

УДК 547.814

СИНТЕЗ 4-ГІДРОКСИКУМАРИНІВ

А.О.Герасьов, М.П.Шандура, Ю.П.Ковтун

Інститут органічної хімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: kovtun@ioch.kiev.ua*Ключові слова:* 4-гідроксикумарин; 4-гідрокси-2H-хромен-2-он; синтез**В огляді розглянуті та проаналізовані методи синтезу 4-гідроксикумаринів.****SYNTHESIS OF 4-HYDROXYCOUMARINS****A.O.Gerasyov, M.P.Shandura, Yu.P.Kovtun****The synthetic methods of 4-hydroxycoumarins have been considered and analyzed in the review.****СИНТЕЗ 4-ГИДРОКСИКУМАРИНОВ****А.А.Герасёв, Н.П.Шандура, Ю.П.Ковтун****В обзоре рассмотрены и проанализированы методы синтеза 4-гидроксикумаринов.**

Фрагмент 4-гідроксикумарину часто зустрічається у складі багатьох природних сполук. Так, наприклад: новобіоцин — стрептоміциновий антибіотик, робустин — один із ізофлавоноїдів рослин класу бобових, ізокотаніни — метаболіти зі склеротину грибів *aspergillus aliaceus*, а феруленол — природний сесквітерпенокумарин (схема 1).

Велике значення мають препарати на основі 4-гідроксикумарину, у першу чергу через антикоагулятивну [1-3], спазмолітичну [4, 5] та родентицидну [6-8] активність. Так, найбільш широко-живаним антитромбовим засобом у США та Канаді є рацемічна натрієва сіль варфарину [9]. Виявлення серед похідних 4-гідроксикумарину активності до інгібування протеази вірусу імунодефіциту людини стало поштовхом до розробки ефективних антивірусних препаратів на основі 4-гідроксипіран-2-онів [10-12].

На основі 4-гідроксикумаринового фрагменту також отримані різні барвники [13-16], в тому числі ефективні люмінофори з високим кросперетином двофотонного поглинання, металоор-

ганічні комплекси для світловипромінювальних діодів (OLED) [17], флуоресцентні індикатори [18] та різноманітні аналітичні реагенти [19-23].

Такий широкий спектр використання похідних 4-гідроксикумаринів привів до розробки різноманітних підходів до їх синтезу, що вимагає провести систематизацію цих методів. Оглядів, присвячених синтезу 4-гідроксикумаринів, у літературі немає. Деякі з підходів до синтезу 4-гідроксикумаринів наводяться в оглядах, присвячених синтезу власне кумаринів [24, 25].

4-Гідроксикумарини в більшості випадків отримують добувкою піранонового ядра до бензольного.

Можна виділити декілька основних підходів до синтезу 4-гідроксикумаринів.

Взаємодія похідних саліцилових кислот з похідними оцтової кислоти

Внаслідок ацилювання малонових естерів **1** ($R=CO_2Alk$) активованими похідними саліцилових кислот **2** (схема 2) утворюються естери 2-

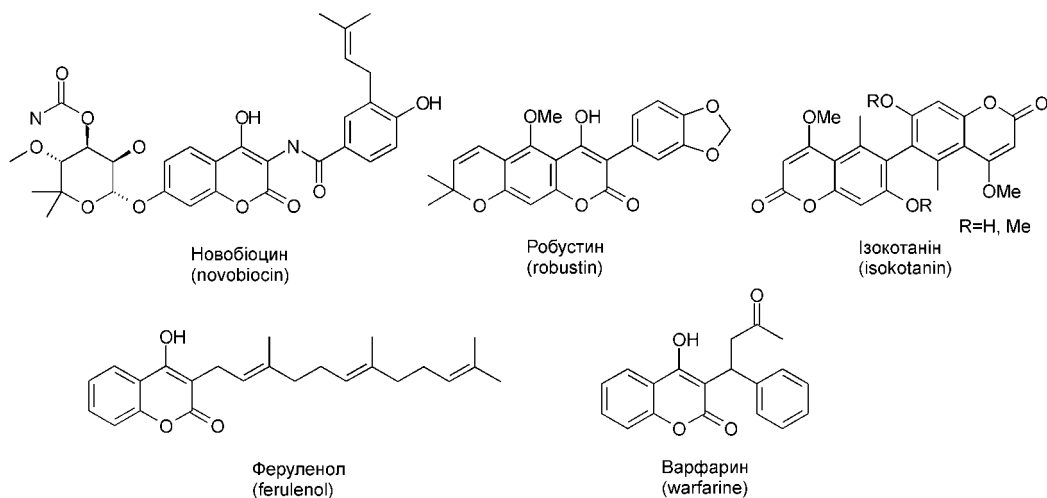


Схема 1

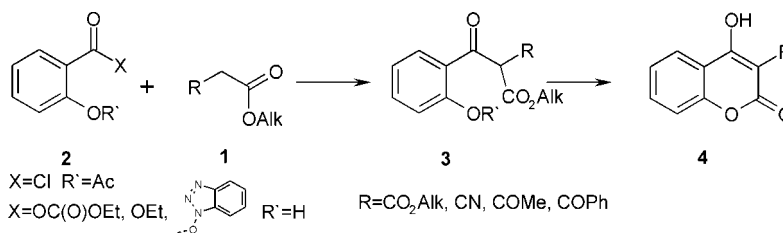


Схема 2

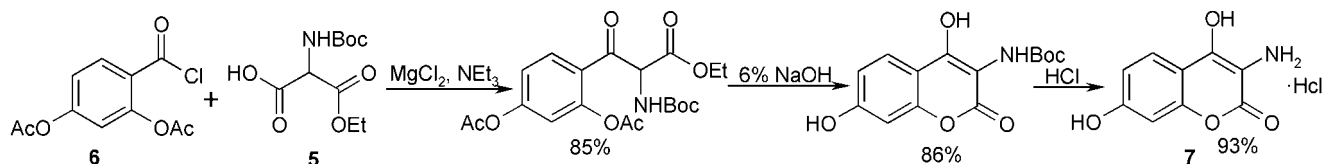


Схема 3

гідроксифенілпропіонових кислот **3**. Такі естери при дистиляції чи при кислотному або основному каталізі перетворюються на 4-гідроксикумарини **4** [26, 27]. Використання ціаноцтового естеру або естерів β-кетокислот **2** (R = CN, COMe, CPh) замість малонату дозволяє одержувати 3-ціано- (R=CN), 3-ацил- (R=COMe) чи 3-бензоїл-4-гідроксикумарини (R=COPh) **4** [27-29]. Саліцилові кислоти **2**, де X — залишок 1-гідроксibenзотріазолу, взаємодіють з **1** в м'яких умовах при кімнатній температурі, але при цьому виникає необхідність виділяти проміжне похідне **3** [27], через що може помітно зменшуватись загальний вихід реакції (з 44-96% до 26-57%) у порівнянні з іншими методами, коли уникають цієї стадії.

