

В. С. Москвина, Я. Л. Гаразд, М. М. Гаразд^а, А. В. Туров, В. П. Хиля

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АРИЛСПИРОДИГИДРОПИРАНОХРОМЕН-2-ОНОВ

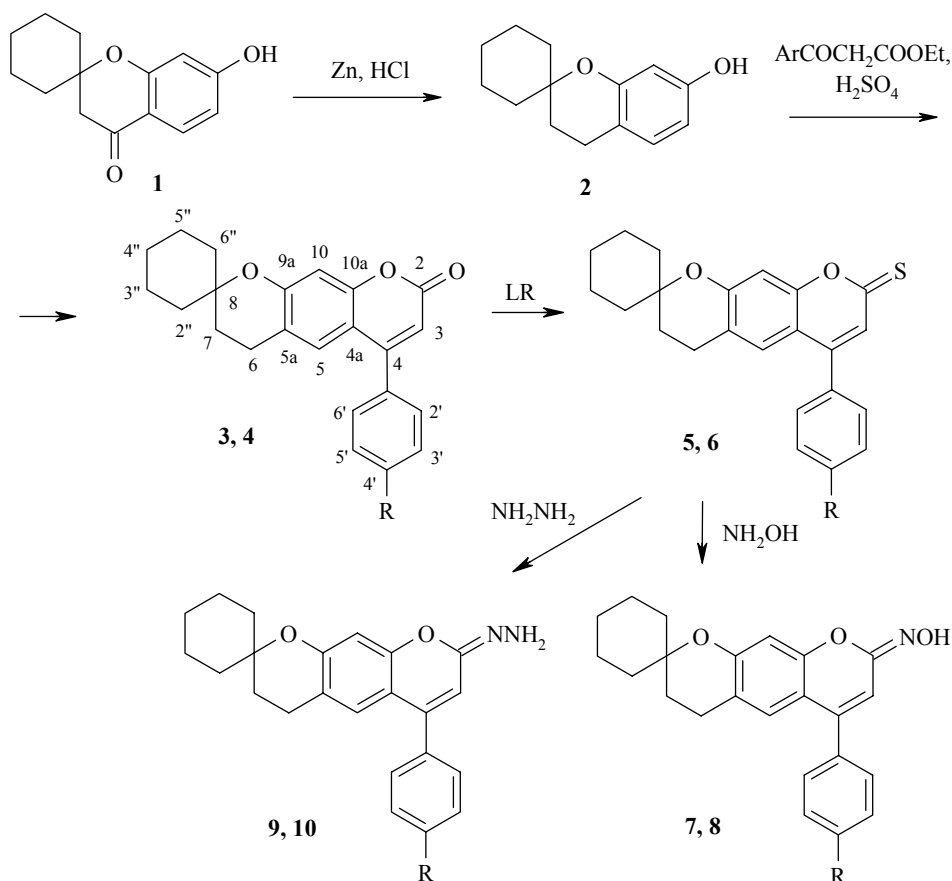
Синтезированы серо- и азотсодержащие производные 4-арилспиробензопиран-2-онов по экзоциклическому атому кислорода. Строение полученных производных доказано методами корреляционной спектроскопии ЯМР.

Ключевые слова: 4-арилкумарины, бензопиран-2-тионы, гидразоны, кумарины, оксимы, спиродигидропиранохромен-2-оны, гетероядерная корреляция.

Производные 4-фенилкумарина (неофлавоны) являются интересными объектами исследования, поскольку широко распространены в растительном мире. Так, к настоящему времени из природных источников выделено более 130 соединений, в основе которых лежит система 4-арилкумарина [1]. Неофлавоны, изолированные из природного сырья, проявили антибактерицидную и инсектицидную [2, 3], антималярийную [4], сахароснижающую [5], противоопухолевую [6], цитотоксичную [7] активности, обладают свойствами ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1 [8]. С другой стороны, неофлавоны отличаются большим потенциалом для химической модификации и возможностью широкого и целенаправленного варьирования структуры [9], а следовательно, и фармакологических свойств. Синтетические производные 4-арилкумаринов обладают цитотоксичным [10], антиоксидантным [11], антиатеросклеротическим [12] и антибактериальным [13, 14] действием.

