

Посвящается светлой памяти академика М. О. Лозинского

М. С. Фрасинюк\*, С. П. Бондаренко<sup>а</sup>, О. В. Шаблыкина<sup>б</sup>, В. П. Хиля<sup>б</sup>

### ФОРМИЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГИДРОКСИБЕНЗОФУРАНА И СИНТЕЗ ФУРО[3,2-*f*]КУМАРИНОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Изучено формилирование эфиров 5-гидрокси-1-бензофуран-3-карбоновых кислот. Взаимодействием синтезированных альдегидов с эфирами β-кетокислот и гетарилацетонитрилами получены производные фуро[3,2-*f*]кумарин-1-карбоновых кислот.

**Ключевые слова:** 5-гидроксибензофуран, фуро[3,2-*f*]кумарин, конденсация Кневенагеля, реакция Даффа.

Фурокумарины, имеющие "резорциновое" расположение атомов кислорода (производные псоралена, аллопсоралена и ангелицина), как природные, так и синтетические, широко известны в качестве фотосенсибилизирующих веществ, используемых для лечения кожных заболеваний: псориаза, фунгоидной гранулёмы, витилиго, красной волчанки и др. [1–3]. Ввиду доступности и простоты получения, наиболее изучены производные псоралена.

В то же время синтезом производных одного из изомеров псоралена – изопсевдопсоралена (фуро[3,2-*f*]кумарина) и его бензоаналогов также занимались многие авторы. Известно о получении производных изопсевдопсоралена путём образования фуранового цикла в результате реакции циклизации 5-аллил-6-гидроксикумаринов [4, 5], 6-ацетокси-5-(2,3-дибромпропил)кумаринов [6–8], 6-(2'-оксоциклогексилокси)кумаринов [9], 6-(2-пропинилокси)кумаринов [10, 11], 5-ацил-6-карбоксиметоксикумаринов [7] или 5-(2,2-диметоксиэтил)-6-метоксиметилоксикумаринов [12]. Аннелирование кумаринового цикла к бензофурановому осуществлено путём циклизации *орто*-ацилгидроксибензофуранов или их эфиров в условиях реакций Перкина [8, 13], Кневенагеля [1, 14–16] и Виттига [10, 17].

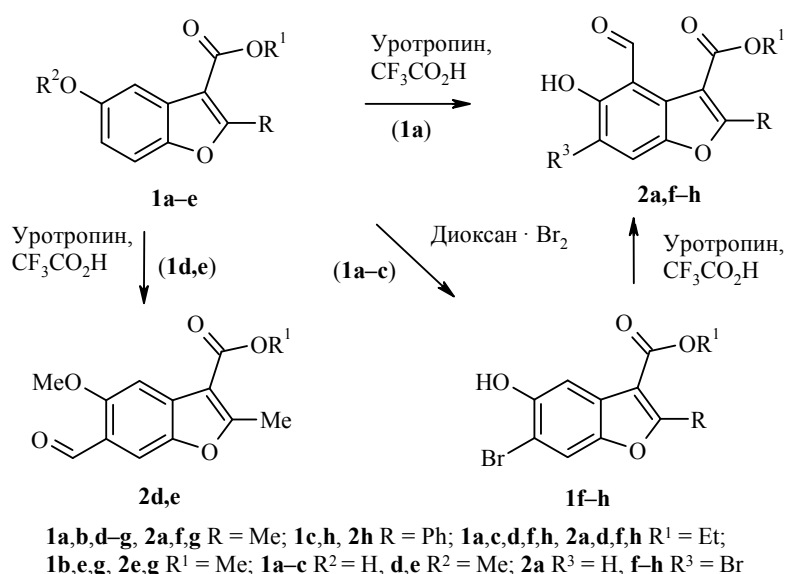
Исходя из того, что производные 5-гидрокси-2-метил-3-этоксикарбонил-1-бензофурана (**1a**) [18] и 5-гидрокси-2-фенил-3-этоксикарбонил-1-бензофурана (**1c**) [19] используются как фармацевтические препараты Бензофурокаин и Феникаберан [20], целью нашего исследования был синтез производных изопсевдопсоралена, содержащих фрагмент 2-*R*-3-алкоксикарбонил-5-гидроксибензофурана.