3-Карбокси-4-гідроксикумарини **4** (R=COOH) в одну стадію отримують нагріванням саліцилових кислот з маленовою кислотою у ТФОК при 95-100°C протягом 20 год у запайній ампулі [30].

Використовуючи Вос-похідне 2-аміномалонового естеру **5** з хлорангідридом діацетилпохідного 2,4-дигідроксibenзойної кислоти **6**, можна отримати 3-аміно-4,7-дигідроксикумарин **7**, необхідний для синтезу антибіотика новобіоцину (схема 3) [31].

Внаслідок внутрішньомолекулярного *inco*-заміщення атома хлору (бromу) карбоксильною групою у фенолпропіонових естерах **8** з добрими виходами одержують 3-(α-піридил)-4-гідроксикумарини **9** [32, 33] (схема 4).

2-Імінокумарини (2-аміно-γ-хромони) при гідролізі утворюють 4-гідроксикумарини [34-36]. Такий шлях синтезу через відповідні імінокумарини іноді виявляється більш ефективним, ніж інші.

Так, наприклад, отримати кумарин **10** при дії літій діізопропіламіду на метилацетилсаліцилат **11** не вдається (схема 5). Якщо ж спочатку отримати 2-імінокумарин **12**, а потім провести його гідроліз, то бажаний кумарин **10** можна одержати з 72% виходом [34].

Оскільки пряме алкілування 4-гідроксикумаринів по 3-му положенню гетероциклу ускладнюється поганою регіоселективністю та поліалкілуванням, автори роботи [37] для синтезу 3-алкілзаміщених кумаринів пропонують використовувати алкілування діаніонів 3-(2-гідроксифеніл)-3-оксипропіонових естерів **13** з наступною їх циклізацією у кумарини **14** (схема 6). При використанні літію N,N-діізопропіламіду для генерації діаніону та проведенні алкілування різними алілбромідами (R = CH₂-CH=CR'R'') (співвідношення діаніон:алілбромід 2:1) при -78°C відбувається

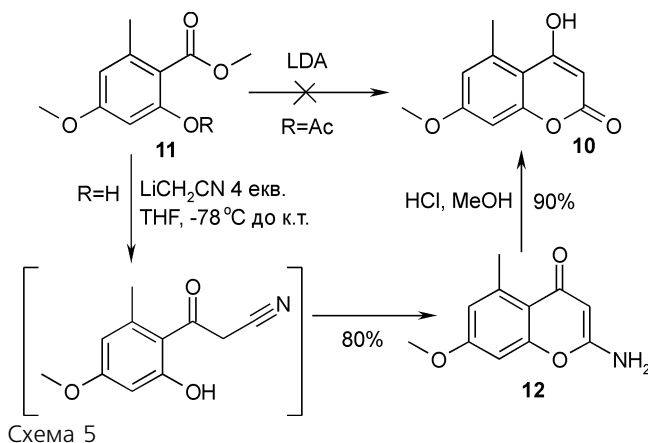


Схема 5

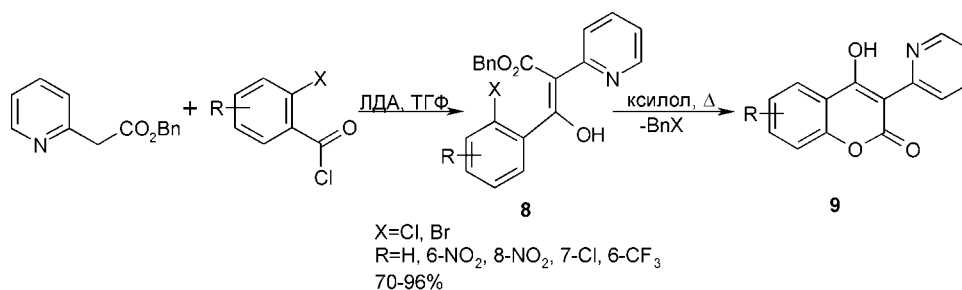


Схема 4

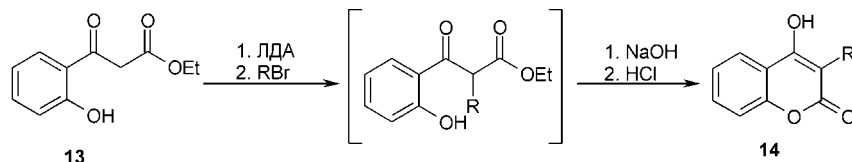


Схема 6

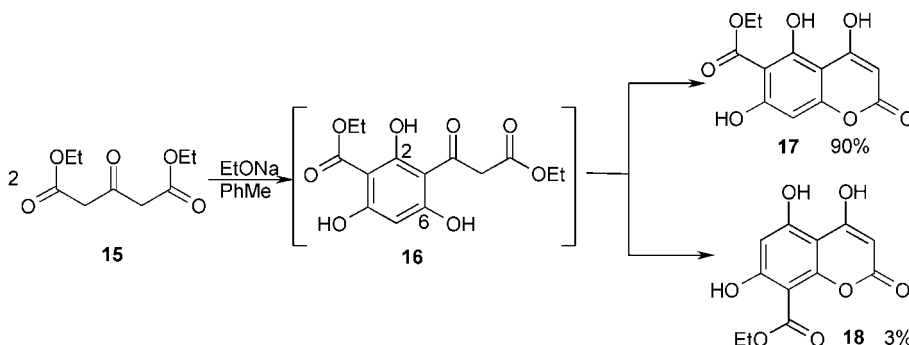


Схема 7

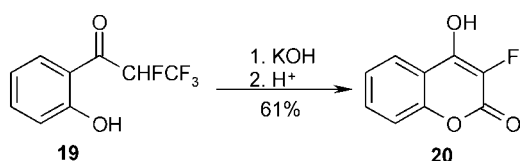


Схема 8

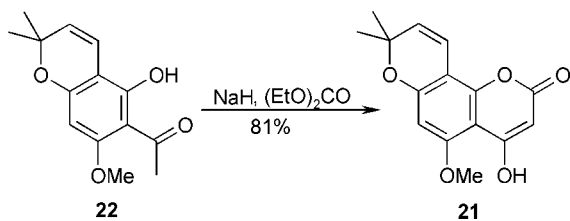


Схема 9

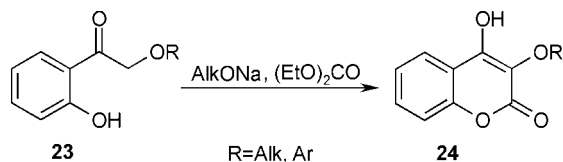


Схема 10

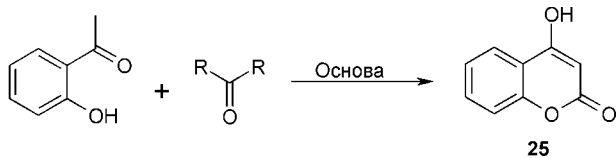


Схема 11

виключно С-моноалкілування по 2-ому атому вуглецю, не зачіпаючи фенольну групу.

