

УКРАИНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2

Том 83
февраль
2017

Научный журнал

Основан в январе 1925 года

Выходит 6 раз в год

Зміст

Органічна хімія

ДОБРИДНЄВ О.В., ПОПОВА М.В., ТАРАСЮК Т.М., ШИШКІНА О.О., ВАЩЕНКО Б.В., ДЯЧЕНКО М.С., ВОЛОВЕНКО Ю.М. Циклічні сульфони — сучасні тенденції в органічній хімії	77
ЛЮБЧУК Т.В., ГОРДІЄНКО О.В. Реакції приєднання за участю N-галогеносукцинімідів	87
ШАБЛИКІНА О.В., САВЧЕНКО В.В., ІЩЕНКО В.В., ХИЛЯ В.П. Взаємодія 3-арилізокумаринів та їх похідних з гідроксиламіном	109
ФРАСИНЮК М.С., МРУГ Г.П., БОНДАРЕНКО С.П., ХИЛЯ В.П. Особливості амінометилування 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів	115
БУГЕРА О.І., ПИВОВАРЕНКО В.Г. Утворення агрегатів метоксифлавонолів з АТФ	121

Содержание

Органическая химия

ДОБРЫДНЕВ А.В., ПОПОВА М.В., ТАРАСЮК Т.Н., ШИШКИНА Е.О., ВАЩЕНКО Б.В., ДЯЧЕНКО М.С., ВОЛОВЕНКО Ю.М. Циклические сульфоны — современные тенденции в органической химии	77
ЛЮБЧУК Т.В., ГОРДИЕНКО О.В. Реакции присоединения с участием N-галогенсукцинимидов	87
ШАБЛЫКИНА О.В., САВЧЕНКО В.В., ИЩЕНКО В.В., ХИЛЯ В.П. Взаимодействие 3-арил-изокумаринов и их производных с гидроксиламином	109
ФРАСИНЮК М.С., МРУГ Г.П., БОНДАРЕНКО С.П., ХИЛЯ В.П. Особенности аминометилирования 7,4'-дигидроксиизофлавоноидов	115
БУГЕРА А.И., ПИВОВАРЕНКО В.Г. Образование агрегатов метоксифлавонолов с АТФ	121

Contents

Organic Chemistry

DOBRYDNEV A.V., POPOVA M.V., TARASIUK T.M., SHYSHKINA O.O., VASHCHENKO B.V., DYACHENKO M.S., VOLOVENKO Yu.M. Cyclic sulfones — are the modern trends of organic chemistry	77
LYUBCHUK T.V., HORDIENKO O.V. Addition reactions with <i>N</i> -halosuccinimides . . .	87
SHABLYKINA O.V., SAVCHENKO V.V., ISHCHENKO V.V., KHILYA V.P. Interaction of 3-aryl-isocoumarins and their derivatives with hydroxylamine	109
FRASINYUK M.S., MRUG G.P., BONDARENKO S.P., KHILYA V.P. Features of the amino-methylation of 7,4'-dihydroxyisoflavonoids	115
BUGERA O.I., PIVOVARENKO V.G. Aggregate formation of methoxyflavonols with ATP .	121

УДК 547.789.3+547.818.1+547.892

О.В.Добриденев*, М.В.Попова, Т.М.Тарасюк, О.О.Шишкіна, Б.В.Вашенко,
М.С.Дяченко, Ю.М.Воловенко

ЦИКЛІЧНІ СУЛЬФОНИ — СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ В ОРГАНІЧНІЙ ХІМІЇ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
вул Володимирська, 64, Київ, 01601, Україна

* e-mail: alexey.pierrot@gmail.com

Узагальнено літературні дані по синтезу спіро- λ^6 -ізотіазолідин-1,1,4-трионів, 4-аміно-2,3-дигідро- λ^6 -ізотіазолідин-1,1-діонів, дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он-1,1-діоксиду, 1*H*-ізотіохромен-4(3*H*)-2,2-діоксиду, похідних 1,4-бензотіазепіну, 2*H*-1,5-бензоксатієпін-3(4*H*)-ону, 5*H*-4,1-бензоксатієпін-3(2*H*)-ону, окисненню сульфідного фрагмента 1,4- та 4,1-бензотіазепінів до відповідних *S,S*-діоксидів. Вибір об'єктів обумовлено наявністю однакових структурних фрагментів — карбонільної, активної метиленової і сульфонільної груп. Всі роботи проведено на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Ключові слова: спіро-ізотіазолідин-1,1,4-триони, аміно-2,3-дигідроізотіазолідин-1,1-діони, бензотіазепін, бензоксатієпін, ізотіохроман-4-он-2,2-діоксид, дигідротіопіран-3-он-1,1-діоксид, бензотіазин-4-он-2,2-діоксид, реакція Дікмана, реакція Торпа.

ВСТУП. Один з важливих інструментів медичної хімії — біоізоостерна заміна, що дозволяє підвищити активність, селективність і фармакокінетику лікарських засобів та створити нову інтелектуальну власність. Більшість низькомолекулярних сполук, що використовуються в медицині, мають жорстку структуру, внаслідок чого зменшуються втрати ентропії при зв'язуванні з мішенню. До жорстких структурних елементів належать, зокрема, малі цикли та конденсовані циклічні системи. Іншою важливою властивістю речовини є стійкість до метаболізму. У цьому відношенні значну увагу привертають спіроциклічні сполуки, які містять стійкий до метаболічних атак четвертинний атом карбону.

λ^6 -Ізотіазолідин-1,1,4-триони 1, що належать до класу сульфамідів (циклічних сульфамідів), є сульфурвмісними аналогами-біоізоостерами тетрамових кислот, похідних піролідин-2,4-діону 2 і мають структурну схожість (схема 1). Зазначеним сполукам властивий широкий спектр біологічної активності: потужна ан-

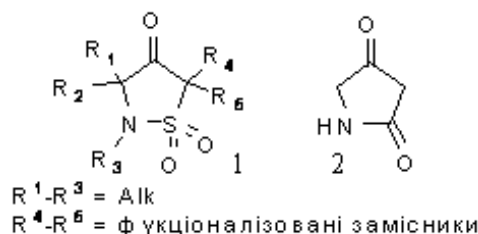


Схема 1.

тибіотична дія, протівірусні та антивиразкові властивості, інгібування росту пухлин, цитотоксична, мукотоксична та фунгіцидна активності. Крім того, деякі λ^6 -ізотіазолідин-1,1,4-триони здатні інгібувати кінази і фосфатази [1] або оксидазу гліколевої кислоти [2]. Інгібітори взаємодії інтегринів з ендотеліальними імуноглобулінами ряду λ^6 -ізотіазолідин-1,1,4-трионів можуть використовуватися в терапії запалень та автоімунних хвороб [3], а інгібітори бета-секретази, що належать до цього класу сполук, — для лікування і попередження хвороби Альцгеймера [4].

Реакційна здатність та методи синтезу λ^6 -

ізотіазолідин-1,1,4-трионів та 4-аміно-2,3-дигідро- λ^6 -ізотіазолідин-1,1-діонів досліджені і розроблені недостатньою мірою, незважаючи на їх високу та різнопланову біологічну активність. Детальне вивчення фізико-хімічних властивостей таких речовин має значно підвищити ефективність процесу створення структур із заданими фармакологічними властивостями, стати новим напрямком теоретичної органічної хімії, медичної хімії та кристалохімії.

Тому розробка методів синтезу спіро- та конденсованих λ^6 -ізотіазолідин-1,1,4-трионів, їх функціоналізація шляхом введення фармакофорних груп або замісників, що впливають на ліпофільність, є важливим завданням сучасної органічної хімії в ракурсі пошуку нових біологічно активних речовин — потенційних фармацевтичних препаратів.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ. Як вихідні речовини для синтезу λ^6 -ізотіазолідин-1,1,4-трионів було обрано циклічні амінокислоти з екзоциклічною аміногрупою [5–7]. Так, метилові естери амінокислот 3а–е при взаємодії з метансульфохлоридом у дихлорометані в присутності триетиламіну перетворюються на первинні сульфаміди 4а–е:

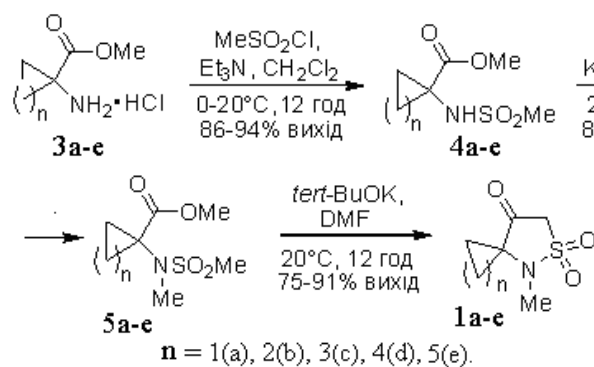
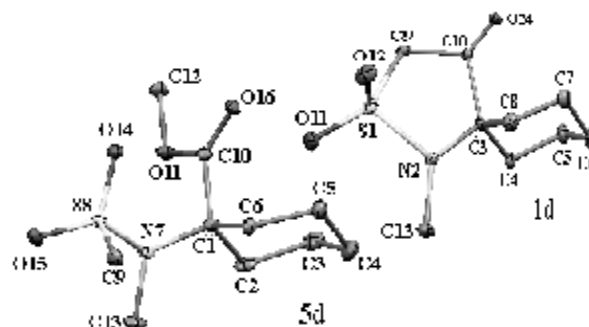


Схема 2.

Сульфаміди 4а–е при взаємодії з метилйодидом в ДМФА в присутності карбонату калію алкілюються за атомом нітрогену, утворюючи вторинні сульфаміди 5а–е. Під дією *трет*-бутилату калію в ДМФА відбувається циклізація за Дікманом сульфамідів 5а–е з утворенням спіро-1 λ^6 -ізотіазолідин-1,1,4-трионів 1а–е (схема 2).

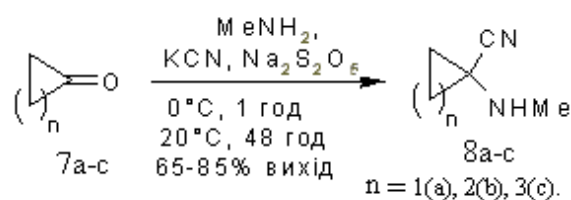
Структура проміжних речовин та продуктів циклізації була доведена методами ^1H ЯМР,

^{13}C ЯМР, ІЧ- та мас-спектроскопії і остаточно підтверджена даними рентгеноструктурного дослідження (РСД). Молекулярна структура сполук 5d та 1d за даними РСД має вид:



Невід'ємною частиною вивчення сультамів є їх функціоналізація шляхом введення до гетероциклічного каркасу аміної складової, адже абсолютна більшість фізіологічних процесів відбувається за участю аміногрупи. Таким чином, важливим об'єктом наших досліджень є 4-аміно-2,3-дигідро- λ^6 -ізотіазолідин-1,1-діони 6.

Як вихідні реагенти для синтезу 4-аміноізотіазолін-2,2-діонової системи було використано відповідні циклічні кетони — циклопентанон 7а, циклогексанон 7б та циклогептанон 7с — доступні, дешеві реактиви. На першій стадії за реакцією Штрекера кетони було перетворено на ціаноаміни 8а–с [6]:



Амініонітрили 8а–с при реакції з метансульфонілхлоридом в дихлорометані, в присутності триетиламіну як основи, перетворюються на сульфаміди 9а–с (схема 3). Циклізація сульфамідів 9а–с у відповідні 4-аміноізотіазолін-1,1-діони 5а–с відбувається в середовищі ДМФА з двома еквівалентами *трет*-бутилату калію в якості основи.

Ізотіазолідин-1,1,4-триони також одержують за допомогою гідролізу енамінового фра-

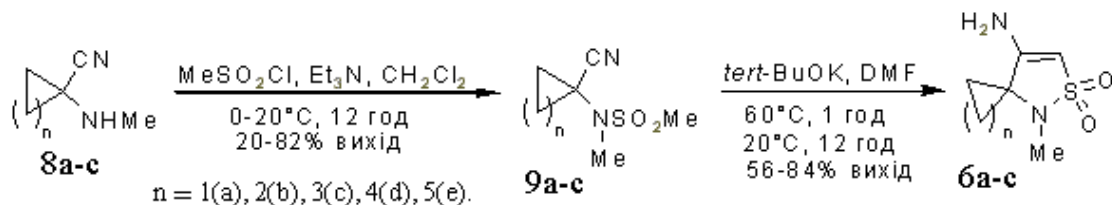
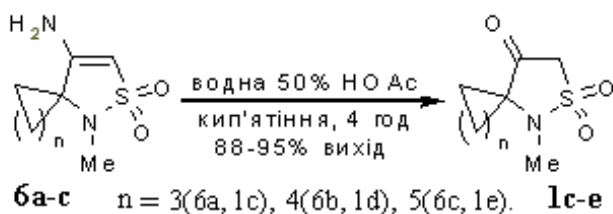


Схема 3.

гмента 4-аміноізотіазолін-1,1-діонів у кислому середовищі [6]. Так, при кип'ятінні 4-аміноізотіазолін-1,1-діонів 6a-c у 50 %-й оцтовій кислоті впродовж 4 год було одержано відповідні кетони 1c-e:



Спектральні характеристики цих сполук повністю відповідають спектральним даним раніше отриманих кетонів 1c-e.

Бензо[с][1,2]-тіазинове ядро входить до складу багатьох синтетичних фармакологічно активних сполук. Для похідних цієї гетероциклічної системи характерні протизапальні, антивірусні та ЦНС-депресивні властивості [8].

Значну увагу нами було приділено методам синтезу 1H-бензо[с][1,2]тіазин-4-онів, адже метиленова група, карбонільний фрагмент та конденсоване бензенове кільце забезпечують можливість подальшої модифікації. Введення функціональних груп у вакантні положення тіазину і гетероциклів, конденсованих по [с]-грані тіазинового кільця, є об'єктом наших подальших досліджень.

