# Обзоры

УДК 547.7+547.8

# Синтез гетероциклических аналогов изофлавона и гомоизофлавона на основе 3-формилхромона\*

С. С. Шатохин,<sup>а\*</sup> В. А. Тускаев,<sup>б,в</sup> С. Ч. Гагиева,<sup>б</sup> Э. Т. Оганесян<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 357532 Пятигорск, просп. Калинина, 11.

E-mail: shatohin.stanislav95@yandex.ru

<sup>6</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

<sup>в</sup>Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук,

Российская Федерация, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28

Обзор посвящен основным направлениям развития химии синтетических аналогов природных соединений — изофлавона и гомоизофлавона. Рассмотрены возможные пути получения гетероциклических аналогов этих групп соединений на основе легкодоступного 3-формилхромона, его производных (3-цианохромона, 2-амино-3-формилхромона и др.) и продуктов его конденсации с простейшими *C*- и *N*-нуклеофилами. Рассмотрены особенности строения продуктов реакций в зависимости от природы реакционной среды, строения исходных соединений и их соотношения. Особое внимание уделено возможностям применения современных методологий органического синтеза: «зеленой химии», «клик»-реакций, «домино»-реакций и др. Приведены примеры соединений этой группы, наиболее перспективных для фармакологического применения благодаря широте и выраженности фармакологического действия.

Ключевые слова: гетероциклы, изофлавон, гомоизофлавон, 3-формилхромон.

# Введение

Поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств путем целенаправленного синтеза биологически активных соединений на протяжении долгих лет является основной задачей современной медицинской химии. Одно из направлений этого поиска — модификация структур природных биологически активных соединений<sup>1—4</sup>. С этой точки зрения большой интерес вызывают производные 4*H*-хромен-

\*Посвящается академику Российской академии наук В. Н. Чарушину в связи с его 70-летием. вторичных метаболитов растений — флавоноидов. Удобными исходными соединениями для синтеза гетероциклических аналогов изофлавона и их гомологов являются 3-формилхромоны (1), в частности соединение **1a** (R = H).

4-она, составляющие основу многочисленной группы



На сегодняшний день известно более 8000 природных и синтетических флавоноидов<sup>5</sup>, обладающих широким спектром биологической активности в сочетании с низкой токсичностью (см., например, обзоры<sup>6–11</sup>). В обзорах<sup>12–14</sup> рассмотрены перспективы применения природных соединений, в том числе флавоноидов, для борьбы с COVID-19.

В группе флавоноидов значительный интерес представляют производные 3-фенилхромона, называемые изофлавоноидами<sup>15,16</sup>. Ниже приведены структуры изофлавонов и их гетероциклических аналогов, которые применяются в качестве лекарственных препаратов или проходят доклинические испытания.



5: R<sup>1</sup> = H, OMe, OEt; R<sup>2</sup> = H, OMe

Изофлавон генистеин 2 входит в состав биологически активных добавок, применяемых при проявлениях признаков климакса и менопаузы (Менорил<sup>®</sup>)<sup>17</sup>. Синтетический изофлавон иприфлавон 3 применяется в качестве ингибитора костной резорбции и корректора метаболизма костной и хрящевой ткани<sup>18</sup>. 2',6-Дихлор-7-метоксиизофлавон (4) является эффективным промоутером миграции кератиноцитов, на основе которого могут быть разработаны новые ранозаживляющие средства<sup>19</sup>. Фурановые аналоги изофлавона 5 проявили туберкулостатическую активность в отношении штамма H37Rv *Муcobacterium tuberculosis*. Мишенью для этих соединений являются липопротеины клеточной стенки возбудителя туберкулеза<sup>20</sup>. Производное (хромон-3-ил)триазолилметана **6** также обладает антимикобактериальной активностью, сопоставимой с активностью рифампицина<sup>21</sup>.

Большинство известных методов синтеза гетероциклических аналогов изофлавона основывается на получении и последующей циклизации гетарилдезоксибензоинов<sup>15,16,22,23</sup>. Такой подход довольно трудоемок для синтеза библиотек новых производных изофлавона. Другая стратегия заключается в формировании связи между фрагментом хромона и циклическим заместителем в положении 3 посредством реакций кросссочетания<sup>24-28</sup>. В то же время в структуре 3-формилхромонов 1 имеются три реакционных центра: альдегидная группа, электрофильный атом С(2) и карбонильная группа в положении С(4), которые позволяют модифицировать исходные соединения (о реакционной способности соединений 1 см. обзоры $^{29-34}$ ). Реакционная способность простейших производных хромона — 3-цианохромона и 2-аминохромон-3-карбоксальдегида рассмотрена в обзорах<sup>35,36</sup> и в обзоре<sup>37</sup> соответственно. В зависимости от того, какой из реакционных центров исходной молекулы затрагивается при взаимодействии с нуклеофилом, 3-формилхромоны могут претерпевать рециклизацию, приводящую к гетарилзамещенным фенолам, или образовывать аннелированные системы, содержащие бензопирановый цикл, либо вступать в реакции, протекающие с сохранением исходного гетероцикла, которые главным образом и рассматриваются в настоящем обзоре.

# 1. Способы получения гетероциклических аналогов изофлавона

# 1.1. Гетероаналоги изофлавона, содержащие пятичленные гетероциклы

Трехкомпонентная реакция 3-формилхромонов 1, алкилизоцианидов и эфиров ацетилендикарбоновой кислоты приводит к фурановым аналогам изофлавона 7, циклопента[b]хромендикарбоксилатам 8 или их смесям (схема 1)<sup>38</sup>. Направление реакции зависит как от природы заместителей в 3-формилхромоне 1, так и от структуры эфира ацетилендикарбоновой кислоты: наличие электронодонорных заместителей в ядре хромона и использование метилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты способствуют образованию гетероаналогов изофлавона 7. При наличии электроноакцепторных заместителей в хромоне и при ис-



Схема 1

R<sup>1</sup> = H, Me, Pr<sup>i</sup>, NO<sub>2</sub>, Cl; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>3</sup> = Bu<sup>t</sup>, *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; E = CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et Условия: бензол, 40—55 °С, 12 ч.







 $R^1$  = H, Me, Cl;  $R^2$  = H, Cl;  $R^3$  = Alk, Ar

пользовании диэтилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты преимущественно образуются конденсированные производные **8**.

При проведении реакции между 3-формилхромонами 1 ( $R^1 = H$ , Me;  $R^2 = H$ ), алкилизоцианидами ( $R^3 = Bu^t$ , *cyclo*- $C_6H_{11}$ ) и метилацетилендикарбоксилатом в полиэтиленгликоле 400 (PEG-400) при комнатной температуре с выходами 75—90% были получены исключительно фурановые аналоги изофлавона 7.<sup>39</sup>

Замена ацетилендикарбоксилатов на коричные или бензойные кислоты приводит к амидам 2-ацилокси-2-(хромон-3-ил)уксусной кислоты **9**.<sup>40</sup>



 $\begin{array}{l} {\sf R}^1={\sf H},\,{\sf Me},\,{\sf Cl};\,{\sf R}^2={\sf H},\,{\sf Cl},\,{\sf R}^3={\sf Ph},\,2,4{\rm -}{\sf Cl}_2{\sf C}_6{\sf H}_3,\,4{\rm -}{\sf O}_2{\sf NC}_6{\sf H}_4,\,{\sf Bn},\,\\ {\sf ClCH}_2\,{\sf u}\,\,{\sf dp}.;\,{\sf R}^4={\sf Bn},\,{\it cyclo-}{\sf C}_6{\sf H}_{11},\,{\sf Bu}^t\,{\sf u}\,\,{\sf dp}. \end{array}$ 

# Схема 3





Условия: TsOH, толуол, кипячение.

Трехкомпонентная реакция 3-формилхромонов 1, изоцианида и 4-гидроксикумарина (10) или 4-гидрокси-6-метилпиран-2-она (11) при кипячении в толуоле в течение 2 ч дает фурокумариновые или фуропираноновые аналоги изофлавона 12 (схема 2)<sup>41</sup>. По мнению авторов работы<sup>41</sup>, реакция протекает как [4+1]-циклоприсоединение изоцианида к аддукту Кнёвенагеля 13, образующемуся при взаимодействии 3-формилхромонов 1 с соединениями 10 и 11. Продукты 12 существуют в более предпочтительной енаминной форме.





 $R^1$  = H, Me;  $R^2$  = *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Bn, 1,1,3,3-тетраметилбутил, 2-морфолиноэтил;  $R^3$  = Me, Et, Bu, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>,



При использовании в данной реакции первичных ароматических аминов вместо изоцианидов были получены 5-оксофурановые производные 14 (схема 3)<sup>42</sup>. Авторы предполагают, что ацетилендикарбоксилат и амин вначале дают диметиловый эфир (E)-2-анилинобут-2-ендикарбоновой кислоты, который далее присоединяется к альдегидной группе 6-формилфурохромона 1b.

Ряд производных фурохромона 14 проявил цитостатическую активность в отношении клеточных линий рака печени (HEPG2) и молочной железы (MCF7), сопоставимую с активностью классических противоопухолевых препаратов — 5-фторурацила и доксорубицина, а также противораковую активность *in vivo* на модели опухоли молочной железы, индуцированной *N*-метил-*N*-нитрозомочевиной<sup>42</sup>.





$$R^1 = H$$
, Me, Cl;  $R^2 = H$ , Cl;  $R^3 = Alk$ , Ar

**Условия:** *i*. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ~20 °C, 4 дня.

Четырехкомпонентная конденсация 3-формилхромонов 1, кислоты Мельдрума, алкилизоцианида и спирта приводит к производным сукцинимида 15 (схема 4)<sup>43</sup>. Реакция протекает при комнатной температуре хемо- и диастереоселективно и дает продукты 15 с приемлемыми выходами.

Данный подход позволяет достаточно широко варьировать заместители  $R^2$  и  $R^3$ , однако введение в реакцию метанола приводило к раскрытию цикла пирролидиндиона с образованием амидодиэфиров  $16^{43}$  (см. схему 4).

Псевдотрехкомпонентная реакция 3-формилхромонов 1 и изоцианидов с высокими выходами дает фуро[3,4-*b*]хромоны 17 (схема 5)<sup>44</sup>. По мнению автора, эта реакция является каскадным процессом, который включает [1+4]-циклоприсоединение изоцианида по положению 2 формилхромонов 1 и последующую конденсацию образовавшегося аддукта со второй молекулой альдегида 1.

Взаимодействие 3-формилхромона 1а с производными глицина в кипящем толуоле в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) дает производные пиридина 18 или замещенные пирролы 19—21 (схема 6)<sup>45</sup>. Реакция 3-формилхромона 1а с этиловым эфиром глицина привела к смеси соединений 18а и 19а. При замене этилового эфира глицина на  $\alpha$ -аминоацетонитрил было получено только соединение 18b. Единственными продуктами реакции 3-формилхромона 1а с этиловыми эфирами аланина и фенилглицина является пиррол 20. В этих условиях *N*-метилглицин дает пиррол 21.

Авторы работы<sup>45</sup> предложили механизмы образования соединений **18—21**. В частности, они рассмотрели практически все варианты образования соединений **18a** и **19a** в результате последовательного присоединения обоих нуклеофильных центров этилглицината как по положению 2, так и по альдегидной группе 3-формилхромона **1a**. По мнению авторов, пиррол **20** образуется в результате следующей после-









Реагенты и условия: і. К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub>, толуол, кипячение.

довательности реакций: взаимодействие исходного амина и альдегида **1а** дает основание Шиффа, элиминирование молекулы α-кетокислоты от которого приводит к 3-аминометилхромону, конденсирующемуся со второй молекулой альдегида **1а**.

Позднее<sup>46</sup> результаты работы<sup>45</sup>, а также предложенные в ней механизмы реакций 3-формилхромона **1а** с производными аминокислот были пересмотрены.

При взаимодействии соединения **1a** с хлоргидратом метилового эфира глицина **(22)** в присутствии  $K_2CO_3$  (соотношение **1a** : **22** :  $K_2CO_3 = 1 : 1 : 0.5$ ) в кипящем толуоле кроме салицилоилпиридина **18c** (21%) и салицилоилпиррола **19b** (R = COOMe) (8%) был выделен 3-аза-9-ксантон **23** (12%) (схема 7)<sup>46</sup>. При использовании в этой реакции избытков хлоргидрата **22** и  $K_2CO_3$  (по 5 экв.) продукт **23** не был получен.

Ключевым интермедиатом взаимодействия 3-формилхромона **1a** с *N*-метилглицином является азометин-илид **24**, что доказано получением ряда производных *N*-метилпирролидина в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения различных диполярофилов (схема 8)<sup>46-48</sup>. При использовании N-фенилмалеимида в качестве диполярофила при проведении реакции в кипящем толуоле была получена смесь цис-/транс-диастереоизомеров 25 и пиррола 21.46 Трехкомпонентная конденсация 3-формилхромона **1а**, *N*-метилглицина и фуллерена С<sub>60</sub> в аналогичных условиях дает довольно необычный хромонилфуллерен 26.47 Авторы работы47 предполагают, что объединение в одной молекуле двух структурных фрагментов — ядер фуллерена и хромона, каждый из которых обладает выраженной антиоксидантной активностью, является перспективным подходом к синтезу фармакологически активных соединений. При взаимодействии 3-формилхромонов 1 с *N*-метилглицином (соотношение реагентов 1 : 1) в кипящем ДМФА была получена смесь 1-метил-2,5-дигидропиррол-2-илхромонов 27 и продуктов деформи-





Условия: толуол, N<sub>2</sub>, кипячение, 7.5 ч.

лирования исходных 3-формилхромонов 1 — соединений 28 (см. схему 8)<sup>48</sup>. Использование 2 экв. формилхромонов 1 не привело к росту выхода соединений 27. По мнению авторов работы<sup>48</sup>, продукт 27 образуется в результате [3+2]-циклоприсоединения молекулы 1 к интермедиату 24.

Диметилфумарат, 1,4-нафтохинон и диметилацетилендикарбоксилат не вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с интермедиатом 24, в этих случаях единственным продуктом был 1-метил-3-салицилоилпиррол 21.<sup>46</sup>

В отсутствие диполярофила основным продуктом реакции 3-формилхромона 1а с *N*-метилглицином (2.5 экв.) является пиррол 21 (80%)<sup>46</sup>, который, повидимому, образуется в результате 1,5-электроциклизации азометин-илида 24 и последующего раскрытия цикла пиранона. В качестве минорного продукта выделен хромонопиррол 29 (схема 9). Авторы предполагают, что соединение 29 образуется в результате 1,3-циклоприсоединения илида 24 к молекуле 1а. Выход продукта 29 может быть увеличен до 50% при проведении реакции 3-формилхромона 1а с *N*-метилглицином в соотношении 10 : 1.<sup>46</sup> Взаимодействие 3-формилхромона 1а, DL-аланина и диметилфумарата в метаноле в присутствии каталитических количеств AcOH селективно приводит к диастереомеру 30. При использовании в качестве диполярофила фумаронитрила была получена смесь диастереомеров 31a и 31b (выход 61%, 31a : 31b = = 4.5 : 1) (схема 10)<sup>49</sup>.