Внаслідок конденсації естеру ацетондикарбонової кислоти **15** через стадію утворення фенілпропіонової кислоти **16** з високим виходом одержують кумарин **17** з невеликою домішкою кумарину **18** (схема 7) [38]. Циклізація **16** на останній стадії відбувається переважно по гідроксилу в 6-му положенні, мабуть, через утворення водневого зв'язку між гідроксильною групою у 2-му положенні та карбоксильною групою у 3-му.

Тетрафлуоропропіофенон **19** може виступати як фторований аналог фенілпропіонової кислоти

(схема 8). Так, при додаванні надміру гідроксиду калію до сполуки **19** з наступним підкисленням реакційної маси отримують 3-флуоро-4-гідроксикумарин **20** [39].

Взаємодія 2-гідроксіацетофенонів з похідними вугільної кислоти

Важливим та одним з найбільш широковживаним методом утворення 4-гідроксикумаринів є взаємодія 2-гідроксіацетофенонів з похідними вугільної кислоти (діалкілкарбонатами, фосгеном, алкілхлорформіатами, уретанами і т.п.) в присутності сильних основ.

Історично першою почали використовувати суміш діетилкарбонату з натрієм [40]. Пізніше було показано, що кращі виходи можна одержати при використанні гідриду натрію замість вільного натрію [41]. Наприклад, при спробі одержати кумарин **21** (необхідний для синтезу природного кумарину — ізоробустину) з **22**, при використанні вільного натрію одержують складну суміш продуктів, тоді як використання гідриду натрію дозволяє досягти 81% виходу кумарину **21** (схема 9) [42].

Гідрид натрію виявляється більш ефективною основою і у порівнянні з алкоголятами та амідами натрію чи калію (табл.). Хоча у випадку більш активних α -алкокси- або α -арилоксиацетофенонів **23** використання алкоголятів натрію дозволяє легко одержувати відповідні 3-алкокси- або 3-арилоксикумарини **24**, які проявляють високу жовто-чогінну, гепатозахисну та антиоксидантну активність (схема 10) [43, 44].

Фосген при взаємодії з 2-гідроксіацетофеноном утворює 4-гідроксикумарин **25** з дещо меншим виходом, ніж при використанні алкілкарбонатів (табл., схема 11).

За даними [41] NAPA-натрій-3-амінопропіламід, КАРА- калій-3-амінопропіламід.

Проте застосування фосгену дозволяє одержувати бетаїн **26** (схема 12) [45].

Вплив природи реагента та основи на вихід 4-гідроксикумарину (схема 11)

R	Cl	Ome	Oet							
Основа	EtONa	NaH	EtONa	NaH	NAPA	KAPA	EtONa	NaH	NAPA	KAPA
Вихід, %	66	69	71	84	60	55	80	85	51	63

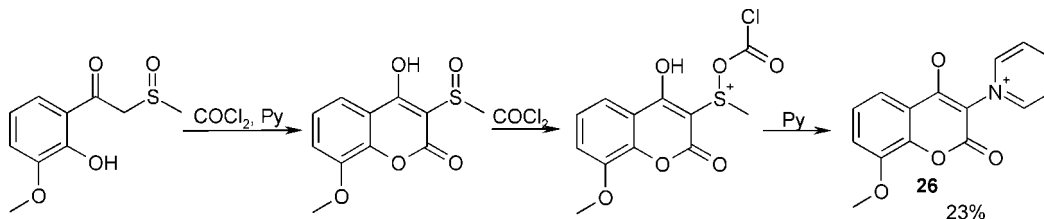


Схема 12

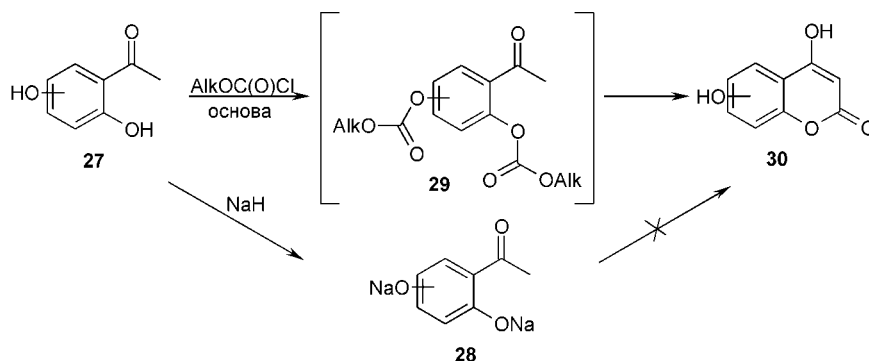


Схема 13

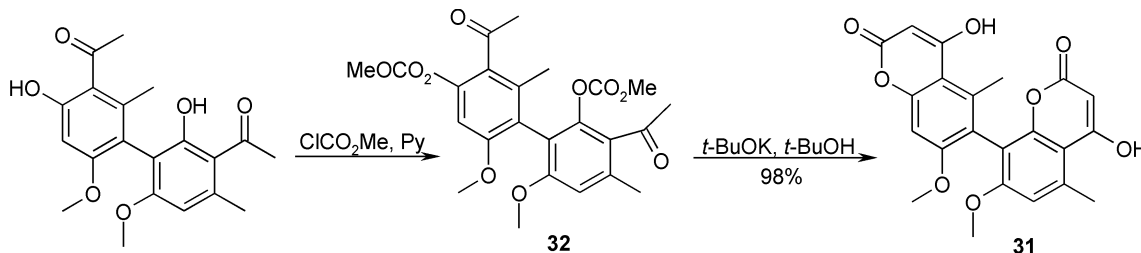


Схема 14

Очевидно, що для проведення реакції між діетилкарбонатом та натрієвою сіллю гідроксіяцетофенону потрібна деяка розчинність останньої. При використанні полігідроксіяцетофенонів **27**, необхідних для синтезу багатьох природних кумаринів, утворювані полінатрієві солі **28** виявляються практично нерозчинними у реакційній масі, тому подальше проходження реакції значно ускладнюється або взагалі не відбувається (схема 13).

