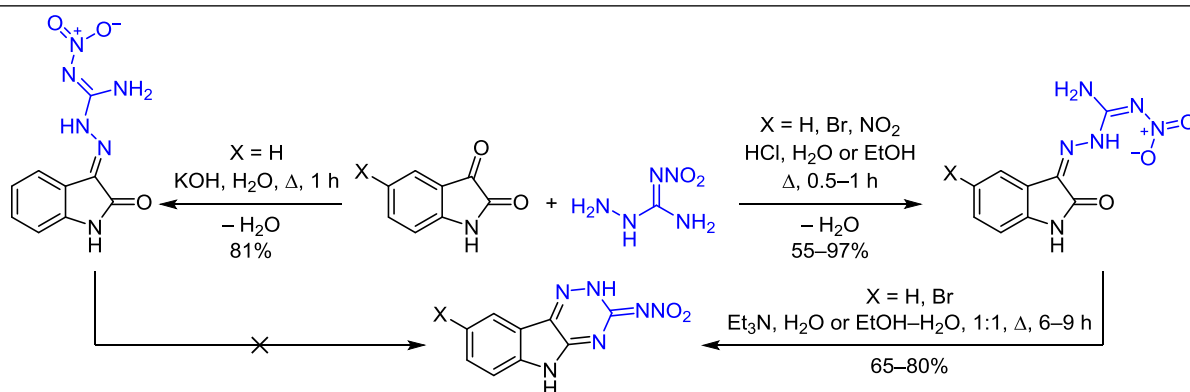


Особенности взаимодействия 1-амино-2-нитрогуанидина с изатинами. Синтез [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов

Татьяна П. Ефимова^{1*}, Мария П. Иванова¹, Тамара А. Новикова¹, Сергей В. Макаренко¹

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
наб. р. Мойки, 48, Санкт-Петербург 191186, Россия; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Поступило 3.03.2021
Принято после доработки 4.06.2021



Исследованы взаимодействия 1-амино-2-нитрогуанидина с изатинами, приводящие к образованию новых β -(2-нитро)гуанидиногидразонов изатина, которые существуют в виде *E/Z*-изомеров относительно азометинового фрагмента. Установлено, что условия проведения реакций 1-амино-2-нитрогуанидина с изатинами влияют на геометрию образующихся гидразонов. Предложены условия циклизации полученных (*Z*)- β -(2-нитро)гуанидиногидразонов, приводящие к 3-нитроаминосодержащим [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолам.

Ключевые слова: 1-амино-2-нитрогуанидин, изатин, β -производные изатина, триазиноиндолы, 1,2,4-триазины, *E/Z*-изомерия.

Практический интерес среди α - и β -производных изатина в качестве соединений, обладающих противовирусной и антибактериальной активностью, представляют продукты его взаимодействия с представителями полинуклеофилов.^{1–3} Некоторые из них уже нашли применение в качестве лекарственных препаратов, например метисазон,¹ который успешно применяется в качестве средства для лечения вируса натуральной оспы.

Конденсированные и спиросочлененные трициклические структуры, полученные на основе изатина, обладают антигипоксантажной^{3,4} и цитотоксической⁵ активностью, а также являются перспективными антибиотиками^{6,7} и актопротекторами.⁸

Особое место среди гетероциклических систем, получаемых на основе изатина, занимают функционализированные 1,2,4-триазиноиндолы – продукты циклизации α - и β -семи- и тиосемикарбазонов изатина, обладающие широким спектром биологической активности.^{9–12} В частности, Томпаслин – препарат, применяющийся для лечения гипоксии.^{3,4,6,11}

Гуанидин и его производные зарекомендовали себя как перспективные соединения для синтеза гетероциклических систем разных типов, которые находят применение в различных областях прикладной химии, а также служат основой многих природных и синтетических биологически активных веществ. Гуанидиновый блок является ключевым фрагментом многих антибиотиков, таких как стрептомицин,¹³ бластицидин,¹⁴ и других лекарственных препаратов, применяющихся в качестве антисептиков.¹⁵ Аминогуанидиновый фрагмент входит в состав антибактериальных средств ряда сульфаниламидных препаратов.¹⁶ Такие производные нитрогуанидина, как тиаметоксам¹⁷ и имидаклоприд,¹⁸ нашли применение в качестве гербицидов и инсектицидов соответственно.