Для получения исходных *орто*-гидроксиальдегидов нами выбрана реакция Даффа в ряду 3-алкоксикарбонил-5-гидроксибензофуранов **1a–c**. Как оказалось, формилирование по Даффу соединения **1a** протекает с образованием 4-формилпроизводного **2a** с низким выходом, поскольку различные побочные процессы значительно снижают выход и затрудняют очистку целевого альдегида (табл. 1).

Введение в реакцию Даффа 3-алкоксикарбонил-2-метил-5-метоксибензофуранов **1d,e** привело к образованию 6-формилпроизводных **2d,e**, строение которых подтверждено данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . Сигналы протонов Н-4 и Н-7 соединений **2d,e** проявляются в виде синглетов, что подтверждает образование 6-формилпроизводных.

Бромирование соединений **1a–c** диоксандибромидом позволило получить исключительно 6-бромпроизводные **1f–h**, а их последующее формилирование по Даффу протекало в положение 4 с высоким выходом альдегидов **2f–h** (табл. 1).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2a,f–h** отсутствует сигнал Н-4 бензофуранового цикла, а сигнал протона Н-7 наблюдается в виде дублета с КССВ 9.0 Гц для соединения **2a** или синглета для соединений **2f–h** (табл. 2).



Для синтеза производных изопсевдопсоралена, содержащих фрагмент 3-алкоксикарбонилбензофурана, нами использованы альдегиды **2a,f–h**.

Так, 5-гидрокси-4-формилбензофуран **2f** мы вводили в конденсацию Кневенагеля с этиловыми эфирами ацилуксусных кислот. В результате последующей внутримолекулярной циклизации синтезированы замещенные 8-ацилфуро[3,2-*f*]кумарины **3a–c**. В аналогичных условиях введение в реакцию Кневенагеля альдегидов **2a,f–h** и 2-гетарилацетонитрилов с последующей внутримолекулярной циклизацией привело к образованию 7-иминофуро[3,2-*f*]кумаринов, кислотный гидролиз которых приводит к образованию 8-гетарилфуро[3,2-*f*]кумаринов **4a–j**. Таким путём нами синтезированы производные изопсевдопсоралена, содержащие в положении 8 различные гетероциклические остатки – 2-бензотиазола (**4a,b**), 2-бензимидазола (**4c**), 2-бензоксазола (**4d**), 2-(4-арил)тиазола (**4e–g**), 2-пиридина (**4h**), 2-хинолина (**4i**) и 2-фурана (**4j**).

Характеристики соединений 1b–h, 2a,d–h, 3a–с и 4a–j

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %						Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	Br	N	S			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
<b>1b</b>	$C_{11}H_{10}O_4$	<u>63.85</u> 64.08	<u>4.73</u> 4.89				154–156	43	
<b>1d</b>	$C_{13}H_{14}O_4$	<u>66.83</u> <u>66.66</u>	<u>5.76</u> 6.02					78	
<b>1e</b>	$C_{12}H_{12}O_4$	<u>65.50</u> 65.45	<u>5.37</u> 5.49				58–60	76	
<b>1f</b>	$C_{12}H_{11}BrO_4$	<u>48.32</u> 48.19	<u>3.75</u> 3.71	<u>26.52</u> 26.71			197–198	81	
<b>1g</b>	$C_{11}H_9BrO_4$	<u>46.22</u> 46.34	<u>3.15</u> 3.18	<u>27.79</u> 28.03			213–214	78	
<b>1h</b>	$C_{17}H_{13}BrO_4$	<u>56.44</u> 56.53	<u>3.87</u> 3.63	<u>22.24</u> 22.12			156–157	65	
<b>2a</b>	$C_{13}H_{12}O_5$	<u>63.12</u> 62.90	<u>5.03</u> 4.87				125–127	25	
<b>2d</b>	$C_{14}H_{14}O_5$	<u>64.03</u> 64.12	<u>5.36</u> 5.38				144–145	76	
<b>2e</b>	$C_{13}H_{12}O_5 \cdot CH_3OH$	<u>59.84</u> 60.00	<u>5.87</u> 5.75				143–145	53	
<b>2f</b>	$C_{13}H_{11}BrO_5$	<u>47.98</u> 47.73	<u>3.54</u> 3.39	<u>24.37</u> 24.43			177–179	56	
<b>2g</b>	$C_{12}H_9BrO_5$	<u>45.85</u> 46.03	<u>3.12</u> 2.90	<u>25.78</u> 25.52			244–246	43	

