

Флаванон пиностробин в синтезе кумаринохалконовых гибридов с триазольным линкером

Гулим К. Мукушева¹, Алла В. Липеева², Пернеш Ж. Жанымханова¹, Эльвира Э. Шульц^{2,3*}, Юрий В. Гатиллов^{2,3}, Махмут М. Шакиров², Сергазы М. Адекенов¹

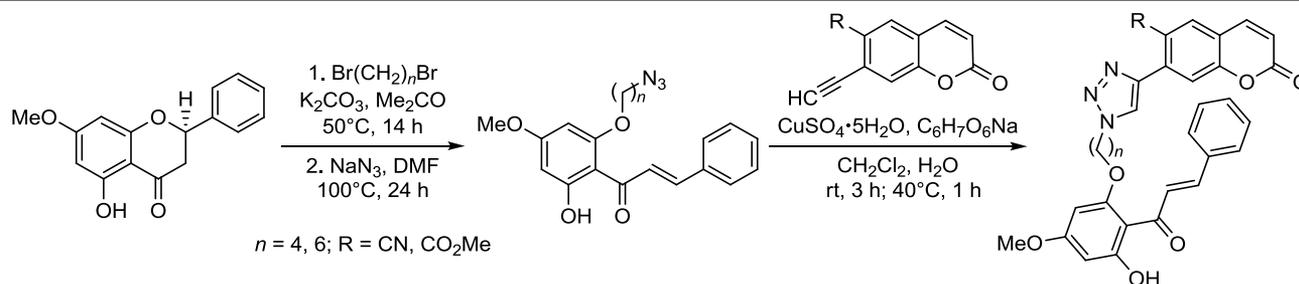
¹ Международной научно-производственный холдинг "Фитохимия", ул. М. Газалиева, 4, Караганда 100009, Казахстан; e-mail: phyto_pio@mail.ru

² Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, пр. Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, ул. Пирогова, 2, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

Поступило 15.12.2014

Принято 6.01.2015



Взаимодействие флаванона пиностробина с дибромалканами в ацетоне в присутствии карбоната калия протекает по схеме ретро-реакция Михаэля – *O*-алкилирование и приводит к образованию соответствующих 2-(бромалкокси)халконов. При взаимодействии последних с азидом натрия образуются соответствующие азиды, проявившие высокую активность в *Cu*-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Реакцией указанных азидов с 6-замещенными 7-этинилкумарином синтезированы кумаринохалконовые гибриды, соединённые 1,2,3-триазольным линкером.

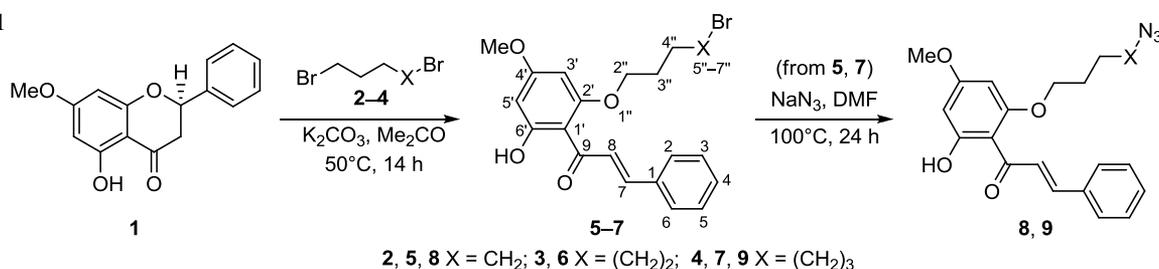
Ключевые слова: азиды, 7-алкинилкумарины, 2-(бромалкокси)халконы, 1,2,3-триазолы, пиностробин.

Флавоноиды, включающие флавоны, флаваноны, флаванолы и изофлавоны, составляют большую и важную группу полифенольных соединений растений. К числу доступных флаванонов относится (\pm)-пиностробин (**1**), выделенный из тополя бальзамического *Populus balsamifera* L.¹ У соединения **1** выявлены антипролиферативные,² антимикробные,³ нейропротективные⁴ и противовоспалительные⁵ свойства. Развитие методов химической модификации пиностробина (**1**) открывает новые возможности создания оригинальных агентов, обладающих специфической биологической активностью. Наше внимание привлекла возможность получения функционализированных халконов из пиностробина (**1**) и их последующие превращения для получения гибридных структур, в частности соединений, включающих фрагменты халконов и кумаринов.

Модифицированные халконы представляют интерес для создания лекарственных агентов для лечения различных онкологических и вирусных заболеваний, а

также диабета.⁶ Описаны кумаринохалконовые гибриды, у которых установлены противомикробная,⁷ противоопухолевая⁸ и противовоспалительная⁹ активность. При изучении взаимосвязи структура–активность получены данные о влиянии природы заместителей в халконовом и кумариновом фрагментах на селективность цитотоксического действия по отношению к опухолевым клеткам человека.⁸ Анализ библиотеки кумариновых производных, сопряженных с 1,2,3-триазольным циклом в положениях 3,¹⁰ 4 или 7^{11,12} кумаринового остова, указывает на важность триазольного цикла в создании селективных противоопухолевых агентов – индукторов апоптоза опухолевых клеток и специфических ингибиторов периода G2 деления клетки. Кроме того, 1,2,3-триазолы охарактеризованы в качестве потенциальных ингибиторов фосфодиэстеразы PDE4B, для которых характерно уменьшение пролиферации и ангиогенеза клеток рака легкого.¹³

Схема 1



В связи с вышеизложенным представляется актуальным синтез и исследование кумарин-халконовых гибридов, соединенных 1,2,3-триазольным линкером. Цель настоящей работы заключалась в разработке способа получения 2-(бромалкокси)- и соответствующих 2-(азидоалкокси)халконов из пиностробина (**1**) и изучение возможности использования новых азидов в синтезе кумаринохалконовых гибридов.