R = COOMe (30), CN (31a,b)

Условия: АсОН (кат.), МеОН, кипячение, 1 ч (для 30) или ~20 °С, 2 дня (для 31).

Направление реакции первичных гетарилметанаминов с 3-формилхромоном **1а** в присутствии TMSCI зависит от соотношения реагентов. При мольном соотношении **1а** : амин = 1 : 2 образуются 5-гетарил-3-(2-гидроксибензоил)-1*H*-пирролы **32**, а при соотношении **1а** : амин = 2 : 1 единственными продуктами реакции являются хроменопиррольные аналоги изофлавона **33** (схема 11)<sup>50</sup>.

Реакция 3-формилхромона **1a** со вторичными гетарилметанаминами вне зависимости от соотноше-

Het OH Het HN 32a-o (68-91%) **33g** (54%), **33h** (64%) <sup>ζ</sup> (**b**), (**d**), (**e**), (**f**), (**a**) / (**m**), <sup>F</sup>₃C ∖ (**I**), `N^ (**n**),

Схема 11

Реагенты и условия: Me<sub>3</sub>SiCl (4 экв.), ДМФА, 100 °C, 6-15 ч.

ния реагентов с выходами 61-99% приводит к *N*-замещенным салицилоилпирролам **34** (схема 12)<sup>50</sup>.



R = Me, Et, Pr<sup>i</sup>, Bu<sup>n</sup>, Bu<sup>s</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, Bn, (тетрагидрофуран-2-ил)метил

**Реагенты и условия:** Me<sub>3</sub>SiCl (4 экв.), ДМФА, 100 °C, 6—15 ч.

По мнению авторов работы<sup>50</sup>, TMSCl может активировать 3-формилхромон **1а** двумя путями. В первом случае TMSCl присоединяется к атому кислорода карбонильной группы при C(4), что после серии превращений приводит к салицилоилпирролам **32** и **34**. Второй путь активации — присоединение TMSCl к альдегидной группе соединения **1а**. Этот путь может привести как к производным **33**, так и салицилоилпирролам **32** и **34**.

Производные пиразолиновых и пиразольных аналогов изофлавона синтезируют циклизацией хромонов, содержащих в положении 3 фрагмент непредельного карбонильного соединения, с диазометаном<sup>51</sup> или гидразином<sup>52—54</sup> (схема 13). Так, пиразолиновый аналог изофлавона **36** был получен обработкой хромонового аналога халкона **35** гидразингидратом в уксусной кислоте<sup>52</sup>. При использовании избытка гидразингидрата происходила рециклизация пиронового фрагмента хромона, которая привела к пиразолопиразолину **37**.<sup>52</sup> Взаимодействием кетона **35** с гидразингидратом в ДМФА<sup>53</sup>, а также реакцией  $\alpha,\beta$ -дигалогенированных карбонильных производных хромона **38** с гидразином<sup>54</sup> были получены производные 3-(пиразол-5-ил)хромона **39** (см. схему 13).

Ряд производных пиразолилхромонов **39** проявил антимикробную активность в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*) бактерий, а также противогрибковую активность (*Candida albicans*, *Aspergillus niger* и *Aspergillus fumigatus*)<sup>53,54</sup>.

Обработка нитровинилхромонов **40** генерированными *in situ N*-метилгидразонами ароматических альдегидов приводит к пиразольным аналогам изофлавона **41** (схема 14)<sup>55</sup>. Исходные соединения **40** получали взаимодействием 3-формилхромонов **1** с бромнитрометаном в присутствии SnCl<sub>2</sub> и последующим ацетилированием и  $\beta$ -элиминированием.

Соединение **41**, содержащее фрагмент пирокатехина ( $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = OH$ ), обладает высокой антирадикальной активностью, сопоставимой с активностью токоферола, а также способностью инги-



**Реагенты и условия:** *i*. EtOH, пиридин, кипячение, 7—7.5 ч или микроволновое облучение<sup>54</sup>; *ii*. N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (1 экв.), AcOH, кипячение, 8 ч<sup>52</sup>; *iii*. 1) N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (2 экв.), EtOH, кипячение, 30 мин, 2) AcOH, кипячение, 6 ч<sup>52</sup>; *iv*. N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (1 экв.), ДМФА, кипячение, 18 ч<sup>53</sup>; *v*. Br<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, ~20 °C<sup>54</sup>; *vi*. N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (1 экв.), пиридин, ~20 °C, 20 ч или микроволновое облучение<sup>54</sup>.



R<sup>1</sup> = H, OH, OMe, OBn; R<sup>2</sup> = H, OMe, OBn; R<sup>3</sup> = OH, OMe, OBn, Hal; R<sup>4</sup> = H, OMe, OBn

Реагенты и условия: *i*. BrCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, SnCl<sub>2</sub>, ТГФ, ~20 °C, 4 ч; *ii*. Ac<sub>2</sub>O, пиридин, CHCl<sub>3</sub>, ~20 °C, 10 ч; *iii*. TFA, MeOH, ~20 °C, 24 ч.

бировать α-глюкозидазу. Показано, что введение гидроксильных групп во фрагмент хромона не оказывает значительного влияния на антирадикальную активность<sup>55</sup>.

1018

Имидазольные аналоги изофлавона **42** синтезируют конденсацией 3-формилхромонов **1** с 1,2-дикарбонильными соединениями в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония<sup>56—63</sup>. На схеме 15 в качестве примера показан синтез имидазолилхромонов **42**.<sup>56,57</sup>

Функцию 1,2-дикарбонильного соединения могут выполнять *о*-хиноны (1,2-нафтохинон, 9,10-фенантрохинон и замещенные изатины) (схема 16)<sup>64</sup>.



 $\mathsf{R}^1=\mathsf{R}^2=\mathsf{H},$  Me, Ph, 2-ClC\_6H\_4, 4-ClC\_6H\_4, NMe\_2C\_6H\_4, 4-MeC\_6H\_4;  $\mathsf{R}^1=\mathsf{Ph},$   $\mathsf{R}^2=\mathsf{H},$  4-OMeC\_6H\_4

Изучена антимикробная, противогрибковая и антиоксидантная активность синтезированных соединений **43** и **44** и показано, что глюкозидированные производные **44** более активны, чем их аналоги **43**, незамещенные по положению 7 хромонового фрагмента.

2-(6-Метил-3-хромонил)имидазо[4,5-*f*][1,10]-фенантролины **45** были синтезированы конденсацией 3-формилхромонов **1** с 1,10-фенантролин-5,6-дионом. Соединения **45** были использованы в качестве лигандов при получении комплексов рутения(II) **46** (схема 17)<sup>60–63,65</sup>. Было обнаружено, что комплексы рутения **46** способны встраиваться (интеркалировать) в молекулу ДНК и разрушать ее структуру при облучении. Так, комплексы **46** после выдерживания с ДНК плазмиды pBR322 разрушают ее структуру при облучении светом с длиной волны 365 нм: суперскрученная (*supercoiled*) ДНК плазмиды переходит в релаксированную форму с одноцепочечными разрывами (*nicked-circular form*)<sup>60–63,65</sup>.

Взаимодействие α-гидроксииминокетонов 47 с 3-формилхромоном 1а приводит к 3-(1-гидроксиимидазол-2-ил)хромонам 48 (схема 18)<sup>66</sup>. По данным РСА соединения 48 существуют в твердом состоянии в виде *N*-оксидов 48'. Соединения 48 восстанавливали до соответствующих имидазолилхромонов 49 обработкой трифенилфосфином в ледяной уксусной кислоте. При трехкомпонентом взаимодействии соединений 1а, 47 и бензиламина с удовлетворительным







**Реагенты и условия:** *i*. NH<sub>4</sub>OAc, AcOH; *ii*. 1) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, аргон, 2) 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-α-d-глюкопиранозилбромид, 18-краун-6, 3) Zn(OAc)<sub>2</sub>, MeOH.

Схема 16

Схема 15



#### R = H, Me, F, Cl, Br

Реагенты и условия: *i*. NH<sub>4</sub>OAc, AcOH; *ii*. *cis*-[Ru(bpy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] · 2H<sub>2</sub>O или *cis*-[Ru(phen)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] · 2H<sub>2</sub>O, (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, аргон, 120 °C, 6 ч.







выходом был получен *N*-бензил-*N*-оксид 2-хроменилимидазола **50** (см. схему 18)<sup>66</sup>. Реакция соединения **1а** с монооксимом димедона дала конденсированное производное **51**.

Инициируемое TMSCl присоединение производных аминокислот к 3-формилхромону **1а** может привести как к продуктам [3+3]-циклоконденсации, протекающей с раскрытием пиронового цикла, так и к продуктам [4+1]-рециклизации — 2-хромонилпиразолидин-5-онам **52** и **53** (схема 19)<sup>50</sup>.

Структура продукта, образующегося при взаимодействии 3-формилхромона **1a** с *o*-фенилендиамином, на протяжении некоторого времени являлась спорной (схема 20). В работе<sup>67</sup> предполагалось, что реакция соединения **1a** с *o*-фенилендиамином в хлороформе при комнатной температуре дает бензодиазепинон **54**,





Реагенты и условия: *і*. TMSCl (4 экв.), ДМФА, 100 °С, 15 ч.

а в работе<sup>68</sup> продукту этой реакции (ЕtOH, кипячение) была приписана структура основания Шиффа 55. Продукту, полученному окислением соединения 54 хлоранилом в кипящем ксилоле<sup>67</sup>, а также продукту гетероциклизации соединения 55 в кипящей уксусной кислоте<sup>68</sup> авторами была приписана структура бензо[*b*]хромено[2,3-*e*][1,4]диазепин-13(6*H*)-она (56). Впоследствии продукту реакции 3-формилхромона **1а** с *о*-фенилендиамином была приписана<sup>69</sup> структура дигидротетрааза[14]аннулена **57**, неопровержимо доказанная методом PCA<sup>70</sup>, а продукту его окисления при кипячении в AcOH — структура 3-(бензимидазол-2-ил)хромона **58** (см. схему 20).

Для сокращения продолжительности синтеза и увеличения выходов 3-(бензимидазол-2-ил)хромонов 58 реакцию соединений 1 с *о*-фенилендиамином проводят в присутствии 3 мол.% сульфата ванадила (выход 78% за 8 ч)<sup>71</sup>, 1 экв. бромида (бромдиметил)сульфония (82% за 4 ч)<sup>72</sup> или силикагеля с привитой пропансульфоновой кислотой (84% за 1 ч)<sup>73</sup>.

Отметим, что синтез конденсированных бензодиазепиновых структур типа 56 из 2-метил(фенил)амино-3-формилхромона описан в работе<sup>74</sup>. В работе<sup>75</sup> показано, что при взаимодействии *о*-фенилендиамина с 3-цианохромоном 59 или 2-амино-3формилхромоном 60 образуется только иминометилхромон 61а (схема 21). Кипячение имина 61а в уксусной кислоте в течение 3 ч дало 3-(бензимидазол-2-ил)хромон 58. Интересно, что при кипячении в уксусной кислоте анила 61b, синтезированного



**Реагенты и условия:** *i*. CHCl<sub>3</sub>, ~20 °C; *ii*. хлоранил, ксилол, кипячение, 15 ч; *iii*. EtOH, кипячение, 1 ч; *iv*. AcOH, кипячение, 4 ч.



Схема 21

**61:** R = NH<sub>2</sub> (**a**), OH (**b**)

Реагенты и условия: *i*. NaOH, вода; *ii*. EtOH или бензол, кипячение; *iii*. AcOH, кипячение.



взаимодействием соединения **60** с 2-аминофенолом, ожидаемое производное 1,3-бензоксазола не было получено, а был выделен продукт самоконденсации — хроменопиримидин **62** (см. схему 21)<sup>75,76</sup>.

3-Формилтиохромон **63** реагирует с *о*-фенилендиаминами и 2-аминотиофенолом с образованием 3-(бензимидазол-2-ил)тиохромонов **64**. В случае 2-аминофенола реакция приводит к основанию Шиффа **65** (схема 22)<sup>77</sup>.

Конденсация соединения **1a** с 2-аминотиофенолом привела к 3-(бензотиазол-2-ил)хромону **66**, структура которого подтверждена методом PCA (схема 23)<sup>78</sup>. Соединение **66** предложено использовать в качестве хемосенсора для определения цианидионов: оно селективно связывает цианид-ионы с образованием дисульфида **67**.

Реакция формилхромонов 1 и *N*-фенилгидроксиламина приводит к нитронам **68**, которые

Схема 23





Условия: *і*. ЕtOH (безв.), кипячение, 6 ч.

Схема 24



 $R^1$  = H, Me, F, Cl, Br;  $R^2$  = H, Cl,  $R^3$  = OEt, OBu<sup>i</sup>, Ph, пиридин-4-ил, CN, CO<sub>2</sub>Me, CONH<sub>2</sub> **Реагенты и условия:** *i*. PhNHOH, бензол; *ii*. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ~20 °C.



R<sup>1</sup> = H, Me, Cl; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>3</sup> = Me, Bn, Ph

Реагенты и условия: *i*. R<sup>3</sup>NHOH · HCl, Et<sub>3</sub>N, толуол; *ii*. MeOOCC≡CCOOMe, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



R = H, Me, Et, OMe, Cl и др.

**Реагенты и условия:** *i*. NH<sub>2</sub>OH · HCl; *ii*. NaN<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>; *iii*. Ac<sub>2</sub>O, кипячение, 1.5 ч.

легко взаимодействуют с рядом диполярофилов<sup>79–84</sup> с образованием *N*-фенил-3-(хромон-3-ил)изоксазолидинов **69–71** (схема 24)<sup>79,80,82</sup>.

Направление реакции нитрона **68** с 2 экв. диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты зависит от природы заместителя при атоме азота (схема 25)<sup>85</sup>. Так, алкильные заместители при атоме азота способствуют [3+2]-циклоприсоединению нитрона **68** к диметилацетилендикарбоксилату и формированию производных дигидроизоксазола **72**, тогда как при наличии фенильной группы образуется исключительно конденсированная система **73**. Отметим, что максимальный выход соединений **73** был достигнут в присутствии 1.2 экв. трифенилфосфина, при этом добавка последнего не оказывает существенного влияния на выход соединений **72**.

Обработка 3-формилхромонов 1 гидроксиламином в кислой среде дает замещенные 3-цианохромоны **59**, взаимодействие которых с азидом натрия и безводным хлоридом алюминия приводит к 3-(1*H*-тетразол-5ил)хромонам **74** (схема 26), проявившим антианафилактическую активность<sup>86–91</sup>.

