

М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И РЕАКЦИИ ГЕТЕРОАНАЛОГОВ
ИЗОФЛАВОНОВ

(ОБЗОР)

Рассмотрены способы получения гетероаналогов изофлавонов — 3-гетарилхромонов, а также реакции этих соединений, протекающие с сохранением или раскрытием пиридинового цикла.

Система 4Н-[1]-бензопиран-4-она (хромона) составляет основу химической структуры большой группы биологически активных соединений природного происхождения — многочисленного семейства флавоноидов и изофлавоноидов. Известно, что замена в изофлавоноидах арильного остатка на гетарильный приводит к соединениям, обладающим широким спектром биологической активности, новые виды которой обуславливает комбинация в одной молекуле хромонового и гетероциклического остатков. Так, 3-гетарилхромоны, называемые гетероаналогами изофлавоноидов, проявляют высокую антиаллергическую [1—12], антихолестерическую [13, 14], гипополидемическую [15, 16], антимикробную [17, 18], противовоспалительную [19], фунгицидную [18], антибластическую [20, 21] активности, являются стимуляторами центральной нервной системы [19, 22—25].

1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА 3-ГЕТАРИЛХРОМОНОВ

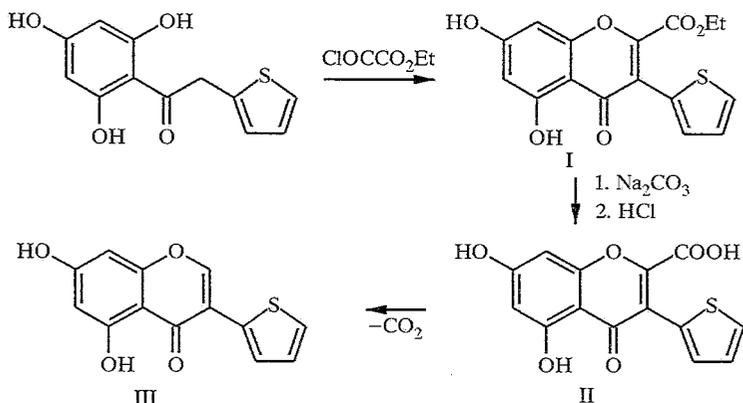
Можно выделить два основных подхода к синтезу 3-гетарилхромонов:

1 — построение хромоновой системы из замещенных α -гетарил-2-гидроксиацетофенонов, нередко с участием таких реагентов, как этоксалилхлорид, ортомуравьиный эфир, ангидриды кислот; 2 — достройка гетероцикла к готовой хромоновой системе.

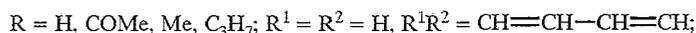
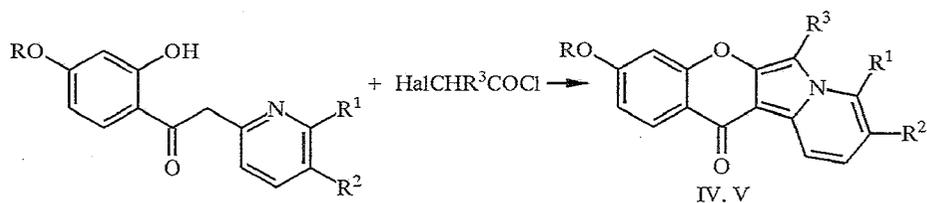
Ниже подробно рассмотрены оба указанных подхода, причем в разделе 1.1 приведены также пути получения некоторых исходных замещенных α -гетарилацетофенонов, а в разделе 1.2 — примеры синтеза хромонов, содержащих полностью или частично гидрированные гетероциклические заместители (в связи с потенциальной возможностью их превращения в 3-гетарилхромоны путем ароматизации).

1.1. Получение 3-гетарилхромонов построением
хромоновой системы

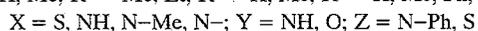
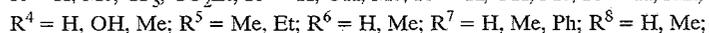
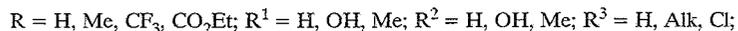
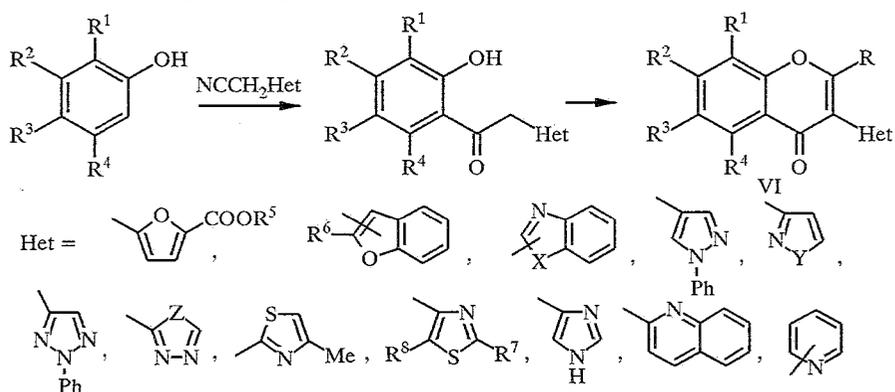
Первыми синтезированными гетероаналогами изофлавонов были тиенильные производные I—III, полученные циклизацией α -(2-тиенил)-2,4,6-тригидроксиацетофенона с участием этоксалилхлорида [26]:



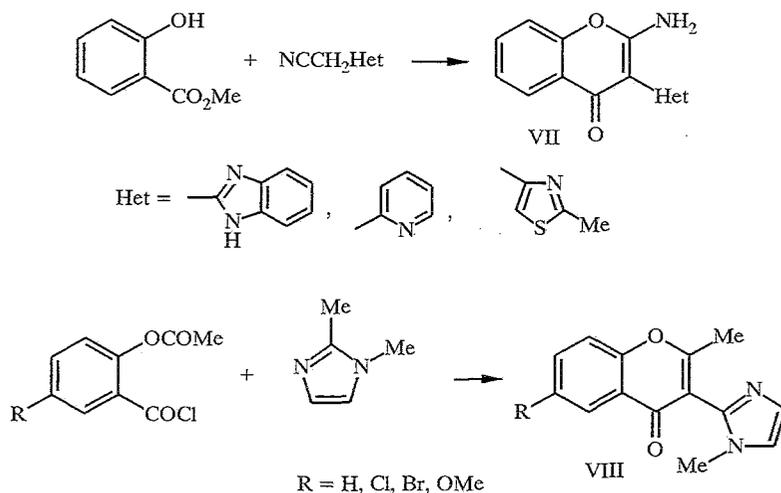
Следует отметить, что в случае взаимодействия замещенных α -(2-хинолил)ацетофенонов (см. ниже, $R^1R^2 = \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$) или α -(2-пиридил)-ацетофенонов ($R^1 = R^2 = \text{H}$) с хлорангидридами α -галогенкислот имеет место также циклизация по атому азота гетарильного заместителя и получаются 12Н-хромено-[3',2'-3,4]пирроло[1,2-*a*]хинолин-12-оны (IV) [27] и 12Н-хромено-[2,3-*c*]индолизин-12-оны (V) [28] соответственно.



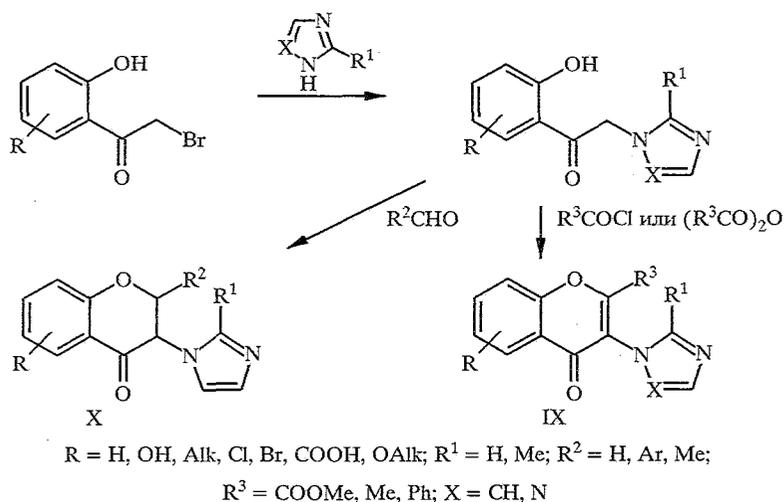
Путем конденсации фенолов с различными α -гетарилацетонитрилами в условиях реакции Геша и в ее модификации с последующей циклизацией полученных кетонов при участии таких реагентов, как триэтилортоформиат, этоксалилхлорид, трифторуксусный, уксусный и уксусно-муравьиный ангидрид синтезируются фурановые и бензофурановые [17, 29—38], бензтиазольные [39—41], бензимидазольные [17, 39, 42—44], пиразольные [33, 38, 45—47], изоксазольные [35, 48, 49], триазольные [35, 50], тиадiazольные [51], тиазольные [16, 20, 21, 35—38, 52—62], имидазольные [35, 63], хинолиновые [35, 36, 64, 65] и пиридиновые [18, 35, 36, 66] аналоги VI природных изофлавонов. В подобных условиях из N-оксида α -(2-пиридил)-2-гидроксиацетофенона и триэтилортоформиата был получен N-оксид 3-(2-пиридил)хромена [67].



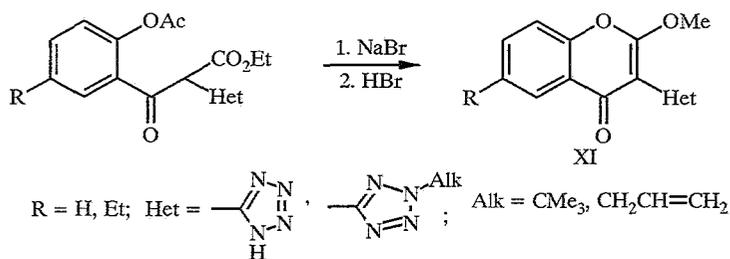
Гетарилхромоны типа VII и VIII синтезированы в одну стадию из производных салициловой кислоты и α -гетарилацетонитрилов [68, 69] или 1,2-диметилимидазолов соответственно [70]:



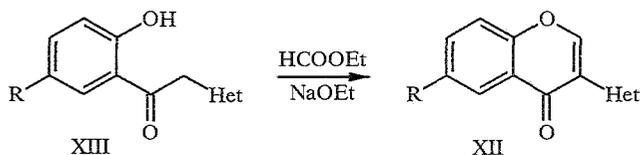
При взаимодействии фенацилбромидов с имидазолом в ДМФА [13—15, 71—73], а также с имидазолом или 1,2,4-триазолом в ацетонитриле с триэтиламино [74] получены α -имидазолил- и α -(1-триазолил)ацетофеноны, использованные для синтеза соответствующих гетарилзамещенных хромонов IX и хроманонов X.



