

Синтез 8-гідроксиметил- та 8-алкоксиметилпохідних 7-гідроксиізофлавонів

Г.П. Мруг¹, М.С. Фрасинюк^{1*}, В.П. Хиля²

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

² Київський національний університет імені Тараса Шевченка
вул. Володимирська, 64, Київ, 01033, Україна

Резюме. Взаємодією основ Манніха природних 7-гідроксиізофлавонів з оцтовим ангідридом синтезовано 7-ацетокси-8-ацетоксиметилізофлаволи. Алкоголізом синтезованих діацетоксипохідних ізофлавонів було отримано 8-алкоксиметил-7-гідроксипохідні ізофлаволи усупереч очікуваним 7-гідрокси-8-гідроксиметилізофлаволам. Останні сполуки синтезували гідролізом діацетоксипохідних у середовищі діоксан—вода в присутності мінеральної кислоти.

Ключові слова: ізофлаволи, основа Манніха, дезацильовання, 7-гідрокси-8-гідроксиметилізофлаволи.

Вступ. Похідні хронону володіють високим фармакологічним потенціалом, у зв'язку з чим останнім часом розглядаються як привілейовані скаффолди для синтезу лікарських препаратів [1]. Особливу групу хрононів складають ізофлаволи й флаволи, які широко розповсюджені в природі. Оскільки вміст цих сполук у рослинній сировині невисокий, використання природних флавоноїдів має обмежене застосування. Разом з тим, синтез цих сполук та їх аналогів й похідних дає змогу значно розширити їх структурну різноманітність і ввести бажані функціональні групи, що є важливим для біологічного скринінгу.

Метою цієї роботи було розроблення методу синтезу 8-гідроксиметил- і 8-алкоксиметил-7-гідроксиізофлавонів, наявність в яких фрагмента саліцилового спирту робить їх цінними синтонами для одержання різноманітних похідних флавоноїдів. Особливий інтерес викликає можливість генерування цими сполуками *орто*-хінонметидів, що дає змогу добудувати різні оксигеновмісні гетероцикли [2-5].

Результати й обговорення. На наш погляд, зручним варіантом синтезу гідроксиметильних похідних природних ізофлавонів може бути введення функціональної групи в молекулу ізофлавоноїду з наступною її трансформацією в гідроксиметильну і/або алкоксиметильну, оскільки пряме введення гідроксиметильної групи в бензопіроновий цикл ізофлавонолу є проблематичним (схема 1). Запропоноване використання 8-метилхрононів з цією метою також не є універсальним, оскільки природні хронони дуже рідко містять метильну групу в кільці А, а її введення в синтетичні похідні можливе лише на перших етапах побудови хрононового циклу [6].

Як відомо, найбільш зручними реагентами для отримання основ Манніха 7-гідроксибензопірононів, що містять найпростіші вторинні аміни, є аміналі [7-9]. Так, взаємодією природних ізофлавонів — кладрину (**1a**) [10], псевдобаптігеніну (**1b**) [11-13] і 2-метил-7-гідроксиізофлавонолу (**1c**) [14] — із *bis*-диметиламінометаном в ізопропіловому спирті отримано їх 8-амінометильні похідні **2a-c** з високим виходом.

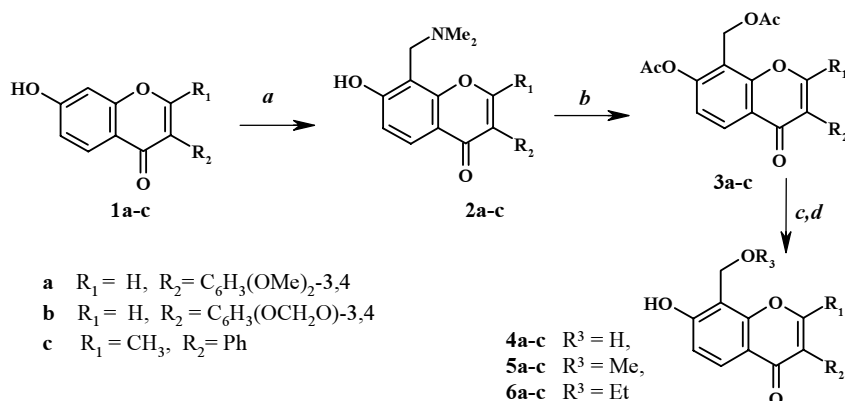
Взаємодія основ Манніха **2a-c** з оцтовим ангідридом у присутності ацетату калію вела до

* Corresponding author.