2-Замещенные 3-(1*H*-тетразол-5-ил)хромоны **76** обладают противомикробной активностью в отношении *S. aureus, E. coli, B. subtilis* и *Pseudomonas aeruginosa* и противогрибковой активностью в отношении *C. albicans* и *A. niger*, по минимальной ингибирующей концентрации сопоставимой с ципрофлоксацином и флюконазолом соответственно<sup>92</sup>.



### R<sup>1</sup> = H, Cl, NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H, F, Cl, NO<sub>2</sub>

Производные оксадиазола **75** синтезировали кипячением 3-тетразолилхромонов **74** в уксусном ангидриде в течение 1.5 ч (см. схему 26)<sup>93</sup>.

Более удобным способом получения соединений 75, позволяющим вводить практически любой арильный или гетарильный остаток во фрагмент оксадиазола, является внутримолекулярная циклизация ароилгидразидов 3-формилхромонов 77, протекающая под действием брома в присутствии ацетата натрия в щелочной среде<sup>94,95</sup> или под действием диацетоксииодбензола в дихлорметане<sup>96</sup> (схема 27).

Производные 2-(хромон-3-ил)-4-тиазолидинона 78 (схема 28) и 79 были синтезированы последовательной обработкой соединений 1 ароматическими<sup>97</sup> или гетероциклическими<sup>98</sup> аминами и меркаптоуксусной кислотой, а также трехкомпонентной реакцией пере-





 $R^1 = H$ , OMe,  $R^2 = Ar$ , Het

**Реагенты и условия:** *i*. (Het)ArC(O)NHNH<sub>2</sub>, *ii*. PhI(OAc)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или Br<sub>2</sub>, NaOAc, NaOH.

численных выше соединений в условиях микроволнового облучения. Использование микроволнового облучения существенно сокращает продолжительность реакции, повышает выход и чистоту целевых продуктов. Конденсация *N*-ацилгидразонов альдегидов 1 с меркаптоуксусной кислотой дает *N*-карбониламино-2-(хромон-3-ил)-4-тиазолидиноны 80.<sup>99</sup>

#### Схема 28



 $R^1 = H$ , Me, Cl;  $R^2 = H$ , Alk, OAlk, Hal

Реагенты и условия: TsOH, бензол, кипячение, 9 ч или Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, TsOH, бензол, микроволновое облучение (в запа-янной ампуле), 140 °C, 5 мин.



Замена первичного амина на ароматический 1,2-диамин приводит к конденсированным производным **81**, содержащим тиазолидиновый фрагмент (схема 29)<sup>100</sup>. Противомикробная и противогрибковая ак-





**83:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, OH; R<sup>1</sup> = Br, R<sup>2</sup> = H, OH; R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = OH

Условия: бензол, кипячение, 36—48 ч или микроволновое облучение, 12—20 мин.

тивность соединений **81** оказалась ниже, чем у препаратов сравнения — ципрофлоксацина и гризеофульвина.

3-Формилхромоны 1 взаимодействуют с 2 экв. тиобензамида в кипящем толуоле с образованием 3-(5-фенил-3*H*-[1,2,4]дитиазол-3-ил)хромонов **82**.<sup>101</sup> В этих же условиях реакция 2-аминофенил-3формилхромона с тиобензамидом приводит к фенилтиоамидам хромон-3-карбоновой кислоты **83**.<sup>101</sup> Соединения **82** и **83** проявили значительную цитотоксическую активность против ряда линий раковых клеток человека. Так, соединения **82a** (IC<sub>50</sub> = = 10.5 мкмоль·л<sup>-1</sup>), **82b** (IC<sub>50</sub> = 14.6 мкмоль·л<sup>-1</sup>) и **82e** (IC<sub>50</sub> = 10 мкмоль·л<sup>-1</sup>) обладают максимальной цитотоксической активностью в отношении нейробластомы, а соединение **82c** (IC<sub>50</sub> = 10.5 мкмоль·л<sup>-1</sup>) проявило максимальную цитотоксическую активность в отношении клеток рака яичников.





83a-g (60-78%)

Соединения 82 и 83	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
а	Н	Н
b	F	Н
с	Н	CI
d	CI	CI
е	CI	Н
f	F	CI
g	Me	Н



**84–86:**  $R^2 = Bu^t$ , *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Bn, 4-MeOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

**85:** R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = H

**86:** R<sup>3</sup> + R<sup>4</sup> =

**Реагенты и условия:** *i*. InCl<sub>3</sub>, ClCH<sub>2</sub>COOH, MeOH, микроволновое облучение, 1 ч; *ii*. толуол, микроволновое облучение, 100 °C, 10 мин.

## Схема 31



 $Cy - cyclo-C_6H_{11}$ 

**87:** R<sup>1</sup> = *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R<sup>2</sup> = 6-Br, 7-Me, 4-Me; R<sup>1</sup> = Bu<sup>t</sup>, R<sup>2</sup> = 6-Br; R<sup>1</sup> = 1,1,3,3-тетраметилбутил, R<sup>2</sup> = 6-Br; R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = 6-Br, H **89:** R<sup>1</sup> = 1,1,3,3-тетраметилбутил; *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>

Трехкомпонентная реакция Гребке—Блэкберна— Биенаме между 3-формилхромонами 1, 2-аминоазином (2-аминопиридин) и изоцианидом в метаноле в присутствии каталитических количеств  $InCl_3$  и хлоруксусной кислоты в условиях микроволновой активации приводит к имидазо[1,2-*a*]пиридиновым аналогам изофлавона **84** (схема 30)<sup>102</sup>. Вместо активации с помощью микроволнового облучения данную реакцию можно проводить в эвтектической смеси хлорида холина и мочевины (1 : 2), выполняющей также роль органокатализатора<sup>103</sup>. При использовании в данной реакции 2-аминотиазолов и 2-аминобензотиазолов были получены производные имидазо-[2,1-*b*]тиазола **85** и бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазола **86** соответственно (см. схему 30)<sup>104</sup>.

Длительное кипячение смеси 2-амино-3-формилхромона **60**, изоцианида и 2-аминопиридина, 2-аминопиразина или 2-аминопиримидина в метаноле в присутствии TsOH/ZnCl<sub>2</sub> привело к производным 87-89 (схема 31)<sup>105</sup>.

# 1.2. Гетероаналоги изофлавона, содержащие шестичленные гетероциклы

Получение пиридиновых аналогов изофлавона упоминалось в предыдущем разделе (см. схемы 6 и 7).

Реакция Ганча с участием 3-формилхромонов 1 протекает неоднозначно. В ранних работах<sup>106</sup> продукту реакции соединения 1 с ацетоуксусным эфиром в жидком аммиаке в метаноле приписывалась структура производного 1,4-дигидропиридина 90, однако позднее<sup>107</sup> эти результаты были пересмотрены. Строение продукта реакции определяется природой СН-кислотной компоненты (схема 32). Так, в условиях реакции Ганча 3-формилхромоны 1 с ацетоуксусными эфирами и аммиаком дают бензопиранопири-



 $R^1 = H$ , Me, Cl

Условия: *i*. EtOH (или MeOH в случае метиловых эфиров), кипячение.

дины **91**. Эти же продукты были получены взаимодействием соединений **1** с енаминокарбонильными соединениями (получали обработкой соответствующих дикарбонильных соединений жидким аммиаком) в кипящем спирте. Реакция 3-формилхромонов **1** с ацетилацетоном, диэтилмалонатом и этилцианоацетатом и аммиаком (или ацетатом аммония) приводит к салицилоилпиридинам **92**.<sup>107</sup>

В последнее время был предпринят ряд попыток разработать методики синтеза 1,4-дигидропиридиновых аналогов изофлавона. Реакция между 3-формилхромонами 1, ацетоуксусным эфиром и ацетатом аммония без растворителя в присутствии гетерополикислоты  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$  со структурой Уэллса— Доусона (Wells-Dawson) приводит к смеси соответствующих дигидропиридинов 90 и 5-салицилоилпиридинов 92, однако в этих условиях основными продуктами оказались салицилоилпиридины 92.108 Использование наноразмерного катализатора — Ві<sub>2</sub>WO<sub>6</sub> — позволяет синтезировать дигидропиридин **90** ( $\mathbb{R}^1 = \mathbb{H}, \mathbb{R}^2 = \mathbb{E}t$ ) в водной среде при комнатной температуре с выходом 92%. 109 Описана 110 аналогичная реакция 6(7)-гидрокси-3-формилхромонов с β-кетоэфирами и ацетатом аммония, которая в кипящем этаноле при катализе Ba(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> с выходами 62-66% дает соответствующие гидроксипроизводные 93. Ацилирование гидроксипроизводных 93 уксусным и гексановым ангидридами привело к соединениям **94**. Производные **94** ингибируют β-секретазу (BACE-1) аспартатную протеазу, участвующую в образовании β-амилоидов и являющуюся одной из перспективных мишеней для терапии болезни Альцгеймера. Производные, содержащие заместители в положении 7 фрагмента хромона, оказались более активными, чем 6-замещенные производные, при этом соединения, содержащие в положении 7 ацетильную группу, были активнее, чем 7-гексаноилоксипроизводные. Наибольшей активностью обладает 7-ацетоксипроиз-



**93:** R<sup>1</sup>= 6-OH, 7-OH; R<sup>2</sup> = Me, Et; R<sup>3</sup> = Me, Pr

**94:**  $R^1$ = 6-OAc, 7-OAc, 6-OC(0)C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, 7-OC(0)C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>;  $R^2$  = Me, Et;  $R^3$  = Me, Pr

водное **94** ( $R^1$ = 7-OAc,  $R^2$  = Et,  $R^3$  = Me), которое в концентрации 10 мкмоль ·  $\pi^{-1}$  ингибирует BACE-1 на 51.32%.

По данным работы<sup>111</sup> взаимодействие 3-формилхромона **1а** с эфирами аминокротоновой кислоты приводит к смеси изомерных дигидропиридинов **90** и **95** (схема 33), однако в современных работах этот факт не подтверждается. Так, авторы работы<sup>112</sup> при проведении этой реакции в ДМФА в присутствии четырехкратного избытка TMSCl с активацией ультразвуком получили только продукт **90** (R = Et) с выходом 76%.

Уменьшить количество образующихся побочных салицилоилпиридинов **92** удается при постадийном синтезе производных 1,4-дигидропиридина<sup>113</sup>. Конденсация аддуктов Кнёвенагеля — эфиров 2-ацетил-3-(хромон-3-ил)акриловой кислоты (полученных конденсацией 3-формилхромонов **1** с 1,3-ди-карбонильными соединениями) — с эфиром 3-аминокротоновой кислоты в присутствии 0.5 мол.% гетерополикислоты  $H_{14}[NaP_5W_{29}MoO_{110}]$  со структурой Прейслера (Preyssler) в качестве катализатора без растворителя с хорошим выходом (до 87%) дает соответствующие 1,4-дигидропиридины **90** (схема 34).

Изменение CH-кислотной компоненты в синтезе Ганча обеспечивает довольно широкое структурное





R = Me, Et

многообразие 1,4-дигидропиридиновых аналогов изофлавона. Например, конденсация 3-формилхромона **1a** с 3-метил-1-фенилпиразол-5(4*H*)-оном (2 экв.) и ацетатом аммония в PEG-400 под действием микроволнового излучения приводит к конденсированной системе **96**. Соединение **96** проявило противомикробную активность на уровне препарата сравнения — пенициллина — и умеренную противогрибковую активность<sup>114</sup>. Производное **97** было получено взаимодействием 6-формилфурохромона **1b**, малононитрила и ацетата аммония<sup>115</sup>.

Несимметрично замещенные 1,4-дигидропиридины могут быть получены по реакции Ганча с использованием двух различных дикарбонильных соединений. Например, в работе<sup>116</sup> описана успешная четырехкомпонентная конденсация между 3-формилхро-



моном **1a**, димедоном, метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты и ацетатом аммония, которая с выходом 93% привела к производному тетрагидрохинолина **98**.

Конденсация между 3-формилхромонами 1, 2-аминохромоном в качестве амина и димедоном или 1,3-циклогександионом в качестве *С*-нуклеофила при-



водит к конденсированным системам — 11-(хромон-3-ил)-8,9-дигидро-6*H*-хромено[2,3-*b*]-хинолин-10,12(7*H*,11*H*)-дионам **99** (схема 35)<sup>117</sup>. Наиболее высокие выходы целевых продуктов были достигнуты при проведении реакции в 0.5 *М* водном растворе додецилсульфата натрия (SDS). Вероятный механизм образования соединения **99**, по мнению авторов работы<sup>117</sup>, включает конденсацию формилхромонов **1** с СН-кислотой (димедоном или 1,3-циклогександионом), 1,4-присоединение енамина (2-аминохромона) к аддукту Кнёвенагеля и последующую циклизацию.

Последовательная обработка соединений 1 малононитрилом и гидразидом циануксусной кислоты (вне





99: R<sup>1</sup> = H, Me, Cl, OH; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>3</sup> = Me, H; R<sup>4</sup> = H, Me, Cl, Br

Схема 34



 $R^1 = H$ , Me, CI;  $R^2 = Me$ , Et

Реагенты и условия: *i*. H<sub>14</sub>[NaP<sub>5</sub>W<sub>29</sub>MoO<sub>110</sub>] (0.5 мол.%), 80 °C, 30 мин.

зависимости от последовательности обработки) дала соединения 100a-c (схема 36)<sup>118-120</sup>.

На основе диаминодигидропиридинов **100** была синтезирована большая группа различных гетероаналогов изофлавона. Например, взаимодействием соединения **100с** с уксусным ангидридом, этилформиатом, 3-формил-6-хлорхромоном (1, R = 6-Cl) и хромон-3-карбоновой кислотой получены производные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **101—103** (схема 37)<sup>120</sup>. Синтез производных пиридо[1,2-*b*][1,2,4]триазина **104—107** представлен на схеме 38,<sup>120</sup>

Конденсация соединения **100с** с ацетилацетоном, 4-(диметиламино)бут-3-ен-2-оном, 2-циано-3-(метилсульфанил)-*N*-фенил-3-(фениламино)проп-2енамидом и 4-хлорбензилиденмалононитрилом приводит к производным пиридо[1,2-*b*][1,2,4]триазепин-7-она **108—111** (схема 39)<sup>120</sup>.

Авторы работы<sup>120</sup> исследовали антимикробную активность всех синтезированных соединений и обнаружили, что наиболее высокой активностью обладают соединения **102—104**.

Взаимодействие 3-формилхромона **1а**, ароматического амина и 1-винилпирролидин-2-она в водном MeCN в присутствии 5 мол.% нитрата церия(IV)аммония (CAN) приводит к тетрагидрохинолинам **112**. Хинолины **113** были синтезированы окислением соединений **112** (R = H, Me) избытком CAN (схема 40)<sup>121</sup>.

Конденсация 2-амино-3-формилхромона **60** с 5-гидроксидофамином дает тетрагидрохинолиновый аналог изофлавона **114**.<sup>122</sup> Реакция соединения



Схема 36

100: R = H (a), Me (b), Cl (c)

Схема 37



101: R = H (a), Me (b)

**Реагенты и условия:** *i* (для **101a**). HCOOEt, пиридин; *ii* (для **101b**). Ac<sub>2</sub>O; *iii*. **1** (R = 6-Cl), пиперидин; *iv*. POCl<sub>3</sub>; *v*. FeCl<sub>3</sub>, ДМСО.









