

О. А. Лозинский\*, Т. В. Шокол, В. П. Хиля

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ХРОМОНОВ,  
АННЕЛИРОВАННЫХ ПО СВЯЗИ С(7)–С(8) ГЕТЕРОЦИКЛАМИ**

(ОБЗОР)

Рассмотрены литературные данные о синтезе хромонов, аннелированных по связи С(7)–С(8) хромонового ядра различными по величине азот-, кислород- и серусодержащими гетероциклами, в том числе циклами с двумя и тремя гетероатомами. Приведены сведения о биологической активности указанных производных хромонов, выделенных из природных источников, и синтетических.

**Ключевые слова:** 4*H*-пирано[2,3-*a*]акридин-4-оны, пирано[2,3-*e*]индол-4(7*H*)-оны, 4*H*-пирано[2,3-*f*]хинолин-4-оны, 4*H*-пирано[3,2-*f*]хинолин-4-оны, 4*H*,8*H*-пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионы, фууро[2,3-*h*]хромоны, аннелирование, биологическая активность.

Система хромона (бензо- $\gamma$ -пирона) входит в молекулу многих широко представленных в растениях соединений, в первую очередь флавонов, изофлавонов, к которым относятся также их аннелированные по связи С(7)–С(8) хромонового фрагмента производные: фууро[2,3-*h*]хромоны и 4*H*,8*H*-пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионы, некоторые алкалоиды. Высокая и разнообразная биологическая активность указанных веществ определяет перспективность синтеза их аналогов с целью создания новых высокоэффективных препаратов для медицины и сельского хозяйства. Известно, например, что некоторые синтетические аналоги, содержащие вместо фуранового или пиранового цикла азольный или азиновый цикл, значительно активнее, а в отдельных случаях такая замена полностью изменяет фармакологический профиль препаратов [1]. Сказанное выше определило содержание настоящего обзора, в котором рассмотрены опубликованные за 1939–2010 гг. работы, посвящённые синтезу хромонов, аннелированных по связи С(7)–С(8) пятичленными (раздел 1), шестичленными (раздел 2) и семичленными гетероциклами (раздел 3), а также приведены сведения о биологической активности выделенных из природных источников соединений и их синтетических аналогов.

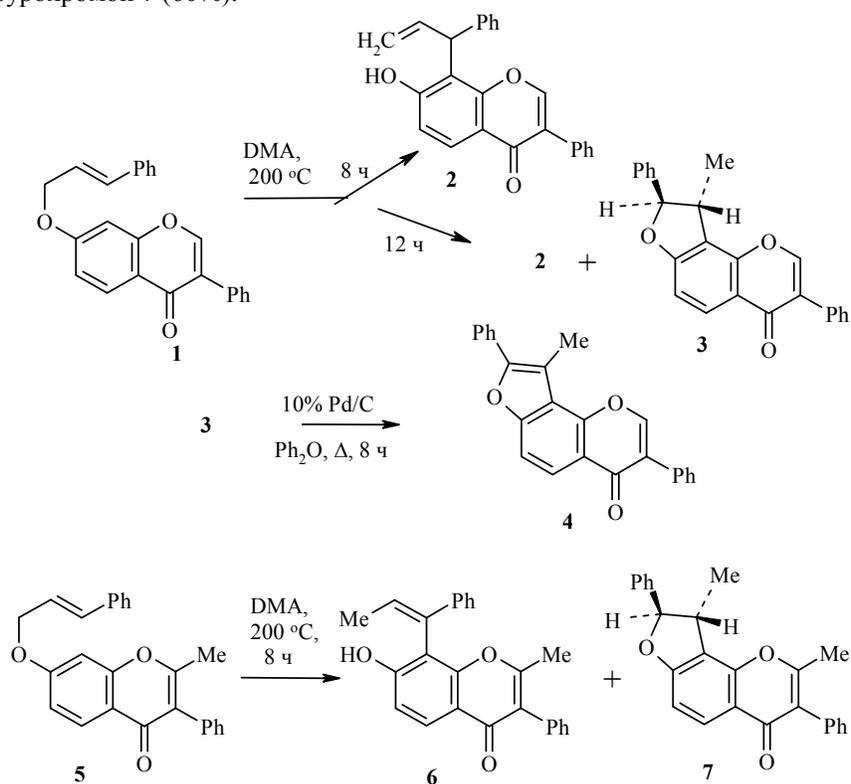
**1. Синтез хромонов, конденсированных по связи С(7)–С(8)  
с пятичленными гетероциклами**

**1.1. Фууро[2,3-*h*]хромоны**

Известны два пути построения системы фууро[2,3-*h*]хромона: аннелированием фуранового цикла по связи С(7)–С(8) хромона и аннелированием цикла  $\gamma$ -пирона по связи С(4)–С(5) бензофурана.

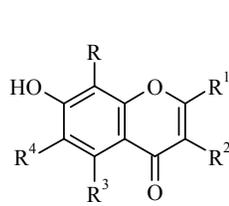
\* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.

При синтезе различных фуро[2,3-*h*]хромонов по первому пути часто используется перегруппировка по Кляйзену 7-(3-алкенилокси)хромонов в 8-(2-алкенил)-7-гидроксихромоны с последующими превращениями последних [2–12]. Указанная перегруппировка осуществляется в *N,N*-диметиланилине (ДМА) [13] или хинолине [14]. Особенности этого процесса и превращения полученных продуктов, приводящие к образованию различным образом замещённых в фурановом цикле фуро[2,3-*h*]хромонов, подробно рассмотрены в работе [4]. Показано, что при нагревании 7-(3-фенил-2-пропенилокси)изофлавона **1** в течение 8 ч в ДМА образуется продукт перегруппировки **2** (выход 70%), а нагревание в течение 12 ч приводит к смеси соединения **2** (25%) и нерастворимого в щёлочи замещённого 8,9-дигидро-7*H*-фуро[2,3-*h*]хромона **3** (40%). Дегидрированием последнего получен фурохромон **4** (36%). В случае 2-метилзамещённого изофлавона **5** при нагревании в ДМА получен не аналог соединения **2**, а продукт его изомеризации по 7-алкенильному заместителю **6** (20%) и дигидрофурохромон **7** (60%).

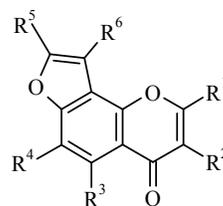


Из 8-алкенил-7-гидроксихромонов **2** и **6** путём ряда превращений по алкенильному заместителю синтезированы фурохромоны **8–10** [4], замещения в которых и стадии синтеза указаны в таблице. В последней представлены также другие фурохромоны **19–26**, полученные подобным образом, исходя из 7-(алкенилокси)хромонов **11–18** – производных аллилового спирта или 2-бутенола.

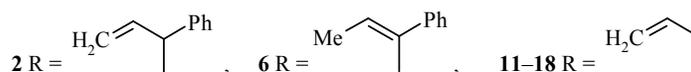
Синтез фухромонов 8–10, 19–26 из 8-алкенил-7-гидроксихромонов 2, 6, 11–18



2, 6, 11–18



8–10, 19–26



2, 8, 9 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph; 6, 10, 12, 20 R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph; 11, 17, 19, 25 R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H;  
 13, 21 R<sup>1</sup> = *p*-PhCH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H; 14, 22 R<sup>1</sup> = *m,p*-(OCH<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H;  
 15, 23 R<sup>1</sup> = *p*-OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me, R<sup>2</sup> = OMe; 16, 24 R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = OMe; 18, 26 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me;  
 2, 6, 8–12, 15–20, 23–26 R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H; 13, 21 R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe; 14, 22 R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>4</sup> = H;  
 8, 10, 19, 20, 26 R<sup>5</sup> = Me; 9 R<sup>5</sup> = H; 21–25 R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H; 8–10 R<sup>6</sup> = Ph; 19, 20, 26 R<sup>6</sup> = H

Хромон	Фухро- хромон	Стадии синтеза*	Ли- тера- тура
1	2	3	4
2	8	1. Циклизация с изомеризацией: 48% НВг, кипячение в АсОН 8 ч (55%) 2. Дегидрирование 10% PdC, кипячение в Ph <sub>2</sub> O 18 ч (43%)	[4]
2	9	1. Окисление: OsO <sub>4</sub> в ЭА 15 мин, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 3 ч (29%) 2. Циклизация: ПФК, 200 °С, 2 ч (32%)	[4]
6	10	Присоединение НВг и циклизация: 48% НВг, кипячение в лед. АсОН 8 ч (51%)	[4]
11	19**	I. Циклизация соли Na 11: [Pd(CN) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> ]; бензол, 20 °С, ~0.5 ч, кипячение 2 ч (80%) II. 1. Присоединение НВг: 48% НВг, кипячение в MeOH 8 ч 2. Циклизация: нагревание в Ру, 90 °С, 3 ч 3. Дегидрирование 10% Pd/C, кипячение в Ph <sub>2</sub> O 5 ч Суммарный выход 30%	[5]
12	20	1. Присоединение НВг: 48% НВг, кипячение в лед. АсОН 8 ч (62%) 2. Циклизация: K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , кипячение в ацетоне 6 ч (51%) 3. Дегидрирование <i>N</i> -бромсукцинимидом, Vz <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , кипячение в CCl <sub>4</sub> 45 мин (63%)	[6]
13	21	1. Окисление: OsO <sub>4</sub> , КЮ <sub>4</sub> , перемешивание 2 ч в смеси ЭА–H <sub>2</sub> O, 1:1 2. Циклизация: ПФК, кипящая водяная баня, 30 мин Суммарный выход 8%	[7]

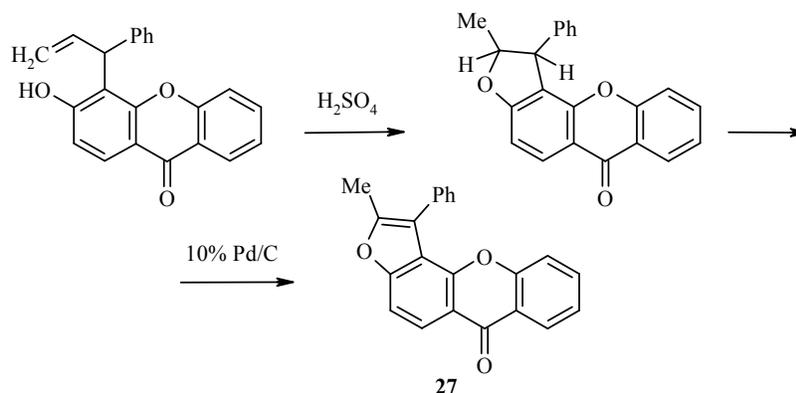
1	2	3	4
14	22	Стадии синтеза те же, что указаны для соединения <b>21</b> Суммарный выход 8%	[8]
15	23	Стадии синтеза те же, что указаны для соединения <b>21</b> Суммарный выход 13%	[9]
16	24	1. Озонирование: в 150 мл/мин 4% HCO <sub>2</sub> H, O <sub>3</sub> , поток, 10 °С, 20 мин 2. Восстановление: 10% Pd/C, 20 °С 3. Циклизация: H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 120 °С, 15 мин (43%)	[10]
17	25	1. Озонирование: O <sub>3</sub> 2. Восстановление: Pd/C 3. Циклизация ПФК Выход не указан	[11]
18	26	Окислительная циклизация PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub> (1 ммоль / 1 ммоль <b>18</b> ), перемешивание в бензоле, ~20 °С, 30 мин (95%)	[15]

\* В скобках указан выход на определенной стадии.

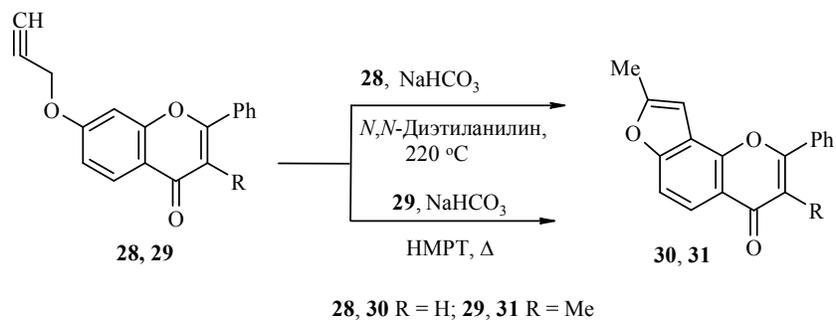
\*\* Приведены два варианта получения соединения **19**, обозначенные I и II.