2-Метокси-3-тетразолилхромоны XI синтезированы циклизацией этилового эфира 2-(2-ацетоксибензоил)-2-(2-*tert*-бутил-5-тетразолил)уксусной кислоты под действием HBr [75].

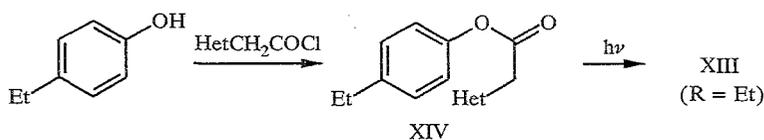


3-Тетразолилхромоны типа XII получены также циклизацией α -(5-тетразолил)ацетофенонов XIII под действием этилата натрия и этилформиата [76—79].

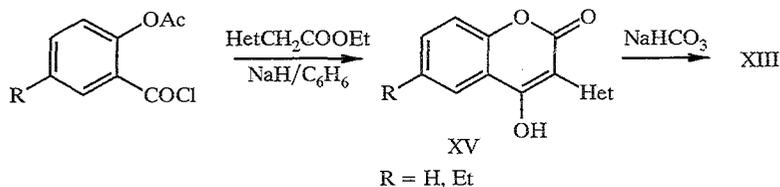


В связи с высокой антиаллергической активностью этих хромонов для синтеза исходных соединений XIII запатентованы следующие методы:

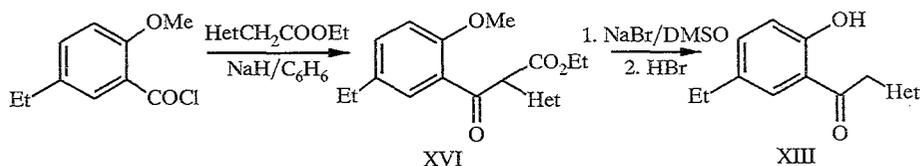
1) взаимодействие производных уксусной кислоты с 4-этилфенолом и последующая фотоперегруппировка образовавшихся эфиров XIV [76]:



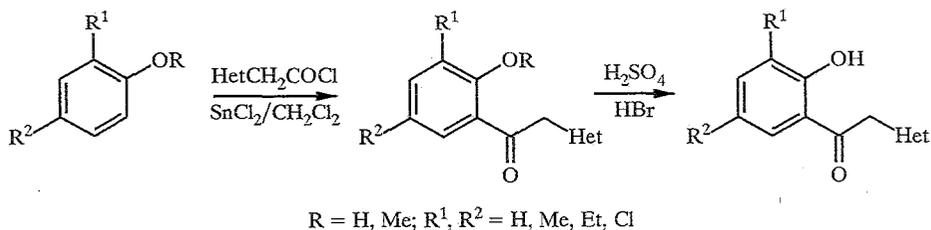
2) щелочной гидролиз 4-гидроксикумаринов XV, полученных взаимодействием этилового эфира тетразолилуксусной кислоты с хлорангидридами 2-ацетоксибензойной кислоты в бензоле под действием гидрида натрия [77]:



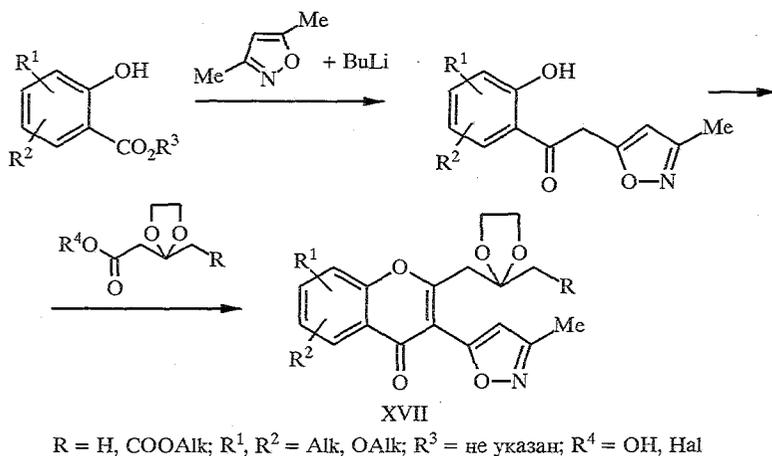
3) гидролиз с декарбоксилированием α -этоксикарбонил-2-метоксиацетофенона (XVI) — продукта ацилирования этилового эфира тетразолилуксусной кислоты хлорангидридом 2-метокси-5-этилбензойной кислоты в бензоле под действием гидрида натрия [78]:



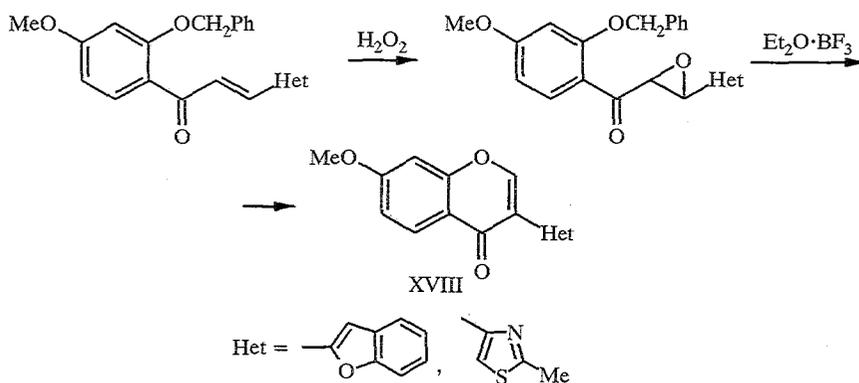
4) взаимодействие замещенных хлорангидридов α -тетразолилуксусной кислоты с фенолами в хлористом метиле в присутствии SnCl₂ [79]:



3-Изоксазолилзамещенные хромоны XVII синтезированы из производных эфиров салициловой кислоты конденсацией с 3,5-диметилизоксазолильным анином и последующим образованием хромоновой системы путем взаимодействия полученного замещенного α -изоксазолилацетофенона с производными карбоновых кислот [80]:

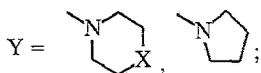
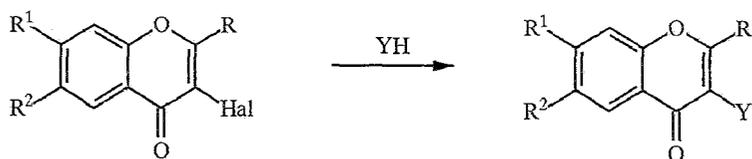


Разработан метод получения 7-метоксизамещенных 3-гетарилхромонов XVIII перегруппировкой эпоксидов халконов под действием кислот Льюиса. Лучшие выходы продуктов получены при использовании эфирата трехфтористого бора [54, 81—83]:



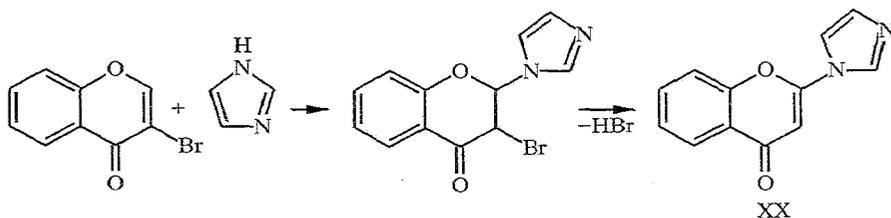
1.2. Получение 3-гетарилхромонов достройкой гетероциклического остатка к хромоновой системе

Для получения 3-гетерилхромонов типа XIX — потенциальных предшественников гетарилхромонов, содержащих связь C—N между хромоновым и азотсодержащим гетероциклом, было использовано аминирование бром- или 3-хлорхромонов путем их нагревания с вторичными циклическими аминами — пирролидином, пиперидином, морфолином и 1-метилпиперазином [22, 23, 84—87].

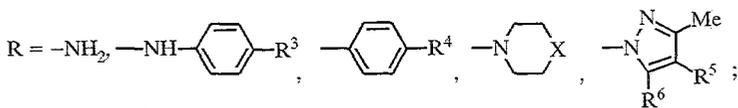
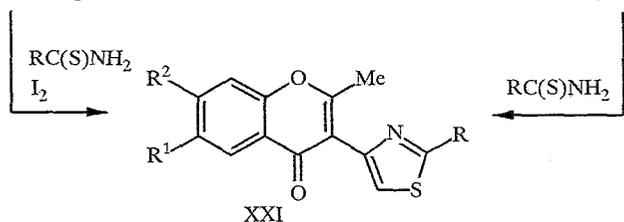
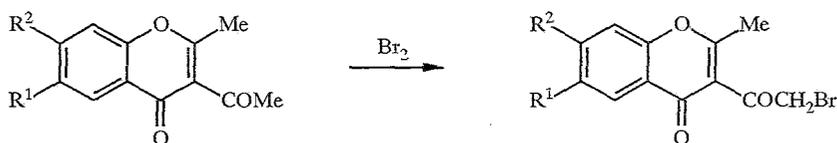


R = H, Me, Ph; R¹, R² = H, Cl, Me; X = CH₂, O, NMe; Hal = Cl, Br

Взаимодействие 3-бромхромона и имидазола проходит иначе: присоединение последнего по Михаэлю приводит к 2,3-дигидро-2-(1-имидазолил)-3-бромхроманону, который в результате дегидробромирования превращается в 2-(1-имидазолил)хромон (XX) [72].



Конденсацией 2-метил-3-бромацетилхромон с тиоамидами кислот и замещенными тиомочевинами в этаноле при нагревании получены 3-(4-тиазолил)хромоны XXI, образующиеся также непосредственно при нагревании 2-метил-3-ацетилхромон и тиоамидов кислот в присутствии иода [19, 24, 25, 88].