Цель этой работы – введение в молекулу 4-арилкумарина спиродигидропиранового фрагмента, а также модификация синтезированных спиropиранокумаринов по экзоциклическому атому кислорода с образованием функционализированных по положению 2 серо- и азотсодержащих производных, установление строения полученных соединений методами корреляционной спектроскопии ЯМР.

Необходимый для дальнейших превращений спиро[(7-гидроксихроман-4-он)-2,1'-циклогексан] (**1**) получен конденсацией Каббе 2,4-дигидроксиацетофенона с циклогексаноном в присутствии пирролидина [15, 16]. Спирохроманон **1** в условиях реакции Клемменсена был восстановлен в спиро[(7-гидроксихроман)-2,1'-циклогексан] **2**. Конденсация Пехмана хроманола **2** с этилбензоилацетатом или этил(4-метоксибензоил)ацетатом в присутствии концентрированной серной кислоты привела к аннелированию пиран-2-онового цикла к системе спирохроманона с образованием спиродигидропиранокумаринов **3** и **4**.



Модификация кумаринов по экзоциклическому атому кислорода исходя непосредственно из производных бензопиран-2-она затруднена. Удобными синтонами для проведения подобных химических превращений служат производные бензопиран-2-тионов. Значительно более высокая реакционная способность бензопиран-2-тионов по сравнению с бензопиран-2-онами связана с более низкой электроотрицательностью серы и, следовательно, большей поляризованностью связи C=S.

Путем тионирования бензопиран-2-оны гладко и в большинстве случаев с высокими выходами превращаются в соответствующие бензопиран-2-тионы. В качестве агентов тионирования в данной реакции служат пентасульфид фосфора [17–19], 2,4-дисульфид 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиа-дифосфэтана (реагент Лавессона) [20, 21], сульфид бора [22, 23] и бис-(9-борабицикло[3.3.1]нон-9-ил)сульфид [24].

Для тионирования экзоциклического атома кислорода нами был применен реагент Лавессона [25]. При нагревании спиропиранокумаринов **3** и **4** с 10% избытком реагента Лавессона в толуоле гладко и с высокими выходами синтезированы бензопиран-2-тионы **5** и **6**. В отличие от бесцветных исходных бензопиран-2-онов **3** и **4** соединения **5** и **6** представляют собой ярко-желтые вещества, окраска которых обусловлена присутствием в их молекулах C=S группировки.

Взаимодействием бензопиран-2-тионов **5** и **6** с гидрохлоридом гид-

роксиламина в пиридине были получены оксимы спиродигидропиранохроменов **7** и **8**. При обработке спиртовых растворов тионов **5** и **6** гидразингидратом синтезированы соответствующие гидразоны спиродигидропиранохроменов **9** и **10**.

Строение полученных соединений подтверждается данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР. Спектры ЯМР ^1H (табл. 1) производных **3–10** соответствуют предполагаемой структуре соединения, однако, поскольку скелет молекулы достаточно сложен и известно, что производные лактонов неустойчивы к действию нуклеофильных реагентов, для подтверждения строения были измерены спектры ЯМР ^{13}C (табл. 2), а также выполнены эксперименты по гетероядерной ^1H – ^{13}C корреляции НМQC (через одну химическую связь) и НМBC (через 2–3 химические связи).

В спектре ЯМР ^1H спирокумарина **4** можно уверенно отнести все сигналы, за исключением сигналов циклогексанового заместителя, которые дают плохо разрешенные мультиплеты в диапазоне 1.35–1.75 м. д. Корреляции протонных сигналов с сигналами углеродных атомов в спектре НМQC позволяют вполне надежно отнести сигналы атомов углерода, непосредственно связанные с протонами. Наличие корреляции в спектре НМBC позволяет отнести четвертичные атомы углерода, если последние отстоят от имеющихся протонов на 2–3 химические связи.