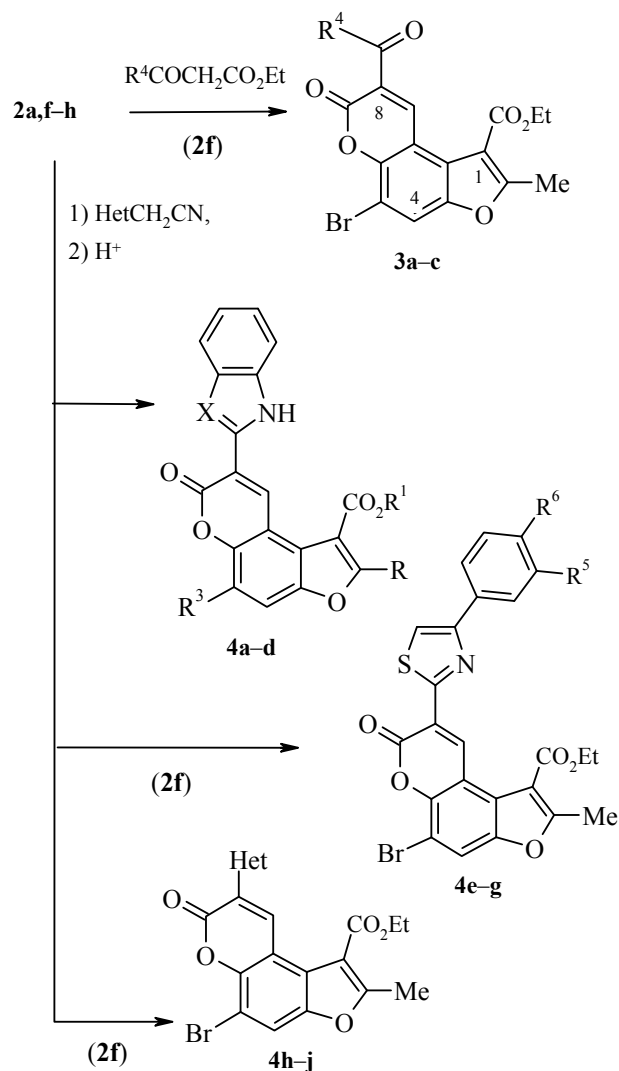
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>2h</b>	$C_{18}H_{13}BrO_5$	<u>55.38</u> 55.55	<u>3.15</u> 3.37	<u>20.12</u> 20.53			137–138	48
<b>3a</b>	$C_{17}H_{13}BrO_6$	<u>52.12</u> 51.93	<u>3.05</u> 3.33	<u>20.13</u> 20.32			273–275	63
<b>3b</b>	$C_{18}H_{15}BrO_6$	<u>53.02</u> 53.09	<u>3.68</u> 3.71	<u>19.93</u> 19.62			184–186	48
<b>3c</b>	$C_{19}H_{17}BrO_6$	<u>53.95</u> 54.18	<u>3.92</u> 4.07	<u>18.75</u> 18.97			165–166	52
<b>4a</b>	$C_{22}H_{15}NO_5S$	<u>65.38</u> 65.18	<u>3.94</u> 3.73	<u>3.17</u> 3.45	<u>3.17</u> 3.45	<u>7.86</u> 7.91	226–228	65
<b>4b</b>	$C_{27}H_{16}BrNO_5S$	<u>59.58</u> 59.35	<u>3.17</u> 2.95	<u>14.75</u> 14.62	<u>2.69</u> 2.56	<u>5.63</u> 5.87	230–232	78
<b>4c</b>	$C_{21}H_{13}BrN_2O_5$	<u>55.47</u> 55.65	<u>3.14</u> 2.89	<u>17.58</u> 17.63	<u>6.34</u> 6.18		294–296	73
<b>4d</b>	$C_{22}H_{14}BrNO_6$	<u>56.35</u> 56.43	<u>3.15</u> 3.01	<u>17.28</u> 17.06	<u>3.25</u> 2.99		286–288	48
<b>4e</b>	$C_{24}H_{15}BrN_2O_7S$	<u>51.58</u> 51.91	<u>2.67</u> 2.72	<u>14.56</u> 14.39	<u>4.95</u> 5.04	<u>5.78</u> 5.77	260–261	88
<b>4f</b>	$C_{25}H_{18}BrNO_6S$	<u>55.77</u> 55.57	<u>3.22</u> 3.36	<u>14.56</u> 14.79	<u>2.48</u> 2.59	<u>5.85</u> 5.93	235–237	87
<b>4g</b>	$C_{25}H_{16}BrNO_7S$	<u>53.92</u> 54.17	<u>2.78</u> 2.91	<u>14.69</u> 14.41	<u>2.66</u> 2.53	<u>5.60</u> 5.78	240–241	89
<b>4h</b>	$C_{20}H_{14}BrNO_5$	<u>55.85</u> 56.10	<u>3.15</u> 3.30	<u>18.71</u> 18.66	<u>3.16</u> 3.27		180–182	86
<b>4i</b>	$C_{24}H_{16}BrNO_5$	<u>60.31</u> 60.27	<u>3.45</u> 3.37	<u>16.51</u> 16.71	<u>2.87</u> 2.93		200–202	90
<b>4j</b>	$C_{22}H_{17}BrO_8$	<u>53.87</u> 54.01	<u>3.48</u> 3.50	<u>16.25</u> 16.33			220–222	83