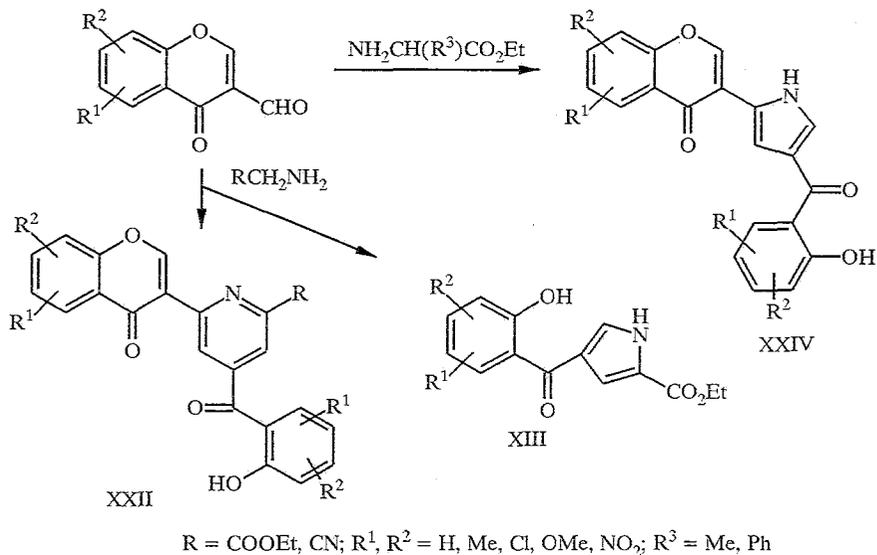


R¹, R³ = H, Cl, Me; R² = H, Me; R⁴ = H, Cl, NO₂;

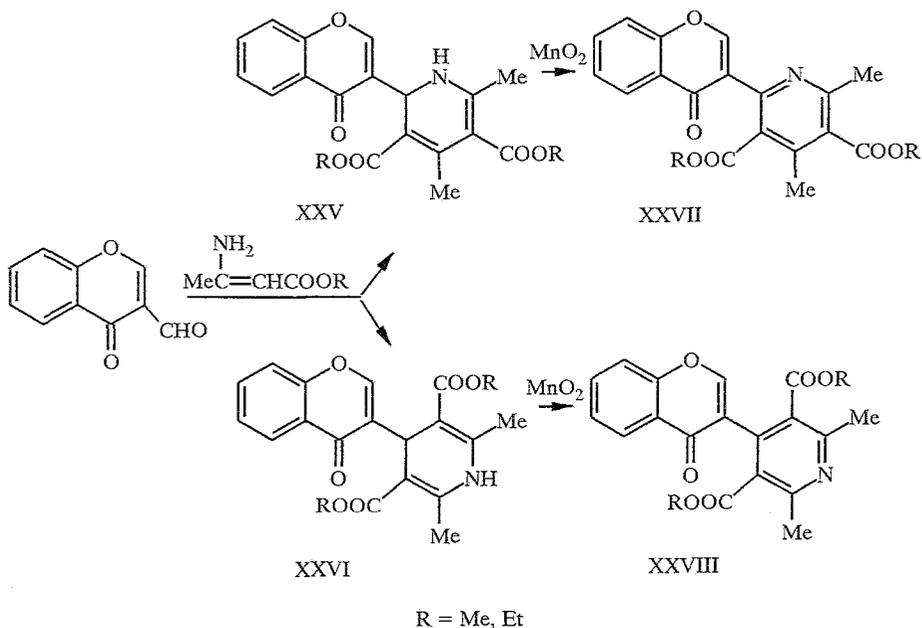
R⁵ = H, Me, Et; R⁶ = Me, ; X = NMe, NPh, O, CH₂; Y = O, S

Интересно взаимодействие 3-формилхромон с производными глицина, протекающее с образованием пиридиновых и пиррольных аналогов изофлавонов [89, 90]. Так, при действии на 3-формилхромон этилового эфира глицина в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты в кипящем толуоле получается смесь соответствующих 3-пиридилхромона XXII (R = CO₂Et) и этилового эфира 4-салицилоилпиррол-2-карбоновой кислоты XXIII. При наличии в положении 6 или 7 хромонного цикла электронодонорных или электроноакцепторных заместителей образуются продукты типа XXIII, заместитель в положении 5 хромонного цикла способствует синтезу соединений типа XXII. Использование aminoacetone-

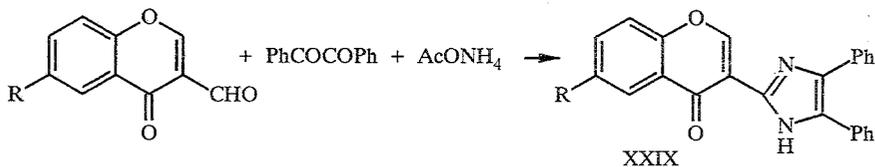
рила в реакциях с замещенными 3-формилхромонами приводит исключительно к производным XXII ($R = CN$). В случае этиловых эфиров α -метил- или α -фениламиноуксусной кислоты образуются 3-пирролилхромоны XXIV, структура которых не зависит от исходного эфира:



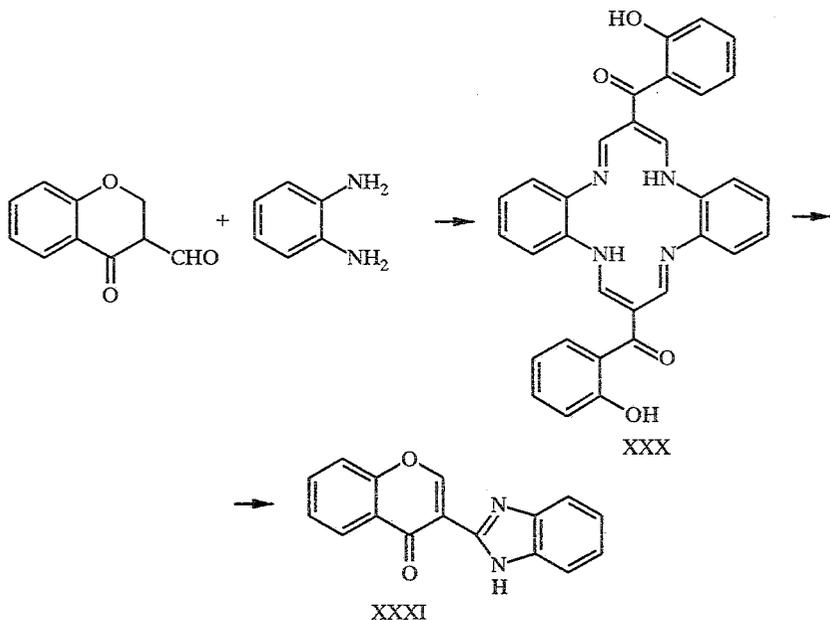
Реакцией Ганча 3-формилхромона с эфирами β -аминокротоновой кислоты в уксусной кислоте получена смесь замещенных 3-(1,2-дигидропиридил-2)- (XXV) и 3-(1,4-дигидропиридил-4)хромонов (XXVI), разделенных хроматографически и превращенных дегидрированием в соответствующие 3-пиридилхромоны XXVII и XXVIII [91].



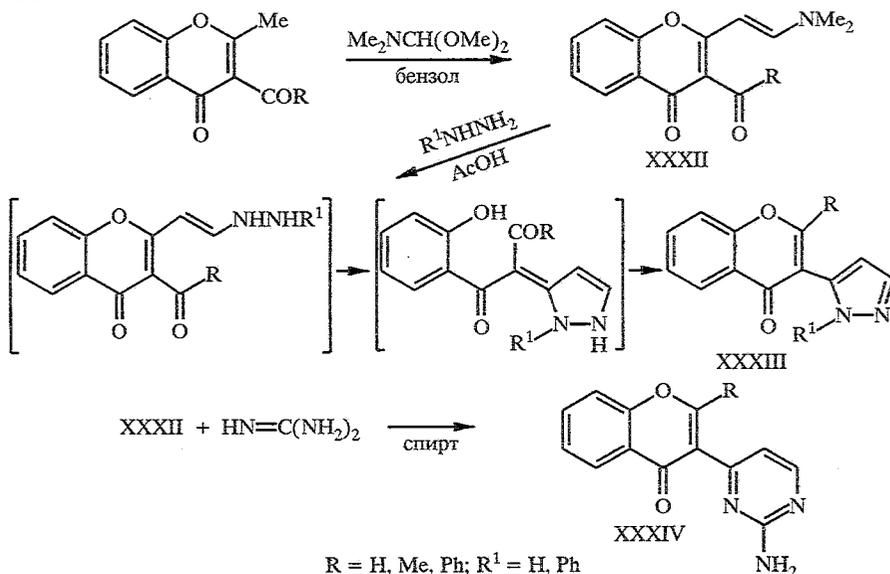
Взаимодействием 3-формилхромона и его замещенных с бензилом и ацетатом аммония в кипящей ледяной уксусной кислоте получены имидазольные производные хромона XXIX [92, 93]:



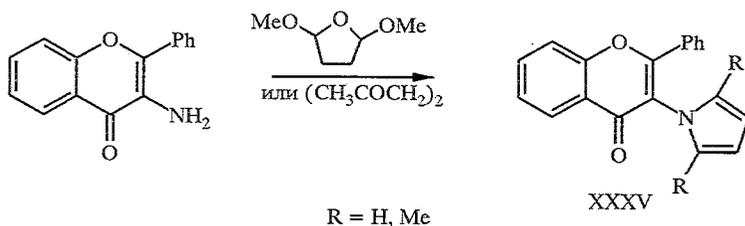
Аналогичная реакция с *o*-фенилендиамином протекала с образованием производного дибензотетраазаациклотетрадекатетраена (XXX), превращенного дегидратацией в 3-(бензимидазол-2-ил)хромон (XXXI) [94].



