

Синтез і вивчення антиоксидантної активності 6- та 7-гідрокси-3-арилкумаринів

С.П. Бондаренко^{1*}, М.С. Фрасинюк², В.П. Хиля³,
Т.М. Пантелеймонова⁴, І.С. Безверха⁴

¹ Національний університет харчових технологій
вул. Володимирська, 68, Київ, 01601, Україна

² Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
вул. Мурманська, 1, Київ, 02094, Україна

³ Київський національний університет імені Тараса Шевченка
вул. Володимирська, 64, Київ, 01601, Україна

⁴ ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
вул. Вишгородська, 67, Київ, 04114, Україна

Резюме. Синтезовано ряд заміщених 6- і 7-гідрокси-3-арилкумаринів та вивчено їх антиоксидантну активність в умовах *in vitro*. На основі даних біологічних досліджень відібрано сполуки, що є перспективними для подальшого розширеного вивчення їх як антиоксидантних засобів.

Ключові слова: 3-арилкумарин, антиоксидантна активність, твін-80, малоновий диальдегід, 2-тіобарбітурова кислота.

Вступ. Кумарини широко представлені серед сполук рослинного походження. Вони виявлені в більш ніж 200 видах вищих і нижчих рослин. Природні кумарини, а також їх синтетичні аналоги володіють широким спектром фармакологічних властивостей, включаючи протипухлинну, антибактеріальну й антивірусну (у тому числі анти-ВІЛ-1) активність, протизапальні й антикоагуляційні властивості, а деякі з них є перспективними агентами при лікуванні нейродегенеративних захворювань, наприклад хвороби Альцгеймера [1-4].

Як відомо, у розвитку найпоширеніших захворювань — серцево-судинних, онкологічних, цукрового діабету та ін. — беруть участь вільні радикали. Їх концентрація зростає при

зниженні активності антиоксидантної системи організму в процесі його старіння, при дії радіації, УФ-опромінення, при інфекційних хворобах, постійних стресах. З огляду на це виявлення сполук, здатних інгібувати процеси вільнорадикального окиснення, є актуальною проблемою. Об'єктом дослідження ми обрали 6- і 7-гідрокси-3-арилкумарини.

Матеріали і методи. 3-Арилкумарини **1-15** було синтезовано в умовах реакції Перкіна конденсацією заміщених фенілоцтових кислот із 2,4-дигідроксибензальдегідом, а також 2,4-дигідрокси- і 2,5-дигідроксиацетофенонами в оцтовому ангідриді в присутності ацетату калію як основи з наступним дезацилюванням одержаних ацетоксипохідних **1a-15a** (схема 1).

Структуру синтезованих ацетоксипохідних **1a-15a**, а також відповідних 6-гідрокси- і 7-гідрокси-3-арилкумаринів **1-15** підтверджено даними спектроскопії ЯМР ¹H.

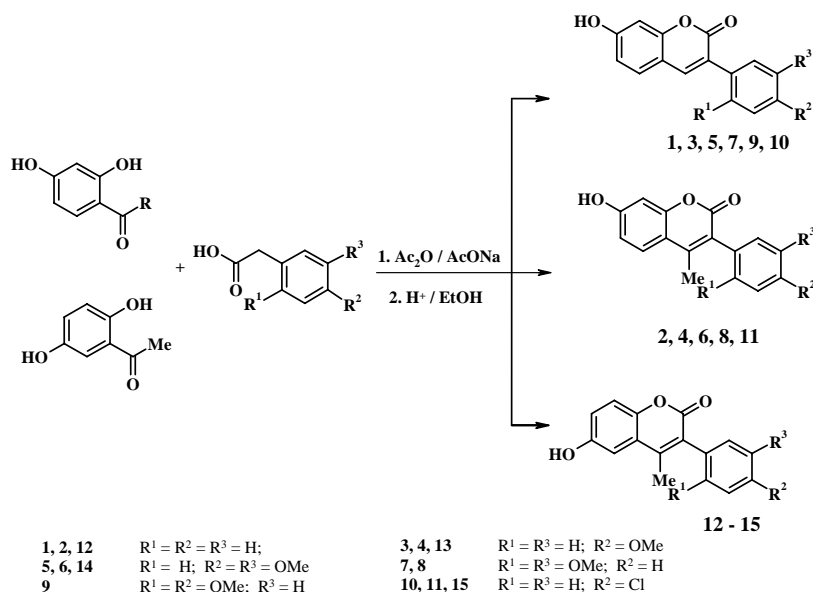
Антиоксидантну активність синтезованих

* Corresponding author.