Т а б л и ц а 1

Спектры ЯМР ^1H соединений **3–10** (J, Гц)

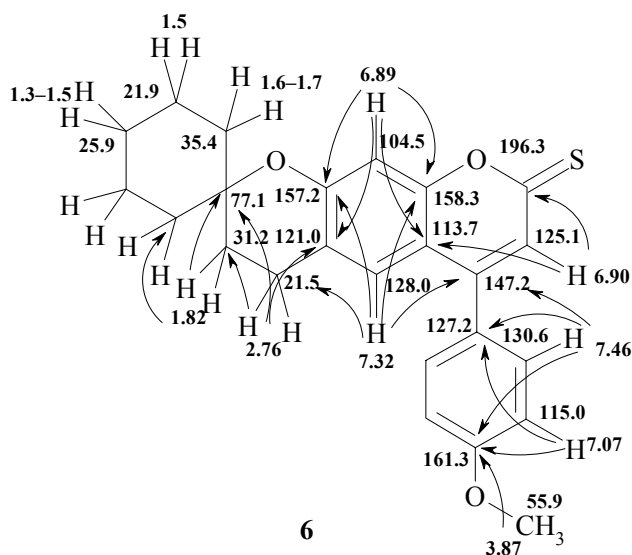
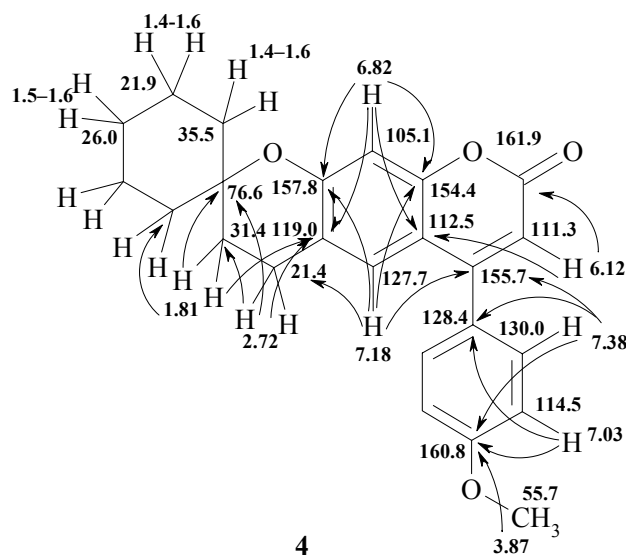
Номер атома	Химический сдвиг, δ , м. д.							
	3	5	7	9	4	6	8	10
H-3 (1H, c)	6.06	6.92	5.95	5.89	6.12	6.90	5.95	5.85
H-5 (1H, c)	7.10	7.25	6.82	6.77	7.18	7.32	6.86	6.80
6-CH ₂ (2H, т, J = 6.8)	2.71	2.75	2.60	2.59	2.72	2.76	2.54	2.59
7-CH ₂ (2H, т, J = 6.8)	1.80	1.82	1.71	1.74	1.81	1.82	1.68	1.74
H-10 (1H, c)	6.73	6.91	6.56	6.55	6.82	6.89	6.52	6.53
H-2', H-6' (2H, м)	7.45	7.50	7.45	7.36	–	–	–	–
H-2', H-6' (2H, д, J = 8.8)	–	–	–	–	7.38	7.46	7.42	7.28
H-3', H-4', H-5' (3H, м)	7.53	7.55	7.53	7.43	–	–	–	–
H-3', H-5' (2H, д, J = 8.8)	–	–	–	–	7.03	7.07	7.01	6.96
4'-OCH ₃ (3H, c)	–	–	–	–	3.87	3.87	3.79	3.82
2''-CH ₂ , 6''-CH ₂ (4H, м)	1.4–1.6	1.6–1.7	1.6–1.7	1.6–1.7	1.4–1.6	1.6–1.7	1.6–1.7	1.6–1.7
3''-CH ₂ , 5''-CH ₂ (4H, м)	1.4–1.6	1.4–1.5	1.4–1.5	1.4–1.5	1.4–1.6	1.4–1.5	1.4–1.5	1.4–1.5
4''-CH ₂ (2H, м)	1.5–1.6	1.3–1.5	1.3–1.6	1.3–1.6	1.5–1.6	1.3–1.5	1.3–1.6	1.3–1.6
2-N=NH ₂ (2H, уш. c)	–	–	–	5.54	–	–	–	5.51
2-NOH (1H, c)	–	–	10.02	–	–	–	10.16	–