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **1b**, **e**–**h**, **2a**, **d**–**h** (δ, м. д. (J, Гц))

Соединение	2-CH <sub>3</sub> /2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> /3-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H-4/4-CHO (1H)	5-H/5-OCH <sub>3</sub>	H-6/6-CHO (1H)	H-7 (1H)
<b>1b</b>	2.69 (3H, c)	3.86 (3H, c)	7.25 (д, <sup>4</sup> J = 2.4)	9.30 (с, 1H)	6.75 (1H, д, <sup>3</sup> J = 9.0, <sup>4</sup> J = 2.4)	7.36 (д, <sup>3</sup> J = 9.0)
<b>1e</b>	2.74 (3H, c)	3.87 (3H, c)	7.34 (д, <sup>4</sup> J = 2.4)	3.95 (с, 3H)	6.87 (1H, д, <sup>3</sup> J = 9.0, <sup>4</sup> J = 2.4)	7.31 (д, <sup>3</sup> J = 9.0)
<b>1f</b>	2.68 (3H, c)	1.37 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.23 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	7.47 (с)	10.18 (с, 1H)	–	7.81 (с)
<b>1g</b>	2.67 (3H, c)	3.87 (3H, c)	7.45 (с)	10.18 (с, 1H)	–	7.79 (с)
<b>1h</b>	7.55 (3H, м); 7.93 (2H, м)	1.32 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.32 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	7.61 (с)	10.37 (с, 1H)	–	7.93 (с)
<b>2a</b>	2.66 (3H, c)	1.32 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.32 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	10.75 (с)	11.81 (с, 1H)	6.95 (1H, д, <sup>3</sup> J = 9.0)	7.84 (д, <sup>3</sup> J = 9.0)
<b>2d</b>	2.76 (3H, c)	1.39 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.36 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	7.51 (с)	3.96 (с, 3H)	10.38 (с)	7.82 (с)
<b>2e</b>	2.74 (3H, c)	3.91 (3H, c)	7.46 (с)	3.97 (с, 3H)	10.37 (с)	7.80 (с)
<b>2f</b>	2.69 (3H, c)	1.35 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.36 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	10.80 (с)	12.70 (с, 1H)	–	8.28 (с)
<b>2g</b>	2.67 (3H, c)	3.86 (3H, c)	10.82 (с)	12.65 (с, 1H)	–	8.26 (с)
<b>2h</b>	7.57 (3H, м); 7.80 (2H, м)	1.20 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.34 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	10.54 (с)	11.89 (с, 1H)	–	8.46 (с)