Tel.: +38044-2879304

E-mail address: sp_bondarenko@ukrpost.ua

Синтез 6- і 7-гідрокси-3-арилкумаринів



кумаринів оцінювали за ступенем інгібування Fe^{2+} — аскорбатіндукованого окиснення твіну-80 (сорбітанмоноолеату) («Serva») до маленового діальдегіду (МДА) [5, 6]. Твіни, як моноестери поліоксиетильованого сорбітану і вищих жирних кислот, розчинні у воді, тому їх зручно застосовувати в інкубаційних середовищах як субстрат окиснення. Проби, що містили твін-80, $FeSO_4$, аскорбінову кислоту та досліджувані кумарини **1-15**, інкубували при $37^\circ C$, після чого реакцію зупиняли додаванням розчину трихлороцтової кислоти.

Концентрацію МДА, одного з кінцевих продуктів окиснення ліпідів, визначали спектрофотометричним методом. За показником оптичної густини утвореного хромогенного комплексу з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) та коефіцієнтом молярної екстинкції розраховували концентрацію МДА [7].

Показник антиоксидантної активності (АОА, %) розраховували як співвідношення екстинкцій контрольної і дослідної проб. Для порівняння використовували антиоксидант 4-метил-2,6-дитретбутилфенол (іонол) у тих самих концентраціях [8].

Одержані дані обробляли статистично з використанням критерію t Стьюдента [9].

Результати й обговорення. Результати вивчення дії кумаринів **1-15** на процес вільнорадикального окиснення в умовах *in vitro* представлено в табл. 1 і 2.

Як видно з табл. 1, порівняно з контролем концентрацію МДА в інкубаційному середовищі знижувала більшість досліджених сполук у різному ступені залежно від їх концентрації. Так, статистично вірогідне зниження показника спостерігалось під впливом кумаринів **4** і **14** у всьому діапазоні концентрацій, починаючи з мінімальної — 0,8 мкг/мл. Сполуки **1** і **2** виявляли активність також у всіх концентраціях, починаючи із 4,0 мкг/мл. Сполуки **3** і **5** знижували вміст МДА в концентраціях 20 і 100 мкг/мл, а **7, 9, 12, 13** і **15** — тільки в концентрації 100 мкг/мл. Кумарини **6, 8, 10** і **11** у вивчених концентраціях не виявили впливу на процес окиснення.

Розрахунок показника АОА засвідчив, що найбільш активною була сполука **14**, яка пригнічувала процес окиснення на 52-62 %, перевищуючи при цьому інгібувальну активність іонолу, та сполуки **1** і **2**, АОА яких була на рівні іонолу (табл. 2). Решта речовин хоча й призводили до вірогідного зниження концентрації продукту окиснення, але за активністю поступались іонолу як референтній речовині.

Висновок. Таким чином, нами синтезовано ряд 6- і 7-гідрокси-3-арилкумаринів та вивчено їх антиоксидантну активність. Серед одержаних сполук виявлено такі, що пригнічують вільнорадикальне окиснення ліпідів в умовах *in vitro*. Дані біологічних досліджень засвідчують, що сполуки **1, 2** і **14** є перспективними для