Соединение таких структур, как изатин и 1-амино-2-нитрогуанидин, представляет интерес с целью получения новых биологически активных веществ, перспективных для создания лекарственных препаратов.

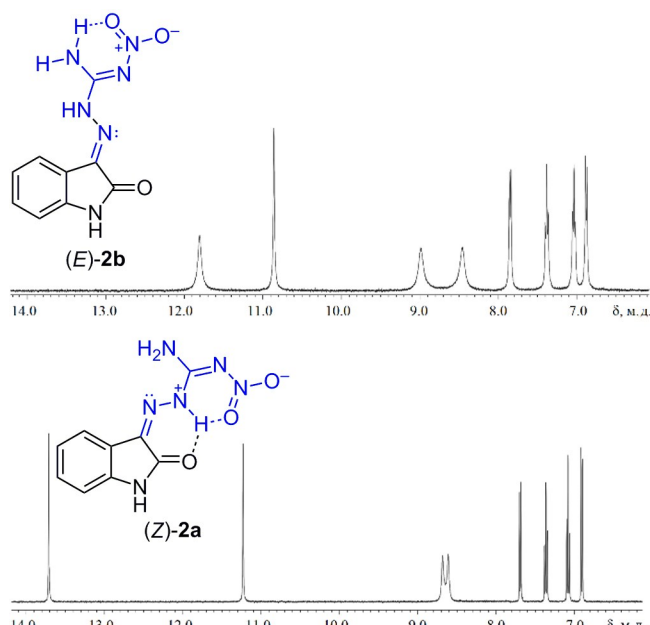
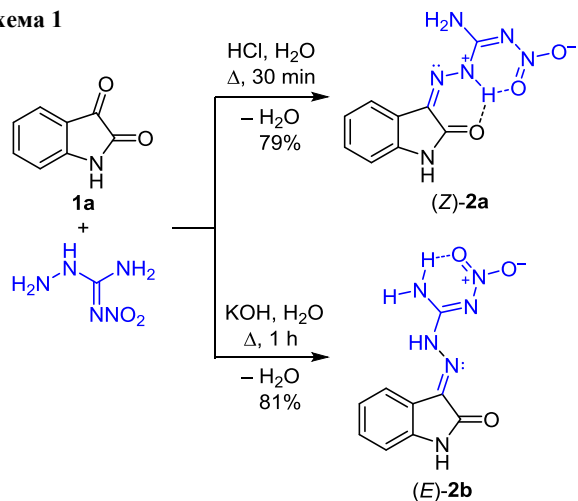
Известно, что изатин способен вступать в реакции со структурными аналогами 1-амино-2-нитрогуанидина,

а именно с семикарбазидом и тиосемикарбазидом, приводя к получению семикарбазонов и тиосемикарбазонов изатина.^{19–24} Неослабевающий интерес к этим соединениям связан с их широким спектром биологической активности.^{19–31} Обращает на себя внимание разнообразие продуктов взаимодействия изатинов с семикарбазидом и метилтиосемикарбазидом в зависимости от условий проведения реакций, а именно выбора растворителя, температуры и времени выдержки.^{32–34}

Однако, несмотря на обширные исследования в данной области, в литературе представлены лишь некоторые сведения о взаимодействии изатина с аминоксанидином, приводящем к образованию β -гуанидиногидразона изатина, спектральные характеристики которого не приводятся.³⁵ Данные о реакциях изатина и его производных с 1-амино-2-нитрогуанидином в литературе практически не встречаются.³⁶

Цель данной работы – изучение реакций 1-амино-2-нитрогуанидина с изатином (**1a**) и его 5-замещенными производными. Оказалось, что прямое взаимодействие изатина (**1a**) с 1-амино-2-нитрогуанидином приводит к образованию β -(2-нитро)гуанидиногидразона изатина, который существует в виде двух стереоизомеров **2a** и **2b**. При этом нами установлено, что условия реакции влияют на геометрическую конфигурацию образующегося β -(2-нитро)гуанидиногидразона изатина (схема 1). Реакция изатина (**1a**) с 1-амино-2-нитрогуанидином в присутствии HCl приводит к образованию продукта **2a**, представляющего собой *Z*-изомер. В свою очередь, реакция в водно-щелочной среде завершается получением продукта **2b**, идентифицированного нами на основании спектральных характеристик и литературных аналогий как индивидуальный *E*-изомер. Из литературных данных известно, что продукты взаимодействия изатина со структурно подобными 1-амино-2-нитрогуанидину нуклеофилами, такими как семикарбазид, тиосемикарбазид и аминоксанидин, могут образовываться в виде *E*- или *Z*-изомеров в зависимости от условий проведения реакций.^{20,35,37,38} Например, ранее описано образование *Z*-изомера β -тиосемикарбазона изатин-5-сульфокислоты в кислой и нейтральной средах,³⁸ в то время как в щелочной