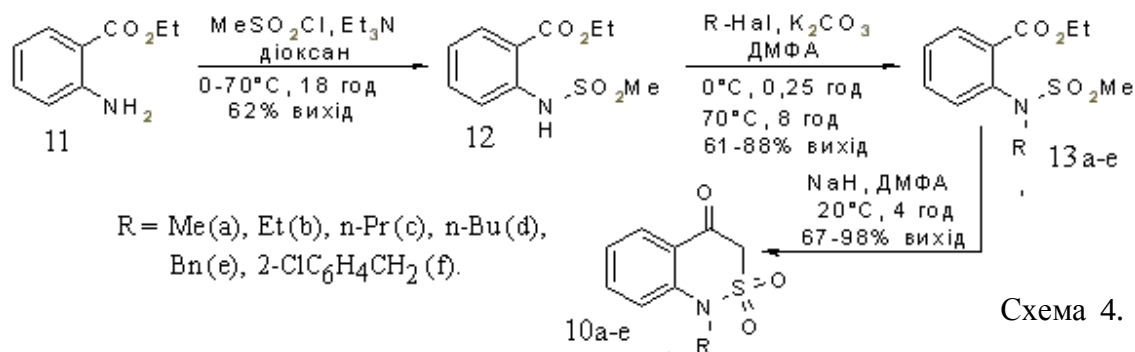
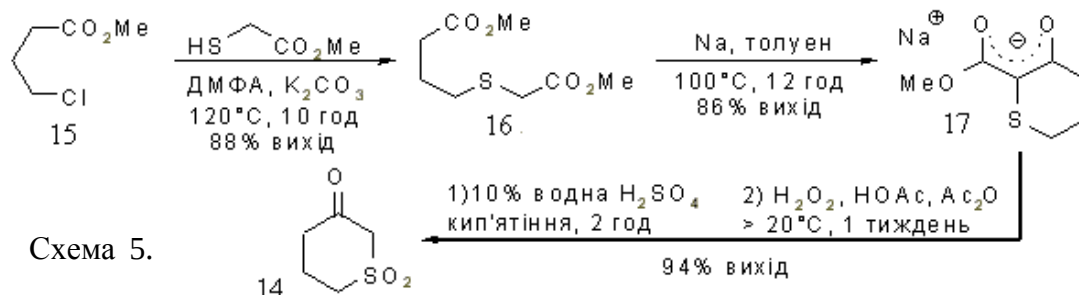


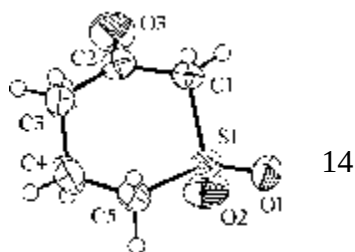
Схема 4.

Так, цільові *N*-алкіл-1H-бензо[с][1,2]-тіазин-4-он-2,2-діоксиди 10a-e були одержані у наступній послідовності стадій: сульфонуванням етилового естеру 2-амінобензойної кислоти 11 мезилхлоридом у сухому діоксані отримано сульфонамід 12, подальше алкілювання за атомом нітрогену серією алкілгалогенідів дозволило виділити *N*-алкілметилсульфоніламінобензоати 13a-e, які при обробці суспензією гідриду натрію в ДМФА зазнають внутрішньомолекулярної конденсації з утворенням *N*-алкіл-1H-бензо[с][1,2]-тіазин-4-он-2,2-діоксидів 10a-e, що були виділені з високими виходами [9] (схема 4).

Аналіз літературних даних показав, що на сьогодні існує багато методів синтезу дигідро-2H-тіопіран-3(4H)-он-1,1-діоксиду 14 [10]. Але всі спроби відтворити описані в 50-х роках минулого століття методи синтезу сполуки 14 закінчились невдало. Удосконалення умов проведення синтезу дозволило отримати цільовий кетосульфон з виходом 94 % (схема 5). На першій стадії метиловий естер тіогліколевої кислоти взаємодіє з метиловим естером γ -хлоромасляної кислоти 15 у ДМФА в присутності K_2CO_3 з утворенням сполуки 16 з виходом 88 %. Циклізацією сполуки 16 за умов Na/PhMe була отримана сіль 17. Після кислотного гідролізу та окиснення атома суль-



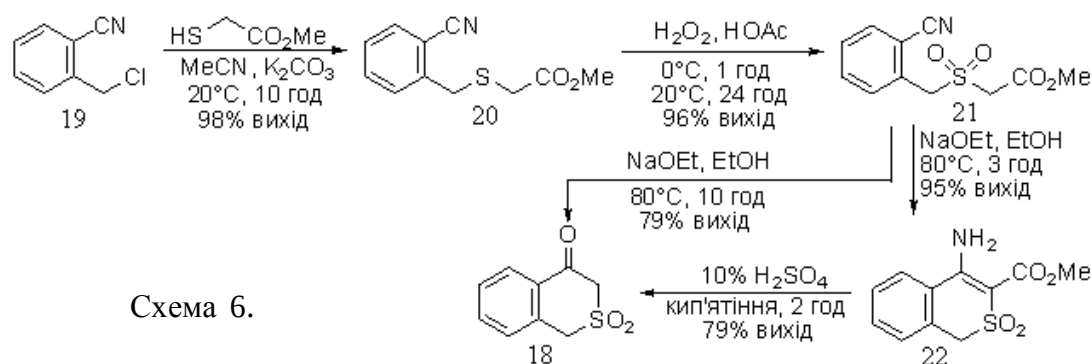
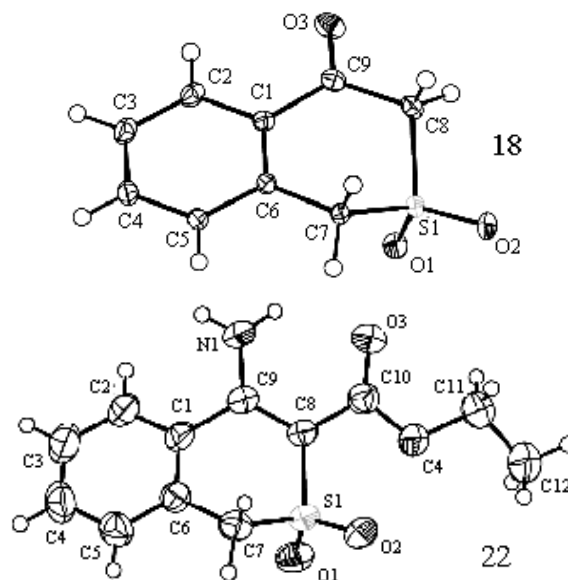
фуру дією H_2O_2 , AcOH , Ac_2O отримано цільовий дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он-1,1-діоксид (14). Молекулярна структура цього кетону була визначена за допомогою РСД [11] і має вид:



Таким чином, використання металічного натрію дозволило отримати дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он-1,1-діоксид з виходом 94 % без застосування інертної атмосфери.

У той же час аналіз літературних даних показав, що загальноприйнятого методу синтезу ізотіохроман-4-он-2,2-діоксиду 18 не існує [10]. Тому було запропоновано метод, який дозволяє отримати цільовий продукт з виходом 93 %, з *o*-хлорометилбензонітрилу 19 [12, 13]. На першій стадії *o*-хлорометилбензонітрил 19 взаємодіє з естером тіоглікової кислоти в ацетонітрилі в присутності карбонату калію з утворенням сполуки 20. Окиснення атома сульфору пероксидом водню в оцтовій кисло-

ті приводить до сульфону 21, циклізація якого відбувається за реакцією Торпа (схема 6). Короточасне нагрівання (3 год) сульфону 21 дозволяє отримати енамін 22 як проміжну сполуку в синтезі ізотіохроманону 18. Структури енаміну 22 та кетону 18 доведені з використанням РСД. Молекулярні структури 1*H*-ізотіохроман-4(3*H*)-он-2,2-діоксиду 18 та енаміну 22 за даними РСД мають вигляд:



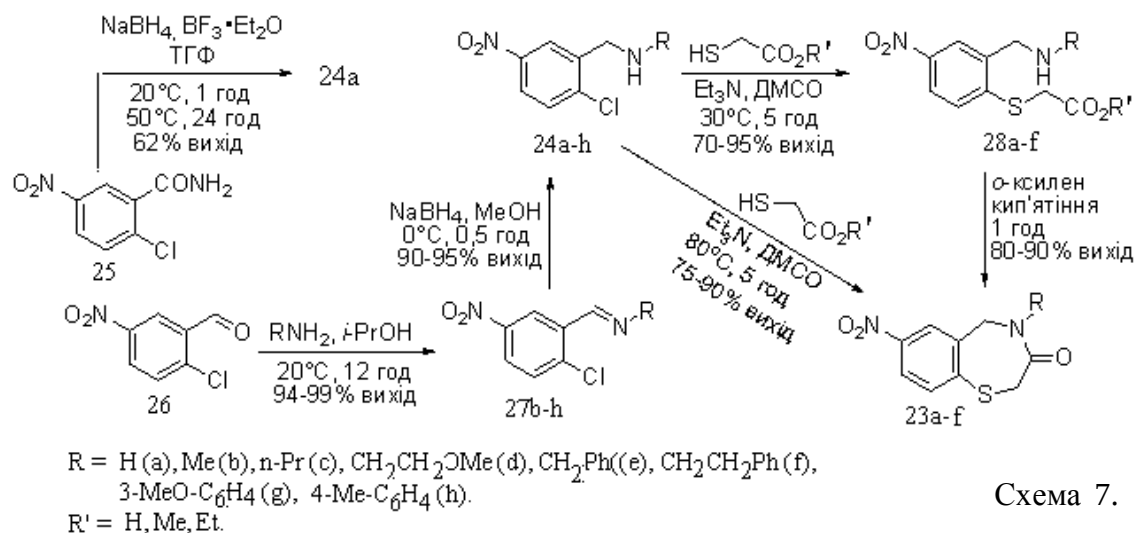
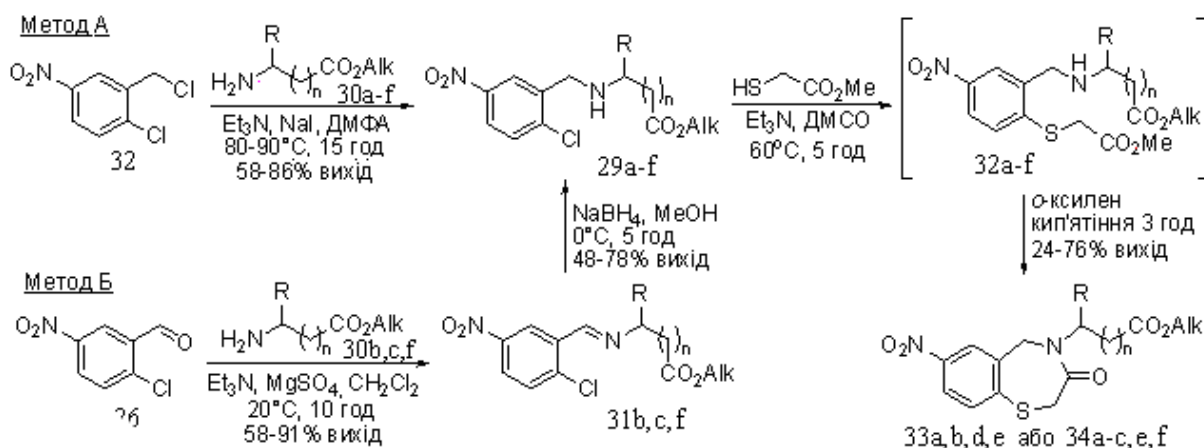


Схема 7.

Зважаючи на недоліки та обмеження існуючих методів синтезу 1,4-бензотіазепін-3(2H)-онів, з метою підвищення доступності їх різноманітних функціональних похідних розроблено два нових альтернативних методи синтезу 1,4-бензотіазепінів, які дозволяють отримувати як незаміщені по положенню 4 похідні, так і сполуки з аліфатичними, ароматичними замісниками або залишками амінокислот.

Метод 1. Найпростіший представник ряду — 7-нітро-1,4-бензотіазепін-3(2H)-он (R = H) синтезовано з 5-нітро-2-хлоробензиламіну 24a. Сполуку 24a одержано шляхом відновлення відповідного аміду 25 при дії отрима-

ного *in situ* з NaBH₄ та BF₃·Et₂O комплексу боран—ТГФ (схема 7). Вихідні аміни 24b–h були отримані конденсацією 5-нітро-2-хлоробензальдегіду 26 з аліфатичними та ароматичними амінами і наступним відновленням основ Шиффа 27b–h NaBH₄ у метанолі. Нуклеофільне заміщення атома хлору в амінах 24a–f на залишок тіоглікової кислоти або її естерів приводить до утворення сполук 28a–f, які при нагріванні в *o*-ксилені циклізуються в 1,4-бензотіазепіни 23a–h. При одержанні сполук необхідно контролювати умови проведення реакції, адже при невисокій температурі спостерігається переважне утворення сполук 28



Для естерів 29–33: R = H, Alk = Me, n = 0 (a); H, Alk = Me, n = 1 (b); H, Alk = Me, n = 2 (c);
Me, Alk = Me, n = 0 (d); CH₂CH(CH₃)₂, Alk = Et, n = 0 (e); CH₂Ph, Alk = Me, n = 0 (f).
Для кислот 34: Alk = H.

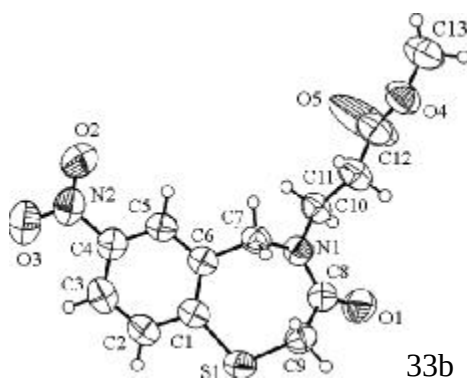
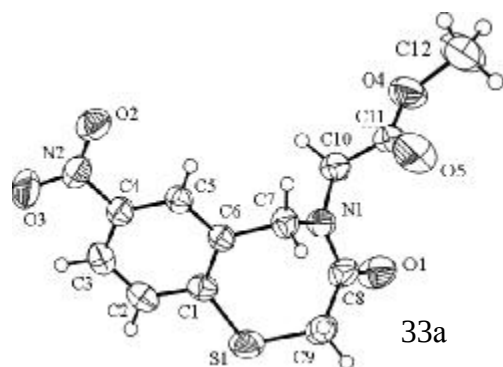
Схема 8.

