К наиболее применяемым кислотным катализаторам, используемым в синтезе халконов, относятся: BiCl_3 [72], $\text{Zn}(\text{L-proline})_2$ [73], $\text{Mo}_{10}\text{V}_2/\text{SiO}_2$ [74], $\text{TiO}_2\text{-SO}_4^{2-}$ [75], цеолиты ZSM-5 [76-78], HAlMSN [79], монтмориллонит [80], $\text{MoO}_3/\text{ZrO}_2$ [81] и $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ [82, 83], а также различные кислоты dry-HCl , $\text{dry-H}_2\text{SO}_4$, H_3PO_4 [84]. Эфират трехфтористого бора тоже является кислотным катализатором. Использование $\text{BF}_3\cdot\text{EtO}_2$ при синтезе халконов позволяет просто и весьма эффективно синтезировать их без побочных реакций. Авторами статьи [85]

синтезирован ряд $-\text{OCH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Hal}$, $-\text{OAc}$ и $-\text{NHAc}$ замещённых халконов. Реакция проводилась в диоксане при комнатной температуре в течение 2–2.5 часов, выход целевых продуктов составил более 90% (схема 7).

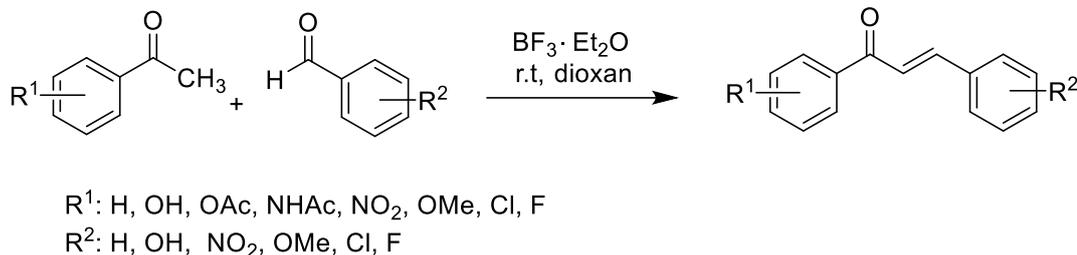


Схема 7

Авторы статьи [86] предложили метод с использованием в качестве катализатора ZnO, нанесённого на подложку оксидов металла (MgO, BaO, K_2O и Na_2O). Конденсация между 2-гидроксиацетофеноном и бензальдегидом проводилась в жидкой фазе без растворителя в среде азота (с целью предотвращения окисления бензальдегида до бензойной кислоты) в присутствии катализатора, что приводило к образованию 2'-гидроксихалкона. Альтернативным методом синтеза халконов является конденсация использованием наночастиц ZnO (схема 8) [87].

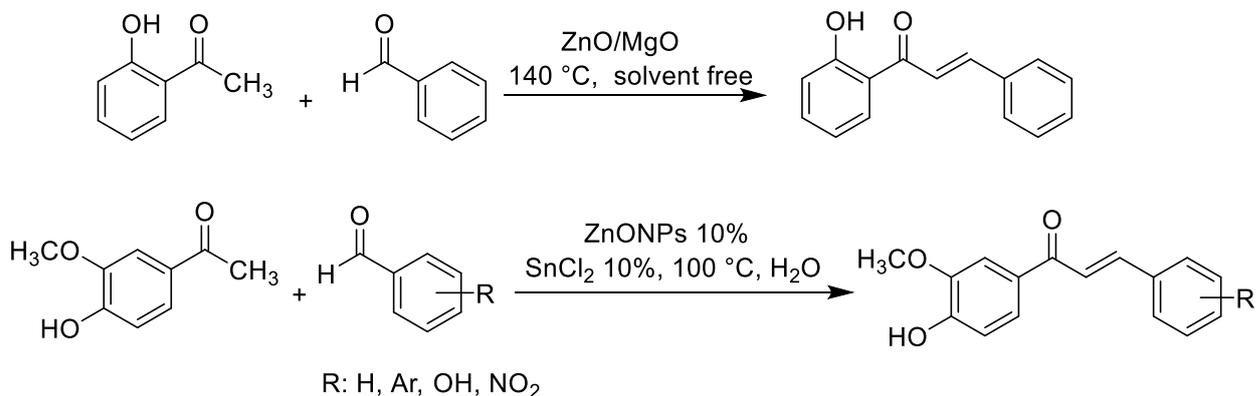


Схема 8

Еще одним высокоэффективным катализатором синтеза халконов является $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-I}_2$ [88]. В этом случае реакция проводится без растворителя при микроволновом облучении с выходом продуктов реакции более 95%, при этом время протекания реакции не превышает 80 секунд. Использование пропитанного йодом оксида алюминия в качестве катализатора существенно ускоряет скорость протекания реакции даже при микроволновом облучении, а также позволяет исключить образование побочных продуктов реакции и является чистым и экологичным во всех отношениях методом синтеза халконов (схема 9).

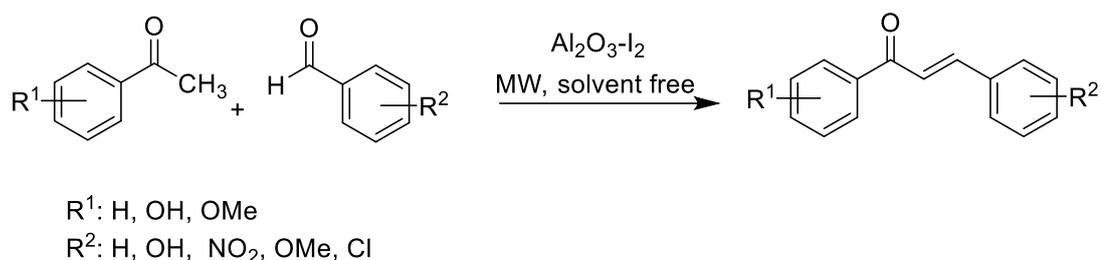


Схема 9

Описан способ получения халконов с тетраиндоиловым кольцом с использованием силикагеля в качестве катализатора [89]. Реакция протекает между 1-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндолом и бензоилацетиленом путем их растирания с силикагелем до однородной массы при комнатной температуре без использования растворителей с выходом более 80% (схема 10).

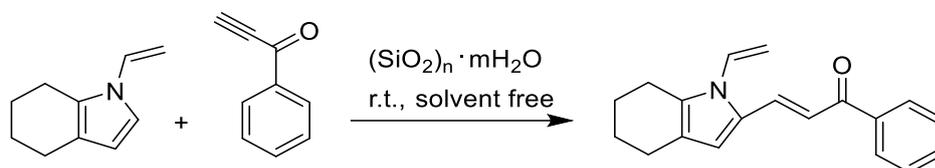


Схема 10

Значительную роль в синтезе халконов играют растворители. Использование альтернативных растворителей, таких как полиэтиленгликоль, в синтезе 1,3-диарил-2-пропен-1-онов сокращает время проведения реакции, повышает выход и обеспечивает экологичность процесса [90, 91].

Большую популярность получили ионные жидкости [92-95]. Ионные жидкости продемонстрировали себя как прекрасные катализаторы в синтезе халконов, поскольку реакции проходят в мягких условиях, имеют простую процедуру обработки, высокие выходы, возможность повторного применения и вписываются в рамки «зеленой» химии. На схеме 11 приведен синтез халконов взаимодействием между замещенными бензальдегидами и ароматическими ацетиленами в ионной жидкости BmimOTs (1-бутил-3-метил-1*H*-имидазол 4-метилбензолсульфонат).

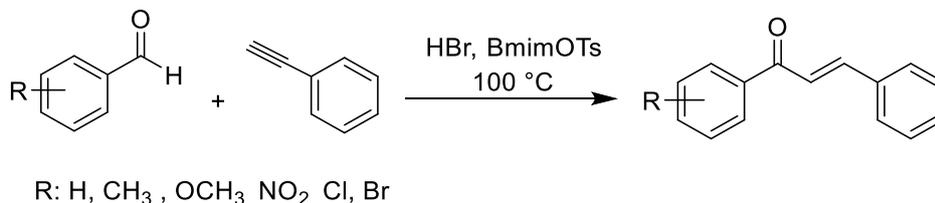


Схема 11

Получение халконов путем одностадийного синтеза (One-pot-synthesis) предотвращает возникновение побочных процессов, тем самым экономя ресурсы, время и повышая выход халконов [96]. Взаимодействие между фенолметанолом и ацетофеноном протекает в

присутствии CrO_3 , выступающим в качестве окислителя в получении бензальдегида из фенолметанола, который впоследствии вступает в реакцию с ацетофеноном (схема 12).

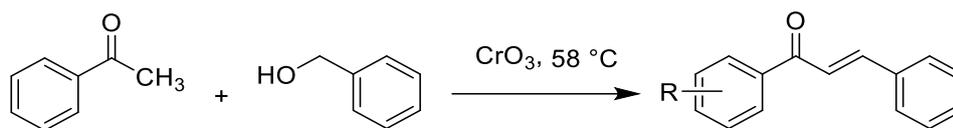


Схема 12

1.3.2 Альтернативные методы синтеза халконов

К числу *One-pot* синтезов халконов относится карбонилирующее кросс-сочетание по Хеку [97, 98]. Данная реакция проходит между арилгалогенидом или фенилтрифталатом и стиролом или замещенным винилом в присутствии палладиевого катализатора и монооксида углерода. Выход продукта напрямую зависит от типа лиганда палладиевого катализатора, а также от растворителя и заместителей в ароматическом кольце и может составлять от 4 до 95% (схема 13).

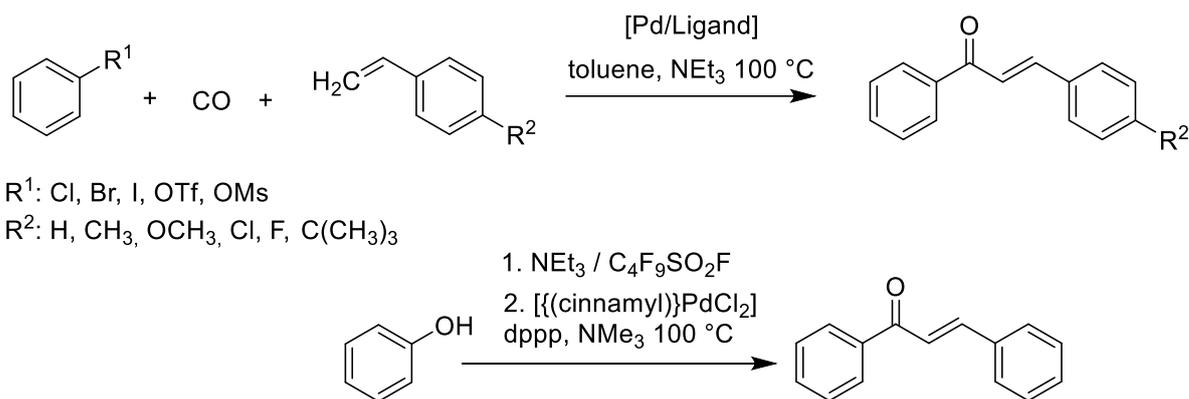


Схема 13

Еще одним популярным методом с применением тетраakis(трифенилфосфина)палладия в качестве катализатора является реакция Сузуки-Мияуры [99, 100]. Реакция протекает в мягких условиях и может идти двумя путями: в первом случае, бензоилхлорид взаимодействует со стирилборной кислотой, во втором – фенилборная кислота взаимодействует с циннамоилхлоридом. Реакции проводят в безводном толуоле с применением $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CsCO_3 . Оба метода способствуют получению халкона, однако первый метод показал наилучшие результаты – выход халкона составил более 90%, в случае второго метода выход не превышал 50% (схема 14).

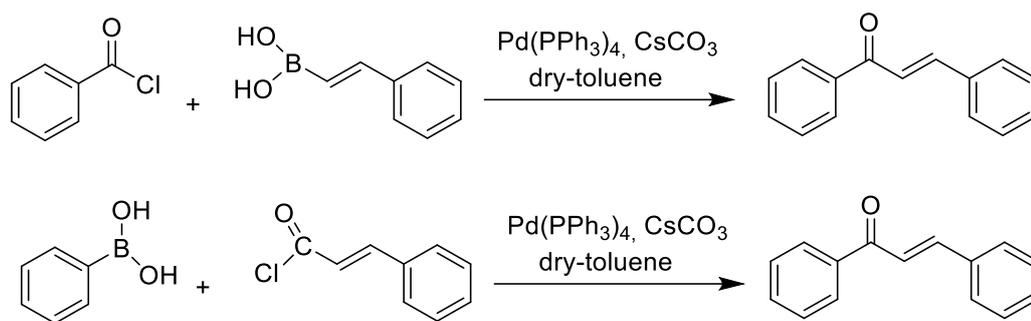
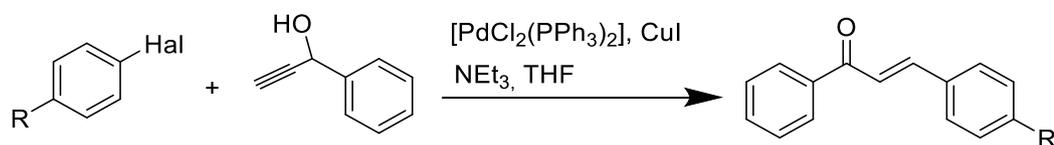


Схема 14

Синтез халконов осуществляют путем сочетания-изомеризации Соногаширы между электроноакцепторным арилгалогенидом и фенилпропаргильовым спиртом в тетрагидрофуране в присутствии катализатора $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ и CuI [101-103]. В результате халкон получают с высоким выходом (схема 15).



R: NO_2 , CN , CHO , CF_3 , CONH_2 , COPh

Схема 15

Интересным методом получения гидроксихалконов является реакция Виттига с использованием фосфониевых солей и бензальдегидов [104]. В реакции фосфониевые соли выступают в качестве исходных веществ для получения ненасыщенных соединений. Суть данной реакции заключается в том, что под действием основания триэтиламина фосфониевые соли превращаются в алкилиденфосфораны, которые впоследствии взаимодействуют с бензальдегидами с образованием халконов (схема 16).

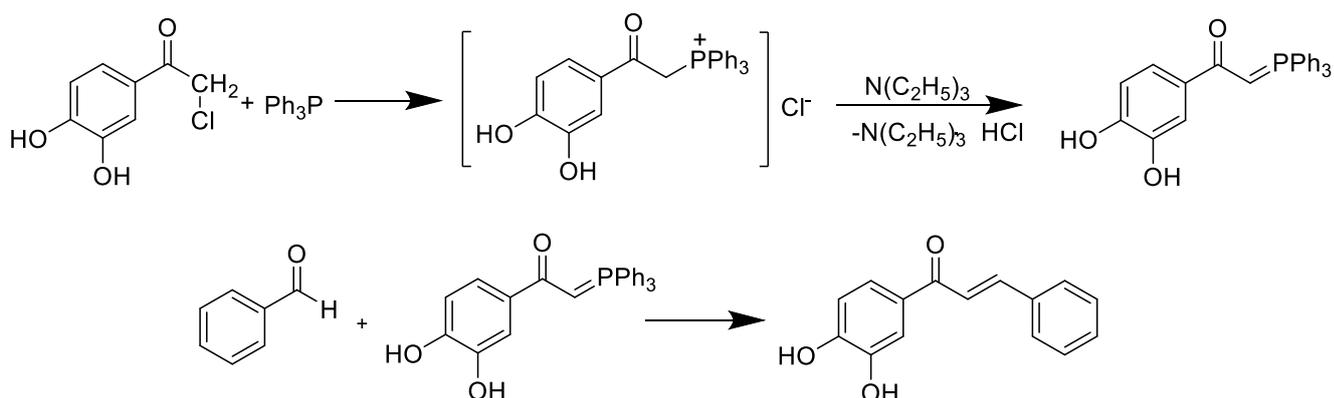


Схема 16

Несмотря на обилие методов синтеза халконов, конденсация Кляйзена-Шмидта остается излюбленной реакцией многих исследователей. На сегодняшний день представлено огромное количество статей, посвящённых синтезу халконов, в которых активно применяется данный

метод. Легкость исполнения, доступность реагентов и высокие показатели выхода продуктов реакции делают данный метод одним из самых популярных в настоящее время.

1.4 Структурное разнообразие синтетических халконов

1.4.1 Гетероциклические производные халконов

Ненасыщенные α,β -карбонильные соединения могут удовлетворить разнообразные потребности синтетиков в получении различных соединений. В связи с большой реакционной способностью, которая обеспечивается кетоэтиленовой группой, они с легкостью могут вступать в различные реакции, в том числе взаимодействовать с бинуклеофильными агентами, тем самым формируя разнообразные по своей структуре замещенные гетероциклические соединения [105]. Благодаря взаимодействию α,β -непредельных карбонильных соединений с нуклеофилами, происходит формирование новой C–C или C–N связи (схема 17).

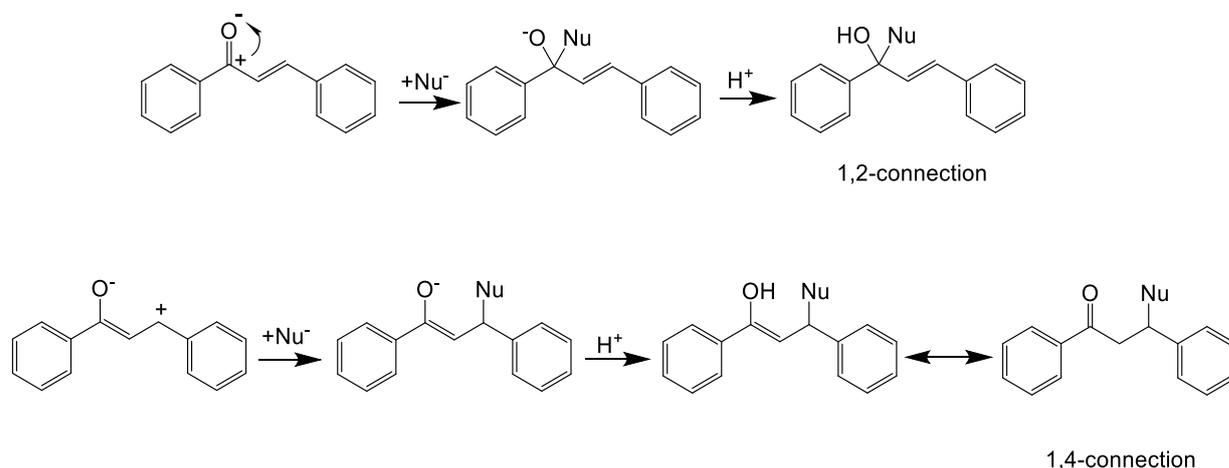


Схема 17

Такая связь может образовываться по двум направлениям нуклеофильной атаки, по второму или четвертому атому углерода акцептора, что напрямую связано с условиями проведения реакции. Так в условиях кислотного катализа реакция протекает по карбонильной группе, в условиях же основного катализа реакция идет как β -присоединение (присоединение по Михаэлю). Также на протекание таких реакций, помимо среды, немаловажное влияние оказывает природа нуклеофила. Так сильные нуклеофильные реагенты вне зависимости от каталитических систем вступают только в реакцию 1,2-присоединения.

В настоящий момент значительная часть синтетических лекарственных средств, имеющих на рынке, представлена различными азотистыми гетероциклическими соединениями. Среди них производные пиразола (метамизол натрия, фенилбутазон и др.) уже нашли своё применение в качестве ненаркотических анальгетических средств. В связи с этим получения азотсодержащих гетероциклов представляет весьма перспективное направление для многих синтетиков. Халконы проявили себя как скаффолды в синтезе гетероциклов. Они легко

вступают в реакцию с такими нуклеофильными соединениями как гидразины, азиды, гуанидины, гидроксилламины, мочевины и тиомочевина, производные малоновой кислоты, *O*-фенилендиамины и аминотиофенолы. Взаимодействие халконов с данными нуклеофилами может протекать под действием как кислотного, так и основного катализа, а также с применением других каталитических систем. Применение ультразвука, микроволнового облучения, ионных жидкостей, а также реакции без участия растворителя не редкость в синтезе данных соединений и отлично вписываются в рамки «зеленой» химии. В результате взаимодействия халконов с различными бинуклеофильными производными возможно получение таких *N*-гетероциклических соединений, как пиразолины, триазолы [106-108], имидазолы [109, 110], пиразолы [111], пирролы [112], изоксазолы [113, 114], пиримидины и их производные [115-119], тиазины [120], пиридины [121-123] и бензодиазепины [124, 125] (схема 18).

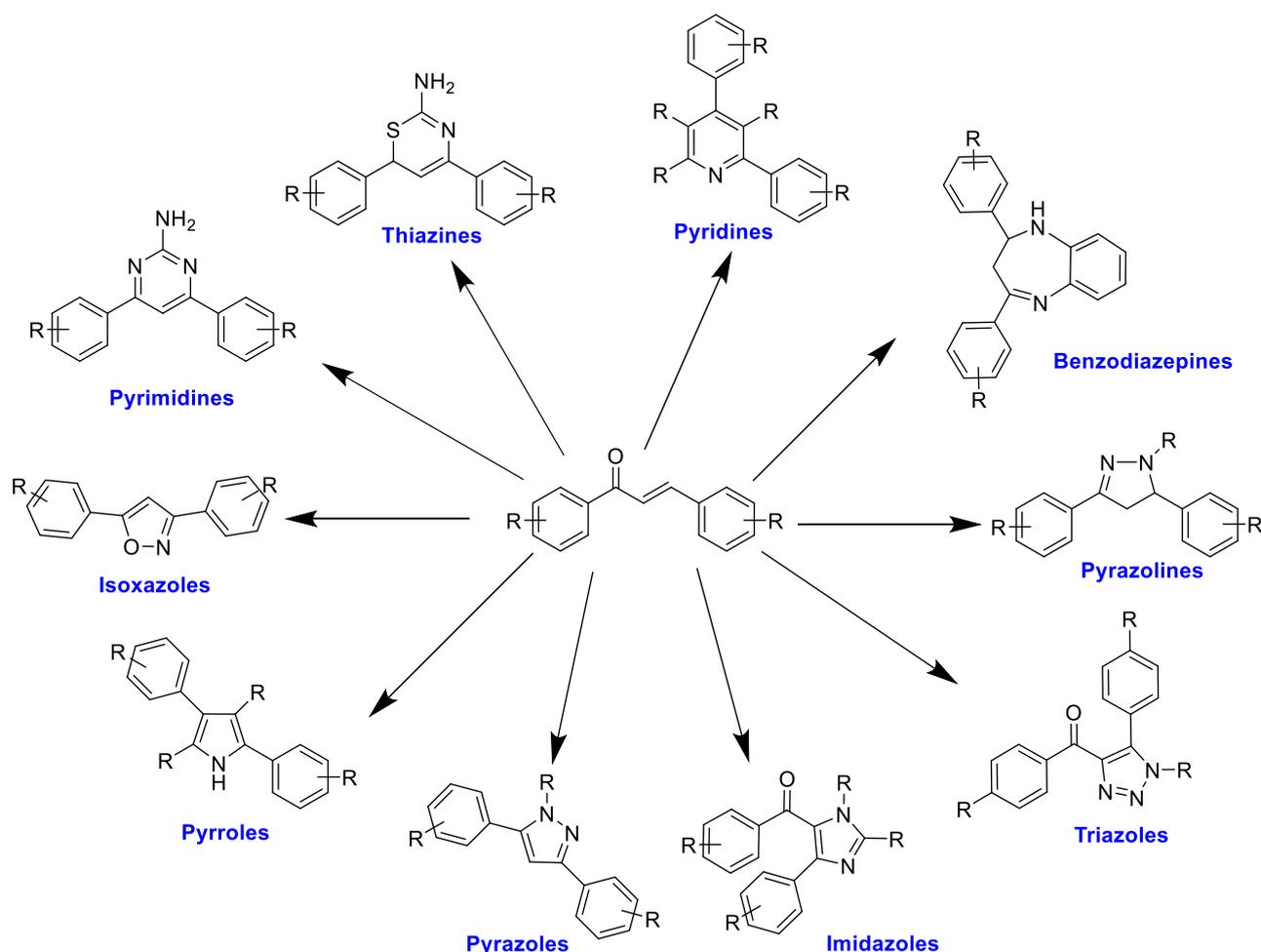


Схема 18

Особое внимание среди данных соединений привлекают пиразолины. Пиразолиновое кольцо является одной из самых привилегированных структур в медицинской химии из-за его широкого спектра фармакологических свойств. Фармакологическая активность пиразолинов напрямую зависит от природы и положения заместителей в арильных кольцах. Так, пиразолины имеющие OH группу в 6' положении кольца А и в 4 положении кольца В проявили себя, как

активные противомикробные агенты [126]. 2'-ОН замещенные пиразолины проявили себя как высокоэффективные ингибиторы теломеразы [127]. Пиразолины с ОН группами в 2'-, 4'-, 4-положении и ОСН₃ группой в 3-положении проявили себя как высокоэффективные ингибиторы тирозиназы [128]. Пиразолины с метоксигруппами проявили себя как противоопухолевые, протекторные, ингибирующие и противоинфекционные средства. Так, наличие ОСН₃ группы в 4'-положении кольца А молекулы пиразолина оказывает влияние на противомаларийную активность данных соединений [129]. Особо интересными являются пиразолины, содержащие три ОСН₃ группы в 3,4,5-положении кольцах В или А. Такие соединения продемонстрировали себя как великолепные противоопухолевые и противораковые агенты [130-133], а также проявили высокую противомаларийную активность [134]. Пиразолины с ОСН₃ группами в 2- и 4-положении кольца В показали хорошие гастропротекторные свойства [135]. Соединения, содержащие ОСН₃ группы в 2'-, 4'-положении кольца А в совокупности с 3-, 4-, 5-ОСН₃ группами или 4-N(CH₃)₂ заместителем в кольце В показали ингибирующую активность в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [136]. Соединения с 4-N(CH₃)₂ заместителем в кольце В проявили высокую ингибирующую активность ксантиноксидазы [137]. Пиразолины с NO₂ группой в *мета*-положении кольца В продемонстрировали противомаларийную активность выше, чем пиразолины с галоген и метоксизаместителями [138]. Галогензамещенные пиразолины, особенно с атомами Cl или Br в *пара*-положении кольца В, проявили различную ингибирующую активность в отношении раковых клеток MCF-7 [139], катепсина-Н (атомы галогена в *пара*-положении кольца А и В) [140], карбоангидразы (в совокупности с сульфаматом в кольце А) [141], моноаминоксидазы [142, 143] и B-RAF (атомы галогена в 3- и 5-положении кольца В, а гидроксильная группа находится при C-2' кольца А) [144]. Галогензамещенные пиразолины также славятся своей противомикробной и противогрибковой активностью в отношении различных патогенных организмов [145, 146]. Намного реже такие пиразолины проявляют противораковую активность, однако в статье [147] авторы приводят примеры пиразолинов с атомом Cl или Br в кольцах А и В, которые продемонстрировали умеренную противораковую активность. На биологическую активность пиразолинов оказывают влияние и гетероциклические заместители. Пиразолины, имеющие вместо арильных колец тиофеновые или фурановые гетероциклы, проявляют противоопухолевые свойства [148]. Наличие в структуре пиразолинов фуранового кольца в арильном кольце А определяет высокую нейропротекторную активность [149]. Нафталиновый фрагмент в арильном кольце А и фурановый в кольце В, обеспечивают пиразолины антидепрессантными свойствами [150]. Пиразолины с хинолиновым заместителем в кольце В проявляют антипролиферативное действие [151]. Триазиновый заместитель играет большую роль в противораковой активности пиразолинов [152]. Противотуберкулезные свойства проявляют пиразолины с пирроловым или

пиридиновым кольцом В и галогензамещенным кольцом А [153]. *N*-Незамещенное пиразолиновое кольцо отвечает за антиоксидантную активность данных соединений, а введение изоксазолового фрагмента в арильные кольца только усиливает антиоксидантные свойства пиразолинов [154]. Исходя из вышеперечисленного, синтез пиразолиновых производных является весьма перспективным и интересным направлением благодаря огромному и разнообразному набору фармакологических свойств данных соединений.

Синтез приразолинов начинается с атаки гидразинами карбонильной группы α,β -ненасыщенных кетонов. Данный факт объясняется высокой нуклеофильностью гидразинов и их производных в отличие от других аминов, что связано с наличием неподелённой электронной пары у соседнего по отношению к реакционному центру атома. Затем протекает внутри-молекулярная циклизация гидразинов за счет присоединения второй аминогруппы к β -атому углерода (присоединение по Михаэлю) (схема 19).

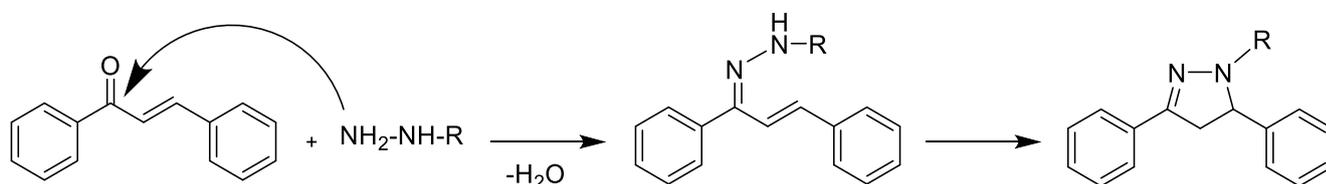


Схема 19

Превращения такого рода проходят наиболее эффективно в присутствии минеральных и органических кислот таких, как H_2SO_4 , HCl , $H_3PW_{12}O_{40}$, муравьиной и уксусной или в отсутствие катализаторов [141, 155, 156, 157]. Например, Дэвидом Мои и сотрудниками был синтезирован ряд *N*-ацетилзамещённых пиразолинов на основе халконов. Данная реакция проводилась между халконами с различными заместителями и гидразин моногидратом в ледяной уксусной кислоте при кипячении в течение 3 часов с большим выходом продуктов реакции. В аналогичных условиях реакция протекает с фенилгидразином, уксусная кислота выступает при этом в качестве катализатора, образуя 1,3,5-триарил-2-пиразолины (схема 20) [141, 158]. Указанный метод является наиболее распространенным и может быть осуществлен не только с гидразином моногидратом и фенилгидразином, но и с другими замещенными гидразинами, что позволяет получать различные *N*-замещенные пиразолины в данных условиях.

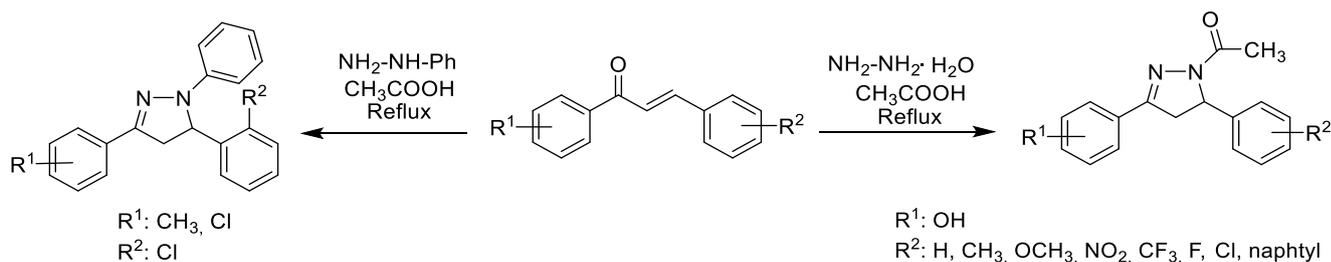


Схема 20

Авторами статей [159, 160] был предложен метод синтеза пиразолинов с использованием муравьиной кислоты. В этом случае происходит образование *N*-формилзамещенных пиразолинов. Реакция протекает между замещенными халконами и гидразин моногидратом в муравьиной кислоте при кипячении в течение 26 часов. Выход продуктов данной реакции весьма высок и может составлять от 63 до 94% в зависимости от заместителей в арильных кольцах халконов. Наличие электронодонорных групп в арильных кольцах халконов способствуют увеличению выхода продуктов реакции с гидразинами (схема 21).

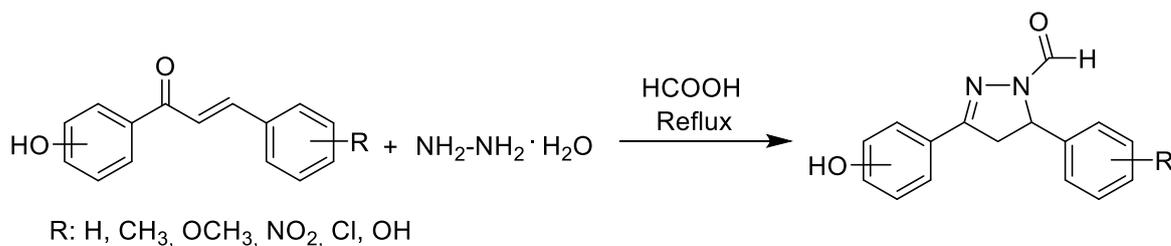


Схема 21

Авторы статьи [161] предложили альтернативный метод синтеза пиразолинов, путем их кипячения в этаноле. Реакция протекала между халконами и гидразин гидратом в этаноле при кипячении, время протекания реакции составило 2 часа, а выходы продуктов реакции варьировались от 85 до 92% (схема 22).

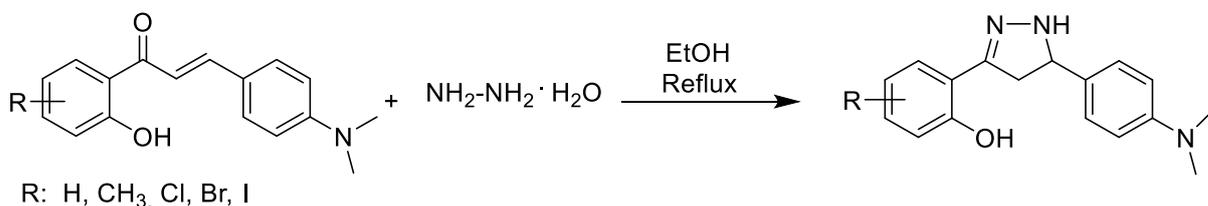
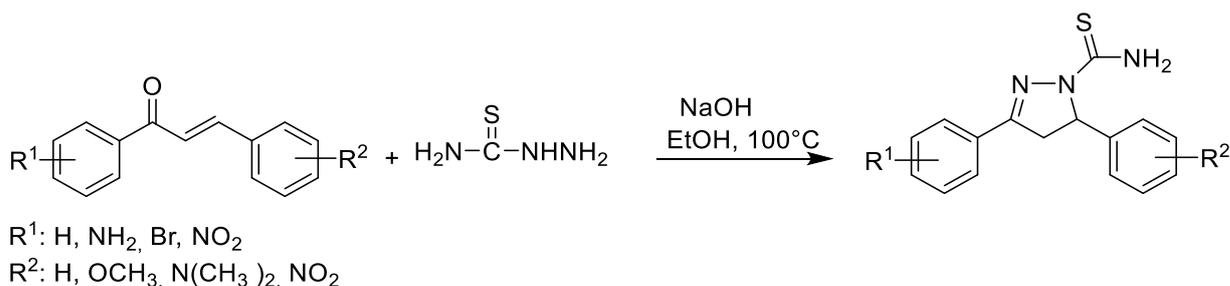
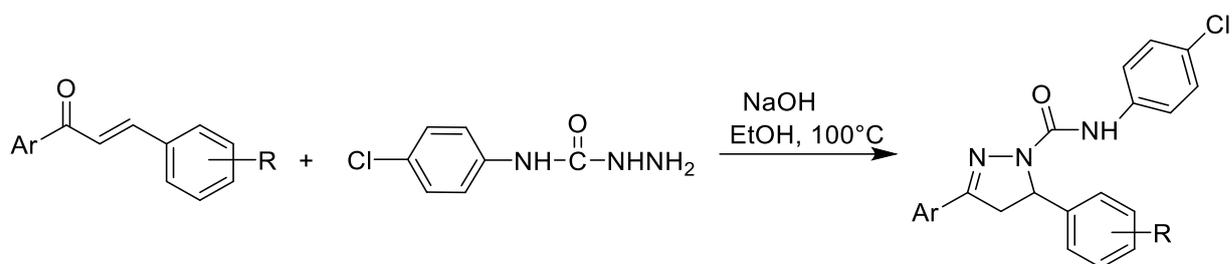


Схема 22

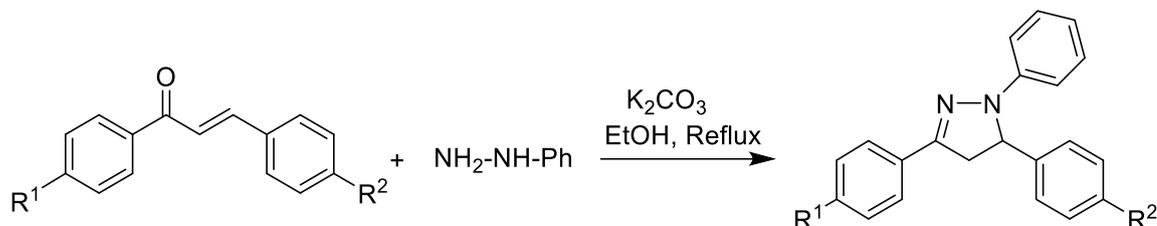
Авторами статей [162-164] синтезирован ряд *N*-замещенных пиразолинов в условиях основного катализа. При этом реакция протекала между замещенными халконами и тиосемикарбазидом, 4-хлорфенилсемикарбазидом и фенилгидразином в щелочной среде. В качестве оснований в данных реакциях выступали NaOH или K₂CO₃. Синтез протекал в этаноле при кипячении, время реакции варьировалось от 30 минут до 16 часов с выходами пиразолинов до 91% (схема 23).





R: CH₃, Cl

Ar: Ph, Thiophen-2-yl, 4-Trifluoromethyl, Methylsulfonylphenyl, 5-Bromothiophen-2-yl, 5-Chlorothiophen-2-yl

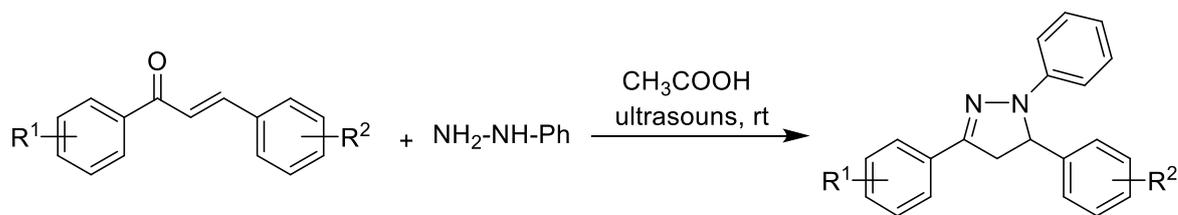


R¹: H, Cl

R²: H, Cl, Br, CH₃, N(CH₃)₂

Схема 23

В рамках «зеленой» химии пиразолины могут быть получены с использованием ультразвука, микроволнового облучения, с применением ионных жидкостей и без использования растворителей. Использование данных методов помогает получать пиразолины с высоким выходом и чистотой за короткое время. Так применение ультразвука в синтезе пиразолинов проходит при комнатной температуре в течение 1.5–2 часов с выходом до 99%. Уксусная кислота в данной реакции выступает в роли, как растворителя, так и катализатора (схема 24) [165].



R¹: OCH₃, Cl

R²: OCH₃, CH₃, Cl, Br, NO₂

Схема 24

В работе [166] предложен метод синтеза 1,3,5-триарилпиразолинов с использованием микроволнового облучения, в результате действия которого халконы претерпевают быструю циклизацию с фенилгидразином. Реакция проходит на силикагеле в качестве подложки без использования растворителя, образуя пиразолины за 2–3 минуты (схема 25).

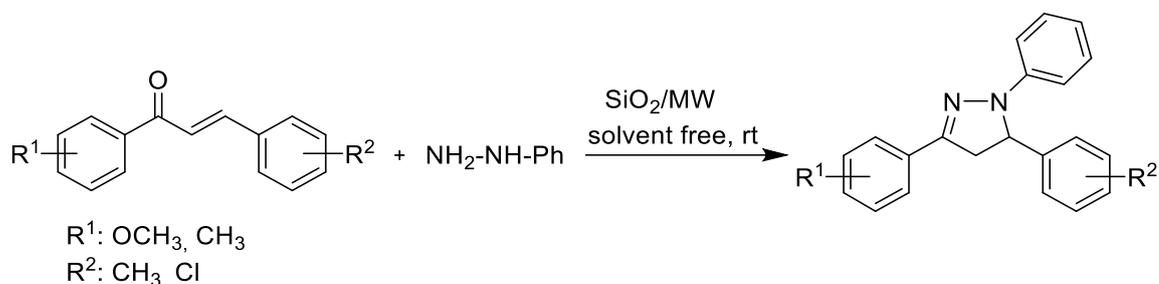


Схема 25

Еще одним высококлассным методом представляется твердофазный синтез пиразолинов. Данный метод вписывается в рамки зеленой химии, не требует специального оборудования. Протекание реакции занимает несколько минут, а выходы не уступают методам с использованием микроволнового облучения. Авторами [167] предложен метод синтеза пиразолинов путем растирания халконов с гидразин моногидратом в присутствии каталитического количества уксусной кислоты. Реакция проводится при комнатной температуре в течение 8–10 минут с выходом более 90% (схема 26).

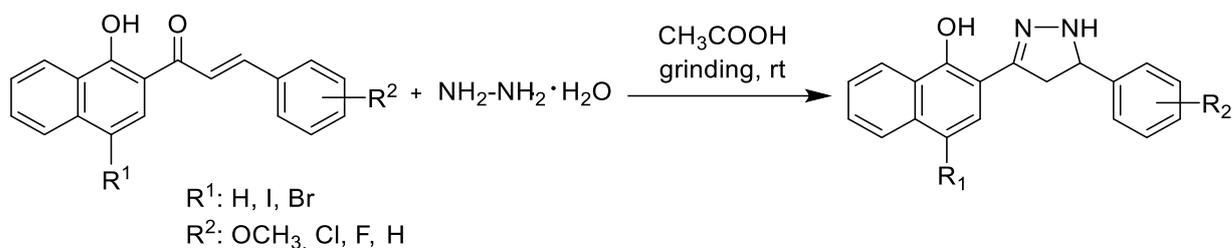


Схема 26

Использование ионных жидкостей в синтезе пиразолинов делает данный метод наиболее экологичным из всех ранее представленных. При этом получают особо чистые соединения с повторной возможностью использования катализатора. В статье [168] авторами показан синтез пиразолинов с использованием ионной жидкости [Emim][HSO₄]. Реакция протекает в воде при 100 °С в течение 2–4 часов с выходом продуктов реакции не менее 90% (схема 27).

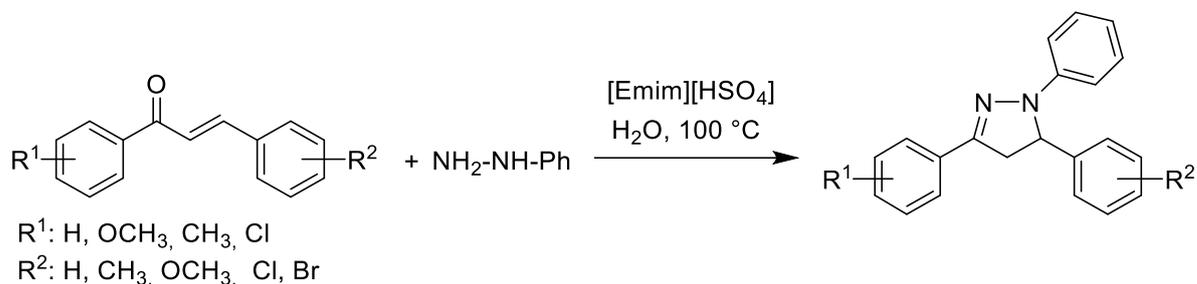


Схема 27

Помимо *N*-содержащих гетероциклов, из халконов могут быть получены *O*-гетероциклические соединения, такие как флавоноиды. Интерес к получению данных соединений обусловлен их фармакологическими свойствами такими, как противовоспалительные [169, 170], гипотензивные [171], противомикробные [172], противодиабетические [173],

противоаллергические [174], противоопухолевые [175], антиоксидантное [176] и др. [177–180]. В природе халконы выступают в качестве предшественников в биосинтезе флавоноидов. Их синтетические аналоги могут быть получены путем замыкания гидроксипроизводных халконов, как правило в хроменное кольцо, формируя тем самым флавоны, флаваноны, ауроны и их гидроксипроизводные флаванолы и флаванолы (схема 28).

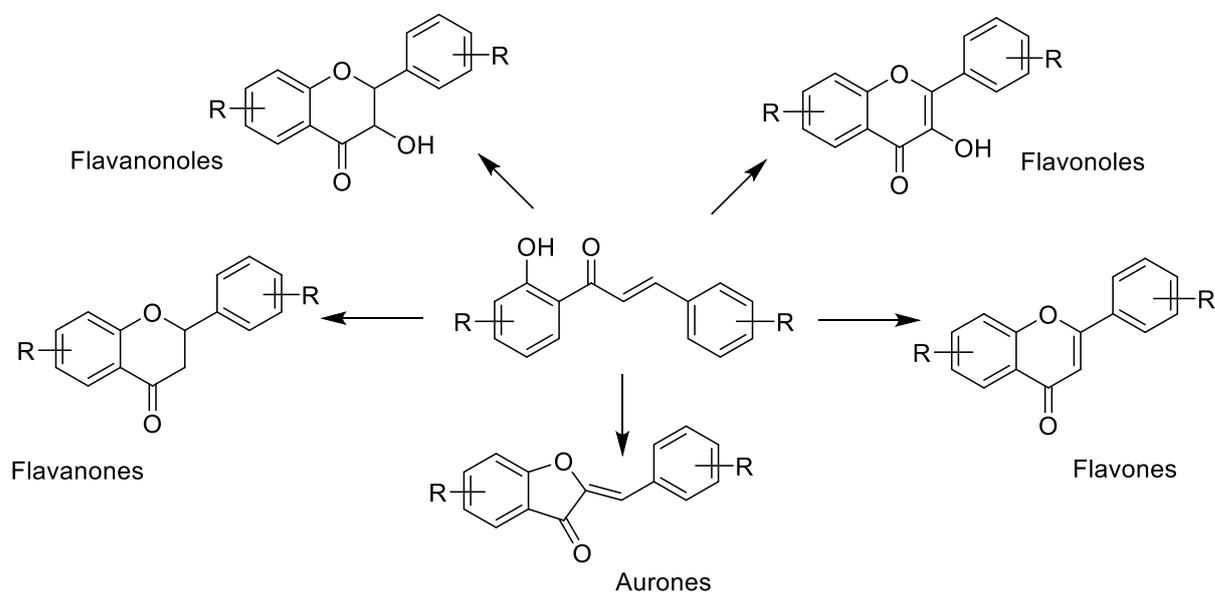


Схема 28

Необходимым условием для такой циклизации является наличие гидроксильной группы в *орто*-положении кольца А молекулы халкона. Превращения халконов во флавоны проходит по пути прямой окислительной циклизации, также называемой некоторыми авторами как оксо-Михаэля реакция (схема 29). Классическими окислителями данной циклизации считаются I_2 в ДМСО (диметилсульфоксид) [181], DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон) в диоксане [182] и SeO_2 [183]. Помимо этих классических окислителей также активно используются NH_4I [184], CuI [185], CuI [186], щавелевая кислота [187], $InBr_3$ и $InCl_3$ [188], $POCl_3$ [189], $FeCl_3$ [190], $I_2-Al_2O_3$ [191], ионные жидкости [192-194] и др. [195–199].

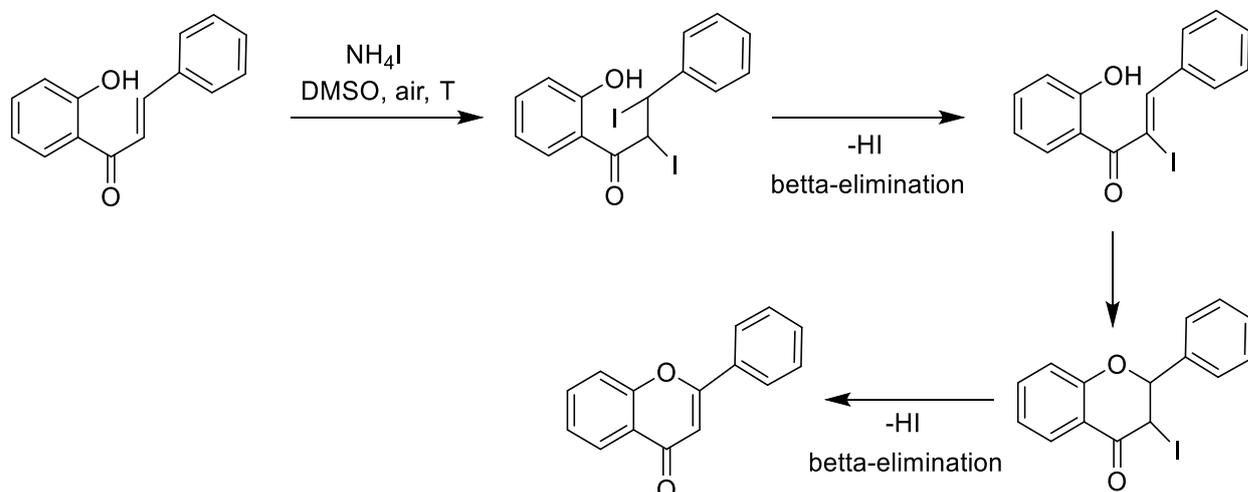


Схема 29

1.4.2 Аллилокси производные халконов

Еще одной интересной группой производных халконов являются аллилоксизамещенные халконы. В природе халконы с данными заместителями не встречаются, однако в синтетическом сообществе аллилоксизамещенные халконы не редкость. В первую очередь, это связано с тем, что аллильная группа является достаточно универсальной защитной группой и часто используется для протекции гидроксильных групп бензальдегдов и ацетофенонов в синтезе халконов. Особенно это касается реакций, проводимых с использованием основных катализаторов, в ходе которых могут образоваться побочные нежелательные продукты реакции без защиты ОН-группы. Универсальность такой защиты заключается в ее устойчивости по отношению к различным агрессивным средам, что позволяет проводить синтез халконов с использованием как кислотных, так и основных катализаторов в отличие от тетрагидропирановой защиты, которая легко снимается в кислой среде и ограничивает использование кислотных катализаторов. Ацетильная защита в щелочных условиях также легко снимается, тем самым ограничивая круг каталитических систем. Введение аллильной группы, как правило, проводится путем аллилирования гидроксиацетофенона или гидроксibenзальдегида аллилбромидом в присутствии K_2CO_3 в ДМФА [200, 201]. Использование данного метода в присутствии K_2CO_3 и KI в ацетоне сокращает время реакции и увеличивает выход продуктов за счет того, что аллилбромид превращается в более реакционноспособный аллилийодид и намного быстрее вступает в реакцию аллилирования. Введение же аллилийодида сразу в реакционную смесь недопустимо, так как из-за его высокой реакционной способности он вступает в реакцию самоконденсации и не взаимодействует с гидроксильными группами (схема 30) [202].

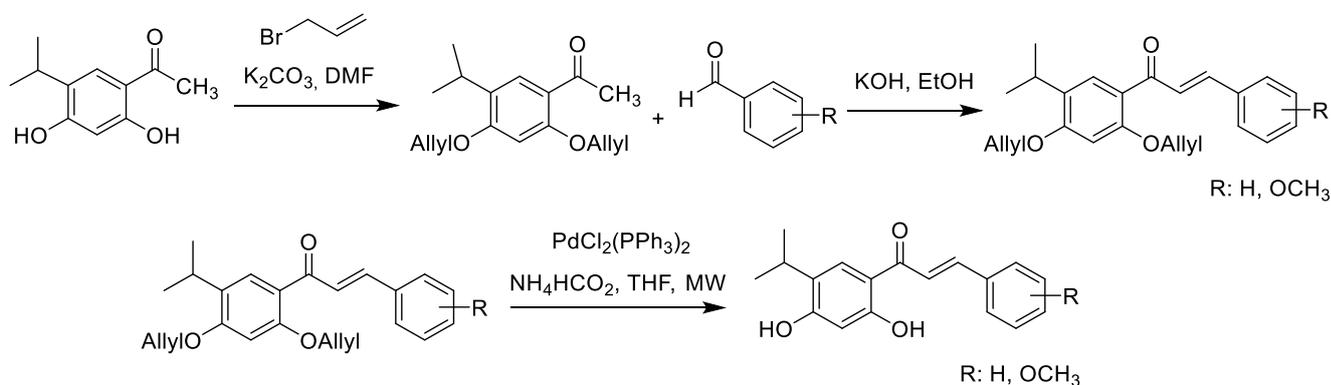


Схема 30

Таким образом, аллилокси производные халконов выполняют важную функцию промежуточных соединений в синтезе гидроксизамещенных халконов, которые отличаются

большим разнообразием биологических свойств и большей приближенностью к природным соединениям.

Помимо промежуточных продуктов в синтезе гидроксизамещенных халконов, аллил-оксипроизводные халконов играют важную роль в формировании других структур, например, аллилхалконы. Аллилхалконы обычно получают из аллилоксипроизводных путем стандартной перегруппировки Кляйзена, в результате которой, как правило, перемещение аллильной группы идет в *орто*-положения ароматического кольца, если же *орто*-положения заняты, то первоначально происходит *орто*-перегруппировка с последующей перегруппировкой Коупа в *пара*-положение. Перегруппировка Кляйзена может проходить под действием различных катализаторов, таких как ионные жидкости [203], ДМФА [204], *N,N*-диэтиланилин [205], цинк [206], а также при проведении реакции в воде при низком давлении и высокой температуре или без использования растворителей [207, 208] (схема 31).

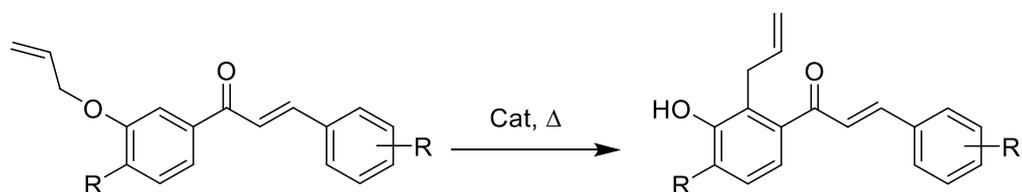
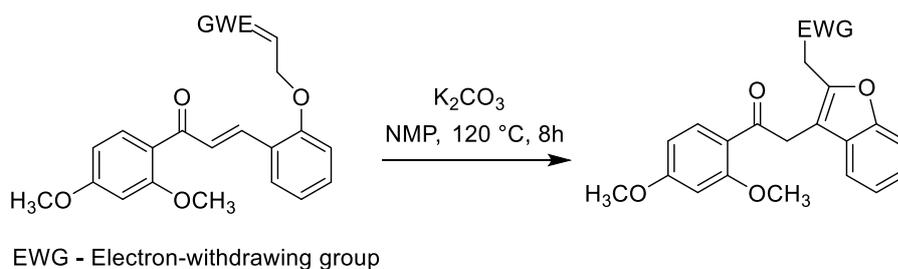


Схема 31

Аллилоксипроизводные могут принимать участие в формировании циклических соединений. Так авторами статьи [209] приведен метод получения производных бензофурана с высоким выходом на основе аллилоксипроизводных халкона в слабо щелочной среде, создаваемой K_2CO_3 при $120\text{ }^\circ\text{C}$ в *N*-метил-2-пирролидоне (схема 32).



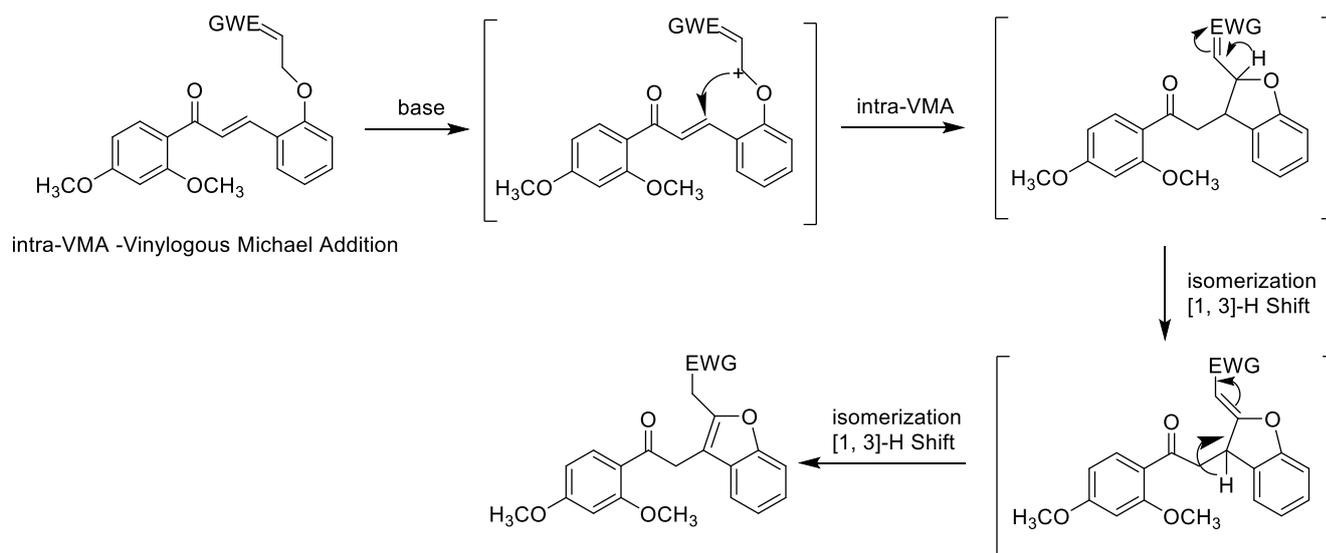


Схема 32

Аллилоксипроизводные халконов также могут участвовать в синтезе флавонов и флаванонов. Ранее отмечалось, что необходимым условием циклизации халконов в флавоны является наличие гидроксильной группы в *para*-положении кольца А, однако халконы, не имеющие гидроксильные группы, но в состав которых входит алилокси группа в *ortho*-положении, могут ничуть не хуже участвовать в формировании флавонов, флаванонов и их галогензамещенных производных [210-212] (схема 33).