Схема 1

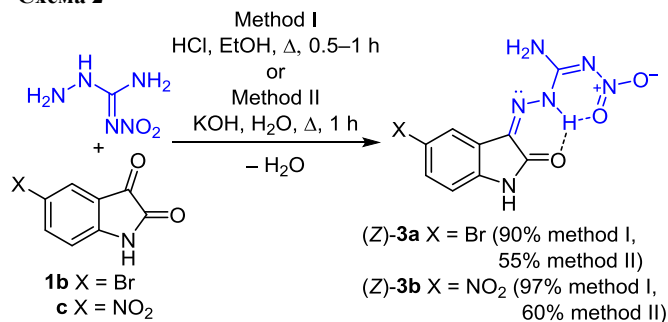
Рисунок 1. Спектры ЯМР ¹H соединений **2a,b**, записанные в ДМСО-*d*₆.

среде образуется *E*-изомер. Большая стабильность *Z*-изомера объясняется наличием внутримолекулярной водородной связи, а стерическими затруднениями обусловлена меньшая стабильность *E*-изомера.^{37,38}

Ключевые различия двух изомеров **2a,b** наблюдаются в характере и положении сигналов протонов гидразонных фрагментов в спектрах ЯМР ¹H (рис. 1). В спектре ЯМР ¹H *E*-изомера нитрогуанидиногидразона **2b** сигналы протонов вторичных аминогрупп проявляются при 10.86 и 11.80 м. д., а сигналы протонов первичной аминогруппы регистрируются в виде двух уширенных синглетов, что говорит об их магнитной неэквивалентности. В случае *Z*-изомера **2a** наблюдается смещение сигналов протонов вторичных аминогрупп в более слабое поле вследствие возможного образования внутримолекулярной бифуркатной водородной связи, а протоны первичной аминогруппы, в отличие от спектра ЯМР ¹H *E*-изомера, регистрируются в виде двух сближенных синглетов в интервале 8.61–8.68 м. д.

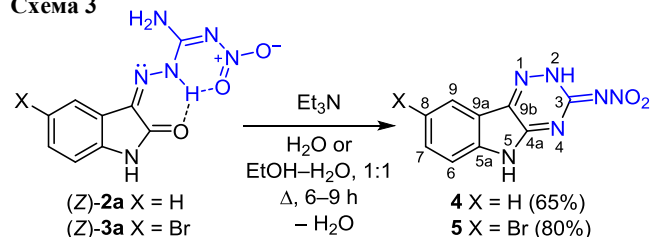
В отличие от изатина (**1a**), его 5-бром- и 5-нитрозамещенные аналоги **1b,c** в реакции с 1-амино-2-нитрогуанидином, вне зависимости от условий проведения реакции, образуют соответствующие гидразоны **3a,b**, представляющие собой *Z*-изомеры (схема 2).

Схема 2



Опираясь на литературные данные,³⁵ полученные гидразоны **2a** и **3a** подвергались циклизации при кипячении в водном аммиаке. Однако это привело к выделению смеси линейного и циклического производных. Замена аммиака на более основный Et₃N позволила сократить время проведения реакции и выделить целевые 1,2,4-триазиноиндолы **4** и **5**, образование которых осуществлялось путем аннелирования в результате внутримолекулярного взаимодействия с участием α-карбонильной группы изитинового фрагмента и свободной аминогруппы нитрогуанидинового фрагмента (схема 3).

Схема 3



Предрасположенность к циклизации *Z*-изомеров, по сравнению с *E*-изомерами, может быть обусловлена возникающей благоприятной конформацией вследствие вращения вокруг одинарной связи N–N в гидразонном фрагменте, что приводит к сближению реакционных центров, участвующих в циклизации. Направление вращения вокруг одинарной связи N–N в *E*-изомере не способствует такому сближению и, соответственно, циклизации, что согласуется с данными, имеющимися в литературе для структурных аналогов.³⁹ Строение синтезированных соединений **2a,b**, **3a,b**, **4**, **5** установлено методами ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C с привлечением двумерных гетероядерных (¹H–¹³C НМҚС, ¹H–¹³C НМВС) экспериментов, а состав – данными элементного анализа.