Концентрація МДА в інкубаційному середовищі під впливом сполук 1-15, ммоль/г

Сполука	Концентрація сполуки, мг/мл				
	100,0	20,0	4,0	0,8	0 (контроль)
Розчинник EtOH					
іонол	12,1±0,7*	15,8±1,8	15,9±2,4	17,0±1,7	21,2±1,4
1	12,0±0,4*	12,3±0,4*	12,8±1,0*	21,2±1,8	26,7±3,6
2	12,7±0*	12,7±0*	13,3±0,7*	19,0±6,9	26,7±3,6
5	16,4±3,2	13,7±0,6*	22,8±2,6	20,8±5,8	26,7±3,6
11	32,8±2,1 ^(**)	34,0±1,4 ^(**)	46,1±3,5 ^(**)	48,5±1,4 ^(**)	35,8±4,9
12	17,6±0,7 ^(**)	21,2±0,7 ^(**)	25,5±2,1 ^(**)	23,1±1,5 ^(**)	26,7±3,6
14	10,3±0,7*	10,0±0,6*	12,7±0*	13,3±1,8*	29,1±4,2
Розчинник ДМСО					
іонол	12,7±0*	14,6±0*	29,1±1,9	31,0±2,1	34,6±1,0
3	23,3±1,5 ^(**)	24,3±1,4 ^(**)	30,4±0,7	36,4±2,1	34,0±1,4
4	30,4±0,7 ^(**)	35,8±2,4 ^(**)	28,5±0,7*	31,0±0*	33,4±0,7
6	29,7±0,4 ^(**)	34,6±1,0 ^(**)	32,8±0 ^(**)	34,3±1,5	37,1±0,4
7	27,3±0,9 ^(**)	31,5±2,8 ^(**)	32,8±4,2	32,8±0	36,0±0
8	19,4±0,7 ^(**)	24,9±1,8 ^(**)	27,9±1,4	25,5±4,3	23,0±1,4
9	26,7±0,7 ^(**)	35,2±1,4 ^(**)	36,4±2,0 ^(**)	40,0±4,2	36,4±0
10	30,3±1,8 ^(**)	32,2±0,7 ^(**)	31,5±0,7	32,0±0,7	33,4±0,7
13	23,6±2,1 ^(**)	30,3±0,7 ^(**)	34,6±1,0	33,4±0,7	34,0±1,4
15	18,2±0 ^(**)	23,0±1,4 ^(**)	25,9±2,5	20,6±1,4 ^(**)	23,0±1,4

Примітки: * $P < 0,05$ порівняно з контролем; (***) $P < 0,05$ порівняно з іонолом у відповідній концентрації.

подальшого розширеного вивчення їх як антиоксидантних засобів.

Експериментальна частина

Хімічна частина

Хід реакцій і чистоту отриманих сполук контролювали методом ТПХ на пластинках «Sorbfil UV254» (Росія) і «Merck» (Німеччина). Як елюент використовували суміш толуену й етанолу (9:1), (95:5). Спектри ЯМР ^1H виміряли на приладі VXR-300 («Varian», 300 МГц) у CDCl_3 або $\text{DMSO}-d_6$ відносно ТМС (внутрішній стандарт), δ шкала.

Загальна методика синтезу кумаринів 1-15.

До розчину 10 ммоль 2,4-дигідроксибензалдегіду, 2,4- або 2,5-дигідроксиацетофенону в 20 мл оцтового ангідриду додають 12 ммоль арилоцтової кислоти, 30 ммоль ацетату калію. Реакційну суміш витримують при 135-140 °С та перемішуванні протягом 15-30 год, після чого виливають у 200 мл холодної води. Осад, що випадає, відфільтровують і кристалізують з метанолу.

До розчину 50 ммоль 6- чи 7-О-ацетил-3-арилкумарину **1a-15a** у 120 мл етанолу додають 10 мл концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 6-8 год (кінець реакції визначають методом ТПХ), після чого виливають у 500 мл холодної води.

Осад, що випадає, відфільтровують і кристалізують з метанолу.

Температури плавлення та дані спектрів ЯМР ^1H відомих сполук **1**, **3**, **5**, **10** відповідали [10], **2** — [11], **4** — [12], **7**, **9** — [13], **11** — [14], **12** — [15].