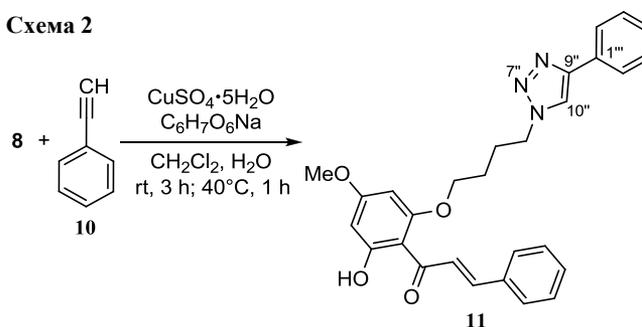
Эксперименты показали, что взаимодействие пиностробина (**1**) с дигалогеналканами (1,4-дибромбутаном (**2**), 1,5-дибромпентаном (**3**) или 1,6-дибромгексаном (**4**)) в присутствии поташа в ацетоне протекает с образованием продуктов расщепления пиранового цикла – соответствующих 2-(бромалкокси)-6-гидроксиалконов **5–7** (выходы 72–75%) (схема 1). Увеличению выхода 2-(бромалкокси)-6-гидроксиалконов **5–7** способствует добавление избытка (1.2 экв.) дибромида. Строение 2-(бромалкокси)-6-гидроксиалкона **5** подтверждено данными РСА. Образование соединений **5–7** можно объяснить легкостью протекания ретро-реакции Михаэля пиранового цикла и последующим *O*-алкилированием образующегося халкона. Следует отметить, что результат нового превращения пиностробина (**1**) существенно зависит от природы дибромалкана. Если взаимодействие пиностробина (**1**) с дибромалканами **2–4** в ацетоне в присутствии поташа протекает селективно с образованием соединений **5–7**, то реакция с 1,3-дибромпропаном протекает более сложно; конверсия пиностробина при этом составляет 55% (по данным спектра ЯМР ¹H реакционной смеси), при увеличении времени выдерживания и добавлении избытка дибромпропана наблюдается значительное образование побочных продуктов. Проведение реакции в присутствии других оснований (карбонат цезия, триэтиламин) также не приводит к успеху. Исходное вещество **1** полностью превращается в олигомерные соединения.

Бромиды **5, 7** легко реагируют с азидом натрия при нагревании в ДМФА. Соответствующие 2-(азидоалкокси)халконы **8, 9** выделяются с выходами 62–65%.

Су-катализируемая реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов с терминальными алкинами (CuAAC-реакция) является эффективным способом

получения 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов.^{14,15} Реакция 2-(4-азидобутокси)-6-гидрокси-4-метоксисалкона **8** с фенилацетиленом (**10**) в присутствии 7 моль. % CuSO₄ и 15 моль. % аскорбата натрия в системе CH₂Cl₂-вода, 1:1 (в ранее описанных условиях¹⁶) приводит к образованию 1,2,3-триазольного производного **11**, выделенного с выходом 66% после колоночной хроматографии (схема 2).

Схема 2



Учитывая ценные фармакологические свойства кумаринохалконов,^{7–9} а также значительный интерес, проявляемый к 7-(1,2,3-триазолил)замещенным кумаринам,¹⁷ мы осуществили синтез гибридов или соединений смешанной структуры, содержащих в молекуле фрагменты кумарина и халкона, соединенных 1,2,3-триазольным линкером. В качестве синтетического метода использовали CuAAC-реакцию азидов **8, 9** с 7-этинилкумаринами **12, 13**. 7-Этинилкумарин **12** получали из растительного кумарина пелуритеницина.¹⁶ Синтез нового 7-этинилкумарина **13** осуществили последовательностью кросс-сочетания (реакции Соногаширы) 7-трифторметилсульфонильного производного **14**¹⁸ с триметилсилилацетиленом (**15**) и десилилирования полученного 7-триметилсилилалкинилкумарина **16** (схема 3). Реакцию Соногаширы проводили при нагревании смеси реагентов в ДМФА в присутствии 10 моль. % Pd(PPh₃)₂Cl₂, 5 моль. % CuI и 1.4 экв. Et₃N. Выход соединения **16** после колоночной хроматографии составил 62%. Десилилирование соединения **16** фторидом цезия в MeOH в присутствии хлорида триэтилбензиламмония приводило к алкину **13** с выходом 68%. При взаимодействии азидов **8, 9** с 7-алкинилкумари-

Схема 3

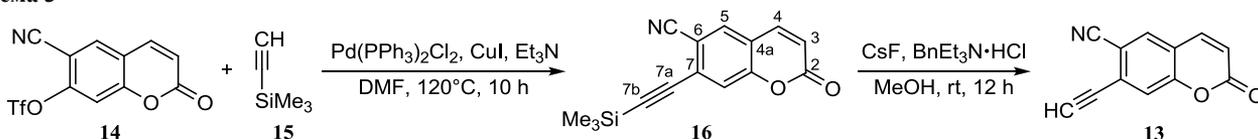
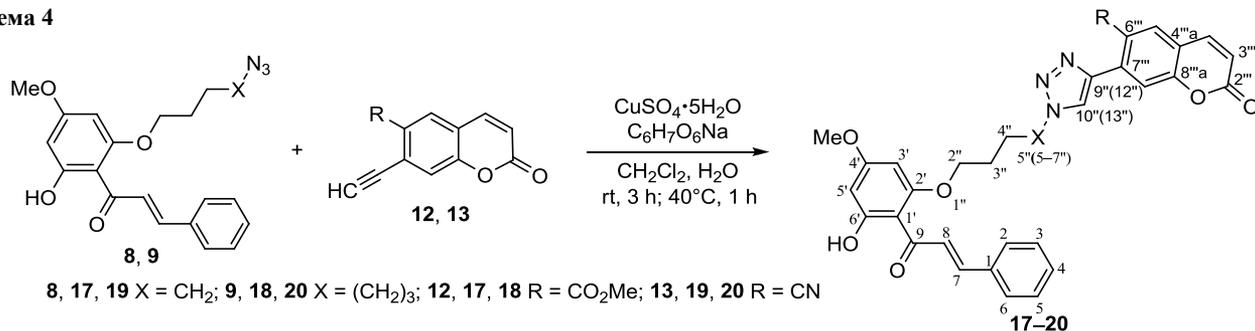


Схема 4



нами **12**, **13** в присутствии аскорбата натрия (15 моль. %) и CuSO₄ (7 моль. %) в системе CH₂Cl₂–вода, 1:1, получали кумаринохалконовые гибриды **17–20** с выходами 52–58% (схема 4).

