

УДК 547.8 + 547-32 + 547.97

О. Бугера, асп., golowanowa@gmail.com,  
 А. Нетребчук, студ.,  
 В. Пивоваренко, д-р хім. наук,  
 Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ

## ДИЗАЙН ТА СИНТЕЗ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПІНЦЕТУ ДЛЯ ДЕТЕКЦІЇ АТФ НА ОСНОВІ 3-ГІДРОКСИФЛАВОНУ

Розроблено та синтезовано молекулярний пінцет на основі 3-гідроксифлавону як потенційний флуоресцентний зонд для визначення концентрації аденозин 5'-трифосфату у водних розчинах. Знайдено умови реакції окисної гетероциклізації у присутності органічної основи, в результаті якої з високими виходами утворюється цільовий флавонол.

Ключові слова: флавонол, молекулярний пінцет, АТФ, окисна гетероциклізація.

**Вступ.** Аденозин 5'-трифосфат (АТФ) відомий як універсальне джерело енергії та медіатор сигналізації у численних біологічних процесах [1]. Його вплив проявляється у межах концентрації від мікромолів до десятків мілімолів [2]. Серед методів, розроблених для визначення АТФ [3–5], молекулярні флуоресцентні зонди займають провідні позиції внаслідок високої чутливості та селективності. Ці синтетичні конструкції зазвичай мають складну структуру (рис. 1), необхідну для досягнення високого афінитету та селективності до АТФ порівняно з іншими органічними аніонами близької будови, присутніми у біологічних об'єктах, такими як аденозин 5'-дифосфат (АДФ), аденозин-5'-монофосфат (АМФ), гуанозин 5'-трифосфат (ГТФ), нікотинамід динуклеотид (НАД), його фосфат (НАДФ) тощо. Таким чином, основні зусилля у розробці АТФ-зонда застосовують до дизайну рецептора АТФ – ключової частини молекули, що відповідає за зв'язування з аналітом.

Оскільки *in vivo* АТФ існує у вигляді переважно чотирьохзарядного аніону, більшість розроблених конструкцій молекулярних зондів орієнтовані на високий негативний заряд та здатність до стекингу з аденіновим фрагментом АТФ. У якості рецепторної частини для АТФ застосовувались плоскі структури флуорофорів, оснащених органічними катіонними угрупованнями [6–9] або хелаторами катіону  $Zn^{2+}$  [10–18] (рис. 1). Досить ефективним стало застосування стійкого люмінесцентного комплексу європію, повільна люмінесценція якого дозволила позбутися автофлуоресценції від піддослідних клітин [19–21]. Потім, завдяки зусиллям кількох наукових груп, було розроблено серію удосконалених зондів АТФ, які уможливають реєстрацію вмісту АТФ методом ратіометрії [22–27]. Ратіометричні зонди містять у своєму складі кілька додаткових елементів, таких як донор та акцептор енергії (у FRET-зондах [22, 24]) або два однакові флуорофори, як у ексимерних зондах [22].