Выходы целевых фухромонов в большинстве случаев низкие, что, в первую очередь, связано с невысокими выходами продуктов на отдельных стадиях. Наиболее эффективно применение комплексов палладия: окислением исходного алкена **18** с одновременной циклизацией фухромон **26** получен с выходом 95%.

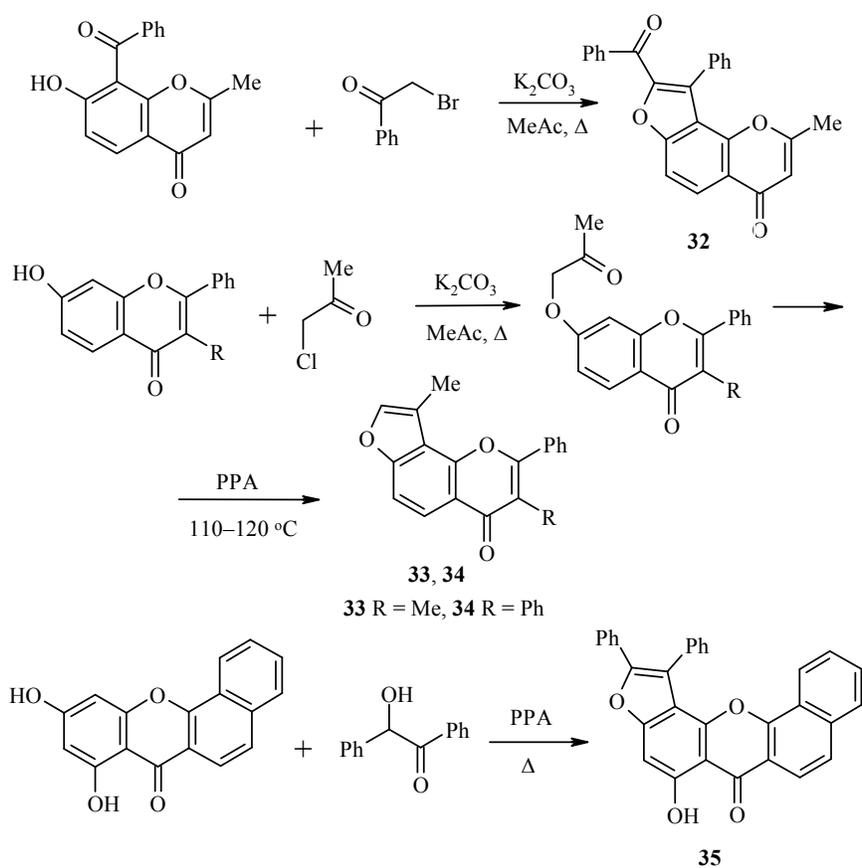
При построении системы фухромона в ряду ксантонов [16], например при синтезе соединения **27**, для циклизации исходного алкена применялась серная кислота, а для дегидрирования – палладий на угле [17–19].



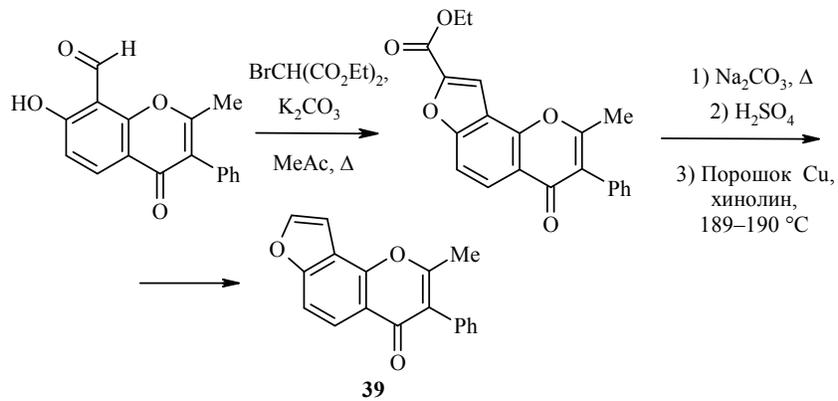
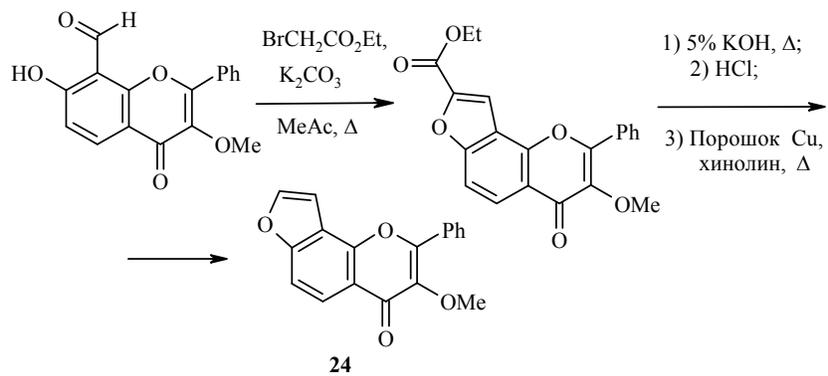
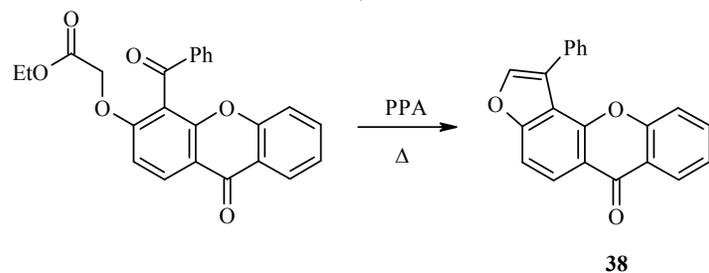
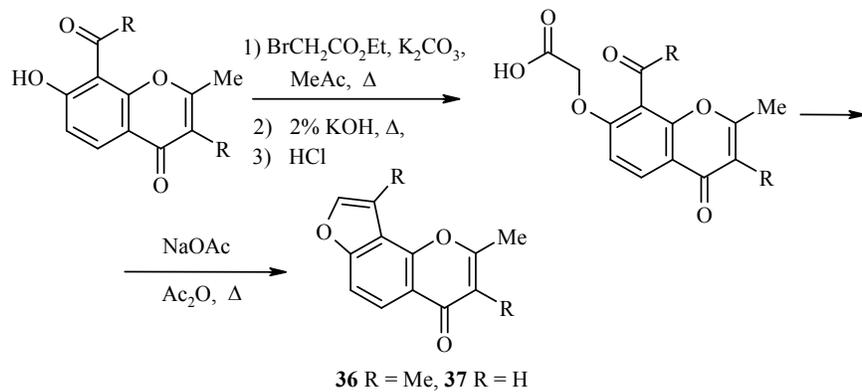
Рассмотренные выше методы с использованием в качестве исходных производных аллилового спирта или его замещённых типа **1** применяются и для аналогичных производных пропаргилового спирта с тем лишь отличием, что продукты перегруппировки по Кляйзену 7-(2-пропинилокси)хромонов **28**, **29** – аллены – без выделения циклизуются в фуро-[2,3-*h*]хромоны **30**, **31** [20, 21].



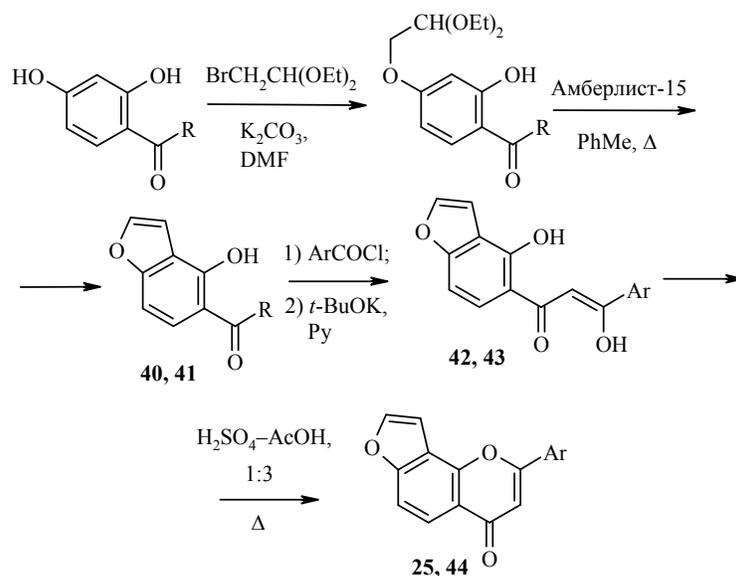
Описаны также другие пути аннелирования фурановым циклом системы 7-гидроксихромоны, представленные ниже на примерах синтеза соединений **32** [22, 23], **33, 34** [24] и **35** [25].



Наконец, фурановый цикл может быть аннелирован к хроному алкилированием 7-гидрокси-8-ацилхромонов эфирами бромуксусной и броммалоновой кислот [26–29] и последующей внутримолекулярной конденсацией по активной метиленовой группе полученных 7-алкоксипроизводных с 8-ацильным заместителем, что показано на примерах синтеза соединений **36, 37** [30, 31], **38** [32], **39** [33–37].

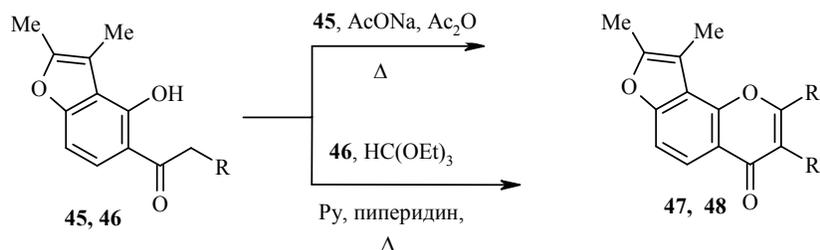


При синтезе фуру[2,3-*h*]хромонов по второму пути – аннелированием цикла  $\gamma$ -пирона по связи C(4)–C(5) бензофурана – сначала получают 5-ацетил-4-гидроксибензофуран **40** [38] или 4-гидрокси-5-метоксикарбонилбензофуран **41** [38–40], к которым путём ряда превращений с участием заместителей в положении 5 пристраивают по связи C(4)–C(5)  $\gamma$ -пироновый цикл. Так, из бензофурана **40** ацилированием получены халконы **42**, **43**, циклизация которых смесью (1 : 3) серной и уксусной кислот привела, соответственно, к природным фуру[2,3-*h*]флавонам – ланцеолатину В **25** (выход 92%) и метиловому эфиру изопонгаглобла **44** (выход 94%) [41].



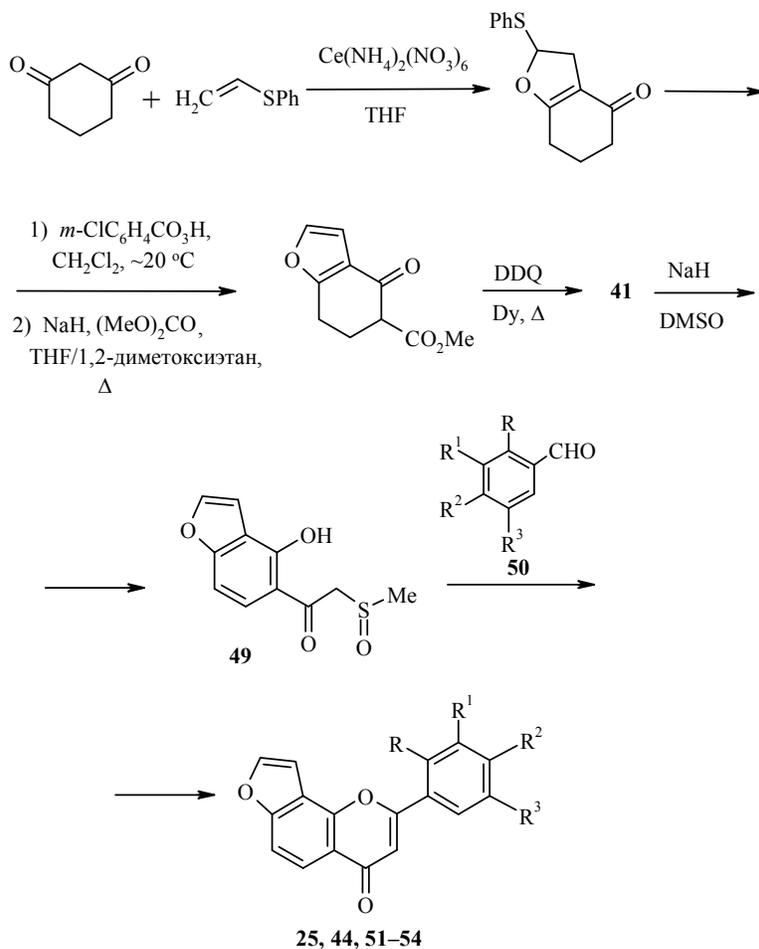
**25, 42** Ar = Ph; **43, 44** Ar = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**40** R = Me, **41** R = OMe

Для циклизации 5-ацил-4-гидроксибензофуранов **45**, **46** в фухрохромоны **47**, **48**, соответственно, [42] использованы реакция Костанецкого–Робинсона в первом случае и этилформиатный метод – во втором.