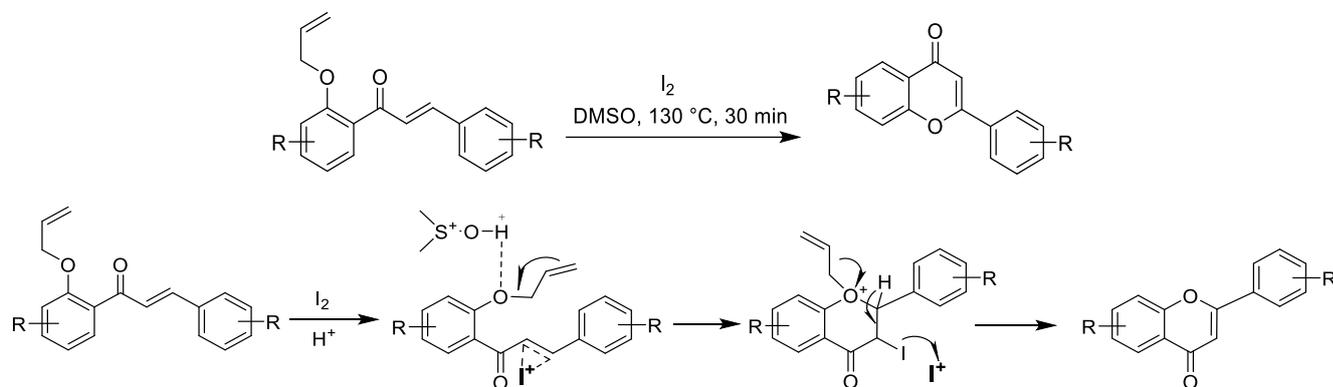


Схема 33

И ранее представленные халконы, и их алилоксипроизводные интересны как потенциальные биологически активные соединения. Халконы с алилокси заместителями в кольцо А не уступают другим фармакофорным группам и демонстрируют высокие показатели биологического действия. Из биологических свойств, причисляемых алилоксипроизводным халконам, можно выделить следующие: пестицидные свойства против капустной моли вида *Plutella xylostella* [213], крайне высокую антитрипаносомную активность при малых концентрациях [214], противолейшманеальную активность в отношении амастиготы *L. Amazonensis* [215], сильное ингибирующее действие на индуцированную ADP [216], анти-

инвазивную активность в отношении клеток карциномы MCF-7/6 [217] и антиплазмодиальную активность в отношении штаммов *Plasmodium falciparum* [218].

Как видно, аллилоксипроизводные халконов интересны не только как вещества, обладающие различными фармакологическими свойствами, но и как промежуточные реагенты в получении аллилхалконов и циклических соединений.

1.4.3 Пренилированные производные халконов

Как ранее отмечалось, в природе халконы с пренильными (изопреновыми) заместителями представляют группу так называемых «терпенохалконов». Интерес к данным соединениям и выделению их из природных источников связан с разнообразными биологическими свойствами, подробно описанными Тараховским Ю.С. [1]. Синтетические аналоги терпенохалконов не уступают по биологическому действию природным соединениям и обладают антидепрессантным [219], противораковым [220], антиоксидантными [221], сосудорасширяющим [222], антипролиферативным [223] действием, антилешмалеальной активностью [224] и являются ингибиторами в отношении COX -1, COX-2 [225] и 5-LOX [226].

C- и O-пренилированные производные халконов можно получать различными методами. Одним из самых простых способов – конденсация C-пренилированных ацетофенонов, выделенных из природных источников или полученных синтетическим путем, с бензальдегидами, любым из представленных ранее методов, но в особенности конденсацией Кляйзена-Шмидта [221] (схема 34). C-Пренилирование ацетофенонов может проходить под действием таких каталитических систем как монтмориллонит K-10 [227], $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ [228], флоризил [229] и ZnCl_2 – самого эффективного среди представленных катализаторов [230].

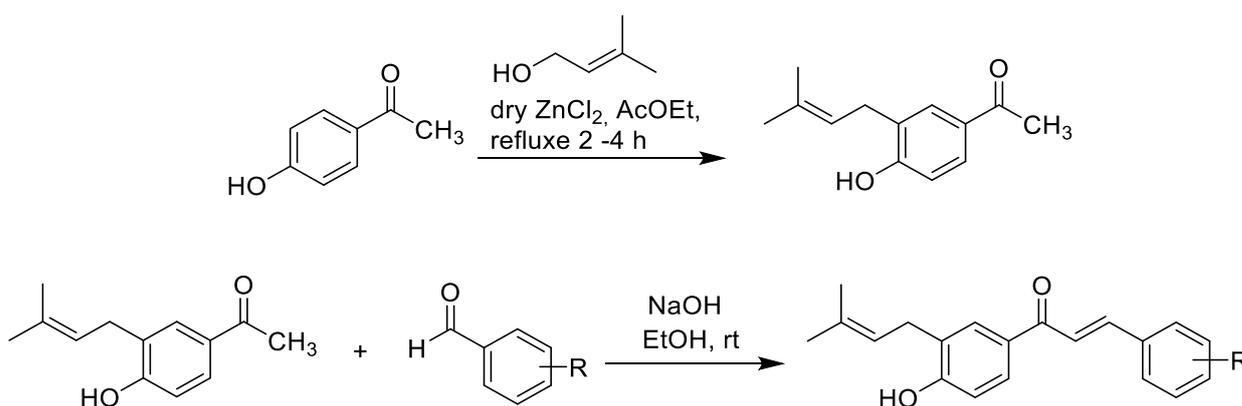


Схема 34

Пренилхалконы можно получать и пренилированием йод замещенных халконов по реакции кросс-сочетания Сузуки [231]. Реакция такого типа начинается с йодирования ацетофенона при помощи NIS (*N*-йодсукцинимид), который довольно часто участвует в реакции йодирования, являясь мягким окислителем. Реакция проводится в ДМФА при 50 °С с

выходом йодзамещенного ацетофенона 70%. Затем конденсацией йод замещенного ацетофенона с бензальдегидом получают йод производные халконов, которые впоследствии подвергаются пренилированию. Пренилирование производных халкона проходит под действием палладиевого катализатора $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ в присутствии Cs_2CO_3 в ДМФА при обработке реакционной смеси микроволновым излучением и нагреве до 70–80 °С в течение 2 часов. Пренилирующим агентом в данной реакции выступает сложный пинаколиновый эфир 3,3-диметилаллилбороновой кислоты, а выход продуктов реакции составляет 84% (схема 35).

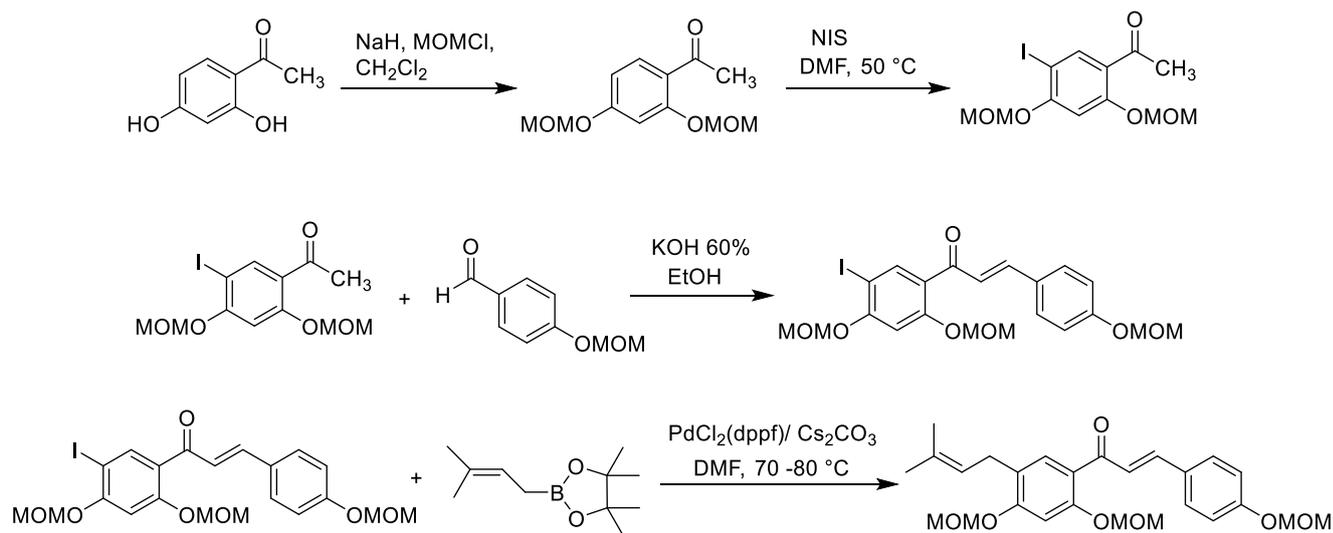


Схема 35

O-пренилированные производные халконов можно получать с достаточно большим выходом путем пренилирования гидроксильной группы ацетофенонов 3,3-диметилаллилбромидом в присутствии K_2CO_3 при нагревании в ацетоне, дальнейшей конденсацией с бензальдегидами [226] (схема 36).

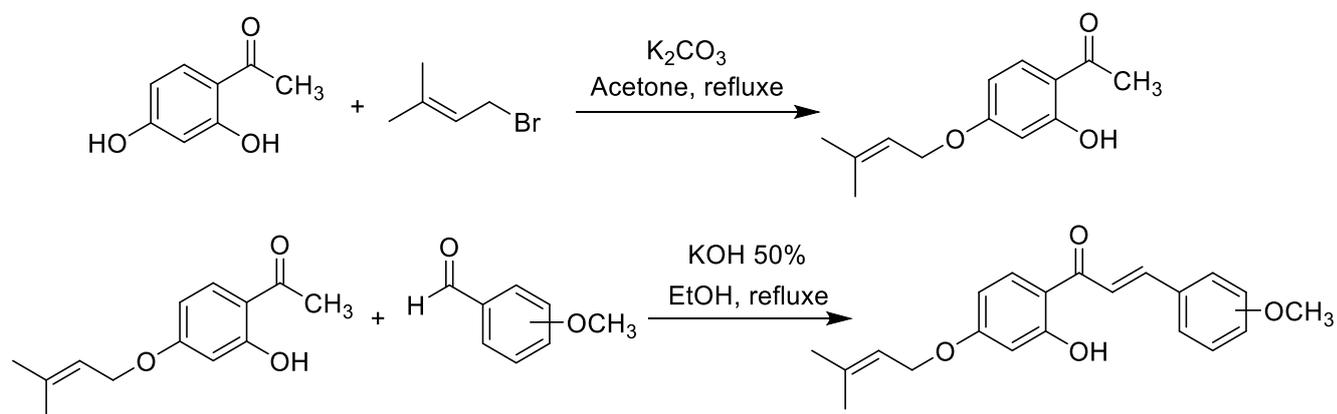


Схема 36

Из *O*-пренилированных ацетофенонов в результате перегруппировки Кляйзена образуются *S*-пренилированные ацетофеноны. Перегруппировка может идти как в *орто*-, так и в *пара*-положения ароматического кольца. Далее из *S*-пренилированных ацетофенонов

взаимодействием с бензальдегидами могут быть получены пренилзамещенные халконы [232] (схема 37).

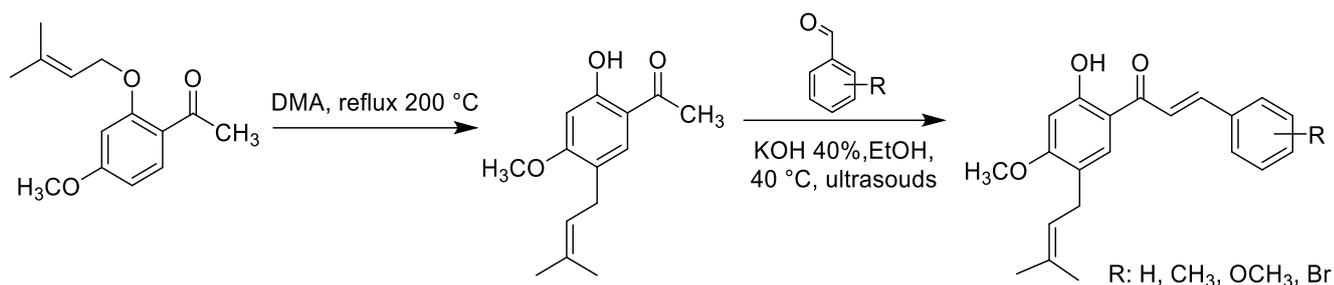


Схема 37

Похожим методом является реакция между гидроксиацетофеноном и 3-хлор-3-метилбутином, где в отличие от ранее представленных реакций вместо *O*-пренилированных ацетофенонов получают ацетофеноны с *O*-метилбутиновым фрагментом. В качестве катализатора выступает CuCl₂, а диазбициклоундецен выступает в качестве основания. Далее полученный *O*-метилбутиновый ацетофенон подвергается восстановлению под действием катализатора Линдлара Pd-CaCO₃, который является селективным катализатором восстановления алкинов до алкенов. Данная реакция проходит при комнатной температуре в этилацетате за 12 часов. Далее продукт восстановления претерпевает перегруппировку Кляйзена под действием *N,N*-диэтиланилина при 120 °C с образованием *C*-пренилированного ацетофенона, который при конденсации с бензальдегидом дает пренилпроизводные халкона [233-235] (схема 38). Этот метод включает множество стадий и является менее удобным способом получения пренилированных халконов.

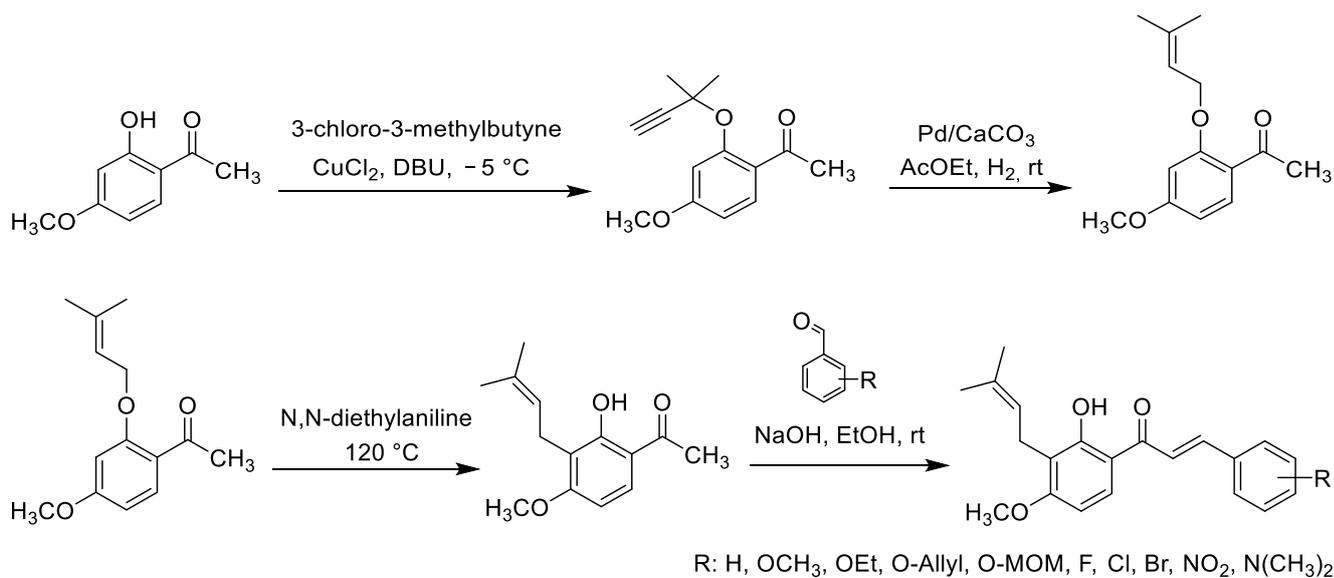


Схема 38

1.4.4 Заключение по литературному обзору

Таким образом, из анализа литературных данных следует, что халконы и их производные являются ценными биологически активными соединениями, имеющими огромный фармакологический потенциал. За счет своей высокой реакционной способности они выступают в качестве ключевых прекурсоров в получении различных гетеро- и полициклических структур, занимающих лидирующие позиции в медицинской химии. Несмотря на богатую историю халконов, интерес к данной группе соединений продолжает расти. Наряду с классическими методами их синтеза используются современные подходы с применением микроволнового излучения, ультразвука, ионных жидкостей и проведения реакций на твердых подложках без растворителей, что позволяет значительно сократить время проведения реакции и увеличить выходы. Несмотря на множество данных о методах синтеза халконов и получения различных гетеро- и полициклических систем на их основе, на данный момент в литературе практически нет сведений о халконах с циклическими терпеновыми заместителями – методах их получения, реакций с их участием и их биологических свойствах. Это делает задачу синтеза и изучения терпенохалконов весьма важной и актуальной.

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ХАЛКОНОВ С ИЗОБОРНИЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ И ПИРАЗОЛИНОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Халконы являются представителями такого важного класса природных соединений как флавоноиды и обладают широким спектром биологических свойств [22-42]. Большую группу природных соединений представляют халконы с изопреноидными фрагментами, которые в свою очередь обладают разнообразным биологическим действием. Особого внимания в группе терпеноидов заслуживают бициклические монотерпеноиды в качестве одного из фармакофорных фрагментов биологически активных молекул. При этом следует отметить, что выделение индивидуальных халконов из природных источников весьма трудоемкий и затратный процесс, зачастую имеющий низкий выход целевого продукта.

Помимо разнообразной биологической активности, халконы обладают весьма высокой реакционной способностью, что обусловлено наличием α,β -ненасыщенной карбонильной системы, за счет которой халконы легко вступают в реакцию с различными нуклеофильными реагентами. Высокий реакционный потенциал халконов активно используется в дизайне малодоступных природных аналогов, в том числе гетеро- и полициклических систем, многие из которых занимают достойное место в фармакологии [126-154].

В связи с вышеизложенным, разработка эффективных синтетических методов получения полизамещенных халконов является весьма перспективным направлением исследований, которое открывает широкие возможности использования халконов в органическом синтезе и медицине. Как было показано выше, в настоящее время доступны различные методы синтеза халконов. Это группа реакций кросс-сочетания – проходящих в условиях металлокомплексного катализа – карбонилирующее кросс-сочетание по Хеку [97], реакции Соногашира [103] и Сузуки-Мияура [99]. Но среди всех методов одним из наиболее распространенных является конденсация Кляйзена-Шмидта [53, 57, 59, 62, 68, 80, 81, 85]. В этой реакции халконы образуются в результате конденсации производных бензальдегида и ацетофенона, катализируемой, как правило, гидроксидом щелочного металла или этилатом натрия [53]. В качестве эффективных катализаторов конденсации Кляйзена-Шмидта используются монтмориллонит [80], гидроталцит [57], гидриды лития [59], диоксид кремния, функционализированный пиперидином [62], эфират трифторида бора [85]. Кроме того, установлено, что использование в реакции Кляйзена-Шмидта микроволнового излучения [68] в растворах и без растворителей [81] способствует сокращению времени синтеза и образованию халконов с высокими выходами. В настоящей работе представлен синтез ряда новых халконов

на основе 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола, а также синтез их функциональных производных. Общая стратегия работы представлена на схеме 39.

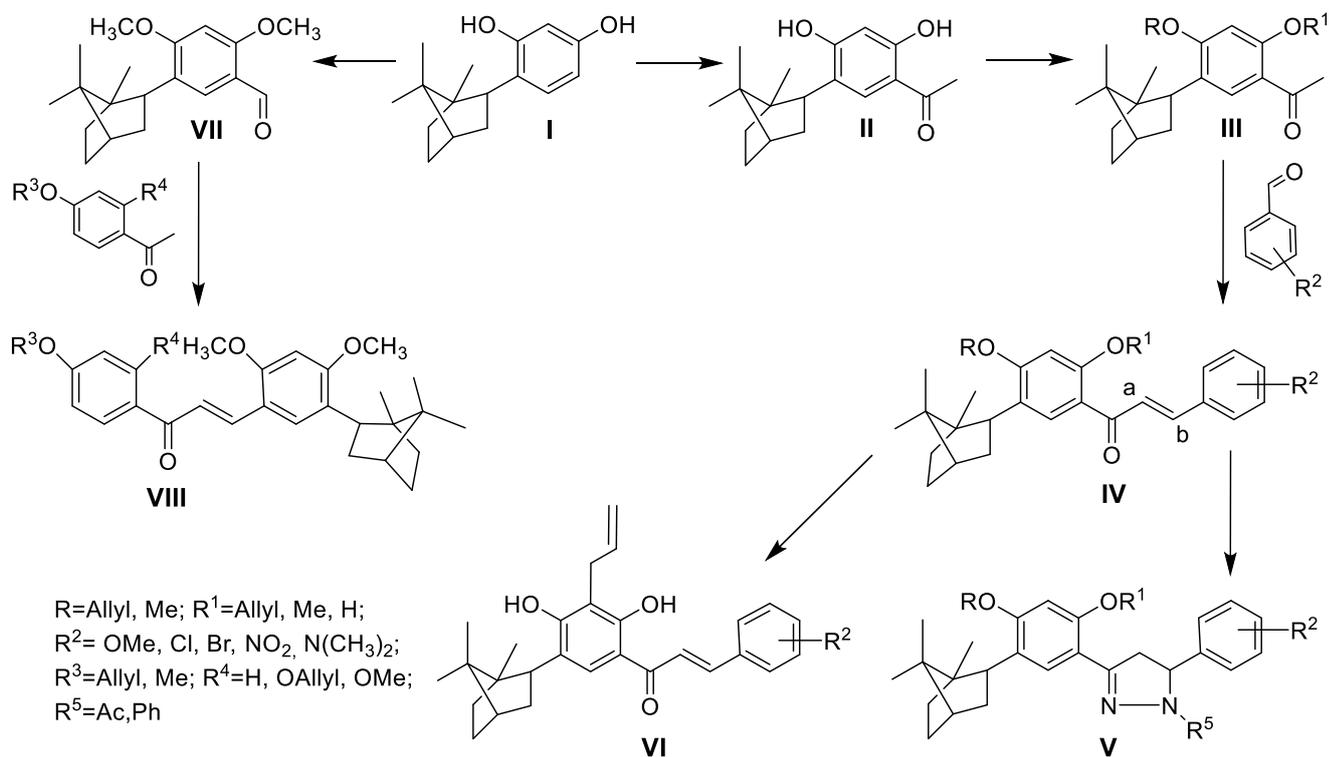


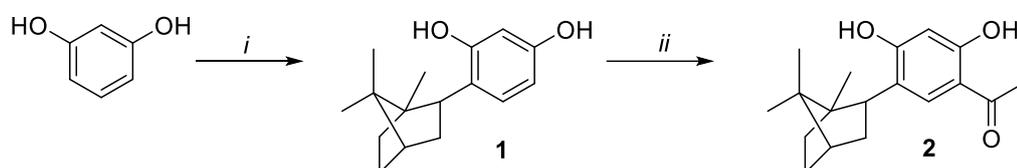
Схема 39

В качестве исходного соединения для синтеза новых халконов был использован 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензол **I**, ацилированием которого получен соответствующий метиларилкетон **II**. Для защиты фенольных ОН-групп использовалась реакция алкилирования, в результате которой получены соответствующие кетоны **III**, используемые далее в качестве «метиленовой компоненты» в реакции конденсации с рядом замещенных бензальдегидов. Методом конденсации Кляйзена-Шмидта получены арилзамещенные халконы **IV** и далее на их основе пиразолины **V**. Дополнительно исследована перегруппировка Кляйзена с целью получения *S*-аллилзамещенных халконов **VI**. Для синтеза изомерных халконов реакцией формилирования 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола **I** получен альдегид **VII**. Конденсацией последнего с рядом замещенных метиларилкетонов получены халконы **VIII**, содержащие изоборнильный фрагмент в кольце В. Всего синтезировано 80 новых соединений, строение которых подтверждено методами ИК и ЯМР спектроскопии и масс спектрометрии.

2.1. Синтез производных изоборнилфенолов

2.1.1 Ацилирование 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола

В качестве исходного соединения для синтеза новых халконов использован рацемический 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензол **1**, являющийся представителем класса синтетических терпенофенолов. Изоборнилфенол **1** был получен в виде смеси энантимеров путем алкилирования резорцина рацемическим камфеном в присутствии катализатора $(\text{PhO})_3\text{Al}$ по известной методике [236] (схема 40). В результате ацилирования терпенофенола **1** уксусным ангидридом в присутствии эфирата трехфтористого бора получен 6-ацетил-1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензол **2** с выходом 76%. Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Продукт реакции выделяли методом колоночной хроматографии.



Реагенты и условия: *i*: камфен, $(\text{PhO})_3\text{Al}$, 120 °С, 6 ч, 70%; *ii*: Ac_2O , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 60 °С, 3 ч, 76%.
Схема 40

Строение соединения **2** подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК спектре наблюдается полоса поглощения, соответствующая валентным колебаниям фенольных $\text{O}-\text{H}$ связей при 3280 см^{-1} и валентным колебаниям связи $\text{C}=\text{O}$ (1635 см^{-1}).

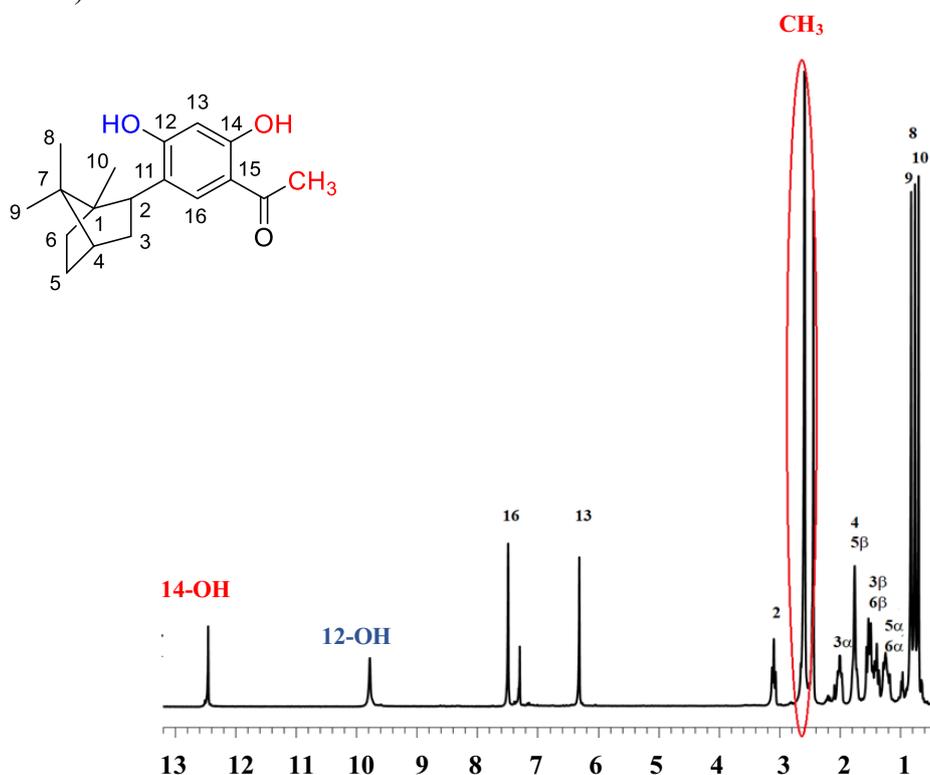


Рисунок 8 – Спектр ЯМР ^1H 1-(2,4-дигидрокси-5-изоборнилфенил)этан-1-она **2** ($\text{DMSO}+\text{CDCl}_3$, 300 МГц)

В спектре ЯМР ^1H соединения **2** присутствует сигнал метильной группы ацетильного фрагмента в виде синглета при δ_{H} 2.43 м.д. с интегральной интенсивностью равной трем протонам; два синглета в слабом поле, соответствуют двум протонам ароматического кольца, а также наблюдается смещение сигналов протонов гидроксильных групп в область слабого поля 9.78 и 12.46 м.д. (рисунок 8).

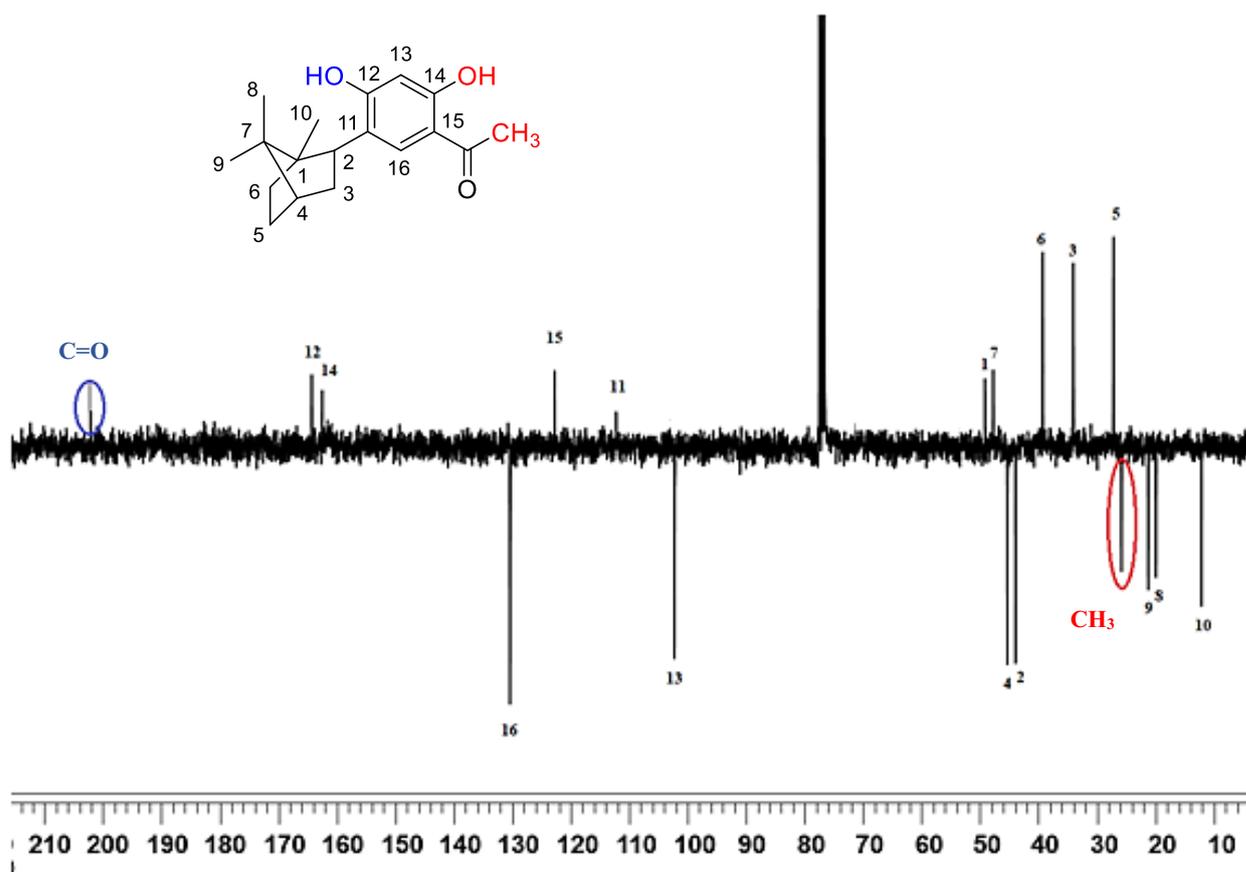


Рисунок 9 – Спектр ЯМР ^{13}C 1-(2,4-дигидрокси-5-изоборнилфенил)этан-1-она **2**
(область 10–210 м.д., $\text{DMSO}+\text{CDCl}_3$, 300 МГц)

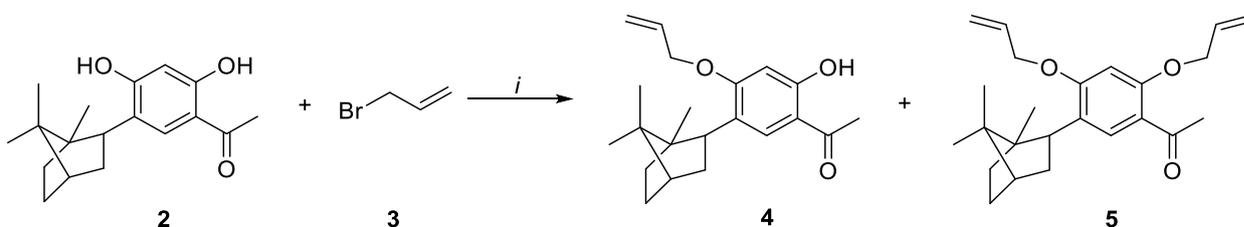
В спектре ЯМР ^{13}C (рисунок 9) присутствуют сигналы атомов углерода группы CH_3 (δ_{C} 26.0 м.д.) и связи $\text{C}=\text{O}$ (δ_{C} 202.2 м.д.) ацильного фрагмента, а в режиме J -модуляции выявлены 4 сигнала четвертичных атомов углерода ароматического кольца.

С целью получения замещенных халконов с изоборнильным фрагментом в кольце А, для начала исследовался наиболее простой вариант синтеза халконов методом конденсации ацетофенона **2** с замещенными бензальдегидами в присутствии щелочи. Однако в этих условиях не удалось получить целевые продукты реакции, что возможно связано с протеканием нежелательных процессов с участием гидроксильных групп производного **2**. Поэтому необходимо введение защиты OH -групп фенола.

2.1.2 Защита гидроксильных групп *O*-алкилированием

Для защиты гидроксильных групп ацетофенона **2** проводили их аллилирование в присутствии различных оснований. Аллильная защита была выбрана с учетом ее универсальности и устойчивости к различным агрессивным средам.

Аллилирование замещенного ацетофенона **2** проводили аллилбромидом **3** при мольном соотношении реагентов **2:3** (1:2) в ацетоне при 40 °С в течение 6 часов в присутствии различных оснований: KOH, CsCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃/KI [237] (схема 41). Лучший результат – выход 66% монозамещенного продукта **4** – получен в присутствии карбоната и йодида калия. Добавка йодида способствует образованию аллилйодида, являющегося более реакционно-способным соединением в отличие от аллилбромид. В случае применения оснований без использования йодида калия реакция протекает с меньшим выходом – для карбоната цезия (38%) и карбоната натрия (10%) или не идет вовсе в присутствии KOH.



Реагенты и условия: *i*: (CH₃)₂CO, K₂CO₃/KI, 40–80 °С.

Схема 41

В ходе синтеза при увеличении температуры реакционной смеси от 40 до 80 °С было установлено, что помимо продукта **4** происходит образование продукта ди-*O*-аллилирования **5** (схема 41, таблица 1). В результате нами были получены продукты **4** и **5** в индивидуальном виде.

Таблица 1 – Условия *O*-аллилирования **2** и выход продуктов **4** и **5**

Температура, °С	Мольное соотношение реагентов 2:3		Выход, %	
			4	5
40	1	1.2	57	–
	1	2	66	–
60	1	2	53	39
80	1	2	35	55
	1	4	26	72

«–» – не обнаружено образование продукта.

Варьирование температуры реакционной смеси и соотношения исходных реагентов

позволило выявить условия для селективного получения моно- **4** или диэфира **5**. Так аллилирование при 40 °С приводит селективно к образованию моноэфира **4** с выходом 66%. Стоит отметить, что моноаллилирование в данных условиях идет региоселективно по *орто*-ОН-группе относительно терпенового фрагмента. Взаимодействие по стерически более доступной *пара*-ОН-группой очевидно осложняется образованием водородной связи с соседним карбонильным кислородом. О региоселективном образовании моноэфира **4** свидетельствует NOESY ЯМР-спектр, в котором мы наблюдаем корреляцию протонов аллильной группы с протонами терпенового фрагмента. Образование диэфира **5** в качестве мажорного продукта происходит при нагревании до 80 °С и использовании четырехкратного избытка аллилбромида **3**. Дальнейшее увеличение количества аллилбромида в реакционной смеси не способствовало повышению выхода продуктов *O*-аллилирования при всех температурных режимах.

Образование эфиров **4** и **5** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **4**, кроме сигналов терпенофенольного остова, присутствуют сигналы аллилокси фрагмента: метиленовой группы (δ_{H} 4.58 м.д., δ_{C} 68.32 м.д.) и винильной группы (δ_{H} 6.08—6.15 м.д., δ_{C} 132.32 м.д.) и (δ_{H} 5.36 и 5.51 м.д., δ_{C} 117.83 м.д.) (рисунок 10, 11).

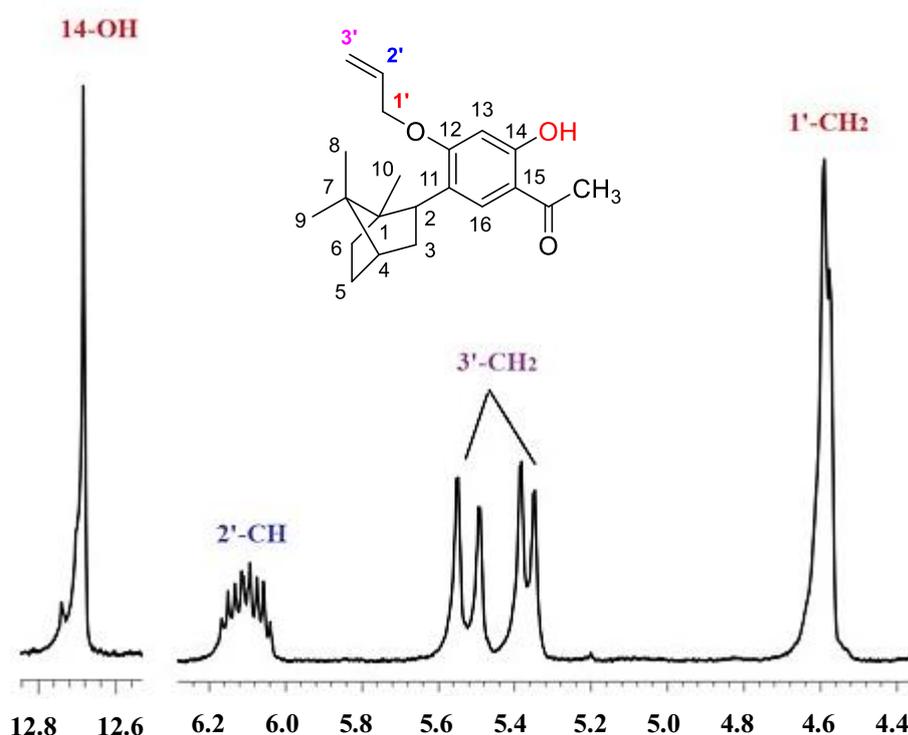


Рисунок 10 – Фрагмент спектра ЯМР ^1H 1-(4-аллилокси-2-гидрокси-5-изоборнилфенил)этан-1-она **4** (область 4.4-6.2 м.д., 12.6-12.8 м.д., CDCl_3 , 300 МГц)

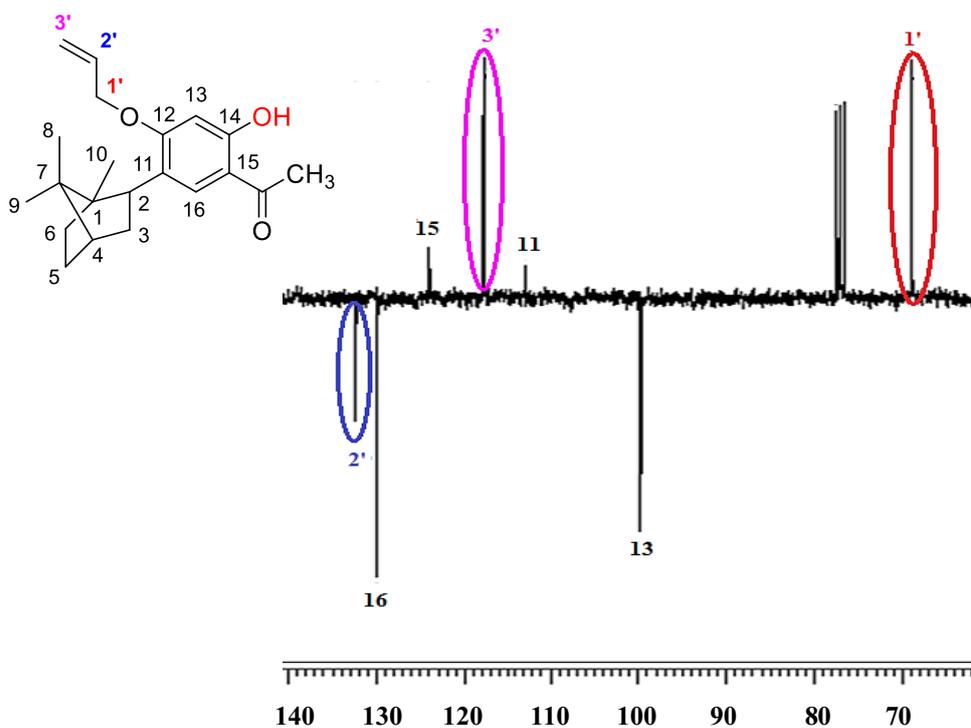


Рисунок 11 – Фрагмент спектра ЯМР ^{13}C 1-(4-аллилокси-2-гидрокси-5-изоборнилфенил)этан-1-она **4** (область 60-140 м.д., CDCl_3 , 300 МГц)

О региоселективном аллилировании *орто*-ОН-группы в соединении **4** свидетельствует NOESY ЯМР-спектр, в котором мы наблюдаем корреляцию протонов аллильной группы с протонами терпенового фрагмента (рисунок 12). В спектре ЯМР ^1H соединения **5** отсутствуют сигналы протонов ОН-групп и появляются сигналы второй аллилоксигруппы, отнесение которых проводилось с помощью методики NOESY.

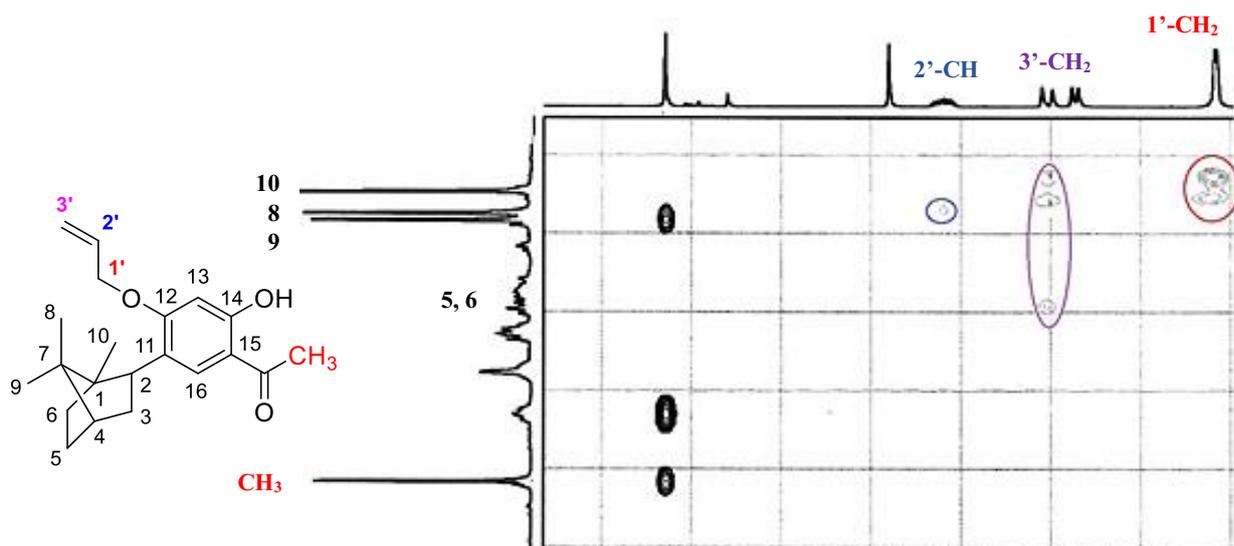
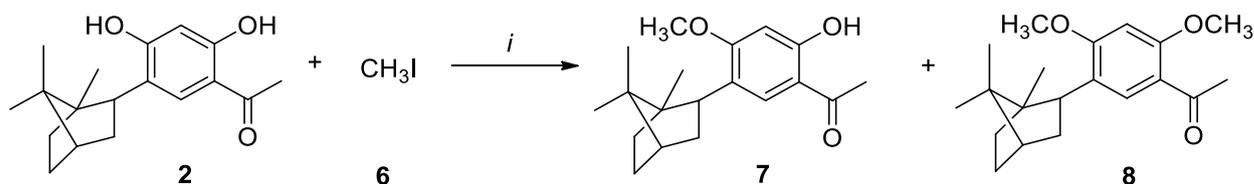


Рисунок 12 – Фрагмент спектра NOESY 1-(4-аллилокси-2-гидрокси-5-изоборнилфенил)этан-1-она **4**

Нами был опробован альтернативный метод защиты гидроксильных групп путем их метилирования. Взаимодействие ацетофенона **2** с CH_3I в присутствии K_2CO_3 проводили при

кипячении смеси в ацетоне в течение 6 часов. В ходе реакции образуются продукты моно- и ди-*O*-метилирования **7** и **8** соответственно (схема 42). Установлено, что при эквимолярном соотношении ацетофенона **2** и CH_3I в качестве основного продукта образуется моно-*O*-метилированный фенол **7** с выходом 62%. Наряду с эфиром **7** получен продукт ди-*O*-метилирования **8** (10%). При использовании трехкратного избытка CH_3I в тех же условиях происходит селективное образование эфира **8** с выходом 96% (схема 42).



Реагенты и условия: *i*: K_2CO_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, кип., 6 ч.

Схема 42

Образование продуктов моно- и ди-*O*-метилирования **7** и **8** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

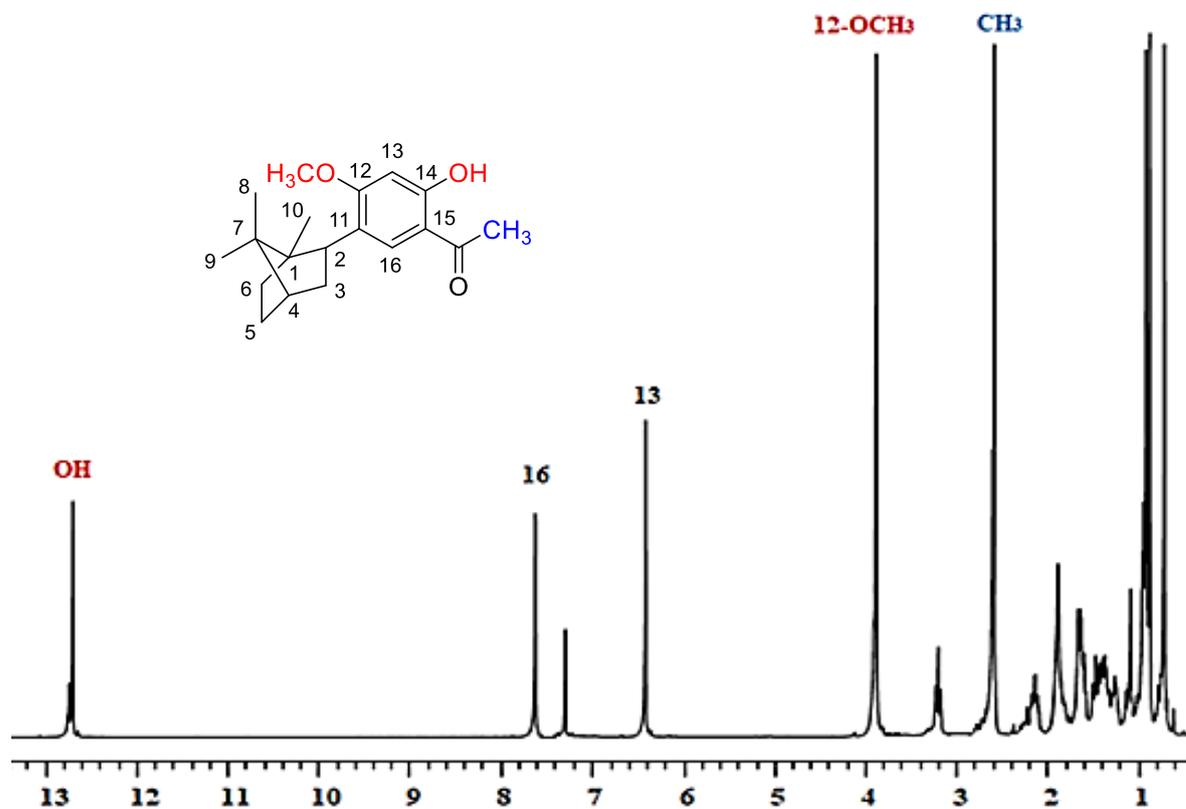


Рисунок 13 – Спектр ЯМР ^1H 1-(2-гидрокси-5-изоборнил-4-метоксифенил)этан-1-она **7**
(область 0.5-13 м.д., CDCl_3 , 300 МГц)

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **7** (рисунок 13), присутствуют все сигналы терпенового заместителя и фенольного остова и метильной группы ацильного фрагмента. В спектре ЯМР ^1H соединения **7** отсутствуют сигналы протона OH -группы в положении С-12 и

появляется сигнал метоксигруппы в области сильного поля в виде синглета с интегральной интенсивностью в три протона при δ_{H} 3.88 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C также присутствуют сигналы соответствующего терпенофенольного остова и появляется сигнал метоксигруппы при δ_{C} 55.7 м.д. В спектре ЯМР ^1H соединения **8** (рисунок 14) отсутствуют сигналы протонов OH-групп и появляется сигнал второй метоксигруппы при δ_{H} 3.97 м.д., отнесение которых проводилось с помощью методики NOESY.

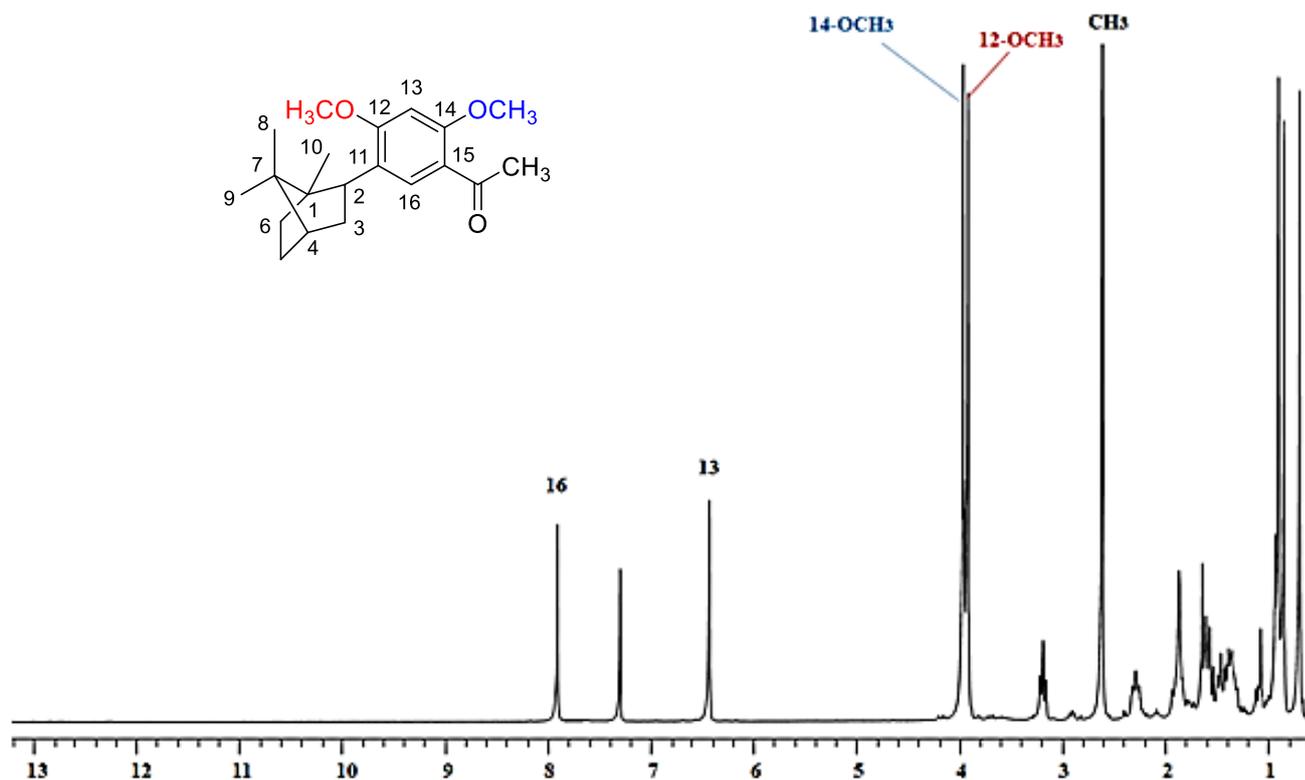


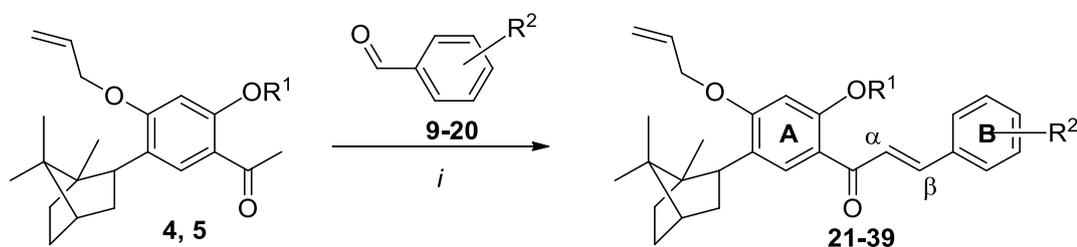
Рисунок 14 –Спектр ЯМР ^1H 1-(2,4-диметокси-5-изоборнилфенил)этан-1-она **8** (область 0.5-13 м.д., CDCl_3 , 300 МГц)

Таким образом в ходе работы установлено, что 1-(4-аллилокси-2-гидрокси-5-изоборнилфенил)этан-1-он **4** селективно с выходом 66% образуется при использовании смеси $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{KI}$, двукратного избытка аллилбромид и нагреве реакционной смеси до 40 °С. Для селективного получения 1-(2,4-диаллилокси-5-изоборнилфенил)этан-1-она **5** (выход 72%) оптимальными условиями являются нагрев реакционной смеси до 80 °С и присутствие $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{KI}$ с четырехкратным избытком аллилбромид. Селективный синтез 1-(2-гидрокси-5-изоборнил-4-метокси-фенил)этан-1-она **7** (выход 62%) обеспечивается эквимольным соотношением замещенного ацетофенона Для решения синтетических задач далее использовались продукты моно- и ди-*O* 2 и CH_3I . Селективное получение 1-(2,4-диметокси-5-изоборнилфенил)этан-1-она **8** с выходом 96% достигается при трехкратном избытке CH_3I в реакционной смеси. -алкилирования **4**, **7** и **5**, **8**, соответственно.

2.2 Синтез изоборнилхалконов

2.2.1 Синтез халконов с изоборнильным фрагментом в ароматическом кольце А

Для получения замещенных халконов, содержащих изоборнильный заместитель в ароматическом кольце А, в первую очередь исследовалась конденсация в присутствии КОН. Известно, что этот метод имеет ряд недостатков (обратимость реакции, перекрестные конденсации и т.д.), однако он привлекает своей технологической простотой. Взаимодействие кетонов **4** или **5** с замещенными бензальдегидами (**9–20**) проводили в метаноле в присутствии основания КОН. В результате синтезирован ряд замещенных изоборнилхалконов **21–29**, **32–37** [238] (схема 43, таблица 2). Интересно отметить, что при синтезе фторсодержащих производных в исследуемых условиях идет образование метоксипроизводных **23** и **35** вследствие реакции нуклеофильного замещения.



$R^2 = 4\text{-Cl}$ (**9**), 4-Br (**10**), 4-F (**11**), 4-NMe_2 (**12**), 2-OCH_3 (**13**), 3-OCH_3 (**14**), 4-OCH_3 (**15**), $2,3\text{-OCH}_3$ (**16**), $3,4\text{-OCH}_3$ (**17**), 3-NO_2 (**18**), 4-NO_2 (**19**), 2-NO_2 (**20**).

Реагенты и условия: *i*: КОН, MeOH, 0–25 °С.

Схема 43

Таблица 2 – Выход халконов **21–29**, **32–37**

Халкон	R^1	R^2	Выход, %
21	H	4-Cl	37
22	H	4-Br	27
23	H	4-OMe	31*
24	H	4-NMe ₂	29
25	H	2-OMe	40
26	H	3-OMe	30
23	H	4-OMe	37
27	H	2,3-OMe	20
28	H	3,4-OMe	28
29	H	3-NO ₂	10
30	H	4-NO ₂	—
31	H	2-NO ₂	—

Халкон	R ¹	R ²	Выход, %
32	Allyl	4-Cl	38
33	Allyl	4-Br	42
34	Allyl	4-F	16
35	Allyl	4-OMe	8*
36	Allyl	4-NMe ₂	15
35	Allyl	4-OMe	40
37	Allyl	3-NO ₂	15
38	Allyl	4-NO ₂	—
39	Allyl	2-NO ₂	—

* – произошло замещение F на метоксигруппу; «—» – не происходит образование халконов.

Целевые продукты реакции были синтезированы с умеренными выходами. Представленные в таблице выходы приведены в виде средних значений, с незначительными отклонениями в трех и более повторностях. Увеличение времени протекания реакции или количества основания незначительно способствовало возрастанию выхода продуктов конденсации. Кроме того, выход продуктов реакции во многом зависит от природы и положения заместителей в ароматическом кольце исходных бензальдегидов [239].

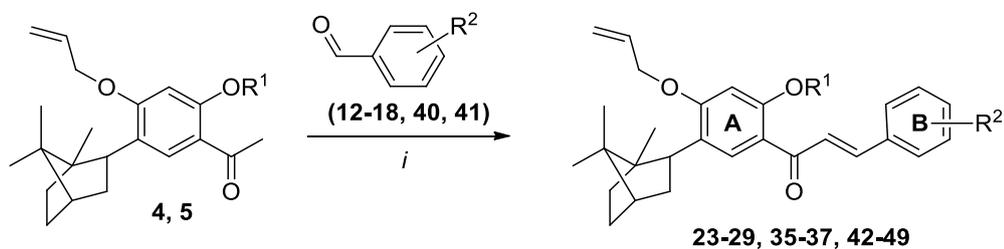
Наибольшие выходы халконов были получены на основе бензальдегидов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями (+*M*-эффект) в *орто*- или *пара*-положении. В случае нитропроизводных негативный –*M*-эффект нитрогруппы наиболее сказывается при ее положении в *орто*- или *пара*-позициях. Соответствующие продукты **30**, **31**, **38** и **39** не образуются. Эти закономерности подтверждаются и в дальнейших исследованиях реакции конденсации. Такое влияние заместителей в ароматическом кольце альдегида можно объяснить стабилизацией (или дестабилизацией) бензильного карбкатиона, возникающего на стадии дегидратации промежуточного β-оксикетона. Кроме того, возможна стабилизация сопряженной системы в конечном продукте за счет согласованного электронного влияния карбонильной группы и электронодонорного заместителя.

Ранее было показано, что ацетилизоборнилфенол **2** с двумя свободными гидроксилами не вступает в реакцию конденсации в присутствии щелочи. Введение одной *O*-аллильной группы уже обеспечивает активность соответствующего ацетилизоборнилфенола **4**, а введение второй аллильной группы (субстрат **5**) несущественно сказывалось на выходе продуктов реакции.

Строение впервые синтезированных замещенных халконов с терпеновым фрагментом установлено на основании данных ИК и ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ¹H соединений **21–29**, **32–37** наблюдаются сигналы винильных протонов ненасыщенной α-

β -связи в области δH 7.41–7.85 м.д. в виде дублетов, сигнал CH_3 группы ацетильного фрагмента отсутствует, интегральная интенсивность сигналов протонов ароматических колец соответствует заявленным структурам. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода винильной группы присутствуют в области δC 118–129 м.д. ($\beta\text{-C}$) и δC 140–145 м.д. ($\alpha\text{-C}$), сигнал атома углерода группы $\text{C}=\text{O}$ смещается в область сильного поля с 202.58 до 192.60 м.д.