а–f. При кип'ятінні в *o*-ксилені відбувається часткова або повна термічно-ініційована циклізація естерів 28а–f з утворенням лактонів 23а–f [14,15].

Зручність і простота методу 1 підтверджується широкими межами його застосування. Зокрема, він був використаний для синтезу похідних бензотіазепінів, що містять у своєму складі фрагменти амінокислот [16] (схема 8).

Для синтезу вихідних естерів *N*-5-нітро-2-хлоробензиламінокислот 29а–f було розроблено та порівняно два підходи: алкілювання 5-нітро-2-хлоробензилхлоридом 32 естерів амінокислот 30а–f (метод А) та конденсація 5-нітро-2-хлоробензальдегіду 26 з естерами амінокислот 30b,c,f з подальшим відновленням борогідридом натрію отриманих основ Шиффа 31b,c,f (метод Б) За останнім неможливо отримати основи Шиффа 31a,d,e — переважають побічні реакції, отже метод А виявився більш універсальним і показав кращі виходи.

Продукти заміщення атома хлору на залишок метилового естеру тіогліколевої кислоти — сполуки 32а–f у чистому вигляді не виділяли, а відразу без додаткового очищення піддавали циклізації в *o*-ксилені. На стадіях нуклеофільного заміщення та циклізації спостерігався частковий гідроліз естерної групи, що дало змогу виділити окремо естери 33а,b,d,e та кислоти 34а-с,e,f. Молекулярна структура естерів 33а,b була доведена за допомогою РСД і має вигляд:



Метод 2. Альтернативний синтез 1,4-бензотіазепінів базується на ацилюванні амінів 24 b–h хлороангідридами *S*-ацетилмеркаптооцтової чи *S*-ацетил-2-меркаптопропіонової кис-

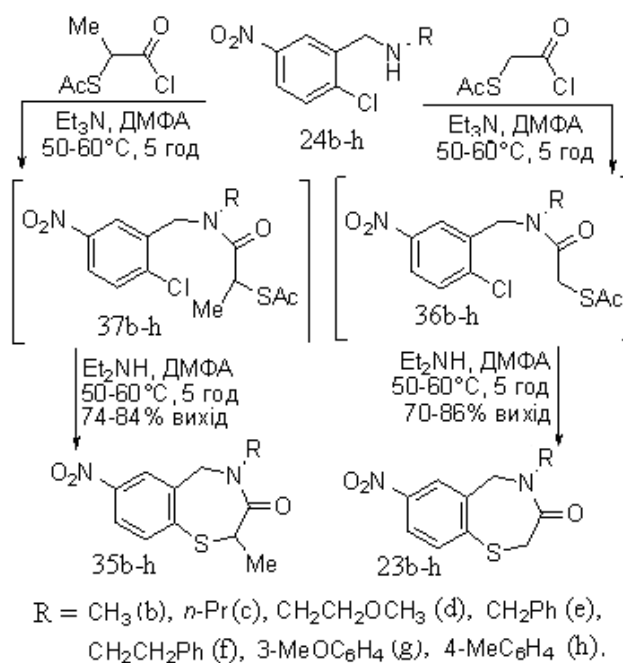


Схема 9.

лот в присутності триетиламіну (схема 9).

Наступне зняття ацетильного захисту дією вторинних амінів (водний розчин диметиламіну, діетиламін або піперидин) приводить до циклізації шляхом внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення атома хлору з утворенням цільових продуктів 23b–h та 35b–h [17, 18]. Цей метод можна класифікувати як одноколбовий синтез, оскільки інтермедіати 36b–h та 37b–h в чистому вигляді не були виділені, а їх структура була встановлена на основі спектрів ЯМР ^1H реакційних сумішей. Молекулярна структура сполуки 35b була підтверджена за допомогою РСД (схема 10).

Наступним кроком було окиснення синтезованих 1,4-бензотіазепінів для отримання відповідних сульфонів, метиленова група яких набагато легше вступає в реакції з електрофільними агентами. Сполуку 23а окиснено розчином 30 %-го пероксиду водню в *o*-

ксилені. Молекулярна структура сполуки 35b була підтверджена за допомогою РСД (схема 10).

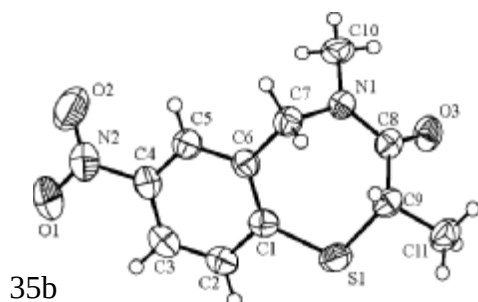
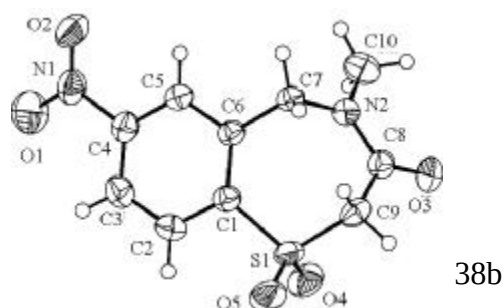


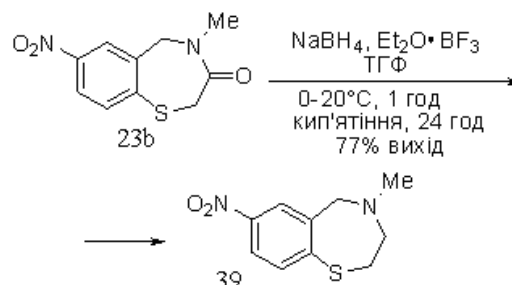
Схема 10.

товій кислоті [14], а 23b,e — дією *мета*-хлоронадбензойної кислоти в CH_2Cl_2 (схема 11) [17]. Розроблені методики дозволяють отримувати *S,S*-діоксиди з виходами 80–85 %, які є значно вищими порівняно з літературними даними. Молекулярна структура сульфону 38b була остаточно підтверджена РСД:

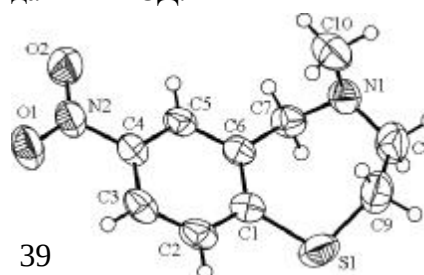


Відновлення карбонільної групи 4,5-дигідро-1,4-бензотіазепін-3(2*H*)-ону 23b за допо-

могою комплексу боран—ТГФ, синтезовано-го змішуванням розчинів NaBH_4 і $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$, приводить до аміну 39:



Молекулярну структуру аміну 39 підтверджено даними РСД:



Крім того, розроблено синтез та вивчено хімічні перетворення похідних 2*H*-1,5-бензоксатієпін-3(4*H*)- та 5*H*-4,1-бензоксатієпін-3(2*H*)-онів. Для синтезу 1,5-ізомеру запропоновано новий метод на основі 5-нітро-2-хлорофенолу 40 (схема 12). На першій стадії відбувається алкілювання фенолу метилхлороацетатом в аце-

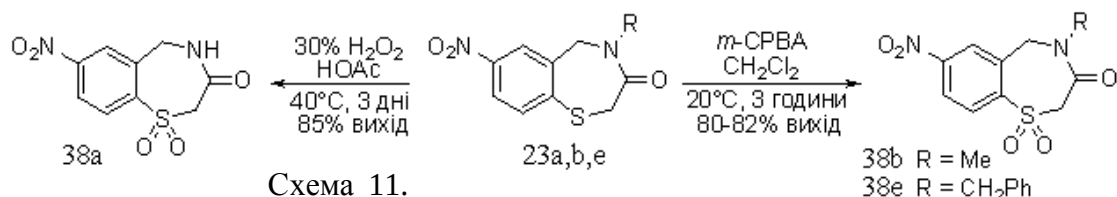


Схема 11.

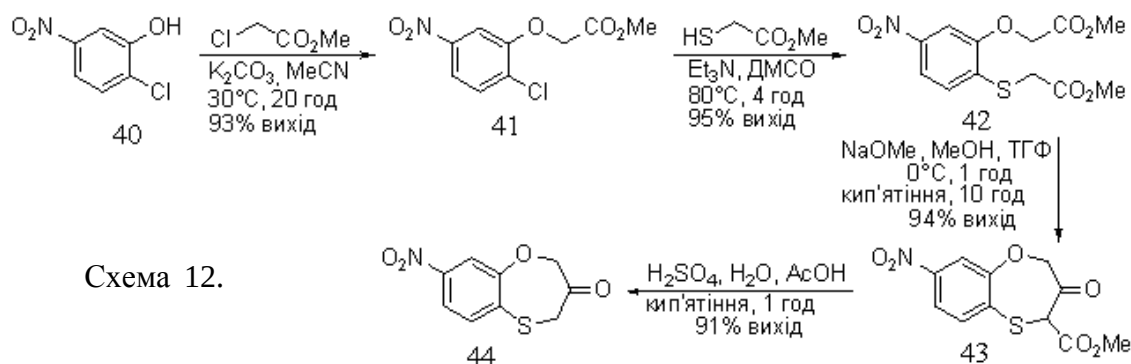
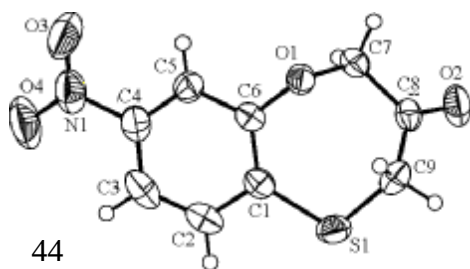
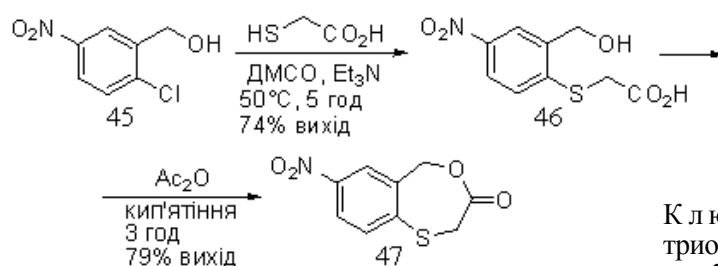


Схема 12.

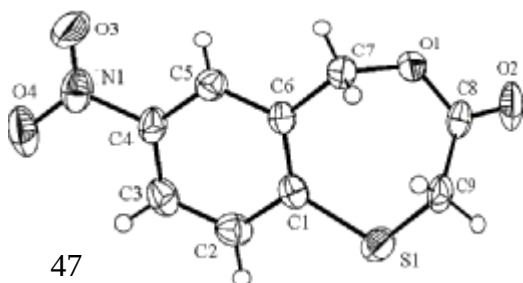
тонітрилі в присутності карбонату калію як основи. Нуклеофільним заміщенням атома хлору в естері 41 на залишок метилового естеру тиоглікової кислоти було одержано продукт 42. Циклізація діестеру 42 за Дікманом (ТГФ, MeONa) та подальший гідроліз кетоестеру 43 з декарбоксилюванням приводять до утворення кетону 44 [19]. Молекулярну структуру сполуки 44 підтверджено даними РСД:



Циклічна система ізомерного 5*H*-4,1-бензоксатієпін-3(2*H*)-ону з карбонільною групою в положенні 3 не описана в літературі. Його синтез було проведено в дві стадії виходячи з 5-нітро-2-хлорбензилового спирту 45. На першій стадії атом хлору був нуклеофільно заміщений на залишок тиоглікової кислоти. На другій — продукт реакції 46 піддано термічно-ініційованій циклізації в присутності оцтового ангідриду з утворенням лактону 47 [19]:



Молекулярна структура лактону 47 доведена РСД і має вид:



ВИСНОВКИ. Таким чином, на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка за останню декаду було розроблено препаративні методи синтезу більше десяти класів гетероциклічних сполук, серед яких циклічні сульфонаміди, сульфоксиди та сульфіді, що представляють значний інтерес для органічної, медичної та фармацевтичної хімії, а також для потреб народного господарства.

ЦИКЛИЧЕСКИЕ СУЛЬФОНЫ — СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

А.В.Добрыдень*, М.В.Попова, Т.М.Тарасюк, Е.О.Шышкіна, Б.В.Вашченко, М.С.Дяченко, Ю.М.Воловенко

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 64, Киев, 01601, Украина

* e-mail: alexey.pierrot@gmail.com

Обобщены литературные данные по синтезу спиро-λ⁶-изотиазолидин-1,1,4-трионов, 4-амино-2,3-дигидро-λ⁶-изотиазолидин-1,1-дионов, дигидро-2*H*-тиопиран-3(4*H*)-он-1,1-диоксида, 1*H*-изотирохроман-4(3*H*)-он-2,2-диоксида, 1,4-бензотиазепина, 2*H*-1,5-бензоксатієпін-3(4*H*)-она, 5*H*-4,1-бензоксатієпін-3(2*H*)-она. Найденны оптимальные условия для окисления сульфидного фрагмента 1,4- и 4,1-бензотиазепинов в соответствующие *S,S*-диоксиды. Выбор объектов обусловлен наличием одинаковых структурных фрагментов — карбонильной, активной метиленовой и сульфонильной групп. Все работы проводились на кафедре органической химии химического факультета КНУ имени Тараса Шевченко.

К л ю ч е в ы е с л о в а: спиро-изотиазолидин-1,1,4-трионы, 4-амино-2,3-дигидроизотиазолидин-1,1-дионы, бензотиазепин, бензоксатієпін, изотирохроман-4-он-2,2-диоксид, дигидротіопіран-3-он-1,1-диоксид, бензотіазин-4-он-2,2-диоксид, реакция Дикмана, реакция Торпа.