Таким образом, показано, что взаимодействие 1-амино-2-нитрогуанидина с изитином завершается образованием β-(2-нитро)гуанидиногидразона изитина, геометрическая конфигурация гидразонного фрагмента которого определяется условиями проведения реакции. В случае использования 5-бром- или 5-нитроизитина в этом взаимодействии формируются только *Z*-изомеры соответствующих гидразонов. Путем циклизации синтезированных *Z*-изомеров гидразонов осуществлен синтез новых представителей ряда [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige-21 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц соответственно), ¹H–¹³C НМҚС, ¹H–¹³C НМВС, NOESY зарегистрированы на спектрометре Jeol ECX400A в ДМСО-*d*₆. В качестве стандарта использованы остаточные сигналы недеирированного растворителя (2.47 м. д. для ядер ¹H) или деирированного растворителя (39.5 м. д. для ядер ¹³C). Элементный анализ выполнен на анализаторе

EuroVector EA3000 (CHN Dual). Температуры плавления определены на приборе ПТП-М.

В работе использованы коммерчески доступные изитины **1a–c**. 1-Амино-2-нитрогуанидин получен по литературной методике.⁴⁰

(Z)-N'-Нитро-2-((Z)-2-оксоиндолин-3-илиден)-гидразин-1-карбосимидамид (2a). К раствору 250 мг (2 ммоль) изитина **1a** в 15 мл H₂O добавляют раствор 240 мг (2 ммоль) 1-амино-2-нитрогуанидина в 15 мл H₂O. Затем к полученной реакционной смеси добавляют 4 мл концентрированной HCl. Реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O и сушат на воздухе. Выход 390 мг (79%), оранжевые кристаллы, т. пл. 261–263°C (H₂O). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1347, 1467 (NNO₂), 1619, 1690 (C=N), 1724 (C=O), 3207, 3327, 3400 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 6.91 (1H, д, ³*J* = 7.7, H-7); 7.08 (1H, т, ³*J* = 7.4, H-5); 7.36 (1H, т, д, ³*J* = 7.7, ⁴*J* = 1.1, H-6); 7.69 (1H, д, ³*J* = 7.4, H-4); 8.68 (1H, с, NH₂); 8.61 (1H, с, NH₂); 11.23 (1H, с, 1-NH); 13.71 (1H, с, NNHC). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 111.7 (C-7); 120.1 (C-4a); 122.4 (C-4); 123.0 (C-5); 132.8 (C-6); 138.6 (C-3); 143.5 (C-7a); 158.4 (CNNO₂); 162.7 (C-2). Вычислено, %: C 43.55; H 3.22; N 33.87. C₉H₈N₆O₃. Найдено, %: C 43.34; H 3.15; N 33.76.

(E)-N'-Нитро-2-((Z)-2-оксоиндолин-3-илиден)-гидразин-1-карбосимидамид (2b). К раствору 250 мг (2 ммоль) изитина (**1a**) в 10 мл 0.1 н. раствора KOH добавляют раствор 240 мг (2 ммоль) 1-амино-2-нитрогуанидина в 10 мл 0.1 н. раствора KOH. Затем реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение 60 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O и сушат на воздухе. Выход 400 мг (81%), желтые кристаллы, т. пл. 241–243°C (H₂O). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1347, 1467 (NNO₂), 1544, 1690 (C=N), 1723 (C=O), 3283, 3326, 3400 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 6.88 (1H, д, ³*J* = 7.6, H-7); 7.04 (1H, т, ³*J* = 7.4, H-5); 7.38 (1H, т, ³*J* = 7.7, ³*J* = 7.4, H-6); 7.85 (1H, д, ³*J* = 7.4, H-4); 8.99 (1H, уш. с, NH₂); 8.46 (1H, уш. с, NH₂); 10.86 (1H, с, 1-NH); 11.80 (1H, с, NNHC). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 111.4 (C-7); 115.7 (C-4a); 122.5 (C-5); 126.4 (C-4); 134.0 (C-6); 141.5 (C-7a); 144.8 (C-3); 159.7 (CNNO₂); 164.47 (C-2). Вычислено, %: C 43.55; H 3.22; N 33.87. C₉H₈N₆O₃. Найдено, %: C 43.30; H 3.13; N 33.57.

