

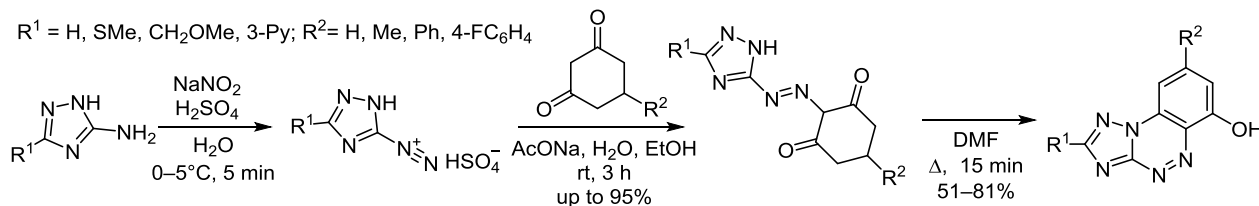
## 1*H*-1,2,4-Триазоло-5-дiazониевые соли в синтезе новых [1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,2,4]бензотриазин-6-олов

Мохаммад Н. Мавлуд<sup>1</sup>, Андрей Ю. Потапов<sup>1\*</sup>, Дмитрий Ю. Вандышев<sup>1</sup>,  
Хидмет С. Шихалиев<sup>1</sup>, Михаил А. Потапов<sup>1</sup>,  
Ирина В. Леденева<sup>1</sup>, Евгения А. Кошелева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный университет,  
Университетская пл., 1, Воронеж 394006, Россия; e-mail: pistonos@mail.ru

Поступило 6.07.2109

Принято 12.08.2019



Конденсацией 1*H*-1,2,4-триазоло-5-дiazониевых солей с 1,3-циклогександионами, сопровождающейся каскадными процессами циклизации и окислительной ароматизации, синтезированы новые производные [1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазин-6-олов.

**Ключевые слова:** гидразоны, [1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазин-6-олы, 1*H*-1,2,4-триазоло-5-дiazониевые соли, 1,3-циклогександионы, diaзотирование, окисление.

Полинуклеофильная природа производных 5-амино-1*H*-1,2,4-триазолов открывает доступ к синтезу разнообразных конденсированных гетероциклических соединений посредством двух- и трехкомпонентных взаимодействий с различными электрофильными реагентами.<sup>1–7</sup> Синтезированные таким образом триазоло[1,5-*a*]пиримидины предложены в качестве ингибиторов коррозии стали в кислой среде.<sup>8</sup> Среди триазолов этого ряда выявлены соединения, проявляющие высокую антибактериальную,<sup>9</sup> анальгетическую,<sup>10</sup> противомаларийную,<sup>11</sup> противовирусную,<sup>12</sup> противоопухолевую,<sup>13</sup> бронхолитическую<sup>14</sup> и антикоагулянтную<sup>15</sup> активность.