Для подолання цієї перешкоди було запропоновано використовувати алкілхлороформіати замість діетилкарбонату [46]. У такому випадку під час проведення реакції спочатку відбувається захист усіх гідроксилів ацетофенону алкілкарбонатними групами з утворенням інтермедіатів **29**, які під впливом основи циклізуються у 4-гідроксикумарини **30** (схема 13). Було знайдено, що найкращі умови для перебігу реакції — проведення її в ацетоні в присутності K_2CO_3 як основи та використання $(n+1)$ еквівалентів алкілхлороформіату, де n — кількість гідроксильних груп [46]. Алкіл-

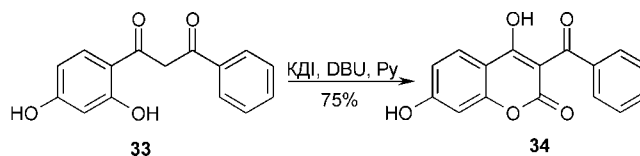


Схема 15

карбонатні групи після проведення реакції легко знімаються у лужних умовах. Іноді, як при одержанні бікумарину **31** — метаболіту грибів, перетворення проводять у дві стадії: спочатку синтезують алкілкарбонат **32**, а потім проводять його циклізацію (схема 14) [47].

Як похідне вугільної кислоти також може використовуватись і КДІ (*N,N*-карбонілдімідазол). Так, 1-(2,4-дигідроксифеніл)-3-фенілпропан-1,3-діон **33** при обробці КДІ у суміші DBU з піридином з 75% виходом утворює 4,7-дигідрокси-3-бензоїлкумарин **34** (схема 15) [48].

Уретани **35** при дії гідриду натрію вступають у карбамойльне перегрупування за Бейкером-Вен-

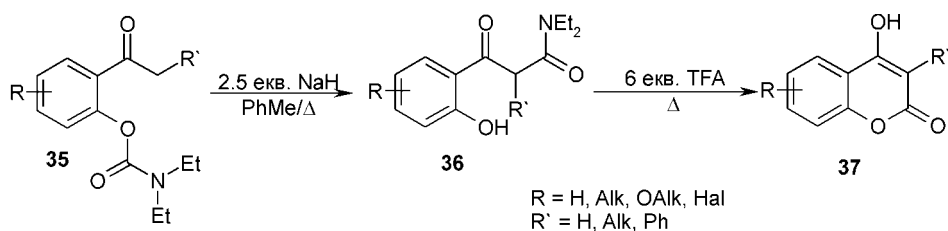


Схема 16

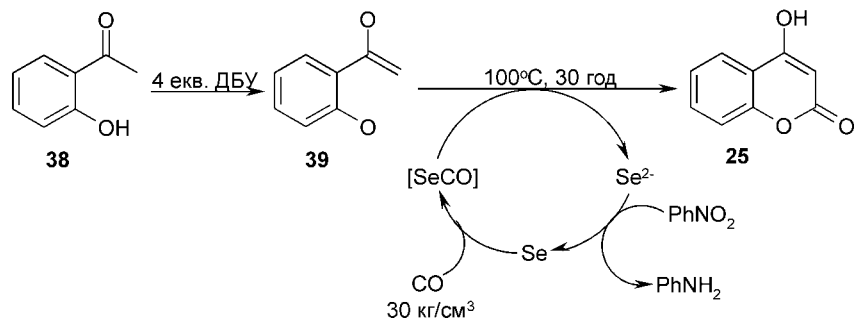


Схема 17

катараманом з утворенням амідів фенілпропіоно-вих кислот **36** (схема 16) [49, 50]. Останні легко циклізуються у кумарини **37** при кип'ятінні у трифтороцтовій кислоті.

Цікавим методом одержання 4-гідроксикумаринів є карбонілювання 2-гідроксіацетофенонів монооксидом вуглецю в присутності селену [51, 52]. Для цього спочатку вихідний гідроксіацетофенон **38** обробляють основою (показано, що найкраще працює ДБУ), при цьому утворюється сіль **39** (схема 17). Ця сіль приєднує COSe та циклізується у 4-гідроксикумарин **25**. Утворений селенід окиснюється нітробенzenом *in situ* до селену та знову повертається у реакційний цикл. Пізніше було знайдено, що замість селену можна використовувати сірку, при цьому реакція перебігає за більш м'яких умов (80°C, 14 год, тиск CO 10 кг/см³) [53].

Взаємодія фенолів з похідними маленової кислоти

Третім розповсюдженим шляхом формування 4-гідроксикумаринів є взаємодія фенолів з похідними маленової кислоти **40** (схема 18). Цей підхід виявляється дуже корисним, коли відповідні *орто*-гідроксіацетофенони є важкодоступними, наприклад, діалкіламіно-2-гідроксіацетофенони.

Вільна маленова кислота **40** (X=OH) (схема 18) реагує з фенолами при дії кислот, такої як поліфосфорна [54], але частіше використовують кислоти Льюїса. Встановлено, що найкраще така циклізація відбувається у присутності 2-3 екв. ZnCl₂ та POCl₃ при 60-75°C [56-60]. Використання інших кислот Льюїса у суміші з POCl₃, як і використання окремо POCl₃ чи ZnCl₂, виявляється неефективним. Застосування алкільних естерів маленової кислоти **40** (X=OAlk) за таких умов дає бажаний кумарин з меншими виходами (схема 18).

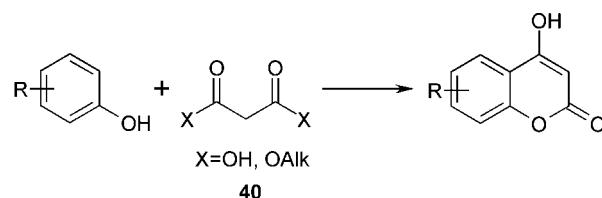


Схема 18

Серед продуктів реакції зазвичай спостерігали утворення невеликих кількостей діарилмалонатів **40** (X=OAr) (схема 18). Але Ша та Боус вважають, що він не є проміжною речовиною в утворенні кумарину, оскільки при нагріванні діарилмалонату у суміші POCl₃ та ZnCl₂ не відбувається помітного перетворення на кумарин [55, 56]. Проте у літературі зустрічаються дані про перетворення діарилмалонатів на кумарин при нагріванні з хлористим алюмінієм [60] або при нагріванні до високих температур (240-300°C) вільних діарилмалонатів [61]. Так, при шестихвилинному нагріванні при 180-185°C біс(2,6-диметилфеніл)маленового **41** або біс(2,4-диметилфеніл)-маленового естеру **42** у суміші хлористого алюмінію з хлористим натрієм утворюється 4-гідрокси-6,8-диметилкумарин **43** (схема 19) [62]. Причому при використанні біс(2,6-диметилфеніл)маленового естеру **41** хоча і відбувається ізомеризація, вихід реакції навіть більший, ніж при використанні біс(2,4-диметилфеніл)маленового естеру **42**.