 $Ar = 4 - ClC_6H_4$ 





112: R = H, Me, OMe

Реагенты и условия: *i*. CAN (5 мол.%), MeCN (водн.) ~20 °C; *ii*. CAN (2.5 экв.), MeCN, N<sub>2</sub>, 0 °C, 20 мин.



**1а** с триптамином (конденсация Пикте—Шпенглера) в присутствии каталитических количеств иода приводит к 1,2,3,4-тетрагидрокарболиновому аналогу изофлавона **115**.<sup>123</sup>

Тетрагидропиримидиновые аналоги изофлавона синтезируют по реакции Биджинелли. Так, трехкомпонентной конденсацией 3-формилхромонов 1, мочевины и β-кетоэфиров была синтезирована серия хромонилтетрагидропиримидинов 116.<sup>124–126</sup> В качестве катализаторов реакции Биджинелли использовали TsOH,<sup>124</sup> мезопористый силикагель с привитыми сульфогруппами (MCM-41-SO<sub>3</sub>H)<sup>125</sup> и гидросульфат триэтиламмония<sup>126</sup>. Гидразиды 117 получали из соответствующих этиловых эфиров 116 нагреванием



**116:**  $R^1$  = H, Me, Ph;  $R^2$  = H, Me, OMe, Br, NO<sub>2</sub> и др.;  $R^3$  = H, NO<sub>2</sub>;  $R^4$  = Me, Et, Ph и др.;  $R^5$  = Me, Et, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OMe **117:** R = Me, OMe, F

с гидразингидратом в присутствии гидросульфата триэтиламмония без растворителя<sup>126</sup>. Была изучена противотуберкулезная и противораковая активность соединений **116** и **117**. Активность соединения **116** ( $\mathbb{R}^1 = \mathbb{P}h$ ,  $\mathbb{R}^2 = \mathbb{R}^3 = \mathbb{H}$ ,  $\mathbb{R}^4 = \mathbb{CF}_3$ ,  $\mathbb{R}^5 = \mathbb{E}t$ ) в отношении *M. tuberculosis* H37Rv сопоставима с активностью этамбутола и ципрофлоксацина, а цитотоксическое действие производного **116** ( $\mathbb{R}^1 = \mathbb{R}^2 = \mathbb{H}$ ,  $\mathbb{R}^3 = \mathbb{NO}_2$ ,  $\mathbb{R}^4 = \mathbb{M}e$ ,  $\mathbb{R}^5 = \mathbb{E}t$ ) в отношении нейробластомы человека SK-N-SH сравнимо с таковым доксорубицина<sup>124</sup>. Гидразиды **117** проявили антибактериальную активность в отношении *Е. соli* 1411, сопоставимую с активностью циклосерина, и фунгицидное действие на уровне миконазола<sup>126</sup>.

Описан синтез тетрагидропиримидиновых аналогов изофлавона с помощью реакции типа реакции Биджинелли без растворителя с использованием в качестве катализаторов привитого на силикагель смешанного ангидрида вольфрамовой и серной кислот<sup>127</sup> или TsOH<sup>128</sup> (схема 41). Реакция между 3-формилхромонами 1, мочевиной и циануксусным эфиром или фенилуксусной кислотой приводит к соединениям 118, при использовании этилацетоацетата был получен продукт 119. 6-Формилфурохромон 1b реагирует с эфирами ацетоуксусной кислоты и ацетилацетоном аналогично с образованием соответствующих продуктов 120 (см. схему 41). Микроволновая активация позволяет увеличить выход и чистоту целевых продуктов<sup>128,129</sup>.

1,3-Бензоксазиновые аналоги изофлавона **121** получены с высоким выходом взаимодействием 3-формилхромона **1a** и 2-аминобензилового спирта в присутствии монохлоруксусной кислоты<sup>130,131</sup>. Реакция 3-формилхромона **1a** с 1-[2-амино-1-(4-метоксифенил)этил]циклогексанолом приводит к спиросоединению **122**.<sup>130</sup>

2,3-Дигидрохиназолин-4-оновый фрагмент в положении 3 хромона (соединения **123а,b**) был сформирован конденсацией 3-формилхромонов 1 с 2-аминобензамидом в этаноле в присутствии 10 мол.% гидросульфата 3-метил-1-этилимидазолия. Соединение **123а** проявило более высокую цитотоксичность по отношению к линии клеток MDA-MB-231 (высокоагрес-



Схема 41

**118:**  $R^1 = H$ , Me, Cl;  $R^2 = CN$ , Ph **119:**  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = COOEt$ 





121: R = H, Me, Cl

сивный, инвазивный и малодифференцированный тройной отрицательный рак груди), чем препарат сравнения — 5-фторурацил<sup>132</sup>.



R = Me (a), Cl (b)

Взаимодействие формилхромонов 1 с аминоамидами ароматических кислот может быть использовано и для получения хиназолиновых производных. Так, при нагревании формилхромонов 1 с 2-аминобензамидом в ДМСО в течение 20 ч<sup>133</sup> или с 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбоксамидом в ДМФА в течение 3 ч<sup>134</sup> на воздухе протекает окисление первоначально образовавшегося дигидрохинолина и формирование хиназолинонов 124<sup>133</sup> и 125<sup>134</sup>.

Взаимодействие соединения **1а**, первичного ароматического амина и изатоевого ангидрида в присутствии кислот Льюиса в отсутствие растворителя дает *N*-фенил-2,3-дигидрохиназолиноны **126**. В этой реакции наибольшей каталитической активностью обладает LaCl<sub>3</sub>, нанесенный на наноразмерный SiO<sub>2</sub> (nano-SiO<sub>2</sub>) (схема 42)<sup>135</sup>.

Четырехкомпонентная конденсация 3-формилхромона **1a**, изатоевого ангидрида, гидразина и 2-сульфобензимида, который используется как источник



Схема 42



R = H, Me, OMe, Cl, NO<sub>2</sub>

сульфонамидной функциональной группы, приводит к хромонилхиназолинонам **127** (схема 43)<sup>136</sup>. Реакцию проводят без растворителя, в качестве катализатора используют пропансульфокислоту, привитую на мезопористый силикагель (SBA-Pr-SO<sub>3</sub>H).

Взаимодействие соединений **128** — аддуктов 3-формилхромонов **1** с кислотой Мельдрума — с замещенными амидами и гидразидами антраниловой кислоты в условиях кислотного катализа с выходами 48—84% приводит к *N*-замещенным 2,3-дигидрохиназолинонам **129**, а в условиях осно́вного катализа образуются производные пиридин-2-она **130** (схема 44)<sup>137</sup>.

Конденсация 3-формилхромонов 1 с 2-аминофенилпирролом в присутствии кислотного катализатора приводит к 4,5-дигидропирроло[1,2-*a*]хиноксалиновым аналогам изофлавона **131** (схема 45)<sup>138,139</sup>. При использовании в качестве катализатора АсОН выход пирроло[1,2-*a*]хиноксалина **131а** составил 86%.<sup>138</sup>

Схема 43





Реагенты и условия: *i*. Me<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (20 мол.%), EtOH, 70 °C; *ii*. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 мол.%), EtOH, 70 °C.



 $R^{1} = H$  (**131a**, **132**), Cl (**131b**);  $R^{2} = R^{3} = R^{4} = H$  (**131a**,**b**);  $R^{2} = Me, R^{3} = R^{4} = \begin{cases} \\ \\ \\ \\ \\ \end{cases}$  (**132**)

Реагенты, условия и выходы: *i* (для 131а). AcOH (кат.), EtOH, 50 °C, 5—10 мин, 86%; *ii* (для 131b). [PPy]HSO<sub>4</sub> · nano-SiO<sub>2</sub> (0.8 мол.%), H<sub>2</sub>O, 70 °C, 40 мин, 98%; *iii* (для 132). [TEMPO]<sup>+</sup>PF<sub>6</sub><sup>-</sup> (1.0 мол.%), MeCN, ~20 °C, 86%.

В работе<sup>139</sup> описано получение соединения **131b** в водной среде с использованием в качестве катализатора ионной жидкости [PPy]HSO<sub>4</sub>, иммобилизованной на наноразмерном оксиде кремния ([PPy]HSO<sub>4</sub> · nano-SiO<sub>2</sub>), в этих условиях выход целевого продукта достигает 98%. Авторы работы<sup>140</sup> расширили область применения данной реакции, использовав в качестве субстрата 1-(2-аминофенил)-3-метилиндол, а в качестве катализатора — *N*-оксоаммониевую соль [TEMPO]<sup>+</sup>PF<sub>6</sub><sup>-</sup>. В этих условиях с выходом 86% был получен 5,6-дигидроиндоло[1,2-*a*]-хиноксалин **132** (см. схему 45)<sup>140</sup>.

Взаимодействие 3-формилхромона **1a**, изоцианидов, замещенных анилинов и 2-азидоуксусной кислоты дает дигидропиразиноны **134** (схема 46)<sup>141</sup>. По мнению авторов работы<sup>141</sup>, в ходе четырехкомпонентной конденсации Уги вначале образуются интермедиаты **133**, которые далее в присутствии трифенилфосфина в безводном толуоле претерпевают внутримолекулярную циклизацию по аза-реакции Виттига.

Дигидрохиноксалиновые аналоги изофлавона **135** получали трехкомпонентной конденсацией соединения **1b**, *о*-фенилендиамина и изоцианатов в присутствии каталитических количеств TsOH (схема 47)<sup>142</sup>.



Схема 46

Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Bu<sup>t</sup>, 2,6-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Bu<sup>t</sup> **Реагенты и условия:** *i*. ТГФ, ~20 °C, 24 ч; *ii*. PPh<sub>3</sub>, толуол (безв.), аргон, ~20 °C, 24 ч.



 $R^1 = H$ , NO<sub>2</sub>, COOH;  $R^2 = Me$ , *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Ph

Реакция 3-формилхромона **1а** с 2 экв. димедона **136а** в пиридине при комнатной температуре и последующие обработка концентрированной HCl и перекристаллизация из EtOH, содержащего HCl, дают 3-(3,3,6,6-тетраметил-1,8-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроксантен-9-ил)хромон (**137a**) (схема 48)<sup>143</sup>.





Авторами работы<sup>144</sup> была изучена реакция 3-формилхромонов 1 с (гетеро)циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями 136а—g (схема 49). Реакцию проводили при соотношении 1:136 = 1:2 в 50%-ном водном этаноле в присутствии (±)-камфорсульфоновой кислоты в качестве катализатора. Взаимодействие 3-формилхромонов 1 с метиленактивными соединениями 136а—е привело к пироновым аналогам изофлавона 137, тогда как реакция соединений 1 с барбитуровой кислотой (136f) и 1,3-индандионом (136g) дала только соответствующие аддукты Кнёвенагеля 138, которые не вступали во взаимодействие со второй молекулой метиленактивного соединения.

R1

Функционализированные пирановые аналоги изофлавона **139** и **140** синтезировали трехкомпонентной реакцией между 3-формилхромоном **1а**, малононитрилом и димедоном или  $\beta$ -нафтолом в присутствии вольфрамата висмута в качестве катализатора (схема 50)<sup>109</sup>.

В работе<sup>145</sup> описан синтез 1-(циклогексилимино)пирано[3,4-*b*]хромонов 141. Фрагмент пирано[3,4-*b*]хромона является центральным структурным фрагментом молекулы ротенона — природного соединения, обладающего широким спектром биологической активности. Соединения 141 получали взаимодействием 2 экв. формилхромонов 1 с циклогексилизоцианидом. При нагревании имина 141 в этаноле в присутствии HCl протекает перегруппировка с образованием лактама 142 (схема 51). Осуществить гидролиз иминов 141 и получить соответствующие пирано[3,4-*b*]хромендионы авторам работы<sup>145</sup> не удалось.



Схема 49

R = H, F

Реагенты и условия: *i*. (±)-10-камфорсульфоновая кислота (20 мол.%), EtOH-H<sub>2</sub>O (1:1), кипячение, 30-60 мин.



**Реагенты и условия:** *i*. Bi<sub>2</sub>WO<sub>6</sub> (5 экв.), H<sub>2</sub>O, ~20 °C, 10 мин.

Схема 51



Су — циклогексил R<sup>1</sup> = H, Me, Cl; R<sup>2</sup> = H, OH

Реагенты и условия: *i. cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NC, MeCN, кипячение, 30 мин; *ii*. HCl (кат.), EtOH, нагревание, 2 ч.

Продукты конденсации 3-формилхромонов 1 с замещенными 2-гидроксиацетофенонами — соединения 143, подобно 2'-гидроксихалконам, циклизуются в производные хроменохромона 144.<sup>146</sup> В работах<sup>147,148</sup> описана внутримолекулярная циклизация производных 143 с образованием 2,3'-бисхромонов.

Так, реакция соединений 143 с CuBr<sub>2</sub> в условиях микроволнового облучения дала 3-бромзамещенные 2,3'-бисхромоны 145.<sup>147</sup> В результате длительного кипячения соединений 143 с диоксидом селена в изоамиловом спирте были получены 2,3'-бисхромоны 146 (схема 52)<sup>148</sup>.

Схема 52



**145:**  $R^1$  = Me, Cl;  $R^2$  = H, Cl, Br, NO<sub>2</sub>;  $R^3$  = H, Me, Cl, Br, NH<sub>2</sub> **146:**  $R^1$ ,  $R^2$  = H, Me;  $R^3$  = H, Me, OMe

Реагенты и условия: *i*. ТГФ, ~20 °C; *ii*. CuBr<sub>2</sub>, ДМСО, микроволновое облучение; *iii*. SeO<sub>2</sub>, 3-метилбутан-1-ол, кипячение, 48 ч.

Продукт конденсации 6-хлор-3-формилхромона с 4-ацетил-5,6-дифенилпиридазин-3(2*H*)-оном в присутствии пиперидина претерпевает аналогичную внутримолекулярную циклизацию с образованием соединения **147**.<sup>149</sup>



# 1.3. Гетероаналоги изофлавона, содержащие семичленные гетероциклы

Аналоги изофлавонов с семичленными гетероциклами могут быть получены взаимодействием производных хромона **148**, содержащих еноновый фрагмент, с бинуклеофилами<sup>150–153</sup>. Реакция енонов **148** с *о*-фенилендиамином и 2-аминотиофенолом дает 3-(4-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*][1,4]диазепин-2ил)-4*H*-хромен-4-оны **149**<sup>150,151</sup> и 3-(4-фенил-2,3дигидробензо[*b*][1,4]тиазепин-2-ил)-4*H*-хромен-4оны **150**<sup>152,153</sup> соответственно (схема 53).