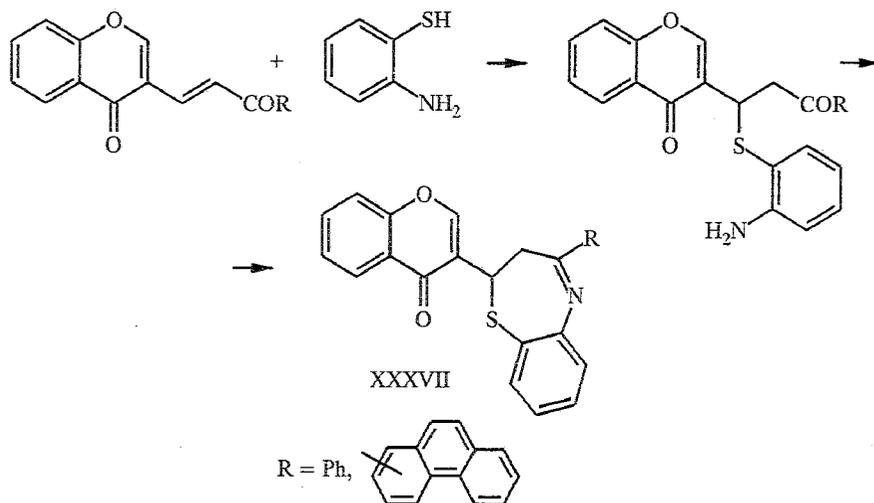
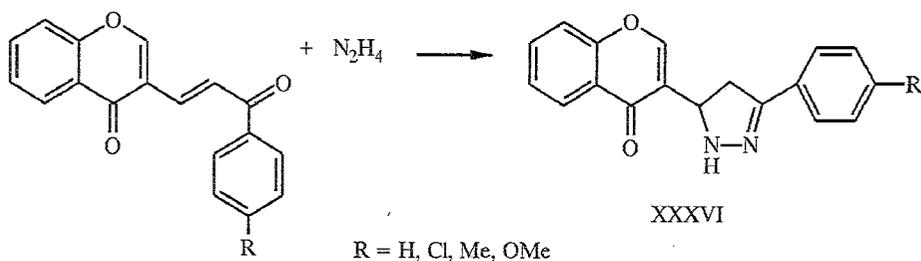
При кипячении 2-метил-3-ацилхромон с диметиламинодиметоксиметаном в бензоле образуются аминovinилхромоны XXXII, диметиламинометильная группа которых при кипячении в уксусной кислоте легко замещается на остаток гидразина или фенилгидразина. В результате последовательных рециклизаций продуктов реакции получены пиразольные аналоги изофлавонов XXXIII [95, 96]. При кипячении аминovinилхромон с гуанидином в спирте получены пиримидиновые аналоги изофлавонов XXXIV.



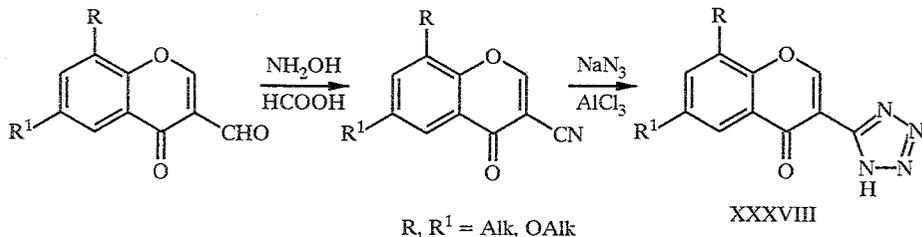
В результате взаимодействия 3-аминофлавона с 2,5-диметокситетрагидрофураном или гексанионом-1,4 в уксусном ангидриде получены пиррольные производные XXXV [97].



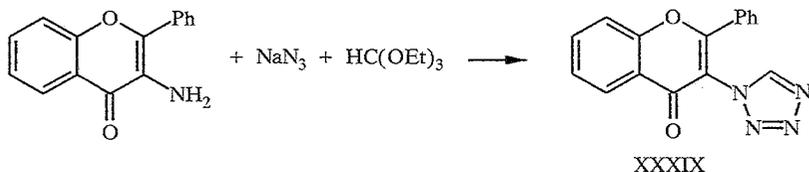
Из 3-(2-ацилвинил)хромонов и гидразина в ледяной уксусной кислоте синтезированы производные XXXVI с пиразолиновым циклом [98], а взаимодействием подобных хромонов с *o*-аминотиофенолом и последующей внутримолекулярной циклоконденсацией получены продукты XXXVII с остатком бензотиоазепина [99].



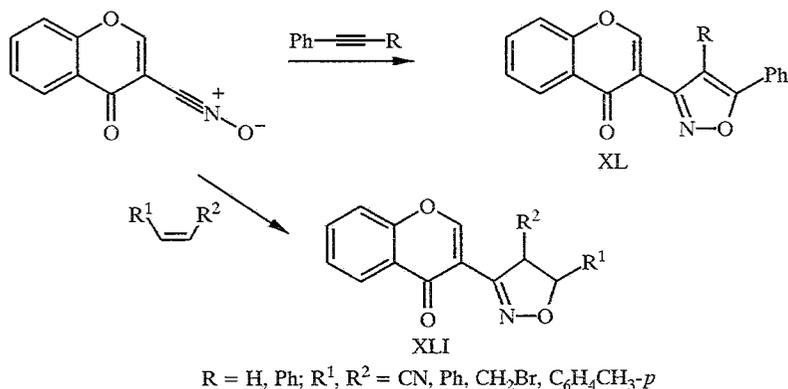
Разработаны также методики синтеза 3-тетарилхромонов с помощью биполярного 1,3-циклоприсоединения. Взаимодействием 3-формилхромонов с гидрохлоридом гидроксиламина в муравьиной кислоте в присутствии формиата натрия получены замещенные 3-цианохромоны, при действии на которые азиды натрия в присутствии хлорида алюминия в тетрагидрофуране образуются 3-(5-тетразолил)хромоны XXXVIII [1—12, 100].



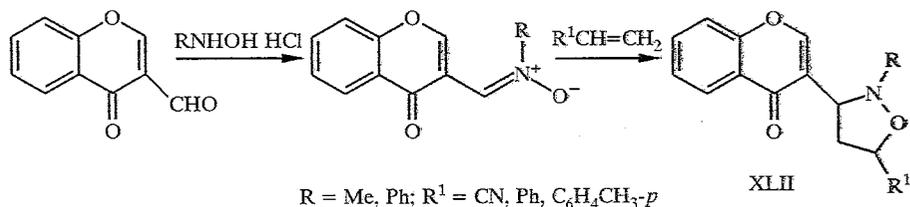
Реакцией 3-аминофлавона с азидом натрия и триэтилортоформатом синтезирован 3-(1-тетразолил)-2-фенилхромон (XXXIX) [101]:



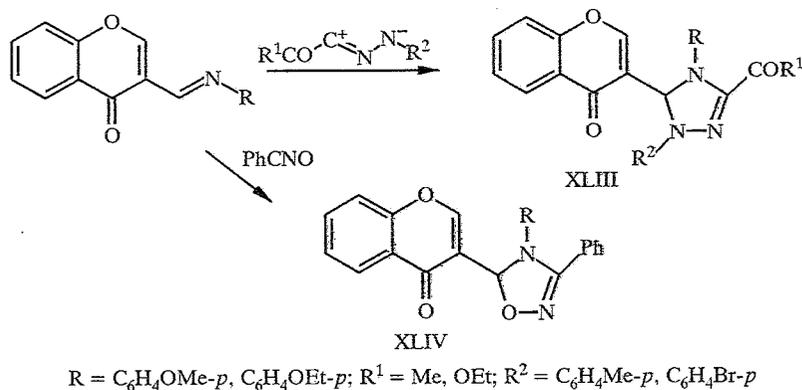
N-Оксид 3-карбонитрила хромона, полученный из оксима 3-формилхромона бромированием с последующим дегидробромированием, присоединяется к фенилацетиленам с образованием 3-(3-изоксазолил) хромонов XL [102]. В случае замещенных этиленов получают изоксазолиновые производные XLI [103].



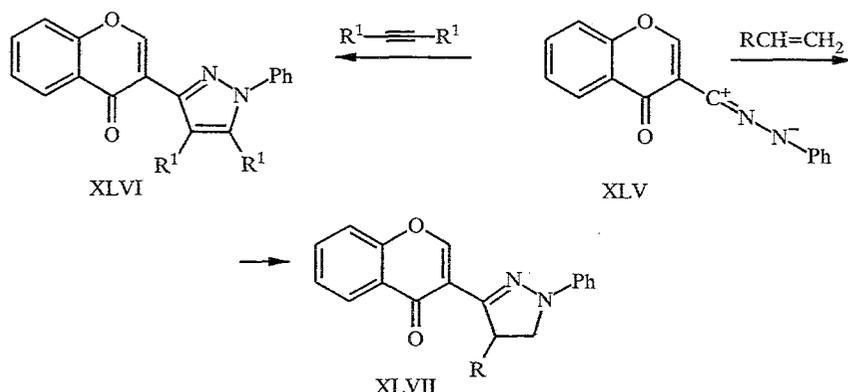
Взаимодействием бензопиран-3-карбальдегида и гидрохлорида метили или фенилгидроксиламина с последующим присоединением к промежуточным нитронам алкенов получены 3-изоксазолидинилхромоны XLII [102].



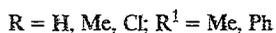
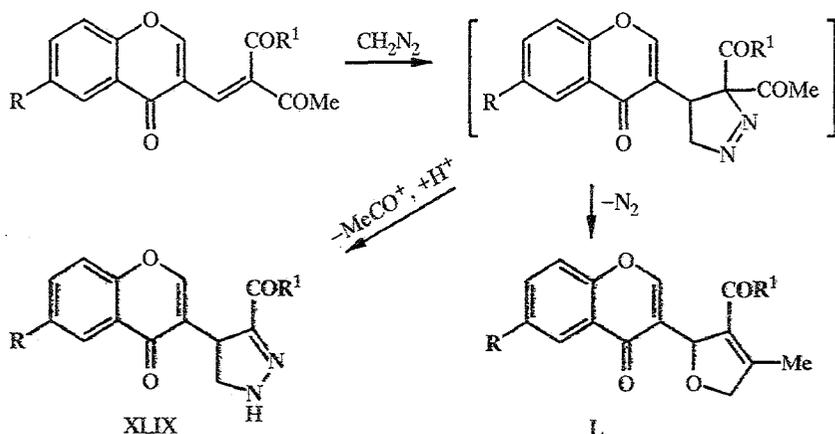
В результате присоединения иминоксидов к основаниям Шиффа синтезированы замещенные 3-триазолилхромоны XLIII [102], а бензонитрилоксидов — оксадиазинилхромоны XLIV [104].



В той же работе взаимодействием нитрилиминов XLV с замещенными ацетиленами и этиленами получены пиразолил- и пиразолинилхромоны XLVI и XLVII соответственно.



Обработкой 3-(2-диацилвинил) хромонов XLVIII диазометаном с последующей трансформацией образующегося продукта присоединения синтезируются пиразолинилхромоны XLIX, а также дигидрофурановые аналоги изофлавонов L [105].