В связи с небольшими выходами даже при продолжительном времени протекания конденсации в щелочной среде был предложен альтернативный метод синтеза халконов, в котором в качестве основания выступает гидрид натрия, позволяющий обеспечить селективную и необратимую енолизацию метиларилкетонов. Предварительно растворенные в ДМФА ацетофеноны **4** или **5** охлаждали (0–5 °С), к полученному раствору прибавляли NaN и перемешивали реакционную смесь до прекращения выделения газов, далее к полученной смеси прибавляли раствор замещенного бензальдегида в ДМФА и перемешивали реакционную смесь в течение 1–2 часов при комнатной температуре. Реакция проводилась при эквимолярном соотношении всех реагентов. По окончании, реакционную смесь обрабатывали разбавленным раствором HCl до слабо кислой среды. Полученный халкон выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Так путем конденсации соединений **4** и **5** с нитро-, диметиламино-, моно-, ди- и триметоксизамещенными бензальдегидами в присутствии NaN в ДМФА были синтезированы замещенные халконы **23–29**, **35–37**, **42–49** с различными выходами [240] (схема 44, таблица 3).



$\text{R}^2 = 4\text{-NMe}_2$ (**12**), 2-OCH_3 (**13**), 3-OCH_3 (**14**), 4-OCH_3 (**15**), $2,3\text{-OCH}_3$ (**16**), $3,4\text{-OCH}_3$ (**17**), $2,4,6\text{-OCH}_3$ (**40**), $3,4,5\text{-OCH}_3$ (**41**), 3-NO_2 (**18**).

Реагенты и условия: *i*: NaN , ДМФА, 0–25 °С, 1–2 ч.

Схема 44

Представленные в таблице выходы приведены в виде средних значений с незначительными отклонениями в 5 и более повторностях. Выходы нитро-, диметиламино- и метоксизамещенных халконов, полученных с использованием NaN (таблица 3), увеличиваются в 1.5–3 раза по сравнению с синтезами в присутствии KOH (таблица 2). Как видно из таблицы 3, выход метоксизамещенных халконов напрямую зависит от положения метоксигрупп в ароматическом кольце исходного бензальдегида. Халконы, синтезированные на основе

бензальдегидов с одной и более метоксигруппой в *орто*- или *пара*-положении, получены с умеренными или высокими выходами.

Таблица 3 – Выход халконов 23–29, 35-37, 42–49

Халкон	R ¹	R ²	Выход, %
25	H	2-OMe	55
26	H	3-OMe	48
23	H	4-OMe	70
27	H	2,3-OMe	69
28	H	3,4-OMe	75
42	H	2,4,6-OMe	78
43	H	3,4,5-OMe	49
29	H	3-NO ₂	28
24	H	4-N(CH ₃) ₂	48
44	Allyl	2-OMe	57
45	Allyl	3-OMe	27
35	Allyl	4-OMe	68
46	Allyl	2,3-OMe	61
47	Allyl	3,4-OMe	82
48	Allyl	2,4,6-OMe	78
49	Allyl	3,4,5-OMe	47
37	Allyl	3-NO ₂	33
36	Allyl	4-N(CH ₃) ₂	37

Структуры впервые синтезированных метоксизамещенных халконов с изоборнильным фрагментом установлены на основе данных ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C халконов **23, 25-28, 35, 42-49** присутствуют сигналы терпенового заместителя и алилоксифрагмента. В области сильного поля при δH 3.85–3.98 м.д. в спектрах ЯМР ¹H наблюдаются характерные сигналы метоксигрупп в виде синглета. В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются сигналы α-, β-протонов двойной связи в области δH 7.44–8.39 м.д. в виде дублетов с константой спин-спинового взаимодействия $J = 15.5\text{--}15.9$ Гц, что свидетельствует о *транс*-ориентации заместителей при двойной связи, также присутствуют сигналы протонов ароматического кольца, которые соответствуют представленным структурам (рисунок 15). В спектрах ЯМР ¹³C присутствуют сигналы атома углерода метоксигруппы в области δC 55 м.д., сигнал атома углерода группы C=O в области слабого поля при 192 м.д., а также сигналы винильных атомов углерода (рисунок 16).

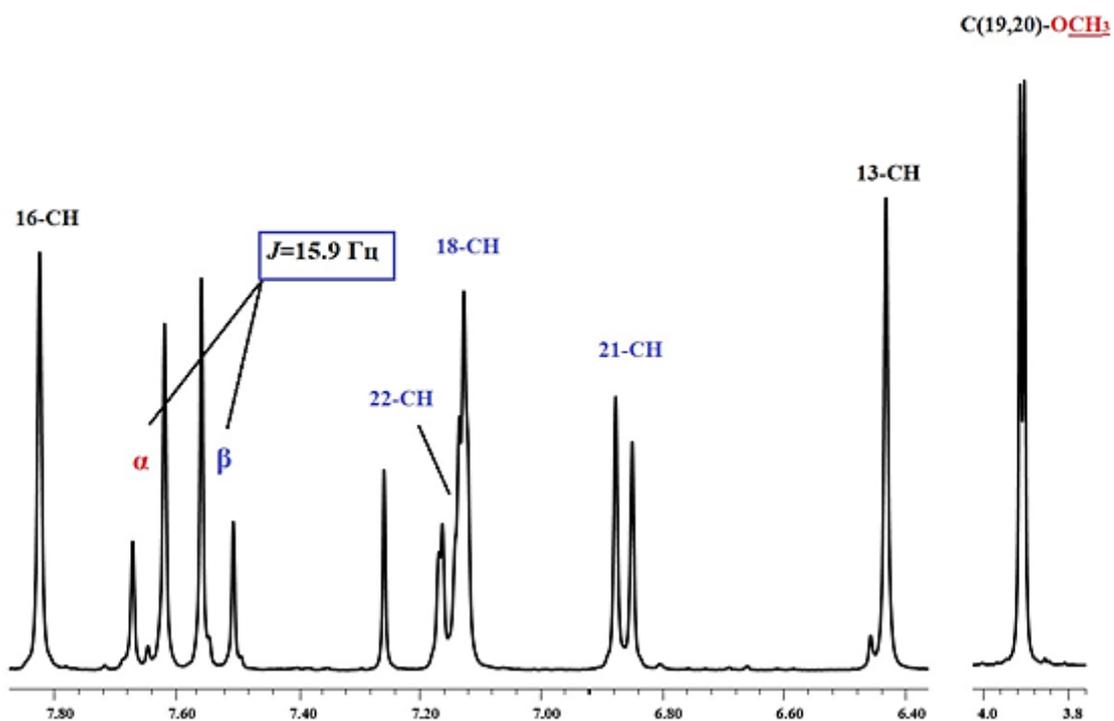


Рисунок 15 – Фрагмент спектра ЯМР ^1H 3-(3,4-диметоксифенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенона **47** (область 3.8-4.0 м.д., 6.4-7.9 м.д., CDCl₃)

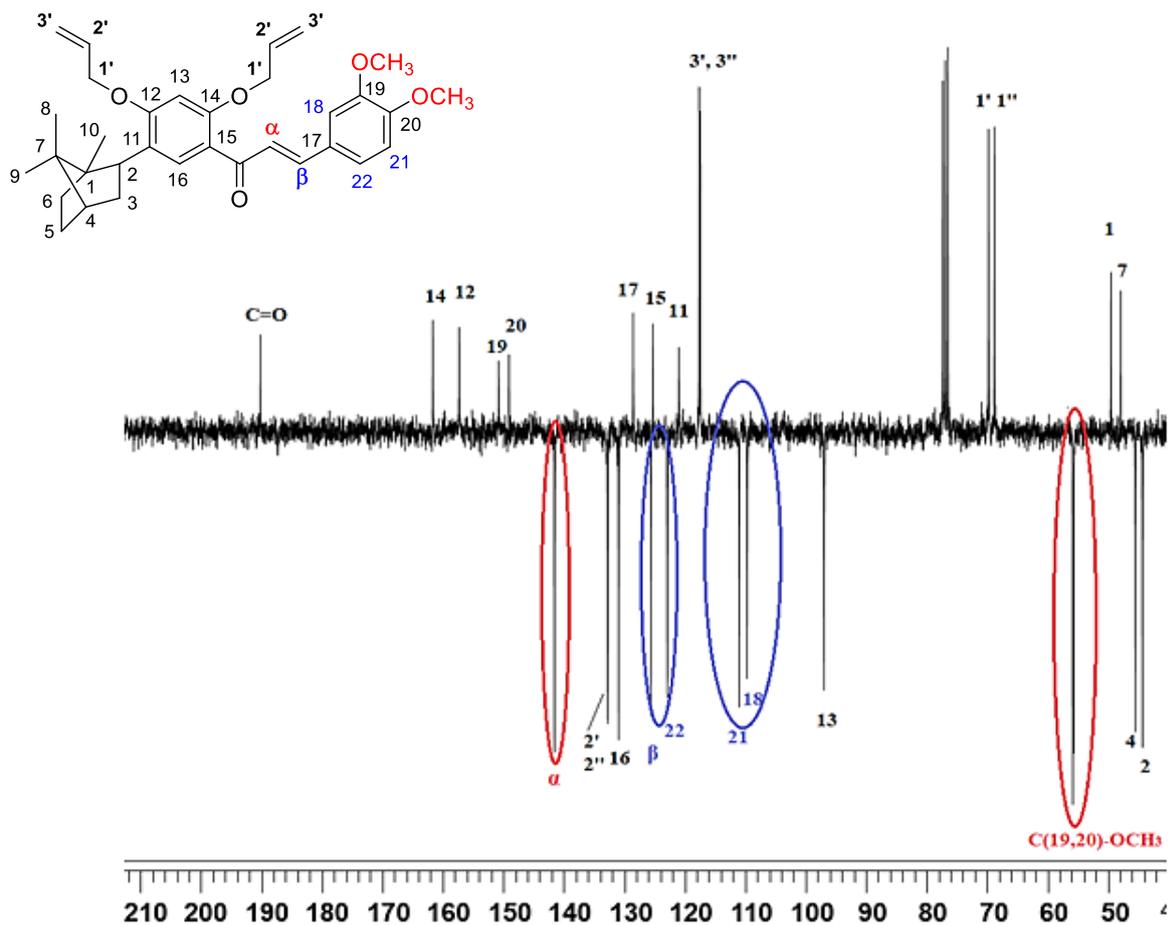
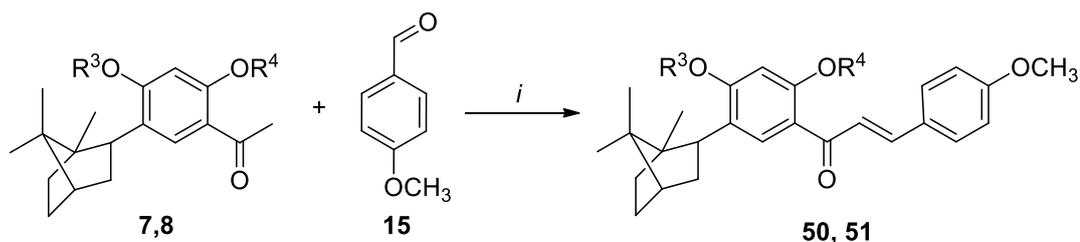


Рисунок 16 – Фрагмент спектра ЯМР ^{13}C 3-(3,4-диметоксифенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенона **47** (область 42-210 м.д., CDCl₃, 300 МГц)

Для оценки влияния заместителей в ацилированных производных терпенофенолов на выход халконов, а также на биологическую активность полученных соединений, ранее полученные продукты моно- (7) и ди-*O*-метиличивания (8) вводились в реакцию конденсации с 4-метоксибенальдегидом с использованием NaH в качестве основания. В результате нами были синтезированы халконы 50 и 51 с выходом 21 и 68%, соответственно (схема 45, таблица 4). Условия проведения реакции, контроль и выделение полученных продуктов реакции аналогичны методике получения халконов с использованием NaH.



Реагенты и условия: *i*: NaH, ДМФА, 0-25 °С, 2 ч.

Схема 45

Таблица 4 – Сравнение выходов метоксизамещенных халконов 50, 51 и аллилоксизамещенных халконов 23, 35

Халкон	R ³	R ⁴	Выход %
50	CH ₃	H	21
23	Allyl	H	70
51	CH ₃	CH ₃	68
35	Allyl	Allyl	68

В результате халконы 50 и 51 были синтезированы с умеренными и низкими выходами по сравнению с халконами 23 и 35. Выходы халконов в таблице 4 представлены в виде усредненных значений в 4 и более повторностях.

Структуры впервые синтезированных изоборнилхалконов с метокси заместителями в ароматических кольцах А и В установлены на основе данных ИК и ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C халконов 50, 51 присутствуют все сигналы, соответствующие изоборнильному фрагменту, а также присутствуют сигналы протонов ароматических колец, которые соответствуют заявленным структурам. В области сильного поля при δH 3.91 м.д. в спектрах ЯМР ¹H соединения 50 наблюдаются характерные сигналы метоксигрупп в виде уширенного синглета интегральной интенсивностью равной шести протонам. Также в спектре ЯМР ¹H соединений 50, 51 отсутствуют сигналы метильной группы ацильного фрагмента при δH 2.43 м.д. В спектрах ЯМР ¹H соединения 50 также сохраняется сигнал ОН-группы при δH 13.46 м.д. и

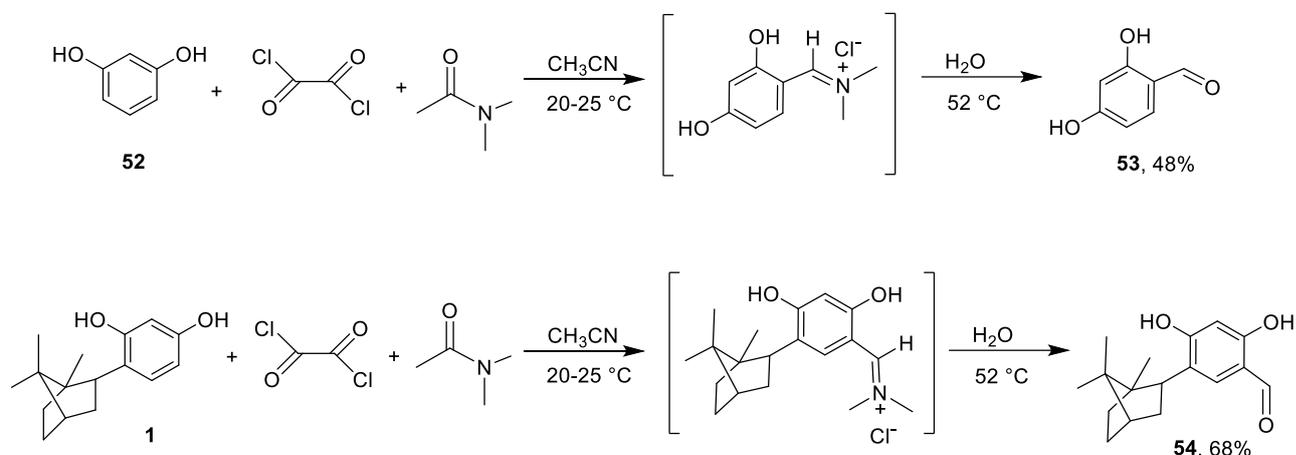
наблюдаются сигналы протонов в α -, β -положении при δH 7.44 м.д. для H- β и 7.86 м.д. для H- α в виде дублетов с константой спин-спинового взаимодействия $J = 15.3\text{--}15.4$ Гц, что, как и в случае других халконов, указывает на *транс*-ориентацию заместителей при двойной связи. В спектрах ЯМР ^1H соединения **51** в области сильного поля наблюдаются три синглета интегральной интенсивностью в три протона каждый от метоксизаместителей в ароматическом кольце А при δH 3.92 м.д. и 3.97 м.д. и метоксигруппы в *пара*-положении ароматического кольца В при 3.87 м.д. В спектрах ЯМР ^1H соединения **51** также присутствуют сигналы протонов винильной α,β -ненасыщенной карбонильной системы при δH 7.47 м.д. для H- β и 7.66 м.д. для H- α . В спектрах ЯМР ^{13}C **50**, **51** присутствуют сигналы атомов углерода метоксигрупп ароматического кольца А при δC 55.3 м.д. и метоксигруппы ароматического кольца В при δC 56.1 м.д., кроме того наблюдаются сигналы атома углерода группы C=O в области слабого поля в области δC 192-197 м.д., сигналы винильных атомов углерода в области δC 118-125. м.д. (C- β) и δC 141-144 (C- α).

Таким образом в ходе работы нами было синтезировано 25 новых изоборнилхалконов с галоген-, нитро-, диметиламино- и метоксизаместителями в ароматическом кольце В и подобраны оптимальные условия для их получения. Конденсация с использованием гидрида натрия в качестве основания позволяет значительно сократить время синтеза с 120–168 до 1–2 часов, увеличивая при этом выход продуктов реакции. Исследовано влияние структуры и расположения функциональных заместителей в арильных кольцах на реакционную способность ацилированных производных терпенофенолов и замещенных ароматических альдегидов. Показано, что наличие заместителей, обладающих *+M*-эффектом в *орто*- или *пара*-положениях ароматического кольца бензальдегида, способствует увеличению выхода халконов.

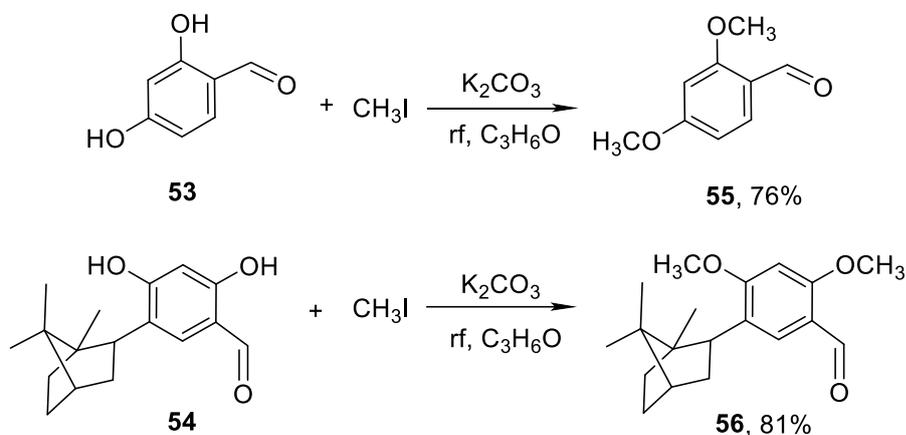
2.2.2 Синтез халконов с изоборнильным фрагментом в ароматическом кольце В

Незначительные изменения в структуре различных соединений оказывают существенное влияние не только на реакционную способность органических молекул, но и их фармакологический потенциал. Многие природные халконы имеют в своей структуре изопреновые фрагменты. Терпеновые заместители в природных халконах могут находиться как в ароматическом кольце А так и в кольце В, обеспечивая тем самым различную биологическую активность данных соединений. Для альтернативного введения изоборнильного фрагмента в кольцо А или В и получения структурных аналогов соответствующих халконов в качестве стартовых соединений нами были получены 2,4-дигидроксибензальдегид **53** и 2,4-дигидрокси-5-изоборнилбензальдегид **54** (схема 46). Для введения формильной группы использовали реакцию Вельсмейера-Хаака [241]. В результате взаимодействия 1,3-дигидроксибензола **52** или

изоборнилфенола **1** с реагентом Вельсмейера, представляющего собой смесь диметилформамида и оксалилхлорида и последующим гидролизом образующейся хлориминиевой соли получены альдегиды **53** и **54** (схема 46).



Далее полученные альдегиды **53** и **54** проходили стадию защиты гидроксильных групп путем *O*-метилирования при взаимодействии с трехкратным избытком CH_3I при кипячении в ацетоне в присутствии K_2CO_3 . Получены 2,4-диметоксибензальдегид **55** и 2,4-диметокси-5-изоборнилбензальдегид **56** (схема 47).



Введение двух метильных групп было подтверждено на основе данных спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрии. Так, в спектре ЯМР ^1H и ^{13}C бензальдегида **56** присутствуют все сигналы, соответствующие терпеновому фрагменту в области 0.68–3.17 м.д., сигналы двух метокси групп при 3.93 и 3.95 м.д. в виде синглетов интенсивностью в три протона каждый, сигналы метиновых групп ароматического кольца в положении 13 и 16 при 6.41 и 7.83 м.д., а также сигнал $\text{CH}=\text{O}$ группы в виде синглета с интегральной интенсивностью в один протон при 10.33 м.д.

В результате конденсации альдегидов **55** и **56** с замещенными ацетофенонами **4**, **5**, **59**, **60**, **63** и **64** в присутствии гидрида натрия были синтезированы халконы **57**, **58**, **61**, **62**, **65**, **66** (схема 48). Выходы представлены в виде средних значений в 3-х и более повторностях.

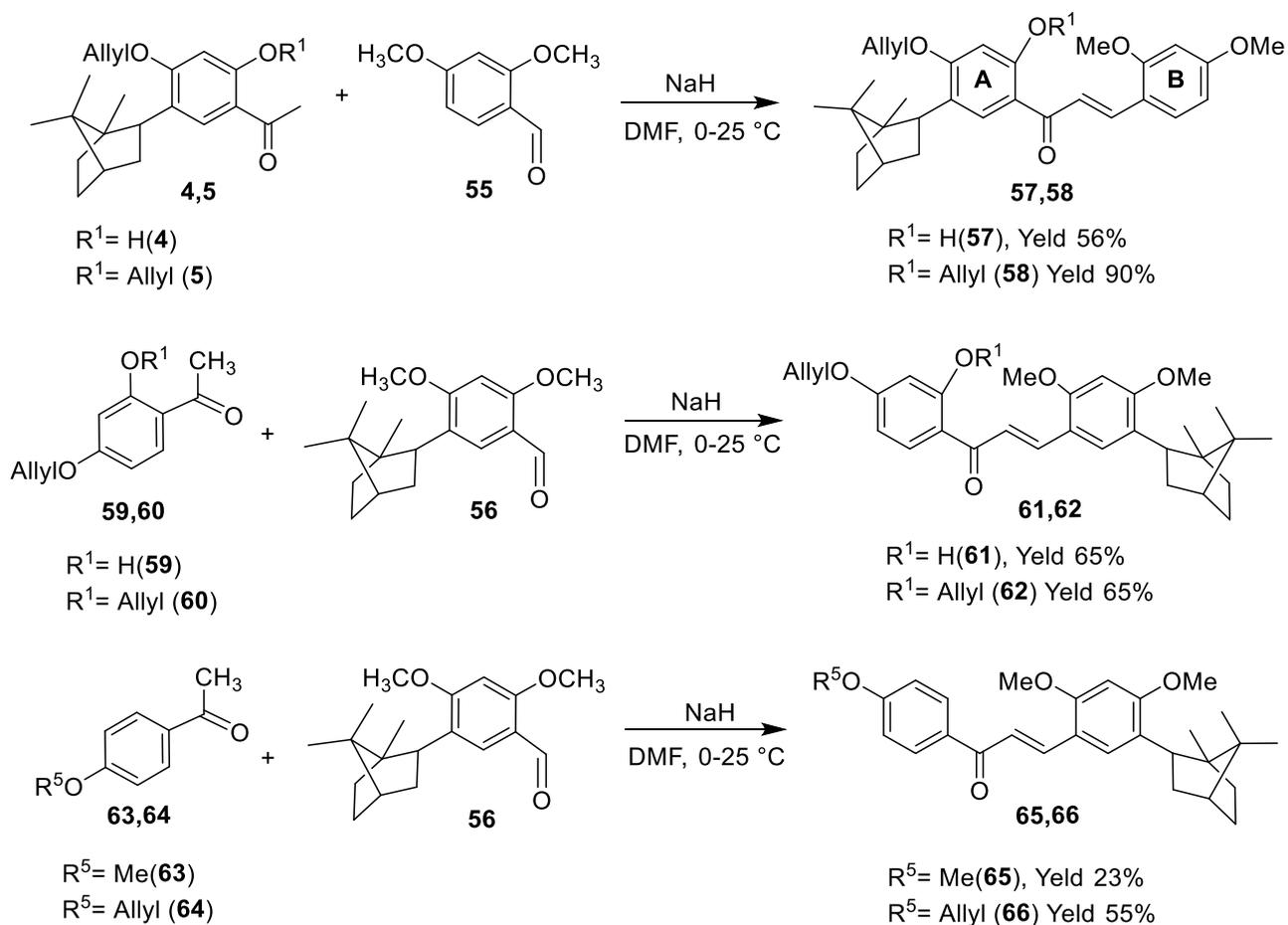


Схема 48

Халконы **57**, **58**, **61**, **62** синтезированы с умеренными и высокими выходами. Наибольший выход был получен для диаллилоксизамещенного халкона **58** с изоборнильным фрагментом в кольце А, который значительно превышает выходы халконов **57**, **61**, **62**, **65**, **66**.

Строение впервые синтезированных халконов установлены на основе данных спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии (рисунок 17). В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C халконов **57**, **58**, **61**, **62**, **65**, **66** присутствуют сигналы, соответствующие терпеновому заместителю, аллилоксифрагменту и метокси группы для соединения **65**. В области сильного поля в области δH 3.87–4 м.д. в спектрах ЯМР ^1H наблюдаются характерные сигналы метоксигрупп в кольце В в виде синглета. В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы α -, β -протонов двойной связи в области δH 7.44–8.39 м.д. в виде дублетов с константой спин-спинового взаимодействия $J = 15.8\text{--}16$ Гц, что свидетельствует о *транс*-ориентации заместителей при двойной связи, также присутствуют сигналы протонов ароматического кольца, которые соответствуют представленным структурам (схема 48). В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют

сигналы атома углерода метоксигрупп в области δ_C 55.2–55.7 м.д., сигнал атома углерода группы C=O в области слабого поля при 192 м.д., а также сигналы атомов углерода при двойной связи пропенового фрагмента.

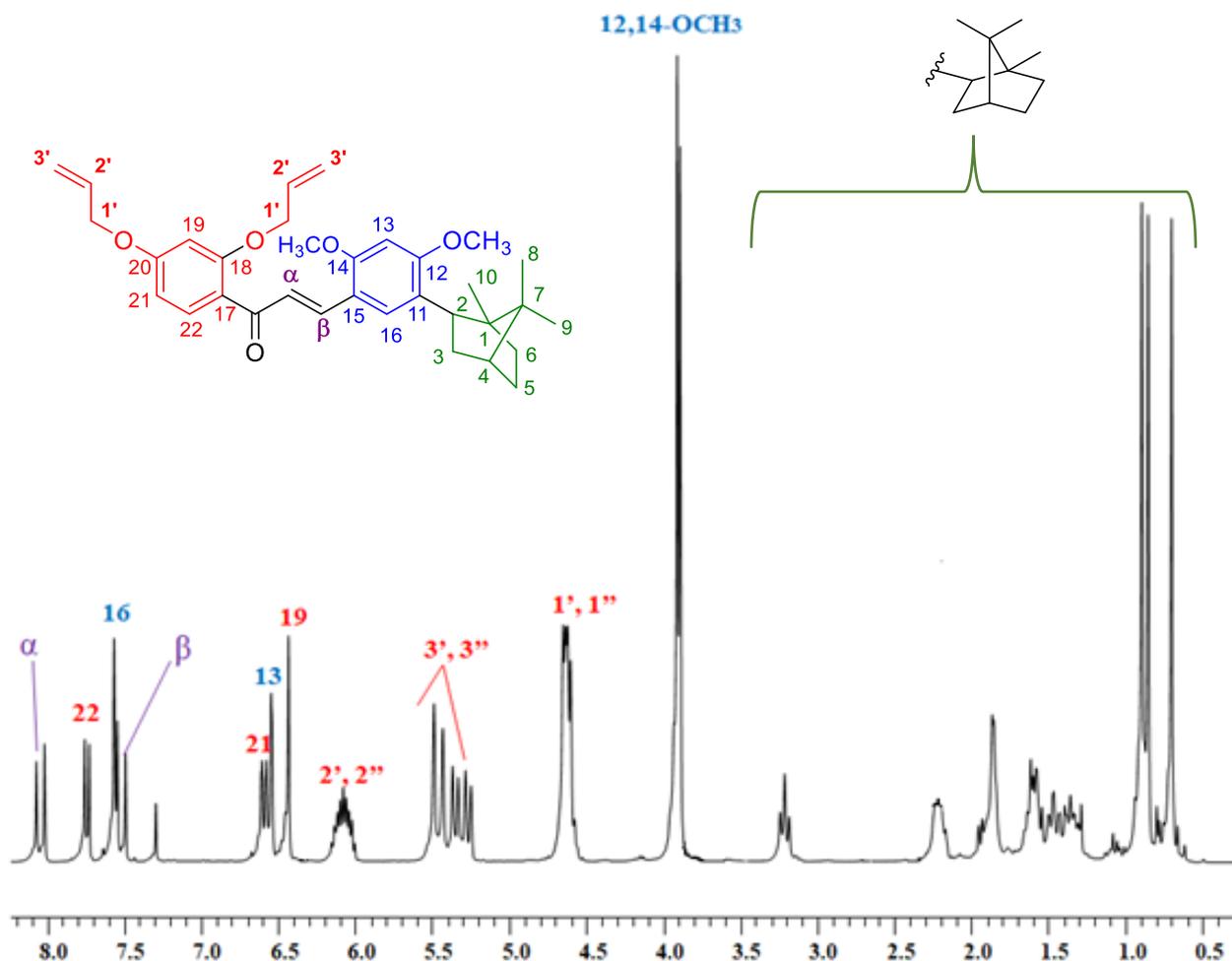


Рисунок 17 – Спектр ЯМР H^1 3-(2,4-диметокси-5-изоборнилфенил)-1'-(2',4'-диаллилоксифенил)-пропенона **62** (область 0.5-8.2 м.д., $CDCl_3$, 300 МГц.)

Таким образом, конденсацией замещенных ацетофенонов и бензальдегидов синтезированы 6 новых халконов с изоборнильным заместителем в кольце А или В.

2.3 Получение дигидрокси-С-аллилхалконов на основе их аллилоксипроизводных

Особый интерес среди замещенных халконов привлекают производные со свободными фенольными ОН-группами в связи с тем, что они проявляют высокую биологическую активность: антиоксидантную [242], противомикробную [6], антипролиферативную способность в отношении различных линий раковых клеток [3-5] и антипаразитарные свойства в отношении шистосом [7]. В связи с этим синтез гидроксизамещенных халконов представляет перспективное направление исследований.

С целью получения дигидроксизамещенных халконов был проведен поиск эффективных

каталитических систем и условий для снятия аллильной защиты. Для этого были использованы NaBH_4/I_2 [243], VBr_3 [244] и комплекс $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ [245], описанные в литературе как эффективные для снятия алкильной защиты каталитические системы. Однако эти методики оказались неэффективными для снятия аллильной защиты в случае синтезированных нами халконов.

Для решения поставленной задачи – получения гидроксизамещенных халконов – была использована перегруппировка Кляйзена, являющаяся классическим методом перегруппировки *O*-аллиловых эфиров фенолов, в которой миграция аллильной группы идет в *орто*-положение ароматического кольца. Реакцию осуществляли при нагревании в течение 1.5–2 часов до 175–185 °С моно-*O*-аллилоксизамещенных изоборнилхалконов **21–29**, **42**, **43**, содержащих в кольце В галоген-, нитро-, диметиламино- и метоксигруппы [246] (схема 49, таблица 5).

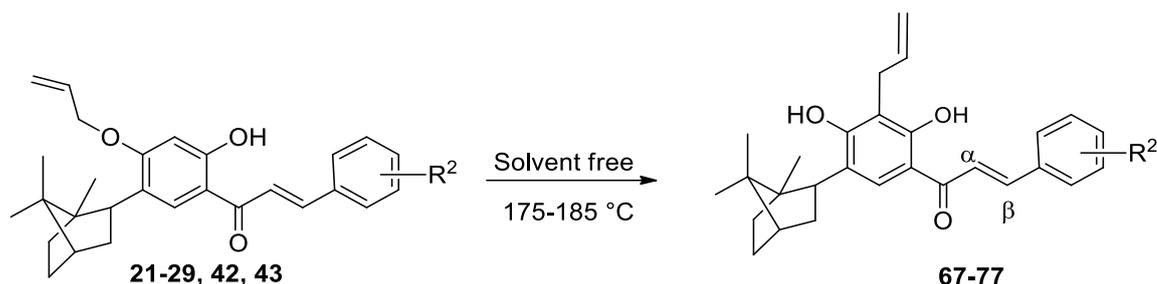


Схема 49

Выходы аллилхалконов **67–74** отличаются в незначительной степени 50–70%. Халкон **70** с 4- OCH_3 группой синтезирован с небольшим выходом (20%), что объясняется частичным разложением исходного соединения **23** при нагревании. Халконы **75–77**, содержащие электроноакцепторные заместители, не удалось синтезировать в данных условиях. В ходе реакции наблюдалось потемнение расплава с образованием смолообразной субстанции, в то же время методом тонкослойной хроматографии следы образования продукта перегруппировки не обнаружены.

Таблица 5 – Условия реакции и выход дигидроксиаллилхалконов **67–74**

Халкон	Время реакции, ч	Температура, °С	R^2	Выход, %
67	1.5	185	4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$	50
68	2	180	2- OCH_3	60
69	2	180	3- OCH_3	60
70	1.5	175	4- OCH_3	20
71	1.5	175	2,3- OCH_3	60
72	1.5	175	3,4- OCH_3	65
73	2	175	2,4,6- OCH_3	70
74	2	185	3,4,5- OCH_3	63
75	1.5	175	4-Cl	–

Халкон	Время реакции, ч	Температура, °С	R ²	Выход, %
76	1.5	175	4-Br	–
77	1.5	175	3-NO ₂	–

«–» – не происходит образования продуктов перегруппировки; выходы халконов представлены в виде усредненных значений в 2-х и более повторностях.

Структуры впервые синтезированных гидроксизамещенных аллилхалконов с изоборнильным фрагментом подтверждены методами спектроскопии ЯМР (рисунок 18, 19) и масс-спектрометрии.

В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C халконов **67–74** присутствуют все сигналы терпенового заместителя, α-,β-метиновых групп и ароматических колец. В спектрах ЯМР ¹H соединений **67–74** появляется сигнал протона фенольной ОН-группы в области δH 5.82–5.89 м.д. в виде синглета, наблюдается только один сигнал протона ароматического кольца А в положении 16 с интегральной интенсивностью в один протон, кроме того происходит смещение сигналов протонов аллильного фрагмента в область сильного поля, что свидетельствует о перегруппировке аллильной группы в ароматическое ядро (рисунок 18). В спектрах ЯМР ¹³C также сохраняются все сигналы, соответствующие терпеновому заместителю, α-,β-метиновым группам и ароматическим кольцам (рисунок 19). Для сигнала атома углерода СН₂-группы (1') аллильного фрагмента наблюдается сильное смещение в область сильного поля с 68 до 27 м.д. Сигнал атома углерода ароматического кольца А, связанного с ОН-группой незначительно смещен в область сильного поля с 164 до 161 м.д., в режиме J-модуляции выявлены 5 сигналов четвертичных атомов углерода ароматического кольца А.

С целью повышения выхода продуктов аллильной перегруппировки мы исследовали эту реакцию в каталитических условиях. Для этого были опробованы кислотные катализаторы: сульфокатиониты (Amberlysts 15Н, ФИБАН К-1), монтмориллонит К-10, цеолит ZSM-5, ионная жидкость [bmim]BF₄ и гетерополикислота Н₃PW₁₂O₄₀. Однако, при использовании указанных катализаторов в среде различных растворителей (СН₂Сl₂, СНСl₃, С₄Н₈О₂) и при нагревании до 20–77 °С перегруппировка не прошла.

Таким образом, с использованием перегруппировки Кляйзена для производных О-аллилированных изоборнилхалконов с метокси- и диметиламиногруппами в кольце В получены 8 новых гидроксизамещенных аллилхалконов.

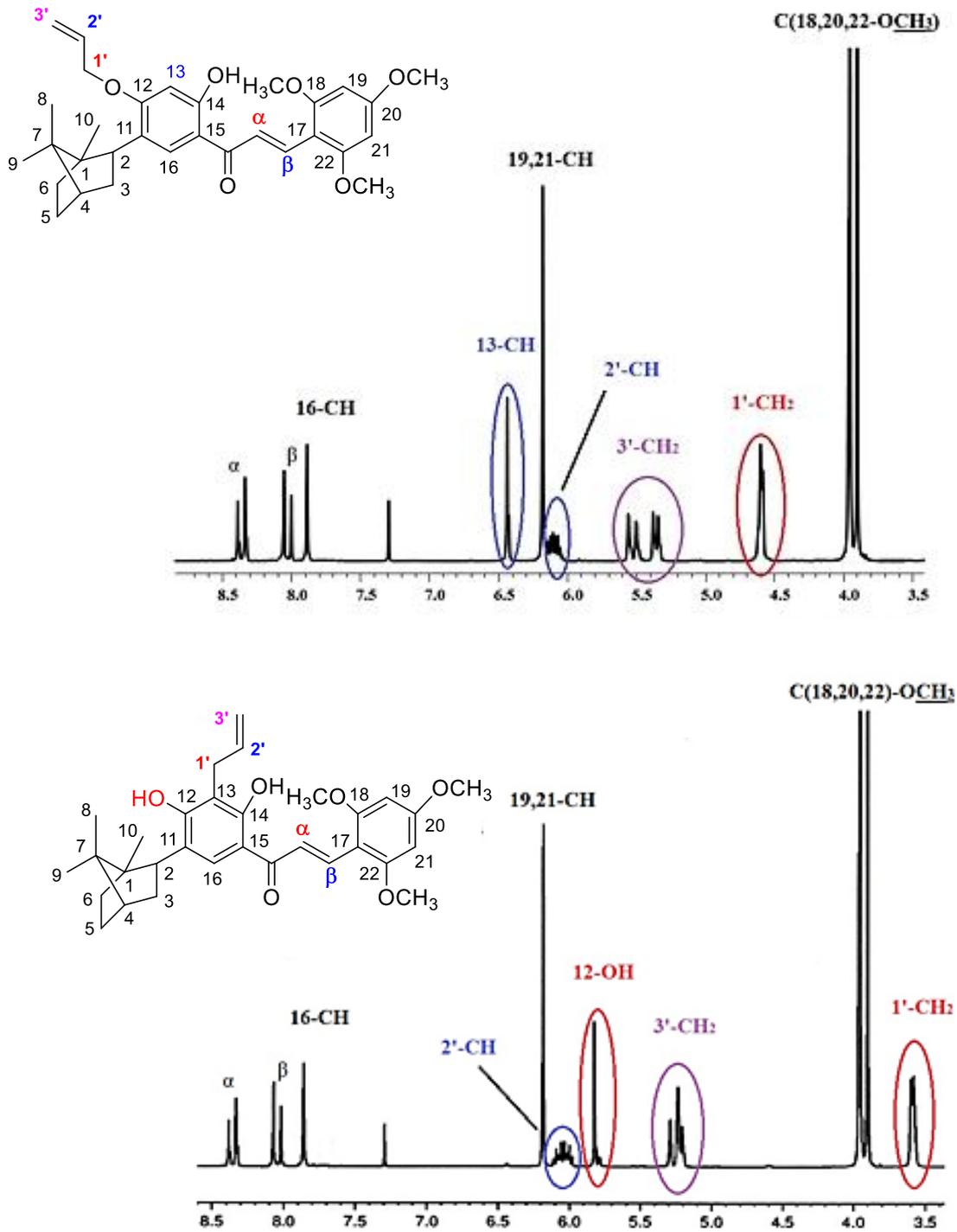


Рисунок 18 – Фрагмент спектра ЯМР ^1H 3-(2,4,6-триметоксифенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-пропенона **42** и 3-(2,4,6-триметоксифенил)-1'-(3'-аллил-2',4'-дигидрокси-5'-изоборнилфенил)-пропенона **73** (область 3.5-8.5 м.д., CDCl_3 , 300 МГц)

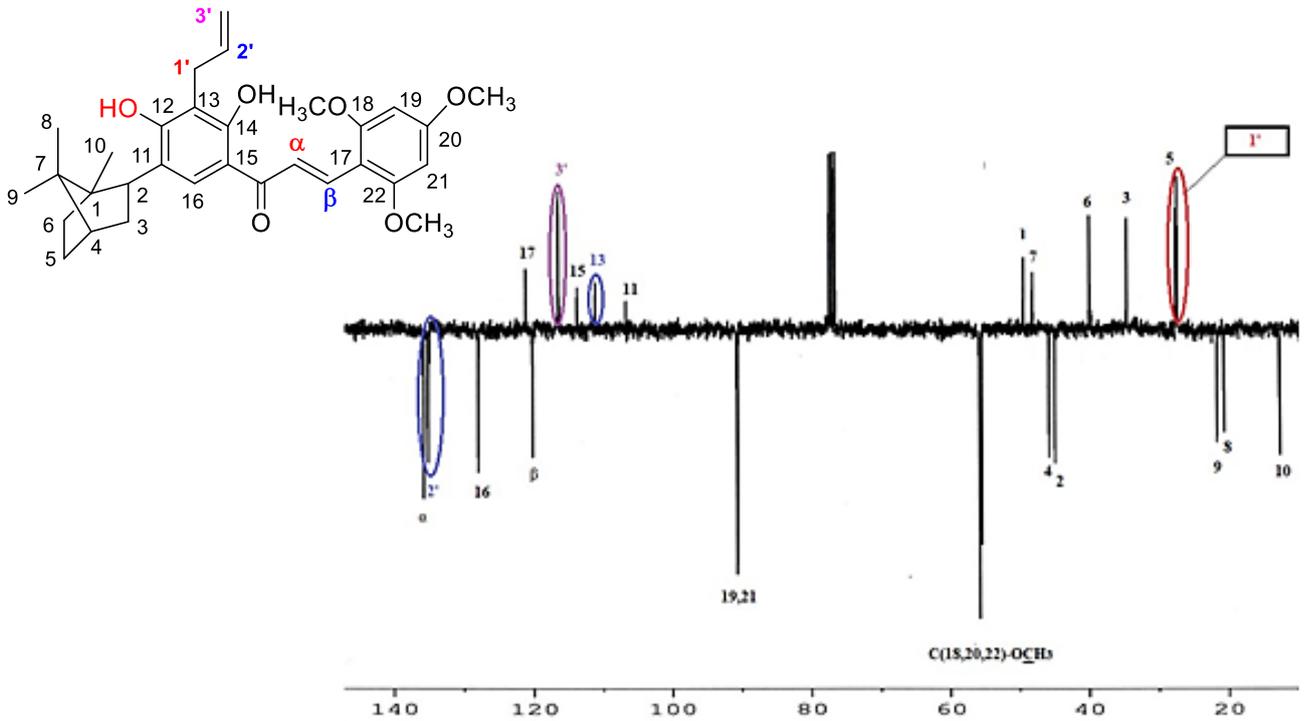
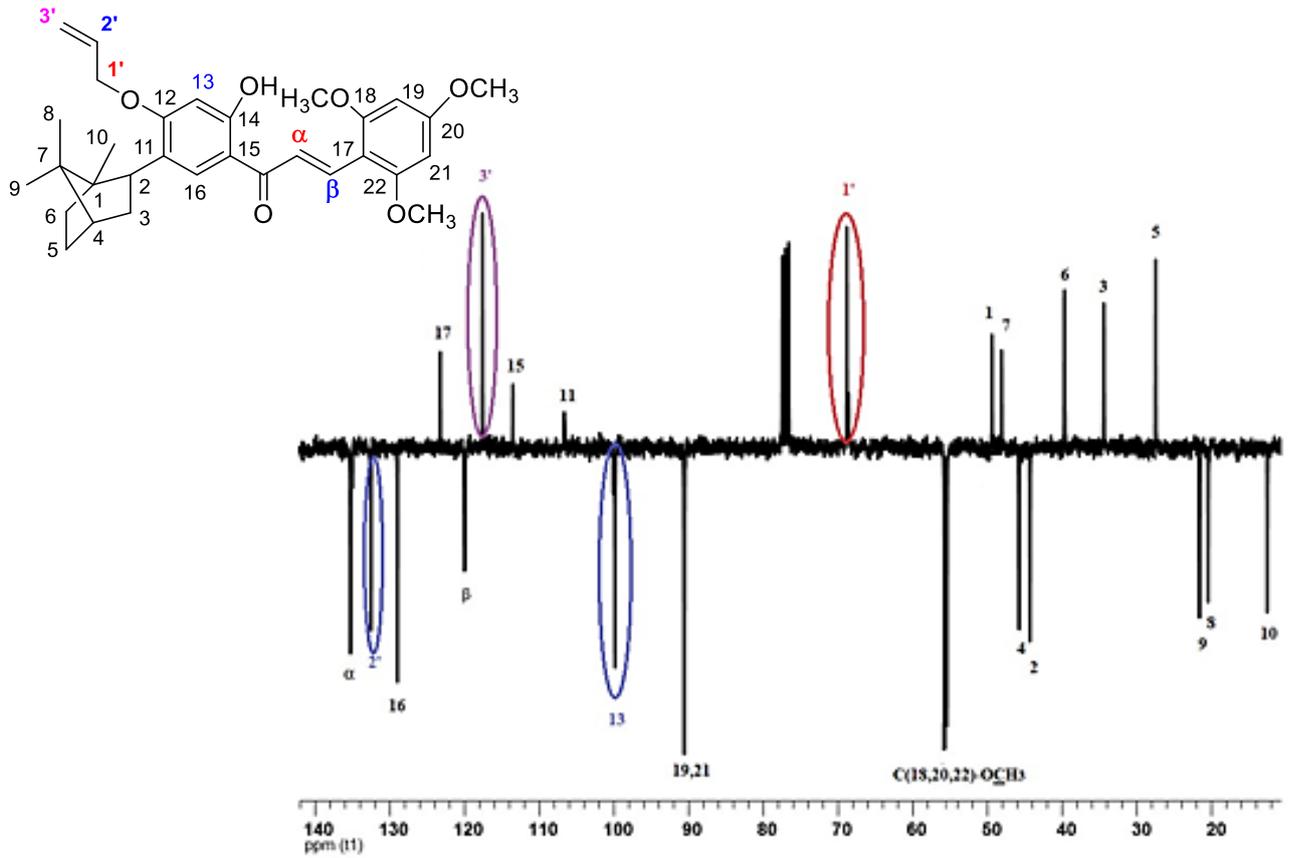


Рисунок 19 – Спектр ЯМР ^{13}C 3-(2,4,6-триметоксифенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-пропенона **42** и 3-(2,4,6-триметоксифенил)-1'-(3'-аллил-2',4'-дигидрокси-5'-изоборнилфенил)-пропенона **73** (область 11-140 м.д., CDCl_3 , 300 МГц)

2.4 Синтез пиразолиновых производных на основе замещенных изоборнилхалконов

В медицинской химии пиразолиновые производные занимают привилегированное положение, за счет широкого спектра фармакологических свойств. Примером лекарственных препаратов, полученных на основе пиразолинов, являются такие клинические анальгетические препараты как метимазол натрия (анальгин) и феназон (антипирин). Помимо анальгетического действия производные пиразолина обладают и другими видами биологической активности: антибактериальной [198], противоопухолевой [247], противогрибковой [248], противовоспалительной [249], антиоксидантным и противомаларийным действием [250]. Разнообразие фармакологических свойств гетероциклов непосредственно связано с природой и положением различных заместителей, особенно данный фактор проявляется в диарилпиразолинах. В связи с этим получение полизамещенных пиразолинов представляет на сегодняшний день весьма перспективное направление.

Халконы являются подходящими субстратами для получения пиразолинов на их основе. Они обладают высокой реакционной способностью из-за наличия двух активных центров для нуклеофильной атаки – карбонильного углерода и β -углерода сопряженной $C=C$ связи, вследствие чего они могут реагировать как амбидентные электрофилы.

Согласно литературным данным, образование пиразолинового цикла начинается с селективной атаки первичной аминогруппой гидразинов карбонильной группы α,β -ненасыщенных кетонов, которая завершается конденсацией и образованием соответствующего гидразона. Затем протекает внутримолекулярная циклизация гидразонов за счет присоединения второй аминогруппы к β -атому углерода (присоединение по Михаэлю). Данный тип реакций наиболее эффективно протекает под действием минеральных и органических кислот. Механизм реакции представлен на схеме 50 [157].

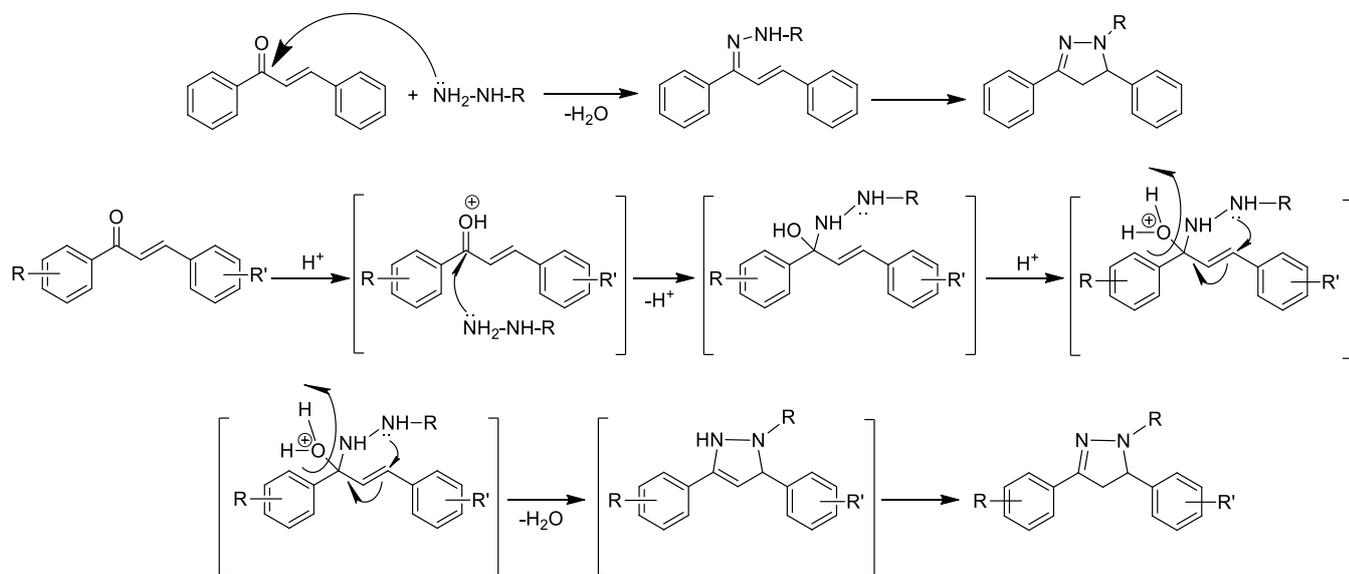
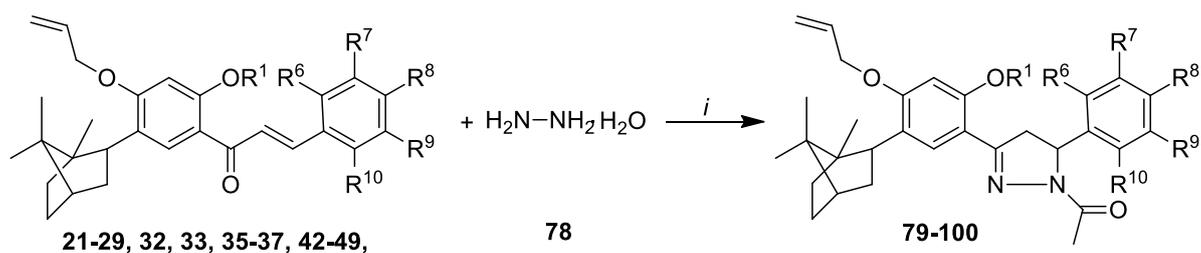


Схема 50

Взаимодействие халконов с гидразингидратом проводили по известной методике при кипячении в уксусной кислоте. Данный метод является самым оптимальным, благодаря простоте исполнения, короткому времени проведения реакции и высоким выходам продуктов. На основе полученных замещенных халконов нами синтезирован ряд диарилпиразолинов **79–100** [251] (схема 51, таблица 6). Реакцию проводили при кипячении смеси соответствующих халконов с избытком гидразина в уксусной кислоте. В этих условиях реакция сопровождается *N*-ацелированием, что приводит к образованию *N*-ацетилпиразолинов **79–100**. Ход реакции контролировали методом ТСХ.



Реагенты и условия: *i*: CH₃COOH, кип., 1–2.5 ч.

Схема 51

Таблица 6 – Выход диарилпиразолинов 79-100

Пиразолин	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Выход, %
79	H	OCH ₃	H	H	H	H	96
80	H	H	OCH ₃	H	H	H	91
81	H	H	H	OCH ₃	H	H	90
82	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	90
83	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	99
84	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	75
85	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	98
86	H	H	H	Cl	H	H	70
87	H	H	H	Br	H	H	91
88	H	H	NO ₂	H	H	H	78
89	H	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H	71
90	Allyl	OCH ₃	H	H	H	H	93
91	Allyl	H	OCH ₃	H	H	H	77
92	Allyl	H	H	OCH ₃	H	H	82
93	Allyl	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	92
94	Allyl	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	99
95	Allyl	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	56
96	Allyl	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	96

Пиразолин	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Выход, %
97	Allyl	H	H	Cl	H	H	76
98	Allyl	H	H	Br	H	H	91
99	Allyl	H	-NO ₂	H	H	H	85
100	Allyl	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H	68

Диарилпиразолины **79–100** были получены с высокими выходами. Выходы диарилпиразолинов в таблице 8 представлены в виде средних значений в 2 и более повторностях. Самые высокие выходы наблюдаются для диарилпиразолинов, имеющих метоксигруппу в *орто*- или *пара*-положении кольца В. Более низкий выход среди метоксизамещенных диарилпиразолинов наблюдался для пиразолина **95**, имеющего в структуре три метоксигруппы в положениях 2, 4 и 6 ароматического кольца В. Возможно, это объясняется пространственным влиянием двух метоксигрупп в *орто*-положении, которые препятствуют циклизации гидразона в пиразолин. Подтверждением данному предположению может служить умеренный выход (75%) пиразолина **84**, в структуре которого также имеются две *орто*-метоксигруппы в ароматическом кольце В.

Строение впервые синтезированных диарилпиразолинов с изоборнильным фрагментом **79-100** установлено на основании данных ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **79-100** отсутствуют сигналы метиновых протонов ненасыщенной α-β-связи в области δH 7.41-8.39 м.д., однако присутствует сигнал СН₃- группы N-ацильного фрагмента в области δH 2.28-2.46 м.д. Также наблюдаются сигналы метиленовой (в области 3.08-3.33 и 3.84-3.99 м.д.) и метиновой (5.49-5.96 м.д.) групп пиразолинового кольца в виде мультиплетов с интегральной интенсивностью в один протон каждый (рисунок 20, 21). Сигналы метиновой и метиленовой группы пиразолинового кольца были установлены на основании двумерных спектров HSQC. Интегральная интенсивность сигналов протонов ароматических колец соответствует заявленным структурам.

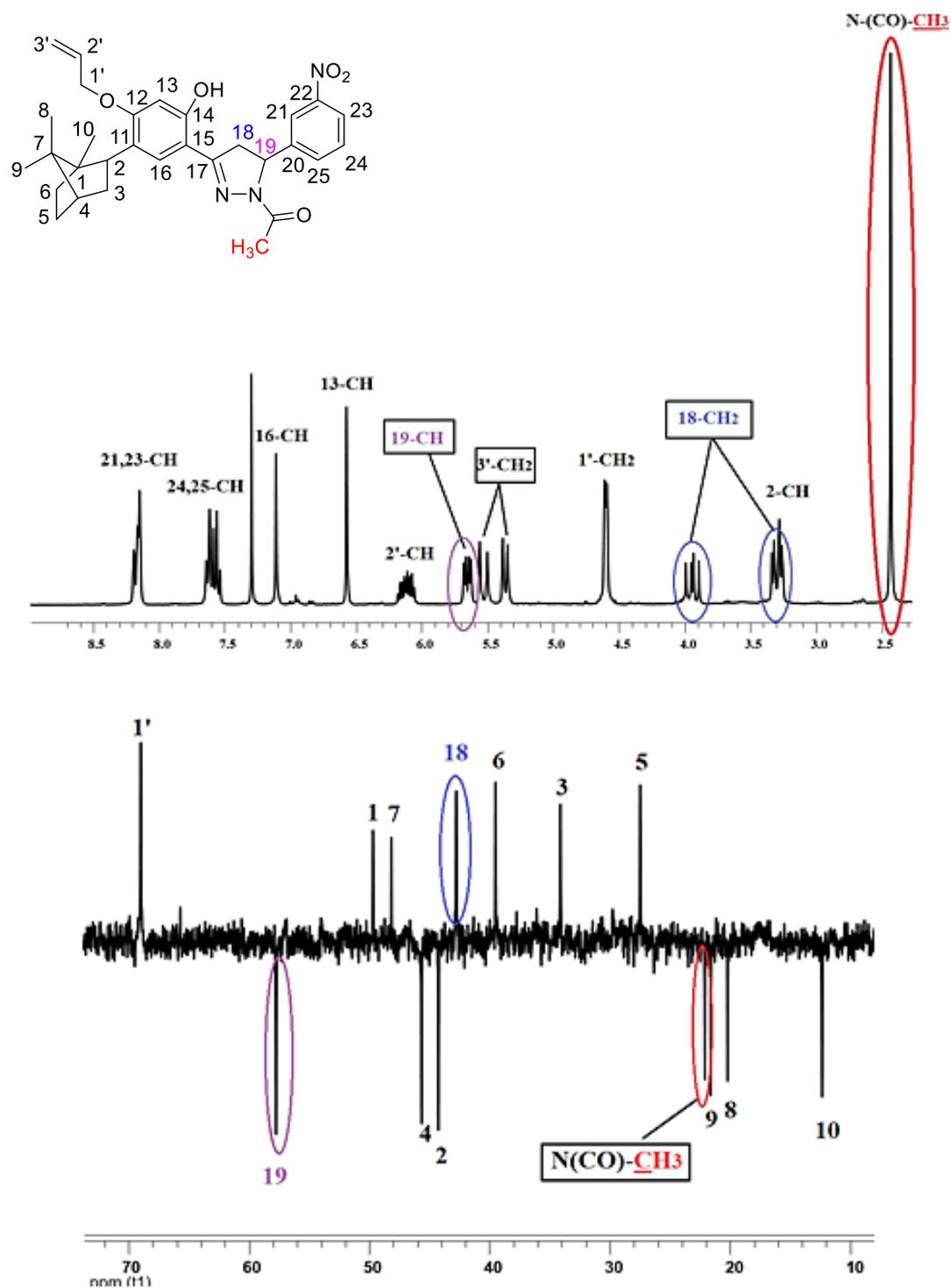


Рисунок 20 – Фрагменты спектров ЯМР ^1H и ^{13}C 1-(5-(3-нитрофенил)-3-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1*H*)-пиразол-1-ил)этанона **88**
(область 2.3-8.5 м.д., CDCl_3 , 300 МГц)

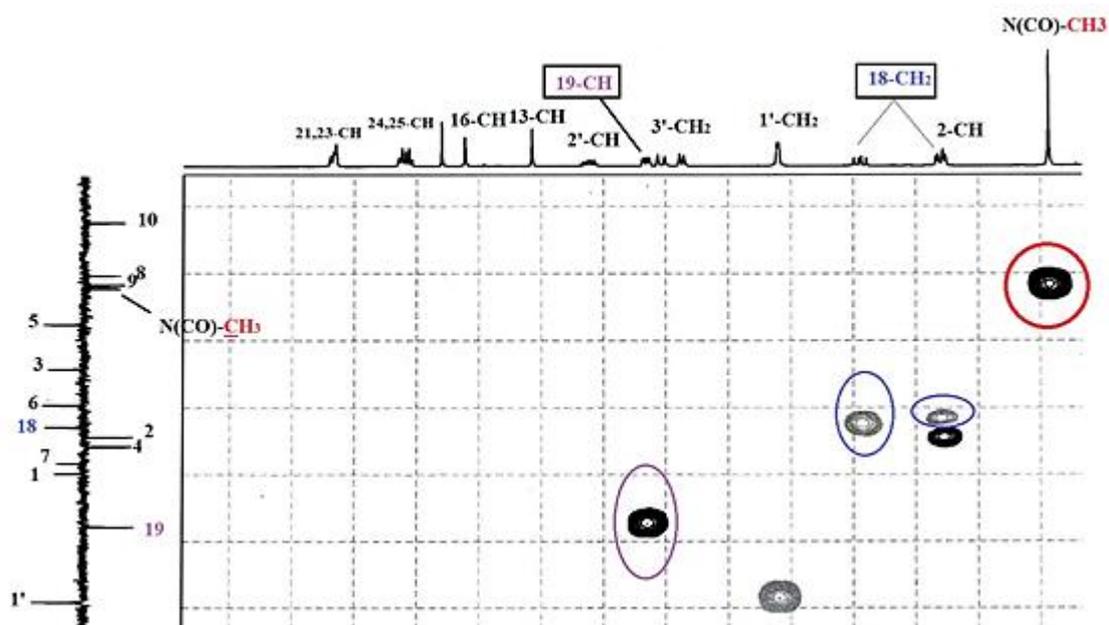
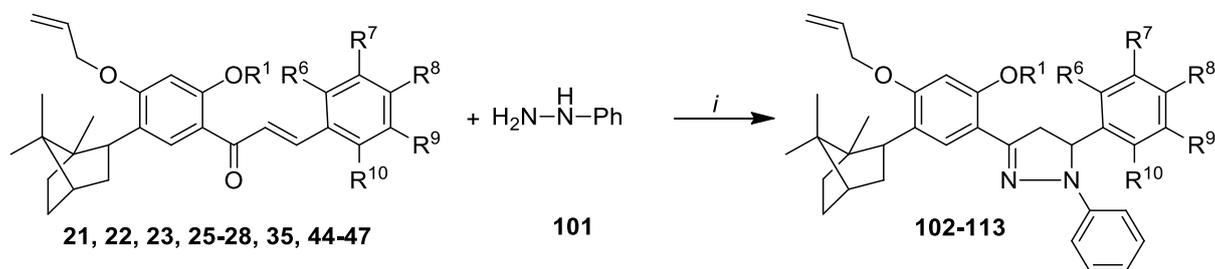


Рисунок 21 – Фрагмент спектра NOESY 1-(5-(3-нитрофенил)-3-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1*H*)-пиразол-1-ил)этанона **88**

Аналогичным образом взаимодействием фенилгидразина с метокси- и галогензамещенными халконами **21**, **22**, **23**, **25–28**, **35**, **44–47** были получены триарилпиразолины **102–113** [252] (схема 52, таблица 7).



