

УДК 547.835.867

О.К. Фарат, Е.В. Залізна, С.А. Варениченко, В.І. Марков

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ТЕТРАГІДРОАКРИДИНУ В УМОВАХ РЕАКЦІЇ ВІЛЬСМАЙЄРА-ХААКА

ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпро, Україна

При дослідженні формілювання гемінальної системи $N^1-C^2-O^3$ спіро-3,1-бензоксазинів встановлено, що при взаємодії з еквівалентною кількістю реагенту Вільсмайєра-Хаака за кімнатної температури протягом 30 хвилин вони перегруповуються у гідроакридини з кількісним виходом. Якщо використовувати трикратний надлишок реагенту Вільсмайєра-Хаака за кімнатної температури протягом 1 години утворюються хлорпохідні гідроакридину також з кількісним виходом. Необхідно зазначити, що до цього часу гідроакридини виділяли лише як побічні продукти з низьким виходом. Про перегруповання карбонового скелету свідчить відсутність сигналу вузлового атома карбону C-2 у спектрах ЯМР ^{13}C продуктів на відміну від вихідних сполук, де сигнал C-2 відповідає хімічному зсуву 89,1–89,2 м.ч. Хімія акридинів перспективна через біологічну активність сполук даного класу. Наприклад, хлорпохідні гідроакридинів є ключовими інтермедіатами у синтезі мономерних та димерних похідних Такрину, які застосовуються у якості інгібіторів ацетилхолінестерази при лікуванні хвороби Альцгеймера.

Ключові слова: перегруповання, реагент Вільсмайєра-Хаака, 3,1-бензоксазини, похідні гідроакридину, інгібітори ацетилхолінестерази.

DOI: 10.32434/0321-4095-2020-128-1-92-96

Вступ

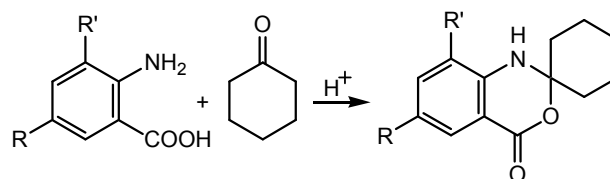
У наших попередніх дослідженнях при вивченні нового перегруповання спіропіримідинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака було відкрито синтетичний шлях синтезу раніше важкодоступних похідних акридину [1,2], хіноліну і бензотіазину [3]. Зусилля багатьох дослідників спрямовано на пошук нових препаратів серед похідних акридинів, з вищими показниками фармакологічної активності та меншою токсичністю за існуючі аналоги [4–7]. Розширення прикладів перегруповання на інших модельних сполуках, похідних 1,3-бензоксазинів та 1,3-нафтоксазинів, зробило можливим синтез низки раніше невідомих похідних форміксантену [8–10]. Продукти перегруповання проявляють флуоресценцію у розчинах з високими Стоксовими зсувами та помірними квантовими виходами [10]. Порівняння спектральних характеристик синтезованих нами сполук з комерційно доступними аналогами, показує їх практичну перспективність для медицини та промисловості.

З вищенаведеного випливає, що розширен-

ня прикладів нового перегруповання в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака є актуальною задачею. У даній роботі надано результати подальшого вивчення формілювання похідних 3,1-бензоксазинів.

Результати та обговорення

З метою розширення числа ефективного методу синтезу похідних акридинів нами були одержані нові модельні сполуки – 3,1-бензоксазини 1-3, конденсацією похідних антранілової кислоти з циклогексаном:



1 – $R=R_2=H$; 2 – $R=Br$, $R_2=H$; 3 – $R=R_2=Br$

Встановлено, що спірани (1–3) з трикратним надлишком формілюючого реагенту за кімнатної температури впродовж 1 год перегру-

повуються у гідроакридини (4–6) з кількісним виходом. У випадку використання еквівалентної кількості реагенту Вільсмайєра-Хаака впродовж 30 хв також з кількісним виходом утворюються інші похідні гідроакридину (7–9). Обробка гідроакридинів (7–9) за кімнатної температури двократним надлишком формілюючого комплексу протягом 30 хв приводить до утворення хлорпохідних (4–6) з кількісним виходом (схема 1).