Использование перфторированных растворителей, например гексафторизопропанола, позволяет увеличить выход продуктов<sup>152</sup>. Авторы предполагают, что благодаря высокой кислотности гексафторизопропанол способен активировать одновременно карбонильную и тиольную группы посредством образования водородных связей и таким образом выполнять функцию переносчика протона (proton shuttle).

Трехкомпонентная конденсация 3-формилхромонов **1**, *о*-фенилендиамина и 3-ацетил-4-гидроксикумарина в присутствии привитой на силикагель *N*-пропиламиносульфоновой кислоты привела к 4-гидрокси-3-(2-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-2,3дигидро-1*H*-бензо[*b*][1,4]диазепин-4-ил)-2*H*-хромен-2-онам **151**.<sup>154</sup> При использовании димедона в роли СН-кислотного соединения были получены конденсированные системы — производные 3,3-диметил-11-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-2,3,4,5,10,11-гексагидро-





1*H*-дибензо[*b*,*e*][1,4]диазепин-1-она **152**.<sup>155</sup> Реакция протекает без растворителя, в качестве катализатора использовали Fe(OTs)<sub>3</sub>, нанесенный на силикагель.

Взаимодействие сульфена 155, который генерировали *in situ* последовательной обработкой хлорида (хлорсульфинилокси)-N,N-диметилметаниминия 154 (получали реакцией SOCl<sub>2</sub> с ДМФА в безводном бензоле) метансульфоновой кислотой и триэтиламином в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, с нитроном **68** дало производные 3-(2,2-диоксидо-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*f*][1,2,5]-оксатиазепин-4-ил)-4*H*-хромен-4-она **153** (схема 54)<sup>156</sup>.

# 2. Синтез гетероциклических аналогов гомоизофлавоноидов

Гомоизофлавоноиды, являющиеся гомологами изофлавоноидов, составляют небольшую группу природных кислородсодержащих гетероциклических соединений — производных 3-бензилхромона (хроманона) или 3-бензилиденхроманона. Для этих соединений характерны антиоксидантная, противовоспалительная, антимутагенная, противомикробная



Схема 53

**149:** R<sup>1</sup> = H, OH; R<sup>2</sup> = H, 4-Cl, 4-F **150:** R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H, 4-Cl, 4-Me, 4-OMe

Реагенты и условия: *i*. AcOH (кат.), ДМФА, микроволновое облучение, 15 мин; *ii*. гексафторизопропанол, 28 °C, 6 ч или МеОН, AcOH (кат.), кипячение, 2 ч.



R = H, 6-Me, 8-Me, 8-OMe, 8-Cl

Реагенты и условия: *i*. MeSO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (безв.), 0 °C, 10 мин; *ii*. Et<sub>3</sub>N, ~20 °C, 3 ч.

и противовирусная активности. Некоторые природные гомоизофлавоноиды оказывают цитостатическое действие в отношении различных опухолевых клеток и ингибируют ангиогенез. Также отмечается<sup>157</sup> их способность ингибировать фосфодиэстеразы типов IV и V. Несмотря на бурное развитие в последние десятилетия химии производных бенз-γ-пирона, гомоизофлавоноиды мало изучены.

Наиболее простым способом получения 3-[ди(гетарил)метил]-4*H*-хромен-4-онов является взаимодействие нуклеофильных (*π*-избыточных) гетероциклов (индолов, пирролов) с 3-формилхромонами 1.<sup>158–164</sup>

Так, например, в работах<sup>158,163</sup> взаимодействием 3-формилхромонов 1 с избытком индола, 1-метилиндола или 2-метилиндола (3 экв.) без растворителя и без катализатора с выходами от умеренных до высоких (51-79%) получены 3-[ди(1Н-индол-3-ил)метил]-4*H*-хромен-4-оны **156а—h**.<sup>158</sup> Авторы отмечают, что при проведении реакции в растворителе или в присутствии кислотных либо основных катализаторов образуются трудноразделимые смеси, а наличие в хромоновом ядре электроноакцепторных заместителей способствует образованию полимерных продуктов. Соединение 156і получено при проведении реакции в бутаноле в присутствии каталитических количеств хлорной кислоты, а продукт 156ј — при нагревании реагентов в водной среде<sup>158</sup>. Соединения 156 образуются, но с более низкими выходами, при использовании в данной реакции 1 экв. индола<sup>163</sup>.

Повысить выход бис-аддуктов **156** до 70—90% и нивелировать влияние электроноакцепторных заместителей в хромоновом ядре удается при проведении реакции 3-формилхромонов **1** с индолами при комнатной температуре в эвтектической смеси щавелевой кислоты и пролина<sup>159</sup> или в ацетонитриле в присутствии катализаторов (10 мол.% комплекса натриевой соли 3-(дифенилфосфино)бензолсульфокислоты (TPPMS) с четырехбромистым углеродом<sup>160</sup>, [CuCl<sub>2</sub>(py)<sub>2</sub>]<sup>161</sup> или 5 мол.% Yb(OTf)<sub>3</sub><sup>162</sup>).



 $\begin{array}{l} {R}^1={R}^2={R}^3={H}\left( {\bm{a}} \right);\,{R}^1={R}^3={H},\,{R}^2={M}e\left( {\bm{b}} \right);\,{R}^1={R}^2={H},\\ {R}^3={M}e\left( {\bm{c}} \right);\,{R}^1={M}e,\,{R}^2={R}^3={H}\left( {\bm{d}} \right);\,{R}^1={R}^2={M}e,\,{R}^3={H}\left( {\bm{e}} \right);\\ {R}^1={R}^3={M}e,\,{R}^2={H}\left( {\bm{f}} \right);\,{R}^1={O}Me,\,{R}^2={R}^3={H}\left( {\bm{g}} \right);\,{R}^1={O}Me,\\ {R}^2={H},\,{R}^3={M}e\left( {\bm{h}} \right);\,{R}^1={C}I,\,{R}^2={R}^3={H}\left( {\bm{i}} \right);\,{R}^1={N}O_2,\,{R}^2={R}^3={H}\left( {\bm{j}} \right) \end{array}$ 

Реакция 6,8-дибром-3-формилхромона (1c) даже с избытком индола (3 экв.) с выходом 30% дает только 3-[(1H-индол-3-ил)метилен]-6,8-дибром-2гидроксихроман-4-он (157), существующий в видесмеси (*E*)- и (*Z*)-диастетеомеров в соотношении 91 : 9(схема 55)<sup>158,163</sup>.

3-(Полифторацетил)хромоны **158** взаимодействуют с индолом или *N*-метилиндолом в безводном пиридине с образованием смеси *E*-и *Z*-изомеров соединений **159** (схема 56)<sup>165,166</sup>.

*N*-Метилпиррол реагирует с 3-формилхромонами **1** в отсутствие растворителя и катализатора исключи-





 $R^1 = H$ , Me, Cl;  $R^2 = CF_3$ ,  $CF_2H$ ,  $(CF_2)_2H$ ;  $R^3 = H$ , Me

Условия: пиридин (безв.), кипячение, 3 ч.

тельно по механизму нуклеофильного 1,4-присоединения (1,4- $A_N$ ) с образованием *E*-2-гидрокси-3-[(1метил-1*H*-пиррол-2-ил)метилен]хроман-4-онов **160**, при этом возможное 1,2-присоединение (1,2- $A_N$ ) не реализуется (схема 57)<sup>158,163</sup>. Реакция *N*-метилпиррола с полифторацетилхромонами **158** протекает аналогично<sup>165</sup>.





R<sup>1</sup> = H, Cl, Br, NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H, Br

Условия: *i*. 85—90 °С, 45 мин.

3-Формилхромоны **1** взаимодействуют с пирролом в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты с образованием 3-[ди(1*H*-пиррол-2ил)метил]-4*H*-хромен-4-онов **161**.<sup>164</sup>



R<sup>1</sup> = H, Me, Pr<sup>i</sup>

Реакции с участием 3-формилхромонов 1, π-избыточного гетероцикла и третьего компонента

открывают возможности для получения функциональных производных 3-[ди(гетарил)метил]хромонов. Трехкомпонентная конденсация эквимольных количеств индола, 4-гидроксикумарина и 3-формил-6фторхромона 1 (R = 6-F) привела к несимметричному 3-[(1-бензил-5-бром-1Н-индол-3-ил)(6-фтор-4оксо-4*H*-хромен-3-ил)метил]-4-гидрокси-2*H*хромен-2-ону (162)<sup>162</sup>. Взаимодействие 3-формилхромона 1а, замещенных индолов и анилинов в присутствии трифлата индия в условиях микроволновой активации дает 3-[(1Н-индол-3-ил)(ариламино)метил]-4*H*-хромен-4-оны 163 с выходами 70—83%.167 В качестве побочных продуктов в данной реакции образуются соответствующие (хромон-3-ил)бис(индол-3-ил)метаны 156. Авторы работы<sup>167</sup> предполагают, что имины, образовавшиеся при взаимодействии 3-формилхромона 1а и анилинов, подвергаются нуклеофильной атаке индолом с образованием целевых продуктов 163, а конкурентный процесс элиминирования амина и последующая конденсация интермедиатов со второй молекулой индола приводят к минорным продуктам — соединениям 156.

Четырехкомпонентная конденсация между 3-формилхромонами **1**, анилином, изоцианидами и азидо-



**163:** R = H, Me; Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

триметилсиланом (азидная реакция Уги) привела к 3-[(ариламино)(1*H*-тетразол-5-ил)метил]-4*H*-хромен-4-онам **164** (схема 58)<sup>168,169</sup>.

Соединения 164 проявили антипротозойную активность в отношении Entamoeba histolytica, Giardia lamblia и Trichomona vaginalis. Несмотря на то что активность соединений 164 была ниже, чем у препарата сравнения — метронидазола, они рассматриваются как перспективные кандидаты для терапии паразитарных заболеваний, вызванных лекарственноустойчивыми возбудителями<sup>168</sup>. Противомикробная (P. aeruginosa и S. aureus), антипротозойная (E. histolytica) и противогрибковая (Sporothrix schenckii, C. albicans и Candida tropicalis) активности производных 164 возрастают при введении в их структуру атомов фтора и иода<sup>169</sup>.

В работе<sup>170</sup> показана возможность введения карбонильной группы в структуру хромонилгетарилметана. Последовательной обработкой 3-формилхромонов 1 кислотой Мельдрума, 4-гидроксикумарином (10) или 4-гидрокси-6-метилпиран-2-оном (11) в водном первичном спирте получены эфиры 165. Замена первичных спиртов на пропан-2-ол приводит к лактонам 166 (схема 59).

Подобное различие в структуре продуктов реакции авторы работы<sup>170</sup> объясняют легкостью присоединения первичных спиртов к кетеновой группе интермедиата, который образуется в результате присоединения по Михаэлю депротонированной формы 4-гидроксикумарина 10 или 4-гидрокси-6метилпиран-2-она 11 к интермедиату Кнёвенагеля (продукт взаимодействия 3-формилхромона и кислоты Мельдрума) и последующего элиминирования молекулы ацетона. При проведении реакции в пропан-2-оле присоединения спирта к кетену не происходит, а в качестве нуклеофила, по мне-



Схема 58

R<sup>1</sup> = H, F, R<sup>2</sup> = H, Br, I, NO<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H, OMe; R<sup>4</sup> = H, Cl, I, OMe, NO<sub>2</sub>; R<sup>5</sup> = H, OMe; R<sup>6</sup> = Bu<sup>t</sup>, *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, 2,6-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> **Реагенты и условия:** InCl<sub>3</sub> (5 мол.%), пропан-2-ол (безв.), ~20 °C, 2 ч.

Схема 59



 $R^1 = H, Cl, Br; R^2 = Me, Et, Pr$ 

Реагенты и условия: *i*. Et<sub>3</sub>N (50 мол.%), R<sup>2</sup>OH—H<sub>2</sub>O (1 : 1), 60 °C, 6 ч; *ii*. Et<sub>3</sub>N (50 мол.%), пропан-2-ол—H<sub>2</sub>O (1 : 1), 60 °C, 6 ч.

нию авторов, выступает гидроксигруппа 4-гидроксикумарина, внутримолекулярное нуклеофильное присоединение которой к кетену и последующее декарбоксилирование приводят к лактону **166**.

3-[(2-Оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-оны **167а**—**d** синтезировали реакцией 3-формилхромонов **1** с β-ароилпропионовыми кислотами и хлоридом (хлорсульфинилокси)-*N*,*N*диметилметаниминия (**154**) (схема 60)<sup>171,172</sup>. Обработка (фуранилиден)метилхроменона **167d** ацетатом аммония в этаноле дала пирролон **168**. Строение продукта реакции соединения **167d** с гидразином определяется природой растворителя: в бензоле образуется [(фенилпиридазин-4-ил)метил]хроменон **169**, а в этаноле — [(фенилпиридазин-4-ил)метил]хинолинон **170**. Реакцией соединения **167d** с фенилгидразином получено производное хромилиденпиридазинона **171** (см. схему 60)<sup>172</sup>.

Производные **167d** и **168—171** проявили умеренную антимикробную активность. Наиболее перспективное соединение **167d** подавляет рост *E. coli* и *S. aureus*, однако его активность была ниже активности амоксициллина. Также была выявлена противогрибковая активность соединения **167d** в отношении *C. albicans*<sup>172</sup>.

В работе<sup>173</sup> еноны **148** были использованы в качестве исходных соединений в синтезе 3,3'-метиленбис(4*H*-хромен-4-онов) **174** и 3-[(4-оксохроман-3ил)метил]-4*H*-хромен-4-она **175** (схема 61). Еноны **148** получали взаимодействием 3-формилхромонов **1** с 1-[2-(бензилокси)фенил]-2-(трифенилфосфоранилиден)этанонами. Восстановление соединений 148 циклогексеном (2 экв.) в присутствии 20% Pd/C дало кетоны 172 и 173. Глубина восстановления зависит от продолжительности реакции. Дальнейшая циклизация кетонов 172 и 173 дала целевые соединения 174 и 175.

Отметим, что производное типа 175 ( $\mathbb{R}^1 = \mathbb{R}^2 = \mathbb{H}$ ) является основным продуктом взаимодействия 3-формилхромона 1a с пентакарбонилом железа (2 экв.) и гексаметаполом (4 экв.)<sup>174</sup>.

Была изучена способность соединений **174** и **175** подавлять рост клеток опухолей простаты (PC-3), легких (NCI-H23), груди (MDA-MB-231), толстой кишки (HCT-15), желудка (NUGC-3) и почек (ACHN)<sup>173</sup>. Было найдено, что наиболее активные соединения содержат циклогексилметоксигруппу в положении 5 одного из фрагментов хромона и электронодонорные заместители (Me, OMe) или группы, способные формировать водородную связь (OH) в положении 7 другого. Восстановление двойной связи в одном из фрагментов хромона снижало активность<sup>173</sup>.