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **4, 6, 8 и 10**

Номер атома	Химический сдвиг, δ , м. д.			
	4	6	8	10
C-2	161.9	196.3	149.9	143.0
C-3	111.3	125.1	113.2	115.7
C-4	155.7	147.2	140.3	137.9
C-4a	112.5	113.7	113.5	114.1
C-5	127.7	128.0	126.9	126.5
C-5a	119.0	121.0	117.6	116.5
C-6	21.4	21.5	21.0	21.2
C-7	31.4	31.2	31.2	31.8
C-8	76.6	77.1	76.2	75.1
C-9a	157.8	157.2	155.7	155.1
C-10	105.1	104.5	104.3	104.3
C-10a	154.4	158.3	152.5	153.0
C-1'	128.4	127.2	129.0	129.6
C-2', C-6'	130.0	130.6	130.2	129.9
C-3', C-5'	114.5	115.0	114.8	114.5
C-4'	160.8	161.3	160.1	159.8
4'-OCH ₃	55.7	55.9	55.8	55.6
C-2'', C-6''	35.5	35.4	35.1	35.2
C-3'', C-5''	21.9	21.9	22.0	21.9
C-4''	26.0	25.9	25.9	26.1

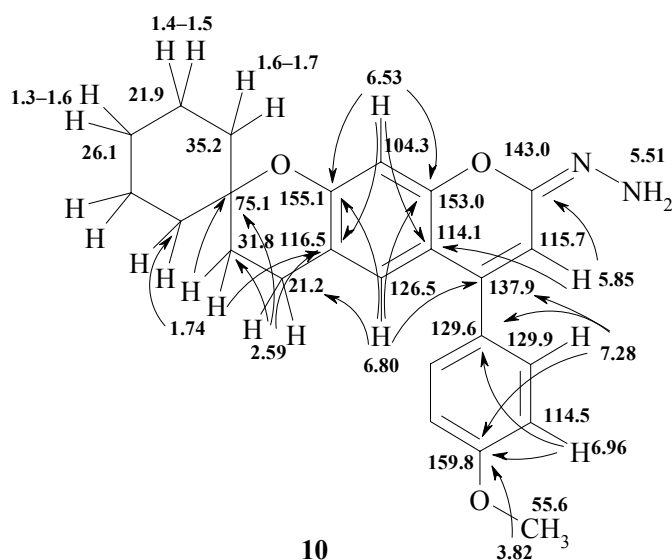
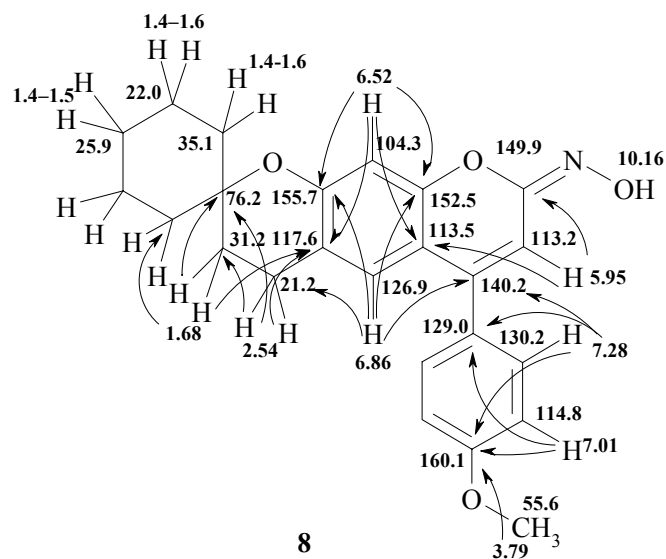
Отнесение сигнала при 160.8 м. д. к атому C-4' следует из наличия для него корреляций с сигналом протонов метильной группы и протонами 2' и 3' фенильного заместителя. Сигнал при 128.4 м. д. соответствует атому C-1', поскольку для него имеются корреляции с протонами H-2' и H-3' арильного заместителя, а также с протоном H-3, отстоящим от C-1 на 3 химических связи. Отнесение сигнала при 155.7 м. д. к атому C-4 следует из обнаруженных для него корреляций с протонами H-5, H-3 и H-2. Узловой атом C-4a можно отнести на основании корреляций с протонами H-3, H-5 и H-10 и ω -взаимодействия с протонами метиленовой группы H-6. Его химический сдвиг составляет 112.5 м. д. Отнесение сигнала при 154.4 м. д. атому C-10a следует из имеющихся корреляций с протонами H-5 и H-10. Для узлового атома C-5a отмечена корреляция с протонами H-5, H-10 и протонами метиленовых групп 6-CH₂ и 7-CH₂. Его химический сдвиг равен 119.0 м. д. Для атома C-9a, сигнал которого имеется при 157.8 м. д., найдены корреляции с протонами H-5 и H-10, а также с сигналом группы 6-CH₂. Для спиро- атома C-8, сигнал которого находится при 76.6 м. д., найдены корреляции с метиленовыми группами 6-CH₂ и 7-CH₂. Группа 7-CH₂ имеет также корреляцию с сигналом атомов C-2'' и C-6'', что подтверждает спиро- строение соединения **4** (найденные гетероядерные корреляции представлены в табл. 3). Отнесения сигналов в протонных и углеродных спектрах и корреляции, послужившие основанием для отнесений, представлены на рисунках. Пространственная близость протона H-5 и метиленовой