3-(3,4-Диметоксибеніл)-4-метил-2-оксо-2Н-хромен-7-іл ацетат (6a). Вихід 53 %. $T_{\text{пл}}$ 139-140 °С. ЯМР ^1H (CDCl_3): 2,34 (3H, с, Me-4), 2,36 (3H, с, AcO-7), 3,89, 3,93 (6H, 2с, OMe-3', OMe-4'), 6,96 (1H, д, $^3J=8,3$, H-5'), 6,85 (1H, дд, $^4J=2,2$, $^3J=8,7$, H-6), 6,82 (1H, д, $^4J=2,2$, H-8), 7,10 (1H, дд, $^4J=2,1$, $^3J=8,3$, H-6'), 7,15 (1H, д, $^4J=2,1$, H-2'), 7,68 (1H, д, $^3J=8,7$, H-5). Знайдено, %: С 67,91, Н 4,93. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$. Вираховано, %: С 67,79, Н 5,12.

7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксибеніл)-4-метил-2Н-хромен-2-он (6). Вихід 85 %. $T_{\text{пл}}$ 171-172 °С. ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 2,22 (3H, с, Me-4), 3,73 (3H, с, OMe-3'), 3,78 (3H, с, OMe-4'), 6,73 (1H, д, $^4J=2,0$, H-8), 6,80 (1H, дд, $^4J=2,0$, $^3J=8,7$, H-6), 6,82 (1H, дд, $^4J=2,0$, $^3J=8,7$, H-6'), 6,88 (1H, д, $^4J=2,0$, H-2'), 7,00 (1H, д, $^3J=8,7$, H-5'), 7,65 (1H, д, $^3J=8,7$, H-5), 10,50 (1H, с, OH-7). Знайдено, %: С 68,95, Н 5,28. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Вираховано, %: С 69,22, Н 5,16.

3-(2,5-Диметоксибеніл)-4-метил-2-оксо-2Н-хромен-7-іл ацетат (8a). Вихід 73 %. $T_{\text{пл}}$

Антиоксидантна активність кумаринів 1-15 в умовах *in vitro*, %

Сполука	Концентрація сполуки, мкг/мл			
	100,0	20,0	4,0	0,8
Розчинник EtOH				
іонол	52,4±2,8	38,1±6,9	34,1±1,3	22,1±8,2
1	51,4±1,7	50,0±4,0	16,6±6,9*	9,4±2,7
2	50,0±0	47,6±0,7	19,0±6,9	0
5	35,7±12,6	46,5±2,0	14,3±4,1*	20,0±5,8
11	12,4±4,9*	12,0±4,0*	0	0
12	31,0±2,8*	16,7±2,8*	0	0
14	61,3±2,6	62,1±2,1*	52,0±0*	22,1±6,4
Розчинник ДМСО				
іонол	65,0±0	60,0±0	20,0±5,8	20,0±7,3
3	35,1±4,0*	31,2±4,0*	14,1±2,0	0
4	14,1±2,0*	4,8±1,4*	19,2±2,0	12,4±0
6	19,2±1,0*	6,8±1,9*	12,6±1,0	8,4±0,9
7	16,7±4,8*	13,3±3,9*	10,0±5,8	10,0±0
8	15,3±2,9*	0	0	0
9	26,7±8,0*	0	0	0
10	0	0	0	0
13	30,1±6,3*	10,4±2,1*	0	0
15	20,6±0*	0	0	0

Примітка: * $P < 0,05$ порівняно з іонолом у відповідній концентрації.

161-163 °С. ЯМР ^1H (CDCl_3): 2,24 (3H, с, Me-4), 2,35 (3H, с, AcO-7), 3,73, 3,79 (6H, 2с, OMe-2', OMe-5'), 6,91-6,96 (3H, м, H-3', H-4', H-6'), 7,09 (1H, дд, $^4J = 2,3$, $^3J = 8,7$, H-6), 7,14 (1H, д, $^4J = 2,3$, H-8), 7,67 (1H, д, $^3J = 8,7$, H-5). Знайдено, %: C 67,93, H 5,01. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$. Вираховано, %: C 67,79, H 5,12.