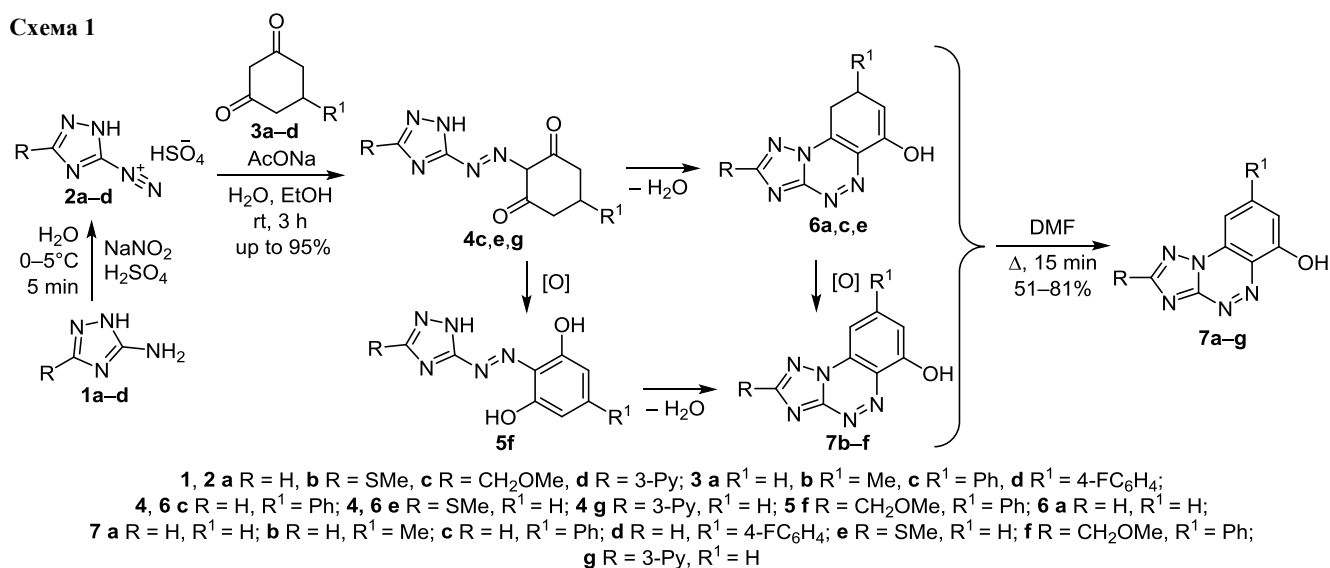
Кроме того, способность 5-амино-1*H*-1,2,4-триазолов образовывать diaзониевые соли значительно расширяет область их применения. Известно, например,<sup>16</sup> что взаимодействие 1*H*-1,2,4-триазоло-5-дiazониевой соли с хлоруксусным эфиром приводит к соответствующему гидrazону, не циклизующемуся далее в триазоло[5,1-*c*]триазиновый цикл. С другой стороны, внутримолекулярной циклизацией гидразона, полученного из 2-бензимидазолуксусного эфира и солей триазол-5-илдiazония, синтезирована триазоло[5,1-*c*]триазин-4-оная система.<sup>17</sup> Подобным образом, конденсацией триазол-5-илдiazония с соответствующими бензоил(гетароил)-ацетонитрилами<sup>18–22</sup> или циануксусным эфиром,<sup>13,14</sup>

получены 4-амино-3-ароил(гетароил)триазоло[5,1-*c*]триазины и 4-аминотриазоло[5,1-*c*]триазин-3-карбоксилаты. Не менее интересный подход к синтезу производных триазоло[5,1-*c*]триазинов как перспективных противоопухолевых средств продемонстрирован на примере реакции триазол-5-илдiazофосфоранов с ацилхлоридами и изо(тиа)цианатами.<sup>23</sup>

Показано,<sup>24,25</sup> что продукты азосочетания триазолил-дiazониевой соли с 3-гидрокси-нафталином и крезолами при длительном кипячении в спиртах подвергаются внутримолекулярной циклизации по эндоциклическому атому азота с образованием [1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]бензо(нафто)триазинов. Примером синтеза 6,7,8,9-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазин-6-олов может служить конденсация триазол-5-илдiazониевых солей восстановлением триазол-5-илдiazониевых солей хлоридом олова(II), с 1,2-циклогександионом.<sup>26</sup> В литературе имеется один пример конденсации триазолил-дiazониевой соли с 1,3-циклогександионом, приводящей в итоге к образованию [1,2,4]триазоло[3,4-*c*][1,2,4]бензотриазин-6-оловой системы.<sup>27</sup>

В настоящей работе нами рассмотрена возможность построения конденсированной [1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиновой системы на основе коммерчески доступных 1,3-циклогександионов. Согласно литератур-

Схема 1



ным данным,<sup>28</sup> сочетание циклических β-дикарбонильных соединений с солями пиразол-5-илдиазония приводит к соответствующим гидразонам, циклизуемым далее в 8,9-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6(7H)-оны. Учитывая это, можно было ожидать аналогичных превращений и для производных 5-амино-1,2,4-триазола.

Нами установлено, что сочетание 1H-1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей **2a–d**, полученных диазотированием 5-амино-1H-1,2,4-триазолов **1a–d** в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, с 1,3-циклогександионами **3a–d** протекает неоднозначно. Анализ этих веществ методом ВЭЖХ/МС показал, что в них, наряду с ожидаемыми гидразонами **4c,e,g**, присутствуют как продукты их внутримолекулярной циклизации по эндоциклическому атому азота – 8,9-дигидротриазолобензотриазиноны **6a,c,e**, так и продукт окисления гидразона **5f** и ароматизированные трициклические системы **7b–f** (схема 1). Так, например, в масс-спектрах продуктов сочетания солей диазония **2a,b,d** с циклогександионами **3a,c** обнаружены пики с молекулярными ионами гидразонов **4c,e,g** [M+H]<sup>+</sup>, пики, соответствующие ионам трициклических систем **6a,c,e** [M+H–H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, и пики ароматизированных за счет окисления соединений **7c,e** ([M+H–H<sub>2</sub>O–2H]<sup>+</sup>) в различных соотношениях. В продуктах сочетания диазониевых солей **2a,c** с 1,3-циклогександионами **3b,d,c** наблюдались пики с молекулярными ионами, соответствующими окисленному гидразону **5f** ([M–2H]<sup>+</sup>) и трициклом **7b,d,f** ([M+H–H<sub>2</sub>O–2H]<sup>+</sup>).