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений 3а–с, 4а–j (δ, м. д. (J, Гц))

Соединение	1-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> /1-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> /2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H-4 (1H)	H-5 (1H)	Заместитель в позиции 8	H-9 (1H, с)
<b>3a</b>	1.41 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.41 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	2.76 (3H, с)	8.39 (с)	–	2.61 (3H, с, CH <sub>3</sub> CO)	9.70
<b>3b</b>	1.41 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.36 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	2.71 (3H, с)	8.27 (с)	–	1.09 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0, CH <sub>3</sub> ); 3.04 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0, CH <sub>2</sub> CO)	9.58
<b>3c</b>	1.40 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.35 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	2.68 (3H, с)	8.21 (с)	–	0.96 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0, CH <sub>3</sub> ); 1.63 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.99 (2H, т, <sup>3</sup> J = 7.0, CH <sub>2</sub> CO)	9.52
<b>4a</b>	1.50 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.48 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	2.70 (3H, с)	7.93 (д, <sup>3</sup> J = 9.0)	7.42 (т, <sup>3</sup> J = 9.0)	7.48 (1H, м), 7.55 (1H, м), 8.01 (1H, м) и 8.12 (1H, м, H Ar)	10.22
<b>4b</b>	1.29 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.56 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	7.65 (3H, м); 7.99 (2H, м)	8.48 (с)	–	7.84 (2H, м), 8.30 (1H, м), и 8.44 (1H, м, H Ar)	11.03
<b>4c</b>	4.23 (3H, с)	2.97 (3H, с)	8.48 (с)	–	7.80 (2H, м) и 8.04 (2H, м, H Ar)	10.91
<b>4d</b>	1.44 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.47 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	2.76 (3H, с)	8.39 (с)	–	7.47 (2H, м) и 7.83 (2H, м, H Ar)	10.13
<b>4e</b>	1.69 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.76 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	3.07 (3H, с)	8.44 (с)	–	8.02 (1H, м), 8.35 (1H, м), 8.50 (1H, с), 8.67 (1H, м) и 8.99 (1H, м, H Ar)	11.19
<b>4f</b>	1.44 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.52 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	2.76 (3H, с)	7.93 (с)	–	3.84 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.96 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.8, H-5' и H-5''); 7.88 (1H, с, H-5); 7.96 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.8, H-2' и H-6')	9.81
<b>4g</b>	1.44 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.53 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	2.77 (3H, с)	7.93 (с)	–	6.04 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O); 6.91 (1H, м), 7.59 (2H, м) и 7.90 (1H, с, H Ar)	9.77
<b>4h</b>	1.45 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.44 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	2.73 (3H, с)	8.04 (с)	–	7.37 (1H, м), 7.85 (1H, м), 8.31 (1H, м) и 8.67 (1H, м, H Ar)	10.00
<b>4i</b>	1.42 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.49 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	2.75 (3H, с)	8.05 (с)	–	7.58 (1H, м), 7.75 (1H, м), 7.92 (1H, м), 8.03 (1H, м) и 8.33 (2H, м, H Ar)	10.09
<b>4j</b>	1.70 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0); 4.81 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0)	2.98 (3H, с)	8.08 (с)	–	1.62 (3H, т, <sup>3</sup> J = 7.0, CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4.69 (2H, к, <sup>3</sup> J = 7.0, CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 7.59 (2H, м, H Ar)	10.05