Застосування AlCl₃ у подібних циклізаціях за Фріделем-Крафтсом є більш ефективним, ніж використання суміші POCl₃ та ZnCl₂. Так, при проведенні реакції 3-флуорофенолу з маленовою кислотою у суміші POCl₃ та ZnCl₂ утворюється 4-гідрокси-7-флуорокумарин [63], тоді як 4-флуорофенол та поліфлуорозаміщені феноли вже не вступають у таке перетворення через сильний електроноакцепторний ефект флуорозамісників [60]. Проте використання хлористого алюмінію дозво-

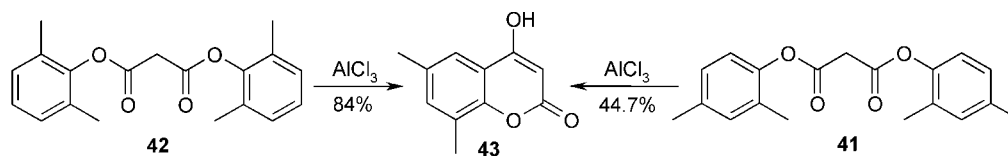


Схема 19

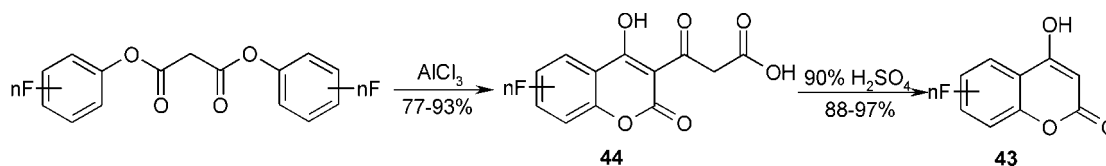


Схема 20

ляє проводити циклізацію біс(флуорофеніл)малонатів у кумарини при 180°C протягом 10-15 хв з добрими виходами (схема 20). Причому через більшу активність гідроксикумаринів **43**, ніж флуорофенолів у реакції ацилювання за Фріделем-Крафтсом утворення гідроксикумарин одразу ацилюється малонатом з утворенням після обробки 10%-соляною кислотою 3-ацилкумаринів **44**. Такі кумарини легко переводяться у необхідний кумарин **43** нагріванням у 90% сірчаній кислоті протягом 2 год (схема 20) [60].

2-Заміщені діетилмалонати **45** ($\text{X}=\text{X}'=\text{OEt}$) (схема 21) реагують з фенолами, що містять електродонорні групи, лише за високих температур ($240\text{-}300^\circ\text{C}$). У випадку 2-арилоксималонатів **25** ($\text{R}=\text{OAr}$) для закінчення такої взаємодії достатньо 5 год [64], тоді як при використанні 2-арилмалонатів **45** ($\text{R}=\text{Ar}$) це вже вимагає нагрівання протягом 3 діб, а виходи при цьому рідко є високими [65].

Для того щоб зменшити температуру та час реакції використовують активовані малонові естери. Активація відбувається за рахунок використання біс(2,4-дихлор)- або (2,4,6-трихлорофенілових) естерів **45** ($\text{X}=\text{X}'=2,4\text{-diClPh}$ та $2,4,6\text{-triClPh}$) [66, 67] або кислот Мельдрума **45** ($\text{X}+\text{X}'=-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$) [63, 68] (схема 21). Такі естери добре реагують з 3-метокси- та 3-діалкіламінофенолами **46** ($\text{R}'=3\text{-OMe}$ та 3-NAlk_2) при кип'ятінні у толуолі з утворенням 7-заміщених кумаринів **47** з 60-75% виходами [66].

При застосуванні кислот Мельдрума виходи аналогічних кумаринів є нижчими [69]. Використання активованих естерів маленової кислоти для синтезу 4-гідроксикумаринів може ускладнюватися утворенням кумаринпіранонів **48** внаслідок подальшої взаємодії утворених 4-гідроксикумаринів **47** з малонатами **45** (схема 21). Така побічна реакція відбувається при утворенні 3-незаміщеного кумарину **47** ($\text{R}=\text{H}$). Тому для запобігання цьому спочатку проводять синтез 3-бензил-4-гідроксикумаринів **47** ($\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$), а потім знімають бензильну групу при нагріванні з AlCl_3 [70].

Реакція між активованими естерами маленової кислоти **45** та діалкіламінофенолами **46** ($\text{R}'=\text{NAlk}_2$) — фактично єдиний метод одержання діалкіламінозаміщених кумаринів **47** ($\text{R}'=\text{NAlk}_2$) [16, 71]. Так як альтернативний підхід через ацилювання діалкіламінофенолів **46** ($\text{R}'=\text{NAlk}_2$) за Фріделем-Крафтсом з використанням кислот Льюїса майже не відбувається через дезактивацію фенолу внаслідок взаємодії діалкіламіногрупи з кислотою Льюїса.

При взаємодії 3,5-дипіролідинфенолу **49** з активованим естером маленової кислоти можна отримати 5,7-дипіролідин-4-гідроксикумарин **50**, який виділяється у вигляді комплексу з трихлорофенолом [16] (схема 22). Аналогічно можна отримати вільні 5,7-диморфоліно- та 5,7-дипіперидино-4-гідроксикумарини.