**45, 47** R = Ph; **46, 48** R = *o*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **47** R<sup>1</sup> = Me, **48** R<sup>1</sup> = H

Упомянутый выше бензофуран **41** получен из 1,3-циклогександиона, а аннелированием последнего по Штрэндтману через промежуточный  $\beta$ -етосульфоксид **49**, взаимодействующий далее с различными бензальдегидами **50**, синтезированы фуру[2,3-*h*]флавоны, выделенные ранее из природных источников: **25** – ланцеолатин В [38, 39, 41], **44** – метиловый эфир изопонгаглобла [38, 41], **51** – изопонгаглобол [38], понгаглоброн **52** – [38], **53** – милетокаликсин С [40], **54** – понгол [38].

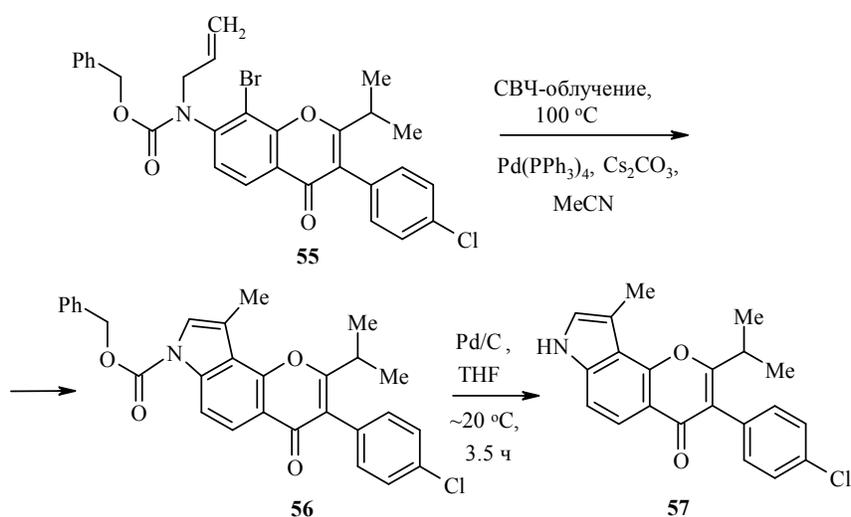


**25, 44, 51**  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$ , **25**  $\text{R}^2 = \text{H}$ , **44**  $\text{R}^2 = \text{OMe}$ , **51**  $\text{R}^2 = \text{OH}$ ;  
**52**  $\text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{OCH}_2\text{O}$ ; **53**  $\text{R} = \text{R}^3 = \text{OMe}$ ,  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ;  
**54**  $\text{R} = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{OH}$

## Пирроло- и тиенохромоны

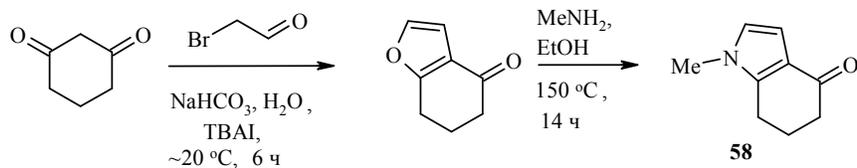
Построение системы пирано[2,3-*e*]индол-4(7*H*)-она и тиено[2,3-*h*]хронона осуществляется теми же двумя путями, описанными выше в разделе 1.1.: либо аннелированием пиррольного или тиофенового цикла к хронону, либо аннелированием цикла  $\gamma$ -пирона к индолу или бензотиофену.

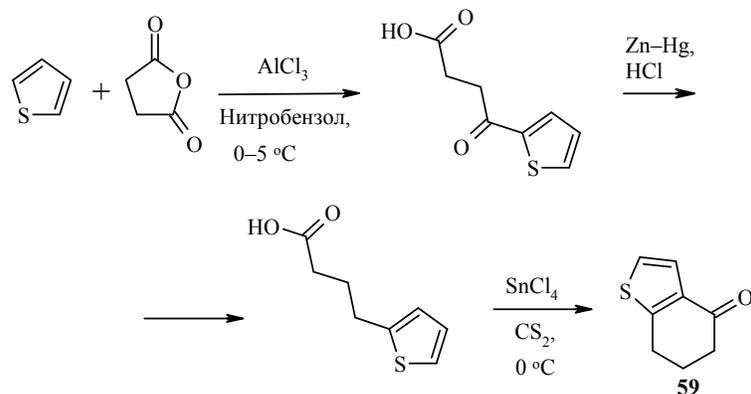
Так, исходя из 7-аминохронона [43] действием NBS с последующей обработкой фосгеном и бензиловым спиртом, а затем аллилбромидом синтезировано соединение **55**, которое при микроволновом облучении в присутствии тетраакс(трифенилфосфин)палладия введено в реакцию внутримолекулярного кросс-сочетания, что позволило аннелировать фрагмент хронона пиррольным циклом.



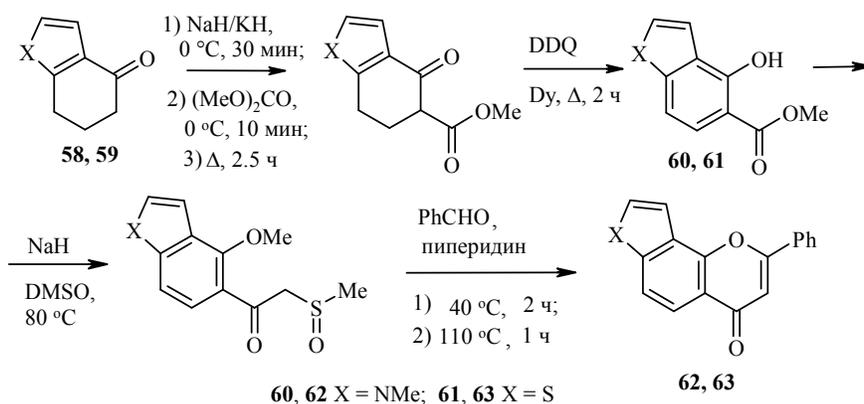
Снятием *Z*-группы в промежуточном соединении **56** получен целевой 9-метилпирано[2,3-*e*]индол-4(7*H*)-он **57** [43].

Для синтеза производных указанных систем по второму пути использовались 1-метил-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индол-4-он (**58**) и 6,7-дигидро-1-бензотиофен-4(5*H*)-он (**59**). Кетон **58** получен из 1,3-циклогександиона, а кетон **59** – ацилированием тиофена по Фриделю–Крафтсу с последующими восстановлением и циклизацией промежуточного замещённого тиофена [1].

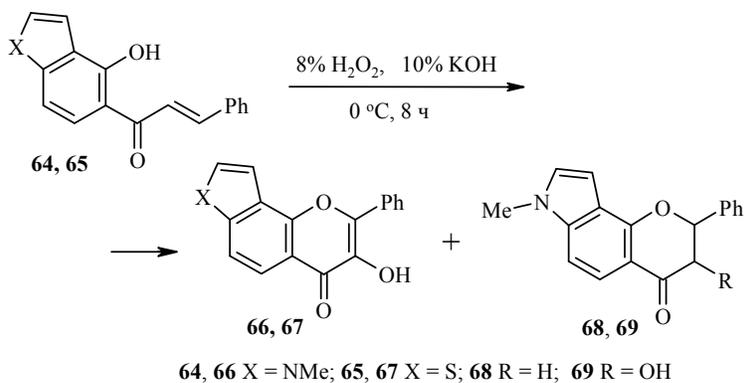




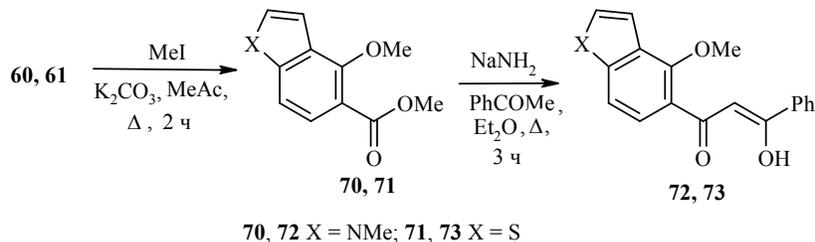
Из кетонов **58**, **59** синтезированы, соответственно, 5-ацетокси-4-гидрокси-*N*-метилиндол **60** и его тианалог **61**, которые по методу Штрэндмана превращены в гетероаналоги фуурофлавонов **62**, **63** [1].



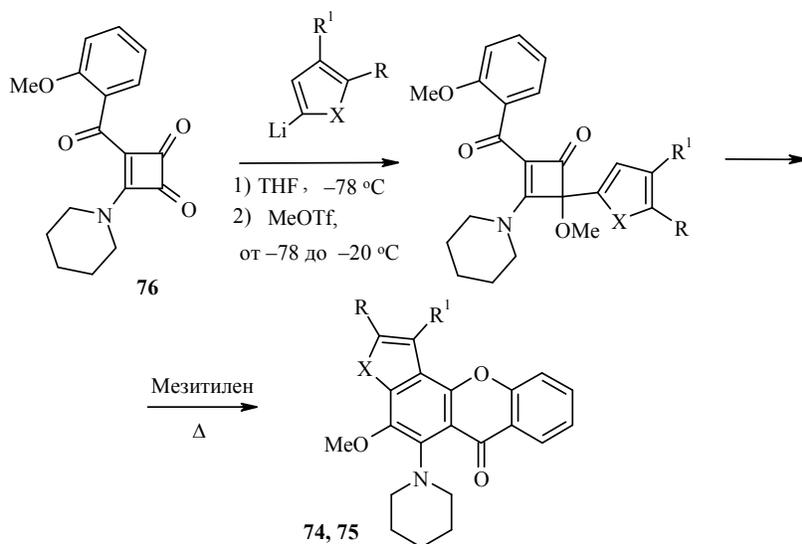
Для синтеза соответствующих аннелированных флавонолов часто используют реакцию Алгара–Флинна–Оямады (окислительная циклизация халконов). Взаимодействие халконов **64**, **65** с пероксидом водорода в щелочной среде приводит к флавонолам **66**, **67** (30%), а в случае производного *N*-метилиндола **64** образуется незначительное количество флаванона **68** (3%) и флаванолола **69** (5%) [1].



Алкилированием свободного гидроксила индола **60** или его тиааналога **61** с последующей обработкой продуктов **70**, **71** амидом натрия и ацетофеноном в сухом эфире получают соответствующие β-гидроксикалканы **72**, **73** [1] – предшественники хромонов.



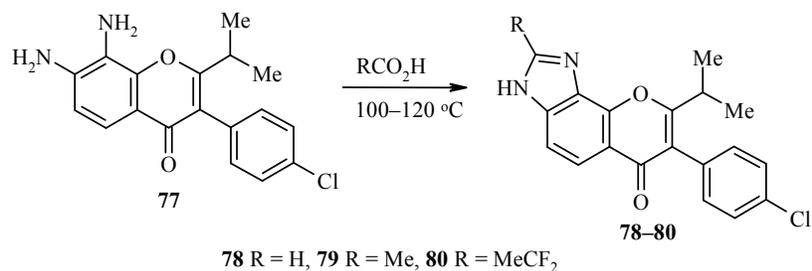
Описан также синтез гетероаналогов 6*H*-фуоро[2,3-*c*]ксантен-6-онов **74** и **75** (58 и 98% соответственно) из производного квадратной кислоты **76**; ключевые стадии процесса – разрыв связи в четырёхчленном цикле промежуточного диона и аннелирование гетероциклом метоксибензильного заместителя [44].