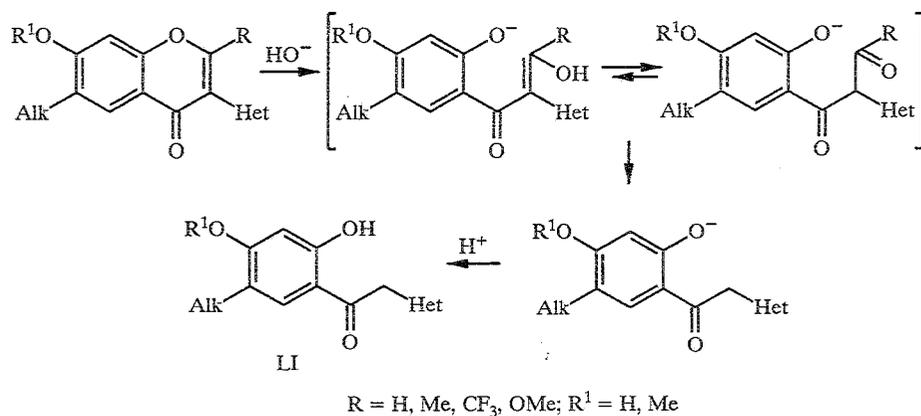
2. РЕАКЦИИ 3-ГЕТАРИЛХРОМОНОВ

Сведения о химических превращениях 3-гетарилхромонов частично имеются в монографии [51]. Следует отметить, что, в отличие от их получения, реакции этих соединений изучены недостаточно.

Превращения 3-гетарилхромонов могут происходить с участием хромонового фрагмента или гетероцикла, причем в первом случае возможно как раскрытие, так и сохранение пиранового цикла.

2.1. Действие щелочей на 3-гетарилхромоны

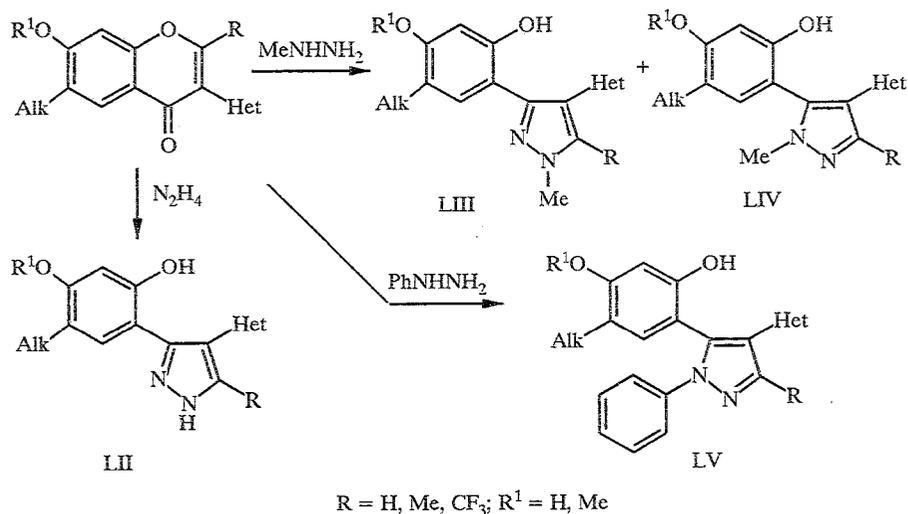
Реакция хромонов со щелочами издавна используется для определения их структуры. Так, нагревание фурановых и бензофурановых [106], тиазольных [16, 20, 21, 53, 56], имидазольных [70] и тетразольных [75] аналогов замещенного изофлавона с избытком щелочи в водно-спиртовом растворе приводит к расщеплению хромонового цикла, и образующееся при этом соответствующее β -дикарбонильное производное превращается в замещенный α -гетарилацетофенон LI.



Скорость щелочного гидролиза зависит от природы заместителя в положении 2 хромонного цикла. Так, 3-гетарилхромоны с электроноакцепторными заместителями в этом положении, а также их незамещенные аналоги размыкаются быстрее, чем 2-метилпроизводные. При наличии группы 7-ОН хромонная система значительно устойчивее к воздействию щелочей.

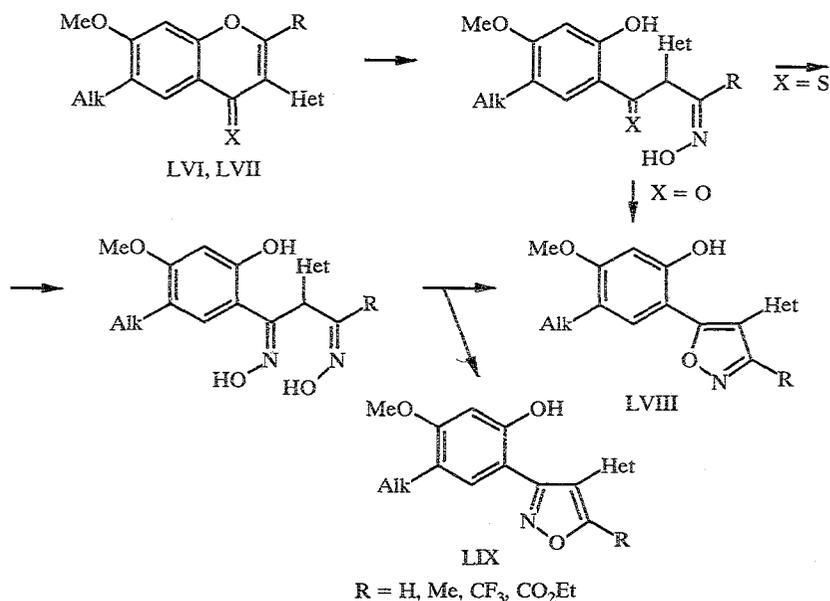
2.2. Взаимодействие с гидразином и его производными

При взаимодействии 3-гетарилхромонов, содержащих остатки фурана и бензофурана [106—108], тиазола [16, 52—56, 109], бензтиазола [40,41], бензимидазола [43], изоксазола [48], триазола [50], тиadiaзола [51], имидазола [63] и хинолина [64], с гидразином и его производными происходит расщепление хромонного цикла и последующее образование пиразольного ядра, приводящее к соответствующим замещенным фенолам LII—LV.

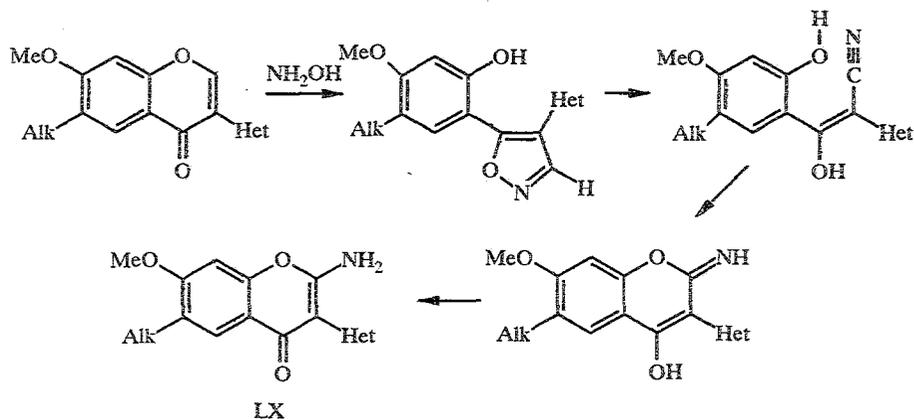


2.3. Реакции с гидроксиламином

Реакции 3-гетарилхромонов с гидроксиламином подробно изучены в работах [106, 107]. Показано, что при нагревании в сухом пиридине гидроксиламина с 3-фурил-, 3-бензофурил- [107, 108], 3-тиазолил- [53, 56, 109] и 3-хинолилзамещенными хромоном LVI (X = O) или их тиоксоаналогами LVII (X = S) [64] возможно образование изоксазолов типа LVIII и LIX. Из хромонов LVI в большинстве случаев образуются изоксазолы типа LVIII, а из тиоксохромонов LVII — смесь региоизомеров типа LVIII и LIX [53, 64].

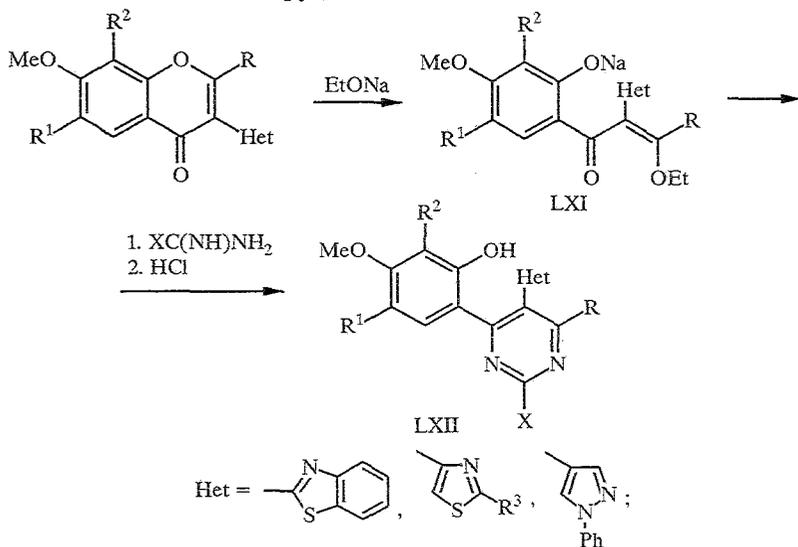


Однако нагревание с гидроксиламином в безводном пиридине не замещенных в положении 2 3-гетарилхромонов, содержащих остаток изоксазола [48], 2-тиазола [110], 2-бензтиазола или 2-бензимидазола [40, 41], приводит исключительно к 2-амино-3-гетарилхромонам LX, образование которых можно представить как результат последовательных рециклизаций и изомеризаций [51]:



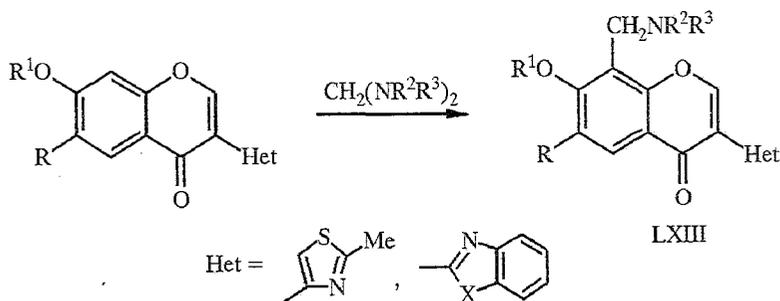
2.4. Взаимодействие с амидами

При взаимодействии 3-гетарилхромонов с амидами в присутствии этилата натрия в результате расщепления пиранового цикла и последующего присоединения к возникшему енолу LXI амида образуются производные пиримидина LXII [40, 41, 111, 112]. Эта реакция может использоваться для синтеза замещенных пиримидинов, получение которых другими методами связано со значительными трудностями или невозможно.