2-Арил- и алкиламинозамещенные 3,3'-метиленбис[2-арил(алкил)амино-4*H*-хромен-4-оны] **176** были получены при нагревании 3-формилхромонов, содержащих в положении 2 вторичную аминогруппу, с избытком формалина в ДМФА в присутствии вторичного амина (пиперидин или диэтиламин)<sup>175</sup>. Конденсация 3-формилхромонов **1** ( $\mathbf{R} = \mathbf{H}$ , Br) и 2-амино-3-формилхромона (**60**) с хроманоном в этаноле в присутствии пиперидина дает соответствующие (*E*)-3-[(4-оксохроман-3-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-оны **177**.<sup>176</sup> Соединения **177** (особенно 2-аминопро-



 $\mathsf{R}=\mathsf{H},\,\mathsf{Ar}=\mathsf{Ph}\;(\boldsymbol{a}),\,4\text{-}\mathsf{Me}\text{-}\mathsf{C}_{6}\mathsf{H}_{4}\;(\boldsymbol{b}),\,4\text{-}\mathsf{Cl}\text{-}\mathsf{C}_{6}\mathsf{H}_{4}\;(\boldsymbol{c});\,\mathsf{R}=\mathsf{Cl},\,\mathsf{Ar}=\mathsf{Ph}\;(\boldsymbol{d})$ 

**Реагенты и условия:** *i*. 1) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2) Et<sub>3</sub>N, ~20 °C, 5 ч; *ii*. AcONH<sub>4</sub> (4 экв.), EtOH (безв.), кипячение, 2 ч; *iii*. NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, бензол, кипячение, 2 ч; *iv*. NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (2 экв.), EtOH (безв.), ~20 °C, 4 ч или кипячение, 1 ч; *v*. PhNH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, EtOH (безв.), кипячение, 30 мин.



 $\mathsf{R}^1$  = H, OH, OMe, OBn, OBu<sup>i</sup>, OPe<sup>i</sup>, CyCH\_2O (Cy — циклогексил)  $\mathsf{R}^2$  = H, Me, OMe, OH, CI, OBn

**Реагенты и условия:** *i*. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ~20 °C, ~16 ч; *ii*. циклогексен (2 экв.), ТГФ, МеОН (1 : 1), 20% Pd/C, кипячение; *iii*. BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (6.5 экв.), N<sub>2</sub>, MsCl (4.2 экв.), ДМФА, 50 °C, 8 ч.

изводное) проявили свойства интеркаляторов ДНК. Аминопроизводное 177 ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = NH_2$ ) также является эффективным ингибитором ацетилхолинэстеразы, лишь немного уступая по уровню активности такрину<sup>176</sup>.





**176:** R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = Me, Et, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



**177:** R<sup>1</sup> = H, Br; R<sup>2</sup> = H, NH<sub>2</sub>

2-Амино-3-формилхромон (60) взаимодействует с  $\beta$ -кетокислотой 178 с образованием (*E*)-3-[(2амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]-6-этил-2*H*пирано[3,2-*c*]хинолин-2,4,5(3*H*,6*H*)-трионов 179 (схема 62)<sup>177</sup>. Отметим, что соединения 179 были также



 $R = H, CH_2CH=CH_2$ 

Реагенты и условия: *i*. ДМФА, пиперидин (кат.), кипячение, 2 ч; *ii*. AcONa, AcOH (лед.), кипячение, 2 ч.

Конденсацией 3-формилхромонов 1 с бензофуран-2-онами, бензофуран-3-онами, нафтофуран-2-онами и нафтофуран-3-онами синтезированы соответ-



**181:** R<sup>1</sup> = H, 6-Me, 7-Me, 6-Cl, 7-Cl, 6-F, 7-F, 5-OMe, 7-OMe; R<sup>2</sup> = H, Me **182, 183:** R = H, Me, Cl, NO<sub>2</sub> **184:** R = H, Me

ствующие производные 180-183, которые можно рассматривать как хромоновые аналоги ауронов<sup>178,179</sup>. Была изучена противораковая активность соединений 180-183 in vitro в отношении клеточной культуры лейкемии мышей L1210. Наиболее перспективным оказалось соединение 183 (R = H) ( $IC_{50} =$ = 1.6 мкмоль ·  $\pi^{-1}$ )<sup>178</sup>. Среди синтетических производных аурона, протестированных на способность подавлять рост клеток хронической миелоидной лейкемии человека линии К562, лучшие результаты показало производное 181 ( $R^1 = 6$ -Me,  $R^2 = Me$ ), которое в концентрации 50 мкмоль · л<sup>-1</sup> блокировало фазу G1 клеточного цикла и индуцировало апоптоз (на 24%)<sup>179</sup>. Замена фрагмента хромона на фрагмент кумарина привела к соединениям 184, блокирующим фазу G2 клеточного цикла<sup>179</sup>.

Производные (*Z*)-3-[(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен]индолин-2-она **185** были получены конденсацией 3-формилхромонов **1** с индолинонами<sup>180,181</sup>. Соединение **185а** проявило выраженную противораковую активность, оно ингибирует рост более 60 клеточных линий опухолей человека со средними значениям GI<sub>50</sub>, равными 3.2 мкмоль·л<sup>-1</sup>.<sup>180</sup> Соединения **185b,с** проявили свойства селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (значения IC<sub>50</sub> составляют 29—20 мкмоль·л<sup>-1</sup>, индексы селективности равны 46 и 337 соответственно). Соединение **185b** по уровню анальгетической активности превосходит диклофенак<sup>181</sup>.



**185:**  $R^1 = H$ ,  $R^2 = 2,6$ - $Cl_2C_6H_3$  (**a**);  $R^1 = R^2 = H$  (**b**);  $R^1 = Br$ ,  $R^2 = H$  (**c**)

Конденсацией 3-формилхромона **1a** с гидантоином, тиогидантоином и тиазолидин-2,4-дионом получены производные **186а**—с, которые проявили инсулинотропную активность. В концентрации 1 мкг·мл<sup>-1</sup> в присутствии 5.6 мкмоль·л<sup>-1</sup> глюкозы эти соединения усиливают выброс инсулина, однако их активность ниже активности глибенкламида<sup>182</sup>. Авторы работы<sup>183</sup> синтезировали большую группу аддуктов 6-метил-3-формилхромона 1 (R = 6-Me) с гидантоином, тиогидантоином и тиазолидин-2,4дионом, в частности соединения **186d**—f. В качестве потенциальных инсулинотропных средств получены также алкилированные по атому азота N(3) и тиоксогруппе производные **186g—j** и **187**.<sup>182,183</sup>



 $R^1 = H$ , Me;  $R^2 = Me$ , Et;  $R^3 = Me$ , Et

Восстановление производных хромонил-1,3тиазолидин-2,4-дионов **186** ( $X = S, Y = O, R^2 = H$ ) водородом на Pd/C привело к 5-[(4-оксо-4*H*-хромен-3ил)метил]тиазолидин-2,4-дионам **188** и хроманонам **189**; последние образовывались в ряде случаев в качестве побочных продуктов<sup>184</sup>.



**188:** R<sup>1</sup> = H, Me, OMe, Br, Cl, F, R<sup>2</sup> = H, F, OMe, Me; R<sup>3</sup> = H, Cl

**189:** R<sup>1</sup> = H, Me, OMe, Br, CI, F; R<sup>2</sup> = H, CI

Соединения **188** являются агонистами рецепторов PPAR- $\gamma$ , активация которых приводит к снижению уровня глюкозы в крови при сахарном диабете 2 типа. По уровню гипогликемического действия они сопоставимы с пиоглитазоном. Авторы отмечают, что производные **188** не обладают гепатотоксическим действием, которое существенно ограничивает применение тиазолидиндионовых антидиабетических препаратов — пиоглитазона и росиглитазона. Соединения **189** с восстановленной двойной связью в хромоновом ядре активности не проявили<sup>184</sup>.

### Заключение

Из представленного в обзоре материала можно сделать вывод о перспективности развития химии гетероциклических аналогов природных соединений изофлавона и гомоизофлавона на основе легкодоступного и высоко реакционноспособного 3-формилхромона. Разработанные методы синтеза не ограничиваются формированием гетероциклических фрагментов только на основе альдегидной группы, зачастую в процессе взаимодействия наблюдаются разнообразные процессы рециклизации с участием нуклеофильного центра при атоме С(2). Это позволяет проводить мультикомпонентные реакции и создавать библиотеки гетероциклических аналогов изофлавоноидов, что значительно облегчает поиск наиболее перспективных с точки зрения биологической активности соединений. Дополнительные синтетические возможности связаны с применением в качестве исходных соединений простейших производных 3-формилхромона — 3-цианохромона, 2-амино-3формилхромона, а также продуктов его конденсации с С-и N-нуклеофилами. Рассмотренные синтетические подходы позволяют получать низкотоксичные соединения, обладающие широким спектром фармакологической активности, без нанесения серьезного вреда окружающей среде.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-13-50232).

Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

### Список литературы

- Handbook Medicinal Chemistry: Principles and Practice, Eds A. Davis, S. E. Ward, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2015, 753 pp.
- 2. R. Barret, *Medicinal Chemistry. Fundamentals*, Elsevier, London, 2018, 172 pp.
- Т. К. Багавиева, С. Е. Ягунов, С. В. Хольшин, А. Е. Просенко, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2019, 194 [Т. К. Bagavieva, S. E. Yagunov, S. V. Kholshin, A. E. Prosenko, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2019, **68**, 194; DOI: 10.1007/s11172-019-2438-y].
- К. Багавиева, С. Е. Ягунов, С. В. Хольшин, И. А. Емельянова, О. И. Просенко, А. Е. Просенко, Изв. АН. *Сер. хим.*, 2019, 2283 [Т. К. Bagavieva, S. E. Yagunov, S. V. Kholshin, I. A. Emelyanova, O. I. Prosenko, A. E. Prosenko, *Russ. Chem. Bull.* (*Int. Ed.*), 2019, **68**, 2283; DOI: 10.1007/s11172-019-2701-2].
- S. Alseekh, L. Perez de Souza, M. Benina, A. R. Fernie, *Phytochemistry*, 2020, **174**, 112347; DOI: 10.1016/j.phytochem.2020.112347.
- A. Ahmad, M. Kaleem, Z. Ahmed, H. Shafiq, *Food Res. Int.*, 2015, 77, 221; DOI: 10.1016/j.foodres.2015.06.021.
- D. Raffa, B. Maggio, M. V. Raimondi, F. Plescia, G. Daidone, *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, **142**, 213; DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.07.034.
- 8. F. Perez-Vizcaino, C. G. Fraga, Arch. Biochem. Biophys., 2018, 646, 107; DOI: 10.1016/j.abb.2018.03.022.
- A. Lichota, L. Gwozdzinski, K. Gwozdzinski, *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, **176**, 68; DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.075.
- F. F. de Araújo, D. de Paulo Farias, I. A. Neri-Numa, G. M. Pastore, *Food Chem.*, 2020, 127535; DOI: 10.1016/ j.foodchem.2020.127535.
- Y. C. Loh, S. Y. Chan, W. Y. Tew, C. W. Oo, M. F. Yam, Life Sci., 2020, 249, 117512; DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117512.
- M. Russo, S. Moccia, C. Spagnuolo, I. Tedesco, G. L. Russo, *Chem. Biol. Interact.*, 2020, **328**, 109211; DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109211.
- A. D. S. Antonio, L. S. M. Wiedemann, V. F. Veiga-Junior, *RSC Adv.*, 2020, **10**, 23379; DOI: 10.1039/D0RA03774E.
- 14. P. Sestili, V. Stocchi, *Front. Pharmacol.*, 2020, **11**, 1; DOI: 10.3389/fphar.2020.00854.
- М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, Химия гетероцикл. соединений, 1999, **35**, 3 [М. S. Frasinyuk, V. P. Khilya, Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.), 1999, **35**, 3; DOI: 10.1007/BF02251655].
- 16. А. Л. Казаков, В. П. Хиля, В. В. Межерицкий, в кн. Природные и модифицированные изофлавоноиды, изд-во Рост. ун-та, Ростов-на-Дону, 1985, с. 184.
- 17. Справочник лекарственных средств Видаль; https://www. vidal.ru/drugs/menoril (дата обращения 14.01.2021).
- Регистр лекарственных средств России; https://www. rlsnet.ru/mnn\_index\_id\_2581.htm (дата обращения 07.08.2020).

- P. Sophors, Y. M. Kim, G. Y. Seo, J-S. Huh, Y. Lim, D. S. Koh, M. Cho, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2016, **472**, 332; DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.02.106.
- 20. A. Singh, D. Bimal, R. Kumar, V. K. Maikhuri, M. Thirumal, N. N. Senapati, A. K. Prasad, *Synth. Commun.*, 2018, 48, 2339; DOI: 10.1080/00397911.2018.1480041.
- V. Nalla, A. Shaikh, S. Bapat, R. Vyas, M. Karthikeyan, P. Yogeeswari, D. Sriram, M. Muthukrishnan, *R. Soc. Open Sci.*, 2018, 5, 171750; DOI: 10.1098/rsos.171750.
- S. Sepúlveda-Boza, G. H. Walizei, M. C. Rezende, Y. Vásquez, C. Mascayano, L. Mejías, *Synth. Commun.*, 2001, **31**, 1933; DOI: 10.1081/SCC-100104346.
- 23. В. П. Хиля, В. В. Ищенко, в кн. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов, под ред. В. Г. Карцева, IBS PRESS, Москва, 2003, т. 2, с. 503.
- 24. M. Selepe, F. Van Heerden, *Molecules*, 2013, **18**, 4739; DOI: 10.3390/molecules18044739.
- 25. Q. Yang, Z. Zhang, B. Liang, J. Heterocycl. Chem., 2015, 52, 310; DOI: 10.1002/jhet.2035.
- 26. V. L. M. Silva, R. G. Soengas, A. M. S. Silva, *Molecules*, 2020, 25, 1564; DOI: 10.3390/molecules25071564.
- A. Kumar, G. Tripathi, M. L. N. Rao, in *Access to Flavonoids* through Cross-Coupling Reactions, LAP LAMBERT Acad. Publ., 2016, 228 pp.
- 28. J. Wan, Z. Tu, Y. Wang, Chem. Eur. J., 2019, 25, 6907; DOI: 10.1002/chem.201901025.
- 29. C K. Ghosh, J. Heterocycl. Chem., 1983, 20, 1437; DOI: 10.1002/jhet.5570200601.
- C. K. Ghosh, A. Patra, J. Heterocycl. Chem., 2008, 45, 1529; DOI: 10.1002/jhet.5570450601.
- C. K. Ghosh, A. Chakraborty, *Arkivoc*, 2015, Part vi, 288; DOI: 10.3998/ark.5550190.p009.020.
- 32. G. Sabitha, Aldrichimica Acta, 1996, 29, 15.
- 33. G. M. Ziarani, P. Mofatehnia, F. Mohajer, R. Moradi, *Heterocycles*, 2020, **100**, 993; DOI: 10.3987/REV-20-926.
- 34. A. S. Plaskon, O. O. Grygorenko, S. V. Ryabukhin, *Tetrahedron*, 2012, 68, 2743; DOI: 10.1016/j.tet.2012.01.077
- C. K. Ghosh, S. K. Karak, J. Heterocycl. Chem., 2005, 42, 1035; DOI: 10.1002/jhet.5570420601.
- 36. C. K. Ghosh, A. Chakraborty, *Arkivoc*, 2015, Part vi, 417; DOI: 10.3998/ark.5550190.p009.273.
- C. K. Ghosh, A. Chakraborty, *Arkivoc*, 2016, Part i, 375; DOI: 10.3998/ark.5550190.p009.712.
- M. A. Terzidis, J. Stephanidou-Stephanatou, C. A. Tsoleridis, J. Org. Chem., 2010, 75, 1948; DOI: 10.1021/ jo902702j.
- B. V. S. Reddy, D. Somashekar, A. M. Reddy, J. S. Yadav, B. Sridhar, *Synthesis*, 2010, 2069; DOI: 10.1055/s-0029-1218762.
- 40. M. B. Teimouri, F. Mashayekhi, E. Alishaei, J. Iran. Chem. Soc., 2016, 13, 583; DOI: 10.1007/s13738-015-0769-7.
- A. Meydani, S. Yousefi, R. Gharibi, S. Kazemi, M. B. Teimouri, *ChemistrySelect*, 2019, 4, 3315; DOI: 10.1002/ slct.201900009.
- 42. N. M. Fawzy, A. M. Nasef, A. M. Soliman, M. S. Aly, *Chem. Res. J.*, 2017, **2**, 293; http://chemrj.org/download/vol-2-iss-5-2017/chemrj-2017-02-05-293-308.pdf.
- M. Teimouri, B. Asnaashari, M. Moayedi, S. Naderi, Synlett, 2014, 26, 101; DOI: 10.1055/s-0034-1378926.
- 44. M. B. Teimouri, *Tetrahedron*, 2011, 67, 1837; DOI: 10.1016/ j.tet.2011.01.033.
- 45. P. D. Clarke, A. O. Fitton, M. Kosmirak, H. Suschitzky, J. L. Suschitzky, *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1*, 1985, 1747; DOI: 10.1039/P19850001747.
- 46. A. G. P. R. Figueiredo, A. C. Tomé, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 910; DOI: 10.1016/ j.tet.2006.11.034.