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, а также данными элементного анализа, ИК и УФ спектрами. ИК спектры азидов **8**, **9** содержат характерные полосы валентных колебаний азидной группы (2096–2114 см⁻¹). Как бром- и азидохалконы **6**, так и триазолы **11**, **17–20** имеют характерные УФ спектры. Например, в спектре бромида **6** присутствуют полосы поглощения с максимумами при 213, 300 и 339 нм. УФ спектры кумаринохалконов **17–20** содержат четыре интенсивных полосы поглощения, максимумы которых, например для соединения **18**, располагаются при 210, 241, 303 и 332 нм. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C полученных соединений содержат один набор характерных сигналов протонов и углеродных атомов. (*E*)-Конфигурация двойной связи C(7)=C(8) синтезированных производных халконов **5–9**, **11** и кумаринохалконов **17–20** однозначно установлена на основании данных спектров ЯМР ¹H. Спектры указанных соединений содержат характерные сигналы протонов при 7.68–7.80 (8-CH) и 7.83–7.94 (7-CH) м. д. в виде дублетов с КССВ 15.6–15.8 Гц, свидетельствующие о *транс*-расположении этих протонов.

Пространственное строение молекулы 2-(4-бромбутоксидо)-6-гидрокси-4-метоксихалкона (**5**) показано на рис. 1. Длины связей в молекуле **5** соответствуют

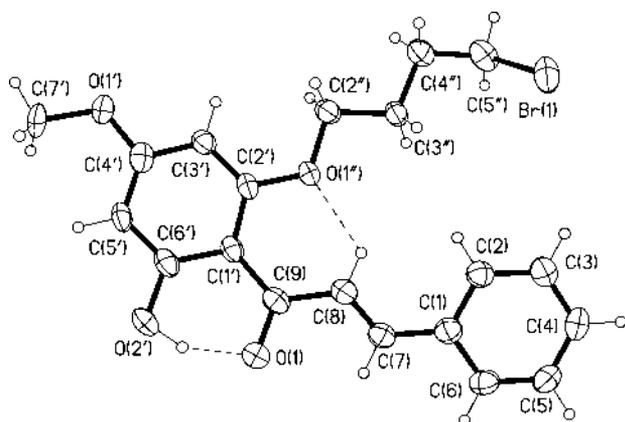


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **5** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (пунктиром показаны водородные связи).

среднестатистическим¹⁹ и близки к длинам аналогичных связей в флавокаваине В (1-(2-гидрокси-4,6-диметоксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-оне).²⁰ Молекула **5** достаточно плоская, среднее отклонение атомов от плоскости, проведенной по всем неводородным атомам, кроме брома, равно 0.101 Å. Присутствуют внутримолекулярные водородные связи O(2')–H···O(1) (O–H 0.96(8), H···O 1.58(9) Å, O–H···O 152(7)°) и C(8)–H···O(1'') (H···O 2.15 Å, C–H···O 117°). В кристалле наблюдается образование слоев, параллельных плоскости *bc*, с помощью взаимодействий C–H···O: C(4'')–H···O(1') (H···O 2.71 Å, C–H···O 117°), C(5)–H···O(1) (H···O 2.52 Å, C–H···O 145°), C(6)–H···O(2') (H···O 2.68 Å, C–H···O 158°). Слои связаны взаимодействиями C–H···π(C(1–6)): C(7')–H(7'A)···π (расстояние H–центр-оид 2.88 Å) и C(7')–H(7'C)···π (H–центр-оид 2.85 Å).

Таким образом, нами обнаружена легкость протекания ретро-реакции Михаэля флаванона пиностробина при нагревании в ацетоне в присутствии поташа и 1,ω-дибромалкана. Полученные 2-(бромалкокси)халконы превращены в соответствующие азиды. Су-катализируемой реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения халконовых азидов с 7-алкинилкумаринами синтезированы кумаринохалконовые гибриды, соединенные 1,2,3-триазольным линкером.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Vector-22 в таблетках KBr. УФ спектры поглощения записаны на спектрометре HP 8453 UV Vis в растворах EtOH с концентрацией 10⁻⁴ моль/л. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-400 (400 МГц, соединения **5**, **6**, **8**, **9**, **13**, **16**, **18–20**) и AV-600 (600 МГц, соединения **7**, **11**, **17**). Спектры ЯМР ¹³C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-400 (100 МГц, соединения **5**, **6**, **8**, **9**, **13**, **16**) и AV-600 (150 МГц, соединения **7**, **11**, **17–20**). Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C приведены относительно ТМС. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использованы различные типы протон-протонной и углерод-протонной корреляционной спектроскопии (COSY, COLOC, COXH). Элементный анализ выполнен на C,H,N-анализаторе Eurovector 3000; бром определен тетраметрическим методом, кремний – методом ручного сжигания микронавесок. Температуры плавления определены на нагревательном столике Stuart SMF-38. Аналитические и спектральные исследования выпол-

нены в Химическом сервисном центре коллективного пользования СО РАН.

Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных продуктов осуществлен методом ТСХ на пластинках Sorbfil с использованием систем (гексан–этилацетат, 1:1, петролейный эфир – этилацетат, 2:1), проявление в УФ свете. Продукты реакции выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Acros (0.035–0.070 мм), элюенты: хлороформ и хлороформ–этанол, 25:1.

Растворители (ацетон, ДМФА, хлористый метилен, петролейный эфир (40–70 °С), гексан, этилацетат, ТГФ, метанол), а также Et₃N очищены по стандартным методикам и перегнаны в токе аргона непосредственно перед проведением реакций. Использованы азид натрия, 1,4-дибромбутан (**2**), 1,5-дибромпентан (**3**), 1,6-дибромгексан (**4**), CuSO₄, CuI, CsF, бензилтриэтиламмоний хлорид, фенилацетилен (**10**) и триметилсилилацетилен (**15**) (Alfa Aesar). (±)-Пиностробин (**1**) (т. пл. 96–99 °С (AcOEt)) выделен из экстракта почек тополя бальзамического по методике работы²². Метил-2-оксо-7-этинил-2*H*-хромен-6-карбосилат (**12**) получен по методике работы¹⁶, (2-оксо-6-циано-2*H*-хромен-7-ил)трифторметансульфонат (**14**) – по методике¹⁸, Pd(PPh₃)₂Cl₂ – по методике²³.

Взаимодействие пиностробина (1) с дибромалканами 2–4 (общая методика). К раствору 0.50 г (1.85 ммоль) пиностробина (**1**) в 10 мл ацетона добавляют 0.37 г (2.70 ммоль) прокаленного K₂CO₃ и через 10 мин – 1.2 экв. (2.20 ммоль) соответствующего бромида **2–4**. Реакционную смесь перемешивают в течение 7 ч при 50 °С, добавляют 10 мл ацетона и перемешивают еще 7 ч при 50 °С. По охлаждении осадок отфильтровывают, промывают ацетоном (3 × 5 мл), объединенные фильтраты упаривают, остаток перекристаллизуют из диэтилового эфира, выделяют соединения **5–7**.