(Z)-2-((Z)-5-Бром-2-оксоиндолин-3-илиден)-N'-нитрогидразин-1-карбосимидамид (3a). Метод I. К раствору 280 мг (1.2 ммоль) 5-бромизитина (**1b**) в 24 мл кипящего EtOH добавляют раствор 150 мг (1.2 ммоль) 1-амино-2-нитрогуанидина в 15 мл кипящего EtOH. Затем добавляют 6 мл концентрированной HCl. Реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение 60 мин. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

Метод II. К раствору 450 мг (2 ммоль) 5-бромизитина (**1b**) в 10 мл 0.01 н. раствора KOH добавляют 240 мг (2 ммоль) 1-амино-2-нитрогуанидина в 10 мл 0.01 н. раствора KOH. Затем реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение 60 мин.

Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 350 мг (90%, метод I), 360 мг (55%, метод II), оранжевые кристаллы, т. пл. 249–250°C (EtOH или H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1265, 1544 (NO₂), 1617, 1685 (C=N), 1714 (C=O), 3280, 3390, 3455 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 6.86 (1H, д, ³J = 8.3, H-7); 7.51 (1H, д, д, ³J = 8.3, ⁴J = 2.1, H-6); 7.92 (1H, д, ⁴J = 2.1, H-4); 8.70 (1H, с, NH₂); 8.75 (1H, с, NH₂); 11.31 (1H, с, 1-NH); 13.51 (1H, с, NNHC). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 113.7 (C-7); 114.8 (C-5); 122.4 (C-7a); 124.8 (C-4); 134.8 (C-6); 137.2 (C-4a); 142.6 (C-3); 158.4 (CNNO₂); 162.3 (C-2). Вычислено, %: C 33.05; H 2.16; N 25.69. C₉H₇N₆O₃Br. Найдено, %: C 32.80; H 1.95; N 26.35.

(Z)-N'-Нитро-2-((Z)-5-нитро-2-оксоиндолин-3-илиден)-гидразин-1-карбоксимид (3b). Метод I. К раствору 200 мг (1 ммоль) 5-нитроизатина (1c) в 20 мл EtOH добавляют раствор 120 мг (1 ммоль) 1-амино-2-нитрогуанидина в 20 мл EtOH при температуре 78°C. Затем в реакционную смесь добавляют 4 мл концентрированной HCl и кипятят в течение 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O и сушат на воздухе.

Метод II. К раствору 200 мг (1 ммоль) 5-нитроизатина (1c) в 10 мл 0.01 н. раствора KOH добавляют 120 мг (1 ммоль) 1-амино-2-нитрогуанидина в 10 мл 0.01 н. раствора KOH. Затем реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение 60 мин. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 280 мг (97%, метод I), 170 мг (60%, метод II), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 240–242°C (EtOH или H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1343, 1467, 1514 (NO₂), 1610, 1627 (C=N), 1703 (C=O), 3215, 3291, 3395 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 7.08 (1H, д, ³J = 8.7, H-7); 8.24 (1H, д, д, ³J = 8.7, ⁴J = 2.2, H-6); 8.62 (1H, д, ⁴J = 2.2, H-4); 8.81 (1H, с, NH₂); 8.91 (1H, с, NH₂); 11.82 (1H, с, 1-NH); 13.49 (1H, с, NNHC). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 111.9 (C-7); 117.7 (C-4); 121.0 (C-4a); 128.4 (C-6); 136.6 (C-3); 143.3 (C-5); 148.5 (C-7a); 158.2 (CNNO₂); 163.0 (C-2). Вычислено, %: C 36.87; H 2.41; N 33.44. C₉H₇N₇O₅. Найдено, %: C 36.48; H 2.63; N 33.15.