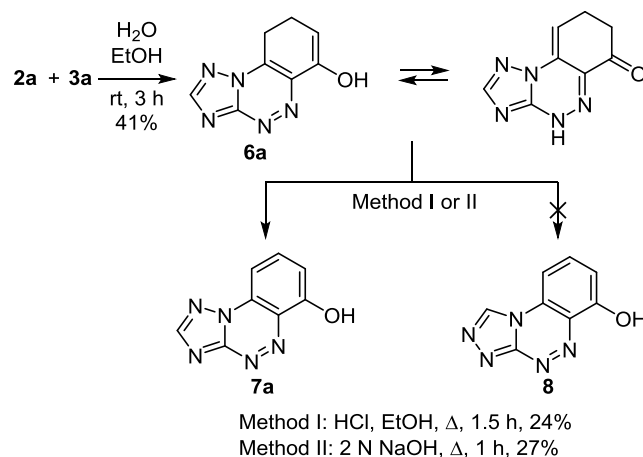
Как оказалось, непродолжительное кипячение полученных смесей **4–7** в ДМФА приводит исключительно к образованию индивидуальных [1,2,4]триазоло[5,1-с]-[1,2,4]бензотриазин-6-олов **7a–g** с выходами 51–81% в пересчете на исходный аминотриазол **1a–d** (схема 1), что можно объяснить протекающими каскадно реакциями циклизации и окислительной ароматизации.

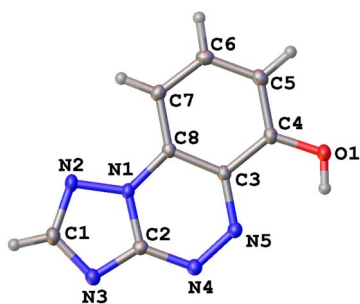
Строение синтезированных соединений **7a–g** подтверждено данными спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Так, спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных бензотриазолотриазинов **7b–d,f**

содержат два характерных дублета протонов бензольного цикла при 7.12–7.54 м. д. и 7.59–7.95 м. д. с КССВ 1.4–1.8 Гц и сигналы протонов соответствующих заместителей исходных 1,3-циклогександионов. Сигналы протонов бензольного цикла в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **7a,e,g** имеют вид двух дублетов и триплета с КССВ ~8.0 Гц. Сигналы протонов ароматической гидроксильной группы в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H бензотриазолотриазинов **7a–f** наблюдаются в области 11.08–12.40 м. д., аналогичный сигнал протона в спектре соединения **7g** наложен на уширенный сигнал протонов воды, что объясняется образованием внутренней соли по пиридиновому циклу.

Поскольку нельзя исключить возможность перегруппировки типа реакции Димрота, описанной для 4H-7,8-дигидро[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6-она **6a**,<sup>27</sup> мы воспроизвели это превращение (схема 2). Было установлено, что после обработки соединения **6a** щелочью или кислотой вместо [1,2,4]триазоло[3,4-с]-[1,2,4]бензотриазин-6-ола **8** образуется продукт, который по температуре плавления, анализу ВЭЖХ/МС и данным спектров ЯМР совершенно идентичен синтезированному нами соединению **7a**.

Схема 2





**Рисунок 1.** Молекулярная структура соединения **7a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

На примере рентгеноструктурного исследования соединения **7a** (рис. 1) было однозначно установлено, что строение соединений, синтезированных по нашей и литературной методикам,<sup>27</sup> полностью совпадает.