Tel.: +38050-5450828

E-mail address: mykhaylo.frasinyuk@ukr.net

Синтез 8-заміщених ізофлавонів 2-6



a. $\text{CH}_2(\text{NMe}_2)_2$, *i*-PrOH, 80 °C, 4-6 год; b. Ac_2O , 140 °C, 5-10 хв; c. $\text{R}_3\text{OH}, \text{H}^+$, кип'ятіння, 6-8 год; d. H_2O -діоксан, 50-60 °C, 10-12 год.

ацилювання фенольного гідроксилу й заміщення диметиламіногрупи з утворенням диацетатів **3a-c** з практично кількісним виходом (схема 2).

Деацильовання сполук **3a-c** у водно-спиртовому розчині луку, як і в присутності мінеральних кислот, не приводило до утворення 7-гідрокси-8-гідроксиметилізофлавонів **4a-c**; у всіх випадках продукти реакції були ідентифіковані як 8-метоксиметил- або 8-етоксиметилпохідні 7-гідроксиізофлавонів **5a-c** та **6a-c**, що містять фрагмент спирту, який було використано для проведення реакції. Незвичайний перебіг реакції деацильовання сполук **3a-c** може бути результатом послідовних реакцій, що перебігають двома шляхами — утворення орто-хінонметидів **7a-c** із наступним приєднанням спирту або як результат послідовних реакцій, що включають омилення однієї з ацетильних груп з утворенням відповідних інтермедіатів **8a-c** або **9a-c**, утворення циклічного орто-естеру **10a-c**, нуклеофільне заміщення біля 8- CH_2 групи і остаточне деацетильовання 7-ацетоксипохідних **11a-c** з утворенням 7-гідрокси-8-алкоксиметилізофлавонів **5,6**.

Висновки. Нами розроблено простий та ефективний метод синтезу 8-гідроксиметил- і 8-алкоксиметилпохідних 7-гідроксиізофлавонів. Перевагою запропонованого нами методу, який включає заміщення диметиламіногрупи й омилення ацетатів, у порівнянні з описаним одностадійним синтезом алкоксиметилкамптотецину, який полягає в заміщенні димети-

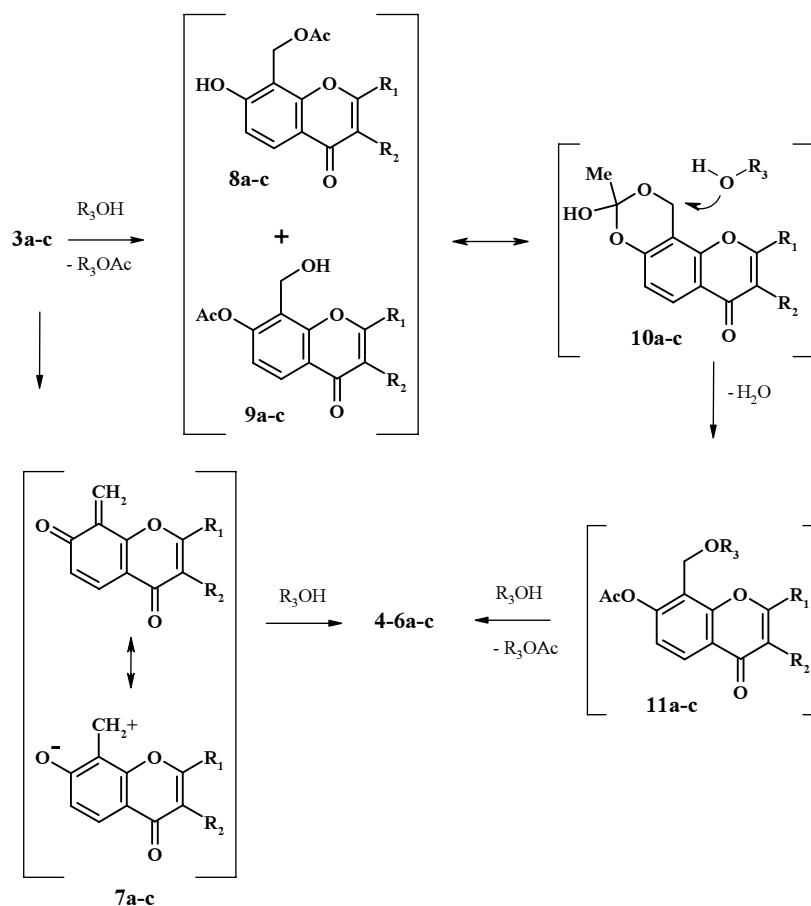
ламіногрупи відповідним спиртом в присутності оцтової кислоти [15], є більш високий вихід цільових продуктів й простота їх очистки.