Реагенты и условия: *i*: CH₃COOH, кип., 2-3 ч.

Схема 52

В отличие от диарилпиразолинов, триарилпиразолины были получены с более низкими выходами, что может быть связано с пространственными затруднениями, вызванными наличием объемного фенильного фрагмента в молекуле гидразина, который может препятствовать присоединению второй аминогруппы к β-атому углерода, вследствие чего затрудняется циклизация гидразона в пиразолин. Помимо этого в обычных условиях фенилгидразин достаточно быстро окисляется, что также может негативно отражаться на выходе продуктов реакции.

Таблица 7 – Выход триарилпиразолинов **102-113**

Пиразолин	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Выход %
102	H	OCH ₃	H	H	H	H	64
103	H	H	OCH ₃	H	H	H	56
104	H	H	H	OCH ₃	H	H	69
105	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	55
106	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	61
107	H	H	H	Cl	H	H	60
108	H	H	H	Br	H	H	65
109	Allyl	OCH ₃	H	H	H	H	68
110	Allyl	H	OCH ₃	H	H	H	54
111	Allyl	H	H	OCH ₃	H	H	67
112	Allyl	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	62
113	Allyl	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	64

Строение впервые синтезированных 1,3,5-триарил-2-пиразолинов **102–113** с изоборнильным фрагментом установлено на основании данных ЯМР ¹H и ¹³C, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК спектре полученных соединений отсутствует полоса поглощения характерная для валентных колебаний C=O группы в области 1634 см⁻¹. Кроме того, в области 1595-1602 см⁻¹ наблюдается интенсивная полоса колебаний групп C=C и C=N, в некоторых случаях присутствует плечо при 1630 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H соединений **102–113** (рисунок 22) отсутствуют сигналы метиновых протонов ненасыщенной α-β-связи, однако появляются сигналы ароматического кольца N-фенильного фрагмента в области δH 6.76-7.29 м.д. Интегральная интенсивность сигналов протонов ароматических колец соответствует заявленным структурам. Также наблюдаются сигналы метиленовой группы в положении 18 (в области 3.12-3.34 и 3.80-4.09 м.д.) и группы (CH-19) (5.34-5.52 м.д.) пиразолинового кольца в виде мультиплетов.

В спектрах ЯМР ¹³C (рисунок 23) триарилпиразиалинов **102-113** присутствуют сигналы ароматического кольца N-фенильного фрагмента в области 112-152 м.д., и наблюдаются сигналы метиновой (C-19) и метиленовой (C-18) групп при 64 м.д. и 44 м.д., соответственно, а также сигнал атома углерода в положении 17 в области 140-155 м.д.

Таким образом, синтезирован ряд новых N-ацетил-диарилпиразолинов и N-фенил-триарилпиразолинов с изоборнильной группой в ароматическом кольце А.

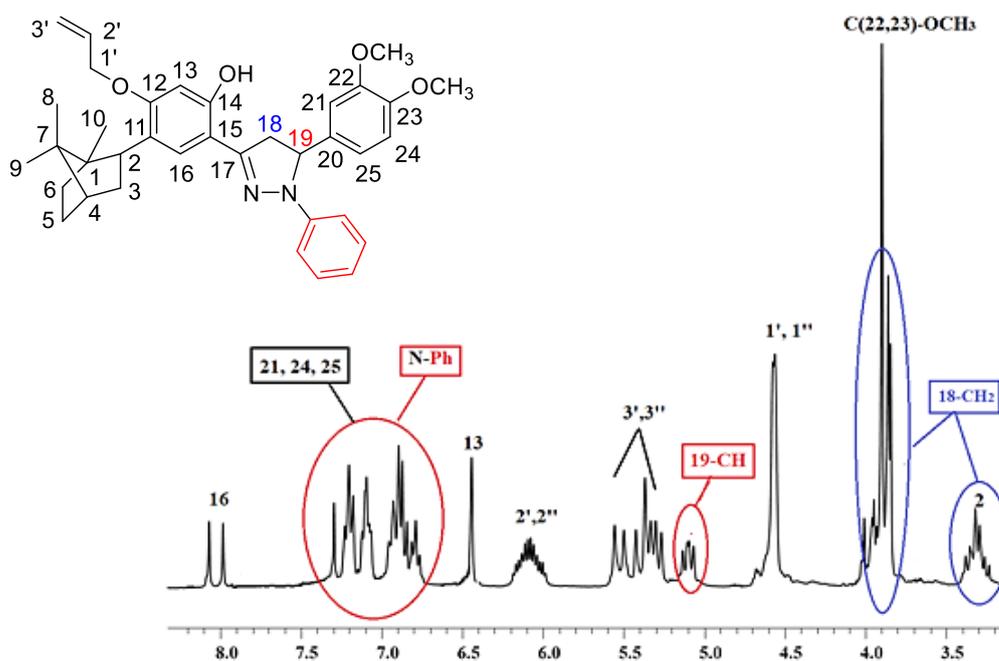


Рисунок 22 – Фрагмент спектра ЯМР ^1H 1-(5-(3,4-диметоксифенил)-3-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)фенил-4,5-дигидро-(1*H*)пиразола **113** (область 3-8.5 м.д., CDCl_3 , 300 МГц)

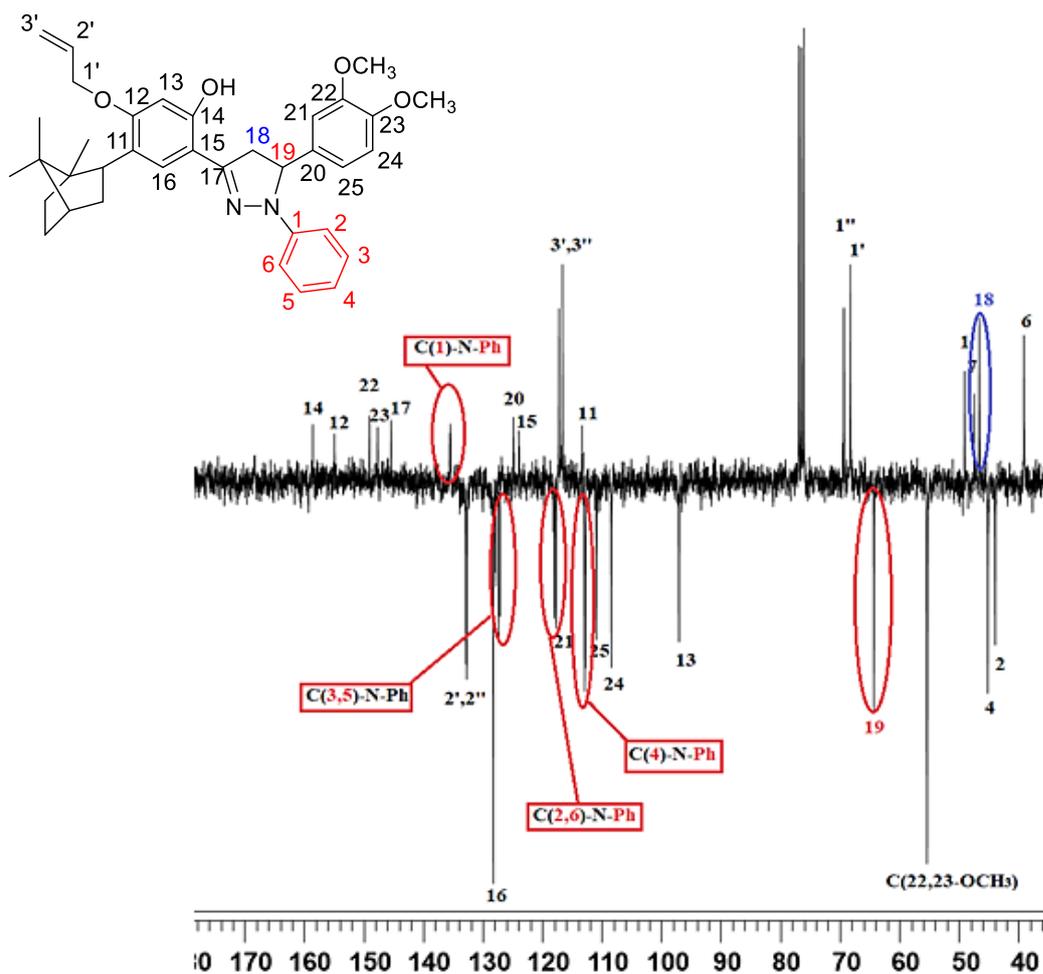


Рисунок 23 – Фрагмент спектра ЯМР ^{13}C 1-(5-(3,4-диметоксифенил)-3-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)-фенил-4,5-дигидро-(1*H*)-пиразола **113** (область 40-170 м.д., CDCl_3 , 300 МГц)

2.5 Исследование антиоксидантной активности полизамещенных халконов и пиразолинов

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) играют важную роль в нормальном функционировании клетки и выступают ключевыми звеньями реакции организма на стресс. Избыточное образование АФК приводит к окислительной деградации полиненасыщенных жирных кислот и фосфолипидов, в результате которой образуются различные, в том числе токсичные продукты окисления [253]. Многие процессы, связанные с преждевременным старением, сердечнососудистыми, онкологическими, неврологическими и другими заболеваниями, ассоциированы с интенсификацией ПОЛ [254, 255]. В связи с этим разработка новых соединений, обладающих антиоксидантной активностью, приобретает все большее значение.

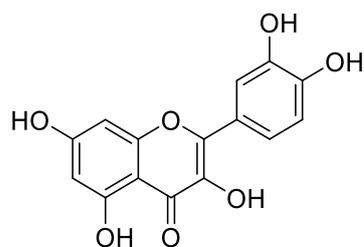
В роли таких соединений могут выступать халконы – широко распространенный в природе класс органических соединений. Синтетические и природные халконы привлекают исследователей широким спектром биологической активности, включая противовоспалительную, нейропротекторную, противоопухолевую, антиоксидантную и др. Указанная активность халконов непосредственно связана с природой и положением заместителей в ароматических кольцах А и В. В свою очередь антиоксидантную активность халконов связывают в первую очередь с наличием гидроксильных групп в ароматических кольцах. Способность гидроксипроизводных халконов переносить атом водорода, превращаясь в стабильный феноксильный радикал, позволяет им проявлять высокую антирадикальную, следовательно, и антиоксидантную активность [256]. В связи с этим, производные халконов с ОН-группами можно рассматривать в качестве перспективных субстанций способных подавлять развитие окислительных процессов по различным механизмам, что способствует усилению их антиоксидантной активности.

Для полученных халконов выполнена оценка антирадикальной (в тесте со стабильным хромоген-радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила, ДФПГ) и антиоксидантной (на субстрате, содержащем животные липиды) активности, а также проведено исследование их эритро-токсичности и мембранопротекторных свойств с использованием эритроцитов млекопитающих. В качестве соединений сравнения использовали кверцетин и ресвератрол.

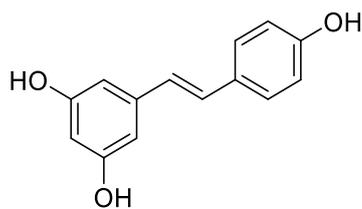
2.5.1 Антирадикальная активность в тесте с ДФПГ

Ни один из синтезированных халконов **21-24, 35-37, 32, 33** в концентрациях 1, 10 и 100 мкМ не показал способности взаимодействовать с радикалом ДФПГ.

В сравнении с известными фенольными антиоксидантами – ресвератролом и кверцетином – исследованные халконы **57, 58, 61, 62, 65-74** в концентрациях 10 мкМ обладали крайне незначительной активностью в тесте с ДФПГ (таблица 8).



кверцетин



ресвератрол

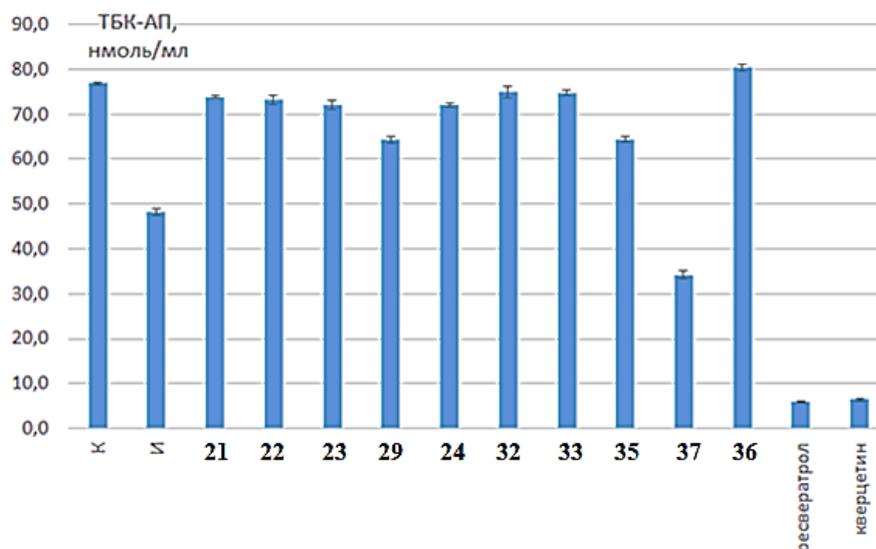
Таблица 8 – Антирадикальная активность (АРА) халконов в концентрациях 10 и 100 мкМ

Соединение	АРА, %	
	10 мкМ	100 мкМ
67	3,4±0,3	>98
68	3,1±0,1	13,5±0,5
69	2,1±0,1	8,8±0,2
70	1,7±0,2	5,8±0,6
71	1,8±0,3	6,4±0,6
72	1,5±0,1	7,3±0,8
73	1,9±0,2	11,4±0,5
74	2,2±0,3	12,3±0,6
57	0,8±0,1	3,5±0,5
58	1,0±0,1	5,1±0,1
61	0,5±0,2	2,0±0,2
62	0,7±0,3	0,7±0,2
65	1,8±0,2	3,5±0,1
66	1,6±0,4	2,5±0,5
ресвератрол	82,7±1,2	86,1±0,8
кверцетин	24,0±0,1	94,4±0,1

Соединения **57**, **58**, **61**, **62**, **65–74** в сравнении с известными фенольными антиоксидантами – ресвератролом и кверцетином – в концентрации 100 мкмоль•л⁻¹ также обладали крайне незначительной АРА. Возможно, решающим фактором в данном случае является низкая доступность неспаренного электрона ДФПГ для взаимодействия с большинством пространственно затрудненных халконов. Исключительно высокая активность выявлена лишь у соединения **67**, что обусловлено присутствием 4-N(CH₃)₂ группы в *para*-положении кольца В.

2.5.2 Антиоксидантная активность в неклеточной модельной системе (гомогенаты головного мозга)

По способности ингибировать накопление вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в субстрате, полученном из тканей головного мозга, выделяется халкон **37** с диметиламиногруппой в *para* положении кольца В. Невысокая, но все же статистически значимая, АОА отмечена для соединений **29** и **35**. Однако все халконы по АОА в данном тесте существенно уступали соединениям сравнения – ресвератролу и кверцетину (рисунок 24).



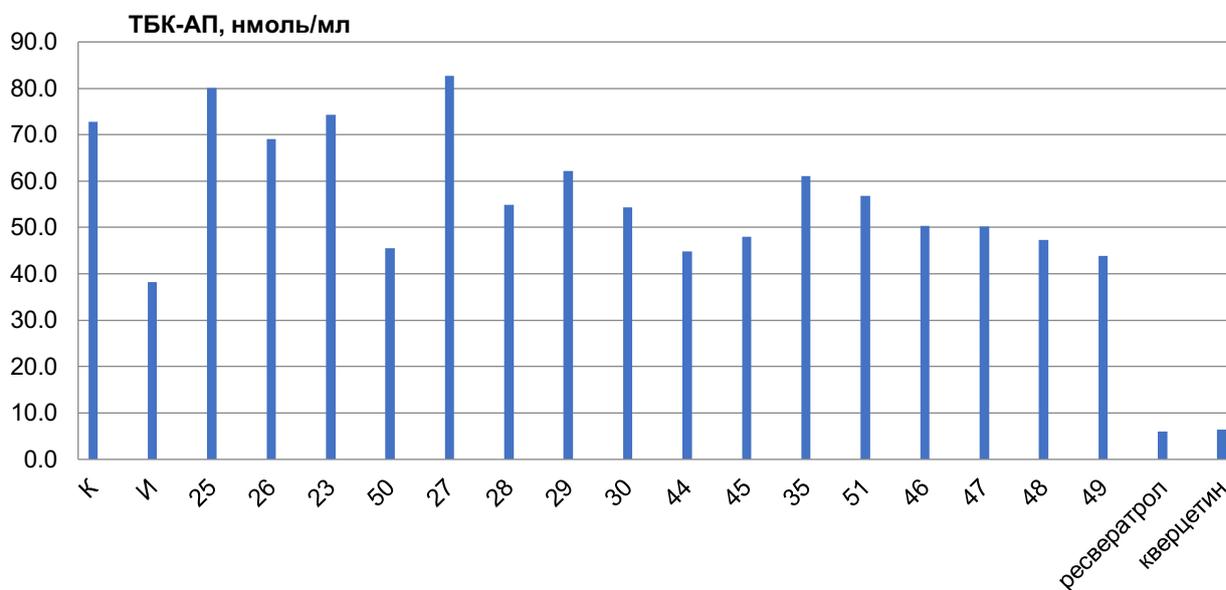
К – контрольный образец, не содержащий исследуемых соединений,
И – интактный образец, в котором не инициировали ПОЛ

Рисунок 24 – Влияние халконов в концентрации 100 МкМ на содержание ТБК-АП в гомогенате головного мозга через час после инициирования ПОЛ (инициаторы аскорбат/ Fe^{2+})

Из серии, представленной на рисунке 24, высокая АОА была обнаружена только у халкона **37** с диметиламиногруппой в 4-положении кольца В. Это особенно интересно, поскольку халкон **29** имеет свободную ОН-группу в кольце А. Несмотря на то, что для халконов **21-24**, **35-36**, **32**, **33** в данной модельной системе не была обнаружена высокая АОА, был продолжен анализ серии замещенных халконов.

В результате исследования метоксизамещенных халконов **23**, **25-30**, **35**, **44-51**, показано, что присутствие донорных метоксигрупп в кольце В способствует большей АОА. Важно отметить, что не только количество метоксигрупп, но и их положение в ароматическом кольце оказывает влияние на АОА (рисунок 25). Наиболее выраженную антиоксидантную активность среди данной серии проявил халкон **50** с одной метоксигруппой в 12 положении кольца А и метоксигруппой в *para*-положении кольца В. Влияние структуры заместителей А-цикла

халконов также оказывает существенное влияние на их АОА. Так наличие двух аллильных заместителей **35**, **44-49** проявило больший эффект, чем комбинация аллильных и гидроксильных заместителей в халконах **23**, **25-29**. Увеличение АОА ди-*O*-аллилоксизамещенных изоборнилхалконов может быть связано с тем, что аллилокси группы в кольце А повышают липофильность и средство к липидам головного мозга.



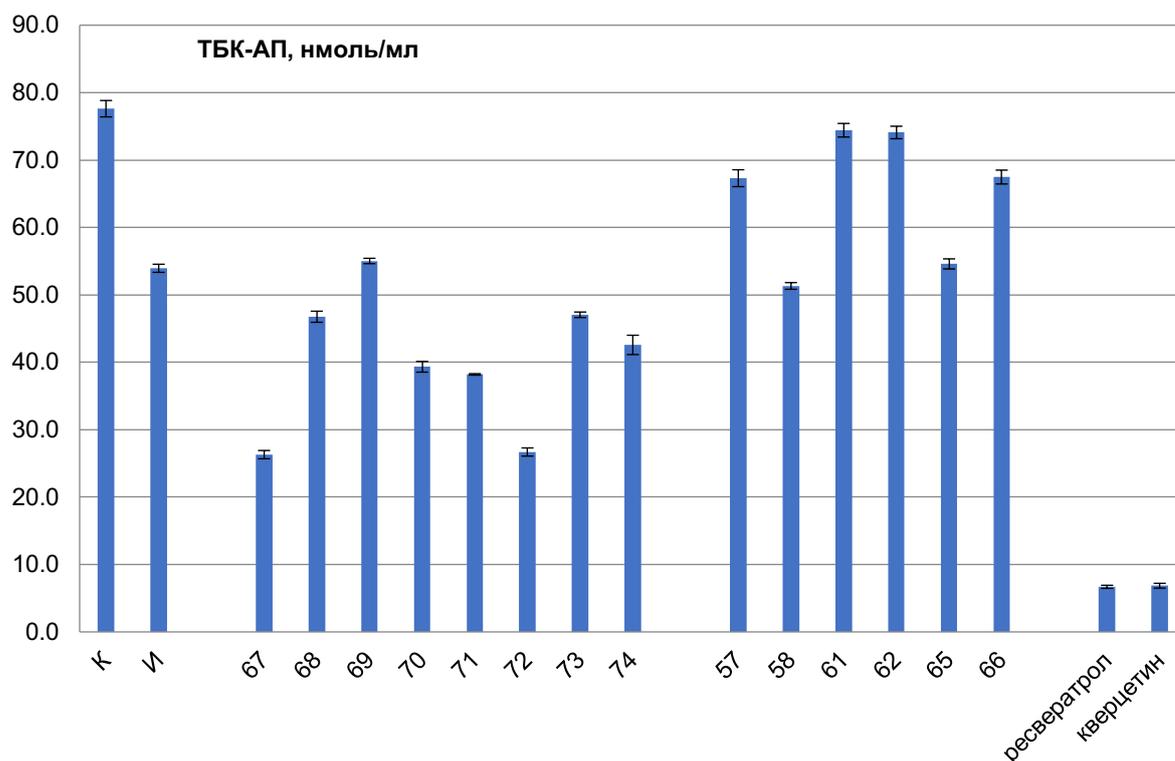
К – контрольный образец, не содержащий исследуемых соединений,

И – интактный образец, в котором не инициировали ПОЛ.

Рисунок 25 – Влияние исследуемых халконов в концентрации 10 мкМ на содержание ТБК-АП в субстрате на основе гомогената головного мозга через 1 ч после Fe^{2+} /аскорбат-инициирования ПОЛ

Оценка антиоксидантной активности соединений **57**, **58**, **61**, **62**, **65**, **66**, **67-74** показала, что все халконы, содержащие в кольце А изоборнильный фрагмент и ОН-группы (**67-74**), существенно тормозят накопление вторичных продуктов ПОЛ в инкубационной среде.

Вместе с тем существенное влияние на активность соединений оказывают структура и положение заместителей в кольце В. Наибольшую ингибирующую активность проявили халконы **67** (диметиламиногруппа находится в *para*-положении кольца В) и **72** (содержащая CH_3O -группы в положении 3 и 4 кольца В). Халконы **73** и **74**, в состав которых входят три CH_3O -группы в кольце В, отличались несколько меньшей антиоксидантной активностью. Среди халконов с изоборнильным заместителем в кольце В (**61**, **62**, **65**, **66**) наиболее активным антиоксидантом оказалось соединение **65**, содержащее электронодонорную CH_3O -группу в *para*-положении кольца А (рисунок 26).

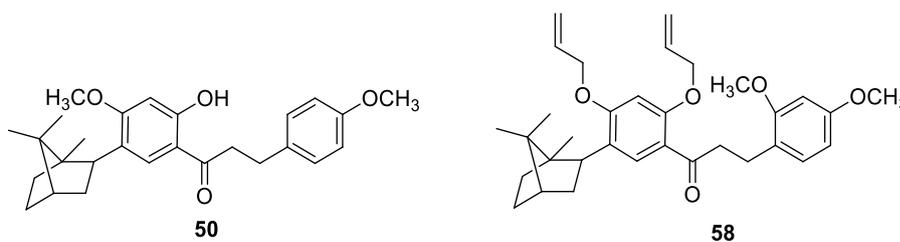


К – контрольный образец, не содержащий исследуемых соединений,

И – интактный образец, в котором не инициировали ПОЛ.

Рисунок 26 – Влияние исследуемых халконов в концентрации 10 мкМ на содержание ТБК-АП в субстрате на основе гомогената головного мозга через 1 ч после Fe^{2+} /аскорбат-инициирования ПОЛ

Таким образом, из всех полученных в данной работе халконов наибольшую АОА проявили дигидрокси-С-аллилхалконы, содержащие изоборнилную группу в кольце А (**67–74**). Они активно ингибировали накопление вторичных продуктов ПОЛ в инкубационной среде. Установлено, что на активность соединений существенное влияние оказывает структура/положение заместителей в кольце В. Наибольшую ингибирующую активность проявили халконы **67** и **72**, содержащие в своей структуре 4- $N(CH_3)_2$ и катехольный фрагмент, соответственно. Чуть менее выраженную АОА по сравнению с производными **67** и **72** показали соединения **68**, **71** с 2- OCH_3 и 2,3- OCH_3 группами в кольце В (рисунок 27).



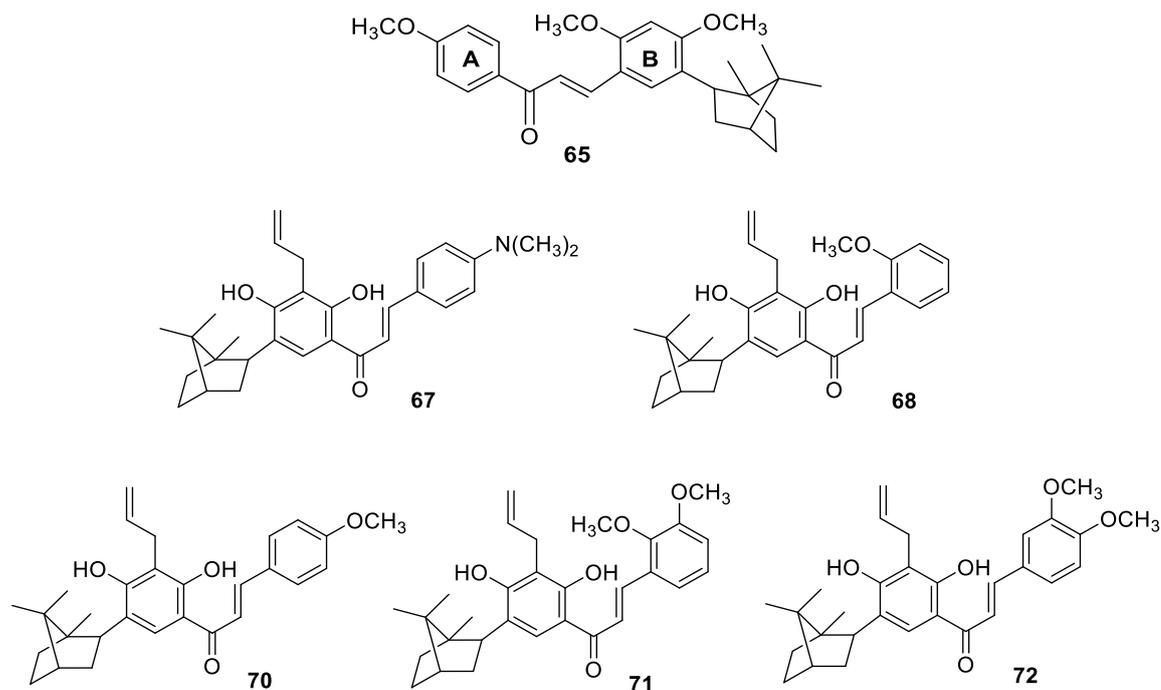


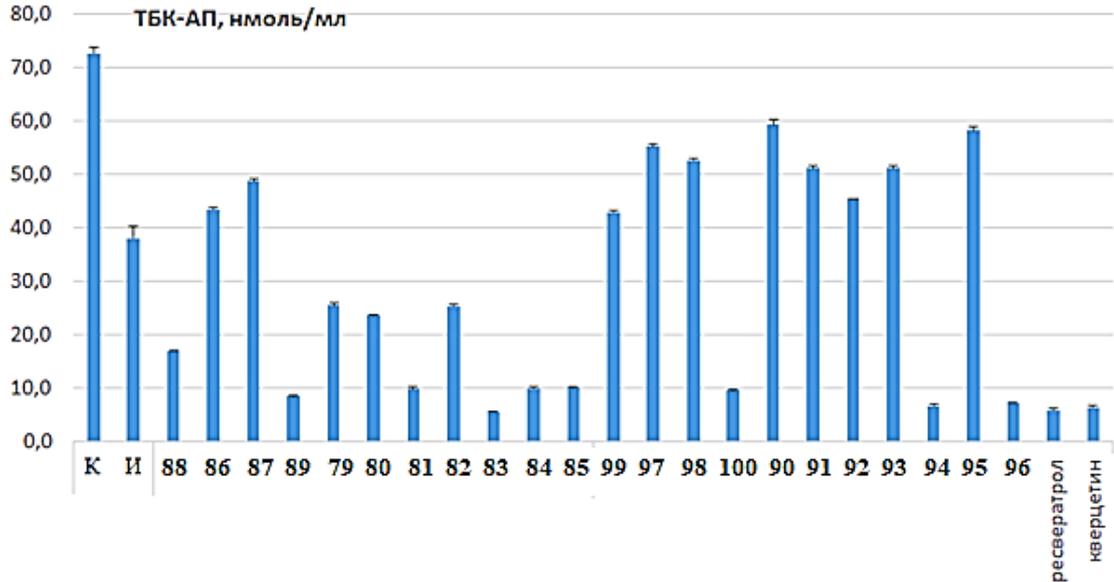
Рисунок 27 – Лидеры по АОА среди халконов

в тесте Fe^{2+} /аскорбат индуцированного окисления животных липидов

Из серии диарилпиразолинов, соединения, содержащие атом галогена (**86**, **87**, **97**, **98**) в кольце В, также были наименее активными, как и галогенпроизводные халконов. Диарилпиразолины с нитрогруппой в кольце В (**88** и **99**) оказались более активными, чем соответствующие халконы (**23** и **35**). АОА диарилпиразолинов связана с присутствием электронодонорного заместителя в *para*-положении кольца В. Высокая АОА выявлена для диарилпиразолинов с диметиламиногруппой в положении 4 кольца В (**89** и **100**). Среди *моно*-метоксизамещенных диарилпиразолинов наиболее активными оказались соединения, имеющие заместитель в *para*-положении кольца В, в то время как *орто*- и *мета*-замещенные диарилпиразолины показали относительно одинаковые значения АОА. Кроме того, на АОА пиразолинов оказывают влияние заместители в ароматическом кольце А. Во всех случаях соединения с гидроксильной группой в положении 12 кольца А проявили более высокую активность, чем соответствующие производные с двумя аллилоксизаместителями. Диарилпиразолинов с двумя метоксигруппами в кольце В **83** и **94** оказались самыми активными из представленного ряда пиразолинов. Следует отметить, что данные пиразолины являются лидерами по АОА среди всех изученных соединений, они также продемонстрировали способность ингибировать ПОЛ сопоставимую с активностью препаратов сравнения (ресвератрол и кверцетин).

Выявленные закономерности справедливы и для диарилпиразолинов с тремя метоксигруппами (**84**, **85** и **95**, **96**). В отличие от производных **84**, **85** и **96**, которые проявили высокую АОА, соединение **95**, содержащее две аллилоксигруппы в кольце А и 2,4,6-

триметоксизаместители в кольце В ингибирует ПОЛ в наименьшей степени (рисунок 28).

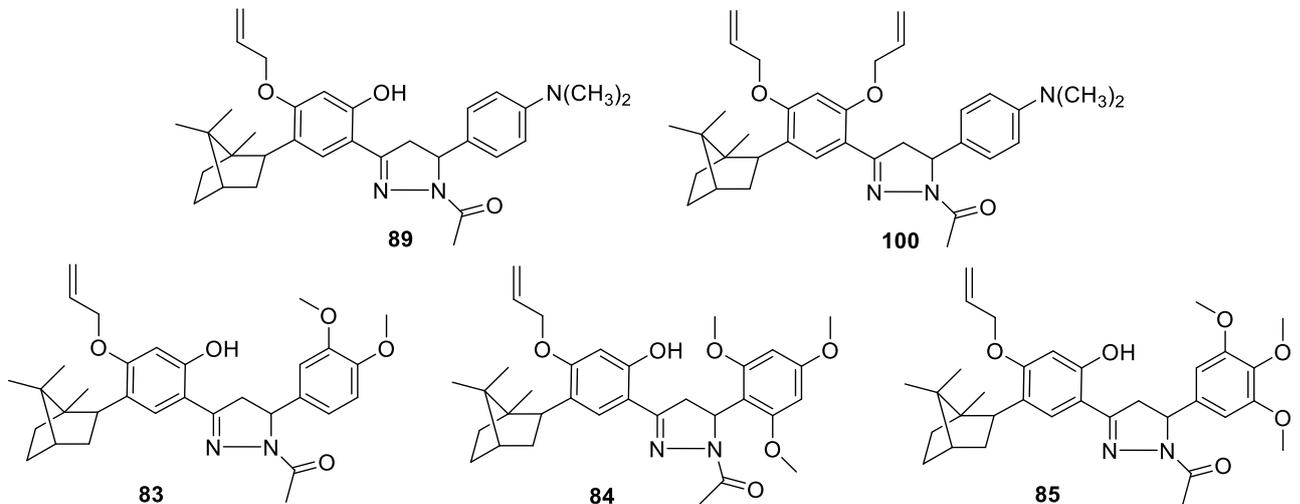


К – контрольный образец, не содержащий исследуемых соединений,

И – интактный образец, в котором не инициировали ПОЛ.

Рисунок 28 – Влияние исследуемых диарилпиразолинов в концентрации 10 мкМ на содержание ТБК-АП в субстрате на основе гомогената головного мозга через 1 ч после Fe^{2+} /аскорбат-инициирования ПОЛ

Таким образом исследование АОА диарилпиразолинов в данной модельной системе показало высокую АОА для диарилпиразолинов с диметиламиногруппой в положении 4 кольца В (**89** и **100**) и двумя метокси группами в положении 3,4 ароматического кольца В (**83** и **94**) (рисунок 29). Среди моно-метоксизамещенных диарилпиразолинов наиболее активными оказались соединения, имеющие заместитель в *para*-положении кольца В, в то время как *ortho*- и *meta*-замещенные диарилпиразолины показали относительно одинаковые значения АОА. Кроме того, на АОА пиразолинов оказывают влияние заместители в ароматическом кольце А.



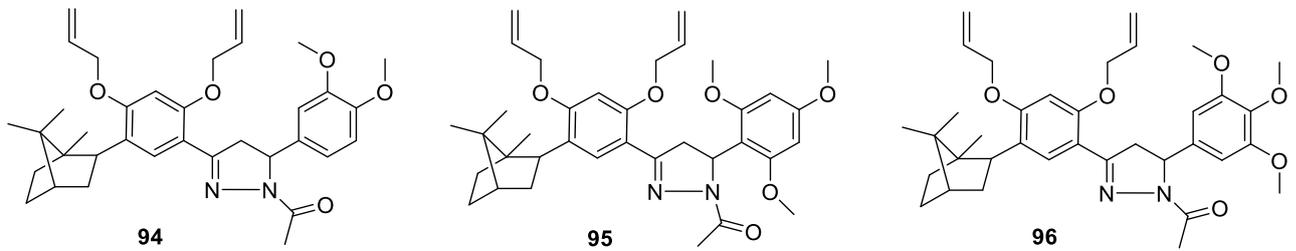


Рисунок 29 – Лидеры по АОА среди диарилпиразолинов

в тесте Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного окисления животных липидов

Таким образом, высокая антиоксидантная активность пиразолинов вероятно связана с их способностью хелатировать Fe^{2+} и улавливать свободные радикалы, что приводит к уменьшению Fe^{2+} -индуцированного перекисного окисления липидов в субстрате, полученном из гомогената мозга мыши. Соединение **83** проявило себя как наиболее эффективный антиоксидант. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие гидроксильной группы в 14-положении в кольце А и катехолового фрагмента в кольце В играют существенную роль в ингибировании Fe^{2+} /аскорбат-опосредованного ПОЛ в данной модельной системе.

2.5.3 Цитотоксичность (гемолитическая активность на эритроцитах)

Ни у одного из исследованных халконов **21-24, 35-37, 32, 33, 57, 58, 61, 62, 65, 66, 67-74** в концентрации 10 мкМ не выявлено существенной гемолитической активности (рисунок 30, 31). Наибольшая цитотоксичность по отношению к эритроцитам отмечена для соединения **67**, содержащего диметиламиногруппу в кольце В, а также для халкона **58** с двумя аллилоксигруппами и одним изоборнильным фрагментом в кольце А. Тем не менее, гемолитическая активность указанных соединений существенно не превышала таковую у кверцетина.

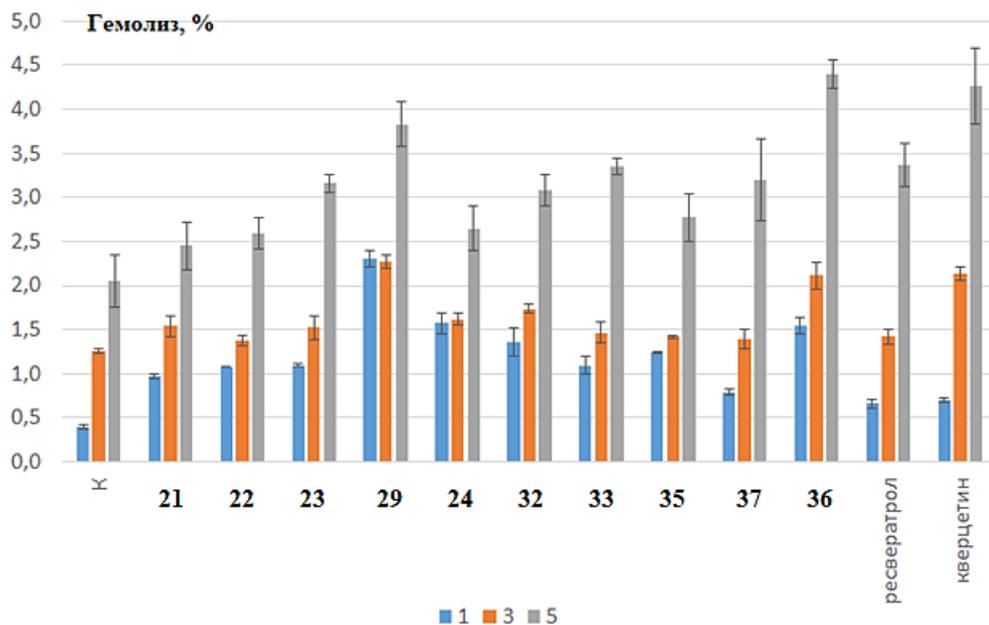


Рисунок 30 – Гемолитическая активность халконов в концентрации 10 мкМ. через 1, 3 и 5 ч инкубации

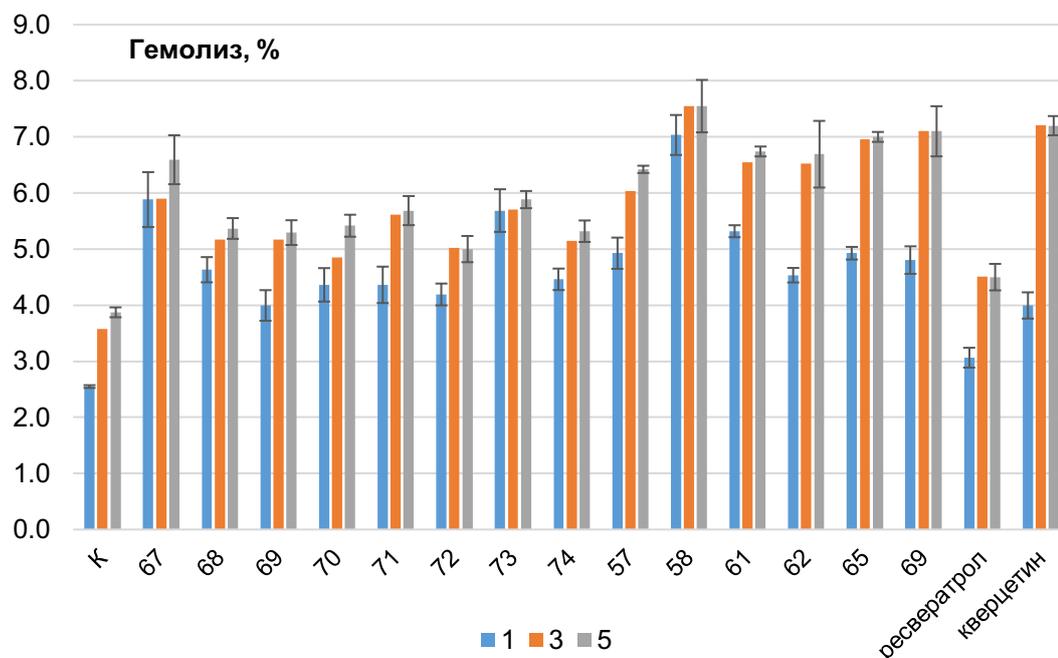


Рисунок 31 – Гемолитическая активность халконов в концентрации 10 мкМ через 1, 3 и 5 ч инкубации

Таким образом, исследование цитотоксичности новых соединений на эритроцитах млекопитающих показало, что ни у одного из исследованных халконов в концентрации 10 мкМ не выявлено существенной гемолитической активности. В присутствии всех исследуемых халконов выживаемость клеток в течение 5 ч инкубации составила более 92%.

2.5.4 Мембранопротекторная и антиоксидантная активность

Для индукции окислительного гемолиза использовали 2,2'-азобис(2-метилпропионамидин)дигидрохлорид (AAPH) и H_2O_2 . Указанные инициаторы различаются по способности проникать в клетку, первичным мишеням воздействия, механизмам и динамике развития окислительного стресса.

В условиях AAPH-индуцированного гемолиза все исследованные халконы в той или иной степени проявляли статистически значимую мембранопротекторную активность (МПА), что следует из снижения уровня гемолиза в их присутствии в течение всего периода инкубации (таблица 9).

Высокая мембранопротекторная активность в отношении пероксильного радикала, генерируемого при термическом разложении AAPH, выявлена (рисунок 32) лишь у халкона с диметиламино группой **37**, для которого была обнаружена и АОА в неклеточной модельной системе. Это соединение активно предотвращало гибель клеток на первых этапах инкубации, увеличивая, таким образом, лаг-фазу гемолитического процесса. Для халконов **33** и **36** отмечается прооксидантный эффект. Прооксидантная активность отмечена и для соединений **29**, **35** и **36** в концентрации 10 мкМ в случае инициирования окислительного стресса H_2O_2 .

Снижение концентрации на порядок (до 1 мкМ) для соединений **29** и **37** не позволило избежать прооксидантного эффекта.

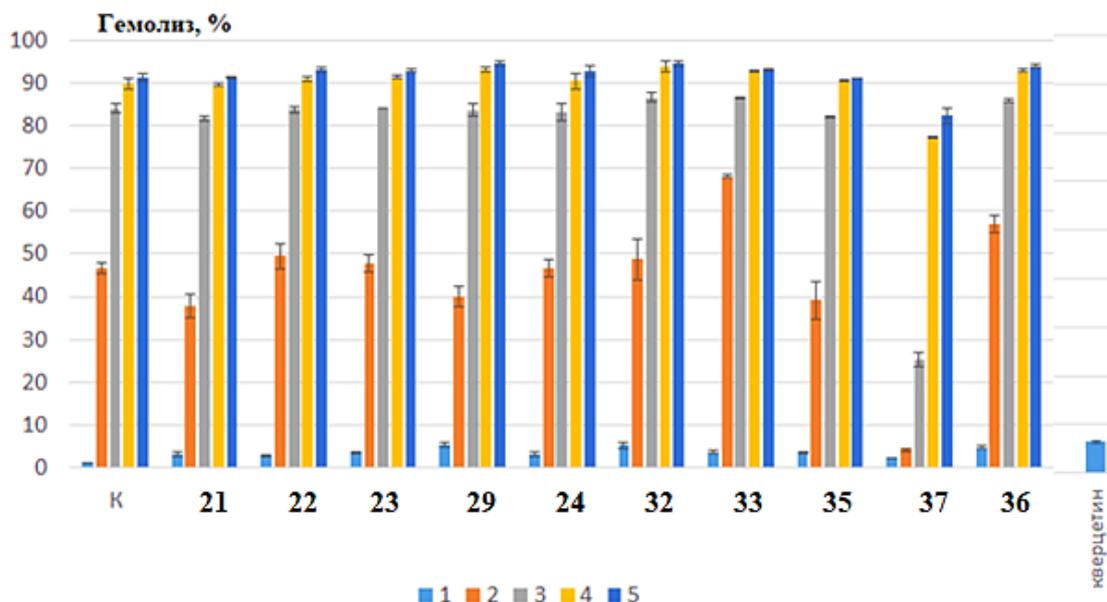


Рисунок 32 – Влияние халконов в концентрации 10 мкМ на степень ААРН-индуцированного гемолиза эритроцитов через 1-5 ч инкубации

Среди халконов, содержащих в кольце А ОН-группы и изоборнильный фрагмент (67-74), наиболее активными оказались соединения **70**, **71**, **69** и **68**. Они не только существенным образом удлиняли лаг-фазу гемолитического процесса, увеличивая выживаемость клеток под воздействием пероксильных радикалов, генерируемых при термическом разложении ААРН, но и, в большинстве, защищали оксигемоглобин от окисления и перехода в мет- и феррилгемоглобин (таблица 9).

Среди халконов с изоборнильным заместителем в кольце В (**61**, **62**, **65**, **66**) наибольшую мембранопротекторную и антиоксидантную активность в указанной модельной системе проявила соединение **65**, содержащее электронодонорный заместитель (метокси группу) в *para*-положении кольца А (таблица 9).

Интересно, что ресвератрол в указанной концентрации проявлял мощную прооксидантную активность (таблица 9), что следует из массовой гибели клеток в его присутствии уже через 2 ч после начала инкубации и переходу оксигемоглобина (оХуНб, Fe²⁺) в метгемоглобин (metHb, Fe³⁺) и феррилгемоглобин (ferryHb, Fe⁴⁺), которые не способны осуществлять транспорт кислорода. Ни у одного из исследуемых изоборнилхалконов прооксидантная активность в данной модельной системе не выявлена.

Таблица 9 – Мембранопротекторная и антиоксидантная активность халконов в концентрации 10 мкМ. Представлен уровень ААРН-индуцированного гемолиза через 1-5 ч инкубации клеток и соотношение различных форм гемоглобина в эритроцитах

Вариант	Гемолиз, %					metHb/ oxyHb	ferrylHb/ oxyHb
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч		
Контроль	2.4±0.1	12.5±1.3	53.2±0.4	75.8±1.9	89.5±0.5	1.059±0.067	0.791±0.035
67	6.3±0.3	7.4±0.1	29.2±1.9	69.6±1.0	83.0±0.7	1.085±0.148	0.858±0.073
68	4.4±0.1	5.1±0.3	10.0±0.8	40.3±1.3	63.4±2.2	0.642±0.055	0.698±0.059
69	4.2±0.1	5.0±0.1	11.0±0.6	42.6±2.0	65.7±1.7	1.197±0.068	1.137±0.098
70	4.5±0.2	5.2±0.1	7.5±0.1	23.4±1.2	43.1±2.6	0.548±0.192	0.658±0.121
71	5.3±0.2	6.2±0.0	9.5±0.4	44.3±3.7	67.6±2.6	0.670±0.032	0.713±0.010
72	4.7±0.1	5.2±0.1	20.6±2.3	66.0±1.7	81.2±0.3	1.204±0.050	0.918±0.025
73	4.7±0.2	8.0±0.3	41.3±6.6	69.2±0.5	81.4±0.9	1.426±0.047	1.045±0.079
74	5.1±0.3	6.6±0.7	26.1±2.5	67.0±2.4	85.1±0.6	1.071±0.113	0.978±0.054
57	5.1±0.1	8.0±0.3	28.4±1.2	57.3±1.8	77.3±2.5	0.745±0.017	0.636±0.018
58	5.6±0.2	8.3±0.2	29.2±1.6	61.3±1.6	87.9±0.9	0.896±0.033	0.663±0.014
61	5.1±0.1	13.6±1.9	47.3±1.6	71.3±1.5	86.9±1.8	0.912±0.019	0.649±0.009
62	5.1±0.1	9.2±1.2	37.4±1.3	61.7±2.0	87.5±1.3	0.919±0.040	0.660±0.011
65	6.2±0.2	7.2±0.2	11.1±0.3	27.9±2.5	64.9±4.2	0.635±0.026	0.538±0.013
66	5.5±0.2	9.1±0.4	29.3±1.5	57.5±1.5	84.1±1.3	0.854±0.047	0.617±0.013
ресвератрол	3.9±0.1	67.8±1.5	88.2±0.8	92.8±0.7	96.5±0.4	2.315±0.128	1.264±0.113

Все исследованные халконы проявляли мембранопротекторную активность и в случае индукции окислительного стресса H_2O_2 (таблица 10), статистически значимо увеличивая выживаемость эритроцитов. Отметим, что в условиях H_2O_2 -окислительного гемолиза ресвератрол в указанной концентрации проявлял мощную антиоксидантную и мембранопротекторную активность.

Как и в предыдущем эксперименте, высокую активность проявил халкон **65**, содержащий электронодонорный заместитель (метоксильную группу) в *para*-положении кольца А и две метоксильные группы в кольце В. Он не только снижал уровень клеточной гибели, но и защищал оксигемоглобин от окисления и перехода в мет- и феррилгемоглобин, не уступая ресвератролу.

В свою очередь исследования антиоксидантных свойств полученных халконов показали, что хотя они не обладают такой высокой антиоксидантной активностью как ресвератрол и кверцетин, однако они выступают в качестве регуляторов окислительно-восстановительных процессов. Наибольшие антиоксидантные свойства проявили халконы с электронодонорными заместителями в *para*-положении кольца В. Наличие двух аллильных заместителей в кольце А

имело больший эффект, чем комбинация аллильных и гидроксильных заместителей. Кроме того, две ОН-группы и изоборнильный фрагмент в колце А способствуют более высокой АОА, нежели наличие в халконах изоборнильного фрагмента в кольце В.

Таблица 10 – Мембранопротекторная и антиоксидантная активность халконов в концентрации 10 мкМ. Представлен уровень H_2O_2 -индуцированного гемолиза через 1-5 ч инкубации клеток и соотношение различных форм гемоглобина в эритроцитах

Вариант	Гемолиз, %					metHb/ oxyHb	ferrylHb/ oxyHb
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч		
Контроль	24.7±0.6	45.2±1.6	53.0±1.9	57.6±1.6	60.7±1.5	0.298±0.011	0.513±0.003
67	16.6±0.2	29.5±0.3	34.9±0.8	37.7±0.7	40.1±0.7	0.181±0.021	0.464±0.004
68	8.8±0.5	21.2±1.2	24.3±0.8	26.8±0.7	26.6±0.9	0.203±0.018	0.460±0.007
69	14.7±1.1	27.1±0.3	31.5±0.3	35.7±0.3	35.6±0.6	0.258±0.013	0.467±0.004
70	8.5±1.1	19.9±1.0	24.1±0.2	27.9±0.4	27.3±0.2	0.172±0.023	0.457±0.016
71	10.7±0.6	20.4±0.7	22.6±1.0	25.4±1.3	25.5±1.5	0.230±0.014	0.447±0.003
72	9.1±0.2	19.4±0.3	23.3±0.4	26.8±0.5	27.2±0.2	0.297±0.006	0.448±0.005
73	30.8±0.6	27.4±0.9	36.8±0.9	41.6±1.2	43.9±0.9	0.403±0.037	0.470±0.002
74	20.6±1.0	34.3±0.1	42.2±0.5	46.3±0.5	51.2±0.7	0.537±0.031	0.518±0.011
57	11.1±0.4	27.8±2.4	34.0±1.7	39.4±0.3	43.8±0.8	0.245±0.014	0.488±0.004
58	12.7±0.6	19.7±0.6	22.3±0.1	26.1±0.6	27.8±0.6	0.225±0.026	0.473±0.006
61	13.0±0.4	23.3±2.2	27.2±1.8	30.9±1.0	33.0±1.0	0.231±0.020	0.465±0.003
62	11.1±0.2	17.0±0.5	20.0±0.5	23.6±0.6	25.1±0.7	0.228±0.033	0.443±0.007
65	6.1±0.2	11.5±0.4	14.7±0.8	17.1±0.6	17.3±0.5	0.164±0.013	0.433±0.006
66	12.7±0.2	18.5±0.5	21.4±0.6	24.2±0.9	25.7±0.9	0.188±0.045	0.431±0.009
ресвератрол	3.5±0.1	11.4±0.9	17.8±0.4	21.8±0.4	25.6±0.7	0.286±0.023	0.427±0.002

Таким образом, синтезированные нами халконы показали себя как регуляторы окислительно-восстановительных процессов, не оказывая при этом эритротоксического действия. Полученные на основе халконов диарилпиразолины проявили наибольшую антиоксидантную активность по сравнению с исходными халконами.

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance II 300» (рабочие частоты 300.17 и 75.48 МГц, соответственно) для растворов веществ в CDCl_3 или $\text{DMSO-}d_6$. Отнесение сигналов выполняли с использованием спектров ЯМР ^{13}C , записанных в режиме J -модуляции, а также с привлечением методик HSQC, HMBC, NOESY, COSY.

Температуры плавления определяли на приборе «Sanyo Gallenkamp MDP350» и не корректировали.

Масс-спектры записывали на приборе Thermo Finnigan LCQ Fleet.

ИК-спектры диффузного отражения записывали на ИК-Фурье-спектрометре «Shimadzu IR Prestige 21» в таблетках с KBr для твердых веществ и в тонком слое – для жидких.

Протекание реакций контролировали с помощью ТСХ на пластинах «Sorbfil» (ООО «ИМИД»), проявитель – фосфорномолибденовая кислота, ванилин или KMnO_4 .

Для колоночной хроматографии использовали силикагель 0.06—0.2 мм («Alfa Aesar»).

Исходные вещества использовали после предварительной очистки или перегонки.

Синтез 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола осуществляли по известной методике [236].

2,4-Дигидроксибензальдегид был получен по известной методике [241]. 2,4-Дигидрокси-5-изоборнилбензальдегид получали по методике [241] с использованием в качестве исходного соединения 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензол (8 ммоль).

Антирадикальную активность (АРА) синтезированных в данной работе соединений оценивали по их способности взаимодействовать со стабильным хромоген-радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразида (ДФПГ) [257].

Антиоксидантную активность оценивали (*in vitro*) по способности ингибировать процессы ПОЛ в субстрате, содержащем липиды головного мозга лабораторных мышей [258–262]. ПОЛ инициировали внесением свежеприготовленного FeSO_4 и аскорбиновой кислоты [263]. Спектрофотометрически определяли содержание вторичных продуктов ПОЛ, реагирующих с 2-тиобрабитуровой кислотой (ТБК-АП) [264].

Для оценки токсичности, антиоксидантной и мембранопротекторной активности соединений использовали 0.5% (v/v) суспензию эритроцитов лабораторных мышей в фосфатно-солевом буфере (PBS, pH 7.4). Токсичность соединений оценивали (*in vitro*) по их способности индуцировать гемолиз.

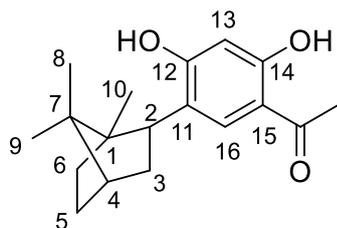
Мембранопротекторную и антиоксидантную активность определяли по степени ингибирования окислительного гемолиза, а также торможения окисления оксигемоглобина в эритроцитах [265]. Процент гемолиза рассчитывали по отношению к полному гемолизу образца. Оценку накопления продуктов окисления гемоглобина выполняли

спектрофотометрически. Содержание различных форм гемоглобина (оxуHb, metHb и ferrуHb) рассчитывали с учетом соответствующих коэффициентов экстинкции [266]. Каждый эксперимент проводили в 4-12 повторностях, результаты представлены как среднее \pm стандартная ошибка.

Анализ синтезированных соединений выполнен с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Института химии Коми НЦ УрО РАН.