Таким образом, разработан препаративный метод синтеза новых функционально замещенных [1,2,4]-триазоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6-олов каскадным взаимодействием 1*H*-1,2,4-триазоло-5-дiazониевых солей с 1,3-циклогександионами.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС (для ядер <sup>1</sup>H) и остаточные сигналы растворителя (для ядер <sup>13</sup>C 39.5 м. д.). Хроматографический анализ выполнен на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity с масс-детектированием (времяпролетный детектор масс высокого разрешения Agilent 6230 TOF LC/MS, ионизация электрораспылением). Условия хроматографирования: колонка Gemini C18 (4.6 × 50 мм); диаметр частиц сорбента 5 мкм; линейное градиентное элюирование; подвижная фаза: элюент А – MeCN–H<sub>2</sub>O, 2.5:97.5, 0.1% CF<sub>3</sub>COOH, элюент В – MeCN, 0.1% CF<sub>3</sub>COOH, скорость потока подвижной фазы 3.75 мл/мин; температура колонки 40 °С; объем инъекции 1.5 мкл. Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP30. Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных смесей осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>, элюент MeOH–CHCl<sub>3</sub>, 1:6. Проявление хроматограмм в УФ свете и парах иода.

Исходные 5-амино-1*H*-1,2,4-триазолы **1a–d** и 1,3-циклогександионы **3a–d** приобретены в компании Alinda Chemical Ltd.

**Синтез смеси соединений 4–7 азосочетанием 1*H*-1,2,4-триазоло-5-дiazониевых солей 2a–d с 1,3-циклогександионами 3a–d** (общая методика). К перемешиваемой смеси 5 ммоль 5-амино-1*H*-1,2,4-триазола **1a–d**, 5 мл H<sub>2</sub>O и 0.4 мл концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, охлажденной до 0 °С, по каплям добавляют 5% водный раствор 5 ммоль NaNO<sub>2</sub> с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 5 °С. Раствор выдерживают при этой температуре в течение 5 мин и порциями добавляют к охлажденной до 10 °С

смеси 5 ммоль соответствующего 1,3-циклогександиона **3a–d**, 5 г AcONa, 2 мл EtOH и 40 мл H<sub>2</sub>O. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч. Выпавший осадок продукта реакции фильтруют, промывают H<sub>2</sub>O и сушат на воздухе. Полученные смеси соединений не разделяют.

**Синтез [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6-олов 7a–g** (общая методика). Смесь 5 ммоль соответствующего продукта азосочетания **4–7** и 5 мл ДМФА кипятят в течение 15 мин. Выпавший после охлаждения осадок фильтруют, промывают EtOH, затем H<sub>2</sub>O и сушат при температуре 100 °С.

**[1,2,4]Триазоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6-ол (7a).** Выход 0.52 г (56%), красно-коричневые кристаллы, т. пл. 277–279 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.30 (1*H*, д, *J* = 8.1, *H*-7); 7.77 (1*H*, д, *J* = 8.2, *H*-9); 8.06 (1*H*, т, *J* = 8.2, *H*-8); 8.94 (1*H*, с, *H*-2); 12.40 (1*H*, уш. с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 103.3; 113.2; 126.5; 131.4; 138.6; 152.8; 154.7; 157.5. Найдено, *m/z*: 188.0566 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, *m/z*: 188.0567.

**8-Метил[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6-ол (7b).** Выход 0.81 г (81%), коричневые кристаллы, т. пл. 285–287 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.59 (3*H*, с, CH<sub>3</sub>); 7.12 (1*H*, д, *J* = 1.4, *H*-7); 7.59 (1*H*, д, *J* = 1.4, *H*-9); 8.89 (1*H*, с, *H*-2); 11.98 (1*H*, уш. с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 22.5; 103.1; 114.2; 126.2; 130.3; 150.9; 152.8; 154.7; 157.0. Найдено, *m/z*: 202.0725 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, *m/z*: 202.0724.

**8-Фенил[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6-ол (7c).** Выход 1.05 г (78%), красные кристаллы, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.52–7.61 (4*H*, м, *H*-7, *H* Ph); 7.89–7.92 (2*H*, м, *H* Ph); 7.95 (1*H*, д, *J* = 1.8, *H*-9); 8.95 (1*H*, с, *H*-2); 12.21 (1*H*, уш. с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 100.6; 111.5; 126.9; 127.4 (2*C*); 129.2 (2*C*); 129.7; 130.7; 137.7; 149.6; 153.0; 154.8; 157.8. Найдено, *m/z*: 264.0883. C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, *m/z*: 264.0880.