2.5. Взаимодействие с электрофильными реагентами

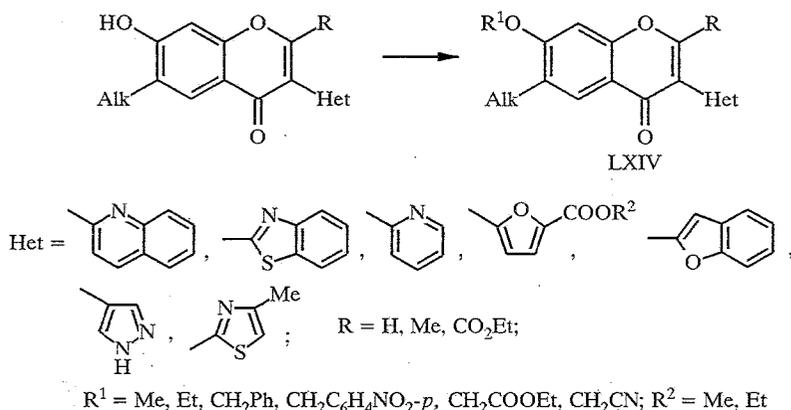
Хромоновый цикл содержит два центра с повышенной электронной плотностью: это положения 6 и 8. Так, действие бис(диметиламино)метана в абсолютном диоксане на тиазольные [16, 48], бензтиазольные [40, 41], бензимидазольные [43] аналоги изофлавона приводит к образованию 8-диметиламинометильных производных LXIII. Недавно нами показано [113], что для аминотилрования 3-бензтиазолил- и 3-бензимидазолилхромонов возможно применение также бис(диэтиламино)метана, 1,1'-метиленисперидина или 4,4'-метиленисморфолина. В случае пиразолилзамещенных хромонов [47] при взаимодействии с бис(диметиламино)метаном, кроме того, наблюдалось замещение водорода группы 1-NH на CH_2NMe_2 . Если положение 8 занято, алкилирование протекает в положение 6 [48].



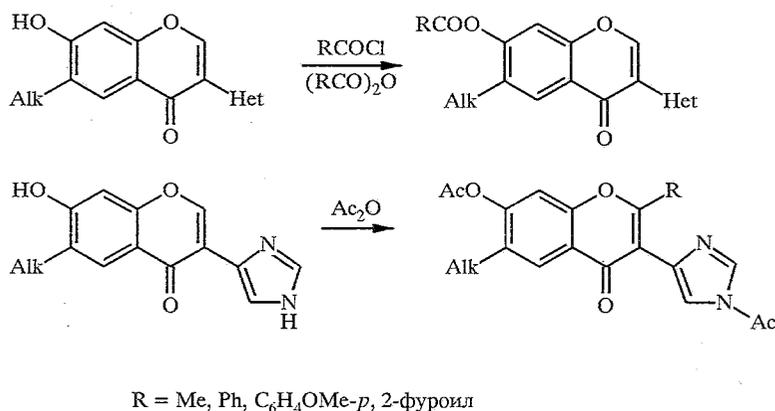
Аналогично протекают реакции с бромом [16, 48, 109] и иодом [109]. При избытке брома и длительном проведении реакции бромирование происходит одновременно в положения 6 и 8 хромонового цикла.

2.6. Реакции алкилирования и ацилирования

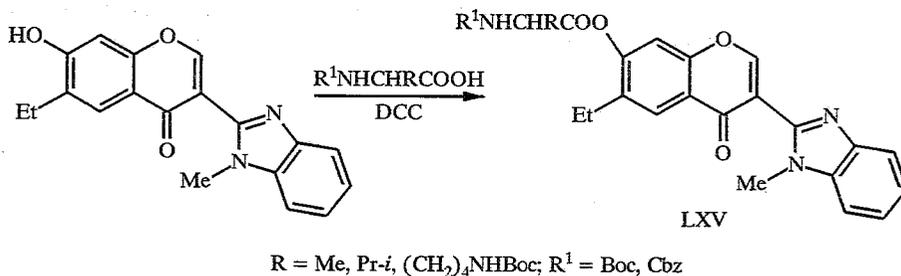
В работах [18, 20, 32, 40—47, 57, 59, 61, 114] показано, что 3-гетарилхромоны, содержащие группу 7-ОН, алкилируются алкилгалогенидами и диметилсульфатом в ацетоне или диоксане в присутствии поташа с образованием соответствующих 7-алкоксипроизводных LXIV. Этому процессу способствует этоксикарбонильная группа в положении 2 хромонового цикла.



В отсутствие поташа из алкилгалогенидов и 3-азагетарилхромонов образуются четвертичные соли [18, 20, 57, 64]. Ацилирующие реагенты ацилируют гидроксильные группы [38, 40, 48, 50, 59, 63], а также группы NH в гетероциклическом остатке [47, 63]:

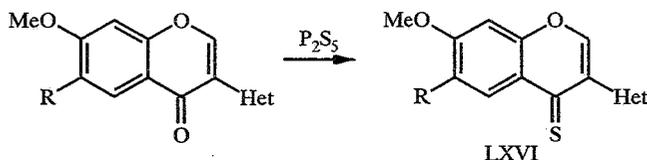


В результате взаимодействия бензимидазольных аналогов изофлавонов с N-защищенными аминокислотами в присутствии дициклогексилкарбодиимида (DCC) в тетрагидрофуране и диметилформамиде получены соответствующие N-защищенные эфиры аминокислот LXV [42].



2.7. Действие P₂S₅

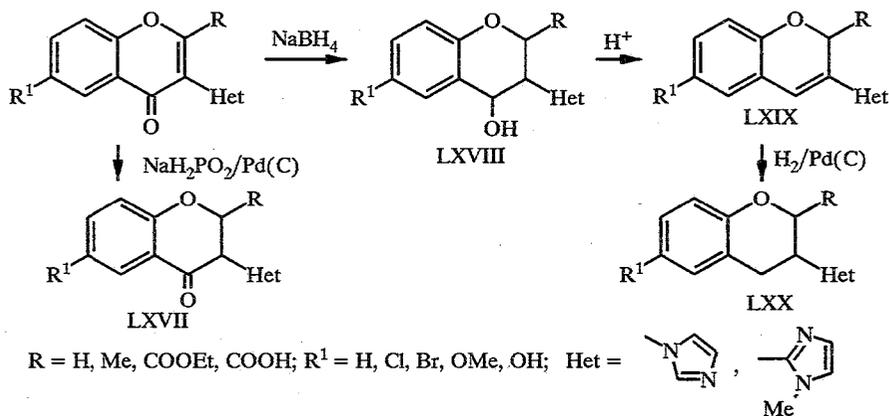
При нагревании 3-гетарил-7-метоксихромонов с P₂S₅ в пиридине образуются их тиоксоаналоги LXVI, которые, в отличие от бесцветных исходных хромонов, интенсивно окрашены [17, 20, 52, 53, 106].



2.8. Восстановление пиринового цикла

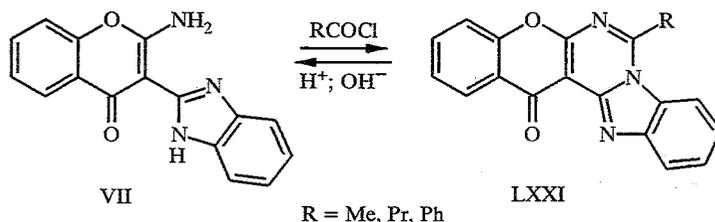
В работах [70, 71, 72] исследованы реакции 3-имидазолилхромонов. Показано, что при действии на них гипофосфита натрия над палладиевой чернью образуются 2,3-дигидро-3-имидазолилхромоны LXVII [72].

В случае более сильного восстановителя — боргидрида натрия в метаноле 3-имидазолилхромоны [70, 72] и их 2,3-дигидропроизводные [71] восстанавливаются до хроманолов LXVIII, которые под действием HBr дегидратируются до хроменов XLIX. Последние, в свою очередь, при восстановлении водородом над палладиевой чернью в уксусной кислоте превращаются в хроманы LXX. При наличии 2-этоксикарбонильного или 6-метоксизаместителя протекает их омыление до карбоксильной или гидроксильной группы соответственно. Эти реакции можно использовать для синтеза частично гидрированных изофлавонов, которые другими методами получить невозможно.

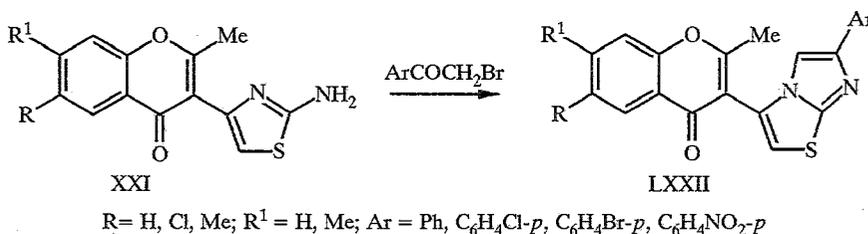


2.9. Превращения с участием гетероциклического остатка

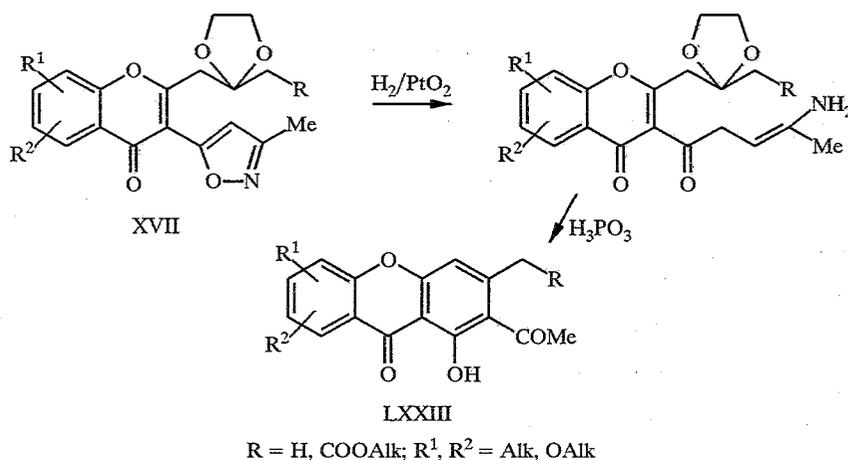
Реакции 3-гетарилхромонов, в которых принимает участие гетероциклический остаток, изучены мало. Так, при действии на 2-амино-3-(2-бензимидазолил)хромоны VII ангидридов и хлорангидридов карбоновых кислот получены новые полиядерные гетероциклические системы LXXI [68], которые в условиях как щелочного, так и кислотного гидролиза превращаются в исходные соединения.