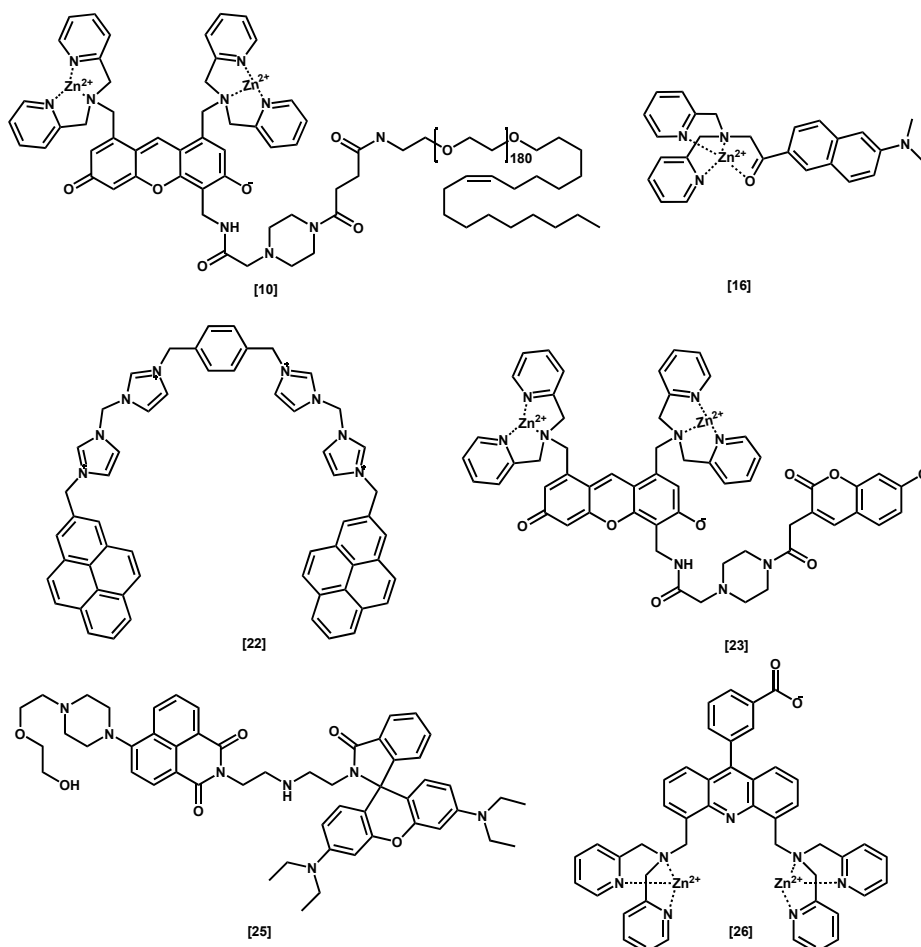


Рис. 1. Приклади структур флуоресцентних зондів для визначення АТФ

Важливим кроком на шляху до спрощення структури АТФ-зондів є розробка конструкцій на основі флавонолу та його ізостер: 3-гідрокси-4'-(диметиламіно)флавонол (FME) [28, 29] і похідні хронону та хінонону [30]. Зонд FME, синтетичний аналог природних флавонолів [31, 32], незважаючи на просту будову, дає високоселективну флуоресцентну відповідь при зв'язуванні з АТФ порівняно з іншими нуклеотидами у водних буферних розчинах [29]. Він дозволяє вимірювати концентрації АТФ у межах 0,02–4 мМ як інтенсометричним, так і ратиометричним методами [28]. З допомогою цього зонду була здійснена реєстрація виділення АТФ мітохондріями під впливом сукцинату *in vitro* [28]. Остання публікація [30] свідчить, що 31 з 33 досліджених флавононів та хінононів різної будови та заряду дають потужну флуоресцентну відповідь при зв'язуванні з АТФ і можуть бути ефективно застосовані у водних розчинах для виявлення АТФ у концентраційних межах 1–50000 мкМ.

Нещодавно, вивчаючи зв'язування найпростішого флавонолу з АТФ ми виявили, що корисний сигнал у спектрах збудження флуоресценції сформований за раху-

нок емісії десятої частини популяції комплексу флавонол–АТФ у розчині [33]. Цей результат вказує на те, що лише мала частка популяції барвника має потрібну для детекції АТФ орієнтацію у комплексі. У такому разі, за рахунок ретельного дизайну зонду є можливість покращити параметри його флуоресцентної відповіді на АТФ, зокрема збільшити частку популяції барвника у комплексі, що генерує корисний сигнал.