Про перегрупування карбонового скелету свідчить відсутність сигналу вузлового атома карбону С–2 у спектрах ЯМР ^{13}C продуктів на відміну від вихідних сполук, де сигнал С–2 відповідає хімічному зсуву 89,1–89,2 м.ч.

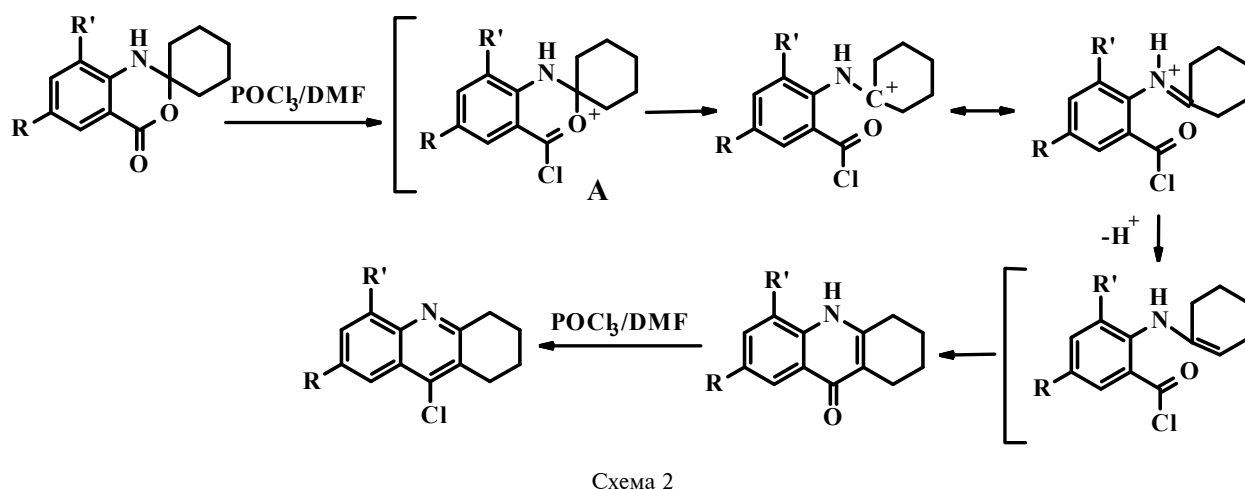
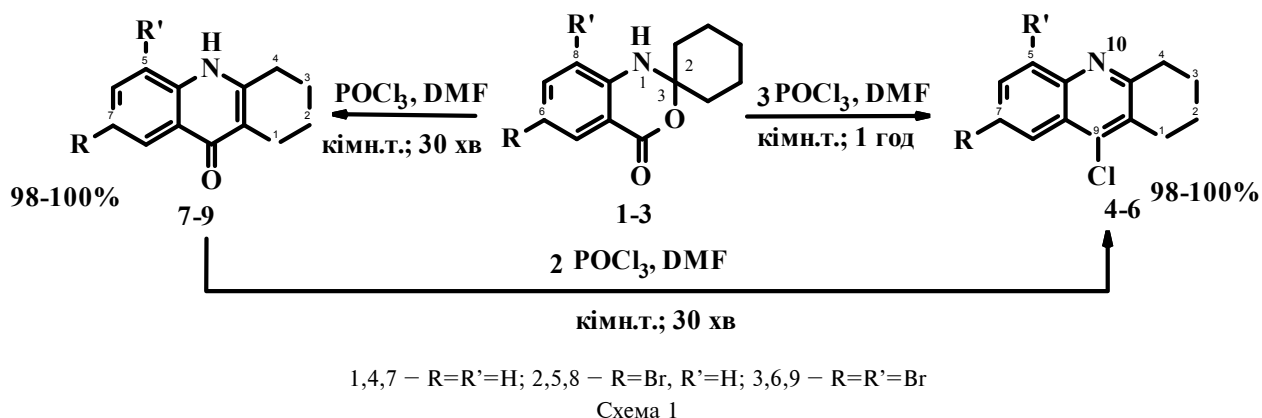
Синтез похідних хлоракридинів (4–6) і акридонів (7–9) демонструє загальний характер багатостадійної доміно-реакції: перегрупування гемінальних 3,1-бензоксазинів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака, яка раніше була надана на одному прикладі [8].