Гетероядерные корреляции спиросоединений 4, 6

группы 6-CH₂ доказана также на основании измерения спектра NOESY. В нем между соответствующими сигналами имеется отчетливый кросс-пик.

Строение соединений 6, 8 и 10 было доказано аналогичным образом. В табл. 3 и на рисунках представлены обнаруженные гетероядерные корреляции и найденные отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C. Как следует из полученных данных, для соединений 4, 6, 8 и 10 наблюдаются практически одинаковые гетероядерные корреляции в спектрах НМВС, что свидетельствует о неизменности скелета молекулы в ходе химических преобразований. Поэтому отнесения сигналов спектров ЯМР ¹³C соединений 6, 8 и 10 практически такие же, как были описаны для спироцидгидропиранохромен-6-она 4.



Гетероядерные корреляции спиросоединений **8**, **10**

Сравнение найденных величин химических сдвигов в спектрах ЯМР ^{13}C показывает, что наибольшие изменения, как и ожидалось, наблюдаются в пиран-2-оновом фрагменте. При этом изменяются химические сдвиги не только атома С-2, при котором изменяется заместитель, но и более удаленных атомов. Если в спироциклопиранокумарине **4** сигнал атома С-4 наблюдается при 155.7 м. д., то при замене экзоциклического атома кислорода при С-2 на атом азота в оксиме **10** и гидразоне **8** сигнал атома С-4 наблюдается в более сильном поле (140.2 и 137.9 м. д. соответственно). Вероятнее всего, эффект связан с наличием биполярной структуры в системе сопряжения двойной связи С-3=C-4 и двойной связи С-2=C-3. Подтверждением этому служит более слабая зависимость химического сдвига С-3 от вида заместителя при С-2. Сигналы спектров ЯМР ^1H и ^{13}C

Т а б л и ц а 3

Гетероядерные корреляции для соединений 4, 6, 8, 10

Соединение	Сигнал ЯМР ^1H , δ , м. д.	Химические сдвиги сигналов ЯМР ^{13}C , с которыми имеется корреляция, δ , м. д.	
		НMQC	НMBC
4	7.38	130.0	160.8, 155.7, 128.4
	7.18	127.7	157.8, 155.7, 154.4, 21.4
	7.03	114.5	160.8, 128.4, 114.5
	6.82	105.1	157.8, 154.4, 119.0, 112.5
	6.12	111.3	161.9, 128.4, 112.5
	3.87	55.7	160.8
	2.72	21.4	76.6, 31.4, 157.8, 112.5, 119.0
	1.81	31.4	76.6, 35.5, 21.9, 119.0
	1.4–1.6	35.5, 26.0, 21.9	–
	6	7.46	130.6
7.32		128.0	157.2, 147.2, 158.3, 21.5
7.07		115.0	161.3, 127.2, 115.0
6.90		125.1	196.3, 127.2, 113.7
6.89		104.5	157.2, 158.3, 121.0, 113.7
3.87		55.9	161.3
2.76		21.5	77.1, 31.3, 157.2, 121.0, 128.0
1.82		31.2	77.1, 35.4, 21.5, 121.0
1.6–1.70		35.4	–
1.35, 1.5		25.9, 21.9	–
8	10.16	–	149.9
	7.73	130.2	160.1, 140.3, 129.0, 114.8
	7.01	114.8	160.1, 129.0, 114.8
	6.86	126.9	155.7, 152.5, 140.3, 104.3
	6.52	104.3	155.7, 152.5, 140.3, 117.6, 113.5
	5.95	113.2	149.9, 140.3, 129.0, 117.6, 113.5
	3.79	55.8	160.1, 117.6
	2.54	21.0	76.2, 31.2, 155.7, 152.5, 126.9, 113.6, 117.6
	1.68	31.2	76.2, 35.1, 21.0
	1.25–1.6	35.1, 25.9, 22.0	–
10	7.28	129.9	159.8, 137.9, 129.6
	6.96	114.5	159.8, 129.6, 114.5
	6.80	126.5	155.1, 137.9, 153.0, 21.2
	6.53	104.3	155.1, 153.0, 116.5, 114.1
	5.85	115.7	143.0, 137.9, 129.6, 114.1
	5.51	–	–
	3.82	55.6	159.8
	2.59	21.2	155.1, 126.5, 116.5, 114.1, 75.1, 31.8
	1.74	31.8	75.1, 35.2, 21.2, 116.5
	1.4–1.6	35.3	–
1.4–1.5	21.9	–	
1.4–1.5	26.1	–	