3-Нитроимино-2H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол (4). К раствору 250 мг (1 ммоль) гидразона 2a в 20 мл H₂O (растворяют при нагревании) добавляют 1.1 мл (8 ммоль) Et₃N и кипятят в течение 6 ч. Раствор охлаждают, подкисляют концентрированной HCl до pH 2–3, после чего полученный осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 150 мг (65%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 280–283°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1312, 1524 (NO₂), 1587, 1591, 1615 (C=N), 3211, 3853, 3922 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 7.38 (1H, т, ³J = 7.6, ³J = 7.5, H-8); 7.47 (1H, д, ³J = 8.1, H-6); 7.66 (1H, т, д, ³J = 7.5, ⁴J = 0.9, H-7); 8.09 (1H, д, ³J = 7.6, H-9); 12.96 (1H, уш. с, 5-NH); 14.65 (1H, уш. с, 2-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 113.7 (C-6); 118.1 (C-9a); 122.7 (C-7); 124.0 (C-8); 132.9 (C-7); 137.7 (C-5a); 144.0 (C-9b); 151.5 (C-4a); 156.8 (3-C=NNO₂). Вычислено, %: C 46.40; H 2.71; N 35.94. C₉H₆N₆O₂. Найдено, %: C 46.96; H 2.61; N 36.52.

8-Бром-3-нитроимино-2H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол (5). К раствору 350 мг (1 ммоль) гидразона 3a (растворяют при нагревании) в 20 мл смеси EtOH–H₂O, 1:1,

добавляют 1 мл (7 ммоль) Et₃N и кипятят в течение 9 ч. Раствор охлаждают, подкисляют концентрированной HCl до pH 2–3, после чего осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 250 мг (80%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 237–240°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1272, 1523 (NO₂), 1587, 1609, 1633 (C=N), 3178, 3482, 3853 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 7.39 (1H, д, ³J = 8.5, H-6); 7.77 (1H, д, д, ³J = 8.5, ⁴J = 1.8, H-7); 8.24 (1H, д, ⁴J = 1.8, H-9); 13.10 (1H, уш. с, 5-NH); 14.57 (1H, уш. с, 2-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 115.3 (C-6); 115.9 (C-9a); 120.3 (C-5a); 125.0 (C-9); 136.8 (C-7); 142.8 (C-8); 151.6 (C-4a,9b); 156.8 (3-C=NNO₂). Вычислено, %: C 34.97; H 1.63; N 27.19. C₉H₅BrN₆O₂. Найдено, %: C 34.36; H 1.43; N 26.81.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений 2a,b, 3a,b, 4, 5, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Физико-химические исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования факультета химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена.

Список литературы

1. Лозюк, Л. В.; Лозюк, Р. А.; Онищук, Ф. Д. Патент РФ 2168988 С2.
2. Нугуманова, Г. Н.; Тагашева, Р. Г.; Бухаров, С. В.; Мукменева, Н. А.; Олудина, Ю. Н.; Саттарова, Л. Ф.; Струнин, Б. П.; Антипов, В. А.; Гуревич, П. А. *Вестн. Казан. технол. ун-та* **2010**, (10), 91.
3. Марышева, В. В. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* **2007**, 5(1), 17.
4. Марышева, В. В.; Шабанов, П. Д. Патент РФ 2340341 С2; *Бюл. изобрет.* **2008**, (34).
5. Vine, K. L.; Matesic, L.; Locke, J. M.; Skropeta, D. In *Advances in Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*; Prudhomme, M., Ed.; Bentham Science Publishers: Sharjah, 2013, vol. 2, p. 254.
6. Tomchin, A. B.; Pastushenkov, L. V.; Pastushenkov, A. L.; Lin'kov, V. I.; Belicheva, E. G.; Ivanov, V. E. *Pharm. Chem. J.* **2008**, 42, 245. [*Хим.-фарм. журн.* **2008**, 42(5), 14.]
7. Dembitsky, V. M.; Tolstikov, G. A. *Chem. Sustainable Dev.* **2003**, 451. [*Химия в интересах устойчивого развития* **2003**, 461.]
8. Марышева, В. В.; Гавреев, А. И.; Шабанов, П. Д. Патент РФ 2361585; *Бюл. изобрет.* **2009**, (20).
9. Томчин, А. Б.; Виноградов, В. М.; Катков, В. Ф.; Крылова, И. М.; Каткова, Е. Б. Патент РФ 1166480; *Бюл. изобрет* **1996**, (25).
10. Томчин, А. Б.; Катков, В. М.; Спивакова, Р. П.; Сумина, Э. Н.; Каткова, Е. Б. Патент СССР 1210414; *Бюл. изобрет* **1984**, (25).
11. Томчин, А. Б.; Смирнов, А. В.; Гайворонская, В. В.; Спивакова, Р. П.; Оковитый, С. В. Патент СССР 1809608; *Бюл. изобрет* **1991**, (25).
12. Томчин, А. Б.; Спивакова, Р. П.; Смирнов, А. В. Патент СССР 1626644; *Бюл. изобрет.* **1996**, (25).
13. Машковский, М. Д. *Лекарственные средства*; Новая волна: Москва, 2012, 16-е изд., с. 862.
14. Мельников, Н. Н.; Новожилов, К. В.; Белан, С. Р. В кн. *Пестициды и регуляторы роста растений*; Химия: Москва, 1995, с. 576.