Експериментальна частина

Хід реакцій і чистоту отриманих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках «Merck» (Німеччина). Як елюент використовували суміш хлороформу та метанолу (9:1), (95:5). Спектри ЯМР ^1H виміряно на приладі М-400 («Varian», 400 МГц) відносно ТМС (внутрішній стандарт), δ шкала. Температури плавлення визначено у відкритому капілярі на приладі «Buchі В-535».

Загальна методика синтезу 7-гідрокси-8-диметиламінометил-ізофлавонів 2a-c. До суспензії 2 ммоль ізофлавону **1a-c** у 20 мл *i*-PrOH при кип'ятінні та перемішуванні додають 2,4 ммоль бісдиметиламінометану й кип'ятять 6-8 год до повного розчинення вихідного ізофлавону (кінець реакції визначають методом ТШХ). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють гексаном, фільтрують осад основи Манніха, що випадає, промивають гексаном і сушать. У випадку, якщо кристалізація не настає, розчинник й надлишок реагенту випарюють при зниженому тиску, залишок кристалізують із суміші пропанол-2 — гексан.

7-Гідрокси-8-[(диметиламінометил]-3-(3,4-диметоксифеніл)-4H-хромен-4-он (2a). $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$. Вихід 87%. $T_{\text{пл}}$ 154-155 °C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч., J/Гц): 2,44 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,91, 3,93 (3H, 3H, 2с, OCH_3 -3', 4'), 3,99 (2H, с, CH_2 -8), 6,88-6,94 (2H, м, H-6, 5'), 7,01-7,06 (1H, м, H-6'), 7,20-7,23 (1H, м, H-2'), 7,92

Імовірні шляхи дезацилювання сполук **3a-c**

(1H, с, Н-2), 8,13 (1H, д, $J=8,8$ Hz, Н-5), 9,79 (1H, с, ОН-7).

3-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)-7-гідрокси-8-[(диметиламінометил]-4H-хромен-4-он (2b). $C_{19}H_{17}NO_5$. Вихід 78 %. $T_{пл}$ 160-161 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2,44 (6H, с, $N(CH_3)_2$), 3,99 (2H, с, CH_2 -8), 6,00 (2H, с, OCH_2O), 6,83-6,94 (2H, м, Н-6, 7'), 6,94-7,02 (1H, м, Н-6'), 7,08-7,15 (1H, м, Н-4'), 7,88 (1H, с, Н-2), 8,13 (1H, д, $J=8,7$ Hz, Н-5), 10,28 (1H, с, ОН-7).