CYCLIC SULFONES — ARE THE MODERN TRENDS OF ORGANIC CHEMISTRY

A.V.Dobrydney*, M.V.Popova, T.M.Tarasiuk, O.O. Shyshkina, B.V.Vashchenko, M.S.Dyachenko, Yu.M. Volovenko

Taras Shevchenko National University of Kyiv, 64 Volodymyrska Str., Kyiv, 01601, Ukraine

* e-mail: alexey.pierrot@gmail.com

Published data on the synthesis of spiro- λ^6 -isothiazolidine-1,1,4-triones, 4-amino-2,3-dihydro- λ^6 -isothiazolidine-1,1-diones, 1*H*-isothiochromen-4(3*H*)-one 2,2-dioxide, 1,4-benzothiazepine derivatives, 2*H*-1,5-benzoxathiepine-3(4*H*)-ones, 5*H*-4,1-benzoxathiepine-3(2*H*)-one, optimal conditions for oxidation of sulfide fragment of 1,4- and 4,1-benzothiazepine derivatives into corresponding sulfones. The choice of subjects was based on the presence of identical structural fragments, carbonyl, active methylene, and sulfonyl groups. All experiments were performed at the organic chemistry department of faculty of chemistry of Taras Shevchenko National University of Kyiv.

Keywords: spiro-isothiazolidine-1,1,4-triones, amino-2,3-dihydroisothiazolidine-1,1-diones, benzothiazepine, benzoxathiepine, isothiochroman-4-one-2,2-dioxide, dihydrothiopyran-3-one-1,1-dioxide, benzothiazine-4-one-2,2-dioxide, Dieckmann reaction, Thorpe reaction.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. WO 2014089546. Targeted covalent probes and inhibitors of proteins containing redox-sensitive cysteines / Carroll K. -Опубл. 2014.
2. Rooney C. S., Cochran D. W., Ziegler C. et al. 5-Aryl-4-hydroxy-3(2*H*)-isothiazolone 1,1-dioxide derivatives. Synthesis and ^{13}C NMR characterization // J. Org. Chem. -1984. -**49**, № 12. -P. 2212–2217.
3. Пат. WO 2007039616. Pharmaceutically active tetrahydro-pyrrolo[1,2-*b*]isothiazole 1,1-dioxides / Baumann K. -Опубл. 2007.
4. Пат. US 2013150376. Novel Sultam Compounds / Brodney M.A., Efremov I.V., Helal C.J., O'Neill B.T. -Опубл. 2013.
5. Dobryden A.V., Popova M.V., Saffon-Merceron N. et al. Synthesis of the First Representatives of Spiro- λ^6 -isothiazolidine-1,1,4-triones // Synthesis. -2015. -**47**, № 17. -P. 2523–2528.
6. Popova M.V., Dobryden A.V., Dyachenko M.S et al. Synthesis of a series of tetraminic acid sulfone analogues // Monats. Chem. -2017. -**148**. -P. 939–946.
7. Пат. UA 110455 C2. Спосіб отримання нових спіро- λ^6 -ізотіазолідин-1,1,4-трионів / Добриден О.В., Шишкіна О.О., Попова М.В. та ін. -Опубл. 2015.
8. Catsoulacos P., Camoutsis C. Benzothiazinone dioxides and their derivatives // J. Heterocyclic Chem. -1979. -**16**. -P. 1503–1524.
9. Volovenko Y., Volovenko T., Popov K. N-Alkyl-4-chloro-1*H*-benzo[c][1,2]thiazine-3-carbaldehyde-2,2-dioxides – New Functional Benzothiazine Derivatives // J. Heterocyclic Chem. -2007. -**44**. -P. 1413–1419.

10. Шишкіна Е.О., Попов К.С., Гордивская О.А. и др. Синтез и химические свойства циклических β -кетосульфонов (обзор) // Химия гетероцикл. соед. -2011. -**8**. -С. 1128–1153.
11. Shishkin O.V., Medvediev V.V., Zubatyuk R.I. et al. Role of different molecular fragments in formation of the supramolecular architecture of the crystal of 1,1-dioxo-tetrahydro- λ^6 -thiopyran-3-one // Cryst. Eng. Comm. -2012. -**14**. -P. 8698–8707.
12. Shyshkina O.O., Tkachuk T.M., Volovenko T.A. et al. A novel synthesis and transformations of isothiochroman-2,2-dioxide // Tetrahedron Lett. -2012. -**53**. -P. 4296–4299.
13. Пат. UA 98280 C2. Спосіб отримання ізотіохроман-4-он-2,2-діоксиду / Ткачук Т.М., Шишкіна О.О., Коваленко Н.В., Воловенко Ю.М. -Опубл. 2014.
14. Tarasiuk T.M., Volovenko T.A., Popov K.S. et al. Reactions of 4,5-dihydro-1,4-benzothiazepin-3(2*H*)-one 1,1-dioxide and 1,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2(3*H*)-one 4,4-dioxide derivatives with Vilsmeier reagent and DMFDMA // J. Heterocycl. Chem. -2014. -**51**. -P. 755–759.
15. Воловенко Т.А., Тарасюк Т.Н., Воловенко Ю.М. Новый способ синтеза производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2*H*)-она // Журн. орган. та фарм. хімії. -2011. -**2**. -С. 60–64.
16. Tarasiuk T.M., Volovenko T.A., Volovenko Y.M. et al. Synthesis of *N*-carboxyalkyl-1,4-benzothiazepine-3(2*H*)-one derivatives using esters of *N*-(2-chloro-5-nitrobenzyl)amino acids // Monatsh. Chem. -2014. -**145**. -P. 483–489.
17. Воловенко Т.А., Тарасюк Т.Н., Воловенко Ю.М., Ткачук Т.М. Новый метод синтеза производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2*H*)-онон // Химия гетероцикл. соед. -2011. -**8**. -С. 1264–1269.
18. Пат. UA 100217 C2. Спосіб одержання циклічних сульфурвмісних амідів / Воловенко Т.А., Тарасюк Т.М., Воловенко Ю.М. -Опубл. 2012.
19. Tarasiuk T.M., Shyshkina O.O., Volovenko Y.M. et al. Novel synthesis of 2*H*-1,5-benzoxathiepin-3(4*H*)-one and 5*H*-4,1-benzoxathiepin-3(2*H*)-one derivatives and chemical properties evaluation // Monatsh. Chem. -2015. -**146**. -P. 1733–1742.

REFERENCES

1. Patent WO 2014089546. Carroll K. Targeted covalent probes and inhibitors of proteins containing redox-sensitive cysteines. 2014.
2. Rooney C. S., Cochran D. W., Ziegler C., Cragoe Jr. E.J., Williams H.W.R. 5-Aryl-4-hydroxy-3(2*H*)-isothiazolone 1,1-dioxide derivatives. Synthesis and ^{13}C NMR characterization. J. Org. Chem. 1984. **49** (12):2212.

3. Patent WO 2007039616. Baumann K. Pharmaceutically active tetrahydro-pyrrolo[1,2-b]isothiazole 1,1-dioxides. 2007.
4. Patent US 2013150376. Brodney M.A., Efremov I.V., Helal C.J., O'Neill B.T. Novel Sultam Compounds. 2013.
5. Dobryden A.V., Popova M.V., Saffon-Merceron N., Listunov D., Volovenko Yu.M. Synthesis of the First Representatives of Spiro-1 λ^6 -isothiazolidine-1,1,4-triones. *Synthesis*. 2015. **47**(17): 2523.
6. Popova M.V., Dobryden A.V., Dyachenko M.S., Duhayon C., Listunov D., Volovenko Yu.M. Synthesis of a series of tetraminic acid sulfone analogues. *Monats. Chem.* 2017. **148**: 939.
7. Patent UA 110455. Dobryden A.V., Shyshkina O.O., Popova M.V., Dyachenko M.S., Tarasiuk T.M., Volovenko Yu.M. Method for spiro- λ^6 -isothiazolidine-1,1,4-trion. 2015.
8. Catsoulacos P., Camoutsis C. Benzothiazinone dioxides and their derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* 1979. **16**: 1503.
9. Volovenko Y., Volovnenko T., Popov K. N-Alkyl-4-chloro-1H-benzo[c][1,2]thiazine-3-carbaldehyde-2,2-dioxides – New Functional Benzothiazine Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* 2007. **44**: 1413.
10. Shyshkina O.O., Popov K.S., Gordivska O.O., Tkachuk T.M., Kovalenko N.V., Volovnenko T.A., Volovenko Yu.M. Synthesis and chemical properties of cyclic β -ketosulfones (Review). *Chem. Heterocycl. Comp.* 2011. **47**: 923.
11. Shishkin O.V., Medvediev V.V., Zubatyuk R.I., Shyshkina O.O., Kovalenko N.V., Volovenko Yu.M. Role of different molecular fragments in formation of the supramolecular architecture of the crystal of 1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -thiopyran-3-one. *Cryst. Eng. Comm.* 2012. **14**: 8698.
12. Shyshkina O.O., Tkachuk T.M., Volovnenko T.A. et al. A novel synthesis and transformations of isothiochroman-2,2-dioxide. *Tetrahedron Lett.* 2012. **53**: 4296.
13. Patent UA 98280. Tkachuk T.M., Shyshkina O.O., Kovalenko N.V., Volovenko Y.M. Process for the preparation of isothiochromene-4-one 2,2-dioxide. 2012.
14. Tarasiuk T.M., Volovnenko T.A., Popov K.S., Medvediev V.V., Shishkin O.V., Volovenko Yu.M. Reactions of 4,5-dihydro-1,4-benzothiazepin-3(2H)-one 1,1-dioxide and 1,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2(3H)-one 4,4-dioxide derivatives with Vilsmeier reagent and DMFDMA. *J. Heterocycl. Chem.* 2014. **51**: 755.
15. Volovnenko T.A., Tarasiuk T.M., Volovenko Y.M. A new method for the synthesis of 4,5-dihydro-1,4-benzothiazepin-3(2H)-one. *Zhurn. Org. and Pharm. Khimii*. 2011. **2**: 60. [in Russian].
16. Tarasiuk T.M., Volovnenko T.A., Volovenko Y.M., Medvediev V.V., Shishkin O.V. Synthesis of N-carboxyalkyl-1,4-benzothiazepine-3(2H)-one derivatives using esters of N-(2-chloro-5-nitrobenzyl)amino acids. *Monatsh. Chem.* 2014. **145**: 483.
17. Volovnenko T.A., Tarasiuk T.N., Volovenko Y.M., Tkachuk T.M. New method for the synthesis of 4,5-dihydro-1,4-benzothiazepin-3(2H)-ones derivatives. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2011. **47**: 1043.
18. Patent UA 100217. Volovnenko T.A., Tarasiuk T.M., Volovenko Y.M. Process for the preparation of cyclic sulfur-containing amides. 2012.
19. Tarasiuk T.M., Shyshkina O.O., Volovenko Y.M., Medvediev V.V., Volovnenko T.A., Shishkin O.V. Novel synthesis of 2H-1,5-benzoxathiepin-3 (4H)-one and 5H-4,1-benzoxathiepin-3(2H)-one derivatives and chemical properties evaluation. *Monatsh. Chem.* 2015. **146**: 1733.

Надійшла 25.01.2017

УДК 547.52:544

Т.В.Любчук, О.В.Гордієнко*

РЕАКЦІЇ ПРИЄДНАННЯ ЗА УЧАСТЮ N-ГАЛОГЕНОСУКЦИНІМІДІВ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
вул. Володимирська, 64, 01601, Київ, Україна

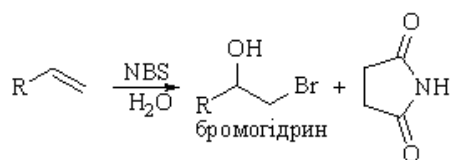
* e-mail: ov.hordiyenko@univ.kiev.ua

Представлено літературні відомості, включно з опублікованими за останні роки, щодо застосування N-галогеносукцинімідів у реакціях приєднання до алкенів, таких як галогідратація, галоетерифікація, галоестерифікація, аміногалогенування та інших.

Ключові слова: N-галогеносукциніміди, галогідратація, галоетерифікація, галоестерифікація, аміногалогенування.

ВСТУП. N-галогеносукциніміди насамперед відомі як агенти галогенування. Так, широке застосування знайшла в органічному синтезі відкрита 1919 року реакція Воля–Циглера. Однак останнім часом N-галогеносукциніміди дедалі більше використовуються, зокрема, в реакціях приєднання — галогідратації, аміногалогенуванні тощо, а також для окиснення, гетероциклізації, захисту різноманітних функціональних груп, проведення перегрупувальних, асиметричного синтезу. N-Галогеносукциніміди широко застосовуються в синтезі різних класів органічних сполук, зокрема природних продуктів (стероїдів, терпенів, алкалоїдів, амінокислот та їх похідних тощо), а також біологічно активних речовин, лікарських засобів тощо. Хімія N-галогеносукцинімідів стала предметом кількох оглядів [1–6].

Галогідратація. Галогідрини утворюються у водовмісних розчинниках з алкенів та реагентів, які переносять іони Hal^+ (наприклад, N-бромосукцинімід (NBS) переносить Br^+). Приєднання відбувається згідно з правилом Марковнікова і дає *транс*-продукт:



COOH або OH -групи субстрату, розташовані на належній відстані, також можуть роз-

кривати галоній-іонний інтермедіат внаслідок реакції нуклеофіла з тильного боку з утворенням циклічних галогідринових похідних, відповідно, галолактонів або галоетерів.

Механізм стерео- і регіоселективного утворення бромогідрину з 1,2-дизаміщеного алкену та NBS показано на схемі 1 [7]. Під час реакції з NBS у водному диметилсульфоксиді (DMSO) циклогексен дає рацемічний *транс*-2-бromo-1-циклогексанол. Цей стереохімічний результат означає, що відбувається *транс*-приєднання. В аналогічній реакції утворення бромогідрину з 3,3-диметилциклогексену диметильований 2-бromo-1-циклогексанол також утворюється *транс*-селективно і регіоселективно.