Сполука (4) є ключовим субстратом для синтезу структурних аналогів лікарського засобу «Такрину», який, головним чином, отримують

кип'ятінням антранілової кислоти з циклогексаном і хлорокисом фосфору [5,11].

Нами було запропоновано наступну схему перегрупування. На першій стадії відбувається приєднання електрофілу по атому оксигену С=О зв'язку оксазинового циклу, але на відміну від схеми перегрупування 1,3-бензоксазинів замість імідоїлхлориду спостерігається утворенням нестійкого інтермедіату А. Оскільки атом оксигену оксазинового циклу не може ефективно стабілізувати проміжний карбокатион, стабілізація відбувається за рахунок розкриття зв'язку С²–О³ з відщеплення протона від карбокатиона та подальшою циклізацією до стійкої трициклічної ароматичної системи. Результатом взаємодії новоутвореної трициклічної системи з надлишком формілюючого реагенту є утворення хлоракридинів (схема 2).

Таким чином, запропоновано прості і ефективні методи одержання похідних гідроакридину, які широко використовуються у синтезі мономерних і димерних похідних «Такрину», які застосовуються у якості інгібіторів ацетилхолінерастери при лікуванні хвороби Альцгеймера.



Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H і ^{13}C записано на приборі Bruker Avance II 400 (400,13 і 100,62 МГц відповідно) у розчині ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри отримано на приборі MX1321 з використанням системи прямого введення зразка за температури камери іонізації 200°C і енергії іонізуючих електронів 70 еВ. Елементний аналіз виконано на приборі LECO CHN-900. Температури плавлення визначені на приборі Тіле. За ходом реакції і чистотою зразків стежили методом ТШХ на пластинах Silica gel 60 F_{254} (Merck) у системі елюентів хлороформізопропиловий спирт, 10:1. Сполуку (1) одержано за методом [6].

6-Бромоспіро[3,1-бензоксазин-2,1-циклогексан]-4(1H)-он (2)

Метод А

Розчиняють 2,16 г (0,01 моль) сполуки (1) при перемішуванні у 25 мл крижаної оцтової кислоти і за кімнатної температури крапельно додають 0,52 мл Br_2 у 15 мл крижаної оцтової кислоти. Після додавання усієї кількості розчину бром суміш перемішують ще 1 год. Утворений осад сполуки (2) фільтрують і очищають кристалізацією з толуолу. Вихід 2,66 г (90%), $T_{\text{пл.}}$ 235–237°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 1,32–1,75 (8H, м, 4 CH_2); 1,92–2,05 (2H, м, CH_2); 6,71 (1H, д, J=7,9, H-8); 6,83 (1H, д, J=7,9, H-7); 7,13 (1H, с, NH); 7,71 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21,3; 24,5; 34,9; 89,1; 110,9; 115,2; 117,3; 128,9; 134,6; 146,6; 162,3. Мас-спектр, m/z: 295 $[\text{M}]^+$. Знайдено, %: С 52,85; Н 4,85; N 4,79. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$. Розраховано, %: С 52,72; Н 4,76; N 4,73.

6,8-Дибромоспіро[3,1-бензоксазин-2,1-циклогексан]-4(1H)-он (3)

Вихід 1,50 г (40%), $T_{\text{пл.}}$ 255–256°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,32–1,75 (8H, м, 4 CH_2); 1,92–2,05 (2H, м, CH_2); 6,85 (1H, с, H-7); 7,13 (1H, с, NH); 7,72 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21,3; 24,5; 34,9; 89,2; 111,3; 115,7; 118,3; 127,9; 134,9; 150,1; 162,3. Мас-спектр, m/z: 375 $[\text{M}]^+$. Знайдено, %: С 41,76; Н 3,61; N 3,81. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_2$. Розраховано, %: С 41,63; Н 3,49; N 3,73.