(2E)-1-[2-(4-Бромбутоксид)-6-гидрокси-4-метокси-фенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (5). Выход 72%. Т. пл. 87–89 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3412, 2954, 2925, 2854, 1631, 1581, 1564, 1463, 1444, 1425, 1400, 1344, 1217, 1157, 1110, 1033, 974, 817, 740, 694. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 213 (3.89), 300 (3.57), 339 (3.36). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.96–2.07 (4H, м, 3", 4"-CH₂); 3.30 (2H, т, *J* = 6.2, 5"-CH₂); 3.82 (3H, с, CH₃O); 4.06 (2H, т, *J* = 6.4, CH-CH₂); 5.92 (1H, д, *J* = 2.0, H-5'); 6.10 (1H, д, *J* = 1.8, H-3'); 7.34–7.42 (3H, м, H-3,4,5); 7.57 (2H, д, *J* = 7.2, H-2,6); 7.73 (1H, д, *J* = 15.6, 8-CH); 7.85 (1H, д, *J* = 15.6, 7-CH); 14.17 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 28.0 (C-4"); 29.3 (C-3"); 31.1 (C-5"); 55.6 (CH₃O); 68.0 (C-2"); 91.8 (C-3'); 93.9 (C-5'); 106.4 (C-1"); 127.9 (C-8); 128.2 (C-2,6); 128.9 (C-3,5); 130.1 (C-4); 135.4 (C-1); 141.9 (C-7); 161.6 (C-2'); 166.2 (C-6'); 168.2 (C-4'); 192.7 (C-9). Найдено, %: С 59.39; Н 5.38; Br 20.00. C₂₀H₂₁BrO₄. Вычислено, %: С 59.27; Н 5.22; Br 19.72.

(2E)-1-[2-(5-Бромпентил)окси]-6-гидрокси-4-метокси-фенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (6). Выход 75%. Т. пл. 114–115 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3453, 2954, 2925, 2854,

1612, 1579, 1460, 1425, 1340, 1280, 1217, 1203, 1163, 1110, 862, 829, 780, 745, 700. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 214 (3.70), 298 (3.39), 340 (3.22). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.55–1.61 (2H, м, 4"-CH₂); 1.98–2.05 (4H, м, 3", 5"-CH₂); 3.19 (2H, т, *J* = 6.4, 6"-CH₂); 3.80 (3H, с, CH₃O); 4.01 (2H, т, *J* = 6.7, 2"-CH₂); 5.90 (1H, д, *J* = 2.0, H-5'); 6.10 (1H, уш. с, H-3'); 7.35–7.42 (3H, м, H-3,4,5), 7.57 (2H, д, *J* = 7.2, H-2,6), 7.71 (1H, д, *J* = 15.8, 8-CH), 7.90 д (1H, д, *J* = 15.8, 7-CH), 14.22 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 28.0 (C-4"); 30.0, 30.2 (C-3", 5"); 32.0 (C-6"); 55.6 (CH₃O); 68.0 (C-2"); 91.8 (C-3'); 93.8 (C-5'); 106.9 (C-1"); 127.9 (C-8); 128.2 (C-2,6); 128.9 (C-3,5); 130.1 (C-4); 135.6 (C-1); 141.8 (C-7); 161.6 (C-2'); 166.2 (C-6'); 168.2 (C-4'); 192.8 (C-9). Найдено, %: С 60.19; Н 5.58; Br 19.02. C₂₁H₂₃BrO₄. Вычислено, %: С 60.15; Н 5.53; Br 19.06.

(2E)-1-[2-[(6-Бромгексил)окси]-6-гидрокси-4-метокси-фенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (7). Выход 72%. Т. пл. 121–122 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3467, 3084, 3059, 3026, 2939, 2918, 2854, 1627, 1618, 1573, 1460, 1446, 1423, 1396, 1340, 1282, 1215, 1155, 1107, 1070, 1029, 966, 941, 883, 829, 810, 742, 694. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 214 (3.25), 293 (2.91), 339 (3.07). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.39–1.46 (4H, м, 4", 5"-CH₂); 1.64–1.70 (2H, м, 6"-CH₂); 1.85–1.90 (2H, м, 3"-CH₂); 3.26 (2H, т, *J* = 6.3, 7"-CH₂); 3.82 (3H, с, CH₃O); 4.02 (2H, т, *J* = 6.7, 2"-CH₂); 5.91 (1H, д, *J* = 1.6, H-5'); 6.09 (1H, д, *J* = 1.6, H-3'); 7.35–7.42 (3H, м, H-3,4,5); 7.56 (2H, д, *J* = 7.4, H-2,6); 7.73 (1H, д, *J* = 15.7, 8-CH); 7.93 (1H, д, *J* = 15.7, 7-CH); 14.24 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 25.6 (C-4"); 28.0 (C-5"); 29.3 (C-3"); 32.4 (C-6"); 33.6 (C-7"); 55.6 (CH₃O); 68.8 (C-2"); 91.8 (C-3'); 93.7 (C-5'); 106.4 (C-1"); 128.0 (C-8); 128.3 (C-2,6); 128.9 (C-3,5); 130.0 (C-4); 135.6 (C-1); 141.8 (C-7); 161.9 (C-2'); 166.2 (C-6'); 168.3 (C-4'); 192.8 (C-9). Найдено, %: С 61.29; Н 5.88; Br 18.42. C₂₂H₂₅BrO₄. Вычислено, %: С 60.98; Н 5.82; Br 18.44.

Получение азидов 8, 9 (общая методика). К раствору 0.250 г бромида **5** или **7** в 5 мл ДМФА добавляют 0.047 г (1.2 экв.) азида натрия. Реакционную смесь нагревают в течение 24 ч при 100 °С. По охлаждении добавляют 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, затем 10 мл хлористого метилена. Слои разделяют, водный слой экстрагируют хлористым метиленом (4 × 5 мл), объединенные вытяжки промывают водой, органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают. Полученное масло подвергают лиофильной сушке в вакууме масляного насоса, получают соответствующие азиды.