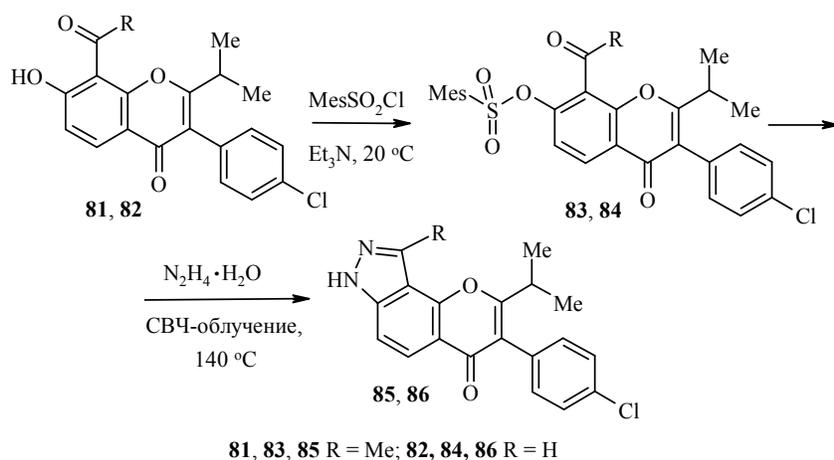
**74** X = S, R = R' = H; **75** X = NMe, R + R' = CH=CHCH=CH

### 1.3. Хромоны, аннелированные азольными циклами

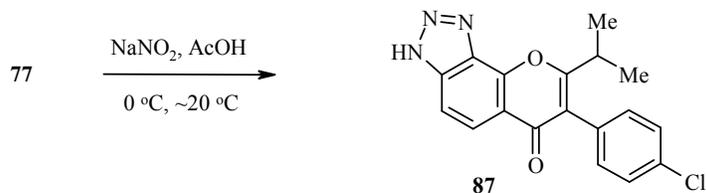
Описано построение системы хромено[7,8-*d*]имидазол-6(3*H*)-она из 7,8-диаминоизофлавона **77**, который при нагревании с муравьиной кислотой даёт незамещённый по имидазольному кольцу хромено[7,8-*d*]имидазол-6(3*H*)-он **78** и его таутомер – хромено[7,8-*d*]имидазол-6(1*H*)-он. Нагреванием с уксусной или 2,2-дифторпропионовой кислотами получены продукты с разными заместителями в положении 2 указанной системы **79**, **80** [43].



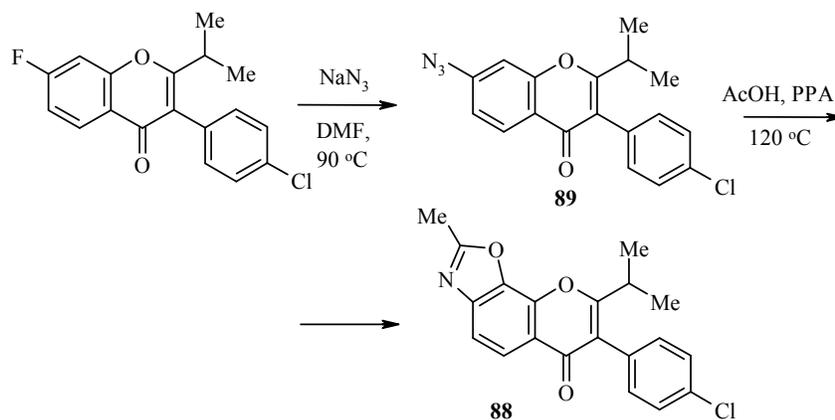
Аннелирование цикла пиразола к хромоновой системе осуществлено из 8-ацетил(формил)-7-гидроксихромонов **81**, **82**. Последние через эфиры мезитиленсульфонокислоты **83**, **84** в условиях реакции нуклеофильного замещения при участии гидразингидрата дают соответствующий замещённый и незамещённый по положению 9 пирано[2,3-*e*]индазол-4-(7*H*)-он **85** и **86** [43].



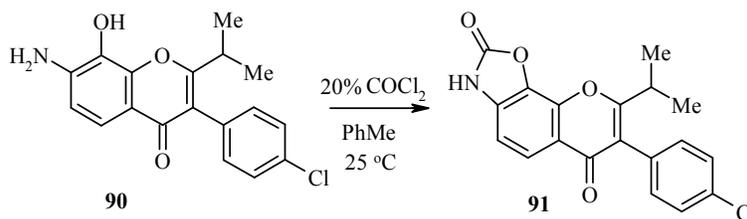
Обработкой 7,8-диаминохромонов **77** нитритом натрия в водной уксусной кислоте осуществлена достройка триазольного цикла к хромоновой системе и получен 8-(2-пропил)-7-(4-хлорфенил)хромено[7,8-*d*][1,2,3]-триазол-6(3*H*)-он **87** [43].



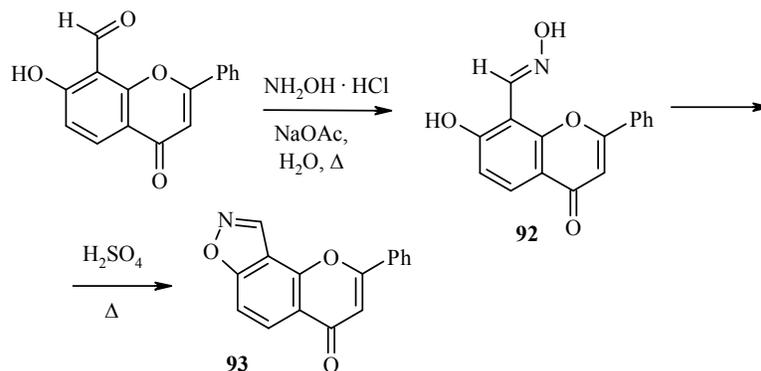
Оксазольный аналог фуорохромонов **88** получен обработкой 7-азидохромонов **89** полифосфорной кислотой [43].



Действием 20% раствора фосгена в толуоле на 7-амино-8-гидрокси-хромон **90** синтезирован хромено[7,8-*d*][1,3]оксазол-2,6(3*H*)-дион **91** [43].



Из оксима 7-гидрокси-8-формилфлавона **92** обработкой концентрированной серной кислотой получен 4*H*-хромено[8,7-*d*][1,2]оксазол-4-он **93** [45].

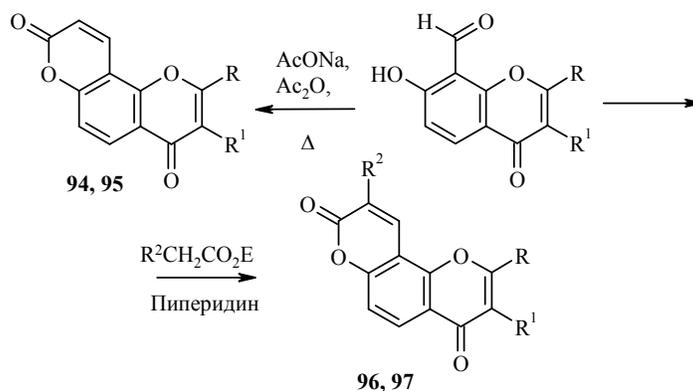


## 2. Синтез хромонов, конденсированных по связи C(7)–C(8) с шестичленными гетероциклами

В данный раздел включены имеющиеся в литературе примеры конденсации хромонов с шестичленными гетероциклами, в том числе входящими в состав конденсированной системы  $\alpha$ -пиронопиридина или хинолина.

## 2.1. Хромоны, аннелированные с циклом $\alpha$ -пирона

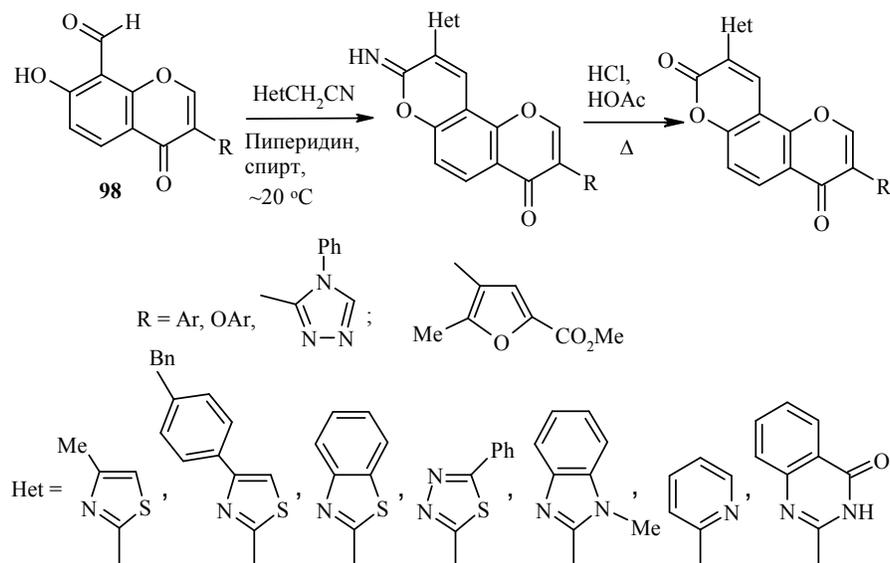
Синтез  $4H,8H$ -пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дионов может осуществляться как аннелированием к хромонам цикла  $\alpha$ -пирона, так и аннелированием цикла  $\gamma$ -пирона к кумаринам. По первому пути целевые продукты **94**, **95** получены из 7-гидрокси-8-формилхромонов по реакции Перкина [46], а продукты **96**, **97** – по реакции Кневенагеля [31].



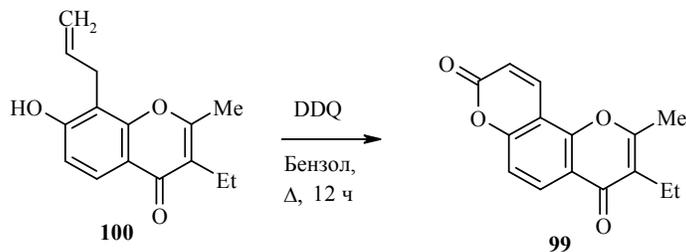
**94** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me; **95** R = Me, R<sup>1</sup> = Ph;  
**96**, **97** R = Me, R<sup>1</sup> = H; **96** R<sup>2</sup> = CN; **97** R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Et

Из 9-этоксикарбонилпроизводного **97** гидролизом с последующим декарбоксилированием получены его незамещённые аналоги [47].

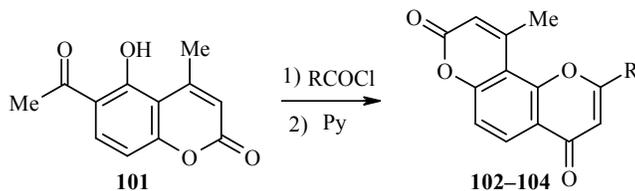
Конденсация 7-гидрокси-8-формилхромонов **98** с гетарилацетонитрилами делает возможным введение гетероциклического заместителя в положение 9 системы  $4H,8H$ -пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-диона [48–51].



Для синтеза целевого диона **99** использовалась также окислительная циклизация 8-аллил-7-гидроксихромена **100** 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохиноном (DDQ) [52].

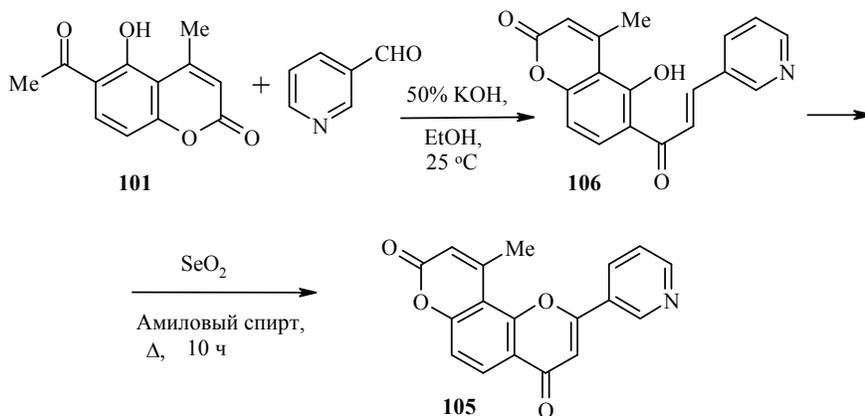


Аннелирование цикла  $\gamma$ -пирона к системе кумарина осуществлено реакцией Бейкера–Венкатарамана с участием 6-ацетил-5-гидроксикумарина **101** и соответствующих хлорангидридов кислот. При этом были получены 2-фенил- [53, 54] и 2-гетарилзамещённые продукты **102–104** [55].