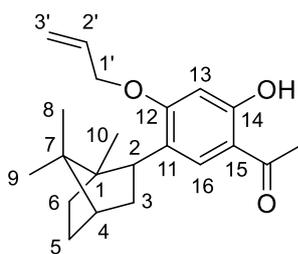
Синтез 1-(2,4-дигидрокси-5-изоборнилфенил)этанона (2). Смесь 4-изоборнил-1,3-дигидроксибензола (4 ммоль), As_2O (4.8 ммоль), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5 мл) перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. После завершения реакции, реакцию смесь выливали в воду со льдом. Продукт экстрагировали AcOEt (3×20 мл), экстракт промывали насыщенным раствором NaCl и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Растворитель отгоняли в вакууме. Продукт реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир: ацетон (20:1).

1-(2,4-Дигидрокси-5-изоборнилфенил)этанон (2). Порошок бледно-желтого цвета, т.пл. 236 °С. Выход 0.880 г. (76%). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3282 (OH), 2953, 2874, 1454, 1373, 1328 (CH_3 , CH_2), 1635 ($\text{C}=\text{O}$), 1603 ($\text{C}=\text{C}$), 1236 ($=\text{C}-\text{O}$), 831 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.69, 0.75, 0.81 (все с, по 3 H, $\text{C}(10^1)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.16–1.55 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.59–1.68 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.87–1.89 (м, 2 H, H(5), H(4)); 1.99–2.05 (м, 1 H, H(3)); 2.43 (с, 3 H, COCH_3); 3.09 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 6.31 (с, 1 H, H(13)); 7.48 (с, 1 H, H(16)); 9.78 (с, 1 H, C(12)-OH); 12.46 (с, 1 H, C(14)-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 12.33 (10); 20.10 (8); 21.43 (9); 26.01 (COCH_3); 27.36 (5); 34.24 (3); 39.48 (6); 44.12 (2); 45.52 (4); 47.93 (7); 49.36 (1); 102.44 (13); 112.12 (11); 122.92 (15); 130.56 (16); 162.66 (14); 164.45 (12); 202.17 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_3$, найдено 289.2, вычислено 289.4.



Аллилирование 1-(2,4-дигидрокси-5-изоборнилфенил)этанона (общая методика). Смесь 1-(2,4-дигидрокси-5-изоборнилфенил)этанона **3** (3.1 ммоль), аллилбромида, K_2CO_3 (таблица 1) и KI (20% от K_2CO_3) нагревали в ацетоне (10 мл) в течение 6 ч при перемешивании. По окончании реакции смесь отфильтровали, растворитель удалили при пониженном давлении. Продукт реакции выделили методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир: этилацетат (50:1). Выходы продуктов реакции приведены в таблице 2.

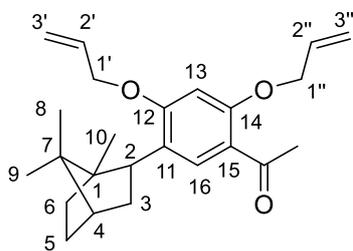
¹ Примечание. Здесь и далее нумерация атомов C введена для удобства чтения спектров ЯМР.

1-(4-Аллилокси-2-гидрокси-5-изоборнилфенил)этанон (4). Кристаллы бледно-желтого

цвета, т.пл. 96–97 °С. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3429 (ОН), 2954, 2926, 1489, 1373, 1332 (CH_3 , CH_2), 1634 ($\text{C}=\text{O}$), 1587 ($\text{C}=\text{C}$), 1256 ($=\text{C}-\text{O}$), 814 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.73, 0.87, 0.91 (все с, по 3 Н, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.29–1.51 (м, 2 Н, $\text{H}(5)$, $\text{H}(6)$); 1.62–1.73 (м, 2 Н, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$); 1.87–1.91 (м, 2 Н, $\text{H}(5)$, $\text{H}(4)$); 2.12–2.19 (м, 1 Н, $\text{H}(3)$); 2.58 (с, 3 Н, COCH_3); 3.26 (т, 1 Н, $\text{H}(2)$, $J = 9.0$); 4.58–4.60 (м, 2

Н, $\text{C}(1')\text{H}_2$); 5.37 (д, 1 Н, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 9.0$); 5.52 (д, 1 Н, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 16.0$); 6.08–6.15 (м, 1 Н, $\text{C}(2')\text{H}$); 6.39 (с, 1 Н, $\text{H}(13)$); 7.63 (с, 1 Н, $\text{H}(16)$); 12.68 (с, 1 Н, $\text{C}(14)\text{-OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.38 (10); 20.06 (8); 21.53 (9); 26.19 (COCH_3); 27.43 (5); 34.18 (3); 39.51 (6); 44.19 (2); 45.58 (4); 48.14 (7); 49.46 (1); 68.92 (1'); 99.72 (13); 112.86 (11); 117.83 (3'); 123.98 (15); 129.92 (16); 132.32 (2'); 163.13 (14); 164.11 (12); 202.58 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_3$, найдено 329.2, вычислено 329.5.

1-(2,4-Диаллилокси-5-изоборнилфенил)этанон (5). Масло желтого цвета. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3016, 2926, 1484, 1456, 1352 (CH_3 , CH_2), 1633 ($\text{C}=\text{O}$), 1590 ($\text{C}=\text{C}$), 1256 ($=\text{C}-\text{O}$), 829 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.72, 0.85, 0.90 (все с, по 3 Н, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$,



$\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.29–1.50 (м, 2 Н, $\text{H}(5)$, $\text{H}(6)$); 1.57–1.71 (м, 2 Н, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$); 1.79–1.91 (м, 2 Н, $\text{H}(5)$, $\text{H}(4)$); 2.25–2.33 (м, 1 Н, $\text{H}(3)$); 2.63 (с, 3 Н, COCH_3); 3.24 (т, 1 Н, $\text{H}(2)$, $J = 9.0$); 4.57–4.67 (м, 4 Н, $\text{C}(1')\text{H}_2$ и $\text{C}(1'')\text{H}_2$); 5.34–5.56 (м, 4 Н, $\text{C}(3')\text{H}_2$, $\text{C}(3'')\text{H}_2$); 6.06–6.18 (м, 2 Н, $\text{H}(2')$, $\text{H}(2'')$); 6.42 (с, 1 Н, $\text{H}(13)$); 7.93 (с, 1 Н, $\text{H}(16)$).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.37 (10); 20.19 (8); 21.47 (9); 27.51 (5); 32.23 (COCH_3); 33.82 (3); 39.53 (6); 44.36 (2); 45.59 (4); 48.06 (7); 49.60 (1); 68.87 ($\text{C}(1')$); 69.71 ($\text{C}(1'')$); 96.48 (13); 117.06 ($\text{C}(11)$); 117.56 ($\text{C}(3')$); 118.13 ($\text{C}(3'')$); 124.90 (15); 130.58 (16); 132.76 ($\text{C}(2')$); 132.89 ($\text{C}(2'')$); 158.54 (14); 162.8 (12); 197.65 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_3$, найдено 369.2, вычислено 369.5.

2,4-Дигидрокси-5-изоборнилбензальдегид (54). Порошок белого цвета, т.пл. 179–180 °С. Выход 1.5 г. (68%). ТСХ (петролейный эфир:ацетон 5:1; $R_f = 0.15$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3298 (ОН), 2949, 2875, 1421, 1384, 1315 (CH_3 , CH_2), 1631 ($\text{C}=\text{O}$), 1602 ($\text{C}=\text{C}$), 1242 ($=\text{C}-\text{O}$), 839 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.80, 0.86, 0.91 (все с, по 3 Н, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.35–1.46 (м, 2 Н, $\text{H}(5)$, $\text{H}(6)$); 1.61–1.67 (м, 2 Н, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$); 1.86–1.93 (м, 2 Н, $\text{H}(5)$, $\text{H}(4)$); 2.14–2.26 (м, 1 Н, $\text{H}(3)$); 3.11 (т, 1 Н, $\text{H}(2)$, $J = 9.1$); 6.50 (с, 1 Н, $\text{H}(13)$); 7.41 (с, 1 Н, $\text{H}(16)$); 9.70 (с, 1 Н, $\text{CH}=\text{O}$); 11.30 (уш с, 2 Н, $\text{C}(12)\text{-OH}$, $\text{C}(14)\text{-OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.4 (9); 27.4 (5); 34.1 (3); 39.6 (6); 44.4 (2); 45.5 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 102.7

(13); 114.7 (11); 123.5 (15); 133.9 (16); 161.9 (12); 163.5 (14); 194.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI): найдено m/z 275.22 $[\text{M} + \text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3$ 275.35.

Метилирование (общая методика). Смесь из бензальдегида **54** или ацетофенона **2** (3.1 ммоль), CH_3I (9.3 ммоль) и K_2CO_3 (9.3 ммоль) (для монометилирования **2** (3.1 ммоль), CH_3I (3.1 ммоль) и K_2CO_3 (6.2 ммоль)) кипятили в ацетоне (10 мл) в течение 6 ч при перемешивании. По окончании реакции смесь отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный альдегид выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле.

1-(2-Гидрокси-5-изоборнил-4-метоксифенил)этанон (7). Порошок светло-жёлтого цвета, т.пл. 103–104 °С. Выход 0.580 г (62%). Колоночная хроматография на силикагеле

(элюент петролейный эфир: этилацетат, 20:1), ТСХ (петролейный

эфир: этилацетат 5:1; $R_f = 0.52$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3427 (OH),

2951, 2873, 1450, 1375, 1328 (CH_3 , CH_2), 1635 ($\text{C}=\text{O}$), 1593 ($\text{C}=\text{C}$), 1253 ($=\text{C}-\text{O}$), 1201 ($\text{O}-\text{CH}_3$), 835 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.,

$J/\text{Гц}$): 0.71, 0.87, 0.91 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.36-1.47

(м, 2 H, H(5), H(6)); 1.62-1.67 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.84-1.97 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.10-2.15 (м, 1

H, H(3)); 2.58 (с, 3 H, COCH_3); 3.19 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.88 (с, 3 H, $\text{C}(12)-\text{OCH}_3$); 6.41 (с, 1 H,

H(13)); 7.62 (с, 1 H, H(16)); 12.75 (с, 1 H, $\text{C}(14)-\text{OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.3

(10); 20.1 (8); 21.5 (9); 26.2 (COCH_3); 27.4 (5); 34.2 (3); 39.6 (6); 44.1 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.9

(1); 55.7 ($\text{C}(12)-\text{OCH}_3$); 98.8 (13); 112.7 (11); 123.9 (15); 129.8 (16); 163.3 (12); 165.2 (14); 202.5

($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI): найдено m/z 303.42 $[\text{M} + \text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3$ 303.41.

1-(2,4-диметокси-5-изоборнилфенил)этанон (8). Масло светло-жёлтого цвета с выходом 0.940 г (96%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный

эфир:этилацетат, 10:1), ТСХ (петролейный эфир: этилацетат 5:1; $R_f = 0.26$). ИК-спектр (KBr),

ν/cm^{-1} : 2947, 2846, 1460, 1369, 1325 (CH_3 , CH_2), 1642 ($\text{C}=\text{O}$), 1602 ($\text{C}=\text{C}$), 1259 ($=\text{C}-\text{O}$), 1172

($\text{O}-\text{CH}_3$), 827 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.69, 0.84, 0.89 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$,

$\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.25-1.51 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.58-1.69 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.82-1.89 (м, 2 H,

H(5), H(4)); 2.12-2.18 (м, 1 H, H(3)); 2.60 (с, 3 H, COCH_3); 3.18 (т, 1 H, H(2), $J = 9.1$); 3.91 (с, 3 H,

$\text{C}(12)-\text{OCH}_3$); 3.96 (с, 3 H, $\text{C}(14)-\text{OCH}_3$); 6.43 (с, 1 H, H(13)); 7.91 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР

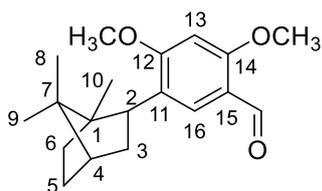
^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.3 (10); 20.2 (8); 21.4 (9); 27.4 (5); 31.9 (COCH_3); 33.5 (3); 40.1 (6); 44.3 (2);

45.6 (4); 48.0 (7); 49.5 (1); 55.3 ($\text{C}(12)-\text{OCH}_3$); 55.6 ($\text{C}(14)-\text{OCH}_3$); 94.5 (13); 119.2 (11); 124.5

(15); 130.5 (16); 159.4 (12); 163.4 (14); 202.6 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI): найдено m/z 317.52

$[\text{M} + \text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3$ 317.43.

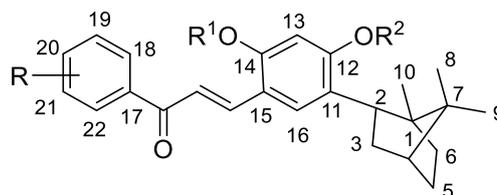
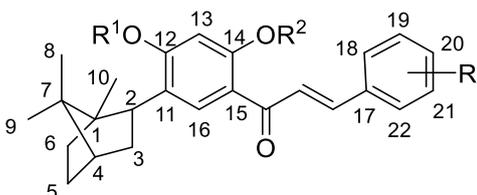
2,4-Диметокси-5-изоборнилбензальдегид (56). Масло желтого цвета. Выход 0.76 г (81%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:ацетон, 50:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон 5:1; $R_f = 0.21$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 2954, 2935, 1411, 1381, 1319



(CH₃, CH₂), 1664 (C=O), 1602 (C=C), 1273 (=C–O), 1186 (O–CH₃), 817 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.68, 0.84, 0.88 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.28–1.45 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.55–1.59 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.84–1.92 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.21–2.29 (м, 1 H, H(3)); 3.17 (т, 1 H, H(2), J = 9). 3.93 (с, 3 H, C(12)–OCH₃); 3.95 (с, 3 H, C(14)–OCH₃); 6.42 (с, 1 H, H(13)); 7.84 (с, 1 H, H(16)); 10.33 (с, 1 H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.3 (10); 20.2 (8); 21.4 (9); 27.5 (5); 33.5 (3); 39.5 (6); 44.2 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 55.4 (C(12)–OCH₃); 55.8 (C(14)–OCH₃); 93.9 (13); 117.5 (11); 125.2 (15); 128.0 (16); 162.1 (12); 165.1 (14); 188.3 (CH=O). Масс-спектр (ESI): найдено *m/z* 303.55 [M+H]⁺, вычислено для C₁₉H₂₇O₃ 303.41.

Синтез халконов (общая методика 1). К смеси **4, 5, 7, 8** (0.3 ммоль) и альдегида (0.3 ммоль) в метаноле (1 мл) при охлаждении (0–5 °С) и перемешивании по каплям добавляли 40%-ый раствор KOH (0.3 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре, за ходом реакции следили с помощью ТСХ. Растворитель из реакционной смеси удаляли при пониженном давлении, остаток экстрагировали диэтиловым эфиром, промывали водой до нейтральной реакции и высушивали над безводным Na₂SO₄. Полученный халкон выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Синтез халконов (общая методика 2). Предварительно растворенное в ДМФА (1 мл) производное ацетофенона (**4, 5, 7, 8, 59, 60, 63, 64**) (0.3 ммоль) охлаждали (0–5 °С), к полученному раствору прибавляли NaNH (0.3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь до прекращения выделения газов, далее к полученной смеси прибавляли раствор замещенного бензальдегида (0.3 ммоль) в ДМФА (1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1–2 часов при комнатной температуре, за ходом реакции следили с помощью ТСХ. По окончании реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и промывали 10% раствором HCl (3×10), затем водой до нейтральной среды и высушивали над безводным Na₂SO₄. Полученный халкон выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле.



3-(4-Бромфенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (15).

Порошок оранжевого цвета, т.пл. 163–164 °С. Выход 0.040 г. (27%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 50:1:0.01), ТСХ

(петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 20:1:0.1; $R_f = 0.16$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3441 (ОН), 2951, 2873, 1485, 1395, 1362 (CH_3 , CH_2), 1639 ($\text{C}=\text{O}$), 1576 ($\text{C}=\text{C}$), 1225 ($=\text{C}-\text{O}$), 822 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.75, 0.89, 0.96 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.35–1.53 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.61–1.71 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.87–1.93 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.17–2.23 (м, 1 H, H(3)); 3.30 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 4.61 (д, 2 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $J = 4.2$); 5.38 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.5$); 5.54 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 17.2$); 6.08–6.17 (м, 1H, $\text{C}(2')\text{H}$); 6.46 (с, 1 H, H(13)); 7.53 (д, 2 H, H(18), H(22), $J = 8.0$); 7.57 (д, 1 H, H(β), $J = 15.7$); 7.61 (д, 2 H, H(19), H(21), $J = 8.0$); 7.74 (с, 1 H, H(16)); 7.81 (д, 1 H, H(α), $J = 15.7$); 13.25 (с, 1 H, $\text{C}(14)\text{-OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.5 (9); 27.4 (5); 34.2 (3); 39.5 (6); 44.3 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 69.1 (1'); 100 (13); 113.1 (11); 118.0 (3'); 121.2 (β); 124.1 и 124.8 (15, 20); 128.8 (16); 129.7, 129.5 и 132.3 (18, 19, 21, 22, 2'); 133.8 (17); 142.6 (α); 164.7 и 164.6 (12, 14); 191.8 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Br}$, найдено 495.25, вычислено 495.46.

3-(4-Хлорфенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (21).

Порошок ярко-жёлтого цвета, т.пл. 170–171 °С. Выход 0.050 г. (37%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 50:1:0.01), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 20:1:0.1; $R_f = 0.17$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3419 (ОН), 2951, 2873, 1487, 1394, 1362 (CH_3 , CH_2), 1641 ($\text{C}=\text{O}$), 1573 ($\text{C}=\text{C}$), 1226 ($=\text{C}-\text{O}$), 826 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76, 0.89, 0.97 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.38–1.54 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.59–1.71 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.93–1.98 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.13–2.22 (м, 1 H, H(3)); 3.30 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 4.61 (д, 2 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $J = 4.8$); 5.39 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.7$); 5.54 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 17.3$); 6.06–6.17 (м, 1 H, $\text{C}(2')\text{H}$); 6.47 (с, 1 H, H(13)); 7.52 (д, 1 H, H(β), $J = 15.6$); 7.45 (д, 2 H, H(18), H(22), $J = 8.1$); 7.59 (д, 2 H, H(19), H(21), $J = 8.1$); 7.80 (с, 1 H, H(16)); 7.84 (д, 1 H, H(α), $J = 15.8$); 13.43 (с, 1 H, $\text{C}(14)\text{-OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.5 (9); 27.4 (5); 34.3 (3); 39.5 (6); 44.2 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 69.1 (1'); 100.1 (13); 113 (11); 117.9 (3'); 121.1 (β); 124.1 (15); 128.8 (16), 129.3 (18, 22) и 129.5 (19, 21); 132.3 (2'); 133.4 (17); 136.5 (20); 142.6 (α); 164.4 и 164.7 (12) и (14); 191.8 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Cl}$, найдено 451.38, вычислено 451.0.

3-(4-Метоксифенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (23).

Порошок жёлто-оранжевого цвета, т.пл. 146–148 °С (разл.). Выход 0.094 г (70%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 10:1:0.01), ТСХ (элюент петролейный эфир:этилацетат: уксусная кислота, 10:1:0.1; $R_f = 0.47$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3400 (ОН), 2955, 2936, 2874, 1500, 1398 (CH_3 , CH_2), 1640 ($\text{C}=\text{O}$), 1601 ($\text{C}=\text{C}$), 1249 ($=\text{C}-\text{O}$), 829 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.75, 0.89, 0.98

(три с, по 3 Н, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.58 (м, 2 Н, H(5), H(6)); 1.64–1.71 (м, 2 Н, H(3), H(6)); 1.82–2.00 (м, 2 Н, H(5), H(4)); 2.18–2.27 (м, 1 Н, H(3)); 3.30 (т, 1 Н, H(2), $J = 9.0$); 3.90 (с, 3 Н, C(20)-OCH₃); 4.60 (д, 2 Н, C(1')H₂, $J = 4.3$); 5.40 (д, 1 Н, C(3')H_{цис}, $J = 10.5$); 5.44 (д, 1 Н, C(3')H_{транс}, $J = 17.2$); 6.07–6.15 (м, 1 Н, C(2')H); 6.45 (с, 1 Н, H(13)); 6.99–7.06 (м, 2 Н, H(18), H(22)); 7.44 (д, 1 Н, H(β), $J = 15.4$); 7.63 (д, 2 Н, H(19), H(21), $J = 8.4$); 7.82 (с, 1 Н, H(16)); 7.88 (д, 1 Н, H(α), $J = 14.3$); 13.43 (с, 1 Н, C(14)-OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 27.4 (5); 34.3 (3); 39.5 (6); 44.3 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 55.4 (C(20)-OCH₃); 68.9 (1'); 100.0 (13); 113.1 (11); 114.3 и 114.5 (18, 22); 117.8 (3'); 118.1 (β); 123.8 (15); 127.7 (17); 128.8 (16); 130.2 (19, 21); 132.4 (2'); 143.9 (α); 161.8 (12); 164.1 (14); 164.50 (20); 192.2 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ C₂₉H₃₅O₄, найдено 447.52, вычислено 447.59.

3-(4-Диметиламинофенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (24). Порошок красно-оранжевого цвета, т.пл.141–142 °С. Выход 0.067 г (48%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 20:1:0.01), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 10:1:0.1; R_f = 0.34). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3412 (OH), 3085, 1493, 1320 (CH₃, CH₂), 1632 (C=O), 1576 (C=C), 1227 (=C–O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76, 0.89, 0.99 (все с, по 3 Н, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.38–1.54 (м, 2 Н, H(5), H(6)); 1.59–1.71 (м, 2 Н, H(3), H(6)); 1.87–1.96 (м, 2 Н, H(5), H(4)); 2.13–2.35 (м, 1 Н, H(3)); 3.10 (с, 6 Н, C(20)-N(CH₃)₂); 3.31 (т, 1 Н, H(2), $J = 9.0$); 4.59 (д, 2 Н, C(1')H₂, $J = 4.8$); 5.37 (д, 1 Н, C(3')H_{цис}, $J = 10.5$); 5.54 (д, 1 Н, C(3')H_{транс}, $J = 17.4$); 6.05–6.18 (м, 1 Н, C(2')H); 6.45 (с, 1 Н, H(13)); 6.76 (д, 2 Н, H(18), H(22), $J = 8.4$); 7.38 (д, 1 Н, H(β), $J = 15.3$); 7.61 (д, 2 Н, H(19), H(21), $J = 8.4$); 7.84 (с, 1 Н, H(16)); 7.89 (д, 1 Н, H(α), $J = 15.0$); 13.64 (с, 1 Н, C(14)-OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 27.4 (5); 34.2 (3); 39.5 (6); 40.1 (C(20)-N(CH₃)₂); 44.2 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 68.8 (1'); 99.9 (13); 111.9 (18, 22); 113.3 (11); 115.1 (β); 117.7 (3'); 122.7 (15); 123.4 (17); 128.7 (16); 130.4 (19, 21); 132.5 (2'); 145.1 (α); 152.1 (20); 163.7 (12) 164.3 (14); 192.6 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ C₃₀H₃₈NO₃, найдено 460.54, вычислено 460.63.

3-(2-Метоксифенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (25). Порошок оранжевого цвета, т. пл.111–113 °С. Выход 0.074 г (55%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:этилацетат, 10:1), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат, 7:1; R_f = 0.34). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3406 (OH), 2958, 2934, 2874, 1515, 1395 (CH₃, CH₂), 1640 (C=O), 1602 (C=C)), 1251 (=C–O), 826 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.78 (с, 3 Н, C(10)H₃); 0.90 (с, 3 Н, C(8)H₃); 1.01(с, 3 Н, C(9)H₃); 1.29–1.51 (м, 2 Н, H(5), H(6)); 1.54–1.73 (м, 2 Н, H(3), H(6)); 1.86–1.98 (м, 2 Н, H(5), H(4)); 2.20–2.30 (м, 1 Н, H(3)); 3.31 (т, 1 Н, H(2), $J = 9$); 3.98 (с, 3 Н, C(18)-OCH₃); 4.61 (д, 2 Н, C(1')H₂, $J = 4.3$); 5.37 (д, 1 Н,

C(3')H_{цис}, $J = 10.6$); 5.53 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 16.7$); 6.10–6.19 (м, 1 H, C(2')H); 6.46 (с, 1 H, H(13)); 7.00 (д, 1 H, H(19), $J = 8.1$); 7.06 (т, 1 H, H(20), $J = 8.2$); 7.42 (т, 1 H, H(21), $J = 8.2$); 7.61 (д, 1 H, H(22), $J = 8.1$); 7.81 (д, 1 H, H(β), $J = 15.9$); 7.86 (с, 1 H, H(16)); 8.13 (д, 1 H, H(α), $J = 15.8$); 13.44 (с, 1 H, C(14)-OH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 12.5 (10); 20.3 (8); 21.6 (9); 27.6 (5); 34.3 (3); 39.6 (6); 44.3 (2); 45.7 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 55.5 (C(18)-OCH₃); 68.8 (1'); 100.2 (13); 111.2 (19); 113.3 (11); 117.2 (15); 117.8 (3'); 120.9 (20); 121.8 (β); 123.8 (17); 129.1 (16); 130.4 (21); 131.7 (22); 132.4 (2'); 140.1 (α); 159.1 (18); 164.1 (12); 164.5 (14); 192.8 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ найдено 447.54, C₂₉H₃₅O₄, вычислено 447.59.

3-(3-Метоксифенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (26).

Порошок жёлтого цвета, т.пл.128–131 °С. Выход 0.065 г (48%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:этилацетат, 50:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 8:1; R_f = 0.36). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3401 (OH), 2955, 2937, 2871, 1519, 1395 (CH₃, CH₂), 1641 (C=O), 1600 (C=C)), 1255 (=C–O), 823 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.73 (с, 3 H, C(10)H₃); 0.86 (с, 3 H, C(8)H₃); 0.93 (с, 3 H, C(9)H₃); 1.29–1.47 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.54–1.65 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.78–1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.24–2.31 (м, 1 H, H(3)); 3.28 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.85 (с, 3 H, C(19)-OCH₃); 4.64 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.3$); 5.37 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.6$); 5.54 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 16.6$); 6.11–6.19 (м, 1 H, C(2')H); 6.46 (с, 1 H, H(13)); 7.02 (д, 1 H, H(20), $J = 8.3$); 7.17 (с, 1 H, H(18)); 7.28 (д, 1 H, H(22), $J = 8.2$); 7.40 (т, 1 H, H(21), $J = 8.3$); 7.57 (д, 1 H, H(β), $J = 16.1$); 7.81 (с, 1 H, H(16)); 7.87 (д, 1 H, H(α)), $J = 15.8$); 13.29 (с, 1H, C(14)-OH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.5 (9); 27.4 (5); 34.3 (3); 39.5 (6); 44.2 (2); 45.5 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 55.4 (C(19)-OCH₃); 69 (1'); 100 (13); 112.9 (11); 113.6 (18); 116.2 (20); 117.9 (3'); 120.9 (22); 124.2 (15); 125.9 (β); 127.5 (17); 128.9 (21); 130.1 (16); 132.3 (2'); 143.9 (α); 159.9 (19); 163.3 (12); 164.9 (14); 191.2 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ найдено 447.51, C₂₉H₃₅O₄, вычислено 447.59.

3-(2,3-Диметоксифенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (27).

Порошок желтого цвета, т.пл.117–119 °С. Выход 0.099 г (69%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:этилацетат, 20:1), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат, 10:1; R_f = 0.23). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3400 (OH), 2959, 2935, 2871, 1523, 1397 (CH₃, CH₂), 1640 (C=O), 1604 (C=C)), 1257 (=C–O), 824 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.76 (с, 3 H, C(10)H₃); 0.89 (с, 3 H, C(8)H₃); 0.97 (с, 3 H, C(9)H₃); 1.28–1.50 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.59–1.70 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.87–1.95 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.17–2.28 (м, 1 H, H(3)); 3.29 (т, 1 H, H(2), $J = 9$). 3.94 (с, 6H, C(18,13)-OCH₃); 4.61 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.2$); 5.37 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.4$); 5.53 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 16.8$); 6.03–6.18 (м, 1 H, C(2')H); 6.46 (с, 1 H, H(13)); 7.02 (д, 1 H, H(20), $J = 8.4$); 7.16 (т, 1 H, H(21), $J = 8.3$); 7.24 (д, 1 H, H(22), $J = 8.3$); 7.77 (д, 1 H, H(β), $J = 15.6$); 7.84 (с, 1 H, H(16)); 8.12 (д, 1 H, H(α), $J = 16$); 13.42 (с, 1 H, C(14)-

ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 27.4 (5); 34.2 (3); 39.5 (6); 44.3 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 48.9 (1); 55.8 (C(19)-OCH₃); 61.1 (C(18)-OCH₃); 68.8 (1'); 100.3 (13); 113.2 (11); 114.2 (20); 117.8 (3'); 120.8 (22); 122.5 (β); 123.9 (15); 124.2 (21); 128.9 (16); 129.1 (17); 132.4 (2'); 139.2 (α); 153.3 (19); 164.4 (18); 164.6 (12); 164.9 (14); 192.5 (C=O). ESI-MS [M+H] 447.58. Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ найдено 477.34, $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_5$, вычислено 477.60.

3-(3,4-Диметоксифенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (28). Порошок оранжевого цвета, т.пл. 111–113 °С. Выход 0.108 г (75%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:этилацетат, 15:1), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат, 10:1; $R_f = 0.34$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3408 (ОН), 2960, 2939, 2871, 1528, 1394 (CH₃, CH₂), 1648 (C=O), 1609 (C=C), 1251 (=C–O), 829 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.77 (с, 3 H, C(10) H₃) 0.89 (с, 3 H, C(8) H₃); 0.99 (с, 3 H, C(9) H₃); 1.35–1.51 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.57–1.69 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.82–1.99 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.27–2.35 (м, 1 H, H(3)); 3.3 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.97 (с, 6 H, C(19,20)-OCH₃); 4.61 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.2$); 5.38 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.6$); 5.55 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 16.8$); 6.11–6.19 (м, 1 H, C(2')H); 6.45 (с, 1 H, H(13)); 6.96 (д, 1 H, H(21), $J = 8.1$); 7.17 (с, 1 H, H(18)); 7.27 (д, 1 H, H(22), $J = 8.2$); 7.44 (д, 1 H, H(β), $J = 15.7$); 7.81 (с, 1 H, H(16)); 7.85 (д, 1 H, H(α), $J = 15.9$); 13.34 (с, 1 H, C(14)-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.5 (10); 20.3 (8); 21.6 (9); 27.4 (5); 34.5 (3); 39.6 (6); 44.2 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 56 (C(19,20)-OCH₃); 69 (1'); 100 (13); 111.04 (18); 111.30 (21); 113.1 (11); 117.8 (3'); 118.6 (β); 122.8 (22); 123.9 (15); 128.8 (16); 129.1 (17); 132.4 (2'); 144.1 (α); 149.3 (19); 151.5 (20); 164.1 (12); 164.4 (14); 192.1 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ найдено 477.34, $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_5$, вычислено 477.60.

3-(3-Нитрофенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (29). Порошок светло-желтого цвета, т.пл. 160–161 °С. Выход 0.039 г. (28%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:ацетон, 50:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 10:1; $R_f = 0.29$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3405 (ОН), 3080, 1489, 1360 (CH₃, CH₂), 1634 (C=O), 1571 (C=C), 1223 (=C–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76, 0.89, 0.98 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.35–1.52 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.60–1.72 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.87–1.94 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.17–2.24 (м, 1 H, H(3)); 3.30 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 4.57–4.63 (м, 2 H, C(1')H₂); 5.39 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.5$); 5.55 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 17.4$); 6.06–6.17 (м, 1 H, C(2')H); 6.41 (с, 1 H, H(13)); 7.64 (д, 1 H, H(β), $J = 15.8$); 7.67–7.72 (м, 1 H, H(21)); 7.80 (с, 1 H, H(16)); 7.87–8.05 (м, 2 H, H(α), H(22)); 8.31 (д, 1 H, H(20), $J = 8.1$); 8.50 (с, 1 H, H(18)); 13.13 (с, 1 H, C(14)-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.5 (9); 27.4 (5); 34.3 (3); 39.5 (6); 44.2 (2); 45.5 (4); 48.2 (7); 49.6 (1); 69.1 (1'); 100.1 (13); 112.9 (11); 118.1 (3'); 122.6 (18); 123.6 (β); 124.4 (15); 124.6 (20); 124.8 (17); 128.9 (16); 130.1 (21); 132.1 (2'); 133.9 (22); 136.7 (19); 140.9

(α); 163.9 (12); 164.8 (14); 191.2 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[M+H]^+$ $C_{28}H_{32}NO_5$, найдено 462.52, вычислено 462.56.

3-(4-Хлорфенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (32). Порошок светло-жёлтого цвета, т.пл. 144–145 °С. Выход 0.056 г. (38%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент бензол:уксусная кислота, 10:0,01), ТСХ (бензол:этилацетат:уксусная кислота, 20:1:0.1; $R_f = 0.68$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 2949, 2875, 1492, 1323 (CH₃, CH₂), 1651, 1418 (RCH=CH₂), 1609 (C=O), 1587 (C=C), 1250 (=C–O), 1094 (Ar–Cl), 821 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., $J/Гц$): 0.74, 0.85, 0.91 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.56–1.65 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.80–1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.27–2.34 (м, 1 H, H(3)); 3.27 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 4.62 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 5.0$); 4.66 (д, 2H, C(1'')H₂, $J = 5.0$); 5.33 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.8$); 5.38 (д, 1 H, C(3'')H_{цис}, $J = 11.7$); 5.48 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 17.4$); 5.54 (д, 1 H, C(3'')H_{транс}, $J = 17.7$); 6.06–6.14. (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.46 (с, 1 H, H(13)); 7.38 (д, 2 H, H(18), H(22), $J = 8.7$); 7.54 (д, 2 H, H(19), H(21), $J = 8.4$); 7.66 (с, 2 H, H(α), H(β)); 7.87 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.4 (9); 27.5 (5); 33.8 (3); 39.5 (6); 44.4 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 68.9 и 69.9 ((1'), (1'')); 96.9 (13); 117.1 и 118.1 ((3') и (3'')); 120.6 (11); 125.5 (15); 128.2 (β); 129.03 (18, 22); 129.3 (19, 21); 131.1 (16); 132.7 ((2') и (2'')); 135.5 (17); 139.6 (α); 157.7 (20); 160.8 и 162.1 ((12) и (14)); 190.2 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[M]^+$ $C_{31}H_{35}O_3Cl$, найдено 491.50, вычислено 491.06.

3-(4-Бромфенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (33). Порошок светло-жёлтого цвета, т.пл. 138–139 °С. Выход 0.068 г. (42%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент бензол:уксусная кислота, 10:0,01), ТСХ (бензол: этилацетат: уксусная кислота, 20:1:0,1; $R_f = 0.8$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 2949, 1409, 1418, 1323 (CH₃, CH₂), 1651, 1418 (RCH=CH₂), 1609 (C=O), 1586 (C=C), 1249 (=C–O), 819 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., $J/Гц$): 0.74, 0.86, 0.93 (три с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.45 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.57–1.64 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.81–1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.26–2.33 (м, 1 H, H(3)); 3.27 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 4.62 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 5.1$); 4.66 (д, 2 H, C(1'')H₂, $J = 5.1$); 5.33 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.5$); 5.38 (д, 1 H, C(3'')H_{цис}, $J = 10.5$); 5.48 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 17.4$); 5.54 (д, 1 H, C(3'')H_{транс}, $J = 17.7$); 6.06–6.14. (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.47 (с, 1 H, H(13)); 7.47 (д, 2 H, H(18), H(22), $J = 8.4$); 7.54 (д, 2 H, H(19), H(21), $J = 8.4$); 7.65 (с, 1 H, H(β)); 7.67 (с, 1 H, H(α)); 7.88 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.4 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.5 (6); 44.4 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 68.9 (1'); 69.9 (1''); 96.9 (13); 117.4 и 117.6 ((3') и (3'')); 123.6 (11); 125.6 (15); 128.5 (β); 129.6 (18, 22); 131.1 (16); 132.1 (19, 21); 132.7 ((2') и (2'')); 134.6 (17); 139.7 (α); 157.7 (20); 162.1 и 166.6 ((12) и (14)); 189.9 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[M+H]^+$ $C_{31}H_{36}O_3Br$, найдено 536.10, вычислено 536.52.

3-(4-Фторфенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (34). Порошок светло-жёлтого цвета, т.пл. 124–125 °С. Выход 0.023 г. (16%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 15:1:0.01), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 7.5:1:0.1; $R_f = 0.56$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2950, 2875, 1490, 1323 (CH_3 , CH_2), 1651, 1418 ($\text{RCH}=\text{CH}_2$), 1611 ($\text{C}=\text{O}$), 1587 ($\text{C}=\text{C}$), 1495 (CH_3 , CH_2), 1256 ($=\text{C}-\text{O}$), 1226 ($=\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.74, 0.85, 0.92 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.56–1.63 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.27–2.34 (м, 1 H, H(3)); 3.27 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 4.62 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 5.1$); 4.67 (д, 2 H, C(1'')H₂, $J = 5.1$); 5.32 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.8$); 5.38 (д, 1 H, C(3'')H_{цис}, $J = 10.8$); 5.48 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 17.1$); 5.54 (д, 1 H, C(3'')H_{транс}, $J = 17.4$); 6.04–6.17. (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.47 (с, 1 H, H(13)); 7.10 (д, 2 H, H(18), H(22), $J = 8.5$); 7.57–7.66 (м, 4 H, H(β), H(19), H(21), H(α)); 7.88 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.3 (8); 21.5 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.6 (6); 44.4 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.7 (1); 68.9 (1'); 69.9 (1''); 97.1 (13); 115.7 и 116.0 (18, 22); 117.6 и 118.0 ((3') и (3'')); 120.7 (11); 125.4 (15); 127.4 (β); 129.9 (19, 21); 131.1 (16); 131.9 (17); 132.8 ((2') и (2'')); 139.9 (α); 157.6 (20); 162.1 (12); 165.3 (14); 190.1 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₃₁H₃₆FO₃, найдено 475.44, вычислено 475.62.

3-(4-Метоксифенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (35). Порошок светло-жёлтого цвета, т.пл. 105–107 °С. Выход 0.099 г. (68%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 15:1:0.01), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 7.5:1:0.1; $R_f = 0.27$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1639 ($\text{C}=\text{O}$), 1606 ($\text{C}=\text{C}$), 1261 ($=\text{C}-\text{O}$), 1142 ($\text{O}-\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.74, 0.85, 0.92 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.56–1.66 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.26–2.33 (м, 1 H, H(3)); 3.28 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 3.87 (с, 3 H, C(20)-OCH₃); 4.61 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.2$); 4.66 (д, 2 H, C(1'')H₂, $J = 5.4$); 5.31 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.5$); 5.37 (д, 1 H, C(3'')H_{цис}, $J = 10.5$); 5.49 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 16.8$); 5.54 (д, 1 H, C(3'')H_{транс}, $J = 15.3$); 6.05–6.17. (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.47 (с, 1 H, H(13)); 6.93 (д, 2 H, H(18), H(22), $J = 8.4$); 7.50–7.59 (м, 3 H, H(β), H(19), H(21)); 7.70 (д, 1 H, H(α), $J = 15.6$); 7.85 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.1 (10); 20.2 (8); 21.4 (9); 27.5 (5); 33.8 (3); 39.5 (6); 44.4 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 55.4 (C(20)-OCH₃); 68.9 (1'); 69.9 (1''); 97.2 (13); 114.3 (18, 22); 117.0 (11); 117.5 и 117.8 ((3') и (3'')); 125.3 (15); 125.5 (β); 128.3 (17); 129.9 (19, 21); 130.9 (16); 132.8 ((2') и (2'')); 141.4 (α); 157.4 (20); 161.1 (12); 161.7 (14); 190.5 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₃₂H₃₉O₄, найдено 487.44, вычислено 487.65.

3-(3-Нитрофенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (37). Порошок жёлтого цвета, т.пл. 126–127 °С. Выход 0.048 г. (33%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент циклогексан:ацетон:уксусная кислота, 30:1:0.01), ТСХ (циклогексан:ацетон:уксусная кислота, 10:1:0.1; $R_f = 0.29$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2953, 1499, 1327 (CH_3 , CH_2), 1649, 1416 ($\text{RCH}=\text{CH}_2$), 1611 ($\text{C}=\text{O}$), 1577 ($\text{C}=\text{C}$), 1527, 1352 ($\text{N}-\text{O}$), 1257 ($=\text{C}-\text{O}$), 812 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.73, 0.85, 0.92 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.28–1.51 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.59–1.66 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.26–2.33 (м, 1 H, H(3)); 3.27 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 4.64 (д, 2 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $J = 4.3$); 4.69 (д, 2 H, $\text{C}(1'')\text{H}_2$, $J = 5.1$); 5.38 (д, 2 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.5$); 5.52 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 17.4$); 5.55 (д, 1 H, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 17.4$); 6.09–6.20 (м, 2 H, $\text{C}(2')\text{H}$, $\text{C}(2'')\text{H}$); 6.48 (с, 1 H, H(13)); 7.58 (дд, 1 H, H(21), $J = 8.0$); 7.70 (д, 1 H, H(β), $J = 15.8$); 7.85 (с, 1 H, H(16)); 7.86 (д, 1 H, H(α), $J = 13.5$); 7.92 (д, 1 H, H(22), $J = 8.1$); 8.22 (д, 1 H, H(20), $J = 8.1$); 8.48 (с, 1 H, H(18)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.5 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.6 (6); 44.4 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.7 (1); 68.9 (1'); 69.9 (1''); 96.7 (13); 117.1 (11); 117.7 и 118.7 ((3') и (3'')); 121.9 (18); 123.8 (20); 125.6 (15); 129.8 (β); 130.5 (21); 131.2 (α); 132.5 и 132.7 ($\text{C}(2')$ и $\text{C}(2'')$); 134.3 (22); 137.6 (19); 137.8 (16); 148.7 (17); 158.1 (12); 162.6 (14); 189.1 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{NO}_5$, найдено 502.34, вычислено 502.62.

3-(4-Диметиламинофенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (36). Порошок жёлтого цвета, т.пл. 135–136 °С. Выход 0.054 г. (37%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 10:1:0.01), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 10:1:0.1; $R_f = 0.2$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2951, 2875, 1440, 1368 (CH_2 , CH_3), 1629, 1383 ($\text{RCH}=\text{CH}_2$), 1605 ($\text{C}=\text{O}$), 1543 ($\text{C}=\text{C}$), 1234 ($=\text{C}-\text{O}$), 816 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.75, 0.85, 0.92 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.36–1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.56–1.70 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.90 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.26–2.34 (м, 1 H, H(3)); 3.01 (с, 6 H, $\text{C}(20)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.28 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 4.60 (д, 2 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $J = 5.5$); 4.65 (д, 2 H, $\text{C}(1'')\text{H}_2$, $J = 5.5$); 5.31 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.3$); 5.36 (д, 1 H, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.4$); 5.49 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 17.2$); 5.54 (д, 1 H, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 17.3$); 6.05–6.17 (м, 2 H, $\text{C}(2')\text{H}$, $\text{C}(2'')\text{H}$); 6.47 (с, 1 H, H(13)); 6.71 (д, 2 H, H(18), H(22), $J = 8.0$); 7.46 (д, 1 H, H(β), $J = 16.0$); 7.52 (д, 2 H, H(19), H(21), $J = 8.0$); 7.69 (д, 1 H, H(α), $J = 16.0$); 7.82 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.4 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.5 (6); 40.1 ($\text{C}(20)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 44.4 (2); 45.6 (4); 48.9 (7); 49.6 (1); 68.8 (1'); 70.1 (1''); 97.4 (13); 111.8 (18, 22); 116.9 (11); 117.4 (3'); 117.6 (3''); 122.8 (β); 123.4 (15); 125.1 (17); 130.1 (19, 21); 130.8 (16); 132.9 (2', 2''); 142.8 (α); 151.6 (4); 157.1 (20); 161.2 (12); 163.2 (14); 190.8 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{NO}_3$, найдено 500.52, вычислено 500.70.

3-(2,4,6-триметоксифенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-

изоборнилфенил)пропенон (42). Порошок оранжевого цвета, т.пл.184–187 °С. Выход 0.118 г (78%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:этилацетат, 15:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 5:1; $R_f = 0.31$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3401(OH), 2953, 2936, 2865, 1523, 1398 (CH_3 , CH_2), 1641 ($\text{C}=\text{O}$), 1601 ($\text{C}=\text{C}$), 1256 ($=\text{C}-\text{O}$), 827 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.77 (с, 3 H, C(10) H_3); 0.89 (с, 3 H, C(8) H_3); 0.99 (с, 3 H, C(9) H_3); 1.26–1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.57–1.68 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.88–1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.18–2.27 (м, 1 H, H(3)); 3.28 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.93 (с, 3 H, C(20)- OCH_3); 4.02 (с, 6 H, C(18, 22)- OCH_3); 4.61 (д, 2 H, C(2') H_2 , $J = 4.1$); 5.35 (д, 1 H, C(3') $\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.6$); 5.52 (д, 1 H, C(3') $\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 16.8$); 6.05–6.14 (м, 1 H, C(2')H); 6.15 (с, 2 H, H(19), H(21)); 6.47 (с, 1 H, H(13)); 7.88 (с, 1 H, H(16)); 8.06 (д, 1 H, H(β), $J = 15.8$); 8.39 (д, 1 H, H(α), $J = 15.9$); 13.41 (с, 1 H, C(14)-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.5 (10); 20.4 (8); 21.6 (9); 27.6 (5); 33.4 (3); 39.6 (6); 44.3 (2); 45.8 (4); 48.1 (7); 49.4 (1); 55.4 (C(20)- OCH_3); 55.8 (C(18, 22)- OCH_3); 68.8 (1'); 90.6 (19, 21); 100.1 (13); 106.6 (11); 113.6 (15); 117.6 (3'); 120.1 (β); 123.3 (17); 129.1 (16); 132.6 (2'); 135.3 (α); 161.8 (20); 163.3 (18, 22); 163.6 (12); 164.4 (14); 193.7 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 507.49, $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_6$, вычислено 507.63.

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-

изоборнилфенил)пропенон (43). Порошок желтого цвета, т.пл.146–148 °С. Выход 0.074 г (49%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир: этилацетат, 20:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 5:1; $R_f = 0.38$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3400 (OH), 2952, 2935, 2865, 1523, 1397 (CH_3 , CH_2), 1640 ($\text{C}=\text{O}$), 1601 ($\text{C}=\text{C}$), 1257 ($=\text{C}-\text{O}$), 823 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.78 (с, 3 H, C(10) H_3); 0.89 (с, 3 H, C(8) H_3); 1.10 (с, 3 H, C(9) H_3); 1.29–1.47 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.59–1.65 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.85–1.92 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.14–2.22 (м, 1 H, H(3)); 3.31 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.96 (с, 9 H, C(19, 20, 21)- OCH_3); 4.61 (д, 2 H, C(1') H_2 , $J = 4.3$); 5.36 (д, 1 H, C(3') $\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.6$); 5.53 (д, 1 H, C(3') $\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 16.8$); 6.07–6.15 (м, 1 H, C(2')H); 6.46 (с, 1 H, H(13)); 6.89 (с, 2 H, H(18), H(22)); 7.45 (д, 1 H, H(β), $J = 15.9$); 7.76 (д, 1 H, H(α), $J = 15.7$); 7.82 (с, 1 H, H(16)); 13.34 (с, 1 H, C(14)-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.5 (10); 20.4 (8); 21.5 (9); 27.4 (5); 34.6 (3); 39.7 (6); 44.2 (2); 45.7 (4); 48.1 (7); 49.4 (1); 56.2 (C(20)- OCH_3); 61.1 (C(19, 21)- OCH_3); 68.9 (1'); 100.1 (13); 105.7 (18, 22); 112.4 (11); 117.8 (3'); 120.2 (β); 124.1 (15); 128.9 (16); 130.4 (17); 132.3 (2'); 143.9 (α); 153.5 (20); 156.1 (19, 21); 164.2 (12); 164.4 (14); 192 ($\text{C}=\text{O}$). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.58. Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 507.52, $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_6$, вычислено 507.63.

3-(2-метоксифенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (44). Масло светло-жёлтого цвета. Выход 0.083 г (57%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир: ацетон, 15:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 7:1; $R_f = 0.25$). ИК-спектр

(KBr), ν/cm^{-1} : 1637 (C=O), 1605 (C=C), 1262 (=C–O), 1141 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.76 (с, 3 H, C(10)H₃); 0.86 (с, 3 H, C(8)H₃); 0.93 (с, 3 H, C(9)H₃); 1.26–1.49 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.57–1.64 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.80–1.97 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.27–2.34 (м, 1 H, H(3)); 3.29 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.90 (с, 3 H, C(18)-OCH₃); 4.61 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.2$); 4.67 (д, 2 H, C(1'')H₂, $J = 5.3$); 5.30 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.5$); 5.37 (д, 1 H, C(3'')H_{цис}, $J = 10.6$); 5.48 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 16.9$); 5.54 (д, 1 H, C(3'')H_{транс}, $J = 15.5$); 6.02–6.19 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.48 (с, 1 H, H(13)); 6.94 (д, 1 H, H(19), $J = 8.4$); 6.98 (т, 1 H, H(20), $J = 8.4$); 7.36 (т, 1 H, H(21), $J = 8.3$); 7.63 (д, 1 H, H(22), $J = 8.3$); 7.73 (д, 1 H, H(β), $J = 15.9$); 7.86 (с, 1 H, H(16)); 8.09 (д, 1 H, H(α), $J = 15.7$). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 12.4 (10); 20.3 (8); 21.4 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.6 (6); 44.4 (2); 45.7 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 55.4 (C(18)-OCH₃); 68.7 (2'); 69.9 (2''); 97.2 (13); 111.2 (19); 117.5 (3'); 117.7 (3''); 120.6 (20); 121.3 (11); 124.6 (15); 125.3 (17); 128.1 (β); 128.4 (16); 128.6 (21); 131.1 (22); 132.8 (2', 2''); 136.9 (α); 157.4 (18); 158.6 (12); 161.7 (14); 190.9 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ найдено 487.44, C₃₂H₃₉O₄, вычислено 487.65.

3-(3-Метоксифенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (45). Масло светло-желтого цвета. Выход 0.039 г (27%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир: ацетон, 20:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 5:1; R_f = 0.39). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1637 (C=O), 1608 (C=C), 1260 (=C–O), 1143 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.74 (с, 3 H, C(10)H₃); 0.85 (с, 3 H, C(8)H₃); 0.92 (с, 3 H, C(9)H₃); 1.29–1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.58–1.63 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.26–2.34 (м, 1 H, H(3)); 3.27 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.86 (с, 3 H, C(19)-OCH₃); 4.62 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.3$); 4.66 (д, 2 H, C(1'')H₂, $J = 5.5$); 5.31 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.6$); 5.37 (д, 1 H, C(3'')H_{цис}, $J = 10.5$); 5.48 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 16.7$); 5.54 (д, 1 H, C(3'')H_{транс}, $J = 15.5$); 6.05–6.19 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.47 (с, 1 H, H(13)); 6.95 (д, 1 H, H(20), $J = 8.2$); 7.14 (с, 1 H, H(18)); 7.21 (д, 1 H, H(22), $J = 8.3$); 7.32 (т, 1 H, H(21), $J = 8.2$); 7.66–7.70 (м, 2 H, H(α , β)); 7.87 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.5 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.6 (6); 44.4 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.7 (1); 55.3 (C(19)-OCH₃); 68.9 (1'); 69.9 (1''); 97.1 (13); 108.4 (11); 112.9 (18); 115.8 (20); 117.5 (3'); 117.9 (3''); 120.8 (15); 121.1 (22); 125.4 (17); 127.9 (β); 128.5 (21); 129.7 (16); 132.8 (2', 2''); 137.1 (19); 141.3 (α); 157.6 (12); 159.8 (14); 191.6 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ найдено 487.42, C₃₂H₃₉O₄, вычислено 487.65.

3-(2,3-Диметоксифенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (46). Масло светло-жёлтого цвета. Выход 0.094 г (61%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир: ацетон, 15:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 5:1; R_f = 0.36). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1640 (C=O), 1610 (C=C), 1258 (=C–O), 1150 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.74 (с, 3 H, C(10)H₃); 0.85 (с, 3 H, C(8)H₃); 0.92 (с, 3 H, C(9)H₃); 1.29–1.51 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.56–1.63 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.84–1.90 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.26–2.33 (м, 1

H, H(3)); 3.27 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.89 (с, 3 H, C(19)–OCH₃); 3.91 (с, 3 H, C(18)–OCH₃); 4.61 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.4$); 4.67 (д, 2 H, C(1'')H₂, $J = 5.6$); 5.29 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.3$); 5.38 (д, 1 H, C(3'')H_{цис}, $J = 10.4$); 5.46 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 17.1$); 5.53 (д, 1 H, C(3'')H_{транс}, $J = 15.4$); 6.03–6.18 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.46 (с, 1 H, H(13)); 6.95 (д, 1 H, H(20), $J = 8.3$); 7.08 (т, 1 H, H(21), $J = 8.3$); 7.27 (д, 1 H, H(22), $J = 8.3$); 7.72 (д, 1 H, H(β), $J = 15.7$); 7.88 (с, 1 H, H(16)); 8.05 (д, 1 H, H(α), $J = 15.9$). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.3 (8); 20.5 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.6 (6); 44.4 (2); 45.6 (4); 48 (7); 49.6 (1); 55.9 (C(19)–OCH₃); 61.4 (C(18)–OCH₃); 68.9 (1'); 69.9 (1''); 97.1 (13); 113.5 (20); 117.5 (3'); 117.9 (3''); 119.3 (22); 121 (11); 123.9 (21); 125.4 (15); 128.8 (β); 129.9 (17); 131.1 (16); 132.8 (2', 2''); 136 (α); 148.9 (19); 153.2 (18); 157.6 (12); 161.9 (14); 190.5 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ найдено 517.36, C₃₃H₄₁O₅, вычислено 517.67.

3-(3,4-Диметоксифенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (47).

Кристаллы светло-жёлтого цвета, т.пл. 120–122 °С. Выход 0.127 г (82%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:ацетон, 15:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 5:1; R_f = 0.19). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1645 (C=O), 1610 (C=C), 1257 (=C–O), 1150 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.70 (с, 3 H, C(10)H₃); 0.81 (с, 3 H, C(8)H₃); 0.88 (с, 3 H, C(9)H₃); 1.25–1.47 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.55–1.62 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.81–1.95 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.26–2.32 (м, 1 H, H(3)); 3.24 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.90 (с, 3 H, C(20)–OCH₃); 3.91 (с, 3 H, C(19)–OCH₃); 4.57 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.1$); 4.62 (д, 2 H, C(1'')H₂, $J = 5.3$); 5.26 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.5$); 5.33 (д, 1 H, C(3'')H_{цис}, $J = 10.6$); 5.45 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 16.9$); 5.51 (д, 1 H, C(3'')H_{транс}, $J = 15.5$); 6.01–6.15 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.43 (с, 1 H, H(13)); 6.86 (д, 1 H, H(21), $J = 8.2$); 7.12 (с, 1 H, H(18)); 7.15 (д, 1 H, H(22), $J = 8.3$); 7.53 (д, 1 H, H(β), $J = 15.7$); 7.64 (д, 1 H, H(α), $J = 15.9$); 7.82 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 18.2 (8); 20.3 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.6 (6); 44.4 (2); 45.6 (4); 48 (7); 49.6 (1); 55.9 (C(19, 20)–OCH₃); 68.9 (1'); 69.9 (1''); 97.1 (13); 109.8 (18); 111.1 (21); 117.5 (3'); 117.7 (3''); 121.1 (11); 122.9 (22); 125.4 (15); 125.6 (β); 128.6 (17); 131.1 (16); 132.8 (2', 2''); 141.6 (α); 149.2 (20); 150.8 (19); 157.4 (12); 161.7 (14); 190.3 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ найдено 517.33, C₃₃H₄₁O₅, вычислено 517.67.

3-(2,4,6-Триметоксифенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (48).

Масло светло-жёлтого цвета. Выход 0.128 г (78%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир: ацетон, 20:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 5:1; R_f = 0.23). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1652 (C=O), 1613 (C=C), 1251 (=C–O), 1158 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.74 (с, 3 H, C(10)H₃); 0.84 (с, 3 H, C(8)H₃); 0.91 (с, 3 H, C(9)H₃); 1.29–1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.55–1.62 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.78–1.89 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.24–2.31 (м, 1 H, H(3)); 3.28 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.87 (с, 9 H, C(18, 20, 22)–OCH₃); 4.58 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.3$);

4.65 (д, 2 H, C(1'')H₂, $J = 5.5$); 5.26 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.5$); 5.35 (д, 1 H, C(3'')H_{цис}, $J = 10.6$); 5.47 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 16.9$); 5.53 (д, 1 H, C(3'')H_{транс}, $J = 15.2$); 6.01–6.11 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.14 (с, 2 H, H(19), H(21)); 6.46 (с, 1H, H(13)); 7.78 (с, 1 H, H(16)); 7.91 (д, 1 H, H(β), $J = 15.6$); 8.18 (д, 1 H, H(α), $J = 15.9$). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.3 (8); 20.5 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.6 (6); 44.4 (2); 45.7 (4); 48 (7); 49.6 (1); 55.3 (C(20)–OCH₃); 55.6 (C(18, 22)–OCH₃); 68.8 (1'); 70.1 (1''); 90.5 (19, 21); 97.6 (13); 106.9 (11); 117.1 (3'); 117.3 (3''); 122.3 (15); 124.9 (17); 127.4 (β); 130.8 (16); 133.1 (2', 2''); 133.5 (α); 157 (20); 160.9 (18, 22); 161.5 (12); 162.6 (14); 192.7 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ найдено 547.27, C₃₄H₄₃O₆, вычислено 547.69.

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (49).

Масло светло-жёлтого цвета. Выход 0.077 г (47%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир: ацетон, 15:1), (ТСХ: петролейный эфир: ацетон, 5: 1; R_f = 0.28). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1652 (C=O), 1613 (C=C), 1251 (=C–O), 1155 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): терпен: 0.71 (с, 3 H, C(10)H₃); 0.88 (с, 3 H, C(8)H₃); 0.92 (с, 3 H, C(9)H₃); 1.28–1.45 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.59–1.63 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.77–1.88 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.23–2.32 (м, 1 H, H(3)); 3.28 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.91 (с, 9 H, C(19, 20, 21)–OCH₃); 4.62 (д, 2 H, C(1'')H₂, $J = 4.2$); 4.66 (д, 2 H, C(1'')H₂, $J = 5.4$); 5.35 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.5$); 5.39 (д, 1 H, C(3'')H_{цис}, $J = 10.6$); 5.51 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 16.8$); 5.54 (д, 1 H, C(3'')H_{транс}, $J = 15.2$); 6.07–6.13 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.47 (с, 1 H, H(13)); 6.85 (с, 2 H, H(18), H(22)); 7.59 (д, 1 H, H(β), $J = 16$); 7.68 (д, 1 H, H(α), $J = 15.7$); 7.87 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 20.3 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.5 (6); 44.4 (2); 45.5 (4); 48 (7); 49.7 (1); 56.1 (C(20)–OCH₃); 60.9 (C(19, 21)–OCH₃); 68.9 (1'); 69.8 (1''); 96.6 (13); 105.5 (18, 22); 117.6 (3'); 117.9 (3''); 120.3 (11); 125.4 (15); 126.9 (β); 131.1 (17); 131.2 (16); 133.1 (2', 2''); 138.2 (20); 141.4 (α); 153.4 (19, 21); 157.5 (12); 161.9 (14); 190 (C=O). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ найдено 547.29, C₃₄H₄₃O₆, вычислено 547.69.