(2E)-1-[2-(4-Азидобутоксид)-6-гидрокси-4-метокси-фенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (8). Выход 65%. Желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3392, 2925, 2854, 2114, 1728, 1565, 1608, 1537, 1465, 1433, 1394, 1253, 1159, 1116, 920, 675, 638. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 211 (3.98), 290 (3.71), 342 (3.33). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.03–2.11 (4H, м, 3", 4"-CH₂); 3.34 (2H, т, *J* = 6.6, 5"-CH₂); 3.87 (3H, с, CH₃O); 4.10 (2H, т, *J* = 6.7, 2"-CH₂); 5.87 (1H, уш. с, H-5'); 6.14 (1H, уш. с, H-3'); 7.34–7.45 (3H, м, H-3,4,5); 7.61 (2H, д, *J* = 7.2, H-2,6);

7.71 (1H, д, $J = 15.6$, 8-CH); 7.83 (1H, д, $J = 15.6$, 7-CH); 14.23 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 26.4 (C-4"); 27.2 (C-3"); 50.1 (C-5"); 55.6 (CH_3O); 68.3 (C-2"); 92.4 (C-3'); 93.2 (C-5'); 106.2 (C-1'); 127.5 (C-8); 128.7 (C-2,6); 128.8 (C-3,5); 129.9 (C-4); 135.3 (C-1); 142.2 (C-7); 160.7 (C-2'); 166.2 (C-6'); 169.5 (C-4'), 192.0 (C-9). Найдено, %: С 64.99; Н 5.58; N 10.96. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.38; Н 5.76; N 11.14.

(2E)-1-[2-[(6-Азидогексил)оксил]-6-гидрокси-4-метокси-фенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (9). Выход 62%. Желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3395, 3059, 3030, 2954, 2925, 2854, 2096, 1722, 1643, 1622, 1577, 1463, 1444, 1381, 1340, 1301, 1211, 1157, 1107, 1091, 1031, 918, 887, 839, 819, 800, 742. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 211 (4.02), 290 (3.74), 337 (3.39). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.30–1.34 (2H, м) и 1.39–1.43 (2H, м, 4", 5"- CH_2); 1.59–1.64 (2H, м, 6"- CH_2); 1.79–1.84 (2H, м, 3"- CH_2); 3.21 (2H, т, $J = 6.3$, 7"- CH_2); 3.76 (3H, с, CH_3O); 3.97 (2H, т, $J = 6.7$, 2"- CH_2); 5.86 (1H, уш. с, Н-5'); 6.04 (1H, уш. с, Н-3'); 7.30–7.40 (3H, м, Н-3,4,5); 7.54 (2H, д, $J = 7.4$, Н-2,6); 7.68 (1H, д, $J = 15.8$, 8-CH); 7.86 (1H, д, $J = 15.8$, 7-CH); 14.19 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.2 (C-4"); 29.5 (C-5"); 32.6 (C-3"); 33.8 (C-6"); 50.2 (C-7"); 55.8 (CH_3O); 69.1 (C-2"); 92.0 (C-3'); 93.9 (C-5'); 106.6 (C-1'); 128.2 (C-8); 128.4 (C-2,6); 129.1 (C-3,5); 130.3 (C-4); 135.8 (C-1); 142.0 (C-7); 163.9 (C-2'); 166.4 (C-6'); 168.5 (C-4'); 193.0 (C-9). Найдено, %: С 66.68; Н 6.24; N 10.25. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.82; Н 6.37; N 10.63.

2-Оксо-7-(триметилсилилэтинил)-6-циано-2H-хромен-6-карбонитрил (16). К раствору 100 мг (0.30 ммоль) (2-оксо-6-циано-2H-хромен-7-ил)трифторметансульфоната (14)¹⁸ в 3 мл ДМФА при перемешивании в атмосфере аргона последовательно добавляют 33 мг (0.34 ммоль) триметилсилилацетилен (15), 21 мг (34 мкмоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 2.5 мг (17 мкмоль) CuI и 85 мкл (0.48 ммоль) триэтиламина. Смесь перемешивают при температуре 120 °С в течение 10 ч. По окончании реакции (контроль ТСХ) реакционную смесь выливают в чашку Петри для свободного испарения. Остаток хроматографируют на силикагеле (элюент CHCl_3). Фракцию, содержащую продукт реакции, перекристаллизовывают из диэтилового эфира. Выход 50 мг (62%). Т. пл. 118–119 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3471, 3114, 3084, 3059, 2956, 2850, 2229, 2154, 1749, 1620, 1598, 1543, 1487, 1423, 1375, 1319, 1251, 1164, 1118, 993, 918, 850, 759, 671, 636. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 232 (4.23), 243 (4.14), 295 (3.92), 306 (4.01), 329 (3.25). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.30 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 6.49 (1H, д, $J = 9.6$, Н-3); 7.45 (1H, с, Н-8); 7.65 (1H, д, $J = 9.6$, Н-4); 7.77 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 8.71 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 74.1 (C-7b); 86.0 (C-7a); 112.0 (C-3); 118.4, 118.9 (C-8, CN); 120.0 (C-4a); 120.6 (C-6); 125.2 (C-5); 132.5 (C-7); 141.3 (C-4); 156.1 (C-8a); 160.0 (C-2). Найдено, %: С 67.01; Н 5.12; N 4.89; Si 10.87. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Si}$. Вычислено, %: С 67.39; Н 4.90; N 5.24; Si 10.50.

2-Оксо-7-этинил-2H-хромен-6-карбонитрил (13). К раствору 100 мг (0.5 ммоль) соединения 16 в 5 мл

MeOH добавляют 38 мг (2.5 ммоль) CsF и 6.0 мг (26 мкмоль) $\text{BuEt}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$. Смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль ТСХ) упаривают растворитель до объема 1 мл, к остатку приливают 5 мл H_2O и 10 мл CH_2Cl_2 . Слои разделяют, водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 (4 × 10 мл), объединенные экстракты сушат над MgSO_4 и упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl_3), фракцию, содержащую продукт, кристаллизуют из диэтилового эфира. Выход 80 мг (68%). Т. пл. 110–111 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3448, 3255, 3099, 3053, 2922, 2852, 2231, 2200, 1733, 1620, 1600, 1485, 1375, 1261, 1191, 1109, 912, 835, 756, 690, 567. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 226 (4.27), 240 (4.23), 289 (3.92), 300 (3.95), 325 (3.51). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.66 (1H, с, 7b-CH); 6.42 (1H, д, $J = 9.7$, Н-3); 7.32 (1H, с, Н-8); 7.67 (1H, д, $J = 9.7$, Н-4); 7.81 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 71.8 (C-7b); 81.5 (C-7a); 113.9 (C-3); 118.2 (C-8); 118.5, 118.7 (C-4a, CN); 120.0 (C-6); 125.3 (C-5); 131.2 (C-7); 142.8 (C-4); 156.5 (C-8a); 160.0 (C-2). Найдено, %: С 73.61; Н 2.24; N 6.85. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 73.85; Н 2.58; N 7.18.