**102** R = 2-фенил, **103** R = 2-фурил, **104** R = 2-тиенил

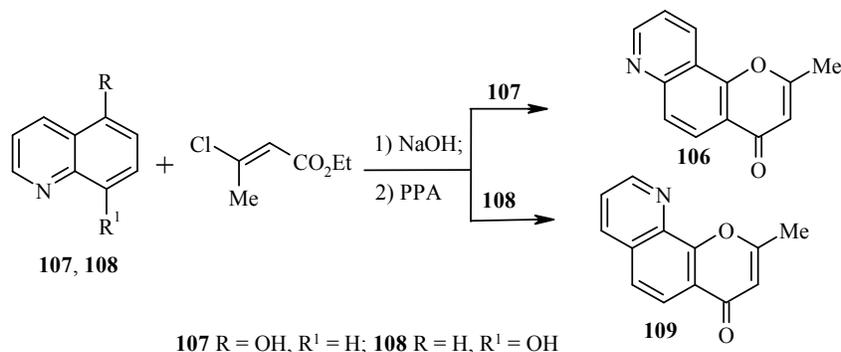
2-(3-Пиридинил)-4*H*,8*H*-пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дион **105** синтезирован взаимодействием 6-ацетил-5-гидроксикумарина **101** и пиридин-3-карбальдегидом с последующей циклизацией промежуточного халкона **106** диоксидом селена [56].



## 2.2. Пиридо- и хинохромоны

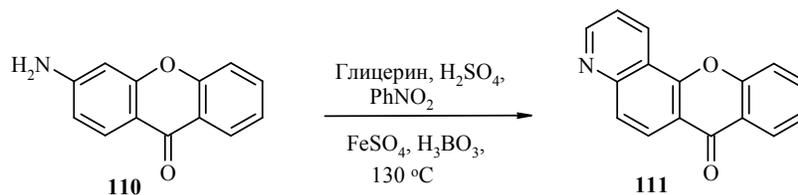
К системам, включающим пиридиновый цикл, аннелированный к хромоновой системе по связи C(7)–C(8), относят производные 4*H*-пирано[2,3-*f*]хинолин-4-она и 4*H*-пирано[3,2-*h*]хинолин-4-она. Эти производные синтезируют как из соответствующих хинолинов достройкой цикла  $\gamma$ -пирана, так и из аминопроизводных хромонов или ксантонов достройкой к ним хинолинового фрагмента.

Так, 4*H*-пирано[2,3-*f*]хинолин-4-он **106** синтезирован алкилированием 5-гидроксихинолина **107** этиловым эфиром 3-хлор-2-бутеновой кислоты с последующей циклизацией полученного этилового эфира 3-(хинолин-5-илокси)-2-бутеновой кислоты полифосфорной кислотой. Аналогично из 8-гидроксихинолина **108** получен 2-метил-4*H*-пирано[3,2-*h*]хинолин-4-он (**109**) [57].

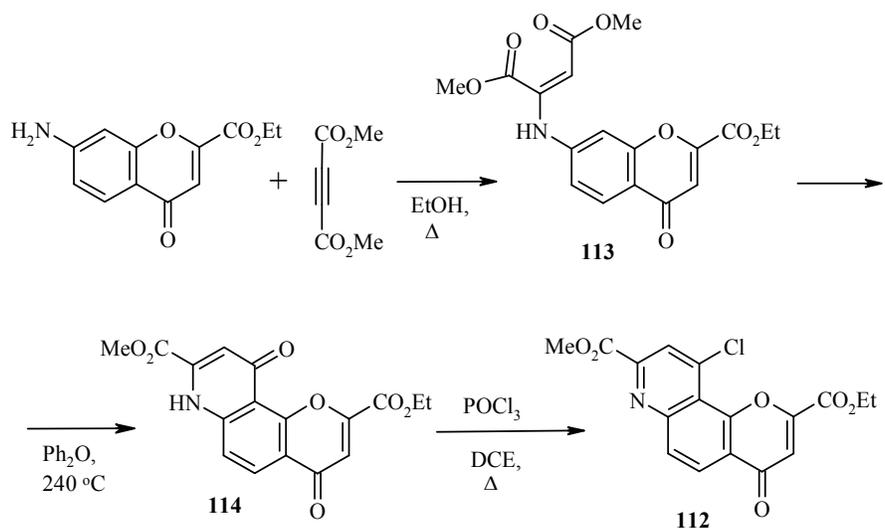


Таким образом, положение группы OH в исходном хинолине определяет расположение атома азота в конечном продукте.

По методу Скраупа из 3-аминоксантона **110** синтезирован аннелированный пиридиновым циклом ксантон **111** [58].

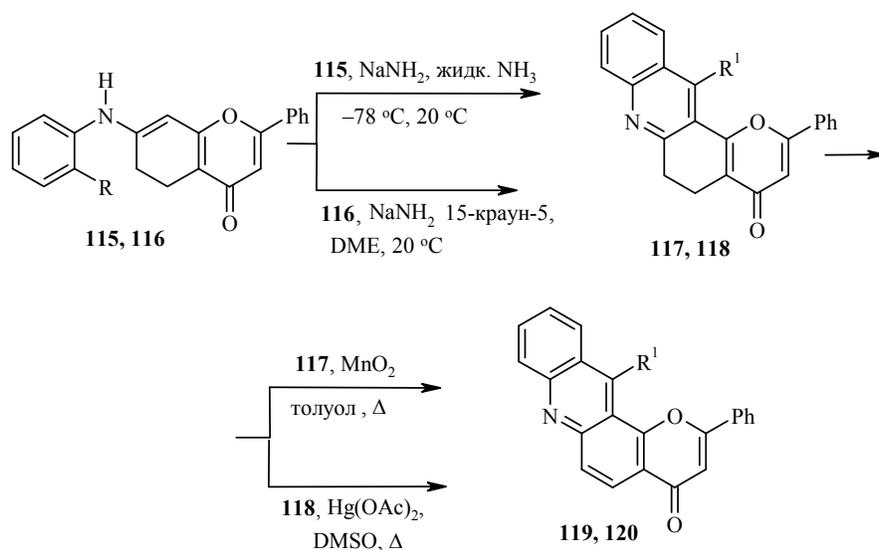


Описан также синтез замещённого 4*H*-пирано[2,3-*f*]хинолин-4-она **112** взаимодействием диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с 7-амино-2-этоксикарбонилхромоном, последующей циклизацией продукта **113** нагреванием в дифениловом эфире и далее ароматизацией полученного соединения **114** действием POCl<sub>3</sub> [59].



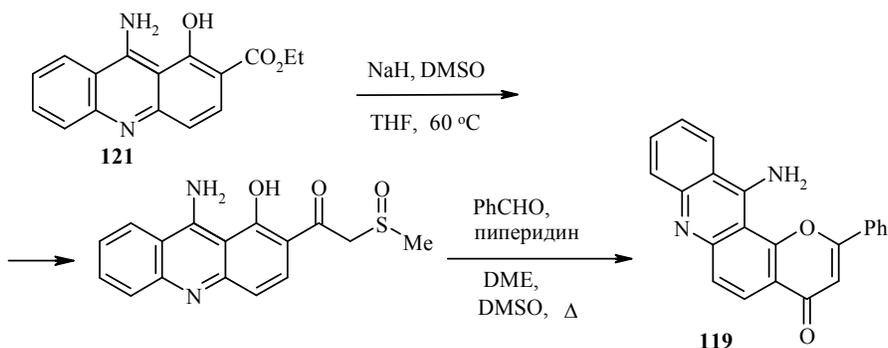
Аналогично, исходя из 8-амино-2-карбэтоксихромона, синтезированы производные системы 4*H*-пирано[3,2-*h*]хинолин-4-она [59].

Хромоны, аннелированные по связи C(7)–C(8) хинолиновым фрагментом, относятся к системе 4*H*-пирано[2,3-*a*]акридин-4-она. Описаны два подхода к её построению. Первый состоит в модифицированном методе Штрековски [60] – катализируемом основанием замыкании енаминов **115**, **116** в дигидропроизводные **117**, **118** и окислении последних диоксидом марганца или диацетатом ртути до соответствующих продуктов **119**, **120**, из которых **119** обладает противораковой активностью (см. раздел 4.5); описанным выше путём он синтезирован в пять стадий с общим выходом 3.21%.



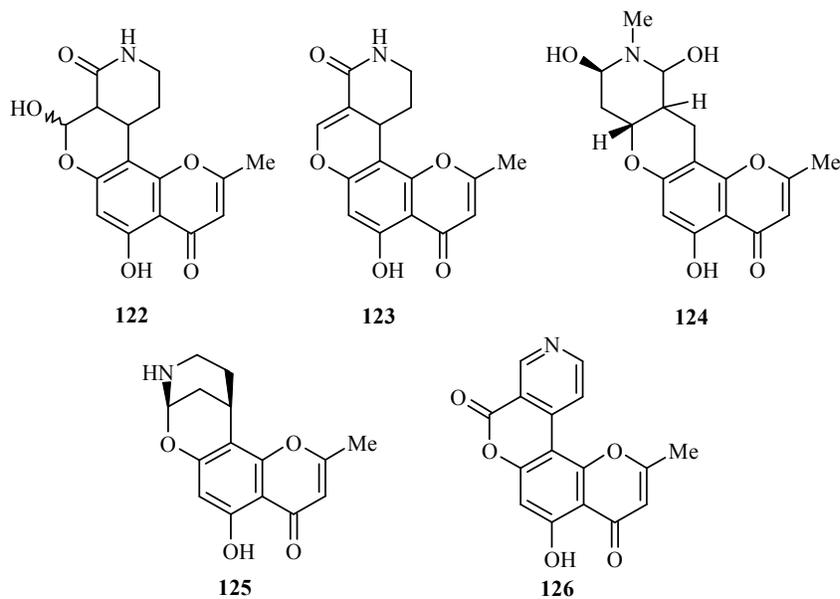
**115** R = CN, **116** R = CO<sub>2</sub>Et; **117**, **119** R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>, **118**, **120** R<sup>1</sup> = OH

Соединение **119** было синтезировано также вторым путём из циклогексан-1,3-диона через промежуточный 9-амино-1-гидрокси-2-этоксикарбонилакридин (**121**), который был введён в реакцию Штрандмана [61]. Этим методом целевой продукт **119** был получен в шесть стадий с общим выходом 3.4%.

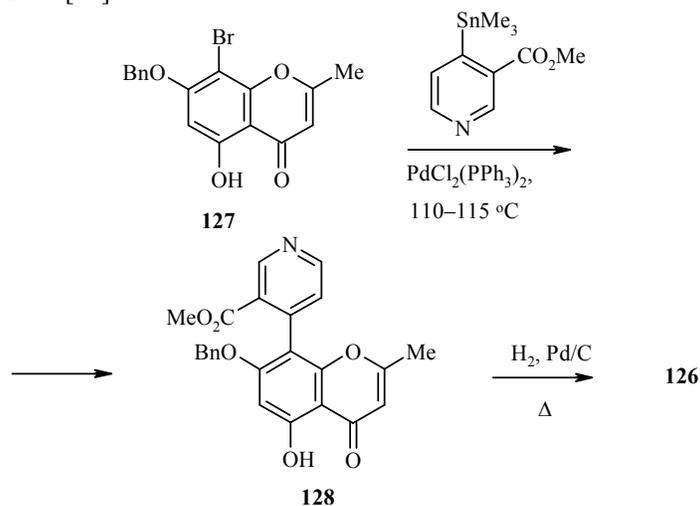


### 2.3. Хромоны, аннелированные системой двух конденсированных гетероциклов

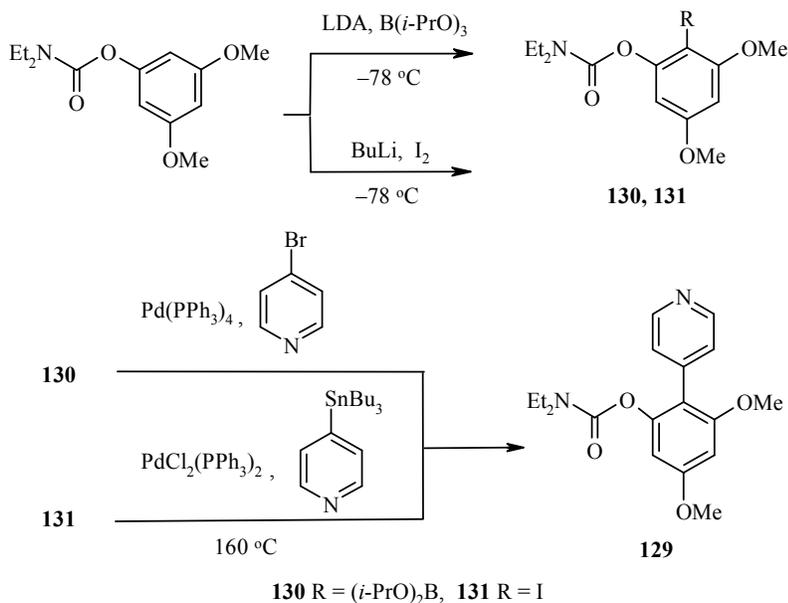
Хромоны, аннелированные шестичленным *O*-гетероциклом, который конденсирован с шестичленным *N*-гетероциклом, представлены алкалоидами, выделенными из растений рода *Schumanniophyton*. В зависимости от степени насыщенности азотсодержащих циклов различают пиперидиновые и пиридиновые алкалоиды. К первой группе относят шуманнифицин **122** [62], ангидрошуманнифицин **123** [63], гидрокси-*N*-метилшуманнифицин **124** [64], шумагнин **125** [65].