Для досягнення цієї мети ми пропонуємо молекулярний пінцет, що складається з двох флавонольних фрагментів, з'єднаних активним лінкером. Молекулярні пінцети є рецепторами з двома платформами для зв'язування аналіту [34]. Їх оснащення планарними фрагментами збільшує стекинг-взаємодії, чим створює підвищену спорідненість та селективність до планарних поліциклічних молекул у розчинах, у тому числі до АТФ [22,25] та інших похідних пурину [35].

За нашими уявленнями, дві NH-амідні групи амінокислотного лінкеру мають утворювати водневі зв'язки з фосфатами АТФ напряму або через молекули води, збільшуючи цим спорідненість до АТФ і стабілізуючи одну з конформацій комплексу зонд - АТФ (рис. 2).

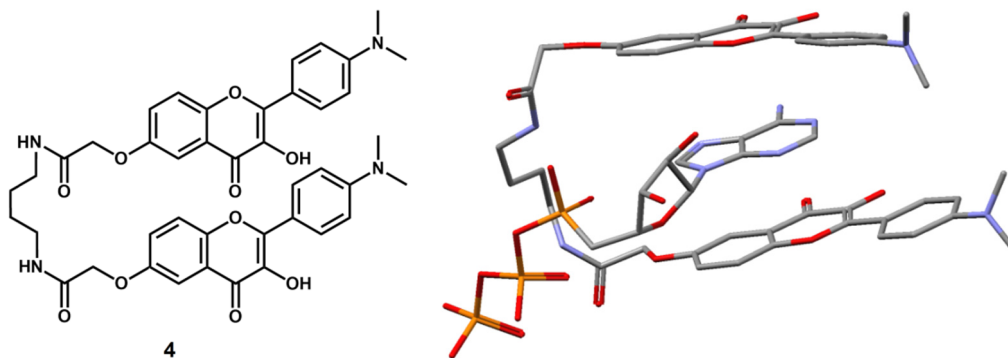


Рис. 2. Структура молекулярного пінцету – 4 та MM+ симуляція просторової будови його комплексу з АТФ (атоми гідрогену не вказані)

**Результати та обговорення.** Синтез молекулярного пінцету 4 було виконано за 4 стадії. Вихідну сполуку, 2,5-дигідроксиацетофенон, алкілювали метиловим ефіром хлороцтової кислоти (рис. 3). У результаті проведення такого перетворення окрім бажаного продукту – похідного за п'ятьма положеннями (сполука 1), у реакційній суміші методом тонкошарової хроматографії були зареєстровані вихідний ацетофенон і продукт його подвійного алкілювання за положеннями 2 та 5. Від небажаних домішок сполуку 1 було очищено колонковою хроматографією. Будову та чистоту отриманих сполук контролювали за сигналами в спектрі <sup>1</sup>H-ЯМР (див. експериментальну частину).

Спроба провести другу стадію за класичною методикою синтезу халконів, конденсацією ацетофенону з *p*-диметиламінобензальдегідом у 30%-вому спиртовому розчині КОН була не результативною. За спектрами <sup>1</sup>H-ЯМР було зареєстровано суміш двох речовин – продукту гідролізу сполуки 1 і альдегіду. Це змусило нас підібрати інший метод конденсації, у якому замість неорганічної основи застосовується органічна, а саме – піролідин [36]. Заміна основи була напрочуд результативною і привела до отримання флавонолу (сполука 2), продукту окисної гетероциклізації очікуваного халкону (сполука 1а). Сполука 2 демонструє зелену флуоресценцію в розчині спирту та спиртовому розчині КОН, і жовтий колір флуоресценції в неполярному толуені. Така зміна забарвлення із зеленого на жовтий характерна лише для 3-гідроксифлавононів і пов'язана з фототаутомеризацією у збудженому стані [37], тоді як у халконів за цих умов флуо-