- M. D. L. De La Torre, A. G. P. Rodrigues, A. C. Tomé, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Tetrahedron*, 2004, 60, 3581; DOI: 10.1016/j.tet.2004.03.003.
- 48. T. Ghosh, C. Bandyopadhyay, J. Chem. Res., 2007, 190; DOI: 10.3184/030823407X203323.
- 49. M. F. Aly, H. H. Abbas-Temirek, E. E. Elboray, *Arkivoc*, 2010, Part iii, 237; DOI: 10.3998/ark.5550190.0011.321.
- 50. A. S. Plaskon, S. V. Ryabukhin, D. M. Volochnyuk, A. N. Shivanyuk, A. A. Tolmachev, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 5933; DOI: 10.1016/j.tet.2008.04.041.
- A. Lévai, J. Jekö, J. Heterocycl. Chem., 2002, 39, 1333; DOI: 10.1002/jhet.5570390636.
- 52. M. S. S. Shanker, R. B. Reddy, G. V. P. C. Mouli, Y. D. Reddy, *Asian J. Chem.*, 1992, **4**, 166.
- 53. K. Hatzade, V. Taile, P. Gaidhane, V. Ingle, *Turk. J. Chem.*, 2010, **34**, 241; DOI: 10.3906/kim-0902-11.
- 54. T. N. M. Musthafa, Z. N. Siddiqui, F. M. Husain, I. Ahmad, *Med. Chem. Res.*, 2011, **20**, 1473; DOI: 10.1007/s00044-010-9386-2.
- 55. R. G. Soengas, V. L. M. Silva, D. Ide, A. Kato, S. M. Cardoso, F. A. Almeida Paz, A. M. S. Silva, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 3198; DOI: 10.1016/j.tet.2016.04.042.
- 56. K. M. Hatzade, V. S. Taile, V. N. Ingle, *Macroheterocycles*, 2013, 6, 192; DOI: 10.6060/mhc121091h.
- 57. A. H. Abdel-Rahman, M. A. A. Hammouda, S. I. El-Desoky, *Heteroat. Chem.*, 2005, **16**, 20; DOI: 10.1002/ hc.20048.
- 58. Y. F. Sun, L. Zhong, X. M. Hou, S. Y. Ma, W. Z. Duan, R. T. Wu, *Color. Technol.*, 2012, **128**, 331; DOI: 10.1111/j.1478-4408.2012.00385.x.
- 59. Y. F. Sun, Z. Y. Chen, L. Zhu, S. H. Xu, R. T. Wu, Y. P. Cui, *Color. Technol.*, 2013, **129**, 165; DOI: 10.1111/cote.12007.
- K. K. Ashwini, R. K. Laxma, S. Satyanarayana, *Supramol. Chem.*, 2010, 22, 629; DOI: 10.1080/10610278.2010.510194.
- 61. Y. J. Liu, H. Chao, J. H. Yao, H. Li, Y. X. Yuan, L. N. Ji, *Helv. Chim. Acta*, 2004, **87**, 3119; DOI: 10.1002/ hlca.200490279.
- 62. A. Srishailam, Y. P. Kumar, N. M. D. Gabra, P. V. Reddy, N. Deepika, N. Veerababu, S. Satyanarayana, *J. Fluoresc.*, 2013, **23**, 897; DOI: 10.1007/s10895-013-1209-7.
- 63. A. Srishailam, N. M. Gabra, Y. P. Kumar, K. L. Reddy, C. S. Devi, D. Anil Kumar, S. S. Singh, S. Satyanarayana, *J. Photochem. Photobiol.*, *B*, 2014, **141**, 47; DOI: 10.1016/ j.jphotobiol.2014.09.003.
- 64. V. N. Ingle, K. M. Hatzade, V. S. Taile, P. K. Gaidhane, S. T. Kharche, *J. Carbohydr. Chem.*, 2007, 26, 107; DOI: 10.1080/07328300701298196.
- 65. Y.-J. Liu, H. Chao, Yi-X. Yuan, H.-J. Yu, L.-N. Ji, *Inorg. Chim. Acta*, 2006, **359**, 3807; DOI: 10.1016/j.ica.2006.05.015.
- 66. P. A. Nikitina, L. G. Kuz'mina, V. P. Perevalov, I. I. Tkach, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 3249; DOI: 10.1016/ j.tet.2013.02.039.
- A. O. Fitton, P. G. Houghton, H. Suschitzky, *Synthesis*, 1979, 337; DOI: 10.1055/s-1979-28669.
- C. K. Ghosh, S. Khan, Synthesis, 1980, 701; DOI: 10.1055/ s-1980-29176.
- 69. I. Sigg, G. Haas, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, 1982, 65, 275; DOI: 10.1002/hlca.19820650128.
- 70. G. Rihs, I. Sigg, G. Haas, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, 1985, **68**, 1933; DOI: 10.1002/hlca.19850680717.
- C. S. Digwal, U. Yadav, A. P. Sakla, P. V. Sri Ramya, S. Aaghaz, A. Kamal, *Tetrahedron Lett.*, 2016, 57, 4012; DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.06.074.
- 72. B. Das, H. Holla, Y. Srinivas, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 61; DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.11.018.

- 73. B. Das, K. Suneel, B. Kanth, K. Reddy, A. Kumar, J. Heterocycl. Chem., 2008, 45, 1499; DOI: 10.1002/ jhet.5570450542.
- 74. G. Singh, L. Singh, M. P. S. Ishar, *Tetrahedron*, 2002, 58, 7883; DOI: 10.1016/S0040-4020(02)00908-0.
- V. Ya. Sosnovskikh, V. S. Moshkin, M. I. Kodess, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 6515; DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.09.028.
- 76. В. Я. Сосновских, В. С. Мошкин, О. С. Ельцов, Изв. АН. Сер. хим., 2010, 2097 [V. Ya. Sosnovskikh, V. S. Moshkin, O. S. El'Tsov, Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.), 2010, 59, 2151; DOI: 10.1007/s11172-010-0372-0].
- 77. V. Ya. Sosnovskikh, D. V. Sevenard, V. S. Moshkin, V. O. Iaroshenko, P. Langer, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 7322; DOI: 10.1016/j.tet.2010.06.066.
- 78. S. Lohar, K. Dhara, P. Roy, S. P. Sinha Babu, P. Chattopadhyay, ACS Omega, 2018, 3, 10145; DOI: 10.1021/acsomega.8b01035.
- 79. G. Singh, A. Sharma, H. Kaur, M. P. S. Ishar, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2016, **87**, 213; DOI: 10.1111/cbdd.12653.
- 80. G. Singh, A. Kaur, V. Sharma, N. Suri, P. R. Sharma, A. K. Saxena, M. P. S. Ishar, *MedChemComm*, 2013, 4, 972; DOI: 10.1039/c3md00055a.
- A. Kapur, K. Kumar, L. Singh, P. Singh, M. Elango, V. Subramanian, V. Gupta, P. Kanwal, M. P. S. Ishar, *Tetrahedron*, 2009, 65, 4593; DOI: 10.1016/j.tet.2009.03.076.
- M. P. Ishar, G. Singh, K. Kumar, R. Singh, *Tetrahedron*, 2000, 56, 7817; DOI: 10.1016/S0040-4020(00)00700-6.
- M. P. S. Ishar, K. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 175; DOI: 10.1016/S0040-4039(98)80051-8.
- 84. A. K. Baruah, D. Prajapati, J. S. Sandhu, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1987, 1995; DOI: 10.1039/p19870001995.
- K. Wittstein, A. García, M. Schürmann, K. Kumar, *Synlett*, 2012, 227; DOI: 10.1055/s-0031-1290070.
- 86. A. Nohara, *Tetrahedron Lett.*, 1974, **15**, 1187; DOI: 10.1016/ S0040-4039(01)82441-2.
- 87. J. P. Devlin, J. Chem. Inf. Model., 1981, 15, 59; DOI: 10.1016/S0065-7743(08)61274-9.
- 88. S. C. Bell, R. J. Capetola, D. M. Ritchie, J. Chem. Inf. Model., 1979, 53, 51; DOI: 10.1016/S0065-7743(08)61351-2.
- 89. J. P. Devlin, J. Chem. Inf. Model., 1981, 15, 61; DOI: 10.1016/S0065-7743(08)61274-9.
- 90. A. Nohara, H. Kuriki, T. Ishiguro, T. Saijo, K. Ukawa, Y. Maki, Y. Sanno, J. Med. Chem., 1979, 22, 290; DOI: 10.1021/jm00189a014.
- 91. S. S. Ibrahim, H. A. Allimony, A. M. Abdel-Halim, M. A. Ibrahim, *Arkivoc*, 2009, Part xiv, 28; DOI: 10.3998/ ark.5550190.0010.e03.
- 92. A. Chopra, L. Singh, K. Vk, R. Dhingra, N. Dhingra, Asian J. Pharm. Clin. Res., 2019, **12**, 454; DOI: 10.22159/ ajpcr.2019.v12i3.30860.
- 93. A. Nohara, H. Kuriki, T. Saijo, H. Sugihara, M. Kanno, Y. Sanno, J. Med. Chem., 1977, 20, 141; DOI: 10.1021/ jm00211a030.
- 94. L. Cao, W. Wang, Chem. Heterocycl. Compd., 2003, 39, 1072; DOI: 10.1023/B:COHC.0000003526.98678.6e.
- 95. Л. Цао, В. Ван, Г. Сунь, Ю. Лю, *Журн. общ. химии*, 2001, **71**, 767 [L. Tsao, V. Van, G. Sun, Yu. Lyu, *Russ. J. Gen. Chem.* (*Engl. Transl.*), 2001, **71**, 818; DOI: 10.1023/A:1012369621168].
- 96. B. S. Kim, S. Ahn, D. Koh, S. K. Cho, Y. W. Song, J. Sung, Y. Lim, *Magn. Reson. Chem.*, 2018, **56**, 782; DOI: 10.1002/ mrc.4718.
- Z.-Z. Zhou, W. Huang, F.-Q. Ji, M-W. Ding, G.-F. Yang, *Heteroat. Chem.*, 2007, 18, 381; DOI: 10.1002/hc.20309.
- N. M. Drosos, C. Kakoulidou, M. Raftopoulou, J. Stephanidou-Stephanatou, C. A. Tsoleridis, A. G.

Hatzidimitriou, *Tetrahedron*, 2017, **73**, 1; DOI: 10.1016/j.tet.2016.11.022.

- 99. Z.-Z. Zhou, Q. Chen, G.-F. Yang, Youji Huaxue, 2008, 28, 1385.
- R. G. V. Panakala, B. Rajitha, Y. T. Reddy, P. N. Reddy, V. N. Kumar, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2005, 180, 2119; DOI: 10.1080/104265090917556.
- 101. T. Raj, R. K. Bhatia, A. Kapur, M. Sharma, A. K. Saxena, M. P. S. Ishar, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 790; DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.11.001.
- 102. K. G. Kishore, U. M. V. Basavanag, A. Islas-Jácome, R. Gámez-Montaño, *Tetrahedron Lett.*, 2015, 56, 155; DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.11.047.
- A. Shaabani, S. E. Hooshmand, *Tetrahedron Lett.*, 2016, 57, 310; DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.12.014.
- 104. K. G. Kishore, A. Islas-Jácome, A. Rentería-Gómez, A. S. Conejo, U. M. V. Basavanag, K. Wrobel, R. Gámez-Montaño, *Tetrahedron Lett.*, 2016, **57**, 3556; DOI: 10.1016/ j.tetlet.2016.06.120.
- 105. S. Keshipour, A. Shaabani, S. Shojaei, H. Nosrati, S. W. Ng, J. Iran. Chem. Soc., 2015, **12**, 1655; DOI: 10.1007/ s13738-015-0640-x.
- 106. M. S. Reddy, K. G. L. David, G. Srimannarayana, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, 1990, **29**, 978.
- C. K. Ghosh, A. Ray, A. Patra, J. Heterocycl. Chem., 2001, 38, 1459; DOI: 10.1002/jhet.5570380632.
- 108. L. M. Sanchez, A. G. Sathicq, J. L. Jios, G. T. Baronetti, H. J. Thomas, G. P. Romanelli, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 4412; DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.06.048.
- B. Paplal, S. Nagaraju, P. Veerabhadraiah, K. Sujatha, S. Kanvah, B. Vijaya Kumar, D. Kashinath, *RSC Adv.*, 2014, 4, 54168; DOI: 10.1039/c4ra07708c.
- N. Razzaghi-Asl, N. Aggarwal, S. Srivastava, V. S. Parmar, A. K. Prasad, R. Miri, L. Saso, O. Firuzi, *Med. Chem. Res.*, 2015, 24, 3230; DOI: 10.1007/s00044-015-1367-z.
- K. Görlitzer, K. Michels, Arch. Pharm., 1988, 321, 567; DOI: 10.1002/ardp.19883210918.
- S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev, *Synthesis*, 2007, 1861; DOI: 10.1055/ s-2007-983704.
- L. M. Sanchez, G. Pasquale, Á. Sathicq, D. Ruiz, J. Jios, A. L. Ferreira de Souza, G. P. Romanelli, *Heteroat. Chem.*, 2016, **27**, 295; DOI: 10.1002/hc.21340.
- 114. S. S. Chobe, G. G. Mandawad, O. S. Yemul, S. S. Kinkar, B. S. Dawane, *Int. J. ChemTech Res.*, 2011, **3**, 938.
- 115. N. M. Fawzy, Boll. Chim. Farm., 2004, 143, 70.
- 116. P. Arumugam, P. T. Perumal, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, 2008, **47**, 1084; DOI: 10.1002/ chin.200846142.
- 117. J. Ghosh, P. Biswas, M. G. B. Drew, C. Bandyopadhyay, *Mol. Divers.*, 2015, **19**, 541; DOI: 10.1007/s11030-015-9573-7.
- M. A. Ibrahim, M. N. El-Gohary, *Heterocycles*, 2014, 89, 413; DOI: 10.3987/COM-13-12899.
- 119. M. Abdel-Megid, M. A. Ibrahim, Y. Gabr, N. M. El-Gohary, E. A. Mohamed, *J. Heterocycl. Chem.*, 2013, **50**, 615; DOI: 10.1002/jhet.1608.
- 120. T. E.-S. Ali, M. A. Ibrahim, J. Braz. Chem. Soc., 2010, 21, 1007; DOI: 10.1590/S0103-50532010000600010.
- G. Savitha, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 3589; DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.03.046.
- 122. M. M. D. Numa, L. V. Lee, C.-C. Hsu, K. E. Bower, C.-H. Wong, *ChemBioChem*, 2005, 6, 1002; DOI: 10.1002/ cbic.200500009.
- D. Prajapati, M. Gohain, *Synth. Commun.*, 2008, **38**, 4426; DOI: 10.1080/00397910802369547.
- 124. B. China Raju, R. R. Nageswara, P. Suman, P. Yogeeswari, D. Sriram, T. B. Shaik, S. V. Kalivendi, *Bioorg. Med.*