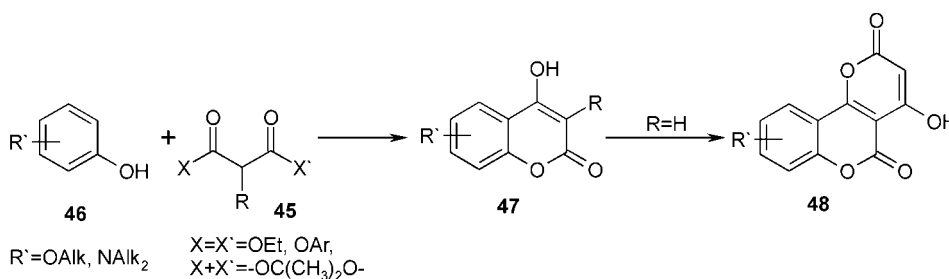


Схема 21

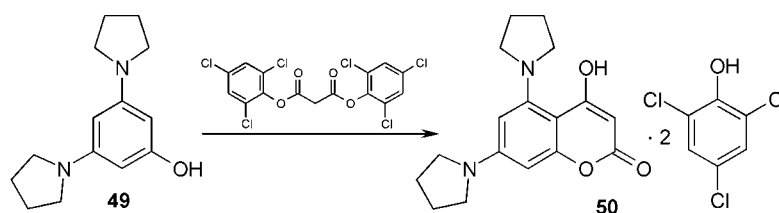


Схема 22

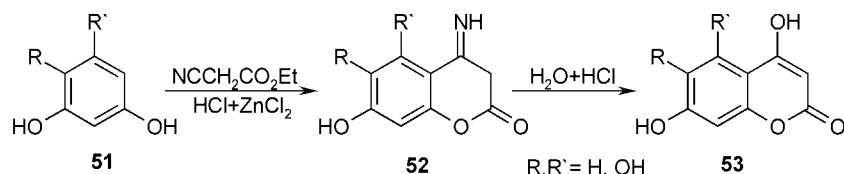


Схема 23

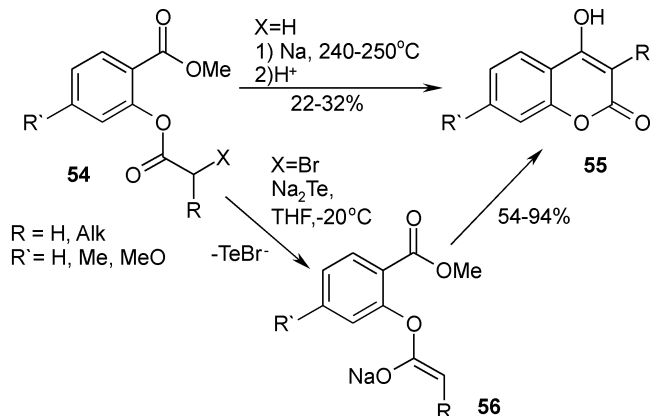


Схема 24

Поліфеноли **51**, такі як резорцин ($R=R'=H$) [72], флороглюцин ($R=H, R'=OH$) [73] або оксигідрохінон ($R=OH, R'=H$) [70], вступають у реакцію Гюша з ціаноцтовим естером з утворенням 4-імінокумаринів **52** (схема 23). Останні легко гідролізують при обробці мінеральними кислотами до 4-гідроксикумаринів **53**. Проте цей метод не може бути використаний для крезолів, фенолу та гідрохінону.

Інші методи синтезу 4-гідроксикумаринів

Є приклади, коли при формуванні гідроксикумаринової системи заключна стадія полягає в

утворенні 3-4 вуглецевого зв'язку. Так, метил-2-О-ацилсаліцилати **54** в інертних розчинниках з натрієм або калієм при 240-250°C вступають у внутрішньомолекулярну кляйзенівську конденсацію з утворенням 4-гідроксикумаринів **55** (схема 24) [74]. Але при таких жорстких умовах реакції відбувається утворення багатьох сторонніх продуктів, тому вихід 4-гідроксикумаринів **55** не перевищує 30-35%.

Сучасним удосконаленням такого перетворення є використання α -бромпропіонатів метилових естерів саліцилових кислот **54** ($X=Br, R=Me$) та телуриду натрію. Останній виступає нуклеофільним агентом, що відщеплює атом бромовід **54** з утворенням енолятів **56**, які далі циклізуються у 4-гідроксикумарини **55** (схема 24) [75].

Саліцилові альдегіди **57** при взаємодії з радикалом **58**, який генерується при дії трихлористого титану на 2-оксофенілоцтовий естер **59**, утворюють суміш фенолпропіонових естерів **60** та дигідрокумаринів **61** (схема 25). Така суміш при нагріванні у бензені в присутності кислоти утворює 4-гідроксикумарини **62** з виходами понад 80% [76].

При використанні 2-гідроксибензамідів **63** у реакції з 1 екв. C_3O_2 при концентраціях останнього у реакційній масі 1:500 (при більших концентраціях субоксиду вуглецю спостерігається утворення значних кількостей побічних продуктів)

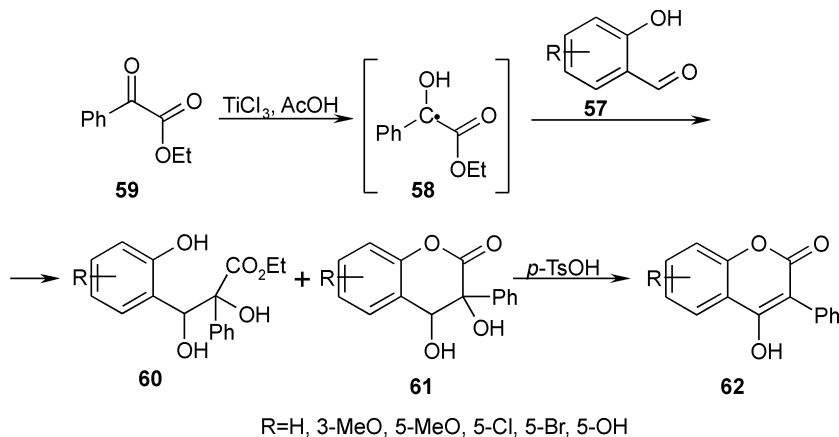


Схема 25

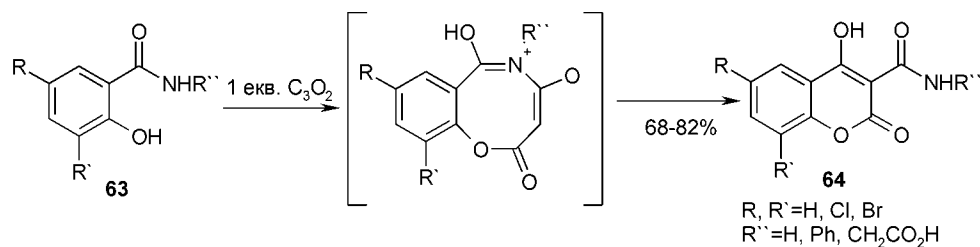


Схема 26

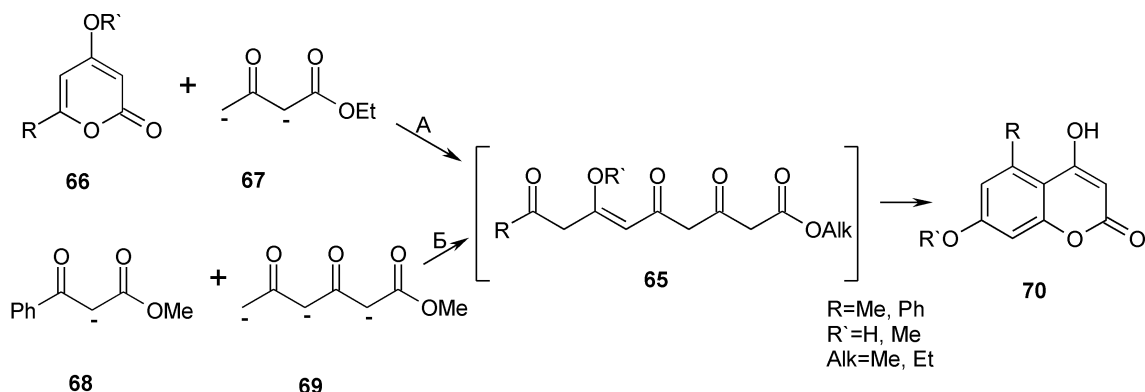


Схема 27

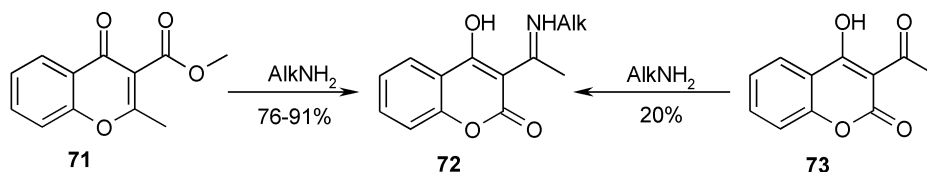


Схема 28

можна одержати 3-карбоксамід-4-гідроксикумарини **64** (схема 26) [77]. Припускають, що таке перетворення може відбуватися через швидке перегрупування продукту циклоприєднання C₃O₂ до 2-гідроксибензаміду **63** [78].