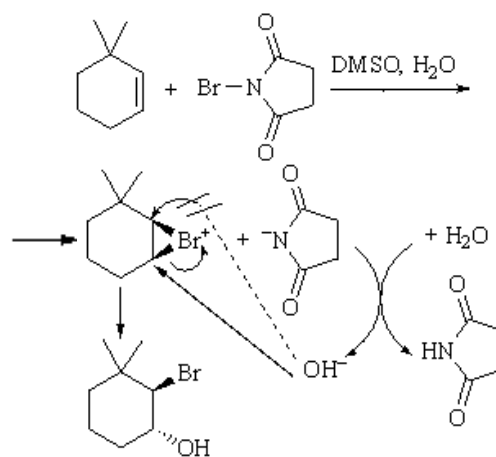


Схема 1. Стеро- і регіоселективне утворення бромогідрину з 1,2-дизаміщеного алкену.

© Т.В.Любчук, О.В.Гордієнко, 2017

но. У бромоній-іонному інтермедіаті молекула води не реагує за стерично утрудненим неопентиліновим центром. Це впливає з правил для реакційної здатності за механізмом S_N2 і веде до високої регіоселективності.

Тризаміщені алкени також перетворюються на бромогідрини при дії NBS у водному органічному розчиннику (схема 2). Ця реакція теж відбувається регіоселективно через *транс*-приєднання і, таким чином, повинна проходити через бромонієвий іон. Молекула води реагує з бромоній-іонним інтермедіатом за третинним, а не вторинним карбоновим атомом. Причиною того, що реакція не відбувається за вторинним С-атомом бромоній-іона, є сильна деформованість останнього: зв'язок $C_{\text{втор}}Br^+$ з довжиною 1.9 Å значно коротший, а отже, і значно сильніший, ніж зв'язок $C_{\text{трет}}Br^+$. Останній розтягнутий до 2.6 Å і, таким чином, ослаблений. Таке викривлення знижує циклічну напругу бромонієвого іона. Це викривлення стає можливим, тому що розтягування зв'язку $C_{\text{трет}}Br^+$ породжує частковий позитивний заряд на третинному С-атомі, що стабілізується алкільними замісниками, розташованими там. У цьому бромонієвому іоні атом бромов майже відокремлений від третинного циклічного С-атома (але тільки майже, тому що в іншому випадку результатом було би 100 %-ве *транс*-приєднання).

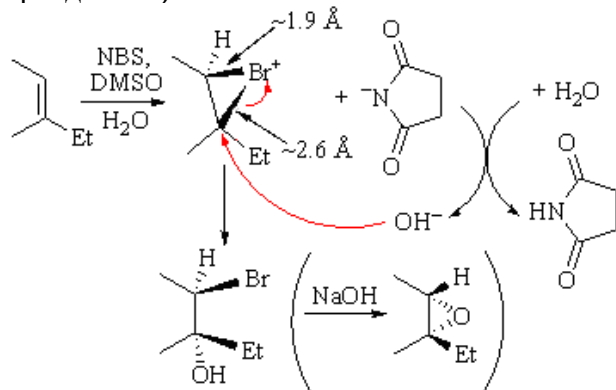


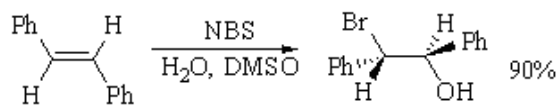
Схема 2. Стеро- і регіоселективне утворення бромогідрини з тризаміщеного етилену; конверсія в епоксид.

Утворення галогідринів важливе не лише саме по собі. Бромогідрини і хлорогідрини можуть стереоселективно циклізуватися в епо-

ксиди шляхом депротонування за допомогою NaNH або NaOH у результаті внутрішньомолекулярної S_N2 -реакції. При такому способі епоксиди можуть утворюватися з алкенів за дві стадії. Хоча цей шлях довший, ніж одностадійне епоксидування алкенів за допомогою пероксикарбонових кислот, він має свої переваги, оскільки дозволяє уникнути використання вибухонебезпечних реагентів. Крім того, цей процес стереохімічно дає комплементарні результати відносно епоксидування пероксикислотами.

Оптимальні умови для бромогідратації алкенів включають додавання порціями твердого або попередньо розчиненого перекристалізованого NBS до розчину алкену в 50–75 %-му водному диметоксиетані, тетрагідрофурани (THF) або *трет*-бутанолі при 0 °C [8]. Також як розчинники використовують ацетон [9], ацетонітрил [10] тощо. Утворення побічних продуктів — диброміду та α -бромокетону — можна мінімізувати з допомогою перекристалізованого NBS.

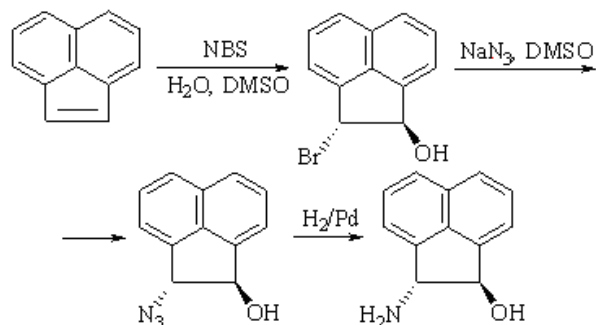
Водний DMSO також можна застосовувати як розчинник; проте, оскільки DMSO легко окиснюється за умов реакції, можуть утворюватися значні кількості диброміду як побічного продукту [11–14]. Експерименти з міченими атомами свідчать, що кисень з диметилсульфоксиду входить у гідроксигрупу бромогідрини; таким чином, роль води полягає в гідролізі проміжного β -бромодиметилсульфоксонієвого іона [12]:



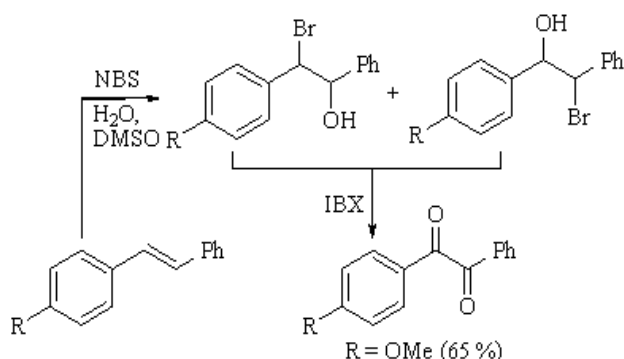
Хоча регіоселективність приєднання в DMSO, як правило, відповідає правилу Марковнікова, для алкенів, які містять об'ємний *трет*-бутильний замісник, спостерігається протилежна орієнтація. Якщо з подвійним зв'язком зв'язані електроноакцепторні групи, реакція сильно гальмується і може взагалі не відбуватися. У таких випадках бромід-аніон, що утворюється в результаті реакції DMSO з NBS, конкурує з диметилсульфоксидом за бромоній- (або бромокарбоній-) іонний інтермедіат, що приводить до побічного утворення дибромі-

ду. Реакція спряжених дієнів з NBS у водному диметилсульфоксиді відбувається регіо- і стереоселективно.

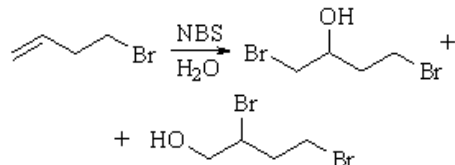
цис-2-Аміноаценафтен-1-ол синтезовано багатостадійним методом, що включає бромогідратацію аценафтилену NBS у вологому DMSO [15]:



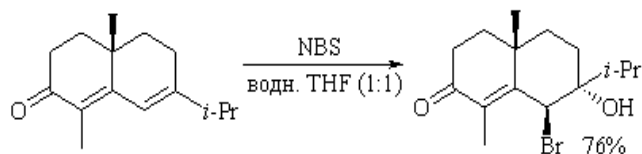
Бромогідратація олефінів із застосуванням NBS—H₂O у DMSO і наступне окиснення одержаних продуктів при дії 2-йодооксибензойної кислоти (IBX) в DMSO дозволяє отримати відповідні 1,2-дикетони [16].



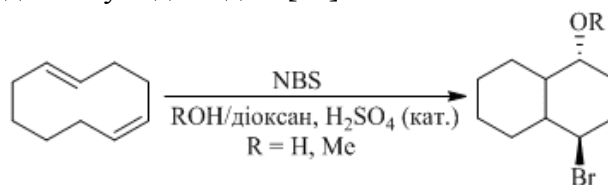
У результаті реакції 4-бромобут-1-ену з NBS і водою одержано 1,4-дибромобутан-2-ол і 2,4-дибромобутан-1-ол [17]:



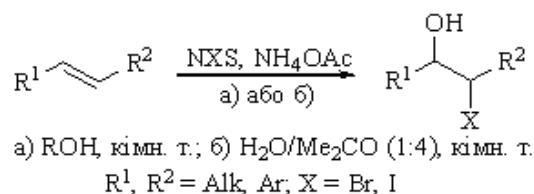
При бромогідратації полієнових сполук спостерігається висока селективність на користь атаки найбільш електронодонорного подвійного зв'язку [18]:



Повідомлялося про реакції циклоалкенів з NBS і водою або метанолом; при цьому з (*Z*)-циклоалкенів з розмірами циклу C₅—C₇ і C₁₂ одержано *транс*-2-бромциклоалканол або *транс*-2-бromo-1-метоксициклоалкан [19–21], тоді як з (*Z*)-циклооктену нарівні з *транс*-2-бромциклооктанолом у результаті трансанулярної міграції гідрогену насамперед утворюються *цис*-4-бромциклооктанол або відповідні метоксисполуки [22, 23]. (*E*)-Циклододецен стереоспецифічно дає *цис*-2-бромциклододеканол або *цис*-2-бromo-1-метоксициклододекан [21]. Реакція (*Z,E*)-1,5-циклодекадієну з NBS у суміші води і діоксану або в метанолі, що відбувається у присутності каталітичних кількостей H₂SO₄, веде до трансанулярних циклізацій з утворенням 4^t-бromo-1^c,9^c,10^c-декалолу (85 %) і 4^t-бromo-1^c-метокси-9^c,10^c-декаліну відповідно [24]:



Віцинальні бромो-/йодогідрини і β-бромो-/β-йодоетери можна одержати з алкенів і *N*-бромо-/*N*-йодосукцинімідів при використанні NH₄OAc у воді або спиртах [25]:



Тіосечовина може застосовуватися як каталізатор при хлоруванні олефінів за допомогою *N*-хлоросукцинімідів (NCS) у присутності води з *транс*-діастереоселективним одержанням хлорогідринів [26] (схема 3).

Алкени, включно з α,β-ненасиченими карбонільними сполуками, зазнають регіо- і сте-

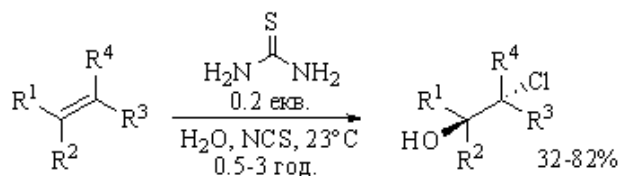
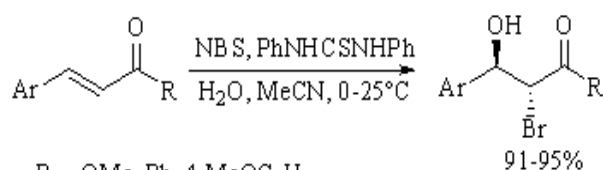


Схема 3.

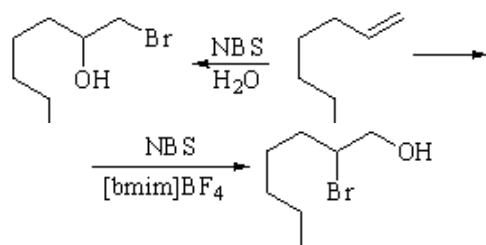
реоселективної (>99:1) *транс*-бромгідратації і *транс*-бромоестерифікації при дії NBS у присутності 1 % мол. *N,N'*-діарилтіосечовини як каталізатора [27]:



R = OMe, Ph, 4-MeOC₆H₄

Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃

Бромгідратація кінцевого алкену звичайно дає первинний бромід. Однак в іонній рідині, наприклад, [bmim]BF₄, утворення галогідринів може відбуватися з протилежною регіоселективністю [28]:



Процес галогідратації особливо важливий у хімії природних сполук [29–36]. Одержані галогідрини використовують у подальших перетвореннях для створення нового подвійного зв'язку або оксиранового циклу. Метод селективного епоксидування природних сполук з кінцевими кратними зв'язками, який включає бромгідратацію природного субстрату NBS у водному полярному розчиннику і подальшу обробку одержаних бромгидринів K₂CO₃ у метанолі, використано, зокрема, для одержання 10,11-епоксифарнезолу [29] (схема 4).

Оптично чистий сульфінільний фрагмент відіграє роль внутрішньомолекулярного нуклеофіла у реак-

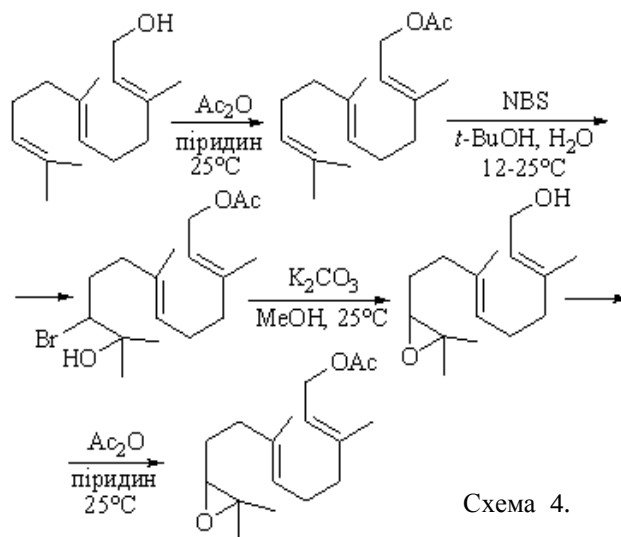
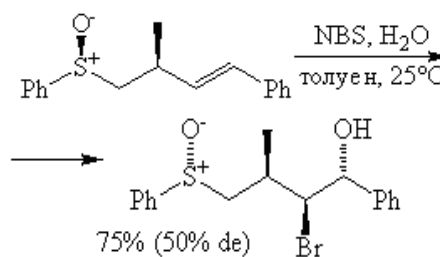
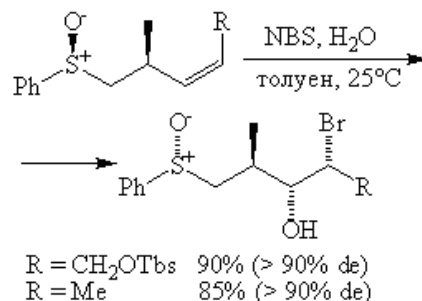
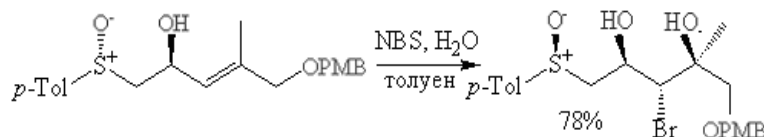


Схема 4.