остальных фрагментов молекулы слабо чувствительны к изменению

заместителя при С-2. В спектрах NOESY соединений **6**, **8** и **10**, как и в случае кумарина **4**, наблюдается кросс-пик между сигналами протона Н-5 и протонов метиленовой группы 6-CH₂.

Таким образом, к молекулам неофлавонов аннелирован спиродигидропирановый фрагмент и получены серо- и азотсодержащие функциональные производные, интересные в плане дальнейшего изучения биологической активности в ряду неофлавонов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Течение реакций и индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Merck 60 F254 с использованием систем растворителей хлороформ–метанол, 9:1, в качестве элюента. Температуру плавления определяли на блоке Кофлера. Спектры ЯМР измеряли на спектрометре Mercury-400 (для протонов 400 МГц, для углерода – 100 МГц) в ДМСО-d₆. Эксперименты по ЯЭО выполнены по методике 2D NOESY со временем смешивания 200 мс. Спектры НМРС получены для 128 инкрементов по 32 скана на инкремент, со спектральным диапазоном для протонов 4 кГц, для углерода – 21 кГц; время смешивания соответствовало ¹J_{СН} = 140 Гц. Спектры НМВС получены для 400 инкрементов по 32 скана на инкремент со спектральным диапазоном для протонов 4 кГц, для углерода – 21 кГц; время смешивания соответствовало ²⁻³J_{СН} = 8 Гц. Спектры измерены с детектированием на протонах и градиентной селекцией сигналов.

Спиро[(7-гидроксихроман-4-он)-2,1'-циклогексан] (1). К раствору 0.1 моль (15.22 г) 2,4-дигидроксиацетофенона в 100 мл ацетонитрила добавляют 0.25 моль (20.9 мл) пирролидина и 0.25 ммоль (25.9 мл) циклогексанона. Реакционную смесь выдерживают при 45 °С в течение 8 ч (конец реакции определяют с помощью ТСХ). После окончания реакции смесь разбавляют ледяной водой (700 мл) и подкисляют до рН 5. Образовавшийся осадок отфильтровывают. Выход 84%, т. пл. 175–176 °С (168 °С [26], 170–171 °С [15, 16]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.15–1.95 (10H, м, 2'-CH₂, 3'-CH₂, 4'-CH₂, 5'-CH₂, 6'-CH₂); 2.57 (2H, с, 3-CH₂); 6.24 (1H, д, *J* = 2.0, Н-8); 6.39 (1H, д, д, *J* = 2.0, *J* = 8.8, Н-6); 7.54 (1H, д, *J* = 8.8, Н-5); 10.32 (1H, с, 7-OH).

Спиро[(7-гидроксихроман)-2,1'-циклогексан] (2). К раствору 50 ммоль (11.61 г) спирохроманона **1** в 50 мл метанола при интенсивном перемешивании добавляют 32 г (0.5 моль) цинковой пыли, после чего по каплям добавляют 100 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре и интенсивном перемешивании в течение 2 ч (конец реакции определяют с помощью ТСХ). После окончания реакции отфильтровывают осадок непрореагировавшего цинка, к фильтрату добавляют 250 мл насыщенного раствора хлорида натрия и экстрагируют продукт реакции этилацетатом. Органическую фазу сушат безводным сульфатом магния, растворитель удаляют в вакууме роторного испарителя. Выход 95%. Хроманол **2** в виде светлого желтого масла используют для дальнейших преобразований.