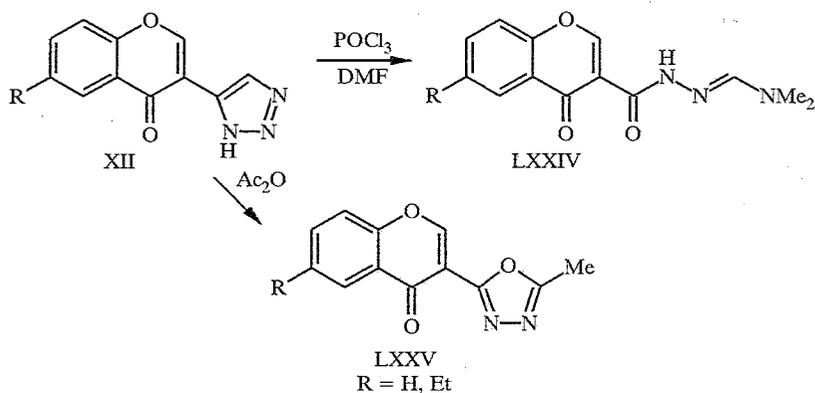
При конденсации 3-(2-амино-4-тиазолил)хромонов XXI с различными α -бромацетофенонами в этаноле получены 3-(6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)хромоны LXXII [19].



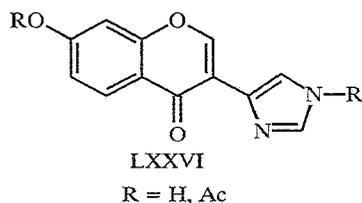
Изоксазольные аналоги изофлавонов XVII использовались в качестве исходных веществ для синтеза производных ксантона LXXIII [80].



При взаимодействии тетразольных аналогов изофлавонов XII с реагентом Вильсмейера происходит расщепление тетразольного цикла и образуются карбогидразоны LXXIV [2], а при взаимодействии с уксусным ангидридом — 3-оксадиазолилхромоны LXXXV [3].



Изучена способность 3-имидазолилхромонсв LXXVI к комплексообразованию с солями меди [115]. При этом получены соединения состава CuX_2L_2 , где L = LXXVI, X = Cl, Br, NO₂. При взаимодействии эквимольных количеств CuBr₂ и хромона LXXVI (R = H) также получено соединение состава CuBr₂L.



Таким образом, рассмотренные нами литературные данные по синтезу и свойствам 3-гетарилхромонсв указывают на то, что эти соединения могут быть важными синтонами для получения замещенных азотсодержащих гетероциклов, таких, как пиримидины, пиразолы и изоксазолы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ger. Offen 2317899 / Nohara A., Imetani T., Sanno Y. // C. A. — 1974. — Vol. 80. — 14932.
2. Nohara A. // Tetrah. Lett. — 1974. — N 13. — P. 1187.
3. Nohara A., Ishiguro T., Kuriki H., Saijo T., Sigihara H., Kanno M., Sanno Y. // J. Med. Chem. — 1977. — Vol. 20. — P. 141.
4. Ger. Offen 2614836 / Nohara A., Ishiguro T., Sanno Y. // C. A. — 1977. — Vol. 86. — 72661.
5. Pat. Specif. Au. 516897 Aust. / Strandmann M., Cohen M. P., Klutchko S., Shavel J. // C. A. — 1984. — Vol. 100. — 34549.
6. Pat. 4116971 U. S. / Strandmann M., Cohen M. P., Klutchko S., Shavel J. // C. A. — 1979. — Vol. 90. — 72203.
7. Kato T., Nohara A., Kawarazaki T., Sawa Y. // Takeda Kenkyusho Ho. — 1978. — Vol. 37, N 3—4. — P. 195; C. A. — 1979. — Vol. 90. — 152093.
8. Kito Co., Kuriki H., Chiba S., Kikuchi K. // Takeda Kenkyusho Ho. — 1978. — Vol. 37, N 3—4. — P. 202; C. A. — 1979. — Vol. 90. — 197584.
9. Kito Co., Kuriki H., Kikuchi K. // Takeda Kenkyusho Ho. — 1978. — Vol. 37, N 3—4. — P. 228; C. A. — 1979. — Vol. 90. — 197586.
10. Nohara A., Kuriki H., Ishiguro T., Saijo T., Ukawa K., Maki Y., Sanno Y. // J. Med. Chem. — 1979. — Vol. 22. — P. 290.
11. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79059279 / Nohara A., Ishiguro T., Ukawa K. // C. A. — 1979. — Vol. 91. — 175358.
12. Kanai Y., Nakai Y., Nakajima N., Tanayama S. // Xenobiotica. — 1979. — Vol. 9. — P. 33; C. A. — 1979. — Vol. 91. — 101757.
13. Pat. 2477545 Fr. / Cozzi P., Mongelli N., Pillan A., Bergamaschi M., Lovisolto P. // C. A. — 1982. — Vol. 96. — 122508.
14. Pat. 893917 Belg. / Cozzi P., Pillan A., Lovisolto P. // C. A. — 1983. — Vol. 99. — 5629.

15. *Cozzi P., Branzoli U., Lovisolo P., Orsini G., Garganico G., Pillan A., Chiari A.* // *J. Med. Chem.* — 1986. — Vol. 29. — P. 404.
16. *Хиля В. П., Казаков А. Л., Голубушина Г. М., Мельник В. Н., Ткачук Т. М.* // *Хим.-фарм. журн.* — 1981. — Т. 15. — С. 40.
17. *Хиля В. П., Гришко Л. Г., Жирова Т. И., Горчакова И. А., Купчевская И. П., Голубушина Г. М.* // *Хим.-фарм. журн.* — 1980. — Т. 14. — С. 24.
18. *Хиля В. П., Купчевская И. П., Салехова А. И., Гришко Л. Г., Бабичев Ф. С.* // *ХГС.* — 1977. — № 9. — С. 1180.
19. *Garg S. P., Prabha S. V., Kapoor R. P.* // *Indian J. Chem. Sect. B.* — 1985. — Vol. 24B. — P. 1197.
20. *Хиля В. П., Сабо В., Гришко Л. Г., Вихман Д. В., Бабичев Ф. С., Дымович В. А.* // *ХГС.* — 1975. — № 8. — С. 1030.
21. *Хиля В. П., Гришко Л. Г., Вихман Д. В.* // *Хим.-фарм. журн.* — 1976. — Т. 10. — С. 74.
22. *Rastogi M. K., Kapoor R. P., Garg S. P.* // *Indian J. Chem. Sect. B.* — 1978. — Vol. 16B. — P. 245.
23. *Rastogi M. K., Kamla C., Kapoor R. P., Garg S. P.* // *Indian J. Chem. Sect. B.* — 1979. — Vol. 17B. — P. 34.
24. *Kapoor R. P., Rastogi M. K., Khanna R., Garg S. P.* // *Indian J. Chem. Sect. B.* — 1984. — Vol. 23B. — P. 390.
25. *Kapoor R. P., Sharma V. P., Singh Om V., Garg S. P.* // *Indian J. Chem. Sect. B.* — 1991. — Vol. 30B. — P. 1152.
26. *Gronowitz S., Ekman R.* // *Arkiv. Kemi.* — 1960. — Vol. 17., N 9. — P. 93; C. A. — 1961. — Vol. 55. — 27294.
27. *Купчевская И. П., Хиля В. П.* // *ДАН УССР.* — 1981. — № 6. — С. 66.
28. *Купчевская И. П., Хиля В. П.* // *ДАН УССР.* — 1981. — № 7. — С. 46.
29. *Сабо В., Гришко Л. Г., Борбей С., Хиля В. П.* // *ХГС.* — 1975. — № 2. — С. 174.
30. *Хиля В. П., Гришко Л. Г., Сабо В.* // *ХГС.* — 1972. — № 10. — С. 1317.
31. *Хиля В. П., Гришко Л. Г., Сухаренко Н. В., Сабо В.* // *ЖОрХ.* — 1972. — Т. 8. — С. 1085.
32. *Хиля В. П., Гришко Л. Г., Шевченко Л. И., Барвинок Л. И., Дымович В. А., Сабо В.* // *ХГС.* — 1973. — № 9. — С. 1202.
33. *Пивоваренко В. Г., Хиля В. П.* // *ХГС.* — 1992. — № 5. — С. 595.
34. *Szabo V., Vorbely S., Grisko L. G., Chilja V. P.* // *Magy. kem. foly.* — 1976. — Vol. 82. — P. 263.
35. *Пивоваренко В. Г., Хиля В. П.* // *ХГС.* — 1991. — № 5. — С. 625.
36. *Пивоваренко В. Г., Хиля В. П.* // *ДАН УССР.* — 1985. — № 7. — С. 44.
37. *Корнилов М. Ю., Хиля В. П., Гришко Л. Г.* // *ЖОрХ.* — 1973. — Т. 9. — С. 2568.
38. *Киш А., Сабо В., Гришко Л. Г., Хиля В. П.* // *ДАН УССР.* — 1977. — № 3. — С. 232.
39. *Хиля В. П., Гришко Л. Г., Соколова Т. Н.* // *ХГС.* — 1975. — № 12. — С. 1593.
40. *Горбуленко Н. В., Шимко Н. Н., Хиля В. П.* // *ДАН УССР. Сер. Б.* — 1991. — № 5. — С. 117.
41. *Горбуленко Н. В., Фрасинюк М. С., Хиля В. П.* // *ХГС.* — 1994. — № 4. — С. 464.
42. *Горбуленко Н. В., Гайдук О. В., Огороднийчук А. С., Хиля В. П., Шилин В. В.* // *ДАН УССР, Сер. Б.* — 1991. — № 9. — С. 144.
43. *Фрасинюк М. С., Горбуленко Н. В., Хиля В. П.* // *ХГС.* — 1997. — № 9. — С. 1237.
44. *Фрасинюк М. С., Хиля В. П.* // *ХГС.* — 1997. — № 10. — С. 1377.
45. *Хиля В. П., Гришко Л. Г., Жуль Т. И.* // *ХГС.* — 1976. — № 8. — С. 1108.
46. *Хиля В. П., Гришко Л. Г., Соколова Т. М., Сабо В.* // *ЖОрХ.* — 1973. — Т. 9. — С. 2572.
47. *Горбуленко Н. В., Хиля В. П., Колотуша М. В., Шевченко Л. И.* // *ДАН УССР. Сер. Б.* — 1990. — № 11. — С. 34.
48. *Горбуленко Н. В., Кирпа С. А., Хиля В. П.* // *ХГС.* — 1993. — № 1. — С. 29.
49. *Горбуленко Н. В., Хиля В. П., Кирпа С. А.* // *ДАН УССР. Сер. Б.* — 1990. — № 12. — С. 22.
50. *Хиля В. П., Белашова И. Г., Голубушина Г. М.* // *ДАН УССР.* — 1978. — № 3. — С. 257.
51. *Казаков А. Л., Хиля В. П., Межерицкий В. В., Литкей Ю.* Природные и модифицированные изофлавоноиды. — Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1985. — 184 с.
52. *Хиля В. П., Вакуленко В. Ф., Купчевская И. П.* // *ХГС.* — 1979. — № 1. — С. 25.
53. *Хиля В. П., Корнилов М. Ю., Купчевская И. П., Вакуленко В. Ф.* // *Укр. хим. журн.* — 1978. — Т. 44. — С. 265.
54. *Хиля В. П., Ясничова Н. А., Казаков А. Л., Голубушина Г. М.* // *Укр. хим. журн.* — 1982. — Т. 48. — С. 765.
55. *Хиля В. П., Ясничова Н. А., Казаков А. Л., Голубушина Г. М.* // *ДАН УССР. Сер. Б.* — 1981. — № 5. — С. 60.
56. *Хиля В. П., Ткачук Т. М., Купчевская И. П., Голубушина Г. М.* // *ДАН УССР.* — 1980. — № 5. — С. 61.
57. *Хиля В. П., Сабо В., Гришко Л. Г., Вихман Д. В., Бабичев Ф. С.* // *ЖОрХ.* — 1973. — Т. 9. — С. 2561.
58. *Гришко Л. Г., Корнилов М. Ю., Хиля В. П.* // *ЖОрХ.* — 1974. — Т. 10. — С. 1277.
59. *Szabo V., Chilja V. P., Grisko L. G., Babichev F. S., Borda J.* // *Magy. Kem. Foly.* — 1977. — Vol. 83, N 6. — P. 274.