7-Гідрокси-8-[(диметиламінометил]-2-метил-3-феніл-4H-хромен-4-он (2с). $C_{19}H_{19}NO_3$. Вихід 83 %. $T_{пл}$ 168-170 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2,29 (3H, с, CH_3 -2), 2,44 (6H, с, $N(CH_3)_2$), 3,98 (2H, с, CH_2 -8), 6,86 (1H, д, $J=8,8$ Hz, Н-6), 7,24-7,31 (2H, м, Н-2', 6'), 7,31-7,38 (1H, м, Н-4'), 7,38-7,47 (2H, м, Н-3', 5'), 8,05 (1H, д, $J=8,8$ Hz, Н-5), 11,79 (1H, с, ОН-7).

Загальна методика синтезу 7-ацетокси-8-ацетоксиметилізофлавонів 3a-c. До суспензії 2 ммоль основи Манніха **2a-c** у 2 мл As_2O додають 2,5 ммоль $AsOK$ і кип'ячать 5-10 хв. Ре-

акційну суміш охолоджують, розбавляють 20 мл води й фільтрують після гідролізу надлишку ангідриду, сушать і кристалізують із суміші *i*-PrOH — H_2O .

[7-(Ацетокси)-3-(3,4-диметоксифеніл)-4-оксо-4H-хромен-8-іл]метил ацетат (3a). $C_{22}H_{20}O_8$. Вихід 95 %. $T_{пл}$ 120-122 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2,05 (3H, с, CH_2OOCCH_3 -8), 2,38 (3H, с, $OOCCH_3$ -7), 3,90 (3H, с, OCH_3 -3'), 3,91 (3H, с, OCH_3 -4'), 5,37 (2H, с, CH_2 -8), 6,92 (1H, д, $J=8,3$ Hz, Н-5'), 7,06 (1H, дд, $J=8,3$, 1,8 Hz, Н-6'), 7,16-7,22 (2H, м, Н-6, 2'), 8,07 (1H, с, Н-2), 8,33 (1H, д, $J=8,8$ Hz, Н-5).

[7-(Ацетокси)-3-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-4-оксо-4H-хромен-8-іл]метил ацетат (3b). $C_{21}H_{16}O_8$. Вихід 93 %. $T_{пл}$ 162-163 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2,07 (3H, с, CH_2OOCCH_3 -8), 2,40 (3H, с, $OOCCH_3$ -7), 5,38 (2H, с, CH_2 -8), 6,00 (2H, с, OCH_2O), 6,88 (1H, д, $J=7,9$ Hz, Н-7'), 6,99 (1H, д, $J=7,9$ Hz, Н-6'), 7,09 (1H, с, Н-4'), 7,21 (1H, д, $J=8,7$ Hz, Н-6), 8,04 (1H, с, Н-2), 8,35 (1H, д, $J=8,7$ Hz, Н-5).

8-[(Ацетокси)метил]-2-метил-4-оксо-3-феніл-4Н-хромен-7-ілацетат (3с). $C_{21}H_{18}O_6$. Вихід 87 %. $T_{пл}$ 129–130 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1,87 (3H, с, CH_3 -2), 2,16 (3H, с, CH_2OOCCH_3 -8), 2,20 (3H, с, $OOCCH_3$ -7), 5,21 (2H, с, CH_2 -8), 6,97 (1H, д, $J=8,7$ Hz, H-6), 7,09 (2H, д, $J=7,4$ Hz, H-2', 6'), 7,15–7,32 (3H, м, H-3', 4', 5'), 8,08 (1H, д, $J=8,7$ Hz, H-5).

Загальна методика синтезу 7-гідрокси-8-гідроксиметилізофлавонів 4а-с. До розчину 2 ммоль діацетату 3а-с у суміші 10 мл діоксану й 20 мл води додають 0,5 мл H_2SO_4 та нагрівають реакційну суміш при 50–60 °С 8–16 год (кінець реакції визначають хроматографічно). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють 50 мл води, фільтрують осад, що випадає, і кристалізують із суміші CH_3CN — H_2O .