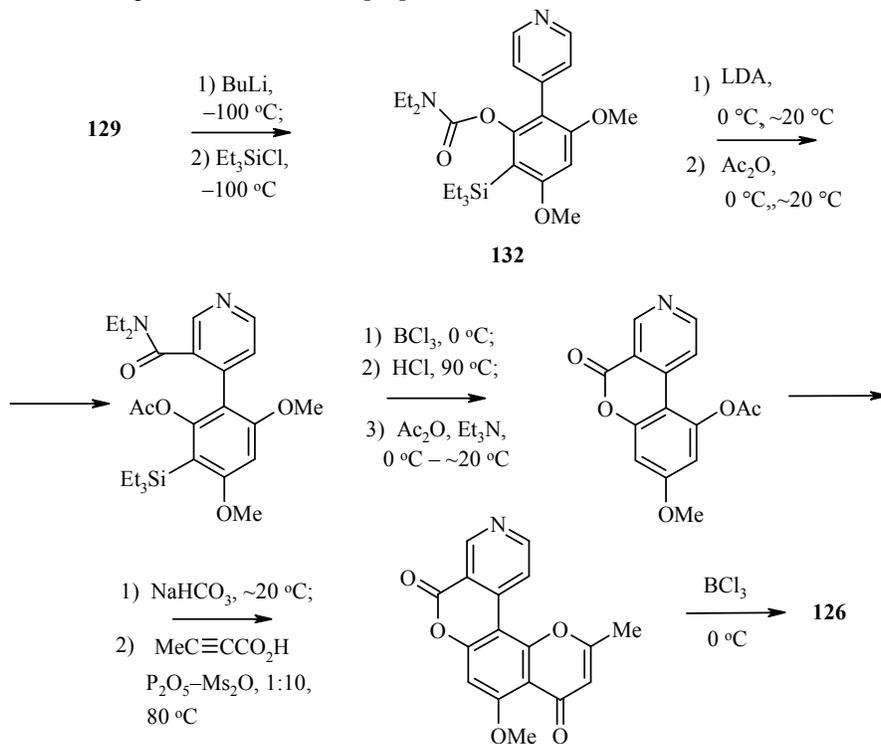
Группу пиридиновых алкалоидов представляет шуманниофитин **126** [66].  
 Описаны два полных синтеза соединения **126**. При осуществлении первого исходили из 8-бромхромена **127**, который вводили в реакцию Стилле для построения связи С–С в промежуточном хромене **128** [67]. При снятии в последнем бензильной защиты происходит замыкание  $\alpha$ -пирронового цикла и образование продукта **126**, суммарный выход которого составил 5% [67].



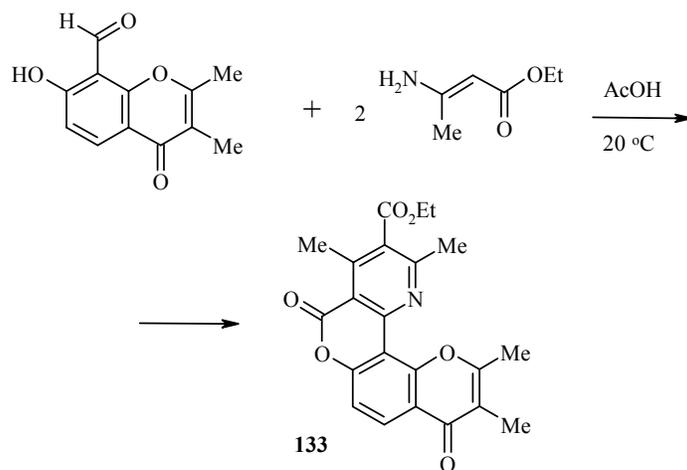
Исходным соединением во втором синтезе был *N,N*-диэтил(диметокси-фенил)уретан, превращённый далее в производные **130** и **131**. Из последних реакциями Сузуки–Мияури или Стилле, соответственно, был получен важный промежуточный продукт **129**, выход которого в первом случае (из соединения **130**) составил 99%, а во втором – 73%.



Построение  $\alpha$ -пиронового цикла – ключевая стадия второго синтеза, которая состоит в перегруппировке уретана **132** под действием диизопрпиламида лития [68]. Показанные на схеме последующие превращения продукта перегруппировки привели к шуманниофитину **126**, суммарный выход которого составил 24% [68].

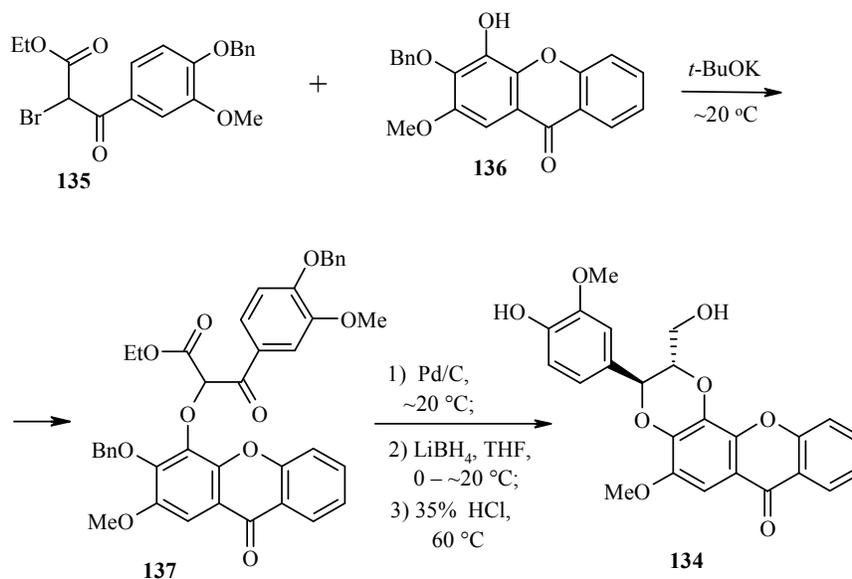


Таким образом, стратегия сочетания перегруппировки уретана с кросс-сочетанием по Сузуки–Мияури проходит в большее число стадий, но дает пятикратное увеличение выхода продукта **126** [68]. Для синтеза соединения **133** использовался модифицированный синтез по Ганчу [69].

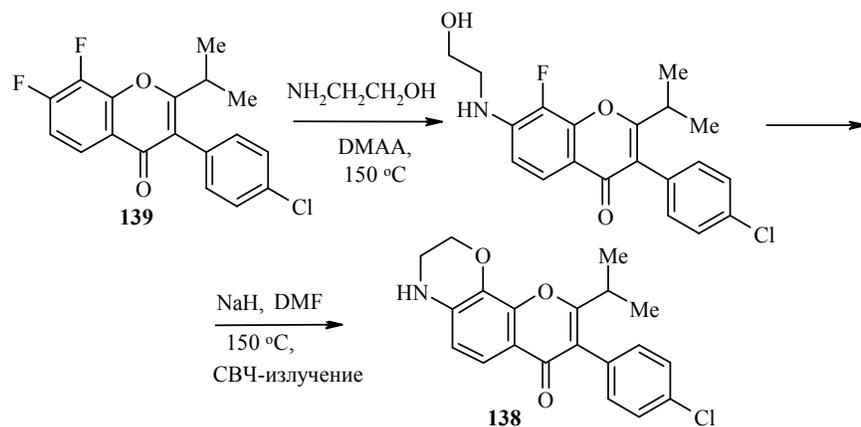


## 2.4. Хромоны, аннелированные циклом, включающим два гетероатома

Аннелирование 1,4-диоксанового гетероцикла к хромоновой системе по связи C(7)–C(8) приводит к системе 2,3-дигидро-7*H*-[1,4]диоксино-[2,3-*c*]ксантен-7-она. Эта система входит в молекулу килькорина **134** [70], который содержится в метаболитах некоторых видов растений родов *Kielmeyera* и *Hypericum*. Соединение **134** получено с 30% выходом алкилированием ксантона **136** бромидом **135** и последующим снятием бензильной защиты в полученном эфире **137** с одновременной внутри-молекулярной циклизацией [70].



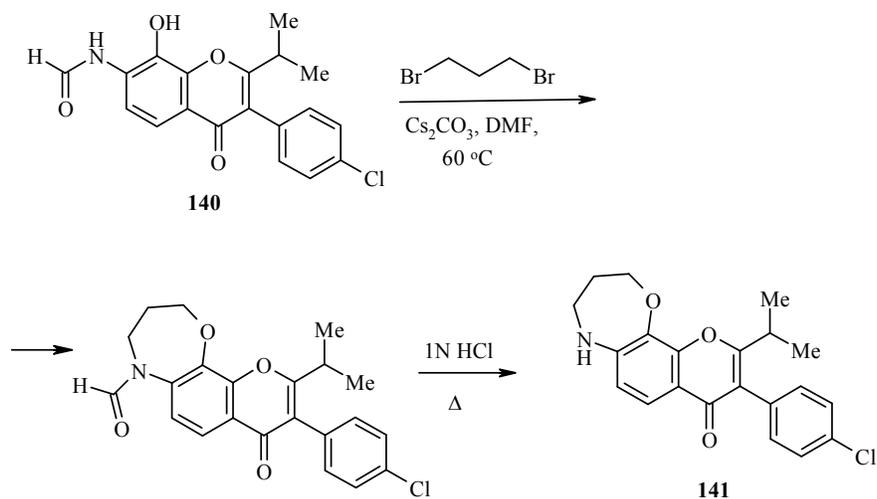
Азааналогом рассмотренной выше системы является система 3,4-дигидрохромено[8,7-*b*][1,4]оксазин-7(2*H*)-она (морфолиновый цикл, аннелированный по связи C(7)–C(8) к хромоновому ядру). Описан синтез одного из представителей соединения **138** – последней реакцией 7,8-дифторхромонона **139** с этаноламином в *N,N*-диметилацетамиде (DMAA) [43] и последующей циклизацией полученного продукта.



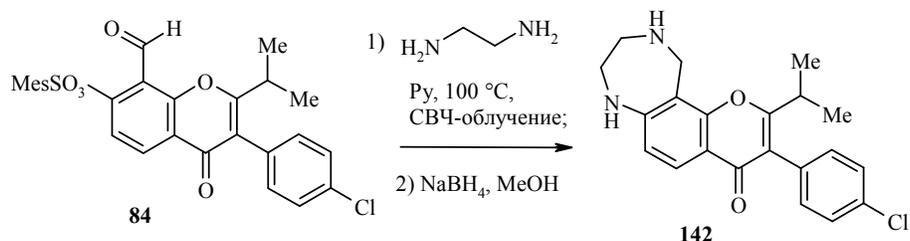
### 3. Аннелирование семичленных гетероциклов к системе хромона по связи C(7)–C(8)

Аннелирование к системе хромона семичленных гетероциклов осуществлялось с использованием тех же исходных соединений **84** и **90**, на основе которых были синтезированы хромоны, конденсированные с азольными циклами (см. раздел 1.3.).

Так, взаимодействием полученного из соединения **90** *N*-формилпроизводного **140** с 1,3-дибромпропаном синтезировано производное системы 2,3,4,5-тетрагидро-8*H*-хромено[8,7-*b*][1,4]оксазепин-8-она **141** [43].