ресценція відсутня [38], а відсутність 3-ОН групи у флавоноїдах веде до блакитно-зеленої флуоресценції в неполярних розчинниках [37]. Одночасно з окисною гетероциклізацією за участю піролідину відбулося перетворення естерного центру сполуки 2 в амідний. Про це свідчили сигнали піролідинового фрагменту в спектрі <sup>1</sup>H ЯМР, відсутність там сигналу естерної метоксигрупи, а також положення сигналу фенольного гідроксигрупи при 9.1 м.ч. Таке положення сигналу фенольного протона у спектрах <sup>1</sup>H-ЯМР однозначно свідчить про наявність водневого зв'язку з молекулою ДМСО (розчинник), що характерно для 3-гідроксифлавононів, але не для 2'-гідроксифлавононів, де внутрішньомолекулярний водневий зв'язок замикає шестичленний цикл.

Реакція окисної гетероциклізації халкону за участю піролідину привела до високого виходу флавонолу – вищому порівняно з класичним методом синтезу. До того ж, вона відбувається у тому самому розчині, услід за утворенням халкону. Нез'ясованим залишається питання природи окисника в цій реакції. Вважаємо, що з великою імовірністю атмосферний кисень виступає окисником у даному процесі, оскільки задіяний розчинник і органічна основа були ретельно очищені від пероксидів.

Наступним кроком було проведення окиснювального гідролізу амідного зв'язку у сполуці 2 з метою отримання карбонової кислоти 3. Тут застосування еквівалентної кількості пероксиду водню у 30% спиртовому розчині КОН виявилось ефективним, незважаючи на нестабільність хромонового ядра флавонолів у таких умовах.

Ацилювання діамінобутану сполукою **3** проводилося у присутності карбонілдімідазолу. Особливістю такого синтезу є необхідність застосування великого надлишку кислоти **3** порівняно з діаміном. Незважаючи на препаративні

ускладнення, сполука **4** була отримана з виходом 64%. Спектральні дані  $^1\text{H}$ -ЯМР дослідження підтверджують запропоновану для **4** будову та 95% чистоту зразка.