*Chem. Lett.*, 2011, **21**, 2855; DOI: 10.1016/ j.bmcl.2011.03.079.

- 125. Z. Dolatkhah, S. Javanshir, A. S. Sadr, J. Hosseini, S. Sardari, J. Chem. Inf. Model., 2017, 57, 1246; DOI: 10.1021/acs.jcim.6b00138.
- 126. S. Tiwari, J. Seijas, M. Vazquez-Tato, A. Sarkate, K. Karnik, A. Nikalje, *Molecules*, 2018, **23**, 440; DOI: 10.3390/molecules23020440.
- N. Ahmed, Z. N. Siddiqui, J. Mol. Catal. A: Chem., 2014, 387, 45; DOI: 10.1016/j.molcata.2014.02.019.
- 128. K. Siddoju, J. Chem. Pharm. Res., 2018, 10, No. 6, 119.
- 129. N. M. Abd El-Rahman, N. M. Fawzy, M. E. A. Zaki, Int. J. PharmTech Res., 2009, 1, 857.
- H. Bharathkumar, C. D. Mohan, S. Rangappa, T. Kang, H. K. Keerthy, J. E. Fuchs, N. H. Kwon, A. Bender, S. Kim, Basappa, K. S. Rangappa, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 9381; DOI: 10.1039/c5ob00791g.
- 131. H. Bharathkumar, M. S. Sundaram, S. Jagadish, S. Paricharak, M. Hemshekhar, D. Mason, K. Kemparaju, K. S. Girish, Basappa, A. Bender, K. S. Rangappa, *PLoS One*, 2014, **9**, 1; DOI: 10.1371/journal.pone.0102759.
- 132. S. A. Ansari, S. U. Deshmukh, R. B. Patil, M. G. Damale, R. H. Patil, H. M. Alkahtani, A. A. Almehizia, H. M. Al-Tuwajiri, F. S. Aleanizy, F. Y. Alqahtani, S. K. Pathan, J. N. Sangshetti, *ChemistrySelect*, 2019, **4**, 3559; DOI: 10.1002/slct.201803795.
- 133. M. Hrast, K. Rožman, M. Jukič, D. Patin, S. Gobec, M. Sova, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017, **27**, 3529; DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.05.064.
- 134. A. S. Abd El-All, S. M. S. Atta, H. M. F. Roaiah, E. M. Awad, M. M. Abdalla, *Arch. Pharm.*, 2016, **349**, 202; DOI: 10.1002/ardp.201500407.
- 135. S. Tarannum, N. Ahmed, Z. N. Siddiqui, *Catal. Commun.*, 2015, **66**, 60; DOI: 10.1016/j.catcom.2015.03.013.
- 136. S. Balalaie, S. Hekmat, S. Ramezanpour, F. Rominger, H. Kabiri-Fard, V. F. Vavsari, *Monatsh. Chem.*, 2017, **148**, 1453; DOI: 10.1007/s00706-017-1924-x.
- 137. S. Balalaie, H. R. Bijanzadeh, S. Mehrparvar, F. Rominger, *Synlett*, 2016, **27**, 782; DOI: 10.1055/s-0035-1560383.
- R. Abonia, B. Insuasty, J. Quiroga, H. Kolshorn, H. Meier, J. Heterocycl. Chem., 2001, 38, 671; DOI: 10.1002/ jhet.5570380321.
- R. Rashidi, M. Nasr-Esfahani, I. Mohammadpoor-Baltork, S. Tangestaninejad, M. Moghadam, V. Mirkhani, *Monatsh. Chem.*, 2018, **149**, 557; DOI: 10.1007/s00706-018-2142-x.
- 140. H. R. Huo, X. Y. Tang, Y. F. Gong, *Synthesis*, 2018, **50**, 2727; DOI: 10.1055/s-0037-1610131.
- 141. R. Akbarzadeh, T. Amanpour, A. Bazgir, *Tetrahedron*, 2014, 70, 8142; DOI: 10.1016/j.tet.2014.07.102.
- 142. E. A. Elhefny, S. M. Abu-bakr, N. M. Fawzy, A. M. Nasef, M. S. Aly, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 2015, **32**, No. 2, 85.
- 143. G. Haas, J. L. Stanton, A. Von Sprecher, P. Wenk, J. Heterocycl. Chem., 1981, 18, 607; DOI: 10.1002/ jhet.5570180334.
- 144. D. Kumbhar, R. Patil, D. Patil, A. Patravale, D. Chandam, S. Jadhav, M. Deshmukh, *Synth. Commun.*, 2016, 46, 85 DOI: 10.1080/00397911.2015.1121281.
- 145. S. K. Panja, S. Maiti, S. Banerjee, C. Bandyopadhyay, *Synlett*, 2010, 1909; DOI: 10.1055/s-0030-1258496.
- 146. R. Hassaine, O. Talhi, N. Taibi, F.A. Almeida Paz, O. Bensaid, K. Bachari, A. M. S. Khaldoun Silva, *Synlett*, 2015, **27**, 465; DOI: 10.1055/s-0035-1560829.
- 147. A. M. Ghatole, K. R. Lanjewar, M. K. Gaidhane, World J. Pharm. Res., 2014, 3, No. 3, 4336.
- 148. R. R. Soni, K. N. Trivedi, Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem., 1988, 27, 811.

- 149. M. Abdel-Megid, Y. Gabr, M. A. A. Awas, N. M. Abdel-Fatah, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2009, **45**, 1354; DOI: 10.1007/s10593-010-0433-1.
- V. P. Sharma, P. Kumar, *Asian J. Chem.*, 2014, 26, 3992; DOI: 10.14233/ajchem.2014.16377.
- 151. R. B. Patil, S. D. Sawant, K. V. Reddy, M. Shirsat, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, 2015, 6, 381.
- D. C. M. Albanese, N. Gaggero, M. Fei, *Green Chem.*, 2017, 19, 5703; DOI: 10.1039/c7gc02097j.
- 153. M. S. S. Shanker, R. B. Reddy, G. V. P. Chandra, M. Y. D. Reddy, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 1989, 44, 143; DOI: 10.1080/10426508908043717.
- 154. S. Tarannum, Z. N. Siddiqui, *Monatsh. Chem.*, 2017, **148**, 717; DOI: 10.1007/s00706-016-1775-x.
- 155. S. Tarannum, Z. N. Siddiqui, *RSC Adv.*, 2015, 5, 74242; DOI: 10.1039/c5ra12085c.
- 156. D. Prajapati, S. P. Singh, A. R. Mahajan, J. S. Sandhu, *Synthesis*, 1993, 468; DOI: 10.1055/s-1993-25882.
- K. du Toit, S. E. Drewes, J. Bodenstein, *Nat. Prod. Res.*, 2010, 24, 457; DOI: 10.1080/14786410903335174.
- V. Ya. Sosnovskikh, R. A. Irgashev, A. A. Levchenko, *Tetrahedron*, 2008, 64, 6607; DOI: 10.1016/j.tet.2008.05.032.
- 159. D. Chandam, A. Mulik, P. Patil, S. Jagdale, D. Patil, S. Sankpal, M. Deshmukh, *J. Mol. Liq.*, 2015, **207**, 14; DOI: 10.1016/j.molliq.2015.02.036.
- 160. C. Huo, C. Sun, C. Wang, X. Jia, W. Chang, ACS Sustainable Chem. Eng., 2013, 1, 549; DOI: 10.1021/sc400033t.
- B. Rajitha, P. Someshwar, V. N. Kumar, J. V. Madhav, *Molbank*, 2007, M553; DOI: 10.3390/M553.
- 162. R. Abonia, L. F. Gutiérrez, B. Insuasty, J. Quiroga, K. K. Laali, C. Zhao, G. L. Borosky, S. M. Horwitz, S. D. Bunge, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2019, **15**, 642; DOI: 10.3762/ bjoc.15.60.
- V. Ya. Sosnovskikh, R. A. Irgashev, *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 7436; DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.08.078.
- 164. R. S. Singh, M. Yadav, R. K. Gupta, R. Pandey, D. S. Pandey, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 1696; DOI: 10.1039/ c2dt31820b.
- V. Ya. Sosnovskikh, R. A. Irgashev, *Lett. Org. Chem.*, 2007, 4, 344; DOI: 10.2174/157017807781212030.
- 166. В. Я. Сосновских, Р. А. Иргашев, Изв. АН. Сер. хим., 2006, 2208 [V. Ya. Sosnovskikh, R. A. Irgashev, Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.), 2006, 55, 2294; DOI: 10.1007/s11172-006-0586-3].
- D. Prajapati, S. Gadhwal, R. Sarma, *Lett. Org. Chem.*, 2008, 5, 365; DOI: 10.2174/157017808784872133.
- 168. P. A. Cano, A. Islas-Jácome, J. González-Marrero, L. Yépez-Mulia, F. Calzada, R. Gámez-Montaño, *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, **22**, 1370; DOI: 10.1016/j.bmc.2013.12.069.
- 169. P. A. Cano, A. Islas-Jácome, Á. Rangel-Serrano, F. Anaya-Velázquez, F. Padilla-Vaca, E. Trujillo-Esquivel, P. Ponce-Noyola, A. Martínez-Richa, R. Gámez-Montaño, *Molecules*, 2015, 20, 12436; DOI: 10.3390/molecules200712436.
- S. Mehrparvar, S. Balalaie, M. Rabbanizadeh, F. Rominger, E. Ghabraie, Org. Biomol. Chem., 2014, 12, 5757; DOI: 10.1039/c4ob00618f.
- 171. A. K. El-Ziaty, W. S. I. Abou-Elmagd, S. K. Ramadan, A. I. Hashem, *Egypt. J. Chem.*, 2016, **59**, 637; DOI: 10.21608/ejchem.2016.1440.
- 172. A. K. El-Ziaty, W. S. I. Abou-Elmagd, S. K. Ramadan, A. I. Hashem, *Synth. Commun.*, 2017, **47**, 471; DOI: 10.1080/00397911.2016.1271896.
- 173. E. Venkateswararao, V. K. Sharma, M. Manickam, J. Yun, S.-H. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, **24**, 5256; DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.09.057.

- 174. А. А. Амбарцумян, Т. Т. Васильева, О. В. Чаховская, Н. Е. Мысова, В. А. Тускаев, В. Н. Хрусталев, К. А. Кочетков, *Журн. орган. химии*, 2012, **48**, 450 [А. А. Ambartsumyan, T. T. Vasil 'eva, O. V. Chakhovskaya, N. E. Mysova, V. A. Tuskaev, V. N. Khrustalev, K. A. Kochetkov, *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, 2012, **48**, 451; DOI: 10.1134/S1070428012030207].
- S. Maiti, S. K. Panja, C. Bandyopadhyay, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 3966; DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.04.087.
- 176. M. Parveen, A. M. Malla, Z. Yaseen, A. Ali, M. Alam, J. Photochem. Photobiol., B, 2014, 130, 179; DOI: 10.1016/ j.jphotobiol.2013.11.019.
- 177. M. A. Ibrahim, H. M. Hassanin, Y. A.-A. Gabr, Y. A.-S. Alnamer, *Eur. J. Chem.*, 2010, **1**, 195; DOI: 10.5155/eurjchem.1.3.195-199.91.
- M. Lardic, C. Patry, M. Duflos, J. Guillon, S. Massip, F. Cruzalegui, T. Edmonds, S. Giraudet, L. Marini, S. Leonce, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2006, **21**, 313; DOI: 10.1080/14756360600741834.
- 179. C. Zwergel, S. Valente, A. Salvato, Z. Xu, O. Talhi, A. Mai, A. Silva, L. Altucci, G. Kirsch, *MedChemComm*, 2013, 4, 1571; DOI: 10.1039/c3md00241a.

- P. Singh, M. Kaur, W. Holzer, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45, 4968; DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.08.004.
- Shaveta, A. Singh, M. Kaur, S. Sharma, R. Bhatti, P. Singh, *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, 77, 185; DOI: 10.1016/ j.ejmech.2014.03.003.
- 182. M. Ceylan-Ünlüsoy, E. J. Verspohl, R. Ertan, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 2010, 25, 784; DOI: 10.3109/ 14756360903357544.
- M. C. Unlusoy, C. Kazak, O. Bayro, E. J. Verspohl, R. Ertan, O. B. Dundar, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2013, 28, 1205; DOI: 10.3109/14756366.2012.723207.
- 184. S. Nazreen, M. S. Alam, H. Hamid, M. S. Yar, A. Dhulap, P. Alam, M. A. Q. Pasha, S. Bano, M. M. Alam, S. Haider, C. Kharbanda, Y. Ali, K. K. Pillai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, **24**, 3034; DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.05.034.

Поступила в редакцию 26 августа 2020; после доработки — 13 октября 2020; принята к публикации 3 ноября 2020