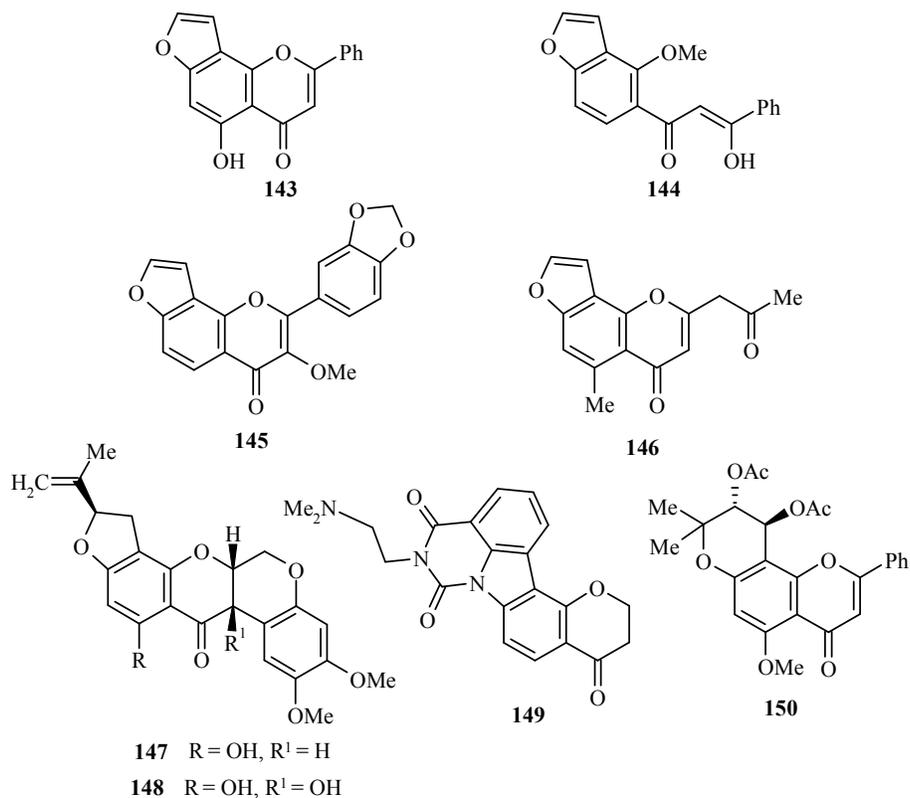
Из мезитиленсульфонового эфира **84** реакцией с этилендиамином получен продукт **142** с двумя атомами азота в семичленном гетероцикле [43].

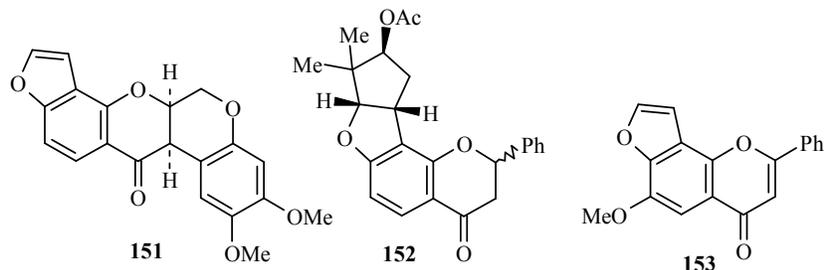


#### 4. Биологическая активность хромонов, аннелированных по связи C(7)–C(8) гетероциклами

Среди хромонов, аннелированных по связи C(7)–C(8) гетероциклами, известно большое число природных веществ растительного происхождения, проявивших высокую и разнообразную биологическую активность. Некоторые из них уже упоминались в разделах 1–3.

Ниже представлены структуры наиболее известных активных соединений, определяющих интерес к разработке методов синтеза их аналогов с целью создания новых эффективных препаратов.





#### 4.1. Антивирусная активность

Метилловый эфир понгола **54** (см. раздел 1.1.), выделенный из растения *Millettia erythrocalyx*, проявил активность против обоих типов вируса герпеса HSV-1 и HSV-2 [71]. У алкалоидов растений *Schumanniophyton* обнаружена активность по отношению к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусу герпеса. Наличие пиперидинового кольца и незамещённых гидроксильных групп в их молекулах отвечает за активность против ВИЧ [72]. Сравнение антивирусной активности всех указанных в разделе 2.3. алкалоидов [73] показало, что наиболее активным является шуманнифицин **122** [72].

#### 4.2. Антимикробная активность

Понгаглобол **143** проявил активность против бактерий *Shigella dysenteriae*, *Streptococcus β-haemolyticus*, *Salmonella typhi* и *Staphylococcus aureus*, минимальная концентрация ингибирования бактерий первых двух типов составляет 64 мкг/мл [74]. Метанольный и этилацетатный экстракты из растений *Pongamia pinnata* в смеси с каранджином **24** (см. раздел 1.1.) [75] проявили антимикробную активность. Каранджин **24** наиболее активный из исследуемых веществ, воздействующих на бактерии *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv) [76]. Экстракт флавоноидов из растений *Lonchocarpus montanus* в дихлорметане, содержащий 19% понгамол **144** и 8% ланцеолатина В **25** (см. раздел 1.1.), проявил активность против микробов *Staphylococcus aureus*, тогда как сам понгамол **144** был активен против микробов *Bacillus subtilis* и *Cladosporium cladosporioides* [77]. 3-Метил-2-фенил-4*H*,8*H*-пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дион **94** (см. раздел 2.1.) проявил активность против бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, а изомерное ему 3-фенилпроизводное **95** – только по отношению к бактериям *Bacillus subtilis* [46].

### 4.3. Инсектицидная активность

Каранджин **24** известен также своим инсектицидным действием, напоминающим действие ювенильного гормона: он регулирует постадийное развитие moskitov *Aedes aegypti* L. (Diptera : Culicidae) [78], хрущей *Tribolium castaneum* (Herbst) (Coleoptera : Tenebrionidae ) [79, 80], мух *Sarcophaga ruficornis* Fabr. (Cyclorrhapha : Diptera) [81]. Показано, что каранджин **24** может быть синергистом ряда других инсектицидов [82], например линдана [83], а понгапин **145** является синергистом инсектицида пиретрума против жуков *Tribolium castaneum* [84].

### 4.4. Фунгицидная активность

Считается, что наличие метоксильной группы в положении 5 системы фууро[2,3-*h*]хромона отвечает за фунгицидное действие [85]. Метилловый эфир понгаглобола **143** активнее чем каранджин **24** и ланцеолатин В **25** [85]. Последний, к тому же, показал фунгицидную активность против грибов *Erysiphe polygoni* и *Ustilago tritici* [85]. Противогрибковая активность обнаружена также у *N*-метильных производных пирано[2,3-*e*]индол-4(7*H*)-онов и тиофеновых гетероаналогов каранджина **24** и понгамола **144**. Минимальная концентрация, при которой ингибировался рост грибов *Trichophyton mentagrophytes*, была измерена относительно стандартного фунгицида – флуконазола. Для флуконазола показатель составил 2 мкг/мл, тогда как для понгамола **144** и его тиофенового аналога **73**, соответственно, – 12.5 и 6.25 мкг/мл, для флавона **62** и каранджина **24** – 12.5 и 6.25 мкг/мл соответственно [1]. Флавоны **62** (см. раздел 1.2) проявил исключительно фунгицидную активность, а соответствующий ему халкон **64** – как фунгицидную, так и антибактериальную активность [1]. В результате замены в β-гидроксиалконе **72** *N*-метильной группы на серу у соединения **73** также появились антибактериальные свойства [1]. В ряду халконов соединение с кольцом тиофена **65** проявило более высокую активность, чем его азааналог **64**, а флавоны **62**, аннелированные кольцом *N*-метилпиррола, были активнее его тиааналогов **63** [1].

### 4.5. Противораковая активность

Фууроалоезон **146** [86], выделенный из растения *Cape aloe*, способен угнетать рост раковых клеток типа асцитической карциномы Эрлиха [87]. Выделенные из коры *Lonchocarpus* aff. *fluvialis* (–)-суматрол **147** и (±)-виллосинол **148** проявили значительную цитотоксичность против клеток ротовой эпидермальной карциномы человека [88]. Низкая токсичность в сочетании с высокой противоопухолевой активностью также известны

для системы пирано[2,3-*e*]индол-4(7*H*)-она [89]. Такие свойства обнаружены, например, для соединения **149** [89]. Для 12-амино-2-фенилпирано[2,3-*a*]акридин-4-она (АРРА) **119** (см. раздел 2.2.) исследования антипролиферационной активности по отношению к тирозинкиназе в клетках DHER показали, что для него  $IC_{50} = 1.9$ , а для акроницина – 3.6 нмоль/л. Препарат АРРА показал также ингибирование более 60 линий раковых клеток; значения  $IC_{50}$  изменялось в пределах 0.1–1.4 нмоль/л. Наилучшие результаты получены для лейкемии [61].

#### 4.6. Взаимодействие с NADPH-зависимой хинонредуктазой

Проведённые исследования действия экстракта коры растения *Pongamia pinnata* в петролейном эфире, содержащего соединение **150** – производное 4*H*,8*H*-пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-диона, показали, что вещества из экстракта активируют NADPH-зависимую хинонредуктазу [90]. Ингибированием последней объясняется способность 1-эллиптона **151**, содержащегося в растении рода *Tephrosia*, атаковать митохондрии нейронов, что делает его отличным психицидом (веществом, ядовитым для рыбы; используется для регуляции количества рыбы в водоёмах и для борьбы с инвазией рыб-паразитов) [91, 92]. Исследования экстракта растения вида *Tephrosia purpurea*, содержащего ланцеолатин В **25**, ланцеолатин С (понгамол) **144**, а также пурпурин **152**, каранджин **24** и канджон **153**, проведённые на клетках гепатомы крыс Нера 1c1c7, показали его способность активировать хинонредуктазу [93].

#### 4.7. Психотропная активность

Известно, что каранджин **24** стимулирует нервную систему, в то время как понгамол **144** является седативным средством и депрессантом ( $LD_{50}$  14.32 и 17.14 мг/кг соответственно) [94]. Представители системы пирано[2,3-*e*]индол-4(7*H*)-она в природе не встречаются и являются синтетическими аналогами природных хромонов. Азааналоги указанной системы, представленные соединениями **78–80**, **85–88**, а также хромоны, аннелированные другими азотсодержащими циклами **57**, **91**, **138**, **141**, **142** (см. разделы 1.2, 1.3, 2.4, 3), показали значительную активность в качестве антагонистов ванилоидных рецепторов TRPV-1 [43]. Это, в первую очередь, актуально при лечении остеоартрита, болей, сопровождающих рак, фибромиалгии, болей при операциях общего и гинекологического типа. Исследования, проведённые на ванилоидных рецепторах TRPV-1 относительно капсаицина ( $IC_{50} = 0.068$  мкМ), показали, что соединение **80** является одним из самых активных антагонистов этих рецепторов ( $IC_{50} = 0.054$  мкМ).

#### 4.8. Другие примеры биологической активности

Для каранджина **24** выделенного из растения *Pongamia glabra* найдено гипогликемическое действие [95]. Вместе с тем, попадание в кровь каранджина **24** у млекопитающих вызывает гемолиз [96], что делает необходимой детоксикацию [97] богатых белком (28–34%) древесины и молока растений вида *Pongamia glabra* при их использовании в качестве кормов [98]. Каранджин в качестве ингибитора нитрификации мочевины [99] активнее дициандиамида [100]. Для соединения **112** и других эфиров и солей 4-оксо-10-хлор-4*H*-пирано[2,3-*f*]хинолин-2,6-дикарбоновой кислоты (см. раздел 2.2.) обнаружена противоаллергическая активность [59]. 10-Метил-2-(2-фурил)-4*H*,8*H*-пирано[2,3-*f*]хромен-4,8-дион (**103**) (см. раздел 2.1) проявил активность против круглых червей *Trichinella spiralis*, а также экзофталмическую активность [55].