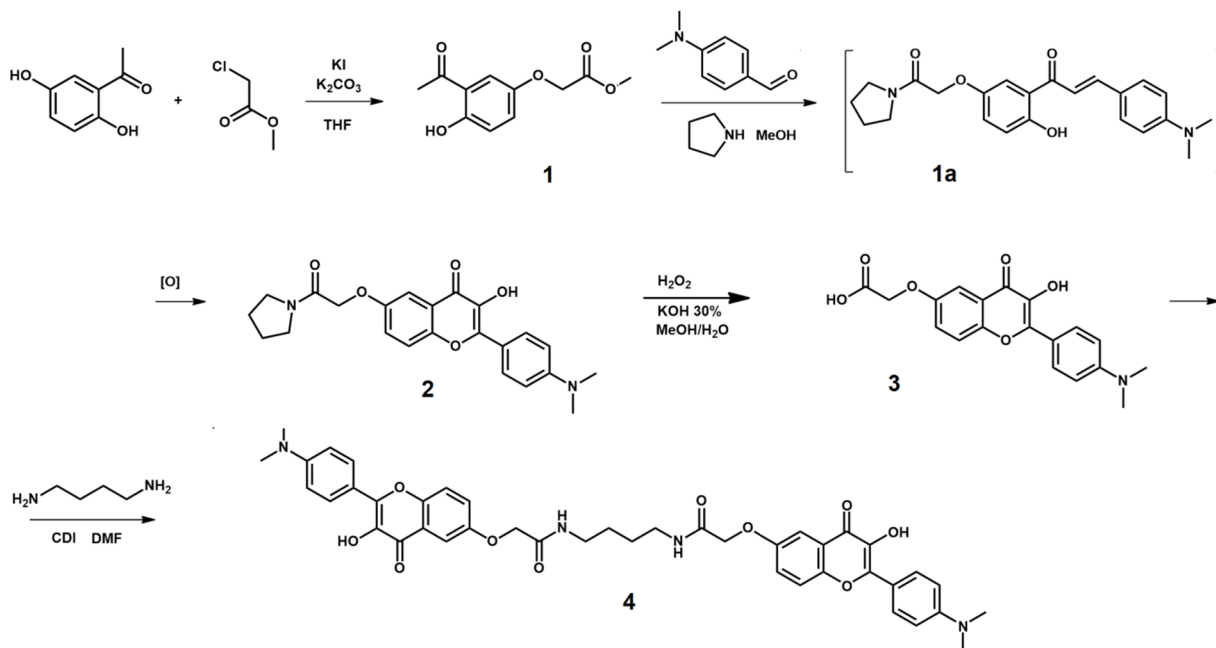


Рис. 3. Об'єкти дослідження: функціоналізовані 3-арилізокумарини та 3-арил-3,4-дигідроізокумарини

**Висновки.** Розроблено схему синтезу та синтезовано молекулярний пінцет на основі 3-гідроксифлавоу, *N,N'*-(бутан-1,4-дііл)біс(2-((2-(4-(діметиламіно)феніл)-3-гідрокси-4-оксо-4Н-хромен-6-іл)окси)ацетамід) **4**. Встановлено, що при взаємодії метил-2-(3-ацетил-4-гідроксифенокси)ацетату **1** з диметиламінобензальдегідом у метанолі, в присутності надлишку піролідину замість очікуваного халкону з високими виходами утворюється флавонол **2** – продукт окисної гетероциклізації халкону.

**Експериментальна частина.** Всі розчинники кваліфікації «х.ч.» були очищені від води та домішок за стандартними методиками. ІЧ-спектри синтезованих сполук були отримані на приладі "Spektrum BX PerkinElmer" у межах 400 – 4000  $\text{cm}^{-1}$  з використанням таблеток KBr. ЯМР-спектри сполук були записані на приладі Varian "Mercury 400". Як розчинники при отриманні спектрів були використані  $\text{DMSO-d}_6$  та  $\text{CDCl}_3$ .

**Метил 2-(3-ацетил-4-гідроксифенокси)ацетат 1.** 2,5-дигідроксиацетофон (1 г, 6,58 ммоль) розчиняють в тетрагідрофурані (30 мл) і додають KI (0,11 г, 0,66 ммоль) та поташ (1 г, 6,58 ммоль). До даної суміші додають краплями метиловий ефір хлороцтової кислоти (0,857 г, 7,9 ммоль) і залишають на ніч при температурі кипіння розчинника. Потім реакційну суміш упарюють, сухий залишок розчиняють у воді і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і ще раз упарюють. Вихід 88%. Проводять очистку застосовуючи колонкову хроматографію в системі дихлорметан : етилацетат 9,5 : 0,5.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ , м.ч. 2,62(с, 3H); 3,09 (с, 3H); 3,72 (с, 3H); 4,71(с, 2H); 6,85 (д, 9,2 Гц, 1H); 7,13 (м, 1H); 7,33 (с, 1H); 11,58 (с, 1H).

**2-(4-(діметиламіно)феніл)-3-гідрокси-6-(2-оксо-2-(піролідін-1-іл)етокси)-4Н-хромен-4-он 2.** Сполуку **1** (0,2 г, 0,89 ммоль) розчиняють в етанолі (20 мл). До розчину додають піролідин (0,19 г, 2,68 ммоль), а потім при постійному перемішуванні присипають *p*-диметиламінобензальдегід (0,133 г, 0,89 ммоль). Реакцію залишають перемішуватись на ніч без нагрівання. Осад, що випав, від-