**3a** R<sup>4</sup> = Me, **b** R<sup>4</sup> = Et, **c** R<sup>4</sup> = Pr; **4a** R = Me, R<sup>1</sup> = Et, R<sup>3</sup> = H, X = S; **4b** R = Ph, R<sup>1</sup> = Et, R<sup>3</sup> = Br, X = S; **4c** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Br, X = NH; **4d** R = Me, R<sup>1</sup> = Et, R<sup>3</sup> = Br, X = O, **e** R<sup>5</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>6</sup> = H; **4f** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = OMe; **4g** R<sup>5</sup> + R<sup>6</sup> = OCH<sub>2</sub>O; **4h** Het = 2-Py; **4i** Het = 2-хинолинил; **4j** 5-этоксикарбонил-2-фурил

Характерной особенностью спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a-c** и **4a-j** является наличие слабопольного пика протона Н-9 фууро[2,3-*f*]кумаринового цикла при 9.52–11.03 м. д. (табл. 3). Как известно, сигнал протона Н-4 3-гетарилкумаринов наблюдается при 8.40–9.20 м. д. [21]. Столь аномальное значение химического сдвига можно объяснить пространственной близостью протона Н-9 и анизотропной 1-алкилоксикарбонильной группы соединений **3a-c** и **4a-j**.

Таким образом, нами изучено формилирование и бромирование 2-замещённых 3-алкоксикарбонил-5-гидроксибензофуранов. Показано, что бромирование 2,3-дизамещённых 5-гидроксибензофуранов диоксандибромидом протекает в положение 6, в то время как формилирование по Даффу протекает в положение 4 и 6 бензофуранового цикла 5-гидрокси- и

5-метоксипроизводных соответственно. Взаимодействием синтезированных 5-гидрокси-4-формилбензофуранов с производными ацетоуксусного эфира и гетарилацетонитрилами получены целевые фууро[3,2-*f*]кумарины, содержащие в положении 8 ацильные и гетарильные заместители.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  измерены в  $\text{DMSO-d}_6$  (соединения **1b,d-h**, **2a,d-g**, **3a-d**, **4a,d,f-i**) или  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$  (соединения **4b,c,e,j**) на приборе Varian VXR 300 (300 МГц), внутренний стандарт ТМС. В качестве элюента использовали смеси хлороформ–метанол, 9 : 1, 19 : 1. Производное бензофурана **1b** синтезировано по известной методике [18], а его 5-метоксипроизводное **1e** – аналогично соединению **1d** [22]. Температуры плавления определяли в открытом капилляре на приборе Buchi В-535. Контроль за ходом реакций и оценку чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Merck 60  $\text{F}_{254}$ .

**6-Бром-5-гидрокси-1-бензофуран-3-карбоксилаты 1f-h** (общая методика). К раствору 100 ммоль бензофурана **1a-c** в минимальном количестве диоксана в один приём прибавляют раствор 105 ммоль брома в 100 мл диоксана и выдерживают 30 мин. Реакционную смесь выливают в 500 мл ледяной воды, выпавший осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из спирта.

**4- и 6-Формил-1-бензофуран-3-карбоксилаты 2a,d-h** (общая методика). Смесь 10 ммоль соединения **1a,d-h**, 15 ммоль уротропина в 25 мл трифторуксусной кислоты кипятят 6–8 ч. Реакционную смесь разбавляют 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из метанола.

**Этил 8-ацил-5-бром-2-метил-7-оксо-7H-фууро[3,2-*f*]хромен-1-карбоксилаты 3a-c** (общая методика). Растворяют при 40–50 °С 5 ммоль альдегида **2f** в минимальном количестве этанола и прибавляют 7.5 ммоль ацилуксусного эфира и 0.1 мл пиперидина. Реакционную смесь кипятят в течение 4–6 ч (конец реакции определяют по ТСХ охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