\* \* \*

Наибольшее внимание исследователей в разные годы привлекали разные классы аннелированных хромонов. Так, в 1960-х гг. большой интерес представляло выделение из природных источников фурохромонов и пиранохромонов, установление их структуры, разработка методов синтеза. В связи с развитием новых, более удобных методов синтеза, и широкого распространения метода хроматографии в 2000-х гг. были разработаны новые методы синтеза для уже известных веществ, открыты новые фуро- и пиранохромоны. Последние два десятилетия наблюдается интерес как к синтезу аза- и тиааналогов природных фуро- и пиранохромонов, так и к аннелированию других циклов для синтеза гомологов последних, что в перспективе позволяет повышать биологическую активность, а в некоторых случаях вообще изменять фармакологический профиль препаратов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. P. Yadav, P. Gupta, A. K. Chaturvedi, P. K. Shukla, R. Maurya, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 1497 (2005).
2. A. C. Jain, R. K. Gupta, *Tetrahedron*, **31**, 1695 (1975).
3. S. G. Nelson, in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, J. S. Panek (Ed.), Thieme, 2006, vol. 20b, p. 1065.
4. Sh. C. Joshi, K. N. Trivedi, *Monatsh. Chem.*, **123**, 557 (1992).
5. G. L. D. Krupadanam, G. Srimannarayana, N. V. S. Rao, *Indian J. Chem.*, **15B**, 933 (1977).
6. P. S. Sarin, J. M. Sehgal, T. R. Seshadri, S. K. Mukerjee, T. R. Rajagopalan, *J. Sci. Ind. Res.*, **16B**, 61 (1957).
7. U. Arora, *Indian J. Chem.*, **23B**, 373 (1984).
8. V. P. Pathak, G. P. Garg, R. Khanna, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **110**, 123 (1982).

9. V. P. Pathak, R. Khanna, *Gazz. Chim. Ital.*, **111**, 45 (1981).
10. R. Aneja, S. K. Mukerjee, T. R. Seshadri, *Tetrahedron*, **2**, 203 (1958).
11. G. Srimannarayana, N. V. Subba Rao, *Curr. Sci.*, **34**, 581 (1965).
12. M. Krishnamurti, J. P. Arthasarathi, *Indian J. Chem.*, **20B**, 167 (1981).
13. C. S. Andotra, C. Chawla, *Indian J. Chem.*, **30B**, 93 (1991).
14. C. S. Andotra, C. Chawla, S. M. Jain, *Indian J. Chem.*, **29B**, 632 (1990).
15. Y. J. Rao, G. L. D. Krupadanam, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 1972 (1994).
16. G. S. Puranik, S. Rajagopal, *J. Chem. Soc.*, 1522 (1965).
17. G. N. Patel, K. N. Trivedi, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 249 (1996).
18. K. P. Sanghvi, R. J. Patolia, K. N. Trivedi, *J. Indian Chem. Soc.*, **56**, 52 (1979).
19. G. N. Patel, R. J. Patolia, K. N. Trivedi, *Indian J. Chem.*, **26B**, 1035 (1987).
20. A. C. Jain, R. Khazanchi, R. C. Gupta, *Synth. Commun.*, **8**, 251 (1978).
21. P. L. Prasunamba, G. Srimannarayana, *Indian J. Chem.*, **28B**, 71 (1989).
22. J. Sharada, M. K. Rao, *Indian J. Chem.*, **24B**, 1091 (1985).
23. J. Sarada, K. S. Murthy, B. Rajitha, M. K. Rao, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 7 (1999).
24. G. L. D. Krupadanam, G. Srimannarayana, R. N. V. Subba Rao, *Curr. Sci.*, **45**, 852 (1976).
25. M. K. Rao, S. Rajagopal, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 2059 (1974).
26. Y. Kawase, T. Matsumoto, K. Fukui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **28**, 273 (1955).
27. Y. Kawase, C. Numata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **35**, 1366 (1962).
28. H. Fukami, G. Sakata, M. Nakajima, *Agric. Biol. Chem.*, **29**, 82 (1965).
29. K. Fukui, M. Nakayama, M. Hatanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **36**, 872 (1963).
30. G. R. Kelkar, D. B. Limaye, *Rasayanam*, **1**, 228 (1941).
31. Ch. B. Rao, G. Subramanyam, V. Venkateswarlu, *J. Org. Chem.*, **24**, 685 (1959).
32. C. S. Angadiyavar, S. Rajagopal, *Indian J. Chem.*, **7**, 1088 (1969).
33. L. R. Row, T. R. Seshadri, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **33A**, 168 (1951).
34. T. Matsumoto, Y. Kawase, M. Nanbu, K. Fukui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **31**, 688 (1958).
35. K. Fukui, Y. Kawase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **31**, 693 (1958).
36. Y. Kawase, K. Ogawa, S. Miyoshi, K. Fukui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **33**, 1240 (1960).
37. K. Fukui, M. Nakayama, K. Okazaki, *Nippon Kagaku Zasshi*, **85**, 446 (1964).
38. Y. R. Lee, A. T. Morehead, *Tetrahedron*, **51**, 4909 (1995).
39. M. C. Pirrung, Y. R. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6231 (1994).
40. Y. R. Lee, K. Y. Kang, G. J. Lee, W. K. Lee, *Synthesis*, 1977 (2003).
41. A. Goel, M. Dixit, *Synlett*, 1990 (2004).
42. Y. Kawase, M. Nanbu, F. Miyoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 2676 (1968).
43. A. J. Culshaw, C. T. Brain, E. K. Dziadulewicz, L. Edwards, T. W. Hart, T. J. Ritchie, WO Pat. Appl. 2007065888.
44. L. Sun, L. S. Liebeskind, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3663 (1997).
45. S. Subhadra Kumari, K. S. R. Krishna Mohan Rao, N. V. Subba Rao, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **77**, 149 (1973).
46. M. Vijaya Lakshmi, N. V. Subba Rao, *Curr. Sci.*, **42**, 19 (1973).
47. G. Pastorini, P. Rodighiero, P. Manzini, M. T. Conconi, A. Chilin, A. Guiotto, *Gazz. Chim. Ital.*, **119**, 481 (1989).
48. Т. В. Шокол, В. А. Туров, В. В. Семенюченко, В. П. Хиля, *Химия природ. соединений*, 544 (2006).
49. Т. В. Шокол, О. А. Лозинский, Т. М. Ткачук, В. П. Хиля, *Химия природ. соединений*, 298 (2009).

50. Т. В. Шокол, О. А. Лозинский, А. В. Туров, В. П. Хиля, *XTC*, 1361 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1089 (2009)].
51. Т. В. Шокол, О. А. Лозинский, Т. М. Ткачук, Т. А. Воловненко, В. П. Хиля, *XTC*, 843 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 675 (2010)].
52. R. Puranik, Y. J. Rao, G. L. D. Krupadanam, *Synth. Commun.*, **29**, 1355 (1999).
53. G. J. Bernfeld, T. S. Wheeler, *J. Chem. Soc.*, 1915 (1949).
54. N. M. Shah, C. V. Deliwala, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **16A**, 387 (1942).
55. K. A. Thakar, N. R. Manjaramkar, *Indian J. Chem.*, **9**, 892 (1971).
56. K. F. Thakar, R. C. Joshi, *J. Indian Chem. Soc.*, **58**, 880 (1981).
57. K. Shimizu, S. Fukushima, *Yakugaku Zasshi*, **87**, 1079 (1967).
58. H. Fujiwara, I. Okabayashi, *Heterocycles*, **38**, 541 (1994).
59. D. Cox, H. Cairns, N. Chadwick, J. L. Suschitzky, DE Pat. Appl. 2943658.
60. P. W. Groundwater, R. H. Solomons, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 173 (1994).
61. J. A. Drewe, P. W. Groundwater, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 601 (1997).
62. P. J. Houghton, I. M. Osibogun, T. Z. Woldemariam, K. Jones, *Planta Medica*, **61**, 154 (1995).
63. P. J. Houghton, H. Yang, *Planta Medica*, **51**, 23 (1985).
64. P. J. Houghton, *Planta Medica*, **54**, 239 (1988).
65. P. J. Houghton, Y. Hairong, *Planta Medica*, **53**, 262 (1987).
66. E. Schlittler, U. Spitaler, *Tetrahedron Lett.*, **19**, 2911 (1978).
67. T. R. Kelly, M. H. Kim, *J. Org. Chem.*, **57**, 1593 (1992).
68. T. K. Macklin, M. A. Reed, V. Snieckus, *Eur. J. Org. Chem.*, 1507 (2008).
69. Y. J. Rao, G. L. D. Krupadanam, *Indian J. Chem.*, **39B**, 610 (2000).
70. H. Tanaka, M. Ishihara, K. Ichino, N. Ohiwa, K. Ito, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1916 (1989).
71. K. Likhitwitayawuid, B. Sritularak, K. Benchanak, V. Lipipun, J. Mathew, R. F. Schinazi, *Nat. Prod. Res.*, **19**, 177 (2005).
72. P. J. Houghton, T. Z. Woldemarian, A. I. Khan, A. Burke, N. Mahmood, *Antiviral Res.*, **25**, 235 (1994).
73. P. J. Houghton, T. Z. Woldemarian, N. Mahmood, WO Pat. Appl. 9607409.
74. S. Alam, Z. Sarkar, A. Islam, *J. Chem. Sci.*, **116**, 29 (2004).
75. K. Simin, Z. Ali, S. M. Khaliq-Uz-Zaman, V. U. Ahmad, *Nat. Prod. Lett.*, **16**, 351 (2002).
76. A. S. Ramaswamy, M. Sirsi, *Indian J. Pharm.*, **22**, 34 (1960).
77. A. F. Magalhães, A. M. G. A. Tozzi, E. G. Magalhães, M. Sannomiya, M. P. C. Soriano, M. A. F. Perez, *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, **79**, 351 (2007).
78. B. Padmaja, N. V. Kulkarni, G. M. Ram, *Pestology*, **31**, 64 (2007).
79. A. P. Rao, B. Niranjana, *Compar. Physiol. Ecol.*, **7**, 234 (1982).
80. S. Dhingra, P. Sarup, *J. Entomol. Res.*, **5**, 101 (1981).
81. Y. K. Mathur, J. P. Srivastava, S. K. Nigam, R. Banerji, *J. Entomol. Res.*, **14**, 44 (1990).
82. S. Sighamony, M. B. Naidu, Z. Osmani, *Int. Pest Control*, **25**, 120 (1983).
83. S. Dhingra, P. Sarup, *J. Entomol. Res.*, **5**, 1 (1981).
84. B. S. Attri, S. C. Gupta, S. K. Mukerjee, B. S. Parmar, R. P. Singh, *Pyrethrum Post*, **12**, 87 (1973).
85. S. Pan, B. Mukherjee, A. Ganguly, S. R. Mitra, A. Bhattacharyya, *Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz*, **92**, 392 (1985).
86. G. Speranza, P. Manitto, P. Cassara, D. Monti, D. De Castri, F. Chialva, *J. Nat. Prod.*, **56**, 1089 (1993).

87. S. Kametani, A. Kojima-Yuasa, H. Kikuzaki, D. O. Kennedy, M. Honzawa, I. Matsui-Yuasa, *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, **71**, 1220 (2007).
88. C. T. T. Blatt, D. Chavez, H. Chai, J. G. Graham, F. Cabieses, N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *Phytother. Res.*, **16**, 320 (2002).
89. H. Sugumi, J. Nijima, Y. Kotake, T. Okada, J. Kamata, K. Yoshimatsu, T. Nagasu, K. Nakamura, T. Uenaka, A. Yamaguchi, H. Yoshino, N. Koyanagi, K. Kito, WO Pat. Appl. 9638446.
90. E. J. Carcache-Blanco, Y. Kang, E. J. Park, B. Su, L. B. S. Kardono, S. Riswan, H. H. S. Fong, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.*, **66**, 1197 (2003).
91. S. H. Harper, *J. Chem. Soc.*, 1424 (1939).
92. S. H. Harper, *J. Chem. Soc.*, 1099 (1939).
93. L. C. Chang, C. Gerhäuser, L. Song, N. R. Farnsworth, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.*, **60**, 869 (1997).
94. S. S. Mahli, S. P. Basu, K. P. Sinha, N. C. Banerjee, *Indian J. Anim. Sci.*, **59**, 657 (1989).
95. B. Mandal, C. R. Maity, *Acta Physiol. Pharm. Bulgarica*, **12**, 42 (1987).
96. V. M. Gandhi, K. M. Cherian, *Toxicology in Vitro*, **14**, 513 (2000).
97. A. K. Panda, V. R. B. Sastry, A. Kumar, S. K. Saha, *Asian-Australas. J. Anim. Sci.*, **19**, 1776 (2006).
98. A. K. Panda, V. R. B. Sastry, A. B. Mandal, *Indian J. Anim. Nutr.*, **23**, 146 (2006).
99. K. L. Sahrawat, *Plant Soil*, **59**, 495 (1981).
100. D. Majumdar, S. Mitra, *Biol. Fertil. Soils*, **39**, 140 (2004).

Киевский национальный университет  
им. Тараса Шевченко,  
ул. Владимирская, 60, Киев 01601, Украина  
e-mail: LozinskiOleg@gmail.com

Поступило 10.09.2010  
После доработки 28.05.2011