фільтрують і промивають водою. Проводять перекисталізацію з етанолу. Вихід 84%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ , м.ч. 1,84 (м, 2H); 1,95 (м, 2H); 3,05 (с, 6H); 3,2 (с, 1H); 3,38 (т, 7H); 3,55 (т, 3H); 4,89 (с, 2H); 6,87 (д, 8,8 Гц, 2H); 7,41 (с, 1H); 7,44 (с, 1H); 7,71 (д, 8,4 Гц, 1H); 8,16 (д, 8,8 Гц, 2H); 9,11 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ , м.ч. 26,35; 45,45; 46,25; 67,37; 106,25; 112,63; 118,69; 120,21; 122,5; 123,45; 128,46; 137,54; 149,98; 151,62; 155,37; 166,02; 172,17. ІЧ-спектр (табл. KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3399 (OH); 3214–3075 (C-H аром.); 2951–2815 (C-H,  $\text{sp}^3$ ); 1764–1650 (C=O); 1603–1413 (C=C  $\text{sp}^2$ , аром.); 1109–1038 (C-N); 1204–1038, 943–744 (деф. колив. аром.); 1278–1223 (C-O).

**2-((2-(4-(діметиламіно)феніл)-3-гідрокси-4-оксо-4Н-хромен-6-іл)окси)оцтова кислота 3.** До сполуки **2** (1 г, 2,45 ммоль) в спиртово-водному розчині (30 мл етанолу і 15 мл води, що містять 30% KOH (9 г, 160,7 ммоль) при охолодженні додають краплями перексид водню (35%, 5 мл). Реакцію залишають перемішуватись на ніч. Виділяють 3-гідроксифлавоу, підкислюючи реакційну суміш соляною кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують. Вихід 35,5%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ , м.ч. 2,96 (с, 6H); 4,78 (с, 2H); 6,77 (д, 7,2 Гц, 2H); 7,33 (д, 10 Гц, 2H); 7,64 (д, 7,6 Гц, 1H); 8,06 (д, 7,6 Гц, 2H); 9,10 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ , м.ч. 65,67; 105,64; 111,96; 118,55; 120,44; 122,45; 123,48; 129,56; 137,56; 147,41; 149,98; 151,59; 154,88; 170,67; 172,09. ІЧ-спектр (табл. KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3417–3337 (OH); 3040–3020 (C-H аром.); 2921–2517 (C-H  $\text{sp}^3$ ); 1760–1712 (C=O); 1613–1413 (C=C  $\text{sp}^2$ , аром.); 1267–1204 (C-O); 1109–1029 (C-N); 1333–1029, 944–626 (деф. колив. аром.).

***N,N'*-(бутан-1,4-дііл)біс(2-((2-(4-(діметиламіно)феніл)-3-гідрокси-4-оксо-4Н-хромен-6-іл)окси)ацетамід) 4.** Сполуку **3** (0,35 г, 1 ммоль) розчиняють у сухому ДМФ (30 мл). Додають карбонілдімідазол (0,25 г, 1,5 ммоль), і утворений розчин витримують протягом 1 години при 80 °С. Після цього додають 1,4-діамінобутан (0,03 г, 0,25 ммоль) і нагрівають протягом 12 годин. Далі розчинник упарюють, розчиняють сухий залишок у дихлорометані і

промивають його кілька разів розчином лимонної кислоти. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і упарюють. Очищують від домішок шляхом кристалізації в етанолі. Вихід 64%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ , м.ч. 1,43 (м, 8H); 3,01 (с, 16H); 3,14 (с, 6H); 4,59 (с, 4H); 6,74 (д, 8 Гц, 4H); 7,37 (д, 8 Гц, 2H); 7,45 (с, 3H); 7,55 (д, 8 Гц, 2H); 8,00 (с, 2H); 8,08 (д, 8 Гц, 5H), 8,68 (с, 1H). (M<sup>+</sup>) (X1): очікуваний: 776, виявлений: 776.