**8-Гетарил-7-оксо-7H-фууро[3,2-*f*]хромен-1-карбоксилаты 4a-j** (общая методика). Растворяют при 40–50 °С 3 ммоль соответствующего замещённого 5-гидрокси-4-формил-1-бензофурана **1a,f-h** и 3 ммоль 2-гетарилацетонитрила в минимальном количестве этанола, прибавляют 2 капли пиперидина. Реакционную смесь выдерживают 24 ч при комнатной температуре, отфильтровывают выпавший осадок 2-иминокумарина и промывают его спиртом. Осадок переносят в 50 мл воды, содержащей 0.5–1 мл конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , и кипятят 2–3 ч для гидролиза 2-иминогруппы, после чего отфильтровывают осадок, сушат и перекристаллизовывают из ДМФА (соединения **4a-g**) или из смеси ДМФА–2-пропанол (соединения **4h-j**).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. А. Кузнецова, *Природные кумарины и фуорокумарины*, Наука, Ленинград, 1967.
2. A. M. A. G. Oliveira, M. M. M. Raposo, A. M. F. Oliveira-Campos, A. E. H. Machado, P. Puapairoj, M. Pedro, M. S. J. Nascimento, C. Portela, C. Afonso, M. Pinto, *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 367 (2006).
3. A. Chilin, C. Marzano, A. Guiotto, P. Manzini, F. Vaccichetti, F. Carlassare, F. Bordin, *J. Med. Chem.*, **42**, 2936 (1999).



4. A. Guiotto, P. Manzini, A. Chilin, G. Pastorini, P. Rodighiero, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 649 (1985).
5. K. C. Majumdar, P. Chatterjee, *Synth. Commun.*, **28**, 3633 (1998).
6. S. M. Desai, K. N. Trivedi, *Indian J. Chem.*, **24B**, 47 (1985).
7. P. Rodighiero, A. Chilin, A. Guiotto, *Gazz. Chim. Ital.*, **114**, 509 (1984).
8. K. D. Kaufman, J. F. W. Keana, R. C. Kelly, D. W. McBride, G. Slomp, *J. Org. Chem.*, **27**, 2567 (1962).
9. P. Rodighiero, M. Palumbo, S. Marciani Magno, P. Manzini, O. Gia, R. Pirro, A. Guiotto, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1405 (1986).
10. H. Ishii, T. Ishikawa, H. Wada, H. Miyazaki, Y. Kaneko, T. Harayama, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2614 (1992).
11. C. P. Rao, A. Prashant, G. L. D. Krupadanam, *Indian J. Chem.*, **33B**, 593 (1994).
12. T. Harayama, Y. Nishita, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1986 (1996).
13. W. Limontschew, O. Dischendorfer, *Monatsh. Chem.*, **81**, 737 (1950).
14. G. Bastian, L. Rene, J.-P. Buisson, R. Royer, D. Averbeck, S. Averbeck, *Eur. J. Med. Chem.*, **16**, 563 (1981).
15. F. Rouessac, A. Leclerc, *Synth. Commun.*, **23**, 2709 (1993).
16. A. M. A. G. Oliveira, M. M. M. Raposo, A. M. F. Oliveira-Campos, J. Griffiths, A. E. H. Machado, *Helv. Chim. Acta*, **86**, 2900 (2003).
17. H. Ishii, Y. Kaneko, H. Miyazaki, T. Harayama, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 3100 (1991).
18. E. Bernatek, T. Ledaal, *Acta Chem. Scand.*, 2053 (1958).
19. А. Н. Гринев, Н. К. Веневцева, *ЖОХ*, **33**, 820 (1963).
20. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Торсинг, Харьков, 1997, т. 1.
21. О. В. Хиля, М. С. Фрасинюк, А. В. Туров, В. П. Хиля, *XTC*, 1120 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 1029 (2001)].
22. H. L. McPherson, B. W. Ponder, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 43 (1978).

Институт биоорганической химии  
и нефтехимии НАН Украины,  
ул. Мурманская, 1, Киев 02094, Украина  
e-mail: mfras@i.kiev.ua

Поступило 06.02.2011

<sup>a</sup>Национальный университет пищевых технологий,  
ул. Владимирская, 68, Киев 01601, Украина

<sup>b</sup>Киевский национальный университет  
им. Тараса Шевченко,  
ул. Владимирская, 64, Киев 01033, Украина