Спиродигидропиранохромен-2-оны 3 и 4. К раствору 10 ммоль (2.18 г) соединения **2** и 10 ммоль соответствующего этилбензоилацетата в 10 мл этанола при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 10 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, после чего смесь переносят в 200 мл ледяной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 2-пропанола.

Спиро[(4-фенил-7,8-дигидропирано[3,2-*g*]хроман-2-он)-8,1'-циклогексан] (3). Выход 68%, т. пл. 154–156 °С. Данные спектроскопии ЯМР ¹H приведены в табл. 1. Найдено, %: С 79.58; Н 6.31. С₂₃Н₂₂О₃. Вычислено, %: С 79.74; Н 6.40.

Спиро[(4-(4-метоксифенил)-7,8-дигидропирано[3,2-*g*]хроман-2-он)-8,1'-циклогексан] (4). Выход 76%, т. пл. 199–201 °С. Данные спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C приведены в табл. 1, 2. Найдено, %: С 76.61; Н 6.39. С₂₄Н₂₄О₄. Вычислено, %: С 76.57; Н 6.43.

Спиродигидропиранохромен-2-тионы 5 и 6. Смесь 10 ммоль спиродигидропирано-

хромен-2-она **3** или **4** и 1.23 г (5.5 ммоль) реагента Лавессона в 20 мл абсолютного толуола кипятят в течение 2 ч (ход реакции контролируют методом ТСХ). После окончания реакции растворитель упаривают, маслообразный остаток перекристаллизовывают из водного 2-пропанола.

Спиро[4-фенил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хромен-2-тион)-8,1'-циклогексан] (5). Выход 90%, т. пл. 187–189 °С. Данные спектроскопии ЯМР ¹H приведены в табл. 1. Найдено, %: С 76.33; Н 5.98; S 8.81. С₂₃H₂₂O₂S. Вычислено, %: С 76.21; Н 6.12; S 8.85.

Спиро[4-(4-метоксифенил)-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-тион)-8,1'-циклогексан] (6). Выход 94%, т. пл. 204–206 °С. Данные спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C приведены в табл. 1, 2. Найдено, %: С 73.32; Н 6.19; S 8.11. С₂₄H₂₄O₃S. Вычислено, %: С 73.44; Н 6.16; S 8.17.

Оксимы спироидгидропиранохромен-2-онов 7 и 8. К раствору 3 ммоль тиона **5** или **6** в 5 мл абсолютного пиридина добавляют 0.42 г (6 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina. Смесь выдерживают при 100 °С в течение 6 ч (ход реакции контролируют методом ТСХ). После окончания реакции смесь охлаждают до комнатной температуры, переносят в 100 мл 5% уксусной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 2-пропанола.

Оксим спиро[4-фенил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (7). Выход 84%, т. пл. 153–155 °С. Данные спектроскопии ЯМР ¹H приведены в табл. 1. Найдено, %: С 76.31; Н 6.52; N 3.82. С₂₃H₂₃NO₃. Вычислено, %: С 76.43; Н 6.41; N 3.88.

Оксим спиро[4-(4-метоксифенил)-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (8). Выход 88%, т. пл. 176–178 °С. Данные спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C приведены в табл. 1, 2. Найдено, %: С 73.68; Н 6.39; N 3.49. С₂₄H₂₅NO₄. Вычислено, %: С 73.64; Н 6.44; N 3.58.

Гидразоны спироидгидропиранохромен-2-онов 9 и 10. К раствору 3 ммоль тиона **5** или **6** в 10 мл этанола добавляют 0.3 мл (6 ммоль) гидразингидрата. Смесь кипятят в течение 1 ч (ход реакции контролируют методом ТСХ). После окончания реакции смесь охлаждают до комнатной температуры, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 2-пропанола.

Гидразон спиро[4-фенил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (9). Выход 85%, т. пл. 98–100 °С. Данные спектроскопии ЯМР ¹H приведены в табл. 1. Найдено, %: С 76.49; Н 6.78; N 7.59. С₂₃H₂₄O₂N₂. Вычислено, %: С 76.64; Н 6.71; N 7.77.