7-Гідрокси-8-(гідроксиметил)-3-(3,4-диметоксифеніл)-4Н-хромен-4-он (4а). $C_{18}H_{16}O_6$. Вихід 73 %. $T_{пл}$ 280–282 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 3,77 (6H, с, OCH_3 -3', 4'), 4,70 (2H, с, CH_2 -8), 4,92 (1H, с, CH_2OH -8), 6,97–7,05 (2H, м, H-6, 5'), 7,15 (1H, д, $J=8,2$ Hz, H-6'), 7,21 (1H, с, H-2'), 7,93 (1H, д, $J=9,0$ Hz, H-5), 8,45 (1H, с, H-2), 10,78 (1H, с, OH-7).

3-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)-7-гідрокси-8-(гідроксиметил)-4Н-хромен-4-он (4б). $C_{17}H_{12}O_6$. Вихід 75 %. $T_{пл}$ 176–178 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 4,69 (2H, с, CH_2 -8), 4,90 (1H, с, CH_2OH -8), 6,05 (2H, с, OCH_2O), 6,97 (1H, д, $J=8,1$ Hz, H-6'), 7,01 (1H, д, $J=8,8$ Hz, H-6), 7,06 (1H, дд, $J=8,1, 1,6$ Hz, H-7'), 7,15 (1H, д, $J=1,6$ Hz, H-4'), 7,92 (1H, д, $J=8,8$ Hz, H-5), 8,42 (1H, с, H-2), 10,77 (1H, с, OH-7).

7-Гідрокси-8-(гідроксиметил)-2-метил-3-феніл-4Н-хромен-4-он (4с). $C_{17}H_{14}O_4$. Вихід 86 %. $T_{пл}$ 184–186 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2,27 (3H, с, CH_3 -2), 4,71 (2H, с, CH_2 -8), 4,89 (1H, с, CH_2OH -8), 6,97 (1H, д, $J=8,8$ Hz, H-6), 7,23–7,30 (2H, м, $J=6,9$ Hz, H-2', 6'), 7,33–7,40 (1H, м, H-4'), 7,39–7,49 (2H, м, H-3', 5'), 7,83 (1H, д, $J=8,7$ Hz, H-5), 10,68 (1H, с, OH-7).

Загальна методика синтезу 8-алкоксиметилізофлавонів 5а-с. До розчину 2 ммоль діацетату 3а-с у 10 мл метанолу (для сполук 5а-с) чи етанолу (для сполук 6а-с) додають 0,5 мл HCl і кип'ятять 6–8 год (кінець реакції визначають хроматографічно). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють 10 мл води,

фільтрують осад, що випадає, й кристалізують із суміші $MeOH-H_2O$.

7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-8-(метоксиметил)-4Н-хромен-4-он (5а). $C_{19}H_{18}O_6$. Вихід 84 %. $T_{пл}$ 108–110 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 3,29 (3H, с, OCH_3 -8), 3,78 (6H, с, OCH_3 -3', OCH_3 -4'), 4,61 (2H, с, CH_2 -8), 7,00 (1H, д, $J=8,3$ Hz, H-5'), 7,05 (1H, д, $J=8,8$ Hz, H-6), 7,15 (1H, дд, $J=8,3, 2,0$ Hz, H-6'), 7,20 (1H, д, $J=2,0$ Hz, H-2'), 7,98 (1H, д, $J=8,8$ Hz, H-5), 8,48 (1H, с, H-2), 10,96 (1H, с, OH-7).

3-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)-7-гідрокси-8-(метоксиметил)-4Н-хромен-4-он (5б). $C_{18}H_{14}O_6$. Вихід 98 %. $T_{пл}$ 215–217 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 3,30 (3H, д, $J=3,0$ Hz, CH_2OCH_3 -8), 4,61 (2H, с, CH_2 -8), 6,05 (2H, с, OCH_2O), 6,97 (1H, д, $J=8,0$ Hz, H-7'), 7,02–7,10 (2H, м, H-6, H-6'), 7,15 (1H, д, $J=1,6$ Hz, H-4'), 7,97 (1H, д, $J=8,8$ Hz, H-5), 8,42 (1H, с, H-2), 10,89 (1H, с, OH-7).