7-Гідрокси-3-(2,5-диметоксибеніл)-4-метил-2H-хромен-2-он (8). Вихід 87 %. $T_{\text{пл}}$ 227-229 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 2,12 (3H, с, Me-4), 3,66, 3,72 (6H, 2с, OMe-2', OMe-5'), 6,73-6,77 (2H, м, H-8, H-6'), 6,83 (1H, дд, $^4J = 2,3$, $^3J = 8,7$, H-6), 6,94 (1H, дд, $^4J = 3,0$, $^3J = 9,2$, H-4'), 7,02 (1H, д, $^3J = 9,2$, H-3'), 7,65 (1H, д, $^3J = 8,7$, H-5), 10,49 (1H, с, OH-7). Знайдено, %: C 69,37, H 4,92. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Вираховано, %: C 69,22, H 5,16.

4-Метил-3-(4-метоксибеніл)-2-оксо-2H-хромен-6-іл ацетат (13а). Вихід 53 %. $T_{\text{пл}}$ 115-116 °С. ЯМР ^1H (CDCl_3): 2,31 (3H, с, Me-4), 2,35 (3H, с, AcO-6), 3,86 (3H, с, OMe-4'), 7,00 (2H, д, $^3J = 8,7$, H-3', H-5'), 7,24 (2H, д, $^3J = 8,7$, H-2', H-6'), 7,26 (1H, д, $^4J = 2,4$, H-5), 7,39 (1H, д, $^3J = 8,7$, H-8), 7,38 (1H, дд, $^3J = 8,7$, $^4J = 2,4$, H-7). Знайдено, %: C 70,11, H 5,11. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Вираховано, %: C 70,36, H 4,97.

6-Гідрокси-4-метил-3-(4-метоксибеніл)-2H-хромен-2-он (13). Вихід 78 %. $T_{\text{пл}}$ 181-182 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 2,20 (3H, с, Me-4), 3,80 (3H, с, OMe-4'), 7,00 (2H, д, $^3J = 8,7$, H-3', H-5'), 7,04

(1H, дд, $^3J = 8,7$, $^4J = 2,4$, H-7), 7,09 (1H, д, $^4J = 2,4$, H-5), 7,22 (2H, д, $^3J = 8,7$, H-2', H-6'), 7,25 (1H, д, $^3J = 8,7$, H-8), 9,72 (1H, с, OH-6). Знайдено, %: C 72,51, H 5,17. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вираховано, %: C 72,33, H 5,00.

3-(3,4-Диметоксибеніл)-4-метил-2-оксо-2H-хромен-6-іл ацетат (14а). Вихід 47 %. $T_{\text{пл}}$ 115-116 °С. ЯМР ^1H (CDCl_3): 2,31 (3H, с, Me-4), 2,35 (3H, с, AcO-6), 3,89, 3,93 (6H, 2с, OMe-3', OMe-4'), 6,82 (1H, д, $^4J = 2,1$, H-2'), 6,85 (1H, дд, $^4J = 2,1$, $^3J = 8,3$, H-6'), 6,96 (1H, д, $^3J = 8,3$, H-5'), 7,26 (1H, дд, $^3J = 8,7$, $^4J = 2,4$, H-7), 7,38 (1H, д, $^3J = 8,7$, H-8), 7,40 (1H, д, $^4J = 2,4$, H-5). Знайдено, %: C 68,03, H 4,95. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$. Вираховано, %: C 67,79, H 5,12.

6-Гідрокси-3-(3,4-диметоксибеніл)-4-метил-2H-хромен-2-он (14). Вихід 72 %. $T_{\text{пл}}$ 243-245 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 2,23 (3H, с, Me-4), 3,73, 3,81 (6H, 2с, OMe-3', OMe-4'), 6,83 (1H, дд, $^4J = 2,1$, $^3J = 8,3$, H-6'), 6,91 (1H, д, $^4J = 2,1$, H-2'), 7,01 (1H, д, $^4J = 2,4$, H-5), 7,02 (1H, д, $^3J = 8,3$, H-5'), 7,05 (1H, дд, $^3J = 8,7$, $^4J = 2,4$, H-7), 7,27 (1H, д, $^3J = 8,7$, H-8), 9,74 (1H, с, OH-6). Знайдено, %: C 69,37, H 5,41. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Вираховано, %: C 69,22, H 5,16.