60. Пивоваренко В. Г., Хиля В. П., Ковалев В. Н., Васильев С. А. // Химия природн. соед. — 1988. — № 4. — С. 511.
61. Горбуленко Н. В., Туров А. В., Хиля В. П. // ХГС. — 1995. — № 4. — С. 505.
62. Хиля В. П., Пивоваренко В. Г., Бабичев Ф. С. // Укр. хим. журн. — 1986. — Т. 52. — С. 187.
63. Горбуленко Н. В., Голубушина Г. М., Купчевская И. П., Хиля В. П. // ДАН УССР. — 1978. — № 7. — С. 623.
64. Купчевская И. П., Хиля В. П. // ДАН УССР. — 1979. — № 2. — С. 119.
65. Хиля В. П., Бабичев Ф. С., Пивоваренко В. Г., Огородныйчук А. С., Коваль А. П., Тяхтенко С. И. // Укр. хим. журн. — 1987. — Т. 53. — С. 404.
66. Pat. 633436 Belg. / *William W., Benzce L.* // C. A. — 1964. — Vol. 61. — 1840.
67. *Connor D., Young P., Strandtmann M.* // J. Heterocycl. Chem. — 1977. — Vol. 14. — P. 143.
68. *Литенко В. А., Воловенко Ю. М., Бабичев Ф. С.* // Укр. хим. журн. — 1983. — Т. 49. — С. 1202.
69. Пат. 883040 СССР / *Воловенко Ю. М., Бабичев Ф. С., Литенко В. А.* // C. A. — 1982. — Vol. 96. — 181148.
70. *Cozzi P., Pillan A.* // J. Heterocycl. Chem. — 1986. — Vol. 23. — P. 1693.
71. *Cozzi P., Mongelli N., Pillan A.* // J. Heterocycl. Chem. — 1984. — Vol. 21. — P. 311.
72. *Cozzi P., Pillan A.* // J. Heterocycl. Chem. — 1985. — Vol. 22. — P. 441.
73. Ger. Offen 3324069 / *Cozzi P., Garganico G., Pillan A., Branzoli U.* // C. A. — 1984. — Vol. 100. — 174829.
74. Eur. Pat. Appl. 247760 / *Parsons J. H., Hunt R. G., Leach S. E., Susan E., Percival A., Buss A. D., Green D. E., Mellor M.* // C. A. — 1988. — Vol. 108. — 131827.
75. Japan Kokai 78018575 / *Nohara A., Ishiguro T., Ukawa K., Kato T., Sawa Y.* // C. A. — 1978. — Vol. 89. — 43430.
76. Japan Kokai 78018573 / *Nohara A., Ishiguro T., Ukawa K., Kato T., Sawa Y.* // C. A. — 1978. — Vol. 89. — 6328.
77. Japan Kokai 78018574 / *Nohara A., Ishiguro T., Ukawa K., Kato T., Sawa Y.* // C. A. — 1978. — Vol. 89. — 24320.
78. Japan Kokai 78018572 / *Nohara A., Ishiguro T., Ukawa K., Kato T., Sawa Y.* // C. A. — 1978. — Vol. 89. — 43431.
79. Jpn Kokai Tokkyo Koho 78116376 / *Kato T., Nohara A., Kawarazaki T., Sawa Y.* // C. A. — 1979. — Vol. 90. — 103963.
80. Japan Kokai 76026877 / *Ilima I., Miyazaki M., Tanaka T.* // C. A. — 1976. — Vol. 85. — 159884.
81. *Grisko L., Turov A., Khilya V., Litkei G., Patonay T.* // Acta Chim. Hung. — 1983. — Vol. 112. — P. 401.
82. *Гришко Л. Г., Туров А. В., Потруссаева И. А., Хиля В. П.* // Укр. хим. журн. — 1983. — Т. 49. — С. 174.
83. *Гришко Л. Г., Туров А. В., Спасенов М. Г., Хиля В. П.* // ХГС. — 1981. — № 9. — С. 1202.
84. *Winter C. W., Hamilton C. S.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1952. — Vol. 74. — P. 3999.
85. *Colonge J., Guyot A.* // Bull. Soc. chim. France. — 1958. — N 3. — P. 329.
86. *Орлова Э. К., Толмачева Н. С., Меуцьякова Л. Н., Загоревский В. А.* // Хим.-фарм. журн. — 1973. — Т. 7. — С. 14.
87. *Kapoor R. P., Rastogi M. K., Garg C. P.* // Indian J. Chem. Sect. B. — 1984. — Vol. 23B. — P. 285.
88. *Garg C. P., Sharma V. P., Chhabra V., Kapoor R. P.* // Indian J. Chem. Sect. B. — 1988. — Vol. 27B. — P. 469.
89. *Clarke P. D., Fitton A. O., Kosmirak M., Suschitzky H., Suschitzky J. L.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1985. — N 8. — P. 1747.
90. *Fitton A. O., Kosmirak M., Suschitzky H., Suschitzky J. L.* // Tetrah. Lett. — 1982. — Vol. 23. — P. 3953.
91. *Gorlitzer K., Michels K.* // Arch. Pharm. — 1988. — Vol. 321. — P. 567.
92. *Ghosh C. K., Mitra A. K., Parta A.* // J. Indian. Chem. Soc. — 1980. — Vol. 57. — P. 450.
93. *Ghosh C. K., Roy D. K., Sinha* // Indian J. Chem. Sect. B. — 1978. — Vol. 16B. — P. 727.
94. *Rihs G., Sigg I., Haas G., Winkler T.* // Helv. chim. acta. — 1985. — Vol. 68. — P. 1935.
95. *Chosh C. K., Pal C., Maiti J., Sarkar M.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1988. — N 6. — P. 1489.
96. *Chosh C. K., Pal C., Maiti J., Sarkar M.* // Indian J. Chem. Sect. B. — 1989. — Vol. 28B. — P. 448.
97. *Litkei G., Patonay T., Peli E.* // J. Org. Proc. Int. — 1987. — Vol. 19. — P. 44; C. A. — 1987. — Vol. 106. — 175982.
98. *Shanker M., Reddy R. B., Mouli G., Reddy Y. D.* // Asian J. Chem. — 1992. — Vol. 4. — P. 166; C. A. — 1992. — Vol. 116. — 128767.
99. *Levai A.* // Pharmazie. — 1981. — Vol. 36. — P. 449.
100. *Nohara A.* // ASC Symp. Ser. — 1978. — (Pub. 1980). — Vol. 118 (Drugs Affecting Respir. Synt.). — P. 125; C. A. — 1980. — Vol. 93. — 373.
101. *Litkei G., Patonay T., Peli E., Khilya V. P.* // Pharmazie. — 1989. — Vol. 44. — P. 791.

102. Baruah A. K., Prajapati D., Sandhu J. S. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1987. — N 9. — P. 1995.
103. Baruah A. K., Prajapati D., Sandhu J. S. // Heterocycles. — 1988. — Vol. 27. — P. 1127.
104. Baruah A. K., Prajapati D., Sandhu J. S. // Tetrahedron. — 1988. — Vol. 44. — P. 1241.
105. Ghosh S. K., Bhattacharyya A., Pratim G.-D. // Indian J. Chem. Sect. B. — 1987. — Vol. 26B. — P. 423.
106. Хиля В. П., Гришко Л. Г., Бабичев Ф. С. // ХГС. — 1976. — № 11. — С. 1474.
107. Гришко Л. Г., Хиля В. П., Седюко М. Ф., Литкеи Д. // Укр. хим. журн. — 1985. — Т. 51. — С. 211.
108. Хиля В. П., Гришко Л. Г., Давидкова Т. Л. // ХГС. — 1980. — № 7. — С. 892.
109. Хиля В. П., Купчевская И. П., Казаков А. Л., Ткачук Т. М., Голубушина Г. М. // ХГС. — 1982. — № 3. — С. 321.
110. Хиля В. П., Горбуленко Н. В., Трачевский В. В. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1991. — № 1. — С. 123.
111. Хиля В. П., Голубушина Г. М., Мейта Е. Н., Корнилов М. Ю. // ДАН УССР. — 1980. — № 4. — С. 57.
112. Хиля В. П., Корнилов М. Ю., Горбуленко Н. В., Голубушина Г. М., Ковтун Е. Н., Колотуша Н. В., Панасенко Г. В. // ХГС. — 1985. — № 11. — С. 1542.
113. Фрасинюк М. С., Туров А. В., Хиля В. П. // ХГС. — 1998. — № 8. — С. 1072.
114. Хиля В. П., Гришко Л. Г., Сабо В. // ХГС. — 1972. — № 10. — С. 1321.
115. Артеменко М. В., Литенко В. А., Лампека Е. Г., Хиля В. П., Горбуленко Н. В., Стахов Д. А. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1988. — № 12. — С. 31.

Киевский университет им. Тараса Шевченко,
Киев 252033, Украина

Поступило в редакцию 03.06.97
После доработки 09.10.98