Взаимодействие азидов 8, 9 с алкинами 10, 12, 13 (общая методика). Смешивают раствор 250 мг (0.68 ммоль) азиды 8 или 9 в 10 мл CH_2Cl_2 и раствор из 25 мг (15 моль. %) аскорбата натрия и 10 мг (7 моль. %) $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл H_2O и при перемешивании добавляют 0.7 ммоль соответствующего алкина. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре и 1 ч при 40 °С. По окончании реакции смесь разбавляют 10 мл H_2O , слои разделяют, водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 (4 × 5 мл), объединенные экстракты сушат над MgSO_4 и удаляют растворитель в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl_3), фракции, содержащие продукт 11, 17–20, перекристаллизовывают из диэтилового эфира.

(2E)-1-{6-Гидрокси-4-метокси-2-[4-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бутоксил]фенил}-3-фенилпроп-2-ен-1-он (11). Выход 66%. Масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3467, 3435, 3066, 3028, 2970, 2939, 2918, 2854, 1743, 1730, 1687, 1620, 1574, 1479, 1390, 1340, 1284, 1215, 1150, 1136, 1120, 1099, 1074, 1032, 960, 950, 914, 885, 827, 808, 742, 694. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 214 (3.44), 255 (3.4), 297 (3.19), 307 (3.21), 344 (3.32). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.79–1.83 (2H, м, 4"- CH_2); 2.38–2.43 (2H, м, 3"- CH_2); 3.76 (3H, с, CH_3O); 4.01 (2H, т, $J = 6.4$, 2"- CH_2); 4.55 (2H, т, $J = 7.0$, 5"- CH_2); 5.97 (1H, уш. с, Н-5'); 6.04 (1H, уш. с, Н-3'); 7.38–7.50 (3H, м, Н-3,4,5); 7.53–7.60 (5H, м, Н-2,6,3", 4", 5"); 7.64–7.68 (2H, м, Н-2", 6"); 7.72 (1H, д, $J = 15.6$, 8-CH); 7.87 (1H, д, $J = 15.6$, 7-CH); 8.15 (1H, с, Н-10"); 13.03 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 25.6 (C-4"); 28.0 (C-3"); 33.6 (C-5"); 55.6 (CH_3O); 68.8 (C-2"); 91.7 (C-3'); 93.4 (C-5'); 106.2 (C-1'); 125.7 (C-2", 6"); 127.6 (C-8); 128.1 (C-4"); 128.2 (C-2,6); 128.9 (C-3,5); 129.3 (C-3", 5"); 129.3 (C-4); 130.2 (C-10"); 133.2 (C-1"); 135.6 (C-1); 141.8 (C-7); 146.0

(C-9"); 163.9 (C-2"); 166.2 (C-6"); 168.3 (C-4"); 192.8 (C-7).
Найдено, %: C 71.33; H 5.62; N 8.97. C₂₈H₂₇N₃O₄.
Вычислено, %: C 71.62; H 5.80; N 8.95.

Метил-7-[1-(4-{3-гидрокси-5-метокси-2-[(2E)-3-фенилпроп-2-еноил]феноксифенил}бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат (17). Т. пл. 152–153 °С. Выход 55%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3518, 3406, 3082, 3060, 2924, 2852, 1736, 1676, 1628, 1600, 1580, 1493, 1446, 1394, 1313, 1298, 1217, 1147, 1110, 1076, 1040, 1000, 974, 945, 930, 910, 860, 827, 795, 754, 729, 690, 626. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 211 (3.86), 244 (3.76), 305 (3.61), 332 (3.71). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃+CD₃OD), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.87–1.91 (4H, м, 3",4"-CH₂); 3.17 (2H, т, *J* = 6.8, 5"-CH₂); 3.76 (3H, с, OCH₃); 3.94 (3H, с, OCH₃); 3.98 (2H, т, *J* = 6.7, 2"-CH₂); 5.88 (1H, уш. с, H-5"); 6.07 (1H, уш. с, H-3'); 6.35 (1H, д, *J* = 9.6, H-3"); 6.72 (1H, с, H-8"); 7.25–7.29 (3H, м, H-3,4,5); 7.44 (2H, д, *J* = 7.2, H-2,6); 7.55 (1H, д, *J* = 9.6, H-4"); 7.74 (1H, д, *J* = 15.6, 8-CH); 7.91 (1H, с, H-5"); 7.94 (1H, д, *J* = 15.6, 7-CH); 8.14 (1H, с, H-10"); 11.08 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃+CD₃OD), δ , м. д.: 27.8 (C-4"); 29.0 (C-3"); 52.5 (C-5"); 55.3 (CH₃O); 57.8 (CH₃O); 67.8 (C-2"); 91.7 (C-3'); 93.5 (C-5"); 104.4 (C-8"); 106.2 (C-1'); 109.9 (C-4"а); 113.5 (C-3"); 125.8 (C-5"); 127.6 (C-8); 127.9 (C-2,6); 128.6 (C-6"); 128.8 (C-3,5); 130.0 (C-4); 130.7 (C-7"); 131.2 (C-10"); 135.1 (C-1); 141.2 (C-7); 143.3 (C-4"); 143.6 (C-9"); 158.5 (C-8"а); 160.4 (C-2'); 161.5 (C-2"); 163.8 (C-6'); 166.1 (C-4); 167.3 (C=O); 192.7 (C-9). Найдено, %: C 66.29; H 5.18; N 6.84. C₃₃H₂₉N₃O₈. Вычислено, %: C 66.55; H 4.91; N 7.05.