Метод Б

Сполуки (2) і (3) отримують аналогічно до методики [12] з 5-бромантранілової і 3,5-дибромантранілової кислот відповідно. Вихід сполуки (2) 1,54 г (52%), $T_{\text{пл.}}$ 235–237°C.

9-Хлор-1,2,3,4-тетрагідроакридин (4)

Метод А

Змішують 2,17 г (0,01 моль) сполуки 1 з 1 мл

ДМФА. До суспензії порціями додають при охолодженні реагент Вільсмайера-Хаака, одержаний з 6 мл ДМФА і 2,75 мл (0,03 моль) POCl_3 при охолодженні льодом. Через 10–15 хв з реакційної маси починає випадати жовтий осад. Реакція повністю закінчується через 1 год. Реакційну суміш виливають на лід і нейтралізують концентрованим розчином амоніаку, фільтрують осад сполуки (4). Вихід 2,17 г (100%), жовтий осад, $T_{\text{пл.}}$ 68–70°C ($T_{\text{пл.}}$ 68–70°C [11]). Спектральні характеристики відповідають літературним [8, 11].

7-Бром-9-хлор-тетрагідроакридин (5)

Одержують зі сполуки (2) за аналогічною методикою. Вихід 2,97 г (100%), жовтий осад, $T_{\text{пл.}}$ 99–101°C ($T_{\text{пл.}}$ 99°C [13]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 1,78–1,86 (4H, м, 2 CH_2); 2,83–2,89 (2H, м, CH_2); 2,95–3,03 (2H, м, CH_2); 7,77 (1H, д, J=8,3, H-6); 7,93 (1H, с, H-8); 8,04 (1H, д, J=8,3, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23,1; 23,3; 28,1; 34,1; 117,2; 123,6; 124,2; 127,2; 129,3; 130,1; 141,2; 148,3; 160,1. Мас-спектр, m/z: 297 $[\text{M}]^+$. Знайдено, %: С 52,76; Н 3,79; N 4,75. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrClN}$. Розраховано, %: С 52,64; Н 3,74; N 4,72.

5,7-Дибром-9-хлор-тетрагідроакридин (6)

Одержують зі сполуки (3) за аналогічною методикою. Вихід 3,75 г (100%), жовтий осад, $T_{\text{пл.}}$ 170–172°C ($T_{\text{пл.}}$ 170–173°C [13]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,78–1,86 (4H, м, 2 CH_2); 2,83–2,89 (2H, м, CH_2); 2,95–3,03 (2H, м, CH_2); 7,81 (1H, с, H-6); 7,94 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23,1; 23,3; 28,1; 34,1; 114,2; 122,8; 123,3; 128,8; 129,8; 130,1; 144,3; 148,3; 161,7. Мас-спектр, m/z: 375 $[\text{M}]^+$. Знайдено, %: С 41,75; Н 2,75; N 3,82. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{ClN}$. Розраховано, %: С 41,58; Н 2,68; N 3,73.

Сполука 4**Метод Б**

Змішують 1,99 г (0,01 моль) сполуки (7) з 1 мл ДМФА, до суспензії порціями додають при охолодженні реагент Вільсмайера-Хаака, отриманий з 4 мл ДМФА і 1,83 мл (0,02 моль) POCl_3 при охолодженні льодом. Через 10–15 хв з реакційної маси починає рясно випадати жовтий осад, реакція повністю закінчується через 30 хв. Реакційну суміш виливають на лід і нейтралізують концентрованим розчином амоніаку, фільтрують осад сполуки (4). Вихід 2,17 г (100%), жовті кристали, $T_{\text{пл.}}$ 68–70°C.

Аналогічно одержують сполуки (5) і (6), константи яких співпадають з раніше описаними, виходи кількісні.

1,3,4,10-Тetraгідроакридин-9(2H)-он (7)

Змішують 2,17 г (0,01 моль) сполуки (1) з 1 мл ДМФА, до суспензії порціями додають при охолодженні реагент Вільсмайєра-Хаака, одержаний з 2 мл ДМФА і 0,92 мл (0,01 моль) POCl_3 при охолодженні льодом. Через 10–15 хв з реакційної маси починає рясно випадати жовтий осад, реакція повністю закінчується через 30 хв. Реакційну суміш виливають на лід і нейтралізують концентрованим розчином амоніаку, фільтрують осад сполуки 7. Вихід 1,99 г (100%), безбарвні кристали, $T_{\text{пл.}}$ 358–360°C ($T_{\text{пл.}}$ 355–358°C [14]). Спектральні характеристики відповідають літературним [15].