**8-(4-Фторфенил)[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6-ол (7d).** Выход 0.97 г (69%), красные кристаллы, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.41 (2*H*, т, т, *J* = 8.8, *J* = 2.1, *H* Ar); 7.56 (1*H*, д, *J* = 1.8, *H*-7); 7.95 (1*H*, д, *J* = 1.8, *H*-9); 7.96–8.01 (2*H*, м, *H* Ar); 8.95 (1*H*, с, *H*-2); 12.29 (1*H*, уш. с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (*J*, Гц): 100.6; 111.7; 116.2; 116.3; 127.1; 129.9 (2*C*); 130.9; 134.3; 148.6; 153.1; 154.9; 158.2; 163.2 (CF, д, *J* = 247.0). Найдено, *m/z*: 282.0784 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>5</sub>O. Вычислено, *m/z*: 282.0786.

**2-Метилсульфанил[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6-ол (7e).** Выход 0.92 г (79%), красные кристаллы, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.78 (3*H*, с, CH<sub>3</sub>); 7.25 (1*H*, д, *J* = 7.9, *H*-7); 7.67 (1*H*, д, *J* = 8.0, *H*-9); 8.01 (1*H*, т, *J* = 8.2, *H*-8); 12.05 (1*H*, уш. с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>); 103.2; 112.7; 125.7; 131.6; 150.9; 153.3; 157.3; 166.8. Найдено, *m/z*: 234.0441 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>OS. Вычислено, *m/z*: 234.0444.

**2-(Метоксиметил)-8-фенил[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6-ол (7f).** Выход 1.23 г (80%), темно-красные кристаллы, т. пл. 294–296 °С. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.45 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.81 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.54–7.61 (4H, м, H-7, H Ar); 7.90–7.95 (3H, м, H-9, H Ar); 12.23 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 58.3; 67.3; 100.7; 111.5; 126.9; 127.6 (2C); 129.4 (2C); 129.8; 131.0; 137.8; 149.8; 153.4; 157.9; 164.2. Найдено,  $m/z$ : 308.1143  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 308.1143.

**2-(Пиридин-3-ил)[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6-ол (7g)**. Выход 0.67 г (51%), темно-коричневые кристаллы, т. пл.  $>300$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.01 (1H, уш. с, OH,  $\text{H}_2\text{O}$ ); 7.31 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-7); 7.61–7.65 (1H, м, H Py); 7.83 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-9); 8.06 (1H, т,  $J = 8.2$ , H-8); 8.63 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Py); 8.77 (1H, д,  $J = 4.6$ , H Py); 9.48 (1H, с, H Py). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 103.5; 113.4; 124.4; 125.7; 126.4; 131.9; 134.5; 138.9; 148.0; 151.8; 153.6; 157.7; 161.5. Найдено,  $m/z$ : 265.0837  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 265.0833.

**8,9-Дигидро[1,2,4]триазоло[5,1-с]бензотриазин-6-ол (6a)**.<sup>19</sup> К перемешиваемой смеси 10 ммоль 5-амино-1H-1,2,4-триазола **2a**, 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 0.8 мл концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , охлажденной до 0 °С, по каплям добавляют 5% водный раствор 10 ммоль  $\text{NaNO}_2$  с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 5 °С. Раствор выдерживают при этой температуре в течение 5 мин и порциями добавляют к раствору 10 ммоль 1,3-циклогександиона **3a** в 40 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч. Выпавший в осадок продукт реакции фильтруют и перекристаллизовывают из смеси EtOH–ДМФА, 4:1. Выход 0.78 г (41%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 261–263 °С. Найдено,  $m/z$ : 190.0726  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 190.0724.

**Получение [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-6-ола (7a) по методу Горгана из соединения 6a**.<sup>27</sup> Метод I. Смесь 0.002 моль соединения **6a**, 5 мл EtOH и 1.3 мл концентрированной HCl нагревают на водяной бане в течение 1.5 ч. Выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из смеси EtOH–ДМФА, 4:1. Выход 0.09 г (24%).

Метод II. Смесь 0.002 моль соединения **6a** и 10 мл 2 н. NaOH нагревают на водяной бане в течение 1 ч. Выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из смеси EtOH–ДМФА, 4:1. Выход 0.01 г (27%). Аналитические данные соединения **7a**, полученного разными способами, совпадают.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 7a** проведено на дифрактометре Bruker APEX2 DUO (MoKa-излучение, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование). Кристаллы, пригодные для PCA, получены медленным упаривания раствора соединения **7a** в ДМФА. Структура расшифрована и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении по  $F_{\text{hkl}}^2$  с использованием пакета программ OLEX2.<sup>29</sup> Атом водорода группы OH локализован из разностного фурье-синтеза электронной плотности, а положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **7a** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1937646).