Метил-7-[1-(6-{3-гидрокси-5-метокси-2-[(2E)-3-фенилпроп-2-еноил]феноксифенил}гексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксилат (18). Выход 58%. Т. пл. 102–103 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3518, 3406, 3082, 3061, 3028, 2922, 2852, 1735, 1676, 1628, 1600, 1579, 1493, 1446, 1427, 1342, 1313, 1298, 1232, 1215, 1145, 1110, 1100, 1076, 1032, 1002, 945, 910, 900, 860, 827, 796, 754, 731, 698, 626, 617. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 210 (3.94), 241 (3.74), 303 (3.65), 332 (3.71). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃+CD₃OD), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.27–1.31 (2H, м, 5"-CH₂); 1.37–1.42 (2H, м, 4"-CH₂); 1.64–1.71 (2H, м, 6"-CH₂); 1.85–1.89 (2H, м, 3"-CH₂); 3.25 (2H, т, *J* = 6.8, 7"-CH₂); 3.80 (3H, с, OCH₃); 3.97 (3H, с, OCH₃); 4.00 (2H, т, *J* = 7.0, 2"-CH); 5.90 (1H, уш. с, H-5"); 6.05 (1H, уш. с, H-3'); 6.45 (1H, д, *J* = 9.6, H-3"); 6.82 (1H, с, H-8"); 7.23–7.28 (3H, м, H-3,4,5); 7.39 (2H, д, *J* = 7.0, H-2,6); 7.55 (1H, д, *J* = 9.6, H-4"); 7.72 (1H, д, *J* = 15.6, 8-CH); 7.82 (1H, с, H-5"); 7.90 (1H, д, *J* = 15.6, 7-CH); 8.27 (1H, с, H-13"); 14.02 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃+CD₃OD), δ , м. д.: 24.3 (C-4"); 25.8 (C-5"); 27.5 (C-6"); 28.7 (C-3"); 52.2 (C-7"); 55.0 (CH₃O); 57.5 (CH₃O); 67.5 (C-2"); 91.4 (C-3'); 93.2 (C-5"); 104.0 (C-8"); 105.8 (C-1'); 109.6 (C-4"а); 113.2 (C-3"); 125.5 (C-5"); 127.0 (C-8); 127.6 (C-2,6); 128.4 (C-3,5); 129.1 (C-6"); 130.3 (C-4); 130.9 (C-7"); 131.0 (C-13"); 134.8 (C-1); 140.9 (C-7); 141.4 (C-12"); 143.0 (C-4"); 157.6 (C-8"а); 160.1 (C-2'); 161.2 (C-2"); 162.8 (C-6'); 164.9 (C-4"); 166.9 (C=O); 193.0 (C-9). Найдено, %: C 67.09; H 5.38; N 7.02. C₃₅H₃₃N₃O₈. Вычислено, %: C 67.41; H 5.33; N 6.74.

7-[1-(4-{3-Гидрокси-5-метокси-2-[(2E)-3-фенилпроп-2-еноил]феноксифенил}бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-оксо-2H-хромен-6-карбонитрил (19). Выход 52%. Т. пл. 121–122 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3480, 3433, 3084, 3055, 2962, 2937, 2924, 2850, 2544, 2544, 2258, 1734, 1726, 1626, 1581, 1566, 1506, 1488, 1445, 1402, 1342, 1310, 1286, 1217, 1159, 1142, 1115, 1053, 1042, 1034, 997, 980, 930, 910, 860, 835, 816, 800, 740, 692, 680, 624. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 210 (3.91), 236 (3.70), 256 (3.39), 298 (3.54), 331 (3.66). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.72–1.78 (2H, м, 4"-CH₂); 2.10–2.16 (2H, м, 3"-CH₂); 3.78 (3H, с, OCH₃); 4.05 (2H, т, *J* = 6.8, 2"-CH₂); 4.42 (2H, т, *J* = 6.8, 5"-CH₂); 6.03 (1H, уш. с, H-5"); 6.14 (1H, уш. с, H-3'); 6.23 (1H, д, *J* = 9.8, H-3"); 6.72 (1H, с, H-8"); 7.28–7.39 (3H, м, H-3,4,5); 7.64 (2H, д, *J* = 7.2, H-2,6); 7.63 (1H, д, *J* = 9.8, H-4"); 7.80 (1H, д, *J* = 15.6, 8-CH); 7.93 (1H, д, *J* = 15.6, 7-CH); 7.95 (1H, с, H-5"); 8.26 (1H, с, H-10"); 11.08 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃+CD₃OD), δ , м. д.: 27.8 (C-4"); 29.1 (C-3"); 55.3 (C-5"); 55.9 (CH₃O); 67.8 (C-2"); 91.7 (C-3'); 93.5 (C-5"); 104.0 (C-6"); 106.4 (C-1'); 113.5 (C-3"); 115.0 (C-8"); 120.8, 121.7 (CN, C-4"а); 127.6 (C-5"); 127.8 (C-8); 128.0 (C-2,6), 128.7 (C-3,5); 128.6 (C-7"); 129.8 (C-4); 130.0 (C-10"); 133.4 (C-1); 141.7 (C-7); 142.8 (C-4"); 157.7 (C-9"); 160.4 (C-8"а); 161.6 (C-2"); 162.8 (C-2'); 166.0 (C-6'); 167.2 (C-4"); 192.7 (C-9). Найдено, %: C 68.63; H 5.01; N 9.75. C₃₂H₂₆N₄O₆. Вычислено, %: C 68.32; H 4.66; N 9.96.