7-Гідрокси-2-метил-8-(метоксиметил)-3-феніл-4Н-хромен-4-он (5с). $C_{18}H_{16}O_4$. Вихід 78 %. $T_{пл}$ 188–189 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 2,26 (3H, с, CH_3 -2), 3,31 (3H, с, CH_2OCH_3 -8), 4,63 (2H, с, CH_2 -8), 7,01 (1H, д, $J=8,8$ Hz, H-6), 7,26–7,30 (2H, м, H-2', H-6'), 7,34–7,39 (1H, м, H-4'), 7,40–7,45 (2H, м, H-3', H-5'), 7,88 (1H, д, $J=8,8$ Hz, H-5), 10,82 (1H, с, OH-7).

7-Гідрокси-3-(3,4-диметоксифеніл)-8-етоксиметил-4Н-хромен-4-он (6а). $C_{20}H_{20}O_6$. Вихід 83 %. $T_{пл}$ 71–73 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1,12 (3H, т, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 3,52 (2H, к, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 3,78 (6H, с, OCH_3 -3', OCH_3 -4'), 4,64 (2H, с, CH_2 -8), 7,00 (1H, д, $J=8,3$ Hz, H-6), 7,04 (1H, д, $J=8,8$ Hz, H-5'), 7,15 (1H, дд, $J=8,3, 1,8$ Hz, H-6'), 7,21 (1H, д, $J=1,8$ Hz, H-2'), 7,97 (1H, д, $J=8,8$ Hz, H-5), 8,47 (1H, с, H-2), 10,91 (1H, с, OH-7).

3-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)-7-гідрокси-8-етоксиметил-4Н-хромен-4-он (6б). $C_{19}H_{16}O_6$. Вихід 90 %. $T_{пл}$ 168–170 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч., $J/Гц$): 1,12 (3H, т, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 3,52 (2H, к, $J=7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 4,64 (2H, с, CH_2 -8), 6,05 (2H, с, OCH_2O), 6,97 (1H, д, $J=8,1$ Hz, H-7'), 7,04 (1H, д, $J=8,8$ Hz, H-6), 7,07 (1H, дд, $J=8,1, 1,7$ Hz, H-6'), 7,15 (1H, д, $J=1,7$ Hz, H-4'), 7,97 (1H, д, $J=8,8$ Hz, H-5), 8,42 (1H, с, H-2), 10,89 (1H, с, OH-7).

7-Гідрокси-8-етоксиметил-2-метил-3-фе-

ніл-4Н-хромен-4-он (6с). C₁₉H₁₈O₄. Вихід 82%. T_{пл} 187-188 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 1,15 (3H, т, J=7,0 Hz, OCH₂CH₃), 2,26 (3H, с, CH₃-2), 3,55 (2H, κ, J=7,0 Hz, OCH₂CH₃), 4,66 (2H, с, CH₂-8), 7,00 (1H, д, J=8,8 Hz, H-6), 7,26-7,30 (2H, м, H-2', H-6'), 7,34-7,39 (1H, м, H-4'), 7,40-7,46 (2H, м, H-3', H-5'), 7,87 (1H, д, J=8,8 Hz, H-5), 1H, 10,84 (с, OH-7).

Synthesis of 8-hydroxymethyl and 8-alkoxymethyl 7-hydroxyisoflavone derivatives

G.P. Mrug¹, M.S. Frasinuk¹, V.P. Khilya²

¹ Institute of Bioorganic and Petroleum Chemistry, NAS of Ukraine
1, Murmanska Str., Kyiv, 02094, Ukraine

² Taras Shevchenko Kyiv National University
64, Volodymirska Str., Kyiv, 01033, Ukraine

Summary. Interaction of natural isoflavone Mannich bases with acetic anhydride were synthesized 7-acetoxy-8-acetoxymethyl isoflavones. Alcoholysis of the diacetoxyisoflavones lead to the formation of 8-alkoxymethyl-7-hydroxy isoflavones instead expected 7-hydroxy-8-hydroxymethyl isoflavones. The last compounds were synthesized under hydrolysis of diacetates in dioxane-water medium at the presence of mineral acid.