4-Метил-2-оксо-3-(4-хлорбеніл)-2H-хромен-6-іл ацетат (15а). Вихід 58 %. $T_{\text{пл}}$ 200-202 °С. ЯМР ^1H (CDCl_3): 2,30 (3H, с, Me-4), 2,35 (3H, с, AcO-6), 7,21-7,32 (3H, м, H-7, H-3', H-5'),

7,36-7,49 (4Н, м, Н-5, Н-8, Н-2', Н-6'). Знайдено, %: С 65,49, Н 4,07, Сl 10,55. $C_{18}H_{13}ClO_4$. Вираховано, %: С 65,76, Н 3,99, Сl 10,78.

6-Гідрокси-4-метил-3-(4-хлорфеніл)-2Н-хромен-2-он (15). Вихід 77 %. $T_{пл}$ 266-268 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6): 2,21 (3Н, с, Me-4), 7,08 (1Н, дд, $^3J=9,0$, $^4J=2,7$, Н-7), 7,12 (1Н, д, $^4J=2,7$, Н-5), 7,29 (1Н, д, $^3J=9,0$, Н-8), 7,35 (2Н, д, $^3J=8,3$, Н-3', Н-5'), 7,52 (2Н, д, $^3J=8,3$, Н-2', Н-6'), 9,75 (1Н, с, ОН-6). Знайдено, %: С 66,84, Н 3,99, Сl 12,58. $C_{16}H_{11}ClO_3$. Вираховано, %: С 67,03, Н 3,87, Сl 12,37.

Біологічна частина

Методика дослідження антиоксидантної активності в умовах *in vitro* [5, 6]. До 2,2 мл 0,8 %-го розчину твіну-80 додали 0,1 мл розчину $FeSO_4$ концентрацією 2 ммоль, 0,1 мл розчину аскорбінової кислоти концентрацією 20 ммоль і 0,2 мл розчину досліджуваних кумаринів **1-15**, із розрахунку, що їх кінцева концентрація в пробі становила 0,8, 4,0, 20,0, 100,0 мкг/мл. Для внесення в інкубаційне середовище кумарини розчиняли в етанолі (**1, 2, 5, 11, 12, 14**) або в ДМСО (**3, 4, 6-10, 13, 15**). Проби витримували 48 год у термостаті при 37 °С, після чого реакцію зупиняли додаванням до 2,0 мл інкубаційного середовища 1,0 мл 40%-го

розчину трихлороцтової кислоти. Через 1 год суміш центрифугували при 5000 об/хв і в надосадовій рідині спектрофотометрично визначали вміст ТБК-активного продукту — МДА. Для цього до 1,0 мл надосадової рідини додавали 2,0 мл 0,25 %-го розчину ТБК, кип'ятили проби на водяній бані протягом 15 хв, швидко охолоджували до кімнатної температури і вимірювали оптичну густину на СФ-56 при довжині хвилі 532 нм. Кожну концентрацію кумарину вивчали у трьох паралельних пробах з окремим контролем. У контрольні проби замість кумаринів вносили по 0,2 мл відповідного розчинника.

Концентрацію МДА встановлювали за коефіцієнтом молярної екстинкції (для МДА $\epsilon=1,56 \cdot 10^5$ моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$) і виражали у мкмоль/г твіну-80 [7].

Показник антиоксидантної активності досліджуваних кумаринів **1-15** (АОА), виражений у відсотках, розраховували за формулою:

$$AOA = \frac{E_k - E_s}{E_k} 100\% ,$$

де E_k — екстинкція контрольної проби, E_s — екстинкція дослідного зразка.

Надійшла в редакцію 21.06.2012 р.