ціях бромгідратації β-метил-γ,δ-ненасичених сульфоксидів [37]:

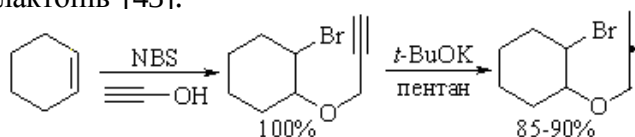


Цей метод використано для ряду сульфінілолефінів, які мають (*E*)- або (*Z*)-геометрію, з одержанням бромгидринів з діастереоселективністю >95 % [38]. Він також дозволяє регіо- та стереоселективно синтезувати хіральні четвертинні 1,2/1,3-діоли з ациклічних тризаміщених алкенів [38]:

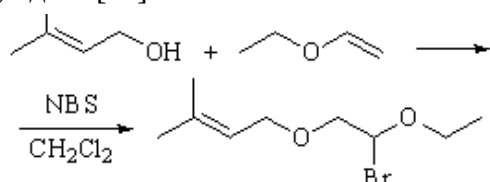


Описаний метод також застосовано для асиметричного загального синтезу сфінгозинів [39, 40] і (+)-поліоксасомової кислоти [41].

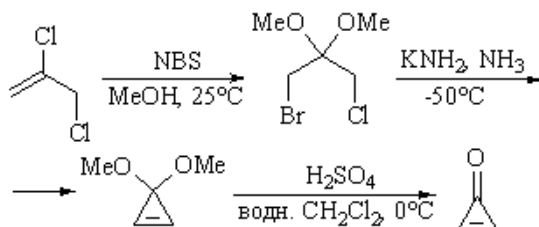
Галоетерифікація. Реакції олефінів з NBS у спиртах ведуть до утворення β-бромоєтерів [42]. Реакція підкоряється правилу Марковнікова і характеризується високою регіоселективністю. Показана нижче реакція бромоетерифікації із застосуванням пропаргілового спирту може використовуватися для анелювання з метою синтезу α-метилєн-γ-бутиролактонів [43]:



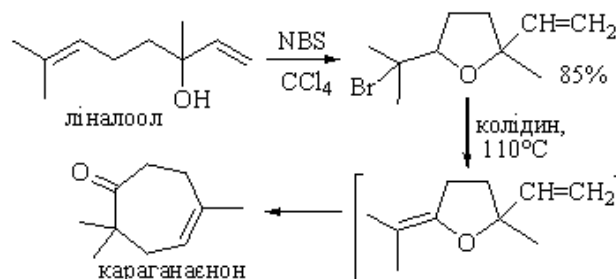
Згідно з препаративним методом синтезу α-галоацеталів, який полягає в обробці суміші спирту і етилвінілетеру N-галосукцинімідом у CH_2Cl_2 , з 3-метилбут-2-єн-1-олу одержано 1-(2-бромо-2-єтоксietокси)-3-метилбут-2-єн, з гераніолу — (E)-1-(2-бромо-1-єтоксietокси)-3,7-диметилокта-2,6-дієн, а з неролу — (Z)-1-(2-бромо-1-єтоксietокси)-3,7-диметилокта-2,6-дієн [44]:



Реакція 1,3-дихлоропропену з NBS у метанолі з утворенням α-бромодиметилацеталю є першою стадією синтезу циклопропенону [45]:

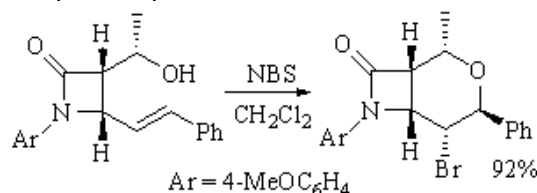


Третинні спирти, що містять подвійний зв'язок у γ-положенні, реагують з NBS з утворенням α-бромоалкілтетрагідрофуранів [46]. Ця реакція використана в синтезі караганаєнону з ліналоолу:

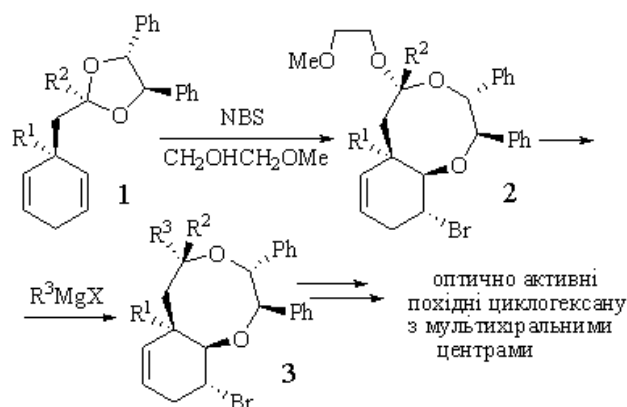


Аналогічно, внутрішньомолекулярне приєднання гідроксигрупи до C=C-зв'язку у присутності NIS використовується в синтезі C-арилглікозидів [47].

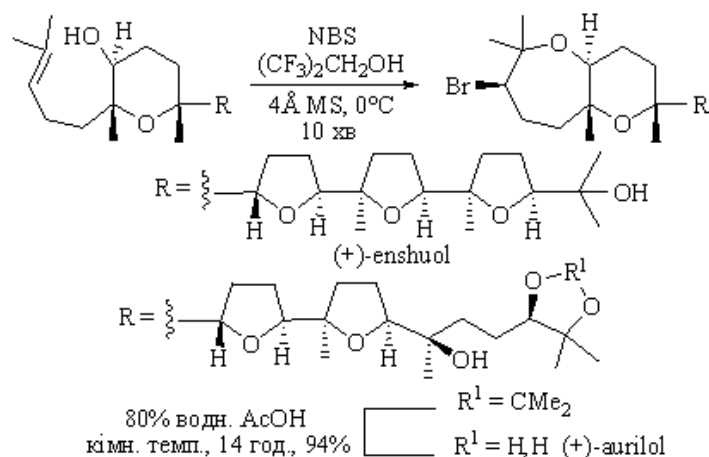
Реакції внутрішньомолекулярної бромоетерифікації, як правило, відбуваються дуже легко [48–50]:



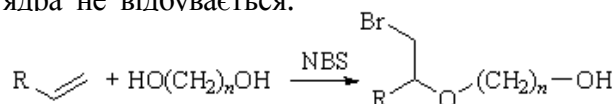
Внутрішньомолекулярна реакція галоетерифікації циклогексдієнацеталів 1, одержаних у кілька стадій з бензойної кислоти, при дії NBS у присутності $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ дає переважно стереоселективно продукт 2 [51]. Наступне алкілювання метоксигрупи цього продукту веде до утворення оптично активних циклогексенових сполук 3, які можна далі модифікувати шляхом відновлення або окиснення.



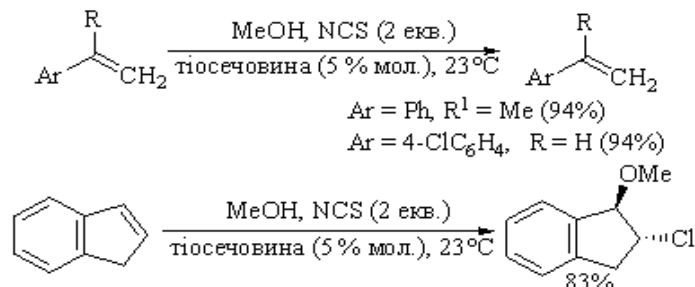
Природні біологічно активні сполуки (+)-enshuol і (+)-aurilol одержано в результаті бромоетерифікації сполуки за допомогою NBS [52]:



Узгоджене приєднання катіона бромов (з NBS) і гідроксиалкоксианіона (з полігідроксисполук, а саме етиленгліколю, гліцеролу, 1,4-бутандіолу і 1,6-гександіолу) до подвійного зв'язку термінальних олефінів (гекс-1-ену, окт-1-ену, дец-1-ену, додец-1-ену, гексадец-1-ену) дозволяє одержати 1-бromo-2-гідроксиалкоксиалкани в суміші з ізомерними 2-бromo-1-гідроксиалкоксиалканами [53]. Циклічні олефіни (циклогексен) та олефіни з ароматичними замісниками (стирен та інден) також дають відповідні продукти. За наявності ароматичних замісників небажане бромовання ароматичного ядра не відбувається.



Хлорування олефінів за допомогою NCS у спирті у присутності тіосечовини як каталізатора дає β-хлороетери [54]:



Різні *цис*-, *транс*- і тризаміщені γ-гідроксиалкени та γ-аміноалкени зазнають енантіоселективної бромциклізації при дії NBS у при-

сутності каталізатора хіральної фосфорної кислоти з утворенням оптично активних 2-заміщених тетрагідрофуранів і тетрагідропіролів (до 91 % *ee*) [55] (схема 5).

Для енантіоселективної бромциклізації 5-арил-4-пентенолів застосовано бінарну систему каталізаторів, а саме поєднання ахіральної основи Льюїса і хіральної кислоти Бренстеда [56]. За цим методом відбувається циклізація (*Z*)-5-арилпентенолів з утворенням бромометилтетрагідрофуранів, тоді як *E*-пентеноли дають суміш *екзо*- та *ендо*-циклізованих бромоестерів.

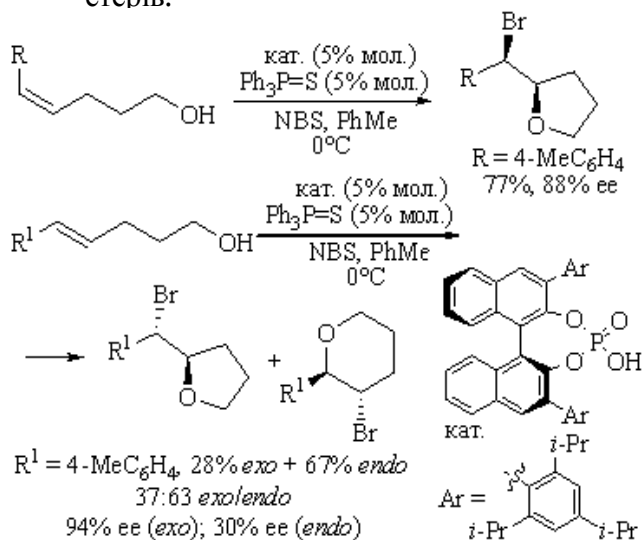
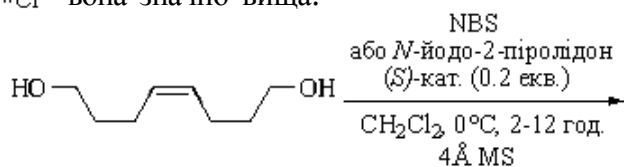
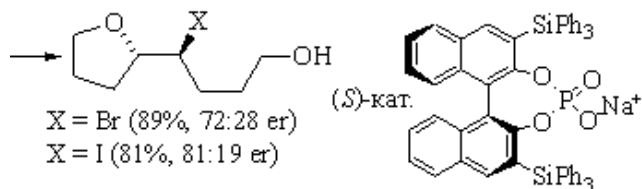


Схема 5.

Ще один підхід до реакцій енантіоселективної галоетерифікації полягає в десиметризації *мезо*-галонієвих іонів, які утворюються *in situ* [57]. Прикладом є циклізація симетричних ен-діольних субстратів (1,8-окт-4-ендіолів), проведена у присутності *N*-галоамідів та каталізаторів — натрієвих солей хіральних фосфорних кислот. Тоді як з NBS спостерігається помірна енантіоселективність, з *N*-йодо-2-піролідонм вона значно вища.

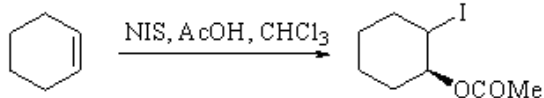




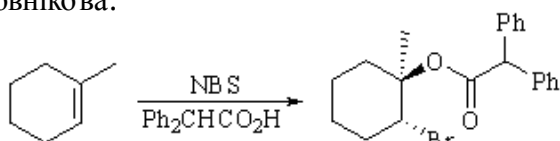
(*Z*)-5-Заміщені-5-пентеноли зазнають енантіоселективної йодоестерифікації при застосуванні каталізаторів salen-комплексів Co(II) і Cr(III) з утворенням циклічних продуктів [58, 59].

Доповідалося про асиметричну галоестерифікацію хіральних похідних α, β -ненасичених карбонових кислот з застосуванням *N*-галосукцинімідів (NXS; $X = \text{Br}, \text{I}$) при каталізі кислотами Льюїса [60].

Галоестерифікація. Реакції олефінів з *N*-галосукцинімідами у присутності кислот можуть давати β -галоестери. Прикладом є реакція циклогексену з NIS у хлороформі у присутності оцтової кислоти, що веде до утворення 2-йодоциклогексилацетату [61]:



NBS і дифенілоцтова кислота регіоспецифічно приєднуються до олефінів у CH_2Cl_2 при 0°C з утворенням *транс*-бромодифенілоцтових естерів (50–92 %), які шляхом дегідрогалогенування перетворюють на моно(дифенілацетати) *цис*-1,2-діолів [62]. З несиметричними олефінами реакція регіоселективно дає β -бromoоцтовий естер згідно з правилом Марковнікова:



Δ^3 -Карен 4 у результаті послідовності реакцій бромоестерифікації–дегідрогалогенування утворює енантімерно чистий продукт 5 (49 %), який далі перетворюють у сполуку 6, важливий інтермедіат у синтезі *транс*-хризантемової кислоти [62] (схема 6).