**Подяка.** Автори щиро вдячні компанії "Єнамін" за надану допомогу з реактивами.

#### Список використаних джерел

- Kuester, E., Traugott, G. Adenosine Triphosphate: Chemical Properties, Biosynthesis and Functions in Cells. Nova Science Pub Inc., 2013, 231 p.
- Patel A., Malinowska L., Saha S., Wang J., Alberti S., Krishnan Y., Hyman A. A. Science, 2017, 356, 753–756.
- Hargrove A.E., Nieto S., Zhang T., Sessler J.L., Anslын E.V. Chem. Rev., 2011, 111, 6603–6782.
- Zhou Y., Xu Z., Yoon J. Chem. Soc. Rev., 2011, 40, 2222–2235.
- Leach F.R. J. Appl. Biochem., 1981, 3, 473–479.
- Hosseini M.R., Blacker A.J., Lehn J.M. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1988, 596–598.
- Huston M.E., Akkaya E.U., Czarnik A.W. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 8735–8737.
- Srivastava P., Razi S.S., Ali R., Srivastav S., Patnaik S., Srikrishna S., Misra A. Biosens. Bioelectron., 2015, 69, 179–185.
- Tan K.Y., Li C.Y., Li Y.F., Fei J., Yang B., Fu Y.J., Li F. Anal. Chem., 2017, 89, 1749–1756.
- Kurishita Y., Kohira T., Ojida A., Hamachi I. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 18779–18789.
- Ojida A., Takashima I., Kohira T., Nonaka H., Hamachi I. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130 (36), 12095–12101.
- Ledderose C., Bao Y., Zhang J., Junger W. G. Acta Physiol., 2015, 213, 334–345.
- Moro A. J., Cywinski P. J., Körsten S., Mohr G. J. Chem. Commun., 2010, 46, 1085–1087.
- Schäferling M., Lang T., Schnettler A. J. Fluoresc., 2014, 251–256.
- Yan L., Ye Z., Peng C., Zhang S. Tetrahedron, 2012, 68, 2725–2727.

- Rao A.S., Kim D., Nam H., Jo H., Kim K.H., Ban C., Ahn K.H. Chem. Commun., 2012, 48, 3206–3208.
- Zhang M., Ma W.J., He C.T., Jiang L., Lu T.B. Inorg. Chem., 2013, 52(9), 4873–4879.
- Butler S. J. Chem. Eur. J., 2014, 20, 15768–15774.
- Chu T., Zhang F., Wang Y., Yang Y., Weng S. Chem. Eur. J., 2017, 23, 7748–7754.
- Liu X., Xu J., Lu Y., Wu W., Liu W., Tang Y. Dalton Trans., 2013, 42, 9840–9846.
- Weitz E.A., Chang J.Y., Rosenfield A.H., Morrow E.A., Pierre V.C. Chem. Sci., 2013, 4, 4052–4060.
- Xu Z., Singh N.J., Lim J., Pan J., Kim H.N., Park S., Kim K. S., Yoon J. J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 15528–15533.
- Kurishita Y., Kohira T., Ojida A., Hamachi I. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 13290–13299.
- Imamura H., Nhat K.P.H., Togawa H., Saito K., Kato-Yamada Y., Nagai T., Noji H. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2009, 106, 37, 15651–15656.
- Tang J.L., Li C.Y., Lib Y.F., Zou C.X. Chem. Commun., 2014, 50, 15411–15414.
- Ojida A., Miyahara Y., Wongkongkatep J., Tamaru S.I., Sada K., Hamachi I. Chem. Asian J., 2006, 1, 555–563.
- Wang J., Liu X., Pang Y. J. Mater. Chem. B, 2014, 2, 6634–6638.
- Yushchenko D.A., Vadzyuk O.B., Kosterin S.O., Duportail G., Mely Y., Pivovarenko V.G. Anal. Biochem., 2007, 369, 218–225.
- Pivovarenko V. G., Vadzyuk O. B., Kosterin S. O. J. Fluoresc., 2006, 16, 9–15.
- Pivovarenko V. G., Bugera O., Humbert N., Klymchenko A. S., Mély Y. Chem. Eur. J., 2017, 23(49), 11927–11934.
- Williams R.J., Spencer J.P., Rice-Evans C. Free Radic. Biol. Med., 2004, 36, 838–849.
- Valant-Vetschera K.M., Wollenweber E. Flavones and Flavonols. In: Flavonoids Chemistry, Biochemistry and Applications. Ed. by Øyvind M. Andersen, Kenneth R. Markham. London, Taylor & Francis, 2006, 617–749.
- Zaporozhets O.A., Linnik R.P., Bugera O.I., Pivovarenko V.G. Book of abstracts of Kyiv Conference of analytical chemistry, Modern Trends 2017, Kyiv, 2017, P. 139.
- Chen C.W., Whitlock H.W. J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 4921–4922.
- Zimmerman S.C., Wu W. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 8054–8055.
- Reddy L., Sanker S. J. Chem. Pharm. Res., 2015, 7(8), 211–219.
- Ormon S.M., Brown R.G., Vollmer F., Rettig W.J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 1994, 81, 65–74.
- Kaneda K., Arai T. Org. Biomol. Chem., 2003, 1, 2041–2043.