Утворення 4-гідроксикумаринів може відбуватися і з 3,5,7,9-тетракетокислот **65** (схема 27) [79-82]. При цьому відбувається збирання одночасно двох ядер: бензольного та піранонового. Вихідні тетракетокислоти **65** можуть бути отримані або приєднанням піранонів **66** до діаніонів ацетооцтового естеру **67** (шлях А) [80, 81] або аніону бензоїлоцтового естеру **68** до тріаніону 3,5-дикетокислоти **69** (шлях Б) (схема 27) [82]. У процесі виділення естерів тетракетокислот **65** відбувається серія альдольних конденсацій з утворенням кумаринів **70** (виходи до 64% при R=Ph).

У літературі зустрічаються перетворення деяких гетероциклічних систем на 4-гідроксикумарини [83-89], проте часто такі методи не мають препаративної цінності. Перегрупування 3-карбоксокси-γ-хромону **71** при дії первинних амінів в імін **72** виявляється більш ефективним способом його одержання, ніж прямою реакцією 3-ацетил-4-гідроксикумарину **73** з аміном (схема 28) [89].

Висновки

Таким чином, у літературі описано багато різних методів синтезу 4-гідроксикумаринів. Деякі з них були суттєво вдосконалені протягом останнього часу, проте багато інших використовують у сучасних роботах без особливих змін через їх високу ефективність. Наявність різноманітних підходів до синтезу 4-гідроксикумаринів дозволяє обирати оптимальні методики.

Література

- Nagashima R., O'Reilly R., Levy G. // *Clin. Pharm. Ther.* — 1969. — №1. — P. 22-35.
- O'Reilly R., Ohms J., Motley C. // *J. Biol. Chem.* — 1969. — №244. — P. 1303-1305.
- Пам. JP 2036178 (1990) // *C.A.* — 1990. — Vol. 113. — P. 58941a.
- Пам. FR 1523317 (1968) // *C.A.* — 1970. — Vol. 72. — P. 31615.
- Stacchino C., Spano R., Pettiti A. // *Bull. Chim. Farm.* — 1983. — Vol. 12. — P. 158-160.
- Пам. GB 1252088 (1971) // *C.A.* — 1972. — Vol. 76. — P. 34103.
- Пам. US 3511856 (1970) // *C.A.* — 1970. — Vol. 73. — P. 14694y.
- Пам. EP 175466 (1986) // *C.A.* — 1986. — Vol. 105. — P. 152927g.
- Raskob G.E., Comp P.C., Pineo G.F., Hull R.D. In *Anticoagulants: Physiologic, Pathologic, and Pharmacologic.* — CRC Press: Boca Raton, 1994. — P. 213-231.
- Romines K.R., Chrusciel R.A. // *Curr. Med. Chem.* — 1995. — Vol. 2. — P. 825-838.
- Turner S.R. // *Curr. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 1. — P. 141-162.
- Пам. WO 03029237 (2003) // *C.A.* — 2003. — Vol. 138. — P. 304160.
- Yazdanbakhsh M.R., Ghanadzadeh A., Moradi E. // *J. Mol. Liq.* — 2007. — Vol. 136, №1-2. — P. 165-168.
- Garcia F., Ertan N. // *Dyes Pigm.* — 2005. — Vol. 64. — P. 243-249.
- Gerasov A.O., Shandura M.P., Kovtun Yu.P. // *Dyes Pigm.* — 2008. — Vol. 77. — P. 598-607.
- Gerasov A.O., Shandura M.P., Kovtun Yu.P. // *Dyes Pigm.* — 2008. — Vol. 79. — P. 252-258.
- Пам. WO 2000058315 (2000) // *C.A.* — 2000. — Vol. 133. — P. 290336.
- Dondon R., Bertorelle F., Fery-Forgues S. // *J. Fluorescence.* — 2002. — Vol. 12, №2. — P. 163-165.
- Petkovic B.B., Simonovic R.M., Micic R.J. // *J. Anal. Chem.* — 2007. — Vol. 62. — P. 697-700.