Synthesis and antioxidant activity of 6- and 7-hydroxy-3-arylcoumarins

S.P. Bondarenko¹, M.S. Frasinuk², V.P. Khilya³, T.M. Panteleymonova⁴, I.S. Bezverkha⁴

¹ National University of Food Technologies
68, Volodymirska Str., Kyiv, 01601, Ukraine

² Institute of Bioorganic and Petroleum Chemistry, NAS of Ukraine
64, Murmanska Str., Kyiv, 02094, Ukraine

³ Taras Shevchenko Kiev National University
64, Volodymirska Str., Kyiv, 01033, Ukraine

⁴ SI «D.F. Cheborarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine»
67, Vyshgorodska Str., Kyiv, 04114, Ukraine

Summary. A number of substituted of 6- and 7-hydroxy-3-aryl coumarins were synthesized and tested for antioxidative activity *in vitro*. Some compounds were selected as promise for further preclinical investigation as antioxidant drugs by means of their biological research.

Key words: 3-arylcoumarin, antioxidative activity, tween 80, malonaldehyde, 2-thiobarbituric acid.

Перелік літератури

1. O'Kennedy R., Thornes R.D. (Eds.). Coumarins, Biology, Applications and Mode of Action. — Chichester: John Wiley and Sons Inc., 1997. — 348 p.

2. Hoult J.R.S., Payá M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential // Gen Pharmacol. — 1996. — No. 7. — P. 713-722.

3. Kostova I. Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents // Curr. Med. Chem. — Anti-Cancer Agents. — 2005. — No. 5. — P. 29-46.

4. Okamoto T., Kobayashi T., Yoshida S. Chemical aspects of coumarin compounds for the prevention of hepatocellular carcinomas // Curr. Med. Chem. — Anti-Cancer Agents. — 2005. — No. 5. — P. 47-51.

5. Коленченко Е.А., Сони́на Л.Н., Хотимченко Ю.С. Сравнительная оценка антиоксидантной активности низкоэтерифицированного пектина из морской травы *Zostera marina* и препаратов-антиоксидантов *in vitro* // Биология моря. — 2005. — № 5. — С. 380-383.
6. Волобой Н.Л., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Талаева О.С., Замятина С.В., Зяблова О.Н., Смирнов И.В. Антиоксидантный и прооксидантный эффекты арбутина и гидрохинона в эксперименте *in vitro* // Бюллетень сибирской медицины. — 2011. — № 5. — С. 41-44.
7. Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — 390 с.
8. Ельчанинова С.А., Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Варшавский Б.Я. Состояние перекисного окисления липидов у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клини. лаб. диаг. — 1998. — № 6. — С. 10-14.
9. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л.: Медицина, 1963. — 148 с.
10. Гаразд М.М., Гаразд Я.Л., Огородничук А.С., Хиля В.П. Модифицированные кумарины. 29. Синтез структурных аналогов природных 6-арилфууро[3,2-g]фуорохромен-7-онов // Химия природ. соед. — 2009. — No. 2. — С. 140-144.
11. Xie L., Takeuchi Y., Cosentino L.M., McPhail A.T., Lee K.-H. Anti-AIDS agents. 42. Synthesis and anti-HIV activity of disubstituted (3'R,4'R)-3',4'-di-O-(S)-camphanoyl-(+)-cis-khellactone analogues // J. Med. Chem. — 2001. — Vol. 44, No. 5. — P. 664-671.
12. Cook C.E., Corley R.C., Wall M.E. Flavonoids. I. Synthesis of 2,2-dialkyl- Δ^3 -isoflavones from coumarins // J. Org. Chem. — 1965. — Vol. 30. — P. 4114-4120.
13. Krishnaswamy N.R., Seshadri T.R., Sharma B.R. Study of partial demethylation of some polymethoxy-3-phenylcoumarins and preparation of some new members // Indian J. Chem. — 1966. — Vol. 4, No. 3. — P. 120-126.
14. Freund W. Preparation of 3-aryl-7-hydroxy-4-methylcoumarins // J. Chem. Soc. — 1952. — P. 1954-1955.
15. Neelakantan S., Raman P.V., Tinabaye A. A new and convenient synthesis of 4-methyl-3-phenylcoumarins and 3-phenylcoumarin // Indian J. Chem. — 1982. — Vol. 21B, No. 3. — P. 256-257.