15. Джафаров, М. Х. *Сельскохозяйственная биология* **2013**, 48, 26.
16. Крюков, А. И.; Туровский А. Б. *Лечебное дело* **2008**, 1, 27.
17. Chai, B.; Cao, S.; Liu, H.; Song, G.; Qian, X. *Heterocycl. Commun.* **2002**, 8, 601.
18. Moriya, K.; Shibuya, K.; Hattori, Y.; Tsuboi, S.-I.; Shiokawa, K.; Kagabu, S. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, 56, 364.
19. Azizian, J.; Fallah-Bagher-Shaidaei, H.; Kefayati, H. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 789.
20. Жунгиету, Г. И.; Рехтер, М. А. *Изатин и его производные*; Томчин, А. Б., Ред.; ШТИИЦ: Кишинев, 1977.
21. Furukawa, M.; Yoshida, T.; Hayashi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 2875.
22. Hussain, N.; Joshi, A.; Sharma, C.; Talesara, G. L. *Asian J. Chem.* **2012**, 24, 1.
23. Raj, A. A.; Vinnarasi, J.; Johnson, M.; Valli, G. *BioMedRx* **2013**, 1, 217.
24. Shvekhgeimer, M.-G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, 32, 249. [Химия гетероцикл. соединений **1996**, 291.]
25. Bauer, D. J.; Sadler, P. W. *Br. J. Pharmacol.* **1960**, 15, 101.
26. Stunzi, H. *Aust. J. Chem.* **1981**, 34, 373.
27. Oliveira, S. C. B.; Fernandes, I. P. G.; Silva, B. V.; Pinto, A. C.; Oliveira-Brett, A. M. J. *Electroanal. Chem.* **2013**, 689, 207.
28. Pakravan, P.; Kashanian, S.; Khodaei, M. M.; Harding, F. *Pharmacol. Rep.* **2013**, 65, 313.
29. Tomchin, A. B.; Zhmykhova, I. L.; Ponomareva, M. M.; Pastushenkov, L. G.; Gromova, E. G. *Pharm. Chem. J.* **1986**, 20, 619. [Хим.-фарм. журн. **1986**, 20, 1051.]
30. Sebastian, L.; Desai, A.; Shampur, M. N.; Perumal, Y.; Sriram, D.; Vasanthapuram, R. *Virolog. J.* **2008**, 5, 1.
31. Brainerd, H. D.; Hanna, L.; Jawetz, E. N. *Engl. J. Med.* **1967**, 276, 620.
32. Ali, A. Q.; Teoh, S. G.; Salhin, A.; Eltayeb, N. E.; Ahamed, M. B. K.; Majid, A. M. S. A. *Spectrochim. Acta, Part A* **2014**, 125, 440.
33. Tiwari, J.; Saquib, M.; Singh, S.; Tufail, F.; Singh, J.; Singh, J. *Synth. Commun.* **2017**, 47, 1999.
34. Ramesh, K.; Murthy, S. N.; Karnakar, K.; Nageswar, Y. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4734.
35. King, H.; Wright, J. *J. Chem. Soc.* **1948**, 2314.
36. Зубков, С. В.; Мазепа, А. В.; Гельмбольдт, В. О. *Вопросы химии и химической технологии* **2018**, (3), 25.
37. Марышева, В. В. Автореф. дис. докт. биол. наук; Санкт-Петербург, 2006.
38. Stunzi, H. *Aust. J. Chem.* **1981**, 34, 373.
39. Ozerova, O. Yu.; Efimova, T. P.; Novikova, T. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 233. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, 56, 233.]
40. Henry, R. A.; Makovsky, R. C.; Smith, Y. B. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 474.