7-Бром-1,3,4,10-тетрагідроакридин-9(2H)-он (8)

Одержують зі сполуки (2) за аналогічною методикою. Вихід 2,78 г (100%), безбарвний осад, $T_{\text{пл.}}$ 365–367°C (циклогексанон) ($T_{\text{пл.}}$ 367°C [13]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 1,56–1,76 (4H, м, 2 CH_2); 2,31–2,40 (2H, м, H-4); 2,61–2,70 (2H, м, H-1); 7,45 (1H, д, J=8,3, H-5); 7,55 (1H, д, J=8,3, H-6); 8,03 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22,2; 25,3; 26,1; 29,3; 117,1; 118,6; 123,2; 127,9; 129,3; 130,1; 140,2; 150,3; 179,1. Мас-спектр, m/z: 277 [M]⁺. Знайдено, %: C 56,25; H 4,43; N 5,09. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}$. Розраховано, %: C 56,14; H 4,35; N 5,04.

5,7-Дибром-1,3,4,10-тетрагідроакридин-9(2H)-он (9)

Одержують зі сполуки (3) за аналогічною методикою. Вихід 3,57 г (100%), безбарвний осад, $T_{\text{пл.}}$ 288–289°C (циклогексанон) ($T_{\text{пл.}}$ 287°C [13]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,56–1,76 (4H, м, 2 CH_2); 2,31–2,40 (2H, м, H-4); 2,61–2,70 (2H, м, H-1); 7,58 (1H, с, H-6); 8,03 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22,2; 25,3; 26,1; 29,3; 117,1; 118,6; 123,2; 127,9; 129,3; 130,1; 140,2; 150,3; 179,1. Мас-спектр, m/z: 357 [M]⁺. Знайдено, %: C 43,86; H 3,18; N 4,01. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}$. Розраховано, %: C 43,73; H 3,11; N 3,92.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Varenichenko S.A., Farat O.K., Markov V.I. Reactivity of substituted 2-spiropyrimidin-4-ones under Vilsmeier-Haack conditions // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – Vol.50. – P.1602-1607.
2. Rearrangement of 5',6',7',8'-tetrahydro-1'H-spiro(cyclohexane-1,2'-quinazolin)-4'(3'H)-one during Vilsmeier reaction / V.I. Markov, O.K. Farat, S.A. Varenichenko, E.V. Velikaya // *Mendeleev Commun.* – 2012. – Vol. 22. – P.101-102.
3. Synthesis and formylation of substituted 2-spiropyrimidin-4-ones and related compounds / V.I. Markov, O.K. Farat, S.A. Varenichenko, E.V. Velikaya, R.I. Zubatyuk, O.V. Shishkin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2013. – Vol.49. – P.1158-1165.
4. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel tacrine-caffeic acid hybrids as multi-targeted compounds against Alzheimer's disease / Chao X., He X., Yang Y., Zhou X., Jin M., Liu S., Cheng Z., Liu P., Wang Y., Yu J., Tan Y., Huang Y., Qin J., Rapposelli S., Pi R. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol.22. – P.6498-6502.
5. Design, synthesis and neuroprotective evaluation of novel tacrine-benzothiazole hybrids as multi-targeted compounds against Alzheimer's disease / Keri R.S., Quintanova C., Marques S.M., Esteves A.R., Cardoso S.M., Santos M.A. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol.21. – P.4559-4569.
6. Synthesis, molecular modelling and biological evaluation of novel heterodimeric, multiple ligands targeting cholinesterases and amyloid beta / Hebda M., Bajda M., Wieckowska A., Szalaj N., Pasieka A., Panek D., Godyn J., Wichur T., Knez D., Gobec S., Malawska B. // *Molecules.* – 2016. – Vol.21. – Article No. 410.
7. Imidazopyranotacrine as non-hepatotoxic, selective acetylcholinesterase inhibitors, and antioxidant agents for alzheimer's disease therapy / Boulebd H., Ismaili L., Bartolini M., Bouraiou A., Andrisano V., Martin H., Bonet A., Moraleda I., Iriepa I., Chioua M., Belfaitah A., Marco-Contelles J. // *Molecules.* – 2016. – Vol. 21. – Article No. 400.
8. The Vilsmeier-Haack formylation of 2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones and isomeric 1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-4-ones: an effective approach to functionalized 2H-/4H-chromenes and tetrahydroacridines / Farat O.K., Markov V.I., Varenichenko S.A., Dotsenko V.V., Mazepa A.V. // *Tetrahedron.* – 2015. – Vol.71. – P.5554-5561.
9. A facile approach for the synthesis of novel xanthene derivatives with Vilsmeier-Haack reagent / Farat O.K., Ananyev I.V., Varenichenko S.A., Zaloznaya E.V., Markov V.I. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – Vol.55. – P.38-46.
10. Vilsmeier-Haack reagent: an efficient reagent for the transformation of substituted 1,3-naphthoxazines into xanthene-type dyes / Farat O.K., Ananyev I.V., Varenichenko S.A., Tatarets A.L., Markov V.I. // *Tetrahedron.* – 2019. – Vol.75. – P.2832-2842.
11. Hu M.-K., Lu C.-F. A facile synthesis of bis-tacrine isosteres // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol.41. – P.1815-1818.
12. Evaluation of short-tether Bis-THA AChE inhibitors. A further test of the dual binding site hypothesis / Carlier P.R., Han Y.F., Chow E.S., Li C.P., Wang H., Lieu T.X., Wong H.S., Pang Y.P. // *Bioorg. Med. Chem.* – 1999. – Vol.7. – P.351-357.
13. Huggill H.P.W., Plant S.G.P. The bromination of some 4-quinolones // *J. Chem. Soc.* – 1939. – P.784-787.
14. Zigeuner G., Gubitz G. Uber das tetrahydro[spirocyclohexan-1,2(1H)-chinazolin]-4-(3H)-on // *Monatsh. Chem.* – 1970. – Vol.101. – P.1547-1558.
15. Son J.K., Kim S.I., Janng Y. A modified Niementowski reaction for the synthesis of 4-hydroxyquinoline and its related compounds // *Heterocycles.* – 2001. – Vol.55. – P.1981-1986.