7-[1-(6-{3-Гидрокси-5-метокси-2-[(2E)-3-фенилпроп-2-еноил]феноксифенил}гексил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-оксо-2H-хромен-6-карбонитрил (20). Выход 53%. Т. пл. 123–125 °С (из эфира). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3480, 3433, 3084, 3055, 2598, 2244, 1734, 1707, 1625, 1582, 1566, 1506, 1500, 1480, 1444, 1402, 1342, 1286, 1217, 1159, 1142, 1114, 1080, 1053, 1034, 1000, 974, 922, 910, 850, 835, 816, 767, 740, 692, 650, 624. УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 234 (3.74), 241 (3.74), 306 (3.45), 329 (3.72). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃+CD₃OD), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.35–1.41 (2H, м, 5"-CH₂); 1.50–1.54 (2H, м, 4"-CH₂); 1.73–1.79 (2H, м, 6"-CH₂); 1.94–1.97 (2H, м, 3"-CH₂); 3.89 (2H, т, *J* = 6.8, 7"-CH₂); 3.91 (3H, с, OCH₃); 4.21 (2H, т, *J* = 6.8, 2"-CH₂); 6.03 (1H, уш. с, H-5"); 6.15 (1H, уш. с, H-3'); 6.36 (1H, д, *J* = 9.8, H-3"); 6.93 (1H, с, H-8"); 7.32–7.49 (3H, м, H-3,4,5); 7.66 (2H, д, *J* = 7.2, H-2,6); 7.71 (1H, д, *J* = 9.8, H-4"); 7.80 (1H, д, *J* = 15.6, 8-CH); 7.86 (1H, с, H-5"); 7.94 (1H, д, *J* = 15.6, 7-CH); 8.27 (1H, с, H-10"); 14.18 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃+CD₃OD), δ , м. д.: 26.1 (C-4"); 27.3 (C-5"); 29.0 (C-6"); 35.9 (C-3"); 52.5 (C-7"); 55.6 (CH₃O); 68.1 (C-2"); 91.9 (C-3'); 93.8 (C-5"); 103.6 (C-6"); 106.8 (C-1'); 112.0 (C-8"); 113.8 (C-3"); 120.8, 122.2 (CN, C-4"а); 126.2 (C-5"); 127.9 (C-8); 128.1 (C-4); 128.2 (C-2,6); 129.0 (C-3,5); 130.2 (C-7"); 131.0 (C-13"); 133.7 (C-1); 142.0 (C-7); 143.0 (C-4"); 145.5 (C-12"); 157.9 (C-8"а); 160.7 (C-2"); 161.8 (C-2'); 165.8 (C-6'); 167.4 (C-4"); 193.0 (C-9). Найдено, %: C 68.90; H 5.18; N 9.02. C₃₄H₃₀N₄O₆. Вычислено, %: C 69.14; H 5.12; N 9.49.

Рентгеноструктурное исследование соединения 5
проведено на дифрактометре Bruker Карра Арех II

(МоКа-излучение, графитовый монохроматор, φ, ω -сканирование) при температуре 200 К. Поправки на поглощение введены эмпирическим методом. Структура расшифрована прямым методом по программе SHELXS-97²¹ и уточнена МНК в анизотропно-изотропном приближении по программе SHELXL-97. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник". Положение гидроксильного атома водорода локализовано из разностного синтеза и уточнено изотропно. Кристаллографические данные соединения **5** (C₂₀H₂₁BrO₄, M 405.29): размер образца кристалла 0.04 × 0.08 × 0.48 мм; моноклинная сингония; пространственная группа P2₁/n; a 6.989(1), b 14.249(2), c 18.413(3) Å; β 92.222(6)°; V 1832.3(5) Å³; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1.469 г/см³; μ 2.264 см⁻¹, трансмиссия $T_{\text{min}}/T_{\text{max}} = 0.777/0.970$, область сканирования $2\theta < 50^\circ$. Параметры уточнения: wR_2 0.2233, S 1.090 (по всем 3220 отражениям), R₁ 0.0739 (2219 отражений с $I \geq 2\sigma(I)$), 232 уточняемых параметра. Результаты PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1037341).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (номер гранта 14-13-00822) и программы партнерских фундаментальных исследований СО РАН и стран СНГ (проект № 108).

Список литературы

1. Kurkin, V. A.; Zapesochnaaya, G. G.; Braslavskii, V. B. *Chem. Nat. Compd.* **1990**, 26, 224. [Химия природ. соединений **1990**, 26, 272.]
2. Siekmann, T. R. L.; Burgazli, K. M.; Bobrich, M. A.; Nöll, G.; Erdogan, A. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2013**, 17, 668.
3. Dzoym, J. P.; NKuete, A. H. L.; Kuete, V.; Tala, M. F.; Wabo, H. K.; Guru, S. K.; Rajput, V. S.; Sharma, A.; Tane, P.; Khan, I. A.; Saxena, A. K.; Laatsch, H.; Tan, N.-H. *Planta Med.* **2012**, 78, 787.
4. Xian, Y. F.; Ip, S. P.; Lin, Z. X.; Mao, Q.-Q.; Su, Z.-R.; Lai, X.-P. *Cell Mol. Neurobiol.* **2012**, 32, 1223.
5. Patel, N. K.; Bhutani, K. K. *Phytomedicine* **2014**, 21, 946.
6. Singh, P.; Anand, A.; Kumar, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 85, 758.
7. Hamdi, N.; Fischmeister, C.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *Med. Chem. Res.* **2011**, 20, 522.
8. Sashidhara, K. V.; Kumar, A.; Kumar, M.; Sarkar, J.; Sinha, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7205.
9. Sashidhara, K. V.; Kumar, M.; Modukuri, R. K.; Sonkar, R.; Bhatia, G.; Khanna, A. K.; Rai, S.; Shukla, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4480.
10. Peterson, L. B.; Blagg, B. S. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3957.
11. Duan, Y.-C.; Ma, Y.-C.; Zhang, E.; Shi, X.-J.; Wang, M.-M.; Ye, X.-W.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 11.
12. Zhang, W.; Li, Z.; Zhou, M.; Wu, F.; Hou, X.; Luo, H.; Liu, H.; Han, X.; Yan, G.; Ding, Z.; Li, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 799.
13. Praveena, K. S. S.; Durgadas, S.; Babu, N. S.; Akkenapally, S.; Kumar, C. G.; Deora, G. S.; Murthy, N. Y. S.; Mukkanti, K.; Pal, S. *Bioorg. Chem.* **2014**, 53, 8.
14. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
15. Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 4905.
16. Lipeeva, A. V.; Shults, E. E.; Makhneva, E. A.; Shakirov, M. M.; Tolstikov, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 551. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 591.]
17. Jeon, M.-K.; Kang, M.-K.; Park, K. H. *Tetrahedron* **2012**, 68, 6038.
18. Makhneva, E. A.; Lipeeva, A. V.; Shul'ts, E. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 662. [Журн. орган. химии **2014**, 50, 676.]
19. Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, S1.
20. Sirat, H. M.; Jani, N. A.; Hazni, H. H.; Awang, K.; Ng, S. W. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2010**, E66, o2866.
21. Sheldrick, G. M. *SHELXS-97 – Programs for Crystal Structure Analysis* (Release 97-2); University Göttingen, 1997.
22. Yamovoi, V. I.; Kul'magambetova, E. A.; Kulyyasov, A. T.; Turdybekov, K. M.; Adekenov, S. M. *Chem. Nat. Compd.* **2001**, 37, 424. [Химия природ. соединений **2001**, 361.]
23. Ferguson, G.; McCrindle, R.; Mc Alees, A. J.; Parvez, M. *Acta Cryst., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1982**, B38, 2679.