Надійшла до редколегії 13.09.17

A. Бугера, асп., golowanowa@gmail.com,

A. Нетребчук, студ.,

V. Пивоваренко, д-р хім. наук

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

### ДИЗАЙН И СИНТЕЗ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПИНЦЕТА ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ АТФ НА ОСНОВЕ 3-ГИДРОКСИФЛАВОНА

*Разработан и синтезирован молекулярный пинцет на основе 3-гидроксифлавонона как потенциальный флуоресцентный зонд для определения концентрации аденозин 5'-трифосфата в водных растворах. Найлены условия реакции окислительной гетероциклизации в присутствии органического основания, в результате которой с высокими выходами образуется целевой флавонол.*

*Ключевые слова:* флавонол, молекулярный пинцет, АТФ, окислительная гетероциклизация.

O. Bugera, PhD-Student, golowanowa@gmail.com,

A. Netrebchuk, Student

V. Pivovarenko, Dr. Sci.

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

### DESIGN AND SYNTHESIS OF MOLECULAR TWEezer BASED ON 3-HYDROXYFLAVONE FOR THE DETECTION OF ATP

*Adenosine 5'-triphosphate (ATP) is known as a universal energy source and signaling mediator in numerous biological processes. Among the methods for its determination, molecular fluorescence probes occupy leading positions due to high sensitivity and selectivity. Recently we have shown that 31 of 33 tested flavones and quinolones of various structures give fluorescence response and can be effectively applied as the probes in aqueous solutions for detection of ATP in 1–50,000  $\mu\text{M}$  range of its concentrations. To increase response parameters of a probe in respect to ATP we have synthesized N,N'-(butane-1,4-diyl)bis(2-((2-(4-(dimethylamino)phenyl)-3-hydroxy-4-oxo-4H-chromene-6-yl)oxy)acetamide), the molecular tweezer composed of two flavonol units connected by active linker. On our idea, being equipped by two planar platforms, the tweezers should demonstrate increased affinity and selectivity to ATP in a result of increased number of hydrogen bonds and increased stacking interactions. Having two NH-amide groups the amino acid linker will form hydrogen bonds with the phosphates of ATP, increasing the portion of probe-ATP complex population in the reporting conformation. In the four-step synthesis of this molecular device, starting from methyl 2-(3-acetyl-4-hydroxyphenoxy)acetate and N,N-dimethylaminobenzaldehyde, the conditions for the reaction of one-pot chalcone formation and its oxidative heterocyclization in the presence of an organic base were found, which resulted in the isolation of a target flavonol- amino acid derivative with high yields. We suggest that atmospheric oxygen was an oxidizer in this process. The obtained derivative was converted into target compound by dual condensation with 1,4-butane diamine.*

*Keywords:* flavonol, molecular tweezers, ATP, oxidative heterocyclization.