3-(4-Метоксифенил)-1'-(2'-гидрокси-5'-изоборнил-4'-метоксифенил)пропенон (50).

Масло оранжевого цвета. Выход 0.026 г (21%). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3456 (OH), 2947, 2874, 1446, 1358, 1333 (CH₃, CH₂), 1604 (C=O), 1577 (C=C), 1256 (=C–O), 1185 (O–CH₃), 830 (=C–H). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир: ацетон, 40:1), ТСХ (петролейный эфир: ацетон, 5: 1; R_f = 0.37). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.74, 0.89, 0.98 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.63–1.70 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.89–1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.17–2.22 (м, 1 H, H(3)); 3.24 (т, 1 H, H(2), $J = 9$). 3.91 (с, 6 H, C(20)–OCH₃, C(12)–OCH₃); 6.47 (с, 1 H, H(13)); 6.99 (д, 2 H, H(18), H(22), $J = 8.6$); 7.44 (д, 1 H, H(β), $J = 15.3$); 7.62 (д, 2 H, H(19), H(21), $J = 8.7$); 7.80 (с, 1 H, H(16)); 7.86 (д, 1 H, H(α), $J = 15.4$); 13.46 (с, 1 H, C(14)–OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.1 (8); 21.6 (9); 27.5

(5); 34.2 (3); 39.6 (6); 44.2 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 55.4 (C(20)-OCH₃, C(12)-OCH₃); 99.1 (13); 113.1 (11); 114.2 (18, 22); 118.2 (β); 123.7 (15); 127.7 (17); 129.6 (16); 131.9 (19, 21); 143.9 (α); 161.7 (20); 164.7 (12); 165.2 (14); 192.2 (C=O). Масс-спектр (ESI): найдено m/z 421.72 [M+H]⁺, вычислено для C₂₇H₃₃O₄ 421.54.

3-(4-Метоксифенил)-1'-(2',4'-диметокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (51). Масло желтого цвета. Выход 0.088 г (68%). Колоночная хроматография на силикагеле, (элюент петролейный эфир: ацетон, 40:1), ТСХ (петролейный эфир: ацетон, 3: 1; $R_f = 0.29$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2949, 2877, 1460, 1325 (CH₃, CH₂), 1685 (C=O), 1604 (C=C), 1259 (=C-O), 1172 (O-CH₃), 827 (=C-H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.72, 0.85, 0.92 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.26–1.47 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.58–1.67 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.84–1.92 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.23–2.28 (м, 1 H, H(3)); 3.22 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.87 (с, 3 H, C(20)-OCH₃); 3.92 (с, 3 H C(12)-OCH₃); 3.97 (с, 3 H C(14)-OCH₃); 6.48 (с, 1 H, H(13)); 6.95 (д, 2 H, H(18), H(22), $J = 8.4$); 7.47 (д, 1 H, H(β), $J = 15.9$); 7.59 (д, 1 H, H(21), $J = 8.7$); 7.67 (д, 1 H, H(α), $J = 15.9$); 7.81 (с, 1 H, H(16)); 8.01 (д, 1 H, H(19), $J = 8.6$). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 12.3 (10); 20.3 (8); 21.5 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.6 (6); 44.3 (2); 45.6 (4); 47.9 (7); 49.6 (1); 55.3 (C(14)-OCH₃, C(12)-OCH₃); 56.1 (C(20)-OCH₃); 95.1 (13); 113.7 (18); 114.3 (22); 120.5 (11); 124.7 (15); 125.4 (β); 128.4 (17); 129.9 (21); 130.8 (16); 132.3 (19); 141.7 (α); 158.6 (20); 164.1 (12); 171.3 (14); 190.7 (C=O). Масс-спектр (ESI): найдено m/z 435.61 [M+H]⁺, вычислено для C₂₈H₃₅O₄ 435.57.

3-(2,4-Диметоксифенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (57). Масло желтого цвета. Выход 0.08 г (56%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:хлороформ, 3:1), ТСХ (петролейный эфир: хлорформ 1:1; $R_f = 0.29$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3429 (OH), 2945, 2870, 1455, 1380, 1360 (CH₃, CH₂), 1642 (C=O), 1602 (C=C), 1257 (=C-O), 1192 (O-CH₃), 827 (=C-H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 0.78, 0.89, 1.00 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.51 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.58–1.69 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.87–1.91 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.18–2.24 (м, 1 H, H(3)); 3.30 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.90 (с, 3 H, C(20)-OCH₃); 3.96 (с, 3 H, C(18)-OCH₃); 4.60 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.3$); 5.36 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10$); 5.54 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 17$); 6.07–6.13 (м, 1 H, C(2')H); 6.45 (с, 1 H, H(13)); 6.54 (с, 1 H, H(19)); 6.60 (д, 1 H, H(21), $J = 9$); 7.55 (д, 1 H, H(22), $J = 8$); 7.72 (д, 1 H, H(β), $J = 16$); 7.85 (с, 1 H, H(16)); 8.04 (д, 1 H, H(α), $J = 15.9$); 13.57 (с, 1 H, C(14)-OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.5 (10); 20.3 (8); 21.6 (9); 27.5 (5); 34.4 (3); 39.6 (6); 44.3 (2); 45.7 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 55.5 (C(18)-OCH₃, C(20)-OCH₃); 68.9 (1'); 98.65 (19); 99.9 (13); 105.4 (21); 113.3 (11); 117.3 (15); 117.7 (3'); 119.1 (β); 123.6 (17); 128.9 (16); 132.1 (22); 132.5 (2'); 140.3 (α); 160.6 (20); 163.1 (18); 163.8 (12); 164.4 (14); 192.8 (C=O). Масс-спектр (ESI): найдено m/z 477.65 [M+H]⁺, вычислено для C₃₀H₃₇O₅ 477.60.

3-(2,4-Диметоксифенил)-1'-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (58).

Масло желтого цвета. Выход 0.140 г (90%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:ацетон, 20:1), ТСХ (петролейный эфир: ацетон 5:1; $R_f = 0.26$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 2949, 2875, 1460, 1381, 1365 (CH_3 , CH_2), 1647 ($\text{C}=\text{O}$), 1602 ($\text{C}=\text{C}$), 1259 ($=\text{C}-\text{O}$), 1207 ($\text{O}-\text{CH}_3$), 821 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.74, 0.85, 0.92 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.29–1.47 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.59–1.65 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.86–1.89 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.26–2.29 (м, 1 H, H(3)); 3.28 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.88 (с, 3 H, $\text{C}(20)-\text{OCH}_3$); 3.94 (с, 3 H, $\text{C}(18)-\text{OCH}_3$); 4.60 (д, 2 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $J = 4.2$); 4.66 (д, 2 H, $\text{C}(1'')\text{H}_2$, $J = 5.4$); 5.29 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.1$); 5.37 (д, 1 H, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.2$); 5.45 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 16.9$); 5.56 (д, 1 H, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 15.3$); 6.03–6.22 (м, 2 H, $\text{C}(2')\text{H}$, $\text{C}(2'')\text{H}$); 6.47 (с, 1 H, H(13)); 6.48 (с, 1 H, H(19)); 6.53 (д, 1 H, H(21), $J = 8.1$); 7.56 (д, 1 H, H(22), $J = 8.4$); 7.63 (д, 1 H, H(β), $J = 15.9$); 7.82 (с, 1 H, H(16)); 8.02 (д, 1 H, H(α), $J = 16$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.3 (8); 21.5 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.6 (6); 44.4 (2); 45.6 (4); 48 (7); 49.6 (1); 55.4 ($\text{C}(18)-\text{OCH}_3$, $\text{C}(20)-\text{OCH}_3$); 68.9 (1'); 70 (1''); 97.3 (13); 98.4 (19); 105.3 (21); 108.2 (11); 117.4 (3'); 117.8 (3''); 121.5 (15); 125.17(17); 125.8 (22); 130.1 (β); 130.9 (16); 132.9 (2', 2''); 137.3 (α); 155.4 (20); 155.6 (18); 160.1 (12); 162.5 (14); 191.2 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI): найдено m/z 517.59 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{O}_5$ 517.67.

3-(2,4-Диметокси-5-изоборнилфенил)-1'-(4'-аллилокси-2'-гидроксифенил)-пропенон (61). Порошок желтого цвета, т.пл. 88–89 °С. Выход 0.093 г (65%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:ацетон, 15:1), ТСХ (петролейный эфир: ацетон 5:1; $R_f = 0.24$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3442 (ОН), 2949, 2875, 1498, 1460, 1369 (CH_3 , CH_2), 1647 ($\text{C}=\text{O}$), 1600 ($\text{C}=\text{C}$), 1286 ($=\text{C}-\text{O}$), 1182 ($\text{O}-\text{CH}_3$), 825 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.72, 0.88, 0.94 (все с по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.29–1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.58–1.66 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.87–1.89 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.20–2.24 (м, 1 H, H(3)); 3.24 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.92 (с, 3 H, $\text{C}(12)-\text{OCH}_3$); 4.00 (с, 3 H, $\text{C}(14)-\text{OCH}_3$); 4.62 (д, 2 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $J = 4.1$); 5.36 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 11$); 5.46 (д, 1 H, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 17$); 6.04–6.10 (м, 1 H, $\text{C}(2')\text{H}$); 6.47–6.52 (м, 3 H, H(19), H(13), H(21)); 7.55 (с, 1 H, H(16)); 7.59 (д, 1 H, H(β), $J = 16$); 7.83 (д, 1 H, H(22), $J = 8$); 8.15 (д, 1 H, H(α), $J = 16$); 13.76 (с, 1 H, $\text{C}(18)-\text{OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.3 (10); 20.3 (8); 21.5 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.6 (6); 44.2 (2); 45.7 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 55.3 ($\text{C}(12)-\text{OCH}_3$); 55.7 ($\text{C}(14)-\text{OCH}_3$); 68.9 (1'); 94.5 (19); 101.9 (13); 107.7 (21); 114.5 (11); 115.2 (17); 117.9 (β); 118.2 (3'); 124.8 (15); 130.1 (16); 131.1 (22); 132.4 (2'); 141.3 (α); 158.8 (12); 162.1 (14); 164.7 (20); 166.4 (18); 192.7 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 477.57, $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_5$, вычислено 477.60.

3-(2,4-Диметокси-5-изоборнилфенил)-1'-(2',4'-диаллилоксифенил)-пропенон (62).

Масло желтого цвета. Выход 0.101 г (65%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент

петролейный эфир:ацетон, 20:1), ТСХ (петролейный эфир: ацетон 5:1; $R_f = 0.09$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 2951, 2877, 1504, 1460, 1365 (CH_3 , CH_2), 1625 ($\text{C}=\text{O}$), 1562 ($\text{C}=\text{C}$), 1282 ($=\text{C}-\text{O}$), 1130 ($\text{O}-\text{CH}_3$), 839 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.70, 0.85, 0.89 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.29–1.46 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.57–1.62 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.86–1.89 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.20–2.24 (м, 1 H, H(3)); 3.21 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.89 (с, 3 H, $\text{C}(12)-\text{OCH}_3$); 3.91 (с, 3 H, $\text{C}(14)-\text{OMe}$); 4.61 (д, 2 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $J = 4$); 4.64 (д, 2 H, $\text{C}(1'')\text{H}_2$, $J = 4.9$); 5.26 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.1$); 5.35 (д, 1 H, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.1$); 5.46 (д, 2 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{транс}}$, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 15.3$); 6.06–6.10 (м, 2 H, $\text{C}(2')\text{H}$, $\text{C}(2'')\text{H}$); 6.43 (с, 1 H, H(19)); 6.55 (с, 1 H, H(13)); 6.59 (д, 1 H, H(21), $J = 8.3$); 7.52 (д, 1 H, H(β), $J = 15.9$); 7.56 (с, 1 H, H(16)); 7.74 (д, 1 H, H(22), $J = 8.5$); 8.05 (д, 1 H, H(α), $J = 16$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.3 (10); 20.3 (8); 21.5 (9); 27.5 (5); 30.9 (3); 39.6 (6); 44.2 (2); 45.7 (4); 47.9 (7); 49.5 (1); 55.2 ($\text{C}(12)-\text{OCH}_3$); 55.6 ($\text{C}(14)-\text{OCH}_3$); 69 (1'); 69.4 (1''); 94.4 (19); 100.6 (13); 106.2 (21); 115.6 (11); 117.6 (3'); 118.1 (3''); 123.6 (17); 124.4 (15); 124.7 (β); 128.4 (16); 132.6 (2', 2'', 22); 138.4 (α); 158.2 (12); 158.6 (14); 161.4 (20); 162.5 (18); 191.4 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI): найдено m/z 517.63 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{O}_5$ 517.67.

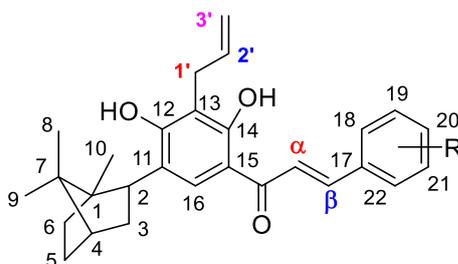
3-(2,4-Диметокси-5-изоборнилфенил)-1'-(4'-метоксифенил)пропенон (65). Порошок желтого цвета, т.пл. 111–112 °С. Выход 0.03 г. (23%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент циклогексан:этилацетат, 15:1), ТСХ (циклогексан:этилацетат 5:1; $R_f = 0.18$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 2949, 2875, 1502, 1460, 1369 (CH_3 , CH_2), 1651 ($\text{C}=\text{O}$), 1602 ($\text{C}=\text{C}$), 1286 ($=\text{C}-\text{O}$), 1170 ($\text{O}-\text{CH}_3$), 827 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.71, 0.87, 0.93 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.26–1.45 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.56–1.64 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.88–1.91 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.21–2.26 (м, 1 H, H(3)); 3.23 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.90 (с, 6 H, $\text{C}(14)-\text{OCH}_3$, $\text{C}(12)-\text{OCH}_3$); 3.96 (с, 3 H, $\text{C}(20)-\text{OCH}_3$); 6.46 (с, 1 H, H(13)); 7.0 (д, 2 H, H(19), H(21), $J = 8.2$); 7.54–7.60 (м, 2 H, H(16), H(β)); 8.04–8.10 (м, 3 H, H(22), H(18), H(α)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.3 (10); 20.3 (8); 21.5 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.6 (6); 44.2 (2); 45.7 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 55.4 ($\text{C}(12)-\text{OCH}_3$, $\text{C}(14)-\text{OCH}_3$); 55.7 ($\text{C}(20)-\text{OCH}_3$); 94.5 (13); 113.7 (19,21); 115.4 (11); 119.9 (β); 124.6 (17); 129.5 (16); 130.6 (22); 131.9 (15); 132.3 (18); 140.7 (α); 158.5 (20); 161.7 (12); 171.1 (14); 189.8 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI): найдено m/z 435.60 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_4$ 435.57.

3-(2,4-Диметокси-5-изоборнилфенил)-1'-(4'-аллилоксифенил)пропенон (66). Масло желтого цвета. Выход 0.076 г (55%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:ацетон, 20:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон 5:1; $R_f = 0.17$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 2949, 2875, 1502, 1460, 1369 (CH_3 , CH_2), 1653 ($\text{C}=\text{O}$), 1598 ($\text{C}=\text{C}$), 1288 ($=\text{C}-\text{O}$), 1170 ($\text{O}-\text{CH}_3$), 833 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.60, 0.84, 0.93 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.29–1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.57–1.65 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.82–1.92 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.19–2.26 (м, 1 H, H(3)); 3.23 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.91 (с, 6 H,

C(14)–OCH₃, C(12)–OCH₃); 4.64 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.1$); 5.36 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10$); 5.47 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 17$); 6.05–6.11 (м, 1 H, C(2')H); 6.46 (с, 1 H, H(13)); 7.01 (д, 2 H, H(19), H(21), $J = 8$); 7.53–7.58 (м, 2 H, H(16), H(β)); 8.02–8.09 (м, 3 H, H(22), H(18), H(α)); Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.3 (10); 20.3 (8); 21.5 (9); 27.5 (5); 33.9 (3); 39.6 (6); 44.2 (2); 45.7 (4); 48.0 (7); 49.5 (1); 55.2 (C(12)–OCH₃, C(14)–OCH₃); 68.8 (1'); 94.5 (13); 114.1 (19,21); 114.4 (11); 118.1 (3'); 119.9 (β); 124.6 (17); 129.5 (16); 130.6 (18, 22); 131.3 (15); 132.7 (2'); 140.7 (α); 158.4 (20); 161.7 (12); 161.9 (14); 189.7 (C=O). Масс-спектр (ESI): найдено m/z 461.67 [M+H]⁺, вычислено для C₃₀H₃₇O₄ 461.6.

Перегруппировка Кляйзена (общая методика).

Халкон (0.3 ммоль) помещают в двугорлую колбу, снабженную термометром и обратным холодильником. Смесь нагревают до 175–185 °С, с контролем протекание реакции каждые 30 мин при помощи ТСХ. После охлаждения реакционной смеси продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле.



3-(4-Диметиламинофенил)-1-(3'-аллил-2',4'-дигидрокси-5'-

изоборнилфенил)пропенон (67). Масло красно-оранжевого цвета. Выход 0.068 г (50%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат, 30:1), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат 3:1; R_f = 0.48). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Γ ц): 0.82, 0.93, 1.01 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.45–1.50 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.67–1.71 (м, 2H, H(3), H(6)); 1.85–1.94 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.21–2.28 (м, 1 H, H(3)); 3.01–3.12 (м, 7 H, N(CH₃)₂ H(2)); 3.60 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.6$); 5.32–5.39 (м, 2 H, C(3')H₂); 5.88 (с, 1 H, C(12)–OH); 6.03–6.06 (м, 1 H, C(2')H); 6.77 (д, 2 H, H(19), H(21), $J = 8.2$); 7.37 (д, 1 H, H(β), $J = 15.1$); 7.57 (д, 2 H, H(18), H(22), $J = 8.3$); 7.81 (с, 1 H, H(16)); 7.86 (д, 1 H, H(α), $J = 15.2$); 13.96 (с, 1 H, C(14)–OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.3 (8); 21.6 (9); 27.2 (1'); 27.5 (5); 34.4 (3); 39.7 (6); 40.3 (N(CH₃)₂); 44.8 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 111 (11); 111.9 (19, 21); 113.5 (13); 115.1 (β); 116.5 (3'); 121.3 (15); 122.7 (17); 127.7 (16); 130.4 (18, 22); 135.9 (2'); 145.1 (α); 152.1 (20); 160.4 (12) 161.4 (14); 192.5 (C=O). ESI-MS, m/z : для [M+H]⁺ C₃₀H₃₈NO₃, найдено 460.69, вычислено 460.63.

3-(2-Метоксифенил)-1-(3'-аллил-2',4'-дигидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (68).

Масло оранжевого цвета. Выход 0.08 г (60%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:ацетон, 15:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон 5:1; $R_f = 0.32$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.79 (с, 3 Н, $\text{C}(10)\text{H}_3$); 0.91 (с, 3 Н, $\text{C}(8)\text{H}_3$); 1.01 (с, 3 Н, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.29–1.46 (м, 2 Н, Н(5), Н(6)); 1.51–1.59 (м, 2 Н, Н(3), Н(6)); 1.82–1.94 (м, 2 Н, Н(5), Н(4)); 2.17–2.26 (м, 1 Н, Н(3)); 3.18 (т, 1 Н, Н(2), $J = 9$); 3.58 (д, 2 Н, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $J = 4.1$) 3.98 (с, 3 Н, $\text{C}(18)\text{-OCH}_3$); 5.22–5.29 (м, 2 Н, $\text{C}(3')\text{H}_2$); 5.88 (с, 1Н, $\text{C}(12)\text{-OH}$); 6–6.05 (м, 1 Н, $\text{C}(2')\text{H}$); 6.94–7.09 (м, 2 Н, Н(19), Н(20)); 7.29 (т, 1 Н, Н(21), $J = 8.1$); 7.59 (д, 1 Н, Н(22), $J = 8.2$); 7.65 (д, 1 Н, Н(β), $J = 15.6$); 7.84 (с, 1 Н, Н(16)); 8.15 (д, 1 Н, Н(α), $J = 15.9$); 13.73 (с, 1 Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.5 (10); 20.4 (8); 21.5 (9); 27.2 (1'); 27.7 (5); 34.5 (3); 39.8 (6); 44.8 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 55.3 ($\text{C}(18)\text{-OCH}_3$); 100.4 (19); 111.2 (11); 113.5 (13); 116.6 (3'); 120.8 (20); 121.6 (15); 121.9 (β); 125.8 (17); 128.1 (16); 130.4 (21); 131.6 (22); 135.8 (2'); 140.1 (α); 159.1 (18); 160.8 (12); 161.5 (14); 193.2 (C=O). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 447.62, $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_4$, вычислено 447.59.

3-(3-Метоксифенил)-1-(3'-аллил-2',4'-дигидрокси -5'-изоборнилфенил)пропенон (69).

Масло оранжевого цвета. Выход 0.08 г (60%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:ацетон, 25:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон 5:1; $R_f = 0.38$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.81 (с, 3 Н, $\text{C}(10)\text{H}_3$); 0.91 (с, 3 Н, $\text{C}(8)\text{H}_3$); 0.99 (с, 3 Н, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.29–1.43 (м, 2 Н, Н(5), Н(6)); 1.56–1.65 (м, 2 Н, Н(3), Н(6)); 1.87–1.93 (м, 2 Н, Н(5), Н(4)); 2.15–2.23 (м, 1 Н, Н(3)); 3.18 (т, 1 Н, Н(2), $J = 9$); 3.59 (д, 2 Н, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $J = 4.0$) 3.88 (с, 3 Н, $\text{C}(19)\text{-OCH}_3$); 5.23–5.29 (м, 2 Н, $\text{C}(3')\text{H}_2$); 5.91 (с, 1 Н, OH); 6.03–6.05 (м, 1 Н, $\text{C}(2')\text{H}$); 7.03 (д, 1 Н, Н(20), $J = 8.1$); 7.17 (с, 1 Н, Н(18)); 7.29 (д, 1 Н, Н(22), $J = 8.1$); 7.39 (т, 1 Н, Н(21), $J = 8.2$); 7.58 (д, 1 Н, Н(β), $J = 16.1$); 7.79 (с, 1 Н, Н(16)); 7.82 (д, 1 Н, Н(α), $J = 15.8$); 13.58 (с, 1 Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.3 (8); 21.5 (9); 27.1 (1'); 27.4 (5); 34.4 (3); 39.8 (6); 44.8 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 55.3 ($\text{C}(19)\text{-OCH}_3$); 111.4 (11); 113.6 (13); 114.4 (18); 115.9 (20); 116.1 (3'); 117.9 (15); 120.9 (β , 22); 121.1 (17); 127.9 (16); 130 (21); 135.5 (2'); 136.3 (19); 144.1 (α); 159.9 (12); 161.6 (14); 192.4 (C=O). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 447.65, $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_4$, вычислено 447.59.

3-(4-Метоксифенил)-1-(3'-аллил-2',4'-дигидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (70).

Масло оранжевого цвета. Выход 0.026 г (20%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат, 15:1), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат 10:1; $R_f = 0.22$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.81 (с, 3 Н, $\text{C}(10)\text{H}_3$); 0.99 (с, 3 Н, $\text{C}(8)\text{H}_3$); 1.10 (с, 3 Н, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.12–1.43 (м, 2 Н, Н(5), Н(6)); 1.59–1.67 (м, 2 Н, Н(3), Н(6)); 1.94–1.96 (м, 2 Н, Н(5), Н(4)); 2.08–2.23 (м, 1 Н, Н(3)); 3.18 (т, 1 Н, Н(2), $J = 9$); 3.60 (д, 2 Н, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $J = 4.1$); 3.90 (с, 3 Н, $\text{C}(20)\text{-OCH}_3$); 5.22–5.29 (м, 2 Н, $\text{C}(3')\text{H}_2$); 5.88 (с, 1 Н, $\text{C}(12)\text{-OH}$); 5.99–6.05 (м, 1 Н,

C(2')H); 6.98 (д, 2 H, H(18), H(22), $J = 8.3$); 7.45 (д, 1 H, H(β), $J = 15.2$); 7.63 (д, 2 H, H(19), H(21), $J = 8.3$); 7.79 (с, 1 H, H(16)); 7.90 (д, 1 H, H(α), $J = 14.3$); 13.43 (с, 1 H, C(14)–OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.3 (8); 21.5 (9); 27.1 (1'); 27.4 (5); 34.4 (3); 39.7 (6); 44.8 (2); 45.6 (4); 48.2 (7); 49.6 (1); 55.4 (C(20)–OCH₃); 111.4 (11); 113.4 (13); 114.5 (18, 22); 116.7 (3'); 118.2 (β); 121.6 (15); 127.7 (17); 127.8 (16); 130.3 (19, 21); 135.6 (2'); 143.9 (α); 160.8 (20); 161.3 (12); 161.50 (14); 192.5 (C=O). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 447.64, $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_4$, вычислено 447.59.

3-(2,3-Диметоксифенил)-1-(3'-аллил-2',4'-дигидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (71). Масло оранжевого цвета. Выход 0.085 г (60%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:ацетон, 20:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон 5:1; $R_f = 0.26$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.81 (с, 3 H, C(10)H₃); 0.89 (с, 3 H, C(8)H₃); 0.98 (с, 3 H, C(9)H₃); 1.26–1.43 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.58–1.65 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.69–1.92 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.20–2.23 (м, 1 H, H(3)); 3.17 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.58 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.1$); 3.94 (с, 6 H, C(18, 19)–OCH₃); 5.24–5.27 (м, 2 H, C(3')H₂); 5.89 (с, 1 H, C(12)–OH); 6.03–6.08 (м, 1 H, C(2')H); 7.02 (д, 1 H, H(20), $J = 8.3$); 7.16–7.31 (м, 2 H, H(21), H(22)); 7.78 (д, 1 H, H(β), $J = 15.5$); 7.85 (с, 1 H, H(16)); 8.11 (д, 1 H, H(α), $J = 15.9$); 13.42 (с, 1 H, C(14)–OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.7 (9); 27.2 (1'); 27.5 (5); 34.3 (3); 39.7 (6); 44.8 (2); 45.6 (4); 48.3 (7); 49.5 (1); 55.9 (C(19)–OCH₃); 61.1 (C(18)–OCH₃); 111.3 (11); 113.9 (13); 114.2 (20); 116.7 (3'); 120.8 (22); 121.9 (15); 122.6 (β); 124.3 (21); 127.9 (16); 129.8 (17); 135.6 (2'); 139.5 (α); 153.6 (19); 158.3 (18); 160.7 (12); 161.6 (14); 193.6 (C=O). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 477.57, $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_5$, вычислено 477.60.

3-(3,4-Диметоксифенил)-1-(3'-аллил-2',4'-дигидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (72). Масло оранжевого цвета. Выход 0.092 г (65%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:ацетон, 15:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон 5:1; $R_f = 0.43$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.82 (с, 3 H, C(10)H₃); 0.89 (с, 3 H, C(8)H₃); 1.1 (с, 3 H, C(9)H₃); 1.23–1.46 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.51–1.63 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.70–1.91 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.17–2.23 (м, 1 H, H(3)); 3.18 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.58 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.1$); 3.97 (с, 6 H, C(19, 20)–OCH₃); 5.20–5.27 (м, 2 H, C(3')H₂); 5.95 (с, 1 H, C(12)–OH); 6.01–6.09 (м, 1 H, C(2')H); 6.95 (д, 1 H, H(21), $J = 8$); 7.16 (с, 1 H, H(18)); 7.25 (д, 1 H, H(22), $J = 8.1$); 7.45 (д, 1 H, H(β), $J = 15.8$); 7.79 (с, 1 H, H(16)); 7.84 (д, 1 H, H(α), $J = 16$); 13.73 (с, 1 H, C(14)–OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.5 (10); 20.4 (8); 21.5 (9); 27.1 (1'); 27.4 (5); 34.6 (3); 39.9 (6); 44.8 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 55.8 (C(19, 20)–OCH₃); 110.4 (18); 111.3 (21); 111.5 (11); 113.4 (13); 116.5 (3'); 118.6 (β); 121.7 (15); 122.8 (22); 127.8 (17); 127.9 (16); 135.6 (2'); 144.1 (α); 149.3

(19); 151.5 (20); 160.8 (12); 161.5 (14); 192.4 (C=O). ESI-MS, m/z : для $[M+H]^+$ найдено 477.63, $C_{30}H_{37}O_5$, вычислено 477.60.

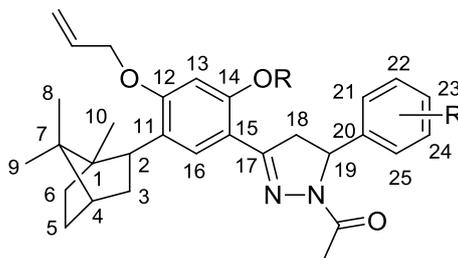
3-(2,4,6-Триметоксифенил)-1-(3'-аллил-2',4'-дигидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (73). Масло оранжевого цвета. Выход 0.106 г (70%). Колоночная хроматография на силикагеле (циклогексан:этилацетат, 10:1), ТСХ (циклогексан:этилацетат 3:1; $R_f = 0.33$). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.84 (с, 3 H, C(10)H₃); 0.91 (с, 3 H, C(8)H₃); 1.03 (с, 3 H, C(9)H₃); 1.29–1.49 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.62–1.71 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.72–1.90 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.16–2.25 (м, 1 H, H(3)); 2.90 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.58 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.3$); 3.90 (с, 3 H, C(20)-OCH₃); 3.95 (с, 6 H, C(18)-OCH₃, C(22)-OCH₃); 5.20–5.29 (м, 2 H, C(3')H₂); 5.82 (с, 1 H, C(12)-OH); 6.03–6.05 (м, 1 H, C(2')H); 6.18 (с, 2 H, H(19), H(22)); 8.01 (с, 1 H, H(16)); 8.10 (д, 1 H, H(β), $J = 15.9$); 8.36 (д, 1 H, H(α), $J = 16$); 14.02 (с, 1 H, C(14)-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 12.5 (10); 20.5 (8); 21.5 (9); 27.2 (1'); 27.5 (5); 33.5 (3); 39.9 (6); 44.4 (2); 44.9 (4); 48.1 (7); 50.0 (1); 55.4 (C(20)-OCH₃); 55.7 (C(18)-OCH₃, C(22)-OCH₃); 90.6 (19, 21); 107.1 (11); 111.2 (13); 113.8 (15); 116.5 (3'); 120.2 (β); 121.2 (17); 127.9 (16); 135.3 (2'); 136.1 (α); 160.2 (20); 161.4 (18, 22); 161.8 (12); 163.3 (14); 194.1 (C=O). ESI-MS, m/z : для $[M+H]^+$ найдено 507.65, $C_{31}H_{39}O_6$, вычислено 507.63.

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-1-(3'-аллил-2',4'-дигидрокси-5'-изоборнилфенил)пропенон (74). Масло оранжевого цвета. Выход 0.095 г (63%). Колоночная хроматография на силикагеле (петролейный эфир:ацетон, 10:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон 3:1; $R_f = 0.30$). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.84 (с, 3 H, C(10)H₃); 0.91 (с, 3 H, C(8)H₃); 1.10 (с, 3 H, C(9)H₃); 1.30–1.49 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.61–1.69 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.75–1.90 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.04–2.21 (м, 1 H, H(3)); 2.90 (т, 1 H, H(2), $J = 9$); 3.58 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.1$); 3.90 (с, 3 H, C(20)-OCH₃); 3.95 (с, 6 H, C(19)-OCH₃, C(21)-OCH₃); 5.21–5.29 (м, 2 H, C(3')H₂); 5.82 (с, 1 H, C(12)-OH); 6.0–6.09 (м, 1 H, C(2')H); 6.18 (с, 2 H, H(18), H(22)); 7.86 (с, 1 H, H(16)); 8.07 (д, 1 H, H(β), $J = 15.7$); 8.35 (д, 1 H, H(α), $J = 15.9$); 14.03 (с, 1 H, C(14)-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 12.5 (10); 20.5 (8); 21.5 (9); 27.2 (1'); 27.5 (5); 34.5 (3); 39.9 (6); 44.9 (2); 45.7 (4); 48.1 (7); 49.4 (1); 55.4 (C(20)-OCH₃); 55.8 (C(19)-OCH₃, C(21)-OCH₃); 90.62 (18,22); 111.2 (11); 113.8 (13); 116.5 (3'); 120.2 (β); 121.1 (15); 127.9 (16); 134.1 (17); 135.2 (2'); 136.1 (α); 160.3 (20); 161.4 (19, 21); 161.8 (12); 163.2 (14); 194 (C=O). ESI-MS $[M+H]^+$ 447.58. ESI-MS, m/z : для $[M+H]^+$ найдено 507.61, $C_{31}H_{39}O_6$, вычислено 507.63.

Синтез диарилпиразолинов (общая методика).

Смесь халкона и гидразин моногидрата (1:5) в уксусной кислоте (2 мл) кипятили в течение 1-2.5 часов (контроль по ТСХ). По окончании реакции смесь выливали в воду со льдом, полученный осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной среды.

Дополнительную очистку продукта реакции при необходимости проводили методом колоночной хроматографии на силикагеле.



1-(5-(2-Метоксифенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (79). Порошок серо-желтого цвета, т.пл. 70–71 °С. Выход 0.107 г (96%). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3427 (ОН), 1668 (C=O), 1625 (C=N), 1259 (=C–O), 1239 (C–N), 1188 (O–CH₃). ТСХ (петролейный эфир:этилацетат, 7:1; $R_f = 0.20$). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.71, 0.86, 0.93 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.21–1.29 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.56–1.65 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.72–1.85 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.05–2.15 (м, 1 H, H(3)); 2.43 (с, 3H, N–COCH₃); 3.05–3.18 (м, 1H, H(18)); 3.27 (т, 1H, H(2), $J = 8.9$); 3.72–3.98 (уш. с, 4H, H(18), C(21)–OCH₃); 4.59 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.8$); 5.35 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 11$); 5.52 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 16.8$); 5.76–5.81 (м, 1H, H(19)); 6.07–6.12 (м, 1 H, C(2')H); 6.54 (с, 1 H, H(13)); 6.93 (д, 2 H, H(22), H(25), $J = 9$); 7.06–7.09 (м, 2H, H(24), H(16)); 7.27–7.29 (м, 1 H, H(23)); 10.44 (с, 1 H, ОН). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.3 (10); 20.3 (8); 21.5 (9); 22.2 (N–COCH₃); 27.4 (5); 34.2 (3); 39.3 (6); 41.7 (18); 44.3 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 54.1 (19); 57.9 (C(21)–OCH₃); 68.8 (1'); 99.8 (13); 107.3 (11); 111.1 (22, 25); 117.5 (3'); 120.8 (24); 122.2 (15); 124.2 (16); 127.5 (20); 127.8 (23); 132.8 (2'); 156.1 (21); 156.3 (17); 156.8 (12); 157.3 (14); 160.6 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ C₃₁H₃₉N₂O₄, найдено 503.71, вычислено 503,64.

1-(5-(3-Метоксифенил)-3-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (80). Порошок серо-желтого цвета, т.пл. 64–65 °С. Выход 0.102 г (91%). ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 5:1; $R_f = 0.39$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3429 (ОН), 1668 (C=O), 1625 (C=N), 1259 (=C–O), 1247 (C–N), 1189 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.71, 0.85, 0.92 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.21–1.38 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.52–1.64 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.73–1.86 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.03–2.12 (м, 1 H, H(3)); 2.40 (с, 3H, N–COCH₃); 3.25–3.31 (м, 2H, H(18), H(2)); 3.72–3.96 (уш. с, 4H, H(18), C(22)–OCH₃); 4.59 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.7$); 5.36 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.9$); 5.50–5.55 (м, 2 H, C(3')H_{транс}, H(19)); 6.06–6.11 (м, 1 H, C(2')H); 6.55 (с, 1 H, H(13)); 6.82–6.86 (м, 3 H, H(23), H(24), H(25)); 7.10 (с, 1H, H(16)); 7.29 (с, 1 H, H(21)); 10.31 (с, 1 H, ОН). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.3 (10); 20.1 (8); 21.4 (9); 22.1 (N–COCH₃); 27.4 (5); 33.9 (3); 39.6 (6); 42.6 (18); 44.2 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.7

(1); 54.2 (C(22)-OCH₃); 58.1 (19); 68.8 (1'); 99.9 (13); 106.8 (11); 111.8 (24); 112.9 (25); 117.7 (3'); 117.9 (23); 119.8 (15); 127.6 (16); 130.13 (21); 132.7 (2'); 133.1 (20); 143.1 (22); 154.2 (17); 157.3 (12); 157.4 (14); (26). Масс-спектр (ESI) *m/z*: для [M+H]⁺ C₃₁H₃₉N₂O₄, найдено 503.66, вычислено 503.64.

1-(5-(4-Метоксифенил)-3-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (81). Порошок серо-желтого цвета, т.пл. 61–62 °С. Выход 0.101 г (90%). ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 10:1; R_f = 0.32). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3415 (ОН), 1667 (C=O), 1626 (C=N), 1255 (=C-O), 1240 (C-N), 1184 (O-CH₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., *J*/Гц): 0.72, 0.85, 0.92 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.51–1.61 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.72–1.83 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.04–2.11 (м, 1 H, H(3)); 2.38 (с, 3H, N-COCH₃); 3.19–3.39 (м, 2H, H(18), H(2)); 3.72–3.91 (уш. с, 4H, H(18), C(23)-OCH₃); 4.60 (д, 2 H, C(1')H₂, *J* = 4.8); 5.35 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, *J* = 10.8); 5.50–5.55 (м, 2 H, C(3')H_{транс}, H(19)); 6.07–6.13 (м, 1 H, C(2')H); 6.56 (с, 1 H, H(13)); 6.69–6.71 (м, 2 H, H(22), H(24)); 7.13 (с, 1H, H(16)); 7.19–7.21 (м, 2 H, H(25), H(21)); 10.33 (с, 1 H, ОН). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.3 (10); 20.1 (8); 21.5 (9); 22.1 (N-COCH₃); 27.4 (5); 34.1 (3); 39.6 (6); 42.7 (18); 44.3 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 54.3 (C(23)-OCH₃); 57.8 (19); 68.8 (1'); 99.9 (13); 107.1 (11); 114.4 (22, 24); 117.5 (3'); 120.5 (15); 127 (21, 25); 127.5 (16); 132.7 (2'); 133.7 (20); 139.4 (23); 157.4 (17); 159.2 (12); 163.2 (14); 167.5 (26). Масс-спектр (ESI) *m/z*: для [M+H]⁺ C₃₁H₃₉N₂O₄, найдено 503.62, вычислено 503.64.

1-(5-(2,3-Диметоксифенил)-3-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (82). Порошок серо-желтого цвета, т.пл. 63–64 °С. Выход 0.100 г 90%. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат, 5:1; R_f = 0.14). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3433 (ОН), 1668 (C=O), 1627 (C=N), 1265 (=C-O), 1226 (C-N), 1188 (O-CH₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., *J*/Гц): 0.67, 0.80, 0.88 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.16–1.25 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.31–1.34 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.43–1.71 (м, 2 H, H(5), H(4)); 1.98–2.10 (м, 1 H, H(3)); 2.37 (с, 3H, N-COCH₃); 3.02–3.33 (м, 2H, H(18)); H(2)); 3.72–3.98 (м, 7H, H(18), C(21)-OCH₃, C(22)-OCH₃); 4.55 (д, 2 H, C(1')H₂, *J* = 4.9); 5.31 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, *J* = 11.2); 5.49 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, *J* = 16.4); 5.68–5.72 (м, 1H, H(19)); 6.05–6.09 (м, 1 H, C(2')H); 6.50 (с, 1 H, H(13)); 6.68–6.77 (м, 1 H, H(23)); 6.81–6.92 (м, 1H, H(24)); 6.93–7.04 (м, 1 H, H(25)); 7.06 (с, 1 H, H(16)); 10.36 (с, 1 H, ОН). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.3 (10); 20.5 (8); 21.4 (9); 22.1 (N-COCH₃); 27.4 (5); 34.3 (3); 39.5 (6); 42.3 (18); 44.3 (2); 45.5 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 54.3 (19); 55.8 (C(22)-OCH₃); 60.4 (C(21)-OCH₃); 68.8 (1'); 99.8 (13); 107.2 (11); 111.9 (24); 117.5 (3'); 118.3 (23); 124.4 (15); 124.9 (25); 127.7 (16); 132.8 (2'); 135.2 (20); 152.9 (22); 157.3 (21); 157.4 (17);

157.5 (12); 160.7 (14); 167.5 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[M+H]^+$ $C_{32}H_{41}N_2O_5$, найдено 533.60, вычислено 533,67.

1-(5-(3,4-Диметоксифенил)-3-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1*H*)-пиразол-1-ил)этанон (83). Порошок серо-желтого цвета, т.пл. 71–72 °С. Выход 110 г (99%). ТСХ (петролейный эфир:этилацетат, 5:1; $R_f = 0.11$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3431 (ОН), 1669 (C=O), 1626 (C=N), 1265 (=C–O), 1221 (C–N), 1186 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., $J/Гц$): 0.72, 0.83, 0.92 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.19–1.57 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.61–1.72 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.92 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.01–2.16 (м, 1 H, H(3)); 2.40 (с, 3H, N-COCH₃); 3.18–3.37 (м, 2H, H(18)); H(2)); 3.79–4.02 (м, 7H, H(18), C(22)–OCH₃, C(23)–OCH₃); 4.59 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.7$); 5.31 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 11$); 5.48–5.55 (м, 2 H, C(3')H_{транс}, H(19)); 6.05–6.16 (м, 1 H, C(2')H); 6.55 (с, 1 H, H(13)); 6.61–6.85 (м, 3 H, H(21), H(24), H(25)); 7.13 (с, 1 H, H(16)); 10.34 (с, 1 H, ОН). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.3 (10); 20.1 (8); 21.5 (9); 22.1 (N–COCH₃); 27.4 (5); 34.2 (3); 39.5 (6); 42.8 (18); 44.2 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 55.9 (C(22)–OCH₃, C(23)–OCH₃); 58.1 (19); 68.8 (1'); 99.9 (13); 107.1 (11); 109.3 (24); 111. (25); 117.5 (3'); 117.9 (21); 125.3 (15); 127.6 (16); 132.7 (2'); 134.1 (20); 148.7 (23); 149.1 (22); 156.8 (17); 157.4 (12); 160.8 (14); 167.6 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[M+H]^+$ $C_{32}H_{41}N_2O_5$, найдено 533.73, вычислено 533.67.

1-(5-(2,4,6-Триметоксифенил)-3-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1*H*)-пиразол-1-ил)этанон (84). Масло желтого цвета. Выход 0.083 г (75%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:этилацетат, 15:1), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат, 3:1; $R_f = 0.79$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3427 (ОН), 1658 (C=O), 1600 (C=N), 1261 (=C–O), 1232 (C–N), 1199 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., $J/Гц$): 0.72, 0.83, 0.92 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.58 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.62–1.74 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.86 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.01–2.13 (м, 1 H, H(3)); 2.28 (с, 3H, N-COCH₃); 3.21–3.29 (м, 2H, H(18)); H(2)); 3.57–4.01 (м, 10H, H(18), C(21)–OCH₃, C(23)–OCH₃, C(25)–OCH₃); 4.59 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.8$); 5.35 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.9$); 5.53 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 15.7$); 5.59–6.16 (м, 4 H, C(2')H, H(19), H(24), H(22)); 6.56 (с, 1 H, H(13)); 7.15 (с, 1 H, H(16)); 10.58 (с, 1 H, ОН). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.3 (10); 20.1 (8); 21.5 (9); 22.1 (N-COCH₃); 27.4 (5); 34.2 (3); 39.5 (6); 40.3 (18); 44.2 (2); 45.6 (4); 47.9 (7); 49.3 (19); 49.5 (1); 55.3 (C(21)–OCH₃, C(23)–OCH₃, C(25)–OCH₃); 68.7 (1'); 91.3 (22, 24); 99.7 (13); 107.6 (11); 117.3 (3'); 125.6 (15); 127.4 (16); 132.9 (2'); 140.1 (20); 149.2 (23); 156.9 (25); 157.1 (21); 159.1 (17); 160.8 (12); 160.9 (14); 167.1 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[M+H]^+$ $C_{33}H_{43}N_2O_6$, найдено 563.81, вычислено 563.70.

1-(5-(3,4,5-Триметоксифенил)-3-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1*H*)-пиразол-1-ил)этанон (85). Порошок серо-желтого цвета, т.пл. 73–74 (разл.)°С. Выход 0.109 г (98%). ТСХ (петролейный эфир:этилацетат, 3:1; $R_f = 0.44$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3431 (OH), 1670 (C=O), 1593 (C=N), 1261 (=C–O), 1238 (C–N), 1188 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.71, 0.84, 0.92 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.59–1.71 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.91 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.01–2.17 (м, 1 H, H(3)); 2.42 (с, 3H, N–COCH₃); 3.25–3.31 (м, 2H, H(18)); H(2)); 3.79–4.01 (м, 10H, H(18), C(22)–OCH₃, C(23)–OCH₃, C(24)–OCH₃); 4.59 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.7$); 5.35 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.8$); 5.47–5.55 (м, 2 H, C(3')H_{транс}, H(19)); 6.07–6.13 (м, 1 H, C(2')H); 6.46 (с, 1 H, H(25)); 6.49 (с, 1 H, H(21)); 6.56 (с, 1 H, H(13)); 7.12 (с, 1 H, H(16)); 10.31 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.2 (10); 20.1 (8); 21.5 (9); 22.1 (N–COCH₃); 27.4 (5); 34.2 (3); 39.5 (6); 42.8 (18); 44.2 (2); 45.6 (4); 48 (7); 49.5 (1); 56.22 (C(24)–OCH₃, C(22)–OCH₃); 58.2 (19); 60.8 (C(23)–OCH₃); 68.8 (1'); 99.9 (13); 102.55 (25); 102.8 (21); 107.1 (11); 117.5 (3'); 123.6 (15); 127.5 (16); 132.7 (2'); 137.2 (20); 153.8 (22, 23, 24); 156.8 (17); 157.4 (12); 160.9 (14); 167.7 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[M+H]^+$ C₃₃H₄₃N₂O₆, найдено 563.68, вычислено 563.70.

1-(5-(2-Метоксифенил)-3-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1*H*)-пиразол-1-ил)этанон (90). Порошок желтого цвета, т.пл. 55–56 °С. Выход 0.108 г (93%). ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 7:1; $R_f = 0.15$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1658 (C=O), 1608 (C=N), 1247 (=C–O), 1219 (C–N), 1192 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76, 0.89, 0.96 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.30–1.49 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.64–1.68 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.69–1.89 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.20–2.39 (м, 1 H, H(3)); 2.46 (с, 3H, N–COCH₃); 3.13–3.32 (м, 2H, H(18)), H(2)); 3.71–4.09 (уш. с, 4H, H(18), C(21)–OCH₃); 4.55 (д, 4 H, C(1')H₂, C(1'')H₂, $J = 4.8$); 5.30–5.41 (м, 3 H, C(3')H_{цис}, C(3'')H_{цис}, C(3')H_{транс}); 5.52 (д, 1 H, C(3'')H_{транс}, $J = 16.7$); 5.80 (д, 1 H, H(19), $J = 11$); 6.04–6.10 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.42 (с, 1 H, H(13)); 6.85–7.01 (м 2 H, H(22), H(24)); 7.05–7.11 (м 1 H, H(23)); 7.21–7.29 (м, 1 H, H(25)); 7.95 (д, 1H, H(16), $J = 16.5$). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 22 (N–COCH₃); 27.5 (5); 34.2 (3); 39.6 (6); 44.3 (2); 44.7 (18); 45.7 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 55.4 (19, C(22)–OCH₃); 68.7 (1'); 69.9 (1''); 97.2 (13); 110.8 (24); 111.8 (11); 117.3 (3'); 117.8 (3''); 120.6 (22); 125.3 (15); 125.8 (23); 128.3 (16, 25); 129.8 (20); 133 (2'); 154.9 (21); 156.2 (17); 156.8 (12); 160.1 (14); 168.6 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[M+H]^+$ C₃₄H₄₃N₂O₄, найдено 543.68, вычислено 543.71.

1-(5-(3-Метоксифенил)-3-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1*H*)-пиразол-1-ил)этанон (91). Порошок желто-коричневого цвета, т.пл. 50–51 °С. Выход 0.089 г (77%). ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 5:1; $R_f = 0.48$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1662 (C=O), 1609 (C=N), 1261 (=C–O), 1217 (C–N), 1192 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$):

0.75, 0.88, 0.96 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.57 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.60–1.68 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.81–1.89 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.20–2.34 (м, 1 H, H(3)); 2.43 (с, 3H, N–COCH₃); 3.26–3.40 (м, 2H, H(18)), H(2)); 3.75–4.01 (уш. с, 4H, H(18), C(22)–OCH₃); 4.56 (д, 4 H, C(1')H₂, C(1'')H₂, $J = 4.9$); 5.33–5.55 (м, 5 H, C(3')H_{цис}, C(3'')H_{цис}, H(19), C(3')H_{транс}, C(3'')H_{транс}); 6.06–6.12 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.43 (с, 1 H, H(13)); 6.78–6.89 (м 3 H, H(21), H(23), H(25)); 7.24 (т, 1 H, H(24), $J = 8$); 7.95 (д, 1H, H(16), $J = 16.4$). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 21.9 (N–COCH₃); 27.5 (5); 34.2 (3); 39.6 (6); 44.4 (2); 45.6 (4); 45.7 (18); 48.1 (7); 49.6 (1); 55.2 (C(22)–OCH₃); 59.7 (19); 68.8 (1'); 69.8 (1''); 97.2 (13); 111.4 (25); 111.6 (11); 112.8 (23); 117.4 (3'); 117.9 (3''); 118.1 (21); 125.5 (15); 128.5 (16); 129.8 (24); 132.9 (2'); 141.5 (20); 143.9 (22); 154.3 (17); 156.4 (12); 160.2 (14); 168.7 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ C₃₄H₄₃N₂O₄, найдено 543.79, вычислено 543.71.

1-(5-(4-Метоксифенил)-3-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (92). Масло желтого цвета. Выход 0.095 г (82%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:ацетон, 20:1), ТСХ (элюент петролейный эфир:ацетон, 5:1; R_f = 0.26). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1659 (C=O), 1610 (C=N), 1249 (=C–O), 1220 (C–N), 1184 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.75, 0.88, 0.97 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.46 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.60–1.67 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.89–1.95 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.15–2.32 (м, 1 H, H(3)); 2.42 (с, 3H, N–COCH₃); 3.29–3.44 (м, 2H, H(18)), H(2)); 3.75–4.01 (уш. с, 4H, H(18), C(23)–OCH₃); 4.56 (д, 4 H, C(1')H₂, C(1'')H₂, $J = 4.8$); 5.31–5.55 (м, 5 H, C(3')H_{цис}, C(3'')H_{цис}, H(19), C(3')H_{транс}, C(3'')H_{транс}); 6.07–6.11 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.44 (с, 1 H, H(13)); 6.87 (д, 2 H, H(22), H(24), $J = 8$); 7.24 (д, 2 H, H(21), H(25), $J = 8.1$); 7.95 (д, 1H, H(16), $J = 16.5$). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 21.8 (N–COCH₃); 27.5 (5); 34.2 (3); 39.6 (6); 44.3 (2); 44.5 (4); 45.5 (18); 48.1 (7); 49.6 (1); 55.27 (C(23)–OCH₃); 59.3 (19); 68.8 (1'); 69.9 (1''); 97.2 (13); 110.7 (11); 114.1 (22, 24); 116.9 (3'); 118.2 (3''); 125.5 (15); 127.2 (21, 25); 128.5 (16); 132.9 (2'); 134.5 (20); 154.6 (23); 156.4 (17); 158.9 (12); 165.1 (14); 168.8 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ C₃₄H₄₃N₂O₄, найдено 543.74, вычислено 543.71.

1-(5-(2,3-Диметоксифенил)-3-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (93). Порошок белого цвета, т.пл. 52–53 °С. Выход 0.102 г (92%). ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 5:1; R_f = 0.26). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1658 (C=O), 1608 (C=N), 1267 (=C–O), 1219 (C–N), 1190 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.76, 0.89, 0.96 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.41 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.60–1.67 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.28–2.31 (м, 1 H, H(3)); 2.42 (с, 3H, N–COCH₃); 3.15–3.30 (м, 2H, H(18)), H(2)); 3.81–4.05 (м, 7H, H(18), C(21)–OCH₃, C(22)–OCH₃); 4.55 (д, 4 H,

C(1')H₂, C(1'')H₂, $J = 4.7$); 5.25–5.39 (м, 3 H, C(3')H_{цис}, C(3'')H_{цис}, C(3')H_{транс}); 5.57 (д, 1 H, C(3'')H_{транс}, $J = 16.8$); 5.71–5.80 (м, 1 H, H(19)); 5.96–6.13 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.41 (с, 1 H, H(13)); 6.72–6.81 (м 2 H, H(23), H(25)); 7.01 (т, 1 H, H(24), $J = 8.1$); 7.97 (д, 1H, H(16), $J = 16.6$). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 21.9 (N–COCH₃); 27.5 (5); 34.2 (3); 39.7 (6); 44.4 (2); 45.3 (18); 45.7 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 55.2 (C(22)–OCH₃); 55.3 (19); 60.3 (C(21)–OCH₃); 68.8 (1'); 69.8 (1''); 97.2 (13); 111.5 (23); 112.4 (11); 117.3 (3'); 118.2 (3''); 118.7 (25); 124.2 (24); 125.3 (15); 128.5 (16); 133 (2'); 136.3 (20); 154.7 (22); 154.8 (21); 156.4 (17); 157.2 (12); 160.1 (14); 168.5 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ C₃₅H₄₅N₂O₅, найдено 573.74, вычислено 573.73.

1-(5-(3,4-Диметоксифенил)-3-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (94). Порошок желто-коричневого цвета, т.пл. 50–51 °С. Выход 0.110 г (99%). ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 3:1; R_f = 0.45). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1658 (C=O), 1609 (C=N), 1259 (=C–O), 1235 (C–N), 1192 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76, 0.87, 0.95 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.52 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.60–1.71 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.19–2.31 (м, 1 H, H(3)); 2.42 (с, 3H, N–COCH₃); 3.25–3.43 (м, 2H, H(18)), H(2)); 3.79–4.01 (м, 7H, H(18), C(22)–OCH₃, C(23)–OCH₃); 4.56 (д, 4 H, C(1')H₂, C(1'')H₂, $J = 4.9$); 5.27–5.54 (м, 5 H, C(3')H_{цис}, C(3'')H_{цис}, H(19), C(3')H_{транс}, C(3'')H_{транс}); 5.96–6.13 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.44 (с, 1 H, H(13)); 6.82 (с, 3 H, H(21), H(24), H(25)); 7.95 (д, 1H, H(16), $J = 16.7$). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.1 (8); 21.5 (9); 21.9 (N–COCH₃); 27.5 (5); 34.2 (3); 39.7 (6); 44.4 (2); 45.6 (18); 45.7 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 55.8 (C(22)–OCH₃, C(23)–OCH₃); 59.6 (19); 68.8 (1'); 69.8 (1''); 97.1 (13); 109.2 (24); 111.4 (25); 112.2 (11); 117.3 (3'); 117.9 (21); 118.2 (3''); 125.4 (15); 128.5 (16); 132.9 (2'); 135.1 (20); 148.3 (23); 149.1 (22); 154.4 (17); 156.4 (12); 160.2 (14); 168.7 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ C₃₅H₄₅N₂O₅, найдено 573.59, вычислено 573.73.

1-(5-(2,4,6-Триметоксифенил)-3-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (95). Масло желтого цвета. Выход 0.062 г (56%). Колоночная хроматография на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат, 15:1), ТСХ (элюент петролейный эфир:этилацетат, 3:1; R_f = 0.079). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1653 (C=O), 1610 (C=N), 1263 (=C–O), 1246 (C–N), 1199 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76, 0.87, 0.98 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.63 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.61–1.72 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.81–1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.21–2.36 (м, 4 H, H(3), N–COCH₃); 3.18–3.31 (м, 2H, H(18)); H(2)); 3.58–4.05 (м, 10H, H(18), C(21)–OCH₃, C(23)–OCH₃, C(25)–OCH₃); 4.59 (д, 4 H, C(1')H₂, C(1'')H₂, $J = 5$); 5.28 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10$); 5.31 (д, 1 H, C(3'')H_{цис}, $J = 10.5$); 5.41 (д, 1 H, C(3')H_{транс}, $J = 16.3$); 5.52 (д, 1 H, C(3'')H_{транс}, $J = 16.7$); 6.01–6.15 (м, 5 H, C(2')H,

C(2'')H, H(19), H(24), H(22)); 6.45 (с, 1 H, H(13)); 7.96 (с, 1 H, H(16)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.1 (8); 21.5 (9); 21.9 (N-COCH₃); 27.7 (5); 34.2 (3); 39.7 (6); 42.9 (18); 44.4 (2); 45.7 (4); 49.7 (7); 50.6 (19); 55.26 (C(21)-OCH₃, C(23)-OCH₃, C(25)-OCH₃); 68.8 (1'); 69.9 (1''); 91.4 (22, 24); 99.7 (13); 111.3 (11); 117.2 (3'); 117.8 (3''); 125.1 (15); 128.7 (16); 133.2 (2', 2''); 141.2 (20); 154.3 (23); 156.2 (25, 21); 159.6 (17); 159.7 (12); 160.4 (14); 168.1 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₃₆H₄₇N₂O₆, найдено 603.52, вычислено 603.76.

1-(5-(3,4,5-Триметоксифенил)-3-(2',4'-диаллилокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (96). Порошок желтоватого цвета, т.пл. 51–52 °С. Выход 0.106 г (96%). ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 3:1; R_f = 0.50). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1660 (C=O), 1608 (C=N), 1259 (=C-O), 1243 (C-N), 1190 (O-CH₃). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.72, 0.85, 0.93 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.49 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.60–1.68 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79–1.98 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.19–2.31 (м, 1 H, H(3)); 2.44 (с, 3H, N-COCH₃); 3.25–3.42 (м, 2H, H(18)), H(2)); 3.76–4.03 (м, 10H, H(18), C(22)-OCH₃, C(23)-OCH₃, C(24)-OCH₃); 4.57 (д, 4 H, C(1')H₂, C(1'')H₂, $J = 4.7$); 5.28–5.54 (м, 5 H, C(3')H_{цис}, C(3'')H_{цис}, H(19), C(3')H_{транс}, C(3'')H_{транс}); 6.04–6.13 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.47 (д, 3 H, H(13), H(21), H(25)); 7.88 (д, 1H, H(16), $J = 16.6$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.3 (10); 20 (8); 21.4 (9); 21.9 (N-COCH₃); 27.5 (5); 34.2 (3); 39.7 (6); 44.4 (2); 45.6 (4); 45.8 (18); 48.1 (7); 49.6 (1); 56.1 (C(23)-OCH₃); 60.1 (19); 60.7 (C(22)-OCH₃, C(24)-OCH₃); 68.8 (1'); 69.9 (1''); 97.2 (13); 102.6 (25); 102.7 (21); 111.2 (11); 117.4 (3'); 118.1 (3''); 125.4 (15); 128.5 (16); 132.9 (2'); 138.1 (20); 153.5 (22, 23, 24); 154.5 (17); 156.4 (12); 160.3 (14); 168.9 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₃₆H₄₇N₂O₆, найдено 603.81, вычислено 603.76.