Обробка дифенілацетилену NBS у 80–90 %-й оцтовій кислоті веде до утворення бром-ацетоксистильбену (1-бromo-2-ацетоксидифеніл-

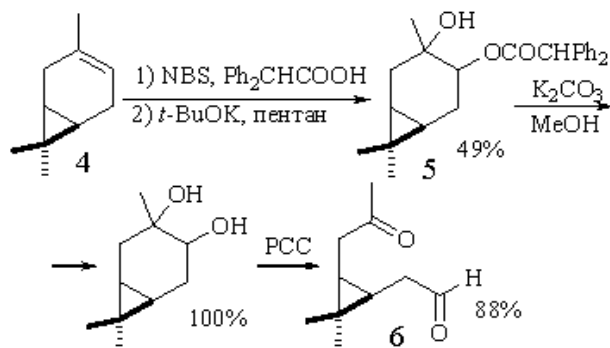
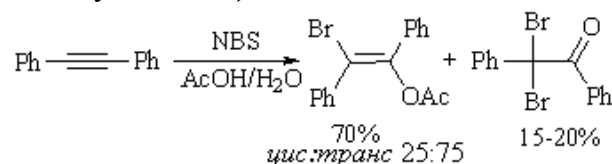


Схема 6.

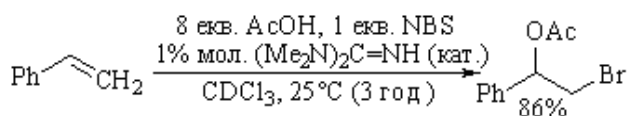
етилену, $>70\%$, *цис* : *транс* = 25:75) і дибромодезоксибензоїну (1,1-дибromo-2-оксидифенілетану, 15–20 %) [63]:



Водночас у чистій AcOH за температур нижче 50°C дифенілацетилен при дії NBS майже не реагує, а за вищих температур відбувається розкладання NBS.

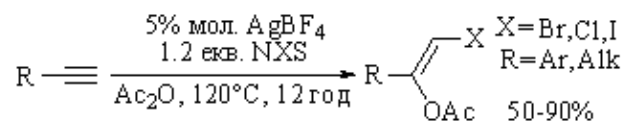
Обробка ацетиленових сполук за допомогою NBS в оцтовій кислоті є зручним методом одержання α, α -дибромокетонів, причому наявні OH -групи не атакуються [64].

Тетраметилгуанідин каталізує бромоестерифікацію алкенів за допомогою NBS і оцтової кислоти [65]:

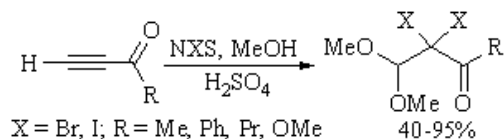


Стирен ацетоксибромуються за допомогою NBS у присутності каталізатора ізоамарину в оцтовій кислоті з утворенням бром-ацетату (95 %) [66].

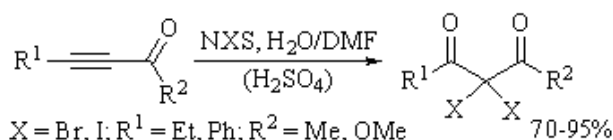
Регіо- і стереоселективна галоестерифікація простих кінцевих алкінів з утворенням (*Z*)- β -галоенолацетатних похідних може відбуватися у присутності Ag -каталізатора [67]:



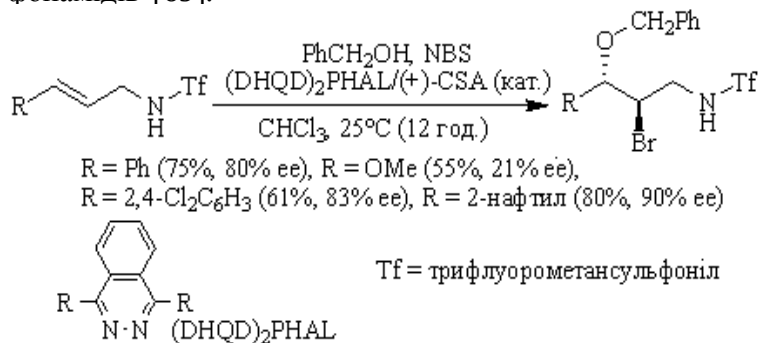
Спряжені з карбонільною групою алкіни реагують з NBS і *N*-йодосукцинімідом (NIS) у MeOH/H₂SO₄ з утворенням дибромо- і диіодоацеталів [68]. Вінілдігалокетони завжди супроводжують диіодоацетали як міnorні продукти, а при застосуванні малих кількостей кислоти (10–15 % H₂SO₄) стають основними. Крім того, в деяких випадках також можливе утворення ацеталь-кеталів як побічних продуктів.



Внутрішні алкіни утворюють з NBS або NIS диіалокетони і диіалокетоестери, а також побічні продукти — вінілдиіалокетони і диіалокетоестери [68].

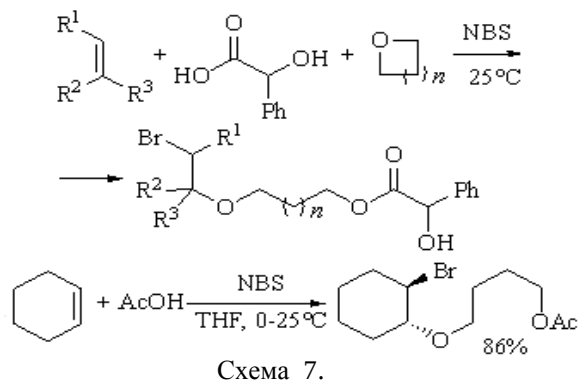


Застосування каталізатора (DHQD)₂PHAL з (+)-камфорсульфоною кислотою (CSA) дозволяє енантіоселективно провести міжмолекулярну бромоестерифікацію ряду алілових сульфонамідів [69].

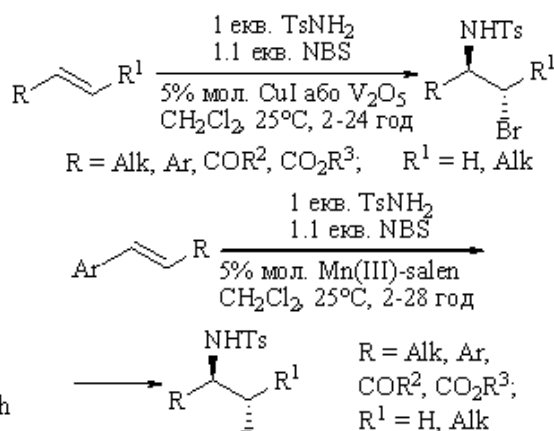


Розроблено метод алкоксиетерифікації за участі олефіну, циклічного етеру, карбонової кислоти та NBS [70] (схема 7).

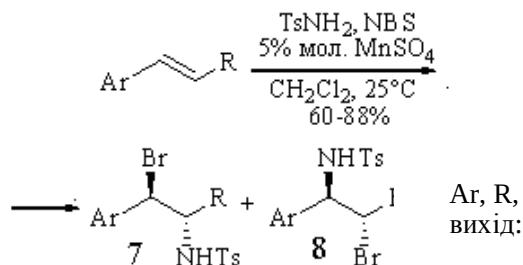
Аміногалогенування. Взаємодією олефінів з NBS і амінами одержують α-бromoаміни. Амінбромовання олефінів із застосуванням NBS і *n*-толуенсульфонамиду (TsNH₂) відбувається у присутності Cu-, Mn- або V-каталізаторів [71]. Як впливає з наведеної нижче схеми, залеж-



но від застосованого каталізатора утворюються різні регіоізмери. Крім регіоселективності, яка контролюється каталізатором, реакція приєднання також є стереоселективною і веде до утворення >99 % *транс*-адукту:



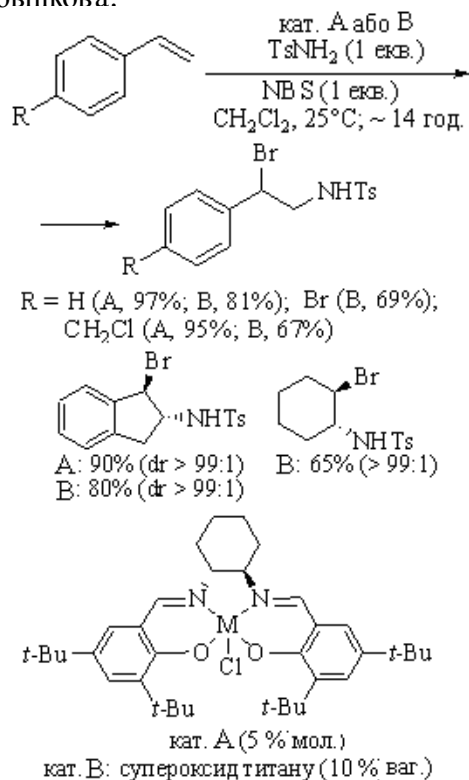
Каталізоване амінбромовання можна провести також з α,β-ненасиченими карбонільними сполуками з одержанням α-аміно-β-бromoкарбонільних сполук 7 як основних продуктів (~80 %) [71]. З 4-метоксифенільною групою спостерігається протилежна регіоселективність приєднання з утворенням продукту 8.



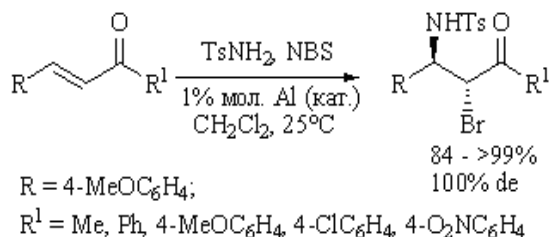
Реакції приєднання за участю *N*-галогеносукцинімідів

Ar	R	Вихід, %	
		7	8
Ph	CO ₂ Me	82	—
4-ClC ₆ H ₄	CO ₂ Et	78	—
Ph	Bn	88	—
4-ClC ₆ H ₄	Ac	60	—
4-MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Et	—	80
4-MeOC ₆ H ₄	Bn	—	88

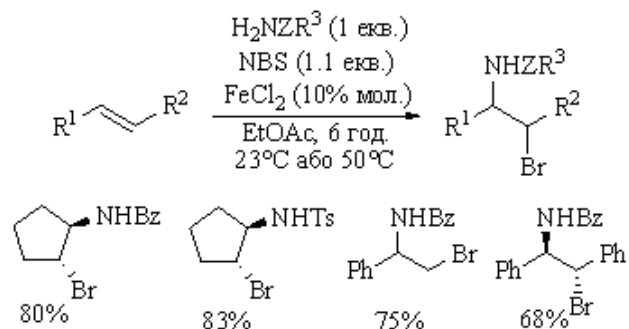
Амінобромовання олефінів, у тому числі циклічних, також можливе з застосуванням NBS і *n*-толуенсульфонамідів при використанні комплексного або гетерогенного каталізатора супероксиду титану [72], причому приєднання відбувається винятково проти правила Марковнікова:



Застосування алюмінієвого порошка дозволяє проводити амінобромовання α,β -ненасичених карбонільних сполук з одержанням відповідних *транс*-віцинальних галогеноамінопохідних (до 99.8 %). Для електронодонорних і електроноакцепторних олефінів з цим каталізатором спостерігається протилежна регіоселективність [73]:

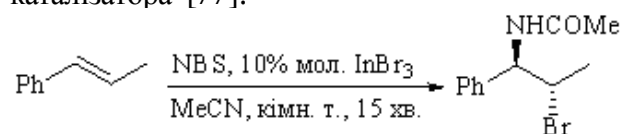


Амінобромовання алкенів із застосуванням NBS і амідів/сульфонамідів може відбуватися у присутності каталізатора FeCl₂ [74].

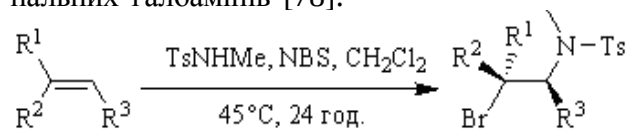


Амінобромовання олефінів за допомогою NBS і ціанаміду NH₂CN дає β -бромоалкілціанаміди [75, 76]. Хемоселективне гідрогенування нітрильної функції веде до утворення ациклічних амідинів з наступною спонтанною циклізацією і формуванням циклічних амідинів, які гідролізують за основних умов до 1,2-діамінів.

Селективне амінобромовання стиренів з утворенням продуктів згідно з правилом Марковнікова спостерігається у присутності In(III)-каталізатора [77]:



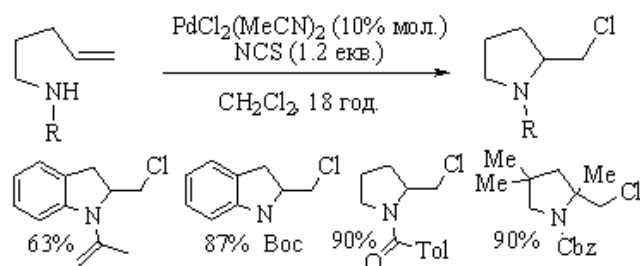
Водночас електрофільне амінобромовання стиренів і алкілзаміщених алкенів за допомогою *N*-метил-*n*-толуенсульфонамідів (TsNHMe) і NBS без каталізатора відбувається проти правила Марковнікова і веде до утворення віцинальних галоамінів [78]:



Реакції аміногалогенування β -нітростире-

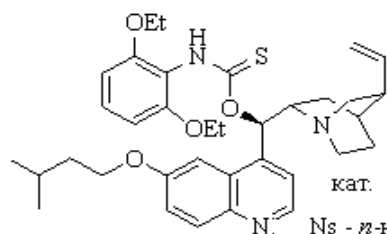
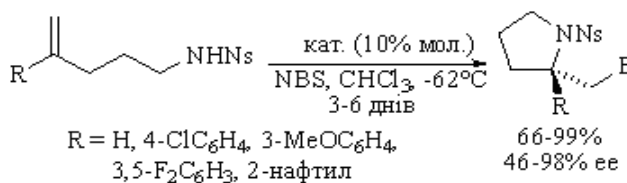
нів *N*-галосукцинімідами (NCS, NBS) відбуваються в дихлорометані з застосуванням катализатора ацетату нікелю і співдобавок карбонату калію і сукциніміду з утворенням 1,2-дигалоамінопохідних (60–98 %) [79].