Надійшла до редакції 28.10.2019

SYNTHESIS OF TETRAHYDROACRIDINE DERIVATIVES THROUGH THE VILSMEIER-HAACK REACTION

O.K. Farat, E.V. Zaliznaya, S.A. Varenichenko*, V.I. Markov
 Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro,
 Ukraine

* e-mail: svetlanavarenichenko@gmail.com

The study of the formylation of a geminal system $N^1-C^2-O^3$ of spiro-3,1-benzoxazines revealed that they are rearranged into hydroacridones with a quantitative yield for 30 minutes when interacting with an equivalent amount of Vilsmeier-Haack reagent at room temperature. If one uses a three-fold excess of Vilsmeier-Haack reagent, chlorine derivatives of hydroacridine are also produced at room temperature with a quantitative yield for 1 hour. It should be noted that hydroacridones have been earlier isolated only as by-products with a low yield. The absence of the C-2 carbon atom signal in the ^{13}C NMR spectra of the products, unlike the starting compounds, where the C-2 signal corresponds to a chemical shift of 89.1–89.2 ppm, testifies to the rearrangement of the carbon skeleton. The chemistry of acridines seems to be interesting and promising due to the biological activity of these compounds. For example, the derivatives of hydroacridine chlorine are key intermediates in the synthesis of monomeric and dimeric derivatives of Tacrine, which are used as acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease.

Keywords: rearrangement; Vilsmeier-Haack reagent; 3,1-benzoxazines; hydroacridine derivatives; acetylcholinesterase inhibitors.