1-(5-(4-Хлорфенил)-3-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (86). Масло желтого цвета. Выход 0.079 г (70%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 15:1:0.01), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 10:1:0.1; R_f = 0.35). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3431 (OH), 1662 (C=O), 1627 (C=N), 1263 (=C-O), 1257 (C-N), 1022 (Ar-Cl). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.74, 0.83, 0.84 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.39 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.48–1.58 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.61–1.83 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.01–2.11 (м, 1 H, H(3)); 2.39 (с, 3H, N-COCH₃); 3.12–3.19 (м, 1H, H(18)); 3.28 (т, 1 H, H(2), $J = 9.0$); 3.84–3.94 (м, 1H, H(18)); 4.59 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.9$); 5.37 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.9$); 5.49–5.56 (м, 2 H, C(3')H_{транс}, H(19)); 6.07–6.13 (м, 1 H, C(2')H); 6.56 (с, 1 H, H(13)); 7.11 (с, 1H, H(16)); 7.23 (д, 2 H, H(21), H(25), $J = 8$); 7.31 (д, 2 H, H(22), H(24), $J = 8$); 10.25 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.3 (8); 21.5 (9); 22.1 (N-COCH₃); 27.4 (5); 34.3 (3); 39.6 (6); 42.7 (18); 44.3 (2); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 57.7 (19); 68.8 (1'); 99.9 (13); 106.9 (11); 117.5 (3');

124.5 (15); 127.2 (21, 25) 127.6(16); 129.2 (22, 24); 132.1 (2'); 132.6 (20); 139.9 (23); 156.6 (17); 157.4 (12); 160.1 (14); 167.8 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[M+H]^+$ $C_{30}H_{36}ClN_2O_3$, найдено 507.95, вычислено 508,06.

1-(5-(4-Бромфенил)-3-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (87). Порошок серо-желтого цвета, т.пл. 73–74 °С. Выход 0.101 г (91%). ТСХ (петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 10:1:0.1; $R_f = 0.29$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3421 (OH), 1668 (C=O), 1625 (C=N), 1261 (=C–O), 1245 (C–N). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.73, 0.82, 0.92 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.47 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.52–1.61 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.68–1.83 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.02–2.06 (м, 1 H, H(3)); 2.39 (с, 3H, N-COCH₃); 3.12–3.28 (м, 2H, H(18)), H(2)); 3.84–3.95 (м, 1H, H(18)); 4.60 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.8$); 5.37 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 11$); 5.50–5.55 (м, 2 H, C(3')H_{транс}, H(19)); 6.07–6.13 (м, 1 H, C(2')H); 6.55 (с, 1 H, H(13)); 7.11 (с, 1H, H(16)); 7.14–7.19 (м, 2 H, H(21), H(25)); 7.48–7.51 (м, 2 H, H(22), H(24)); 10.25 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 12.4 (10); 20.1 (8); 21.5 (9); 22.1 (N-COCH₃); 27.4 (5); 34.2 (3); 39.6 (6); 42.7 (18); 44.2 (2); 44.3 (4); 45.5 (7); 48.8 (1); 57.7 (19); 68.8 (1'); 99.9 (13); 106.9 (11); 117.5 (3'); 121.7 (15); 124.5(20); 127.5 (21, 25); 127.6 (16); 132.1 (22, 24); 132.7 (2'); 132.6 (20); 140.5 (23); 156.8 (17); 157.4 (12); 160.1 (14); 168.8 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[M+H]^+$ $C_{30}H_{36}BrN_2O_3$, найдено 552.35, вычислено 552.51.

1-(5-(3-Нитрофенил)-3-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (88). Масло желтого цвета. Выход 0.087 г (78%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:этилацетат:уксусная кислота, 50:1:0.01), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 15:1; $R_f = 0.21$). ТСХ(петролейный эфир:ацетон, 5:1; $R_f = 0.21$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3415 (OH), 1668 (C=O), 1625 (C=N), 1348 (N–O) 1261 (=C–O), 1247 (C–N). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.71, 0.85, 0.86 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.46 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.57–1.61 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.82–1.84 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.06–2.11 (м, 1 H, H(3)); 2.43 (с, 3H, N-COCH₃); 3.26–3.33 (м, 2H, H(18), H(2)); 3.89–3.99 (м, 1H, H(18)); 4.59 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 5$); 5.36 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 11$); 5.50–5.53 (м, 2 H, C(3')H_{транс}, $J = 17$); 5.62–5.68 (м, 1H, H(19)); 6.07–6.13 (м, 1 H, C(2')H); 6.57 (с, 1 H, H(13)); 7.11 (с, 1H, H(16)); 7.53–7.64 (м, 2 H, H(24), H(25)); 7.48–7.51 (м, 2 H, H(21), H(23)); 10.17 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 12.2 (10); 20.1 (8); 21.5 (9); 21.9 (N-COCH₃); 27.4 (5); 34.1 (3); 39.4 (6); 42.7 (18); 44.1 (2); 45.5 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 57.6 (19); 68.9 (1'); 99.9 (13); 106.5 (11); 117.6 (3'); 120.9 (21); 122.9 (23); 124.5 (15); 127.5 (16); 130.1 (24); 131.9 (23); 132.6 (2'); 143.5 (20); 146.3 (22); 156.5 (17); 157.5 (12); 160.2 (14); 167.9 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[M+H]^+$ $C_{30}H_{36}N_3O_5$, найдено 518.71, вычислено 518.62.

1-(5-(4-Диметиламинофенил)-3-(4'-аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1*H*)-пиразол-1-ил)этанон (89). Масло желтого цвета. Выход 0.079 г (71%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:ацетон:уксусная кислота, 20:1:0.01), ТСХ (петролейный эфир:ацетон:уксусная кислота, 5:1:0.1; $R_f = 0.41$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3396 (OH), 1664 (C=O), 1624 (C=N), 1261 (=C-O), 1226 (C-N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.71, 0.85, 0.92 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.27–1.46 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.52–1.61 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.67–1.83 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.01–2.11 (м, 1 H, H(3)); 2.37 (с, 3H, N-COCH₃); 2.94 (с, 6H, N(CH₃)₂); 3.28–3.34 (м, 2H, H(18), H(2)); 3.77–3.83 (м, 1H, H(18)); 4.59 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.8$); 5.36 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.8$); 5.47–5.56 (м, 2 H, C(3')H_{транс}, H(19)); 6.06–6.13 (м, 1 H, C(2')H); 6.55 (с, 1 H, H(13)); 6.69–6.73 (м, 2 H, H(21), H(25)); 7.14–7.19 (м, 3 H, H(22), H(24), H(16)); 10.39 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.3 (10); 20.1 (8); 21.5 (9); 22.1 (N-COCH₃); 27.4 (5); 34.1 (3); 39.6 (6); 40.5 (N(CH₃)₂); 42.8 (18); 44.2 (2); 44.3 (4); 49.1 (7); 51.1 (1); 57.9 (19); 68.8 (1'); 99.8 (13); 107.3 (11); 112.7 (22, 24); 117.5 (3'); 124.1 (15); 126.7 (21, 25); 127.6 (16); 129.1 (20); 132.8 (2'); 150.13 (23); 156.8 (17); 157.3 (12); 160.7 (14); 167.3 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₃₂H₄₂N₃O₃, найдено 516.81, вычислено 516.69.

1-(5-(4-Хлорфенил)-3-(2',4'-аллилокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1*H*)-пиразол-1-ил)этанон (97). Порошок серо-желтого цвета, т.пл. 64–65 °С. Выход 0.084 г (76%). ТСХ (бензол:этилацетат:уксусная кислота, 20:1:0.1; $R_f = 0.46$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1662 (C=O), 1610 (C=N), 1259 (=C-O), 1219 (C-N), 1016 (Ar-Cl). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.75, 0.88, 0.96 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.58 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.49–1.64 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.82–1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.19–2.29 (м, 1 H, H(3)); 2.4 (с, 3H, N-COCH₃); 3.25–3.41 (м, 2H, H(18)), H(2)); 3.81–3.90 (м, 1H, H(18)); 4.51–4.68 (м, 4 H, C(1')H₂, C(1'')H₂); 5.32–5.38 (м, 3 H, C(3')H_{цис}, C(3'')H_{цис}, H(19)); 5.52 (д, 2 H, C(3')H_{транс}, C(3'')H_{транс}, $J = 17$); 6.03–6.10 (м, 2 H, C(2')H); 6.43 (с, 1 H, H(13)); 7.21 (д, 2 H, H(21), H(25), $J = 8.1$); 7.28 (д, 2 H, H(22), H(24), $J = 8$); 7.98 (д, 1H, H(16), $J = 16.5$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.1 (8); 21.5 (9); 21.9 (N-COCH₃); 27.5 (5); 34.2 (3); 39.6 (6); 44.4 (2); 45.5 (18); 45.6 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 59.2 (19); 68.8 (1'); 69.9 (1''); 97.1 (13); 111.3 (11); 117.4 (3'); 118.3 (3''); 125.5 (15); 127.2 (21, 25); 128.5 (16, 22, 24); 132.9 (2', 2''); 133.1 (20); 140.9 (23); 154.2 (17); 156.4 (12); 160.4 (14); 168.7 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₃₃H₄₀ClN₂O₃, найдено 548.18, вычислено 548.14.

1-(5-(4-Бромфенил)-3-(2',4'-аллилокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1*H*)-пиразол-1-ил)этанон (98). Порошок песочного цвета, т.пл. 60–61 °С. Выход 0.100 г (91%). ТСХ (бензол:этилацетат:уксусная кислота, 20:1:0.1; $R_f = 0.49$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1662 (C=O), 1608 (C=N), 1259 (=C-O), 1220 (C-N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.75, 0.88, 0.96 (все

с, по 3 Н, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.49 (м, 2 Н, H(5), H(6)); 1.60–1.64 (м, 2 Н, H(3), H(6)); 1.72–1.96 (м, 2 Н, H(5), H(4)); 2.12–2.33 (м, 1 Н, H(3)); 2.42 (с, 3Н, N–COCH₃); 3.19–3.42 (м, 2Н, H(18)), H(2)); 3.76–4.01 (м, 1Н, H(18)); 4.50–4.65 (м, 4 Н, C(1')H₂, C(1'')H₂); 5.28–5.40 (м, 3 Н, C(3')H_{цис}, C(3'')H_{цис}, H(19)); 5.52 (д, 2 Н, C(3')H_{транс}, C(3'')H_{транс}, $J = 16.8$); 6.06–6.10 (м, 2 Н, C(2')H, C(2'')H); 6.43 (с, 1 Н, H(13)); 7.15 (д, 2 Н, H(21), H(25), $J = 8.3$); 7.45 (д, 2 Н, H(22), H(24), $J = 8.3$); 7.11 (д, 1Н, H(16), $J = 16.5$). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.5 (10); 20.1 (8); 21.6 (9); 22.5 (N–COCH₃); 27.5 (5); 34.2 (3); 39.6 (6); 44.3 (2); 44.4 (4); 45.5 (18); 48.1 (7); 49.6 (1); 59.3 (19); 68.8 (1'); 69.8 (1''); 97.1 (13); 111.2 (11); 117.4 (3'); 118.3 (3''); 127.4 (15); 127.7 (21, 25); 131.8 (16, 22, 24); 132.9 (2'); 136.5 (20); 141.2 (23); 157.1 (17); 158.6 (12); 164.1 (14); 168.5 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ C₃₃H₄₀BrN₂O₃, найдено 592.28, вычислено 592.58.

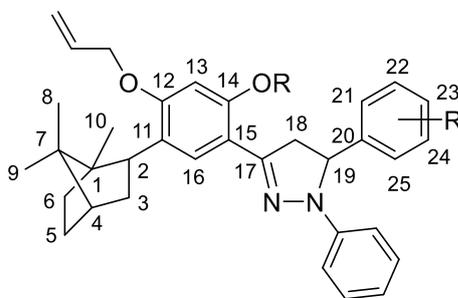
1-(5-(3-Нитрофенил)-3-(2',4'-аллилокси-5'-изоборнилфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (99). Порошок серо-желтого цвета, т.пл. 58–60 °С. Выход 0.094 г (85%). ТСХ (циклогексан:ацетон:уксусная кислота, 10:1:0.1; R_f = 0.29). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1660 (C=O), 1610 (C=N), 1350 (N–O), 1259 (=C–O), 1220 (C–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.75, 0.89, 0.97 (все с, по 3 Н, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.56 (м, 2 Н, H(5), H(6)); 1.61–1.72 (м, 2 Н, H(3), H(6)); 1.79–1.95 (м, 2 Н, H(5), H(4)); 2.19–2.31 (м, 1 Н, H(3)); 2.44 (с, 3Н, N–COCH₃); 3.26–3.48 (м, 2Н, H(18)), H(2)); 3.89–3.98 (м, 1Н, H(18)); 4.53–4.67 (м, 4 Н, C(1')H₂, C(1'')H₂); 5.22–5.43 (м, 3 Н, C(3')H_{цис}, C(3'')H_{цис}, H(19)); 5.49–5.69 (м, 2 Н, C(3')H_{транс}, C(3'')H_{транс}); 6.02–6.12 (м, 2 Н, C(2')H, C(2'')H); 6.44 (с, 1 Н, H(13)); 7.49–7.56 (м, 1 Н, H(24)); 7.61–7.65 (м, 1 Н, H(25)); 7.94 (д, 1Н, H(16), $J = 16.5$); 8.12–8.20 (м, 2 Н, H(21), H(23)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 21.9 (N–COCH₃); 27.5 (5); 34.3 (3); 40.3 (6); 44.4 (2); 45.4 (4); 45.7 (18); 48.1 (7); 49.6 (1); 59.2 (19); 68.8 (1'); 69.8 (1''); 97.1 (13); 111.9 (11); 117.4 (3'); 118.3 (3''); 121 (23); 122.5 (21); 125.7 (15); 128.7 (16); 129.7 (24, 25); 132.8 (2'); 144.4 (20); 148.6 (22); 154.1 (17); 156.5 (12); 160.5 (14); 168.9 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ C₃₃H₄₀N₃O₅, найдено 558.67, вычислено 558.68.

1-(3-(2',4'-Аллилокси-5'-изоборнилфенил)-5-(4-диметиламинофенил))-4,5-дигидро-(1H)-пиразол-1-ил)этанон (100). Масло желтого цвета. Выход 0.075 г (68%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:ацетон:уксусная кислота, 20:1:0.01), ТСХ (петролейный эфир:ацетон:уксусная кислота, 20:1:0.1; R_f = 0.21). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1658 (C=O), 1612 (C=N), 1259 (=C–O), 1219 (C–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.75, 0.87, 0.97 (все с, по 3 Н, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29–1.55 (м, 2 Н, H(5), H(6)); 1.60–1.69 (м, 2 Н, H(3), H(6)); 1.72–1.95 (м, 2 Н, H(5), H(4)); 2.15–2.34 (м, 1 Н, H(3)); 2.39 (с, 3Н, N–COCH₃); 2.93 (с, 6 Н, C(23)-N(CH₃)₂); 3.28–3.44 (м, 2Н, H(18)), H(2)); 3.73–3.91 (м, 1Н, H(18)); 4.57 (д, 4 Н, C(1')H₂, C(1'')H₂, $J = 4.9$); 5.28–5.55 (м, 5 Н, C(3')H_{цис}, C(3'')H_{цис}, H(19), C(3')H_{транс},

C(3'')H_{транс}); 6.07–6.10 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.44 (с, 1 H, H(13)); 6.71 (д, 2 H, H(21), H(25), $J = 8.1$); 7.17–7.20 (м, 2 H, H(22), H(24)); 7.95 (д, 1H, H(16), $J = 16.5$). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 22.1 (N–COCH₃); 27.5 (5); 34.2 (3); 39.6 (6); 40.7 (C(23)–N(CH₃)₂); 44.4 (2); 44.6 (4); 45.4 (18); 48.1 (7); 49.6 (1); 59.3 (19); 68.8 (1'); 69.8 (1''); 97.2 (13); 111.1 (11); 112.8 (22, 24); 117.3 (3'); 118.1 (3''); 125.4 (15); 126.9 (21, 25); 128.5 (16); 130.4 (20); 133 (2'); 137.5 (23); 150.2 (17) 152.4 (12); 154.3 (14); 160.1 (26). Масс-спектр (ESI) m/z : для [M+H]⁺ C₃₅H₄₆N₃O₃, найдено 556.77, вычислено 556.75.

Синтез триарилпиразолинов (общая методика)

Смесь халкона и фенилгидразина (1:5), в уксусной кислоте (2 мл) кипятили в течение 1-2.5 часов (контроль по ТСХ). По окончании реакции смесь выливали в воду со льдом, полученный осадок отфильтровывали и промывали водой. Дополнительную очистку продукта реакции при необходимости проводили методом колоночной хроматографии на силикагеле.



3-(4'-Аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-5-((2-метоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-(1H)пиразол (102). Масло оранжевого цвета. Выход 0.068 г (64%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:этилацетат, 10:1), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат, 5:1; $R_f = 0.45$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3429 (OH), 3076, 2953, 2875, 1448, 1365 (CH₃, CH₂), 1625, 1595 (C=C, C=N), 1259 (=C–O), 1188, 1138 (=C–O, =C–O–C, C–N), 752, 669 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 0.75, 0.89, 0.98 (все с, по 3 H, C(10)H₃, C(8)H₃, C(9)H₃); 1.29-1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.63-1.65 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.71-1.94 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.30-2.48 (м, 1 H, H(3)); 3.12-3.46 (м, 2H, H(18)), H(2)); 3.85-4.09 (уш. с, 4H, H(18), C(21)–OCH₃); 4.54 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 5.0$); 5.34-5.52 (м, 3 H, C(3')H_{цис}, C(3')H_{транс}, H(19)); 6.07-6.15 (м, 1 H, C(2')H); 6.55 (с, 1 H, H(13)); 6.76-7.18 (м 9 H, H(22), H(24), H(23), H(22), N-Ph); 8.03 (д, 1H, H(16), $J = 16.3$). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.3 (10); 20.1 (8); 21.5 (9); 27.6 (5); 34.2 (3); 39.5 (6); 44.2 (2); 44.5 (18); 45.6 (4); 48.2 (7); 49.6 (1); 55.7 (C(22)–OCH₃); 58.6 (19); 68.7 (1'); 97.3 (13); 100.1 (11); 110.3 (24); 112.5 (C(4)N-Ph); 117.3 (3'); 129.8 (22); 121.5 ((C(3,5)N-Ph); 125.1 (15); 126.6 (23); 127.1 (C(2,6)N-Ph); 128.3 (16, 25); 129.9 (20); 133.6 (2'); 135.1 (C(1), N-Ph); 145.4 (17); 152.2 (21); 154.8 и 158.9 (12) и (14). ESI-MS, m/z : для [M+H]⁺ найдено 537.75, C₃₅H₄₀N₂O₃, вычислено 537.70.

3-(4'-Аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-5-(3-метоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-(1*H*)пиразол (103). Масло светло-оранжевого цвета. Выход 0.060 г (56%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:этилацетат, 30:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 7:1; $R_f = 0.41$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3429 (ОН), 3082, 2951, 2875, 1446, 1365 (CH_3 , CH_2), 1625, 1596 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1253 ($=\text{C}-\text{O}$), 1190, 1124, 1026 ($=\text{C}-\text{O}$, $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 783, 696 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.73, 0.85, 0.88 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.29-1.40 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.52-1.65 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.83-1.89 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.03-2.17 (м, 1 H, H(3)); 2.81-3.42 (м, 2H, H(18), H(2)); 3.72-3.96 (уш. с, 4H, H(18), $\text{C}(22)-\text{OCH}_3$); 4.59 (д, 2 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $J = 4.7$); 4.62-5.13 (м, 1H, H(19)); 5.35 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.6$); 5.53 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 11$); 6.08-6.19 (м, 1 H, $\text{C}(2')\text{H}$); 6.58 (с, 1 H, H(13)); 6.88–7.29 (м, 10 H, H(21), H(23), H(24), H(25), N-Ph); 7.93 (д, 1H, H(16), $J = 9.6$) 10.87 (с, 1 H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.3 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 27.4 (5); 33.9 (3); 39.5 (6); 44.2 (2); 44.3 (18); 45.6 (4); 48.0 (7); 49.5 (1); 56.1 ($\text{C}(22)-\text{OCH}_3$); 64.2 (19); 68.7 (1'); 99.8 (13); 106.5 (11); 113.4 (24); 113.5 ($\text{C}(4)$, N-Ph); 113.7 (25) 117.3 (3'); 119.8 (23); 120.1 ($\text{C}(3,5)$, N-Ph); 121.1 (15); 126.5 (21); 129.1 (16); 129.2 ($\text{C}(1,6)$, N-Ph); 133 (2'); 138.2 (20); 144.1 ($\text{C}(1)\text{N-Ph}$); 150.2 (17); 153.9 (22); 156.9 и 159.6 (12) и (14). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 537.82, $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$, вычислено 537.70.

3-(4'-Аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-5-(4-метоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-(1*H*)пиразол (104).

Масло желтого цвета. Выход 0.073 г (69%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир: ацетон, 40:1), ТСХ (петролейный эфир: ацетон, 15:1; $R_f = 0.36$) ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3428 (ОН), 3078, 2951, 2929, 2875 1448, 1379 (CH_3 , CH_2), 1625, 1598, 1570 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1251 ($=\text{C}-\text{O}$), 1184, 1141, 1031 ($=\text{C}-\text{O}$, $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 831, 729, 669 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76, 0.85, 0.93 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.26-1.49 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.54-1.62 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.74-1.85 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.01-2.08 (м, 1 H, H(3)); 3.11-3.37 (м, 2H, H(18), H(2)); 3.77-3.99 (уш. с, 4H, H(18), $\text{C}(23)-\text{OCH}_3$); 4.59 (д, 2 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $J = 4.8$); 5.10-5.16 (м, 1H, H(19)) 5.36 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.8$); 5.56 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 10.6$); 6.09-6.19 (м, 1 H, $\text{C}(2')\text{H}$); 6.60 (с, 1 H, H(13)); 6.91-7.41 (м, 10 H, H(22), H(24), H(21), H(25), N-Ph, H(16)); 10.89 (с, 1 H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.3 (10); 20.5 (8); 22.8 (9); 27.5 (5); 34.2 (3); 39.5 (6); 44.2 (18); 44.4 (2); 45.7 (4); 48.0 (7); 49.5 (1); 55.2 ($\text{C}(23)-\text{OCH}_3$); 62.9 (19); 68.7 (1'); 99.8 (13); 108.4 (11); 113.3 (22, 24); 114.6 ($\text{C}(4)$, N-Ph); 117.2 (3'); 123.5 (15); 126.5 (21, 25); 128.9 (16); 129.1 ($\text{C}(1,6)$, N-Ph); 133.1 (2'); 134.4 (20); 144.7 ($\text{C}(1)\text{N-Ph}$); 150.4 (17); 156.2 (23); 159.1 и 159.2 (12) и (14). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 537.79, $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$, вычислено 537.70.

3-(4'-Аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-5-(2,3-диметоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-(1H)пиразол (105). Масло оранжевого цвета. Выход 0.062 г (55%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:этилацетат, 30:1), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат, 15:1; $R_f = 0.35$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3428 (ОН), 3086, 2951, 2875, 1446, 1417, 1381 (CH_3 , CH_2), 1626, 1595, 1570 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1257 ($=\text{C}-\text{O}$), 1190, 1141, 1122 ($=\text{C}-\text{O}$, $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 827, 721, 663 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.73, 0.83, 0.88 (все с, по 3 H, C(10) H_3 , C(8) H_3 , C(9) H_3); 1.19-1.41 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.43-1.67 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.73-1.87 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.01-2.19 (м, 1 H, H(3)); 2.91-3.34 (м, 2H, H(18)); H(2)); 3.93-4.01 (м, 7H, H(18), C(21)- OCH_3 , C(22)- OCH_3); 4.58 (д, 2 H, C(1') H_2 , $J = 4.9$); 5.35 (д, 1 H, C(3') $\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 11.2$); 5.45-5.49 (м, 2 H, C(3') $\text{H}_{\text{транс}}$, H(19)); 6.08-6.14 (м, 1 H, C(2')H); 6.57 (с, 1 H, H(13)); 6.88-7.23 (м, 9 H, H(23), H(24), H(25), N-Ph, H(16)); 10.88 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.3 (10); 20.4 (8); 21.5 (9); 27.6 (5); 34.2 (3); 39.5 (6); 43.2 (18); 44.3 (2); 45.6 (4); 47.9 (7); 49.9 (1); 55.8 (C(22)- OCH_3); 58.3 (19); 60.7 (C(21)- OCH_3); 68.7 (1'); 99.8 (13); 108.4 (11); 111.72 (C(4), N-Ph); 112.9 (24); 117.5 (3'); 118.6 (23); 119.4 (C(3,5), N-Ph); 123.5 (15); 124.8 (25); 133.1 (C(2,6), N-Ph); 129.1 (16); 133.1 (2'); 135.8 (20); 144.6 (C(1)N-Ph); 150.9 (17); 152.9 (22); 156.6 (21); 158.2 и 159.4 (12) и (14). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 567.86, $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$, вычислено 567.73.

3-(4'-Аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-5-(3,4-диметоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-(1H)пиразол (106). Масло оранжевого цвета. Выход 0.069 г (61%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:этилацетат, 20:1), ТСХ (петролейный эфир:этилацетат, 10:1; $R_f = 0.39$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3429 (ОН), 3071, 2951, 2874, 1458, 1371 (CH_3 , CH_2), 1625, 1595, 1502 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1256 ($=\text{C}-\text{O}$), 1188, 1136, 1028 ($=\text{C}-\text{O}$, $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 752, 694 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.74, 0.84, 0.90 (все с, по 3 H, C(10) H_3 , C(8) H_3 , C(9) H_3); 1.19-1.53 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.58-1.76 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79-1.97 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.07-2.19 (м, 1 H, H(3)); 3.09-3.39 (м, 2H, H(18)); H(2)); 3.80-4.03 (м, 7H, H(18), C(22)- OCH_3 , C(23)- OCH_3); 4.59 (д, 2 H, C(1') H_2 , $J = 4.6$); 5.01- 5.19 (м, 1H, H(19)); 5.34 (д, 1 H, C(3') $\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.9$); 5.54 (д, 1 H, C(3') $\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 11.1$); 6.09-6.14 (м, 1 H, C(2')H); 6.59 (с, 1 H, H(13)); 6.89-7.23 (м, 8 H, H(21), H(24), H(25), N-Ph); 7.38 (с, 1 H, H(16)); 10.89 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.3 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 27.4 (5); 34.2 (3); 39.5 (6); 44.2 (18); 44.3 (2); 45.7 (4); 47.9 (7); 49.5 (1); 55.9 (C(22)- OCH_3 , C(23)- OCH_3); 63.9 (19); 68.7 (1'); 99.8 (13); 108.8 (11); 108.9 (24); 111.2 (25); 113.6 (C(4)N-Ph); 117.2 (3'); 118.2 (21); 119.7 (C(3,5)N-Ph); 121.7 (15); 126.5 (C(2,6)N-Ph); 127.5 (16); 133.1 (2'); 134.9 (20); 145.1 (C(1)N-Ph); 148.6 (17); 149.8 (23); 150.5 (22); 156.7 и 159.5 (12) и (14). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 567.81, $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$, вычислено 567.73.

3-(2',4'-Диаллилокси-5'-изоборнилфенил)-5-(2-метоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-(1H)пиразол (109). Масло оранжевого цвета. Выход 0.078 г (68%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:ацетон, 30:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 10:1; $R_f = 0.34$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3073, 2946, 2876, 1495, 1460, 1362, 1337 (CH_3 , CH_2), 1678, 1602 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$) 1250, 1188, 1024 ($=\text{C}-\text{O}$, $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 756 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76, 0.89, 0.99 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.30–1.51 (м, 2 H, $\text{H}(5)$, $\text{H}(6)$); 1.64–1.67 (м, 2 H, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$); 1.72–1.96 (м, 2 H, $\text{H}(5)$, $\text{H}(4)$); 2.31–2.48 (м, 1 H, $\text{H}(3)$); 3.13–3.47 (м, 2H, $\text{H}(18)$), $\text{H}(2)$); 3.86–4.11 (уш. с, 4H, $\text{H}(18)$, $\text{C}(21)-\text{OCH}_3$); 4.56 (д, 4 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $\text{C}(1'')\text{H}_2$, $J = 5.0$); 5.32–5.55 (м, 5 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{цис}}$, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{транс}}$, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{транс}}$, $\text{H}(19)$); 6.07–6.10 (м, 2 H, $\text{C}(2')\text{H}$, $\text{C}(2'')\text{H}$); 6.43 (с, 1 H, $\text{H}(13)$); 6.76–6.38 (м 9 H, $\text{H}(22)$, $\text{H}(24)$, $\text{H}(23)$, $\text{H}(22)$, $\text{N}-\text{Ph}$); 8.01 (д, 1H, $\text{H}(16)$, $J = 16.3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.1 (8); 21.6 (9); 27.6 (5); 34.1 (3); 39.7 (6); 44.1 (2); 44.5 (18); 45.7 (4); 48.2 (7); 49.5 (1); 55.5 ($\text{C}(22)-\text{OCH}_3$); 58.9 (19); 68.8 (1'); 69.9 (1''); 97.2 (13); 110.5 (24); 112.9 ($\text{C}(4)\text{N}-\text{Ph}$); 113.5 (11); 117.1 (3'); 117.4 (3''); 120.9 (22); 121.7 ($(\text{C}(3,5)\text{N}-\text{Ph})$); 124.6 (15); 126.8 (23); 126.9 ($\text{C}(2,6)\text{N}-\text{Ph}$); 128.1 (16, 25); 130.1 (20); 133.4 (2',2''); 134.9 ($\text{C}(1)\text{N}-\text{Ph}$); 145.1 (17); 151.9 (21); 155.1 и 159.4 (12) и (14). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 577.94, $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$, вычислено 577.77.

3-(2',4'-Диаллилокси-5'-изоборнилфенил)-5-(3-метоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-(1H)пиразол (110). Масло оранжевого цвета. Выход 0.062 г (54%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир: ацетон, 30:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 10:1; $R_f = 0.33$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3073, 2949, 2876, 1497, 1458, 1369, 1337 (CH_3 , CH_2), 1674, 1602 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1252 ($=\text{C}-\text{O}$), 1190, 1139, 1045 ($=\text{C}-\text{O}$, $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 785, 762, 696 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.77, 0.89, 1.02 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.29–1.49 (м, 2 H, $\text{H}(5)$, $\text{H}(6)$); 1.60–1.72 (м, 2 H, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$); 1.81–1.93 (м, 2 H, $\text{H}(5)$, $\text{H}(4)$); 2.22–2.39 (м, 1 H, $\text{H}(3)$); 3.21–3.39 (м, 2H, $\text{H}(18)$), $\text{H}(2)$); 3.69–4.07 (уш. с, 4H, $\text{H}(18)$, $\text{C}(22)-\text{OCH}_3$); 4.55 (д, 4 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $\text{C}(1'')\text{H}_2$, $J = 4.7$); 5.04–5.19 (м, 1H, $\text{H}(19)$); 5.26–5.55 (м, 4 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{цис}}$, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{транс}}$, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{транс}}$); 6.07–6.11 (м, 2 H, $\text{C}(2')\text{H}$, $\text{C}(2'')\text{H}$); 6.43 (с, 1 H, $\text{H}(13)$); 6.80–7.29 (м 9 H, $\text{H}(21)$, $\text{H}(23)$, $\text{H}(24)$, $\text{H}(25)$, $\text{N}-\text{Ph}$); 8.01 (д, 1H, $\text{H}(16)$, $J = 16.1$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.1 (8); 22.1 (9); 27.6 (5); 34.2 (3); 39.7 (6); 44.5 (2); 45.7 (4); 46.9 (18); 48.1 (7); 49.8 (1); 55.2 ($\text{C}(22)-\text{OCH}_3$); 64.8 (19); 68.8 (1'); 69.9 (1''); 97.8 (13); 111.4 (25); 112.9 (23); 113.3 ($\text{C}(4)\text{N}-\text{Ph}$); 113.5 (11); 117.1 (3'); 117.7 (3''); 118.4 (21); 118.5 ($\text{C}(3,5)\text{N}-\text{Ph}$); 125.1 (15); 128.3 ($\text{C}(2,6)\text{N}-\text{Ph}$) 128.9 (16); 130.1 (24); 130.1 (20); 133.4 (2',2''); 135.1 ($\text{C}(1)\text{N}-\text{Ph}$); 139.8 (17); 155.7 (22); 158.8 и 159.7 (12) и (14). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 577.75, $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$, вычислено 577.77.

3-(2',4'-Диаллилокси-5'-изоборнилфенил)-5-(4-метоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-(1H)пиразол (111). Масло желтого цвета. Выход 0.77 г (67%). Колоночная хроматография на силикагеле, элюент (петролейный эфир:этилацетат, 25:1), ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 10:1; $R_f = 0.27$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3080, 2951, 2875, 1510, 1456, 1359, 1327 (CH_3 , CH_2), 1658, 1601 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1249 ($=\text{C}-\text{O}$), 1184, 1143, 1037 ($=\text{C}-\text{O}$, $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 827, 772, 719 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.79, 0.91, 1.04 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.31-1.49 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.59-1.71 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.81-1.97 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.21-2.42 (м, 1 H, H(3)); 3.19-3.39 (м, 2H, H(18)), H(2)); 3.68-4.13 (уш. с, 4H, H(18), $\text{C}(23)-\text{OCH}_3$); 4.57 (д, 4 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $\text{C}(1'')\text{H}_2$, $J = 4.7$); 5.03-5.19 (м, 1 H, H(19)); 5.27-5.57 (м, 4 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{цис}}$, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{транс}}$, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{транс}}$); 6.08-6.14 (м, 2 H, $\text{C}(2')\text{H}$, $\text{C}(2'')\text{H}$); 6.44 (с, 1 H, H(13)); 6.88-7.32 (м, 9 H, H(21), H(22), H(24), H(25), N-Ph); 8.05 (д, 1H, H(16), $J = 16.6$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.5 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 27.6 (5); 34.2 (3); 39.7 (6); 44.5 (2); 45.7 (4); 47.1 (18); 48.1 (7); 49.6 (1); 55.3 ($\text{C}(23)-\text{OCH}_3$); 64.2 (19); 68.8 (1'); 69.9 (1''); 97.6 (13); 110.7 (11); 113.2 (22, 24); 112.8 (11); 114.6 ($\text{C}(4)\text{N}-\text{Ph}$); 117.7 (3'); 118.3 (3''); 118.4 ($\text{C}(3,5)\text{N}-\text{Ph}$) 125.3 (15); 127.2 (21, 25); 128.3 ($\text{C}(2,6)\text{N}-\text{Ph}$); 128.8 (16); 133.3 (2',2''); 135.4 (20); 145.6 ($\text{C}(1)\text{N}-\text{Ph}$); 146.8 (17); 155.2 (23); 158.8 и 159.1 (12) и (14). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 577.83, $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$, вычислено 577.77.

3-(2',4'-Диаллилокси-5'-изоборнилфенил)-5-(2,3-диметоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-(1H)пиразол (112). Порошок светло-желтого цвета, т.пл. 47-49 °C. Выход 0.075 г (62%). ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 10:1; $R_f = 0.32$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3080, 2949, 2876, 1499, 1375, 1348 (CH_3 , CH_2), 1599 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1267 ($=\text{C}-\text{O}$), 1217, 1124, 1069 ($=\text{C}-\text{O}$, $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 748 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.78, 0.90, 1.03 (все с, по 3 H, $\text{C}(10)\text{H}_3$, $\text{C}(8)\text{H}_3$, $\text{C}(9)\text{H}_3$); 1.25-1.46 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.60-1.73 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.79-1.98 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.25-2.46 (м, 1 H, H(3)); 3.19-3.39 (м, 2H, H(18)), H(2)); 3.78-4.18 (м, 7H, H(18), $\text{C}(21)-\text{OCH}_3$, $\text{C}(22)-\text{OCH}_3$); 4.56 (д, 4 H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $\text{C}(1'')\text{H}_2$, $J = 4.8$); 5.25-5.56 (м, 5 H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{цис}}$, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{цис}}$, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{транс}}$, $\text{C}(3'')\text{H}_{\text{транс}}$, H(19)); 6.07-6.12 (м, 2 H, $\text{C}(2')\text{H}$, $\text{C}(2'')\text{H}$); 6.44 (с, 1 H, H(13)); 6.84-7.29 (м 7 H, H(23), H(24), H(25), N-Ph); 8.05 (д, 1H, H(16), $J = 16.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 27.6 (5); 34.2 (3); 39.7 (6); 44.5 (2); 45.7 (18); 45.9 (4); 48.1 (7); 49.6 (1); 55.7 ($\text{C}(22)-\text{OCH}_3$); 58.9 (19); 60.7 ($\text{C}(21)-\text{OCH}_3$); 68.8 (1'); 69.9 (1''); 97.6 (13); 111.2 (23); 113.1 ($\text{C}(4)\text{N}-\text{Ph}$); 113.4 (11); 117.6 (3'); 118.2 (3''); 118.3 (25); 118.9 ($\text{C}(3,5)\text{N}-\text{Ph}$); 124.6 (24); 125.3 (15); 128.3 ($\text{C}(2,6)\text{N}-\text{Ph}$); 128.8 (16); 129.1 (20); 133.3 (2',2''); 136.7 ($\text{C}(1)\text{N}-\text{Ph}$); 155.6 (17); 147.5 (22); 152.8 (21); 155.4 и 159 (12) и (14). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 607.87, $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$, вычислено 607.79.

13-(2',4'-Диаллилокси-5'-изоборнилфенил)-5-(3,4-диметоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-(1H)-пиразол (113). Порошок светло-желтого цвета, т.пл. 49-51 °C. Выход 0.077 г

(64%). ТСХ (петролейный эфир:ацетон, 10:1; $R_f = 0.21$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3080, 2949, 2875, 1456, 1357 (CH_3 , CH_2), 1608 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1259 ($=\text{C}-\text{O}$), 1192, 1141, 1026 ($=\text{C}-\text{O}$, $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 763 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.74, 0.89, 1.02 (все с, по 3 H, C(10) H_3 , C(8) H_3 , C(9) H_3); 1.30-1.52 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.60-1.71 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.77-1.96 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.25-2.41 (м, 1 H, H(3)); 3.22-3.43 (м, 2H, H(18)), H(2)); 3.68-4.11 (м, 7H, H(18), C(22)- OCH_3 , C(23)- OCH_3); 4.56 (д, 4 H, C(1') H_2 , C(1'') H_2 , $J = 5$); 5.02-5.16 (м, 1 H, H(19)); 5.26-5.55 (м, 4 H, C(3') $\text{H}_{\text{цис}}$, C(3'') $\text{H}_{\text{цис}}$, C(3') $\text{H}_{\text{транс}}$, C(3'') $\text{H}_{\text{транс}}$); 5.96-6.19 (м, 2 H, C(2')H, C(2'')H); 6.44 (с, 1 H, H(13)); 6.78-7.24 (м, 7 H, H(21), H(24), H(25), N-Ph); 8.05 (д, 1H, H(16), $J = 16.5$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 27.5 (5); 34.2 (3); 39.7 (6); 44.5 (2); 45.7 (4); 47.1 (18); 48.1 (7); 49.6 (1); 55.9 (C(22)- OCH_3 , C(23)- OCH_3); 64.8 (19); 68.7 (1'); 69.9 (1''); 97.6 (13); 108.9 (24); 111.5 (25); 113.4 (C(4)N-Ph) 117.2 (11); 117.3 (3'); 118.2 (3''); 118.6 (21); 118.7 (C(3,5)N-Ph); 124.4 (15); 125.6 (20); 128.3 (C(2,6)N-Ph); 128.8 (16); 133.2 (2',2''); 136.1 (C(1)N-Ph); 145.9 (17); 147.3 (23); 147.5 (22); 155.5 и 159.8 (12) и (14). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 607.91, $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$, вычислено 607.79.

3-(4'-Аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-1-фенил-5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-(1H)-пиразол (107). Порошок светло-коричнево цвета, т.пл. 44-46 °С. Выход 0.064 г (60%). ТСХ (петролейный эфир:этилацетат 20:1, $R_f = 0.22$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3431 (OH), 3093, 2951, 2875, 1444, 1381 (CH_3 , CH_2), 1627, 1593 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1263 ($=\text{C}-\text{O}$), 1188, 1143, 1089 ($=\text{C}-\text{O}$, $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 825, 657 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.75, 0.89, 0.95 (все с, по 3 H, C(10) H_3 , C(8) H_3 , C(9) H_3); 1.31-1.47 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.53-1.64 (м, 2 H, H(3), H(6)); 1.69-1.92 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.08-2.21 (м, 1 H, H(3)); 2.75-3.21 (м, 2 H, H(18)), H(2)); 3.84-4.09 (м, 1H, H(18)); 4.57 (д, 2 H, C(1') H_2 , $J = 4.6$); 5.01-5.09 (м, 1 H, H(19)); 5.35 (д, 1 H, C(3') $\text{H}_{\text{цис}}$, $J = 10.6$); 5.55 (д, 2 H, C(3') $\text{H}_{\text{транс}}$, $J = 11.2$); 6.06-6.13 (м, 1 H, C(2')H); 6.56 (с, 1 H, H(13)); 6.85-7.85 (м, 9H, H(21), H(22), H(24), H(25), N-Ph, H(16)); 10.85 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4 (10); 20.1 (8); 21.5 (9); 27.6 (5); 34.1 (3); 39.4 (6); 44 (18); 44.2 (2); 44.5 (4); 48.2 (7); 49.4 (1); 55.7 (19); 68.9 (1'); 99.5 (13); 104.9 (11); 114.3 (C(4)N-Ph); 117.8 (3'); 121.4 (C(3,5)N-Ph); 123.8 (15); 125.1 (20); 125.5 (C(2,6)N-Ph); 128.9 (21, 25); 129.1 (16); 133.1 (22, 24); 135.5 (2'); 140.2 (20); 145.1 (C(1)N-Ph); 154.3 (17); 159.2 (23); 159.5 и 161.1 (12) и (14). ESI-MS, m/z : для $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 542.21, $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$, вычислено 542.12.

3-(4'-Аллилокси-2'-гидрокси-5'-изоборнилфенил)-5-(4-бромфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-(1H)-пиразол (108). Порошок оранжево-желтого цвета, т.пл. 63-65 °С. Выход 0.076 г (65%). ТСХ (петролейный эфир:этилацетат, 20:1, $R_f = 0.24$). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3421 (OH), 3086, 2951, 2875, 1446, 1367 (CH_3 , CH_2), 1625, 1593 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1261 ($=\text{C}-\text{O}$), 1188, 1135, 1018 ($=\text{C}-\text{O}$, $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$), 823, 657 ($=\text{C}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.74, 0.88, 0.97 (все с, по 3 H, C(10) H_3 , C(8) H_3 , C(9) H_3); 1.30-1.48 (м, 2 H, H(5), H(6)); 1.51-1.65 (м, 2 H, H(3),

H(6)); 1.69-1.91 (м, 2 H, H(5), H(4)); 2.05-2.19 (м, 1 H, H(3)); 2.78-3.25 (м, 2 H, H(18)), H(2)); 3.84-4.03 (м, 1H, H(18)); 4.58 (д, 2 H, C(1')H₂, $J = 4.6$); 5.03-5.14 (м, 1 H, H(19)); 5.36 (д, 1 H, C(3')H_{цис}, $J = 10.8$); 5.53 (д, 2 H, C(3')H_{транс}, $J = 11.3$); 6.07-6.13 (м, 1 H, C(2')H); 6.56 (с, 1 H, H(13)); 6.86-7-91 (м, 9H, H(21), H(22), H(24), H(25), N-Ph, H(16)); 10.76 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.4 (10); 20.2 (8); 21.6 (9); 27.5 (5); 34.1 (3); 39.5 (6); 44.2 (18); 44.3 (2); 44.5 (4); 48.1 (7); 49.5 (1); 55.5 (19); 68.8 (1'); 99.7 (13); 105.8 (11); 113.7 (C(4)N-Ph); 117.7 (3'); 120.1 (C(3,5)N-Ph); 123.5 (15); 125.8 (20); 126.5 (C(2,6)N-Ph); 129.1 (21, 25); 129.2 (16); 132.6 (22, 24); 135.3 (2'); 138.9 (20); 144.8 (C(1)N-Ph); 153.6 (17); 158.9 (23); 158.1 и 160.2 (12) и (14). ESI-MS, m/z: для [M+H]⁺ найдено 542.21, C₃₄H₃₇N₂O₂Br, вычислено 586.57.

ВЫВОДЫ

1. По реакции Кляйзена-Шмидта с применением различных оснований синтезированы халконы с изоборнильным фрагментом в кольце А или В. Показано что использование гидрида натрия способствует увеличению выхода халконов, а также позволяет значительно снизить время протекания реакции. Путем перегруппировки Кляйзена аллилоксипроизводных халконов получены дигидроксиизоборнилхалконы. Синтезированы ди- и триарилпиразолины на основе изоборнилхалконов. В результате получены 80 новых, не описанных ранее в литературе соединений, для которых выполнена оценка антиоксидантной, антирадикальной, мембранопротекторной активности и эритротоксичности.
2. Установлено, что реакция конденсации дигидроксипроизводных ацетилированного изоборнилбензола с замещенными бензальдегидами не идет. С целью защиты фенольных ОН-групп определены оптимальные условия их моно- и ди-*O*-алкилирования избытком аллилбромида в присутствии K_2CO_3/KI : 1-(2-гидрокси-4-аллилокси-5-изоборнилфенил)-этанон образуется с выходом 66% при 40 °С; выход 1-(2,4-диаллилокси-5-изоборнилфенил)-этанона составил 72% при нагреве реакционной смеси до 80 °С.
3. По реакции Кляйзена-Шмидта синтезирован ряд новых халконов на основе *O*-аллилированных и *O*-метилованных производных 1,3-дигидрокси-4-изоборнил-6-ацетилбензола и диметиламино-, галоген-, нитро- и метоксизамещенных бензальдегидов с выходом до 78%. Показано, что наличие заместителей, обладающих +*M*-эффектом в *орто*- или *пара*-положениях ароматического кольца бензальдегида, способствует увеличению выхода халконов.
4. Синтезирован ряд новых халконов, содержащих изоборнильный заместитель в кольце В, путем конденсации 2,4-диметокси-5-изоборнилбензальдегида с метокси- и аллилоксизамещенными ацетофенонами с выходом соответствующих халконов до 65%.
5. Установлено, что наличие двух аллилокси групп в ацилированных производных терпенофенолов способствует увеличению выхода замещенного халкона; замена аллилокси групп на метоксигруппы в изоборнилацетофеноне или введение изоборнильного заместителя в структуру исходного бензальдегида, снижает выход продукта конденсации Кляйзена-Шмидта до 21%.
6. Показано, что перегруппировка Кляйзена является эффективным методом получения гидроксизамещенных аллилхалконов с изоборнильным фрагментом в кольце А с выходом до 70%.
7. Синтезированы новые ди- и триарилпиразолины на основе замещенных изоборнилхалконов в условиях кислотного катализа с выходами 56–99%.

8. Впервые синтезированные халконы показали себя как регуляторы окислительно-восстановительных процессов, не оказывая при этом эритротоксического действия. Полученные на основе халконов диарилпиразолины проявили наибольшую антиоксидантную активность по сравнению с исходными халконами. Установлено, что наличие, количество и положение метоксильных групп в кольцах А и В имеет важное значение для реализации антиоксидантных функций изоборнилхалконов и пиразолиновых производных на их основе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Тараховский Ю. С., Ким Ю. А., Абдрасилов Б. С., Музафаров Е. Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина [отв. ред. Е.И. Маевский]. – Пушино: *Synchrobook*, 2013. – 310 с.
2. Sandip S., Eashwari T. S., Farooqui N. A. In vitro antimicrobial and antioxidant activity of substituted chalcones // *Der Pharm. Lett.* – 2012. – Vol. 4. No. 3. – P. 986–992.
3. Rahman M. A. Chalcone: A valuable insight into the recent advances and potential pharmacological activities // *Chem. Sci. J.* – 2011. – Vol. 29. – P. 1–16.
4. Dhar D. N. The chemistry of chalcones and related compounds. – New York, Chichester, Brisbane, Toronto: *A Wiley–Interscience Publication*, 1981. – 285 p.
5. Ni L., Meng C. Q., Sikorski J. A. Recent advances in therapeutic chalcones // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2004. – Vol. 14. – P. 1669–1691.
6. Fenwick G. R., Lutomski J., Nieman C. Liquorice, *Glycyrrhiza glabra* L. – composition, uses and analysis // *Food Chem.* – 1990. – Vol. 38. No. 2. – P. 119–143.
7. Kang D. G., Lee A. S., Mun Y. J., Woo W. H., Y. C., Sohn E. J., Moon M. K., Lee H. S. Butein ameliorates renal concentrating ability in cisplatin–induced acute renal failure in rats // *Bio. Pharm. Bulletin.* – 2004. – Vol. 27. – P. 366–370.
8. Abu N., Ho W. Y., Yeap S. K., Akhtar M. N., Abdullah M. P., Abdul Rahman Omar A. R., Alitheen N. B. The flavokawains: uprising medicinal chalcones // *Cancer Cell Int.* – 2013. – Vol. 13. – P. 102.
9. Ajiboye T. O., Yakubu M. T., Oladiji A. T. Cytotoxic, antimutagenic, and antioxidant activities of methanolic extract and chalcone dimers (Lophirone B and C) derived from *Lophira alata* (Van Tiegh. Ex Keay) stem bark // *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.* – 2014. – Vol. 19. – P. 20–30.
10. Bohm B. A. Introduction to flavonoid. – Amsterdam: *Harwood Academic Publishers*, 1998. – P. 175–241.
11. Rozmer Z., Perje'si. P. Naturally occurring chalcones and their biological activities // *Phytochem. Rev.* – 2016. – Vol. 15. – P. 87–120.
12. Shimomura H., Sashida Y., Mimaki Y., Oohara M., Fukai Y. A chalcone derivative from the bark of *Lindera umbellata* // *Phytochemistry.* – 1988. – Vol. 27. – P. 3937–3939.
13. Исмаилова Г. О., Каримова Ш. Ф., Зиямутдинова З. К., Баходирова М. О. Распространённые природные халконы. – Тамбов: Изд-во Грамота, *Альманах современной науки и образования*, 2016. № 10. – С. 36–45.

14. Nowakowska Z. A. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42. – P. 125–137.
15. Gupta D., Jain D. K., Trivedi P. Recent advances in chalcones as antiinfective agents // *Int. J. Chem. Sci.* – 2010. – Vol. 8. – P. 649–654.
16. Kulkarni R. R., Tupe S. G., Gamble S. P., Chandgude M. G., Sarkar D., Deshpande M. V., Joshi S. P. Antifungal dimeric chalcone derivative kamalchalcone E from *Mallothus philippiensis* // *Natur. Product Res.* – 2014. – Vol. 28. – P. 245–250.
17. Sen R., Chatterjee M. Plant derived therapeutics for the treatment of Leishmaniasis // *Phytomedicine.* – 2011. – Vol. 18. – P. 1056–1069.
18. Park J. Y., Jeong H. J., Kim Y. M., Park S.-J., Rho M.-C., Park K. H., Ryu Y. B., Lee W. S. Characteristic of alkylated chalcones from *Angelica keiskei* on influenza virus neuraminidase inhibition // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – P. 5602–5604.
19. Bruyere C., Genovese S., Lallemand B., Ionescu-Motatu A., Curini M., Kiss R., Epifano F. Growth inhibitory activities of oxyprenylated and non-prenylated naturally occurring phenylpropanoids in cancer cell lines // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – P. 4174–4179.
20. Bentes A. L. A. Structure of dihydrochalcones and related derivatives and their scavenging and antioxidant activity against oxygen and nitrogen radical species // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16. – P. 1749–1760.
21. Venturelli S., Burkard M., Biendl M., Lauer U. M., Frank J., Busch C. Prenylated chalcones and flavonoids for the prevention and treatment of cancer // *Nutrition.* – 2016. – Vol. 32. – P. 1171–1178.
22. Sivakumar P. M., Prabhakar P. K., Doble M. Synthesis, antioxidant evaluation and quantitative structureactivity relationship studies of chalcones // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20. No. 4. – P. 482–492.
23. Kim B.-T., O K.-Z., Chun J.-C., Hwang K. J. Synthesis of dihydroxylated chalcone derivatives with diverse substitution patterns and their radical scavenging ability toward DPPH free radicals // *Bull. Korean. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 29. – No. 6. – P. 1125–1130.
24. Qian Y.-P., Shang Y.-J., Teng Q.-F., Chang J., Fan G.-J., Wei X., Li R.-R., Li H.-P., Yao X.-J., Dai F., Zhou B. Hydroxychalcones as potent antioxidants: Structure–activity relationship analysis and mechanism considerations // *Food Chemistry.* – 2011. – Vol. 126. – No. 1. – P. 241–248.
25. Marquina S., Maldonado-Santiago M., Sánchez-Carranza J. N., Antúnez-Mojica M., González-Maya L., Razo-Hernández R. S., Alvarez L. Design, synthesis and QSAR study of 2'-hydroxy-

- 4'-alkoxy chalcone derivatives that exert cytotoxic activity by the mitochondrial apoptotic pathway // *Bioorg. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 27. – P. 43–54.
26. Jandial D. D., Blair C. A., Zhang S., Krill L. S., Zhang Y. B., Zi X. Molecular targeted approaches to cancer therapy and prevention using chalcones // *Curr. Cancer Drug Targets.* – 2014. – Vol. 14. – P. 181–200.
 27. Saavedra E., Del Rosario H., Brouard I., Quintana J., Estévez F. 6'-Benzyloxy-4-bromo-2'-hydroxychalcone is cytotoxic against human leukaemia cells and induces caspase-8- and reactive oxygen speciesdependent apoptosis // *Chem. Bio. Int.* – 2019. – Vol. 298. – P. 137–145.
 28. Mahapatra D. K., Bharti S. K., Asati V. Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 98. – P. 69–114.
 29. Uddin M. N., Hasan M. N., Uzzaman M., Sanaullah A. F. M., Shumi W., Bhuyain M. H., Sadrul Amin H. M. Microwave assisted synthesis, characterization, molecular docking and pharmacological activities of some new 2-hydroxychalcone derivatives // *J. Mol. Struc.* – 2020. – Vol. 1206. – P. 127678.
 30. Pereira V. R. D, Junior I. J. A., da Silveira L. S., Geraldo R. B., Pinto P. F, Teixeira F. S., Salvadori M. C., Silva M. P., Alves L. A., Capriles P. V. S. Z., Almeida A. C., Coimbra E. S., Pinto P. L. S., Couri M. R. C., Moraes J., Filho A. A. S. Q. In Vitro and in Vivo Antischistosomal Activities of Chalcones // *Chem. Biodiversity.* – 2018. – Vol. 15. – No. 12. – P. 1–15. e1800398.
 31. Yadav B. N., Dixit S. K., Bhattacharya A., Mishra L. C., Sharma M., Awasthi S. K., Bhasin V. K. Antimalarial activity of newly synthesized chalcone derivatives in vitro // *Chem. Bio. Drug Des.* – 2016. – Vol. 80. – No. 2. – P. 340–347.
 32. Suwito H., Jumina, Mustofa, Pudjiastuti P., Fanani M. Z., Kimata-Arigo Y., Katahira R., Kawakami T., Fujiwara T., Hase T., Sirat H. M., Puspaningsih N. N. T. Design and Synthesis of Chalcone Derivatives as Inhibitors of the Ferredoxin – Ferredoxin-NADP⁺ Reductase Interaction of Plasmodium falciparum: Pursuing New Antimalarial Agents // *Molecules.* – 2014. – Vol. 19. – P. 21473–21488.
 33. Rücker H., Al-Rifai N., Rasclé A., Gottfried E., Brodziak-Jarosz L., Gerhäuser C., Dickd T. P., Amslinger S. Enhancing the anti-inflammatory activity of chalcones by tuning the Michael acceptor site // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13. – No. 1. – P. 3040–3047.
 34. Mellado M., Madrid A., Reyna M., Weinstein-Oppenheimer C., Mella J., Salas C. O., Sánchez E., Cuellar M. Synthesis of chalcones with antiproliferative activity on the SH-SY5Y neuroblastoma cell line: Quantitative Structure-Activity Relationship Models // *Med. Chem. Res.* – 2018. – Vol. 27. – P.2414–2425.

35. You S., Qian J., Sun C., Zhang H., Ye S., Chen T., Xu Z., Wang J., Huang W., Liang G. An Aza resveratrol–chalcone derivative 6b protects mice against diabetic cardiomyopathy by alleviating inflammation and oxidative stress // *J. Cell. Mol. Med.* – 2018. – Vol. 22. – No. 3. – P. 1931–1943.
36. Teixeira A. M. R., Santos H. S., Bandeira P. N., Juliao M. S. S., Freire P. T. C., Lima V. N., Cruz B. G., da Silva P. T., Coutinho H. D. M., Sena Jr D. M.. Structural, spectroscopic and microbiological characterization of the chalcone 2E–1–(2'–hydroxy–3',4',6'–trimethoxyphenyl)–3–(phenyl)–prop–2–en–1–one derived from the natural product 2–hydroxy–3,4,6 – trimethoxyacetophenone // *J. Mol. Struc.* – 2019. – Vol. 1179. – P.739–748.
37. Tailor N. K. Synthesis & Antifungal Activity of Certain Chalcones & Their Reduction // *Indo Glob. J. Pharm. Sci.* – 2014. – Vol. 4. – No. 1. – P. 25–28.
38. Bathelemy N., Charles F. N., Pantaleon A., Azeh N. N., Estella T., Hortense G. K., Aghem F. K., Ronel T. A., Olivier A. K., Ngadjui B. T. Synthesis and evaluation of antimicrobial properties of some chalcones // *Br. J. Pharm. Res.* – 2016. – Vol. 14. – No. 2. – P. 1–11.
39. Tran T–D., Do T–H., Tran N–C., Ngo T–D., Huynh T–N–P., Tran C–D., Thai K–M. Synthesis and anti Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* activity of substituted chalcones alone and in combination with non–beta–lactam antibiotics // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – P. 4555–4560.
40. Kim Y. S., Kumar V., Lee S., Iwai A., Neckers L., Malhotra S. V., Trepel J. B, Methoxychalcone inhibitors of androgen receptor translocation and function // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – P. 2105–2109.
41. Thasneem C. K., Biju C. R., Babu G. Synthesis and antimicrobial study of chalcone linked 1,3,4–oxadiazole derivatives // *World J. Pharm. Pharm. Sc.* – 2015. – Vol. 4. – No. 1. – P. 643–655.
42. Zhou B., Jiang P., Lu J., Xing C. Characterization of the Fluorescence Properties of 4–Dialkylaminochalcones and Investigation of the Cytotoxic Mechanism of Chalcones // *Arch. Pharm.* – 2016. – Vol. 349. – P. 539–552.
43. Mohammed J. H. Biological Activities Importance of Chalcone Derivatives // *Inter. J. Chem. Biomol. Sci.* – 2015. – Vol. 1. – No. 3. – P. 107–112.
44. Tran T–D., Nguyen T–T–N., Do T–H., Huynh T–N–P., Tran C–D., Thai K–M. Synthesis and Antibacterial Activity of Some Heterocyclic Chalcone Analogues Alone and in Combination with Antibiotics // *Molecules.* – 2012. – Vol. 17. – P. 6684–6696.
45. Rajeena A. C. H., Nayak S. P., Ganesh G., Kamat V., Revanasiddappa B. C., Kumar H. Synthesis and Evaluation of Chalcones Carryng 1,2,3 Triazole Moiety for Antibacterial and Antioxidant Activity // *Heterocycl. Lett.* – 2018. – Vol. 8. – No. 1. – P. 49–59.