20. Sen K., Bagchi P. // *J. Org. Chem.* — 1959. — Vol. 24. — P. 316-319.
21. Micic R.J., Simonovic R.M., Petkovic B.B. // *Anal. Sci.* — 2006. — Vol. 22. — P. 793-796.
22. Bhat A.N., Jain B.D. // *Talanta.* — 1960. — Vol. 4, №1. — P. 13-16.
23. Bhat A.N., Jain B.D. // *Talanta.* — 1960. — Vol. 5, №3-4. — P. 271-275.
24. *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations. Category 2: Hetarenes and Related Ring Systems. Vol. 14: Six-Membered Hetarenes with One Chalcogen / Volume ed. E.J.Thomas. — Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003. — 1010 p.*
25. *The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry and Biochemistry. / R.D.H.Murray, J.Mendez, S.A.Brown. — Chichester: John Wiley & Sons, 1982. — 702 p.*
26. Gupta A.K., Ghatterjee R.M., Das K.R. // *Ind. J. Chem.* — 1981. — Vol. 20. — P. 511.
27. Nagaraj A., Reddy C.S. // *J. Het. Chem.* — 2007. — Vol. 44. — P. 1357-1361.
28. Athanasellis G., Melagraki G., Chatzidakis H. et al. // *Synthesis.* — 2004. — Vol. 11. — P. 1775-1782.
29. Buckle D.R., Cantello B.C.C., Smith H., Spicer B.A. // *J. Med. Chem.* — 1977. — Vol. 20. — P. 265-269.
30. Woods L.L., Johnson D. // *J. Org. Chem.* — 1965. — Vol. 30. — P. 4343-4344.
31. Tao J., Hu S., Pacholec M., Walsh C.T. // *Org. Lett.* — 2003. — Vol. 5. — P. 3233-3236.
32. Liu Y., Kurth M.J. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67. — P. 2082-2086.
33. Liu Y., Mills A.D., Kurth M.J. // *Tetrahedron Lett.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1985-1988.
34. Huttel W., Nieger M., Muller M. // *Synthesis.* — 2003. — Vol. 12. — P. 1803-1808.
35. Huttel W., Muller M. // *Chem. Bio. Chem.* — 2007. — Vol. 8. — P. 521-529.
36. Morris J., Luke J.P., Wishka D.G. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61. — P. 3218-3220.
37. Appendino G., Cravotto G., Nano G.M., Palmisano G. // *Synth. Commun.* — 1992. — Vol. 22. — P. 2205-2212.
38. Masatoshi Y., Junichi U., Kuniko H. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1978. — Vol. 26. — P. 1973-1980.
39. Wojciech D. // *J. Fluor. Chem.* — 1982. — Vol. 20. — P. 589-598.
40. Boyd J., Robertson A. // *J. Chem. Soc.* — 1948. — P. 174-176.
41. Jae-Chul J., Young-Jo J., Oee-Sook P. // *Synth. Commun.* — 2001. — Vol. 31. — P. 1195-1200.
42. Barton D.H.R., Donnelly D.M.X., Finet J.-P., Guiry P.J. // *Tetrahedron Lett.* — 1990. — Vol. 31. — P. 7449-7452.
43. Ahluwalia V.K., Ghazanfari F.A., Arora K.K. // *Ind. J. Chem. B.* — 1984. — Vol. 23B. — P. 1126-1127.
44. Васильев С.А., Лукьянчинов М.С., Молчанов Г.И. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1991. — Т. 25, №7. — С. 34-38.
45. Connor D.T., Sorenson R.J. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1981. — Vol. 18. — P. 587-590.
46. Gilbert A.H., McGooin A., Robertson A. // *J. Chem. Soc.* — 1957. — P. 3740-3746.
47. Rizzacasa M.A., Sargent M.V. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1988. — Vol. 8. — P. 2425-2428.
48. Ganguly A.K., Mahata P.K., Biswas D. // *Tetrahedron Lett.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1347-1349.
49. Kalinin A.V., Silva A.J.M., Lopes C.C. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39. — P. 4995-4998.
50. Kalinin A.V., Snieckus V. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39. — P. 4999-5002.
51. Akiya O., Kiyoshi K., Shinji M., Noboru S. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1982. — Vol. 21. — P. 1283-1284.
52. Akiya O., Nobuaki K., Shinji M., Noboru S. // *Tetrahedron.* — 1985. — Vol. 41. — P. 4813-4819.
53. Takumi M., Ikuzo N., Tsuneaki H. et al. // *Synthesis.* — 1988. — Vol. 3. — P. 257-258.
54. Wang X., Nakagawa-Goto K., Bastow K.F. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49. — P. 5631-5634.
55. Bose J.L., Shah R.C. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1961. — Vol. 38. — P. 701-704.
56. Shah V.R., Bose J.L., Shah R.C. // *J. Org. Chem.* — 1960. — Vol. 25. — P. 677-679.
57. Аветисян А.А., Алексанян И.Л., Алванджян А.Г. // *XTC.* — 1997. — Т. 1, №355. — С. 48-51.
58. Abdurrahmanoglu S., Gunduz C., Cakir U. et al. // *Dyes Pigm.* — 2005. — Vol. 65. — P. 197-204.
59. Sangeetha V., Prasad K.J.R. // *Ind. J. Chem. B.* — 2006. — Vol. 45. — P. 1487-1491.
60. Li H.-Y., Boswell G.A. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37. — P. 1551-1554.
61. Ziegler E., Nolken E., Fuchs E. // *Monatsh. Chem.* — 1960. — Vol. 91. — P. 1124-1126.
62. Ziegler E., Maier H. // *Monatsh. Chem.* — 1958. — Vol. 89. — P. 143-153.
63. Danek O. // *Coll. Czechoslov. Chem. Comm.* — 1964. — Vol. 29. — P. 1035-1041.
64. Kirkiacharian S., Brillard M. // *Synth. Comm.* — 2006. — Vol. 36. — P. 541-546.
65. Vercier P., Molho D., Mentzer C. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* — 1950. — Vol. 17. — P. 1248-1253.
66. Knierzinger A., Wolfbeis O.S. // *J. Het. Chem.* — 1980. — Vol. 17. — P. 225-229.
67. Пат. WO 2008013997 (2008) // *C.A.* — 2008. — Vol. 148. — P. 191779.
68. Park S.-J., Lee J.-C., Lee K.-I. // *Bul. Kor. Chem. Soc.* — 2007. — Vol. 28. — P. 1203-1205.
69. Wolfbeis O.S. // *Monatsh. Chem.* — 1977. — Vol. 108. — P. 499-504.
70. Ziegler E., Junek H., Nolken E. // *Monatsh. Chem.* — 1959. — Vol. 90. — P. 206-210.
71. Chen Y.-S., Kuo P.-Y., Shie T.-L., Yang D.-Y. // *Tetrahedron.* — 2006. — Vol. 62. — P. 9410-9416.
72. Bauer K.H., Schoder F. // *Arch. Pharm.* — 1921. — Vol. 259. — P. 53-59.
73. Sonn A. // *Chem. Ber.* — 1917. — Vol. 50. — P. 1292-1305.
74. Stahmann M.A., Wolff I., Link K.P. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1943. — Vol. 65. — P. 2285-2287.
75. Dittmer D.C., Li Q., Avilov D.V. // *J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 70. — P. 4682-4686.
76. Clerici A., Porta O. // *Synthesis.* — 1993. — Vol. 1. — P. 99-102.
77. Bonsignore L., Loy G. // *Heterocycles.* — 1997. — Vol. 45. — P. 2131-2136.

78. *Bonsignore L., Loy G., Secci M., Cabiddu S. // Tetrahedron Lett. — 1983. — Vol. 24. — P. 5013-5016.*
79. *Harris T.M., Murphy G.P. // J. Am. Chem. Soc. — 1971. — Vol. 93. — P. 6708-6709.*
80. *Stockinger H., Schmidt U. // Lieb. Ann. Chem. — 1976. — Vol. 1976. — P. 1617-1625.*
81. *Cihangir T., Okan T. // Synth. Commun. — 1989. — Vol. 19. — P. 2749-2753.*
82. *Hubbard J.S., Harris T.M. // J. Org. Chem. — 1981. — Vol. 46. — P. 2566-2570.*
83. *Сосновских В.Я., Куценко В.А., Овсянников И.С. // Изв. РАН. Сер. Хим. — 2000. — Т. 3. — С. 476-479.*
84. *Салютин В.И., Базыль И.Т., Скрябина З.Э., Кусиль С.П. // ЖОрХ. — 1997. — Т. 33, №8. — С. 1241-1248.*
85. *Кусиль С.П., Бургарт Я.В., Салютин В.И. // ЖОрХ. — 2001. — Т. 37, №10. — С. 1524-1531.*
86. *Ghosh C.K., Sahana S. // Ind. J. Chem. B. — 1996. — Vol. 35. — P. 203-206.*
87. *Babin P., Dunogues J., Petrald M. // Tetrahedron. — 1981. — Vol. 37. — P. 1131-1139.*
88. *Klutchko S., Shavel J., Strandtman M. // J. Org. Chem. — 1974. — Vol. 39. — P. 2436-2437.*
89. *Budzisz E., Brzezinska E., Krajewska U., Rozalski M. // Eur. J. Med. Chem. — 2003. — Vol. 38. — P. 597-603.*

Надійшла до редакції 31.08.2009 р.