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также данные анализов ВЭЖХ/МС соединений **7a–g**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания вузам в сфере научной деятельности на 2017–2019 гг. (проект № 4.3633.2017/4.6).

### Список литературы

1. Daunis, J.; Lopez, H.; Maury, G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1018.
2. Shikhaliev, Kh. S.; Kryl'skii, D. V.; Potapov, A. Yu.; Krysin, M. Yu. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 2903. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2005**, 2805.]
3. Ковыгин, Ю. А.; Шихалиев, Х. С.; Потопов, А. Ю.; Крыльский, Д. В. *Изв. вузов. Химия и хим. технология* **2005**, *48*, 59.
4. Petrov, A. A.; Kasatochkin, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 502. [*Журн. орган. химии* **2013**, *49*, 520.]
5. Крыльский, Д. В.; Шихалиев, Х. С.; Потопов, А. Ю. *Изв. вузов. Химия и хим. технология* **2005**, *48*, 72.
6. Lipson, V. V.; Desenko, S. M.; Borodina, V. V.; Shirobokova, M. G.; Musatov, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 114. [*Журн. орган. химии* **2005**, *41*, 115.]
7. Shikhaliev, Kh. S.; Krylski, D. V.; Potapov, A. Yu.; Nefedov, S. E.; Sidorenko, O. E. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, *57*, 1268. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2008**, 1244.]
8. (a) Lahmidi, S.; Elyoussfi, A.; Dafali, A.; Elmsellem, H.; Sebbar, N. K.; El Ouasif, L.; Jilalat, A. E.; El Mahi, B.; Essassi, E. M.; Abdel-Rahman, I.; Hammouti, B. *J. Mater. Environ. Sci.* **2017**, *8*, 225. (b) Saad, I. R.; Abdel-Gaber, A. M.; Younes, G. O.; Nsouli, B. *Russ. J. Appl. Chem.* **2018**, *91*, 245.
9. (a) Arnov, P.; Sampath, A. C.; Oleson, J. J.; Williams, J. H. *Am. J. Bot.* **1952**, *39*, 151. (b) Khalil, Z. H.; Hafez, A. A. A.; Ahmed, A. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1989**, *45*, 81. (c) Luo, Y.; Zhang, S.; Liu, Z.-J.; Chen, W.; Fu, J.; Zeng, Q.-F.; Zhu, H.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 54. (d) Wang, H.; Lee, M.; Peng, Z.; Blazquez, B.; Lastochkin, E.; Kumarasiri, M.; Bouley, R.; Chang, M.; Mobashery, S. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4194. (e) Patil, V.; Kale, M.; Raichurkar, A.; Bhaskar, B.; Prahlad, D.; Balganesh, M.; Nandan, S.; Hameed, P. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2222.
10. Nettekoven, M.; Adam, J. M.; Bendels, S.; Bissantz, C.; Fingerle, J.; Grether, U.; Grüner, S.; Guba, W.; Kimbara, A.; Ottaviani, G.; Püllmann, B.; Rogers-Evans, M.; Röver, S.; Rothenhäusler, B.; Schmitt, S.; Schuler, F.; Schulz-Gasch, T.; Ullmer, C. *ChemMedChem* **2016**, *11*, 179.
11. (a) Phillips, M. A.; Gujjar, R.; Malmquist, N. A.; White, J.; El Mazouni, F.; Baldwin, J.; Rathod, P. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3649. (b) Gujjar, R.; Marwaha, A.; El Mazouni, F.; White, J.; White, K. L.; Creason, S.; Shackelford, D. M.; Baldwin, J.; Charman, W. N.; Buckner, F. S.; Charman, S.; Rathod, P. K.; Phillips, M. A. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1864. (c) Coteron, J. M.; Marco, M.; Esquivias, J.; Deng, X.; White, K. L.; White, J.; Koltun, M.; El Mazouni, F.; Kokkonda, S.; Katneni, K.; Bhamidipati, R.; Shackelford, D. M.; Angulo-Barturen, I.; Ferrer, S. B.; Jiménez-Díaz, M. B.; Gamo, F.-J.; Goldsmith, E. J.; Charman, W. N.; Bathurst, I.; Floyd, D.; Matthews, D.; Burrows, J. N.; Rathod, P. K.; Charman, S. A.; Phillips, M. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5540. (d) Deng, X.; Kokkonda, S.; El Mazouni, F.; White, J.;