Гидразон спиро[4-(4-метоксифенил)-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (10). Выход 91%, т. пл. 184–186 °С. Данные спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C приведены в табл. 1, 2. Найдено, %: С 73.89; Н 6.69; N 7.29. С₂₄H₂₆N₂O₃. Вычислено, %: С 73.82; Н 6.71; N 7.17.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. М. Гаразд, Я. Л. Гаразд, В. П. Хиля, *Химия природн. соед.*, 47 (2003).
2. D. P. Sakraborty, D. Chatterji, *J. Org. Chem.*, **34**, 3784 (1969).
3. R. A. Finnegan, M. P. Morris, C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **26**, 1180 (1961).
4. I. Kohler, K. Jenett-Siems, F. P. Mockenhaupt, K. Siems, J. Jakupovic, J. C. Gonzalez, M. A. Hernandez, R. A. Ibarra, W. G. Berendsohn, U. Bienzle, E. Eich, *Planta Med.*, **67**, 89 (2001).
5. R. Korec, K. N. Sensch, T. Zoukas, *Arzneim. Forsch.*, **50**, 122 (2000).
6. M. Itoigawa, C. Ito, H. T. W. Tan, M. Kuchide, H. Tokuda, H. Nishino, H. Furukawa, *Cancer Lett.*, **160**, 15 (2001).
7. D. Guilet, J. J. Helesbeux, D. Seraphin, T. Sevenet, P. Richomme, J. Bruneton, *J. Natur. Prod.*, **64**, 563 (2001).
8. A. D. Patil, A. J. Freyer, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, M. F. Bean, P. B. Taylor, M. J. Caranfa, A. L. Breen, H. R. Bartus, R. K. Johnson, R. P. Hertzberg, J. W. Westley, *J. Med. Chem.*, **36**, 4131 (1993).
9. М. М. Гаразд, Я. Л. Гаразд, В. П. Хиля, *Химия природн. соед.*, 199 (2005).
10. C. Bailly, C. Bal, P. Babier, S. Combes, J.-P. Finet, M.-P. Hilderbrand, V. Peyrot, N. Watez, *J. Med. Chem.*, **46**, 5437 (2003).
11. J.-M. Lee, T.-H. Tseng, Y.-J. Lee, *Synthesis*, 2247 (2001).
12. K. Meguro, H. Tawada, H. Ikeda, WO 9112249; *Chem. Abstr.* **115**, 279815 (1991).
13. S. Shah, R. Vyas, R. H. Mehta, *J. Indian Chem. Soc.*, **68**, 411 (1991).

14. P. Desai, R. Mehta, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 319 (1996).
15. H. J. Kabbe, *Synthesis*, 886 (1978).
16. H. J. Kabbe, A. Widdig, *Angew. Chem.*, **94**, 254 (1982).
17. A. M. Islam, A. H. Bedair, A. A. El-Maghraby, F. M. Aly, H. A. Emam, *Indian J. Chem.*, **21B**, 487 (1982).
18. A. Attia, A. M. Islam, A. A. El-Maghraby, Y. Ammar, *Indian J. Chem.*, **18B**, 289 (1979).
19. A. Attia, A. M. Islam, A. A. El-Maghraby, Y. Ammar, *J. Prakt. Chem.*, **321**, 1039 (1979).
20. Z.-Y. Yang, Y. Xia, P. Xia, L. M. Cosentino, K.-H. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 1483 (1998).
21. Z.-F. Tao, M. Fan, X. Qian, *Monatsh. Chem.*, **130**, 1109 (1999).
22. F. M. Dean, J. Goodchild, A. W. Hill, S. Murray, A. Zahman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1335 (1975).
23. K. Stellou, M. Mrani, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3104 (1982).
24. R. Koester, R. Kuczniarz, G. Seidel, P. Betz, *Chem. Ber.*, **125**, 1023 (1992).
25. S. Scheibye, J. Kristensen, S.-O. Lawesson, *Tetrahedron*, **35**, 1339 (1979).
26. S. Y. Dike, J. R. Merchant, N. Y. Sapre, *Tetrahedron*, **47**, 4775 (1991).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
Киев 02033, Украина
e-mail: vkhilya@mail.univ.kiev.ua

Поступило 15.06.2006

^aИнститут биоорганической химии и нефтехимии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: gmm@i.com.ua