46. Yu B., Liu H., Kong X., Chen X., Wu C. Synthesis of new chalcone-based homoserine lactones and their antiproliferative activity evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 163. – P. 500–511.
47. Baek K. H., Karki R., Lee, E-S. Na Y., Kwon Y. Synthesis and investigation of dihydroxychalcones as calpain and cathepsin inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2013. – Vol. 51. – P. 24–30.
48. Степкина Н.Н. Великородов А. В. Зависимость биологической активности халконов от их строения // *Фундаментальные исследования.* – 2015. – № 11. – С. 505–510.
49. Xiaobo L., Xiaojie L., Xiong Y. Synthesis of Chalcone Derivatives // *Adv. Comp. Sci. Res.* – 2016. – Vol. 59. – P. 618–620.
50. Jayapal M. R., Sreedhar N. Y. Synthesis and characterization of 4-hydroxychalcones by aldol condensation using $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ // *Int. J. Curr. Pharm. Res.* – 2010. – Vol. 2. – No. 4. – P. 60–62.
51. Bukhari S. N. A., Jasamai M., Jantan I. Synthesis and biological evaluation of chalcone derivatives (mini review). Mini Rev // *Med. Chem.* – 2012. – Vol. 12. – P. 1394–1403.
52. Mahapatra D. K., Bharti S. K., Asati V. Chalcone scaffolds as anti-infective agents: Structural and molecular target perspectives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 101. – P. 496–524.
53. Iftikhar S., Khan S., Bilal A., Manzoor S., Abdullah M., Emwas A-H., Sioud S., Gao X., Chotana G. A., Faisal A., Saleem R. S. Z. Synthesis and Evaluation of Modified Chalcone Based p53 Stabilizing Agents // *Bioorg. Med. Chem. Let.* – 2017. – Vol. 27. – P. 4101–4106.
54. Yadav G. D., Yadav A. R. Novelty of Claisen-Schmidt condensation of biomass-derived furfural with acetophenone over solid super base catalyst // *RSC Advances.* – 2014. – Vol. 4. – No. 109. – P. 63772–63778.
55. Anjaneyulu A. S. R., Sudha R. G., Mallavadhani U. V., Murthy Y. L. N. Synthesis of some new deoxybenzoins by modified Nencki's reaction and their cyclization to isoflavones // *Ind. J. Het. Chem.* – 1994. – Vol. 33. – P. 847–850.
56. Sinisterra J. V., Garcia-Raso A. An improved procedure for the Claisen-Schmidt reaction // *Synthesis.* – 1984. – P. 502–504.
57. Climent M. J., Corma A., Iborra S., Velly A. Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest // *J. Catal.* – 2004. – Vol. 221. – P. 474–482.
58. Climent M. J., Corma A., Iborra S., Primo J. Base Catalysis for Fine Chemicals Production: Claisen-Schmidt Condensation on Zeolites and Hydrotalcites for the Production of Chalcones and Flavanones of Pharmaceutical Interest // *J. Catal.* – 1995. – Vol. 151. – P. 60–66.

59. Daskiewicz J. B., Comte G., Barron D., Pietro A. D., Thomasson F. Organolithium mediated synthesis of prenylchalcones as potential inhibitors of chemoresistance // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40. – P. 7095–7098.
60. Sebti S., Solhy A., Tahir R., Boulaajaj S., Mayoral J. A., Fraile J. M., Kossir A., Oumimoun, H. Calcined sodium nitrate/natural phosphate: an extremely active catalyst for the easy synthesis of chalcones in heterogeneous media // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42. – P. 7953–7955.
61. Sebti S., Solhy A., Smahi A., Kossir A., Oumimoun H. Dramatic activity enhancement of natural phosphate catalyst by lithium nitrate. An efficient synthesis of chalcones // *Catal. Commun.* – 2002. – Vol. 3. – P. 335–339.
62. Khan K., Siddiqui Z. N. Piperidine-functionalized silica: an efficient and environmentally benign catalyst for Claisen–Schmidt condensation // *Appl. Organometal. Chem.* – 2014. – Vol. 28. – P. 789–796.
63. Venkatesan P., Sumathi S. Piperidine Mediated Synthesis of N–Heterocyclic Chalcones and Their Antibacterial Activity // *J. Heterocyclic Chem.* – 2010. – Vol. 47. – P. 81–84.
64. Patil C. B., Mahajan S. K., Katti S. A. Chalcone: A Versatile Molecule // *J. Pharm. Sci. Res.* – 2009. – Vol. 1. – No. 3. – P. 11–22.
65. Ливанцов М. В. Защитные группы в органическом синтезе. *Соросовский образовательный журнал.* – 2001. – Т. 7, №5.
66. Gupta R., Gupta N., Jain A. Improved synthesis of chalcones and pyrazolines under ultrasonic irradiation // *Ind. J. Chem.* – 2010. – Vol. 49B. – P. 351–355.
67. Patel A., Panchal I., Parmar I., Mishtry B. Synthesis of new flavanoid and chalcone derivatives as antimicrobial agent by green chemistry approach // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* – 2017. – Vol. 8. – No. 6. – P. 2725–2730.
68. Chaudhry F., Asif N., Naureen S., Munawar M. A., Khan M. A. On Efficient Synthesis, X–Ray Analysis and DPPH Radical Scavenging Activity of Pyrazolone–Based trans–Chalcones // *Chem. Select.* – 2019. – Vol. 4. – P. 11098–11102.
69. Kalluraya B., Rai G. Environmentally benign reaction: Synthesis of sydnone chalcones under solvent–free conditions // *Ind. J. Chem.* – 2003. – Vol. 42B. – P. 2556–2557.
70. Kumar S., Lamba M. S., Makrandi J. K. An efficient green procedure for the synthesis of chalcones using C–200 as solid support under grinding conditions // *Green Chem. Lett. Rev.* – 2008. – Vol. 1. – No. 2. – P. 123–125.
71. Comisar C. M., Savage P. E. Kinetics of crossed aldol condensations in high–temperature water // *Green Chem.* – 2004. – V. 6. – P. 227–231.

72. Kumar D., Suresh, Sandhu J. S. An efficient green protocol for the synthesis of chalcones by a Claisen–Schmidt reaction using bismuth (III) chloride as a catalyst under solvent–free condition // *Green Chem. Lett. Rev.* – 2010. – Vol. 3. – No. 4. – P. 283–286.
73. Zeba N. Siddiqui, T. N. Mohammed Musthafa. An efficient and novel synthesis of chromonyl chalcones using recyclable $\text{Zn}(\text{L-proline})_2$ catalyst in water // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 4008–4013.
74. Rafiee E., Rahimi F. Synthesis of Biologically Active Chalcon Analogues via Claisen–Schmidt Condensation in Solvent–Free Conditions: Supported Mixed Addenda Heteropoly Acid as a Heterogeneous Catalyst // *J. Chil. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 58. – No. 3. – P. 1926–1929.
75. Krishnakumar B., Velmurugan R., Swaminathan M. $\text{TiO}_2\text{-SO}_4^{2-}$ as a novel solid acid catalyst for highly efficient, solvent free and easy synthesis of chalcones under microwave irradiation // *Catal. Comm.* – 2011. – Vol. 12. – No. 5. – P. 375–379.
76. Saravanamurugan S., Palanichamy M., Arabindoo B., Murugesan V. Liquid phase reaction of 2'-hydroxyacetophenone and benzaldehyde over ZSM-5 catalysts // *J. Molec. Catal. Chem.* – 2004. – Vol. 218. – P. 101–106.
77. Perozo–Rondo'n E., Marti'n–Aranda R. M., Casal B., Dura'n–Valle C. J., Lau W. N., Zhang X. F., Yeung K. L. Sonocatalysis in solvent free conditions: An efficient eco–friendly methodology to prepare chalcones using a new type of amino grafted zeolites // *Catal. Today.* – 2006. – Vol. 114. – P. 183–187.
78. Bai P., Wu P., Xing W., Liu D., Zhao L., Wang Y., Xu B, Yana Z., Zhao X. S. Synthesis and catalytic properties of ZSM-5 zeolite with hierarchical pores prepared in the presence of n-hexyltrimethylammonium bromide // *J. Mater. Chem.* – 2015. – Vol. 3. – P. 18586–18597.
79. Sazegar M. R., Mahmoudian S., Mahmoudi A., Triwahyono S., Jalil A. A., Mukti R. R., Kamarudine N. H. N., Ghoreishic M. K. Catalyzed Claisen–Schmidt reaction by protonated aluminate mesoporous silica nanomaterial focused on the (E)–chalcone synthesis as a biologically active compound // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. – P. 11023–11031.
80. Rocchi D., González J. F., Menéndez J. C. Montmorillonite Clay–Promoted, Solvent–Free Cross–Aldol Condensations under Focused Microwave Irradiation // *Molecules.* – 2014. – Vol. 19. – P. 7317–7326.
81. Gaydhankar T. R., Kotbagi T. V., Nikalje M. D., Waghmare K. J. Synthesis, Characterization and Catalytic Activity of Molybdenum Oxide Supported Zirconia Catalysts for Solvent–free Synthesis of Chalcones // *Curr. Cat.* – 2014. – Vol. 3. – P. 296–309.
82. Jayapal M. R., Prasad K. S., Sreedhar N. Y. Synthesis and characterization of 2, 5–dihydroxy substituted chalcones using $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ // *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* – 2010. – Vol. 1. – No. 4. – P. 361–366.

83. Petrou O., Ivanova Y., Gerova M. $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$: Catalytic system for synthesis of chalcones // *Catal. Comm.* – 2008. – Vol. 9. – P. 315–316.
84. Jung J–C., Lee Y., Min D., Jung M., Oh S. Practical Synthesis of Chalcone Derivatives and Their Biological Activities // *Molecules.* – 2017. – Vol. 22. – P. 1872.
85. Narender T., Reddy K. P. A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride–etherate // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 3177–3180.
86. Saravanamurugan S., Palanichamy M., Arabindoo B., Murugesan V. Solvent free synthesis of chalcone and flavanone over zinc oxide supported metal oxide catalysts // *Catal. Comm.* – 2005. – Vol. 6. P. 399–403.
87. Mulugeta D., Abdisa B., Belay A., Endale M. Synthesis of Chalcone and Flavanone Derivatives using ZnO Nanoparticle as Catalyst for Antibacterial Activity // *Chem. Mater. Res.* – 2018. –Vol. 10. – No. 6s.
88. Kakati D., Sarma J. C. Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3–diphenylpropenones // *Chem. Central J.* – 2011. – Vol. 5. – No. 8. – P. 1–5.
89. Степанова З. В., Собенина Л. Н., Михалева А. И., Трофимов Б. А. 1–Фенил–3–(1–винил–4,5,6,7–тетрагидро–1H–индол–2–ил)–пропенон / в кн. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов; под общ ред. В. Г. Карцева. – Москва: *IBS PRESS*. 2003. – Т. 1. – С. 600.
90. Sreedhar N. Y., Jayapal M. R., Prasad K. S., Prasad P. R. Synthesis and Characterization of 4–Hydroxy Chalcones Using PEG–400 as a Recyclable Solvent // *Res. J. Pharm. Bio. Chem. Sci.* – 2010. – Vol. 1. – No. 4. – P. 480–485.
91. Jayapal M. R., Prasad S. K., Sreedhar N. Y. Synthesis and Characterization of 2,6–Dihydroxy Substituted Chalcones Using PEG–400 as a Recyclable Solvent // *J. Pharm. Sci. Res.* –2010. – Vol.2. –№ 8. –P. 450–458.
92. Suwito H., Jumina, Mustofa, Kristanti A. N., Puspaningsih N. N. T. Chalcones: Synthesis, structure diversity and pharmacological aspects // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2014. – Vol. 6. – No. 5. – P. 1076–1088.
93. Xu L.–W., Li L., Xia C.–G., Zhao P.–Q. Efficient coupling reactions of arylalkynes and aldehydes leading to the synthesis of enones // *Helv. Chim. Acta.* – 2004. – V. 87. – P. 3080–3084.
94. Pan X., Yi F., Zhang X., Chen S. Synthesis of Amino Chalcones in Presence of Ionic Liquid as Soluble Support // *Asian J. Chem.* – 2012. – Vol. 24. – No. 9. – P. 3809–3813.
95. Sarda S. R., Jadhav W. N, Tekale S. U., Jadhav C. V., Patil B. R., Suryawanshi G. S., Pawar R. P. Phosphonium Ionic Liquid Catalyzed an Efficient Synthesis of Chalcones // *Lett. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 6. – P. 481–484.

96. Gomes M. N., Muratov E. N., Pereira M., Peixoto J. C., Rosseto L. P., Cravo P. V. L., Andrade C. H., Neves B. J. Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design // *Molecules*. –2017. –Vol. 22. –P. 1210.
97. Wu X.-F., Neumann H., Beller M. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Carbonylative Heck Reactions To Give Chalcones // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2010. – Vol. 49. – P. 5284–5288.
98. Wu X., Neumann H., Spannenberg A., Schulz T., Jiao H., Beller M. Development of general palladium-catalyzed carbonylative Heck reaction of aryl halides // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 132. – P. 14596–14602.
99. Eddarir S., Cotelle N., Bakkour Y., Rolando C. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44. – P. 5359–5363.
100. Selepe M. A., Van Heerden F. R. Application of the Suzuki–Miyaura reaction in the synthesis of flavonoids // *Molecules*. – 2013. – Vol. 18. – P. 4739–4765.
101. Braun R. U., Ansorge M., Müller Th. J. J. Coupling–Isomerization Synthesis of Chalcones // *Chem. Eur. J.* – 2006. – Vol. 12. – P. 9081–9094.
102. Liao W. W., Müller Th. J. J. Sequential Coupling–Isomerization–Coupling Reactions – A Novel Three Component Synthesis of Aryl Chalcones // *Synlett.* – 2006. – Vol. 20. – P. 3469–3473.
103. Wang Y., Tan C., Zhang X., He Q., Xie Y., Yang C. A Microwave-Assisted Domino Benzannulation Reaction towards Functionalized Naphthalenes, Quinolines, and Isoquinolines // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – No. 33. – P. 6622–6629.
104. Дытынченко И. Н., Листван В. Н. Гидроксичалконы и их аналоги. Синтез с использованием реакции Виттига // *Materials digest of the XXIII International Scientific and Practical Conference “Modern trends of scientific thought development”*. – London: *IASHE*, 2012. – P. 7–12.
105. Семенов А. А. Очерк химии природных соединений. – Новосибирск: *Наука. Сибирская издательская фирма РАН*, 2000. – 664 с.
106. Yang L., Wu Y., Yang Y., Wen C., Wan J. P. Catalyst-free synthesis of 4-acyl-NH-1,2,3-triazoles by water-mediated cycloaddition reactions of enamines and tosyl azide // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 14. – P. 2348–2353.
107. Wan J-P., Cao S., Liu Y. Base-promoted synthesis of N-substituted 1,2,3-Triazoles via enamines-azide cycloaddition involving regitz diazo transfer // *Org Lett.* – 2016. – Vol. 18. – P. 6034–6037.
108. Singh N., Pandey S. K., Tripathi R. P. Regioselective [3+2] cycloaddition of chalcones with a sugar azide: easy access to 1-(5-deoxy-D-xylofuranos-5-yl)-4,5-disubstituted-1H-1,2,3-triazoles // *Carbohydr. Res.* – 2010. – Vol. 345. – P. 1641–1648.

109. Guchhait S. K., Hura N., Shah A. P. Synthesis of polysubstituted 2-aminoimidazoles via alkene-diamination of guanidine with conjugated α -bromoalkenones // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – P. 2745–2752.
110. Zhu Y., Li C., Zhang J., She M., Sun W., Wan K., Wang Y., Yin B., Liu P., Li J. A facile FeCl₃/I₂-catalyzed aerobic oxidative coupling reaction: Synthesis of tetrasubstituted imidazoles from amidines and chalcone // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17. – P. 3872–3875.
111. Ding Y., Zhang T., Chen Q-Y., Zhu C. Visible-light photocatalytic aerobic annulation for the green synthesis of pyrazoles // *Org. Lett.* – 2016. – Vol.18. – P.4206–4209.
112. Wang Y., Jiang C-M., Li H-L., He F-S., Luo X., Deng W-P. Regioselective iodinecatalyzed construction of polysubstituted pyrroles from allenes and enamines // *J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 81. – P. 8653–8658.
113. de Souza A. A. N., Xavier V. F., Coelho G. S., Junior P. A. S., Romanha A. J., Murta S. M. F., Carneiroc C. M., Taylor J. G. Synthesis of 3,5 diarylisoxazole derivatives and evaluation of in vitro trypanocidal activity // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2018. – Vol.29. – No. 2. – P. 269–277.
114. Kalirajan R., Rafick M. H. M., Sankar S., Gowramma B. Green synthesis of some novel chalcone and isoxazole substituted 9-anilino acridine derivatives and evaluation of their biological and larvicidal activities // *Indian J. Chem.* – 2018. – Vol. 57B. – P. 583–590.
115. Monica Kachroo, Rakesh Panda, Yadavendra Yadav. Synthesis and biological activities of some new pyrimidine derivatives from chalcones // *Der Pharm. Chem.* –2014. – Vol. 6. – No. 2. – P. 352–359.
116. Sahoo B. M., Rajeswari M., Jnyanaranjan P., Binayani S. Green Expedient Synthesis of Pyrimidine Derivatives via Chalcones and Evaluation of their Anthelmintic Activity // *Indian J Pharm. Educ.* – 2017. – V. 51. – No. 4S. – P. S700–S706.
117. Venkatesh T., Bodke Y. D., Joy M. N., Dhananjaya B. L., Venkataramanc S. Synthesis of Some Benzofuran Derivatives Containing Pyrimidine Moiety as Potent Antimicrobial Agents // *Iran J. Pharm. Res.* – 2018. –Vol. 17. – No. 1. – P. 75–86.
118. Aswin K., Mansoor S. S., Logaiya K., Sudhan S. P. N. Triphenylphosphine: An efficient catalyst for the synthesis of 4,6-diphenyl- 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thione under thermal conditions // *J. K. S. U. S.* –2 014. –Vol. 26. – No. 12. – P. 141–148.
119. Jayaseelan D., Ganapathi M., Guhanathan S. Microwave-assisted synthesis of 4,6-diphenyl substituted thiazine derivatives and its characterization // *Org. Chem. Ind. J. (O.C.A.I.J.)*. – 2015. – Vol. 11. – No. 8. – P. 305–311.
120. Huang H., Cai J., Tang L., Wang Z., Li F., Deng G-J. Metal-free assembly of polysubstituted pyridines from oximes and acroleins // *J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 81. – P. 1499–1505.

121. Song Z., Huang X., Yi W., Zhang W. One-pot reactions for modular synthesis of polysubstituted and fused pyridines // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18. – P. 5640–5643.
123. Cheng G., Xue L., Weng Y., Cui X. Transition-metal-free cascade approach toward 2-Alkoxy/2-Sulfenylpyridines and Dihydrofuro[2,3-b]pyridines by trapping in situ generated 1,4-Oxazepine // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – P. 9515–9524.
124. Abd El-Sattar N. E. A., Badawy E. H. K., Abdel-Mottale M. S. A. Synthesis of some pyrimidine, pyrazole, and pyridine derivatives and their reactivity descriptors // *J. Chem.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1–11.
125. Shaikh S., Baseer, M. A. Synthesis and antimicrobial activities of some new 2,3-dihydro-1,5-benzodiazepine derivatives // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* – 2013. – Vol. 4. – No. 7. – P. 2717–2720.
126. El-Gaml K. M. Application of chalcone in synthesis of new heterocycles containing 1,5-benzodiazepine derivatives // *Americ. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 4. – No. 1. – P. 14–19.
127. Ferreras J. A., Gupta A., Amin N. D., Basu A., Sinha B. N., Worgall S., Jayaprakash V., Quadri L. E. N. Chemical scaffolds with structural similarities to siderophores of nonribosomal peptide-polyketide origin as novel antimicrobials against *Mycobacterium tuberculosis* and *Yersinia pestis* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – P. 6533–6537.
128. Xiao X., Ni Y., Jia Y.M., Zheng M., Xu H.F., Xu J., Liao C. Identification of human telomerase inhibitors having the core of Nacyl-4,5-dihydropyrazole with anticancer effects // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26. – No. 6. – P. 1508–1511.
129. Zhou Z., Zhuo J., Yan S., Ma L. Design and synthesis of 3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles as new tyrosinase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21. – P. 2156–2162.
130. Kumar G., Tanwar O., Kumar J., Akhter M., Sharma S., Pillai C. R., Alam M. M., Zama M. S. Pyrazole-pyrazoline as promising novel antimalarial agents: a mechanistic study // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 149. – P. 139–147.
131. Stefanos N. M., Toigo J., Maioral M. F., Jacques A. V., Chiaradia-Delatorre L. D., Perondi D. M., Ribeiro A. A. B., Bigolin A., Pirath I. M. S., Duarte B. F., Nunes R. J., Santos-Silva M. C. Synthesis of novel pyrazoline derivatives and the evaluation of death mechanisms involved in their antileukemic activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 27. – P. 375–382.
132. Chen K., Zhang Y. L., Fan J., Ma X., Qin Y. J., Zhu H. L. Novel nicotinoyl pyrazoline derivatives bearing N-methyl indole moiety as antitumor agents: design, synthesis and evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 156. – P. 722–737.
133. Lu Z-H., Gu X-J., Shi K-Z., Li X., Chen D-D., Chen L. Accessing anti-human lung tumor cell line (A549) potential of newer 3,5-disubstituted pyrazoline analogs // *Arab. J. Chem.* – 2017. – Vol. 10. – No. 5. – P. 624–630.

134. Congiu C., Onnis V., Vesce L., Castorina M., Pisano C. Synthesis and in vitro antitumor activity of new 4,5– dihydropyrazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18. – No. 17. – P. 6238–6248.
135. Raghuvanshi D. S., Verma N., Singh S. V., Khare S., Pal A., Negi A. S., Raghuvanshi D. S. Synthesis of thymol–based pyrazolines: an effort to perceive novel potent–antimalarials // *Bioorg. Chem.* – 2019. – Vol. 88. – No. 102933.
136. Shoman M. E., Abdel–Aziz M., Aly O. M., Farag H. H., Morsy M. A. Synthesis and investigation of anti–inflammatory activity and gastric ulcerogenicity of novel nitric oxide–donating pyrazoline derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – No. 7. – P. 3068–3076.
137. Rathish I. G., Javed K., Ahmad S., Bano S., Alam M. S., Pillai K. K., Singh S., Bagchi V. Synthesis and antiinflammatory activity of some new 1, 3, 5– trisubstituted pyrazolines bearing benzene sulfonamide // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – No. 1. – P. 255–258.
138. Nepali K., Singh G., Turan A., Agarwal A., Sapra S., Kumar R., Banerjee U. C., Verma P. K., Satti N. K., Gupta M. K., Suri O. P., Dhar K. L. A rational approach for the design and synthesis of 1–acetyl–3,5–diaryl–4,5 –dihydro(1H)pyrazoles as a new class of potential non–purine xanthine oxidase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19. – P. 1950–1958.
139. Pandey A. K., Sharma S., Pandey M., Alam M. M., Shaquiquzzaman M., Akhter M. 4, 5– Dihydrooxazole–pyrazoline hybrids: Synthesis and their evaluation as potential antimalarial agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 123. – P. 476–486.
140. Saueressig S. Mastelari R., da Silva L. P., Buss J., Segatto N. V., Beghini K. R., Pacheco B., de Pereira C. M. P., Collares T., Seixas F. K. Synergistic effect of pyrazoles derivatives and doxorubicin in claudin–low breast cancer subtype // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 98. – No. 9. – P. 390–398.
141. Raghav N., Singh M. SAR studies of differently functionalized chalcones based hydrazones and their cyclized derivatives as inhibitors of mammalian cathepsin B and cathepsin H // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 22. – P. 4233–4245.
142. Moi D., Nocentini A., Deplano A., Balboni G., Supuran C. T., Onnis V. Structure–activity relationship with pyrazoline–based aromatic sulfamates as carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII inhibitors: Synthesis and biological evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 182. P. 111638.
143. Guglielmi P., Carradori S., Poli G., Secci D., Cirilli R., Rotondi G., Chimenti P., Petzer A., Petzer J. P. Design, synthesis, docking studies and monoamine oxidase inhibition of a small library of 1–acetyl– and 1–thiocarbamoyl–3,5–diphenyl–4,5–dihydro–(1H)–pyrazoles // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24. – P. 484.

144. Nath C., Badavath V. N., Thakur A., Ucar G., Acevedo O., Mohd Siddique M. U., Jayaprakash V. Curcumin-based pyrazoline analogues as selective inhibitors of human monoamine oxidase A // *Med. Chem. Comm.* – 2018. – Vol. 9. – No. 7. – P. 1164–1171.
145. Liu J. J., Zhang H., Sun J., Wang Z. C., Yang Y. S., Li D. D., Zhang F., Gong H. B., Zhu H. L. Synthesis, biological evaluation of novel 4,5-dihydro-2H-pyrazole 2-hydroxyphenyl derivatives as BRAF inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20. – No. 20. – P. 6089–6096.
146. Shubhalaxmi P. L., Ananda K., Bhat K. S. Synthesis of focused library of novel aryloxyacids and pyrazoline derivatives: molecular docking studies and antimicrobial investigation // *Cogent. Chem.* – 2016. – Vol. 2. P. 1141388.
147. Zampieri D., Mamolo M. G., Laurini E., Scialino G., Banfi E., Vio L. Antifungal and antimycobacterial activity of 1-(3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 4516–4522.
148. Chaudhary M., Kumar N., Baldi A., Chandra R., Babu M. A., Madan J. 4-Bromo-4'-chloro pyrazoline analog of curcumin augmented anticancer activity against human cervical cancer, HeLa cells: in silico-guided analysis, synthesis, and in vitro cytotoxicity // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2019. – Vol. 8. – P. 1–19.
149. Eid, N. M., George R. F. Facile synthesis of some pyrazoline-based compounds with promising anti-inflammatory activity // *Future Med. Chem.* – 2018. – Vol. 10. – No. 2. – P. 183–199.
150. Özdemir A., Sever B., Altıntop M. D., Kaya Tilki E., Dikmen M. Design, synthesis, and neuroprotective effects of a series of pyrazolines against 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23. – P. 2151.
151. Tripathi A. C., Upadhyay S., Paliwal S., Saraf S. K. N1-benzenesulfonyl-2-pyrazoline hybrids in neurological disorders: syntheses, biological screening, and computational studies // *EXCLI J.* – 2018. – Vol. 17. – P. 126–148.
152. George R. F., Samir E. M., Abdelhamed M. N., Abdel-Aziz H. A., Abbas S. E. Synthesis and anti-proliferative activity of some new quinoline based 4,5-dihydropyrazoles and their thiazole hybrids as EGFR inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2019. – Vol. 83. – P. 186–197.
153. Moreno L. M., Quiroga J., Abonia R., Ramírez-Prada J., Insuasty B. Synthesis of new 1,3,5-triazine-based 2-pyrazolines as potential anticancer agents // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23. – P. 1956.
154. James J. P., Bhat K. I., More U. A., Joshi S. D. Design, synthesis, molecular modeling, and ADMET studies of some pyrazoline derivatives as shikimate kinase inhibitors // *Med. Chem. Res.* – 2018. – Vol. 27. – P. 546–559.

155. El-Bordiny H. S., El-Miligy M. M., Kassab S. E., Daabees H., Mohamed Ali W. A., Abdelhamid Mohamed El-Hawash S. Design, synthesis, biological evaluation and docking studies of new 3-(4,5-dihydro-1H-pyrazol/isoaxazol-5-yl)-2-phenyl-1H-indole derivatives as potent antioxidants and 15-lipoxygenase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 145. – P. 594–605.
156. Ионова В.А. Синтез и химические превращения оксо- и гидроксопроизводных фенилкарбаматов. – Астрахань: *Астр. Гос. Универ.*, 2015.
157. Sharma S., Kaur S., Bansal T., Gaba J. Review on Synthesis of Bioactive Pyrazoline Derivatives // *Chem. Sci. Trans.* – 2014. – Vol. 3. – No. 3. – P. 861–875.
158. Fazaeli R., Aliyan H., Borbar M., Mohammadi E. $H_3PW_{12}O_{40}$: Highly Efficient Catalysts for the Synthesis of Novel 1,3,5-Triaryl-2-Pyrazoline Derivatives // *Open Catal. J.* – 2010. – Vol. 3. – P. 79–82.
159. Zhao P. S., Li R. Q., Sun X. J., Guo H. M., Jian F. F. Comparative study on two 2-pyrazoline derivatives with experimental and theoretical methods // *Struct Chem.* – 2009. – Vol. 20. – P. 443–451.
160. Sid A., Lamaraa K., Mokhtaria M., Ziania N., Mossetb P. Synthesis and characterization of 1-formyl-3-phenyl-5-aryl-2-pyrazolines // *Eur. J. Chem.* – 2011. – Vol. 2. – No. 3. – P. 311–313.
161. Tanwer N., Kaur R., Rana D., Singh R., Singh K. Synthesis and characterization of Pyrazoline derivatives // *J. Integr. Sci. Technol.* – 2015. – Vol. 3. – No. 2. – P. 39–41.
162. Kender M. M., Baseer M. A. Synthesis and Evaluation of Some New Pyrazoline Derivatives as Antimicrobial Agents // *Orient. J. Chem.* – 2013. – Vol. 29. – No. 1. – P. 253–256.
163. Osman A. B. M., Nour A. H., Ali D. M. H., Osman H. A., Saeed A. E. M. Design and synthesis of 2-pyrazoline derivatives // *Pharm. Lett.* – 2016. – Vol. 8. – No. 1. – P. 8–11.
164. Beyhan N., Kocyigit-Kaymakcioglu B., Gümrü S., Aricioglu F. Synthesis and anticonvulsant activity of some 2-pyrazolines derived from chalcones // *Arab. J. Chem.* – 2017. – Vol. 2. – P. 2073–2081.
165. Safaei-Ghomi J., Bamoniri A. H., Soltanian-Telkabadi M. A Modified and Convenient Method for the Preparation of N-Phenylpyrazoline Derivatives // *Chem. Heterocycl. Compounds.* – 2006. – Vol. 42. – No. 7. – P. 892–896.
166. Lin Z-P., Li J-T. A convenient and efficient protocol for the synthesis of 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines in acetic acid under ultrasound irradiation // *Eur. J. Chem.* – 2012. – Vol. 9. – No. 1. – P. 267–271.
167. Azarifar D., Maleki B. Silica-supported synthesis of some 1,3,5-trisubstituted 2-pyrazolines under solvent-free and microwave irradiation conditions // *J. Heterocyclic Chem.* – 2005. – Vol. 42. – P. 157–159.

168. Zangade S. B., Mokle S. S., Shinde A. T., Vibhute Y. B. An atom efficient, green synthesis of 2-pyrazoline derivatives under solvent-free conditions using grinding technique // *Green Chem. Lett. Revs.* – 2013. – Vol. 6. – No. 2. – P. 123–127.
169. Dhanmane S, Shingare M. A Novel And Green Route for Synthesis of Pyrazoline Derivatives in an Aqueous Media By Using Ionic Liquid at Reflux Condition // *IJSR.* – 2015. – Vol. 4. – No. 3. – P. 2277 – 8179.
170. García-Mediavilla V., Crespo I., Collado P. S., Esteller A., Sánchez-Campos S., Tuñón M. J., González-Gallego J. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 557. – P. 221–229.
171. Zaragoza C., Villaescusa L. Monserrat J., Zaragoza F., Álvarez-Mon M. Potential Therapeutic Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Dihydroflavones, Flavones, and Flavonols // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25. – P. 1017.
172. Maiti G., Karmakar R., Bhattacharya R. N., Kayal U. A novel one pot route to flavones under dual catalysis, an organo- and a Lewis acid catalyst // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 5610–5612.
173. Cushnie T. P. T., Lamb A. J., Antimicrobial activity of flavonoids // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2005. – Vol. 26. – P. 343–356.
174. Kunimasa K., Kuranuki S., Matsuura N., Iwasaki N., Ikeda M., Ito A., Sashida Y., Mimaki Y., Yano M., Sato M., Igarashi Y., Oikawa T. Identification of nobiletin, a polymethoxyflavonoid, as an enhancer of adiponectin secretion // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 2062–2064.
175. Kawai M., Hirano T., Higa S., Arimitsu J., Maruta M., Kuwahara Y., Ohkawara T., Hagihara K., Yamadori T., Shima Y., Ogata A., Kawase I., Tanaka T. Flavonoids and related compounds as anti-allergic substance // *Allergol. Int.* – 2007. – Vol. 56. – P. 113–123.
176. Yu H., Li Y., Feng Z., Jiang H., Zhao Y., Luo Y., Huang W., Li Z. Synthesis, crystal structure and antitumour activity evaluation of 1H-thieno[2,3-c]chromen-4(2H)-one derivatives // *J. Chem. Res.* – 2017. – Vol. 41. – No. 1. – P. 36–41.
177. Santos C. M. M., Silva, A. M. S. The Antioxidant Activity of Prenylflavonoids // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25. – No. 3. – P. 696.
178. Gobbi S., Cavalli A., Rampa A., Belluti F., Piazzini L., Paluszczak A., Hartmann R. W., Recanatini M., Bisi A. Lead optimization providing a series of flavone derivatives as potent nonsteroidal inhibitors of the cytochrome P450 aromatase enzyme // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 4777–4780.

179. Sharma C. S., Verma T., Singh H. P., Kumar N. Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some flavanone incorporated semicarbazides // *Med. Chem. Res.* – 2014. – Vol. 23. – P. 4814–4824.
180. McCarty M. F., Assanga S. I., Lujan L. L. Flavones and Flavonols May Have Clinical Potential as CK2 Inhibitors in Cancer Therapy // *Med. Hypotheses.* – 2020. – Vol. 141. – P. 109723.
181. Abelyan N., Grabski H., Tiratsuyan S. In silico Screening of Flavones and its Derivatives as Potential Inhibitors of Quorum-Sensing Regulator LasR of *Pseudomonas aeruginosa* // *Molec. Bio.* – 2020. – Vol. 54. – P. 134–143.
182. Badavath V. N., Ciftci-Yabanoglu S., Bhakat S., Timiri A. K., Sinha B. N., Ucar G. Soliman M. E. S., Jayaprakash, V. Monoamine oxidase inhibitory activity of 2-aryl-4H-chromen-4-ones // *Bioorg. Chem.* – 2015. – Vol. 58. – P. 72–80.
183. Rao Y. K., Fang S. H., Tzeng Y. M. Synthesis, growth inhibition, and cell cycle evaluations of novel flavonoid derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13. – P. 6850–6855.
184. Gupta M., Paul S., Gupta R., Loupy A. A. Rapid Method for the Cyclization of 2'-hydroxychalcones into Flavones // *Org. Prep. Proc. Int.* – 2000. – Vol. 32. – No. 3. – P. 280–283.
185. Kulkarni P., Kondhare D., Varala R., Zubaidha P. Cyclization of 2'-hydroxychalcones to flavones using ammonium iodide as an iodine source: An eco-friendly approach // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 78. – No. 7. – P. 909–916.
186. Du Z., Ng H., Zhang K., Zeng H., Wang J. Ionic liquid mediated Cu-catalyzed cascade oxa-Michael-oxidation: efficient synthesis of flavones under mild reaction conditions // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9. – P. 6930–6933.
187. Lahyani A., Trabelsi M. Ultrasonic-assisted synthesis of flavones by oxidative cyclization of 2'-hydroxychalcones using iodine monochloride // *Ultrasonics Sonochemistry.* – 2016. – Vol. 31. – P. 626–630.
188. Zambare A. S., Sangshetti J. N., Kokare N. D., Shinde D. B. Development of mild and efficient method for synthesis of substituted flavones using oxalic acid catalyst // *Chin. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 20. – P. 171–174.
189. Ahmed N., Ali H., van Lier J. E. Silica gel supported InBr_3 and InCl_3 : new catalysts for the facile and rapid oxidation of 2'-hydroxychalcones and flavanones to their corresponding flavones under solvent free conditions // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46. – P. 253–256.
190. Vimal M., Pathak U., Halve A. K. Water-mediated phosphorylative cyclodehydrogenation: An efficient preparation of flavones and flavanones // *Synth. Comm.* – 2019. – P. 1–10.

191. Kumar K. H., Perumal P.T. A novel one-pot oxidative cyclization of 2'-amino and 2'-hydroxychalcones employing $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -methanol. Synthesis of 4-alkoxy-2-aryl-quinolines and flavones // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63. – P. 9531–9535.
192. Sarda S. R., Jadhav W. N., Pawar R. P. $\text{I}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$: a suitable heterogeneous catalyst for the synthesis of flavones under microwave irradiation // *Int. J. ChemTech. Res.* – 2009. – Vol. 3. – P. 539–543.
193. Du Z., Ng H., Zhang K., Zeng H., Wang J. Ionic liquid mediated Cu-catalyzed cascade oxa-Michael-oxidation: efficient synthesis of flavones under mild reaction conditions // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9. – No. 20. – P. 6930–6933.
194. Song Z., Huang W., Zhou Y., Tian Z.-Q., Li Z.-M., Tao D.-J. Thermally regulated molybdate-based ionic liquids toward molecular oxygen activation for one-pot oxidative cascade catalysis // *Green Chem.* – 2020. – Vol. 22. – No. 1. – P. 103–109.
195. Parveen A. Green synthesis of Flavanone by Using Ionic Liquid EAN (Ethyl Ammonium Nitrate) // *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* – 2013. – Vol. 2. – No. 8. – P. 296–302.
196. Desai V. G., Desai S. R. IBX-Mediated, Efficient, Metal-Free Approach Towards Synthesis of Flavones // *Curr. Org. Synth.* – 2017. – Vol. 14. – No. 8. – P. 1180 – 1184.
197. Banerjee D., Kayal U., Maiti G. An efficient oxidative conversion of 2-aryl-2H-chromenes to the corresponding flavones by tert-butylhydroperoxide and copper bromide // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57. – No. 15. – P. 1667–1671.
198. Yatabe T., Jin X., Mizuno N., Yamaguchi K. Unusual Olefinic C-H Functionalization of Simple Chalcones toward Aurones Enabled by the Rational Design of a Function-Integrated Heterogeneous Catalyst // *ACS Catalysis*. – 2018. – Vol. 8. – No. 6. – P. 4969–4978.
199. Farahani M. K., Fareghi-Alamdari R., Kiasat A. R. Cooperative Activation in the Synthesis of Flavanone Antioxidants Using a Simple and Highly Efficient Magnetically Recoverable Nano-Cu-CoFe₂O₄ Catalyst // *Polycyclic Arom. Comp.* – 2016. – P. 1–15.
200. Liu R., Zhang Y., Xu K., Tan G. Silica-gel-supported $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -mediated cyclization of 2'-amino and 2'-hydroxychalcones under solvent-free conditions // *Synth. Comm.* – 2016. – Vol. 47. – No. 1. – P 1–9.
201. Jeong C. H., Park H. B., Jang W. J., Jung S. H., Seo Y. H. Discovery of hybrid Hsp90 inhibitors and their anti-neoplastic effects against gefitinib-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24. – No. 1. – P. 224–227.
202. Jeong J. H., Oh Y. J., Kwon T. K., Seo, Y. H. Chalcone-templated Hsp90 inhibitors and their effects on gefitinib resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Archives of Pharm. Res.* – 2016. – Vol. 40. – No. 1. – P. 96–105.

203. Zhang R. R., Wang J. Q., Yu X., Zhang Y. L., Wang Q. Q., Zhang W. H. Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of novel coumarin derivatives: Pyrano[3,2-c]chromene-2,5-diones // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 124. – P. 10–16.
204. Han X., Armstrong D. W. Using Geminal Dicationic Ionic Liquids as Solvents for High-Temperature Organic Reactions // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7. – No. 19. – P. 4205–4208.
205. Nguyen Van T., Debenedetti S., De Kimpe N. Synthesis of coumarins by ring-closing metathesis using Grubbs' catalyst // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44. – No. 22. – P. 4199–4201.
206. Zhao Y., Cao Y., Chen H., Zhuang F., Wu C., Yoon G., Zhu W., Su Y., Zheng S., Liu Z., Cheon S. H. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking study of novel allylretrochalcones as a new class of protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 27. – P. 963–977.
207. Gupta M. Zinc Catalyzed Claisen Rearrangement of Allyl Aryl Ethers to o-Allylated Phenols in Liquid Phase // *The Open Catal. J.* – 2010. – Vol. 3. – P. 40–43.
208. Kawanami H., Sato M., Chatterjee M., Otabe N., Tuji T., Ikushima Y., Ishizaka T., Yokoyama T., Suzuki T. M. Highly selective non-catalytic Claisen rearrangement in a high-pressure and high-temperature water microreaction system // *Chem. Eng. J.* – 2011. – Vol. 167. – P. 572–577.
209. Ouchi T., Mutton R. J., Rojas V., Fitzpatrick D. E., Cork D. G., Battilocchio C., Ley S. V. Solvent-Free Continuous Operations Using Small Footprint Reactors: A Key Approach for Process Intensification // *ACS Sustainable Chem. Eng.* – 2016. – Vol. 4. – No. 4. – P. 1912–1916.
210. Harish B., Subbireddy M., Obulesu O., Suresh S. One-Pot Allylation–Intramolecular Vinylogous Michael Addition–Isomerization Cascade of o-Hydroxycinnamates and Congeners: Synthesis of Substituted Benzofuran Derivatives // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21. – No. 6. – P. 1823–1827.
211. Nawghare B. R., Gaikwad S. V., Raheem A., Lokhande P. D. Iodine Catalyzed Cascade Synthesis of Flavone Derivatives from 2'-Allyloxy- α , β -Dibromchalcones // *J. Chilean Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 59. – No. 1. – P. 2284–2286.
212. Patil A. M., Kamble D. A., Lokhande P. D. Iodine-mediated direct synthesis of 3-iodoflavones // *Synth. Comm.* – 2018. – Vol. 48. – No. 11. – P. 1299–1307.
213. Nawghare B. R., Sakate S. S., Lokhande P. D. A New Method for the Facile Synthesis of Hydroxylated Flavones by Using Allyl Protection // *J. Heterocycl. Chem.* – 2013. – Vol. 51. – No. 2. – P. 291–302.

214. Kumar R., Sharma P., Shard A., Tewary D. K., Nadda G., Sinha A. K. Chalcones as promising pesticidal agents against diamondback moth (*Plutella xylostella*): microwave-assisted synthesis and structure-activity relationship // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 21. – No. 6. – P. 922–931.
215. Aponte J. C., Verástegui M., Málaga E., Zimic M., Quiliano M., Vaisberg A. J., Gilman R. H., Hammond G. B. Synthesis, Cytotoxicity, and Anti-Trypanosoma cruzi Activity of New Chalcones // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51. – No. 19. – P. 6230–6234.
216. Aponte J. C., Castillo D., Estevez Y., Gonzalez G., Arevalo J., Hammond G. B., Sauvain M. In vitro and in vivo anti-Leishmania activity of polysubstituted synthetic chalcones // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – No. 1. – P. 100–103.
217. Vijaya Bhaskar Reddy M., Tsai W.J., Qian K., Lee K.H., Wu T.S. Structure-activity relationships of chalcone analogs as potential inhibitors of ADP- and collagen-induced platelet aggregation // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19. – No. 24. – P. 7711–7719.
218. Mukherjee S., Kumar V., Prasad A. K., Raj H. G., Bracke M. E., Olsen C. E., Jain S. C., Parmar V. S. Synthetic and biological activity evaluation studies on novel 1,3-diarylpropenones // *Bioorg. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 9. – No. 2. – P. 337–345.
219. Sharma N., Mohanakrishnan D., Sharma U. K., Kumar R., Richa Sinha A. K., Sahal D. Design, economical synthesis and antiplasmodial evaluation of vanillin derived allylated chalcones and their marked synergism with artemisinin against chloroquine resistant strains of *Plasmodium falciparum* // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 79. – P. 350–368.
220. Xie C., Peng Z., Zhao S.-L., Pan C.-Y., Guan L.-P., Sun X.-Y. Synthesis of 2'-hydroxy-4'-isoprenyloxychalcone Derivatives with Potential Antidepressant-like Activity // *Med. Chem.* – 2014. – Vol. 10. – No. 8. – P. 789–799.
221. Rani M. S., Kalyani N. C., Murthy C., N. Bhasker N., Reddy B. V. S. Piperidine Mediated Synthesis of Prenylated Chalcones and 8-Substituted-2,5-dihydro-2-(4-tolylbenzo)-5-(3-methylbut-2-enyloxy)phenol-1,5-benzothiazepines and its derivatives as anticancer agents // *RASAYAN J. Chem.* – 2019. – Vol. 12. – No. 2. – P. 796–802.
222. Mellado M., Salas C. O., Uriarte E., Viña D., Jara-Gutiérrez C., Matos, M. J., Cuellar M. Design, Synthesis and Docking Calculations of Prenylated Chalcones as Selective Monoamine Oxidase B Inhibitors with Antioxidant Activity // *Chem. Select.* – 2019. – Vol. 4. – No. 26. – P. 7698–7703.
223. Dong X., Chen J., Jiang C., Liu T., Hu Y. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Prenylated Chalcones as Vasorelaxant Agents // *Arch. Der Pharm.* – 2009. – Vol. 342. – No. 7. – P. 428–432.

224. Fioritoa S., Epifano F., Bruyère C., Kiss R., Genovese S. In vitro Anti-proliferative Effect of Naturally Occurring Oxyprenylated Chalcones // *Natur. Prod. Comm.* – 2013. – Vol. 8. – No. 8. – P. 1089–1092.
225. Espinoza–Hicks J. C., Chacón–Vargas K. F., Hernández–Rivera J. L., Noguera–Torres B., Tamariz J., Sánchez–Torres L. E., Camacho–Dávila A. Novel prenyloxy chalcones as potential leishmanicidal and trypanocidal agents: Design, synthesis and evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 167. – P. 402–413.
226. Tronina T., Strugała P., Popłoński J., Włoch A., Sordon S., Bartmańska A., Huszcza E. The Influence of Glycosylation of Natural and Synthetic Prenylated Flavonoids on Binding to Human Serum Albumin and Inhibition of Cyclooxygenases COX–1 and COX–2 // *Molecules.* – 2017. – Vol. 22. – No. 7. – P. 1230.
227. Reddy N. P., Aparoy P., Reddy T. C. M., Achari C., Sridhar P. R., Reddanna, P. Design, synthesis, and biological evaluation of prenylated chalcones as 5–LOX inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18. – No. 16. – P. 5807–5815.
228. Sugamoto K., Matsusita Y., Matsui K., Kurogi C., Matsui T. Synthesis and antibacterial activity of chalcones bearing prenyl or geranyl groups from *Angelica keiskei* // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – No. 29. – P. 5346–5359.
229. Tadigoppula N., Korthikunta V., Gupta S., Kancharla P., Khaliq T., Soni A., Srivastava R. K., Srivastava K., Puri S. K., Raju K. S. R., Wahajuddin, Sijwali P. S., Kumar V., Mohammad I. S. Synthesis and insight into the structure–activity relationships of chalcones as antimalarial agents // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56. – No. 1. – P. 31–45.
230. Wang H.–M., Zhang L., Liu J., Yang Z.–L., Zhao H.–Y., Yang Y., Shen D., Lu K., Fan Z.–C., Yao Q.–W., Zhang Y.–M., Teng Y.–O., Peng Y. Synthesis and anti–cancer activity evaluation of novel prenylated and geranylated chalcone natural products and their analogs // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 92. – P. 439–448.
231. Osorio M. E., Quiroz K. A., Carvajal M. A., Vergara A. P., Sanchez E. Y., Gonzalez C. E., Catalan K. S. Synthesis, Anti–Phytopathogenic and DPPH Radical Scavenging Activities of C–Prenylated Acetophenones and Benzaldehydes // *J. Chilean Chem. Soc.* – 2016. – Vol. 61. – No. 3. – P. 3095–3101.
232. Wang H., Yan Z., Lei Y., Sheng K., Yao Q., Lu K., Yu P. Concise synthesis of prenylated and geranylated chalcone natural products by regiospecific iodination and Suzuki coupling reactions // *Tetrahedron Letters.* – 2014. – Vol. 55. – No. 4. – P. 897–899.
233. Rullah K., Mohd Aluwi M. F. F., Yamin B. M., Abdul Bahari M. N., Wei L. S., Ahmad S., Abas F., Ismail H. N., Jantan I., Wai, L. K. Inhibition of prostaglandin E2 production by synthetic

- minor prenylated chalcones and flavonoids: Synthesis, biological activity, crystal structure, and in silico evaluation // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24. – No. 16. – P. 3826–3834.
234. Wen Z., Zhang Y., Wang X., Zeng X., Hu Z., Liu Y., Xie Y., Liang G., Jianguo Zhu J., Luo H., Xu B. Novel 3',5'-diprenylated chalcones inhibited the proliferation of cancer cells in vitro by inducing cell apoptosis and arresting cell cycle phase // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 133. – P. 227–239.
235. Cao D., Han X., Wang G., Yang Z., Peng F., Ma, L., Zhang R., Ye H., Tang M., Wu W., Lei K., Wen J., Chen J., Qiu J., Liang X., Ran Y., Sang Y., Xiang M., Peng A., Chen L. Synthesis and biological evaluation of novel pyranochalcone derivatives as a new class of microtubule stabilizing agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 62. – P. 579–589.
236. Liu Z-L., Wang X-J., Li N-G., Sun H-P., Wang J-X., You Q-D. Total synthesis of aldehyde-containing Garcinia natural products isomorellin and gaudichaudione A // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – No. 26. – P. 4774–4779.
237. Чукичева И. Ю., Федорова И. В., Буравлёв Е. В., Супоницкий К. Ю., Кучин А. В. Алкилирование резорцина камфеном в присутствии фенолята и изопропилата алюминия // *Журн. общ. химии.* – 2012. – Вып. 82, № 8. – С. 1354–1361 [Chukicheva I. Yu., Fedorova I. V., Buravlev E. V., Kuchin A. V., Suponitskii K. Yu. *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)* – 2012. – Vol. 82. – P. 1425].
238. Zhang R. R., Wang J. Q., Yu X., Zhang Y. L., Wang Q. Q., Zhang W. H. Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of novel fused Osthole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 124. – P. 10–16.
239. Попова С. А., Павлова Е. В., Чукичева И. Ю. Синтез замещенных халконов на основе 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2020. № 11. – С. 2198–2204.
240. Куликов М. А., в кн. Естественные науки и медицина: теория и практика, сб. ст. по матер. XVIII международной научно-практ. конф. СибАК. Новосибирск. – 2020. – №1(11). – С. 64.
241. Popova S. A., Pavlova E.V., Chukicheva I. Yu. Synthesis of methoxy chalcone derivatives with isobornyl substituent // *ARKIVOC.* – 2021. – Part viii. – P. 179–189.
242. Mendelson W. L., Hayden S. Preparation of 2,4-Dihydroxybenzaldehyde by the Vilsmeier-Haack Reaction // *Synthetic Communications.* – 1996. – Vol. 26. – No. 3. – P. 603–610.
243. Lahsasni S.A., Korbi F.H.A., Aljaber N.A.-A. Synthesis, characterization and evaluation of antioxidant activities of some novel chalcones analogues. *Chem. Central J.* 2014. 8:32.
244. Thomas R. M., Mohan G. H., Iyengar D. S. A novel, mild and facile reductive cleavage of allyl ethers by NaBH_4/I_2 // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38. – P. 4721–4724.

245. Anderson C. E., Vagin S. I., Hammann M., Zimmermann L., Rieger B. Copolymerisation of Propylene Oxide and Carbon Dioxide by Dinuclear Cobalt Porphyrins // *ChemCatChem*. – 2013. – Vol. 5. – No. 11. – P. 3269–3280.
246. Nie H., Geng J., Jing J., Li Y., Yang W., Zhang X. Triphenylphosphine–assisted highly sensitive fluorescent chemosensor for ratiometric detection of palladium in solution and living cells // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5. – № 118. – P. 97121–97126.
247. Попова С. А., Павлова Е. В., Чукичева И.Ю. Синтез гидроксизамещенных изоборнилхалконов // *Вестник бакирского университета*. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 909–916.
248. Nehra B., Rulhania S., Jaswal S., Kumar B., Singh G., Monga V. Recent advancements in the development of bioactive pyrazoline derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 205. – P. 112666.
249. Silva V. L. M., Elguero J., Silva A. M. S. Current progress on antioxidants incorporating the pyrazole core // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 156. – P. 394–429.
250. Stepanić V., Matijašić M., Horvat T., Verbanac D., Kučerová–Chlupáčová M., Saso L., Žarković N. Antioxidant Activities of Alkyl Substituted Pyrazine Derivatives of Chalcones – In Vitro and In Silico Study // *Antioxidants*. – 2019. – Vol. 8. – P. 90.
251. Khalil N. A., Ahmed E. M., El-Nassan H. B., Ahmed O. K., Al-Abd A. M. Synthesis and biological evaluation of novel pyrazoline derivatives as anti-inflammatory and antioxidant agents // *Arch. Pharm. Res.* – 2012. – Vol. 35. – P. 995–1002.
252. Popova S. A., Pavlova E. V., Shevchenko O. G., Chukicheva, I. Yu., Kutchin A. V. Isobornylchalcones as scaffold for the synthesis of diarylpyrazolines with antioxidant activity // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – P. 3579.
253. Павлова Е. В., Попова С. А., Чукичева И. Ю. Синтез 1,3,5–трифенил–2–пиразолинов на основе замещенных изоборнилхалконов // *Бутлеровские сообщения*. – 2022. – Т. 69, № 3. – С. 58–67.
254. Saxena R. Arthritis as a Disease of Aging and Changes in Antioxidant Status. In *Aging: Oxidative stress and dietary antioxidants*. Preedy V. R. Ed(s). – Oxford: Academic Press, UK, 2014. – P. 49–59.
255. Pisoschi A. M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 97. – P. 55–74.
256. Al Zahrani N. A., El-Shishtawy R. M., Elaasser M. M., Asiri, A. M. Synthesis of Novel Chalcone–Based Phenothiazine Derivatives as Antioxidant and Anticancer Agents // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – No. 19. – P. 4566.

257. Vazquez–Rodriguez S., Figueroa–Gutiérrez R., Matos M.J., Santana L., Uriarte E., Lapier M., Maya J.D., Olea–Azar C. Synthesis of coumarin–chalcone hybrids and evaluation of their antioxidant and trypanocidal properties // *Med. Chem. Comm.* – 2013. – Vol. 4. – P. 993–1000.
258. Sevgi K., Tepe B., Sarikurkcu C. Antioxidant and DNA damage protection potentials of selected phenolic acids // *Food and Chem. Toxicology.* – 2015. – V. 77. – P. 12–21.
259. Lim S. N., Cheung P. C. K., Ooi V. E. C., Ang P. O. Evaluation of antioxidative activity of extracts from a brown seaweed, *Sargassum siliquastrum* // *J. Agric. Food Chem.* – 2002. – V. 50. – P. 3862–3866.
260. Acker C. I., Brandão R., Rosário A. R., Nogueira C. W. Antioxidant effect of alkynylselenoalcohol compounds on liver and brain of rats in vitro // *Environmental Toxicol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 28. – P. 280–287.
261. Wu C.–R., Lin W.–H., Hseu Y.–C., Lien J.–C., Lin Y.–T., Kuo T.–P., Ching H. Evaluation of the antioxidant activity of five endemic *Ligustrum* species leaves from Taiwan flora *in vitro* // *Food Chem.* – 2011. – Vol. 127. – P. 564–571.
262. Kim J.–S. Preliminary evaluation for comparative antioxidant activity in the water and ethanol extracts of dried citrus fruit (*Citrus unshiu*) peel using chemical and biochemical in vitro assays // *Food and Nutrition Sci.* – 2013. – Vol. 4. – P. 177–188.
263. Stefanello S. T., Prestes A. S., Ogunmoyole T., Salman S. M., Schwab R. S., Brender C. R., Dornelles L., Rocha J. B. T., Soares F. A. A. Evaluation of in vitro antioxidant effect of new mono and diselenides // *Toxicology in Vitro.* – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 1433–1439.
264. Chawla R., Arora R., Kumar R., Sharma A., Prasad J., Singh S., Sagar R., Chaudhary P., Shukla S., Kaur G., Sharma R.K., Puri S.C., Dhar K.L., Handa G., Gupta V.K., Qazi G.N. Antioxidant activity of fractionated extracts of rhizomes of high–altitude *Podophyllum hexandrum*: Role in radiation protection // *Molec. Cell. Biochem.* – 2005. – Vol. 273. – P. 193–208.
265. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides // *Lipids.* – 1980. – Vol. 15, № 3. – P. 137–140.
266. Takebayashi J., Chen J., Tai A. A. A Method for Evaluation of Antioxidant Activity Based on Inhibition of Free Radical–Induced Erythrocyte Hemolysis. *Advanced Protocols in Oxidative Stress II, Methods in Molecular Biology.* Ed. Armstrong D. New York; Dordrecht; Heidelberg; London: Humana Press. 2010. – Vol. 594. – P. 287–296.
267. Van den Berg J. J. M., Op den Kamp J. A. F., Lubin B. H., Roelofsen B., Kuypers F. A. Mechanism of Free Radical–Induced Hemolysis of Human Erythrocytes: Comparison of Calculated Rate Constants for Hemolysis with Experimental Rate Constants // *Free Radical Biol. Med.* – 1992. – Vol. 12. – P. 487–498.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

ААРН – (2,2'-азобис-(2-амидинопропан)гидрохлорид

АОА – антиоксидантная активность

АРА – антирадикальная активность

ДФПГ – 2-дифенил-1-пикрилгидразил

ДМСО (DMSO) – диметилсульфоксид

ДМФА (DMFA) – диметилформамид

DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

MeOH – метанол

ПОЛ – перекисное окисление липидов

оxуHb – нативный гемоглобин

metHb – форма гемоглобина, в которой железо гема окислено до Fe³⁺

ferrylHb – форма гемоглобина, в которой железо гема окислено до Fe⁴⁺

ТБК-АП – вторичные продукты перекисного окисления липидов, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой.

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ТСХ – тонкослойная хроматография