- Burrows, J. N.; Kaminsky, W.; Charman, S. A.; Matthews, D.; Rathod, P. K.; Phillips, M. A. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5381.
- (e) Wang, L.; Tian, Y.; Chen, W.; Liu, H.; Zhan, P.; Li, D.; Liu, H.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 85, 293.
12. (a) Huang, B.; Li, C.; Chen, W.; Liu, T.; Yu, M.; Fu, L.; Sun, Y.; Liu, H.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Zhan, P.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 92, 754. (b) Massari, S.; Nannetti, G.; Desantis, J.; Muratore, G.; Sabatini, S.; Manfroni, G.; Mercorelli, B.; Cecchetti, V.; Palù, G.; Cruciani, G.; Loregian, A.; Goracci, L.; Tabarrini, O. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3830.
13. (a) Stock, C. C.; Cavalieri, L. F.; Hitchings, G. H.; Buckley, S. M. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1949**, 72, 565. (b) Gellhorn, A.; Engelman, M.; Shapiro, D.; Graff, S.; Gillespie, H. *Cancer Res.* **1950**, 10, 170. (c) Oukoloff, K.; Kovalevich, J.; Cornec, A.-S.; Yao, Y.; Owyang, Z. A.; James, M.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M.-Y.; Smith, A. B., III; Brunden, K. R.; Ballatore, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 2180. (d) Hassan, G. S.; El-Sherbeny, M. A.; El-Ashmawy, M. B.; Bayomi, S. M.; Maarouf, A. R.; Badria, F. A. *Arabian J. Chem.* **2017**, 10, 1345. (e) Huang, L.-H.; Zheng, Y.-F.; Lu, Y.-Z.; Song, C.-J.; Wang, Y.-G.; Yu, B.; Liu, H.-M. *Steroids* **2012**, 77, 710. (f) Novikova, A. P.; Chechulina, L. A.; Anoshina, G. M.; Barybin, A. S. *Pharm. Chem. J.* **1981**, 15, 245. [*Хим.-фарм. журн.* **1981**, 15(4), 31.]
14. Davies, G. *J. Pharm. Pharmacol.* **1973**, 25, 681.
15. Block, H.-U.; Hoffmann-Heinroth, I.; Taube, Ch.; Niebisch, M.; Mest, H.-J. *Prostag. Leukotr. Med.* **1987**, 30, 77.
16. Elnagdi, M. H.; Elmoghayer, M. R. H.; Elfaham, H. A.; Sallam, M. M.; Alnima, H. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 209.
17. Abdelhamid, A. O.; Zohdi, H. F.; Ziada, M. M. *Ind. J. Chem.* **2000**, 39B, 202.
18. Sayed, S. M.; Raslan, M. A.; Khalil, M. A.; Dawood, K. M. *Heteroat. Chem.* **1999**, 10, 385.
19. Hafez, E. A. A.; Abed, N. M.; Elsakka, I. A.; Elnagdi, M. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 285.
20. Dawood, K. M.; Farag, A. M.; Abdel-Aziz, H. A. *J. Chem. Res.* **2005**, 378.
21. Gray, E. J.; Stevens, M. F. G.; Tennant, G.; Vevers, R. J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1496.
22. Elnagdi, M. H.; Elmoghayar, M. R. H.; Fahmy, S. M.; Ibraheim, M. K. A.; Alnima, H. H. *Z. Naturforsch.* **1978**, 33b, 216.
23. Barsy, M. A. *J. Chin. Chem. Soc.* **2003**, 50, 1189.
24. Vilarrasa, J.; Granados, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, 11, 867.
25. Castellón, S.; Meléndez, E.; Vilarrasa, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 61.
26. Magee, W. L.; Rao, C. B.; Glinka, J.; Hui, H.; Amick, T. J.; Fiscus, D.; Kakodkar, S.; Nair, M.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5538.
27. Gorjan, S.; Klemenc, B.; Statič, M.; Stanovnik, B.; Tišler, M. *Monatsh. Chem.* **1976**, 107, 1199.
28. Shikhaliev, Kh. S.; Didenko, V. V.; Voronkova, V. A.; Kryl'skii, D. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, 58, 1034. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2009**, 1008.]
29. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschman, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.