Keywords: isoflavone, Mannichbase, deacylation, 7-hydroxy-8-hydroxymethyl isoflavone.

Перелік літератури

1. Keri R.S., Budagumpi S., Pai R.K., Balakrishna R.G. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review // Eur. J. Med. Chem. — 2014. — No. 78. — P. 340-374.
2. Rene L. A new general approach to the synthesis of functionalized 4H-chromenes // Synthesis. — 1989. — No. 1989. — P. 69-70.
3. Wan P., Barker B., Diao L., Fischer M., Shi Y., Yang C. 1995 Merck Frosst Award Lecture Quinone methides: relevant intermediates in organic chemistry // Can. J. Chem. — 1996. — No. 74. — P. 465-475.
4. Rodriguez R., Adlington R.M., Moses J.E., Copley A., Baldwin J.E. A new and efficient method for o-quinone methide intermediate generation: application to the biomimetic synthesis of (±)-alboatrin // Org. Lett. — 2004. — No. 6. — P. 3617-3619.
5. Sugimoto H., Nakamura S., Ohwada T. Generation and application of o-quinone methides bearing various substituents on the benzene ring // Adv. Synth. Catal. — 2007. — No. 349. — P. 669-679.
6. Chen Y., Cheng M., Liu F.-Q., Xia P., Qian K., Yu D., Xia Y., Yang Z.-Y., Chen C.-H., Morris-Natschke S.L., Lee K.-H. Anti-AIDS agents 86. Synthesis and anti-HIV evaluation of 2',3'-seco-3'-nor DCP and DCK analogues // Eur. J. Med. Chem. — 2011. — No. 46. — P. 4924-4936.
7. Bondarenko S.P., Frasinuk M.S., Khilya V.P. Synthesis of formononetin analogs // Chem. Nat. Compd. — 2003. — No. 39. — P. 344-348.
8. Bondarenko S.P., Levenets A.V., Frasinuk M.S., Khilya V.P. Synthesis of analogs of natural isoflavonoids containing phloroglucinol // Chem. Nat. Compd. — 2003. — No. 39. — P. 271-275.
9. Mrug G.P., Bondarenko S.P., Khilya V.P., Frasinuk M.S. Synthesis and aminomethylation of 7-hydroxy-5-methoxyisoflavones // Chem. Nat. Compd. — 2013. — No. 49. — P. 235-241.
10. Shamma M., Stiver L.D. Two new isoflavones from the heartwood of *Cladrastis lutea*: Cladrastin and cladrin // Tetrahedron. — 1969. — No. 25. — P. 3887-3893.
11. Suginome H., Kio T. The Co-occurrence of isoflavonoids at different oxidation levels // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 1966. — No. 39. — P. 1541-1543.
12. Khan I.A., Avery M.A., Burandt C.L., Goins D.K., Mikell J.R., Nash T.E., Azadegan A., Walker L.A. Anti-giardial activity of isoflavones from *dalbergia frutescens* bark // J. Nat. Prod. — 2000. — No. 63. — P. 1414-1416.
13. Fedoreyev S.A., Bulgakov V.P., Grishchenko O.V., Veselova M.V., Krivoschekova O.E., Kulesh N.I., Denisenko V.A., Tchernoded G.K., Zhuravlev Y.N. Isoflavonoid composition of a callus culture of the relict tree *Maackia amurensis* Rupr. et Maxim // J. Agric. Food Chem. — 2008. — No. 56. — P. 7023-7031.
14. Bharadwaj D.K., Murari R., Seshadri T.R., Singh R. Occurrence of 2-methylisoflavones in *Glycyrrhiza glabra* // Phytochemistry. — 1976. — No. 15. — P. 352-353.
15. Li J., Wang G., Dong M., Zhang Q. The solvolysis of topotecan in alcohols and acetic anhydride // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2011. — No. 21. — P. 2324-2326.