REFERENCES

- Varenichenko S.A., Farat O.K., Markov V.I. Reactivity of substituted 2-spiropyrimidin-4-ones under Vilsmeier-Haack conditions. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2015, vol. 50, pp. 1602-1607.
- Markov V.I., Farat O.K., Varenichenko S.A., Velikaya E.V. Rearrangement of 5',6',7',8'-tetrahydro-1''H-spiro(cyclohexane-1,2'-quinazolin)-4'(3''H)-one during Vilsmeier reaction. *Mendeleeev Communication*, 2012, vol. 22, pp. 101-102.
- Markov V.I., Farat O.K., Varenichenko S.A., Velikaya E.V., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V. Synthesis and formylation of substituted 2-spiropyrimidin-4-ones and related compounds. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2013, vol. 49, pp. 1158-1165.
- Chao X., He X., Yang Y., Zhou X., Jin M., Liu S., Cheng Z., Liu P., Wang Y., Yu J., Tan Y., Huang Y., Qin J., Rapposelli S., Pi R. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel tacrine-caffeic acid hybrids as multi-targeted compounds against Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012, vol. 22, pp. 6498-6502.
- Keri R.S., Quintanova C., Marques S.M., Esteves A.R., Cardoso S.M., Santos M.A. Design, synthesis and neuroprotective evaluation of novel tacrine-benzothiazole hybrids as multi-targeted compounds against Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2013, vol. 21, pp. 4559-4569.
- Hebda M., Bajda M., Wieckowska A., Szalaj N., Pasieka A., Panek D., Godyn J., Wichur T., Knez D., Gobec S., Malawska B. Synthesis, molecular modelling and biological evaluation of novel heterodimeric, multiple ligands targeting cholinesterases and amyloid beta. *Molecules*, 2016, vol. 21, article no. 410.
- Boulebd H., Ismaili L., Bartolini M., Bouraiou A., Andrisano V., Martin H., Bonet A., Moraleda I., Iriepa I., Chioua M., Belfaitah A., Marco-Contelles J. Imidazopyranotacrines as non-hepatotoxic, selective acetylcholinesterase inhibitors, and antioxidant agents for Alzheimer's disease therapy. *Molecules*, 2016, vol. 21, article no. 400.
- Farat O.K., Markov V.I., Varenichenko S.A., Dotsenko V.V., Mazepa A.V. The Vilsmeier-Haack formylation of 2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones and isomeric 1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-4-ones: an effective approach to functionalized 2H-/4H-chromenes and tetrahydroacridines. *Tetrahedron*, 2015, vol. 71, pp. 5554-5561.
- Farat O.K., Ananyev I.V., Varenichenko S.A., Zaliznaya E.V., Markov V.I. A facile approach for the synthesis of novel xanthene derivatives with Vilsmeier-Haack reagent. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2019, vol. 55, pp. 38-46.
- Farat O.K., Ananyev I.V., Varenichenko S.A., Tatarts A.L., Markov V.I. Vilsmeier-Haack reagent: an efficient reagent for the transformation of substituted 1,3-naphthoxazines into xanthene-type dyes. *Tetrahedron*, 2019, vol. 75, pp. 2832-2842.
- Hu M.K., Lu C.F. A facile synthesis of bis-tacrine isosteres. *Tetrahedron Letters*, 2000, vol. 41, pp. 1815-1818.
- Carlier P.R., Han Y.F., Chow E.S., Li C.P., Wang H., Lieu T.X., Wong H.S., Pang Y.P. Evaluation of short-tether bis-THA AChE inhibitors. A further test of the dual binding site hypothesis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 1999, vol. 7, pp. 351-357.
- Huggill H.P.W., Plant S.G.P. The bromination of some 4-quinolones. *Journal of the Chemical Society*, 1939, pp. 784-787.
- Zigeuner G., Gubitz G. Uber das Tetrahydro-[spirocyclohexan-1,2(1H)-chinazolin]-4-(3H)-on. *Monatshefte fur Chemie*, 1970, vol. 101, pp. 1547-1558. (in German).
- Son J.K., Kim S.I., Jang Y. A modified Niementowski reaction for the synthesis of 4-hydroxyquinoline and its related compounds. *Heterocycles*, 2001, vol. 55, pp. 1981-1986.