екзо-Селективне внутрішньомолекулярне амінохлорування ненасичених амідів і карбаматів відбувається у присутності NCS і катализатора $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ [80].



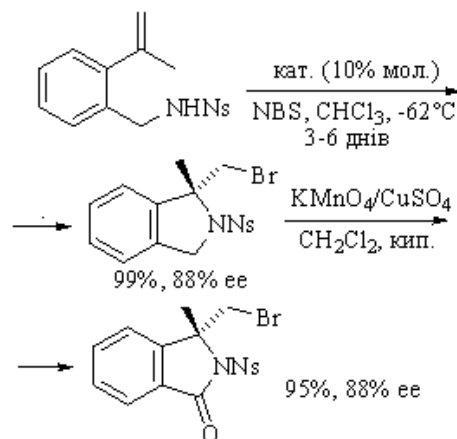
Boc - трет-бутилоксикарбоніл, Tol - толіл, Cbz - карбоксибензил (бензилоксикарбоніл)

Енантіоселективна бромоміноциклізація, каталізована хіральними амінотіокарбаматами, застосовується для синтезу 2-(бромометил)-1-(4-нітрофенілсульфоніл)піролідинів з 4-нітро-*N*-(пент-4-еніл)бензенсульфонамідів [81]. Найкраще реагують 1,1-дизаміщені олефінові субстрати, особливо з арильними замісниками. Алкільні замісники також підходять, хоча енантіоселективність значно знижена (<50 % ee). Припускається, що амінотіокарбаматний катализатор діє як біфункціональний катализатор, який активує і нуклеофіл, і електрофіл шляхом утворення водневих зв'язків або іонних пар:

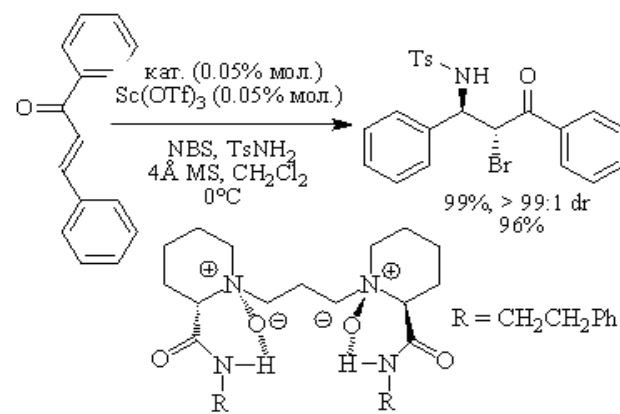


Описаний метод може застосовуватися для

одержання ізоіндолінів, потенційно цінних синтетичних будівельних фрагментів, які також можуть легко окиснюватися до ізоіндолінонів без втрати бромів або енантімерної чистоти.



Енантіоселективне аміногалогенування різноманітних заміщених α,β -ненасичених кетоестерів і халконів відбувається з TsNCl_2 , NBS, NIS або їх похідними і тозиламідом у присутності хірального катализатора — комплексу скандій трифлату та відповідного *N,N*-діоксиду і веде до утворення *транс*-бромомінокетонів [82]:



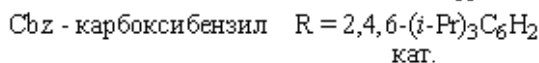
Деякі α,β -ненасичені γ -кетоестери також зазнають енантіоселективного аміноіодування за описаних умов. Крім того, цей метод дозволяє провести синтез α -гало- β -аміно- β -трифлуорометиленонів [83].

Реакція *транс*-1-феніл-1-пропену, NsNH_2 , етиленоксиду і NBS використовується як стадія в синтезі ($\pm$)-фенметразину і BontrilTM, що застосовуються в фармацевтиці [84].

$$\text{R}^1\text{OCHN}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^2 \xrightarrow[\text{NBS, toluene, 14 days}]{\text{cat. (10\% mol.)}} \text{Product}$$

The reaction scheme shows the synthesis of 2,3-disubstituted 2,6-piperidinedione derivatives. The starting material is an N-alkoxy-N-allylamine derivative. The reaction conditions are catalytic (10% mol.), NBS, toluene, 14 days. The products are shown with their respective yields and enantiomeric excesses (ee):

- Product 1: 2,3-disubstituted 2,6-piperidinedione. Yield: 92%, ee: 90%.
- Product 2: 2,3-disubstituted 2,6-piperidinedione. Yield: 90%, ee: 97%.
- Product 3: 2,3-disubstituted 2,6-piperidinedione. Yield: 77%, ee: 92%.





1.0% mol. $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ 95%
 0.1% mol. $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ 84%

$$\begin{array}{ccc}
 \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et} & \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ кімн. т.}]{\text{NBS, TMSN}_3, \text{I}_2 (10\% \text{ мол.})} & \text{R}-\text{CH}(\text{N}_3)-\text{CH}(\text{Br})-\text{CO}_2\text{Et} \\
 \\
 \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1 & \xrightarrow[\text{MeCN, кімн. т.}]{\text{NBS, TMSN}_3} & \text{R}-\text{CH}(\text{N}_3)-\text{CH}(\text{Br})-\text{R}^1
 \end{array}$$

$\text{R} = \text{Ar}, \text{R}^1 = \text{Ar}, \text{циклоалкіл}, \text{COR}, \text{CO}_2\text{R}$

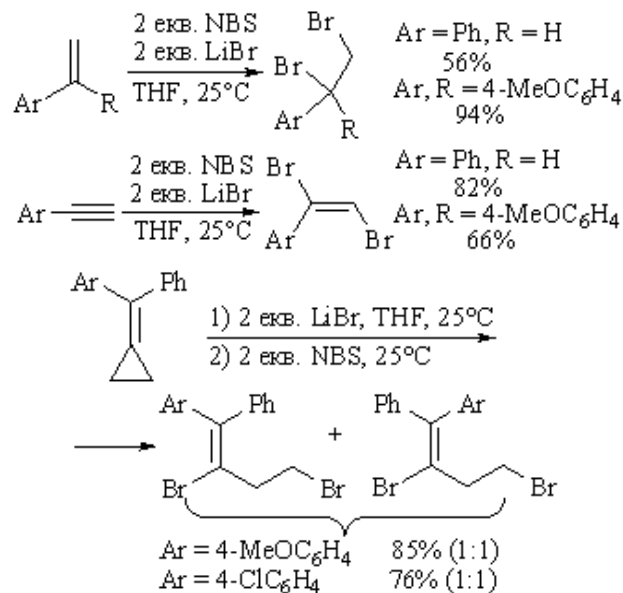
$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^4 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} = \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{R}^2 \quad \text{R}^3 \end{array} \xrightarrow[\text{DME}/\text{H}_2\text{O}]{\text{NB S}/\text{NaN}_3} \begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \quad \text{Br} \\ | \quad | \quad | \\ \text{N}_3 - \text{C} - \text{C} - \text{R}^3 \\ | \quad | \\ \text{R}^4 \end{array}$$

ISSN 0041-6045. Укр. Хим. Журн. 2017. Т. 83, № 2

$$\text{R} = \text{2-нафтил}$$

 91%, 94:6 dr

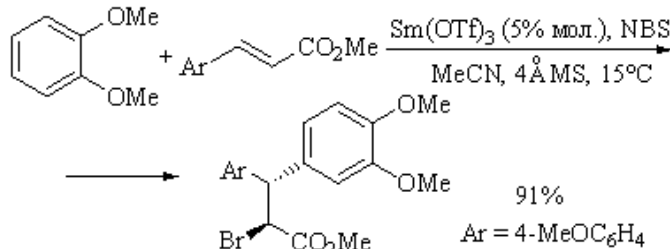
Діастереоселективне промотоване піролідином дибромовання алкенів за допомогою NBS і сукциніміду веде до утво-


$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^2 \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \xrightarrow[\text{піролідін (20\% мол.), CHCl}_3, 60^\circ\text{C}]{\text{NBS (2.2 экв.), сукцинімід (20\% мол.)} } \begin{array}{c} \text{Br} \\ | \\ \text{R}^1 - \text{C} - \text{C} - \text{R}^3 \\ | \quad | \\ \text{R}^2 \quad \text{H} \\ | \\ \text{Br} \end{array}$$

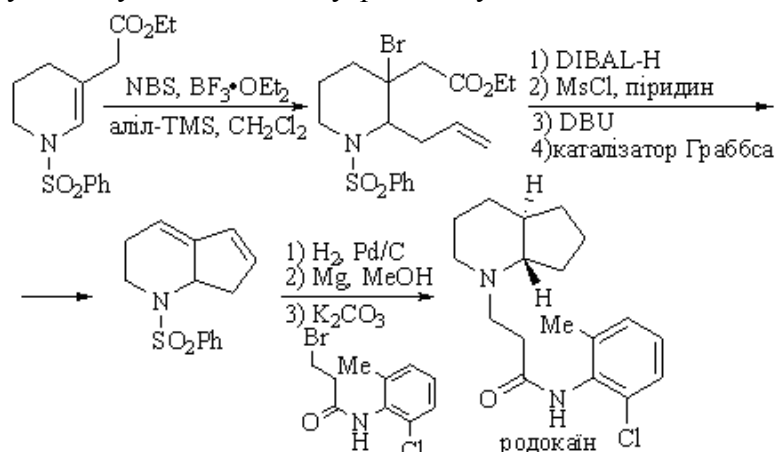
30-90\%, до > 25:1 dr (*anti/syn*)

Схема 9.

$\text{Sm}(\text{OTf})_3$ каталізує галогенопротомоване regio- і стереоселективне алкілювання за Фріделем–Крафтсом електронодонорних аренів (толуен, *o*-ксилен, анізол, 1,2-диметоксибензен, 1,2,3-триметоксибензен тощо) за допомогою алкенів і α,β -ненасичених карбонільних сполук у присутності NBS [97]:

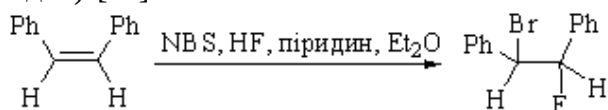


Міжмолекулярне приєднання енаміном алілтриметилсилану за сприяння NBS у присутності $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ є однією з ключових стадій у новому методі синтезу родокаїну [98]:

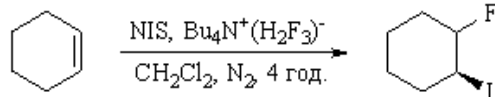


DIBAL-H - діізобутилалюмінійгідрид; MsCl - метаносулфонілхлорид; DBU - діазабіцикло[5.4.1]ундец-7-ен; TMS - триметилсиліл

Існують різні методи флуорогалогенування олефінів. Один із них базується на реакції олефінів з *N*-галогеносукцинімідами в суміші піридину з діетиловим етером у присутності HF. За цих умов *цис*-стильбен реагує з NBS з утворенням суміші *еритро*- і *трео*-1-бromo-2-флуоро-1,2-дифенілетанів (43 і 18 % відповідно) [99]:

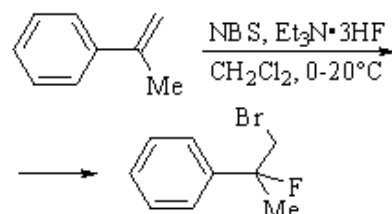


Згідно з іншим методом, олефін реагує з NXS у присутності тетрабутиламонійдигідро-гентрифлуориду $\text{Bu}_4\text{N}^+(\text{H}_2\text{F}_3)^-$. Наприклад, циклогексен з NIS і $\text{Bu}_4\text{N}^+(\text{H}_2\text{F}_3)^-$ дає *транс*-1-флуоро-2-йодоциклогексан (86 %) [100]:

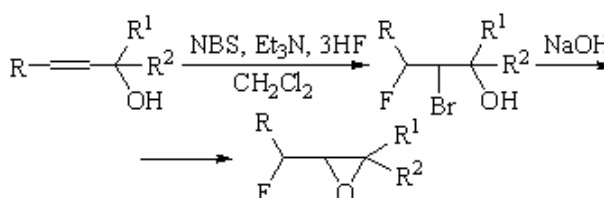


Бромфлуорування різноманітних алкенів відбувається регіоселективно при дії NBS і $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ за *анти*-типом з утворенням продуктів згідно з правилом Марковнікова [101]. Такі реакції спостерігаються у ненасичених вуглеводневих системах, де можливі перегрупування типу Вагнера-Мерсвейна, трансану-

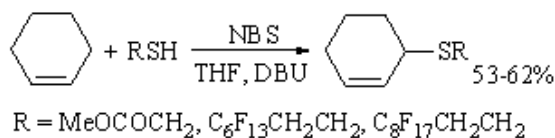
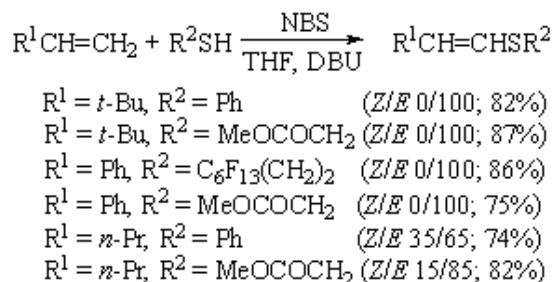
лярні зсуви гідрогену або трансанулярна π -участь. Описаний метод бромфлуорування етиленових сполук поширено на симетричні алкени [102], термінальні алільні спирти [103], вінілоксирані [104], енолестери [105] та вінілфлуориди [106]:



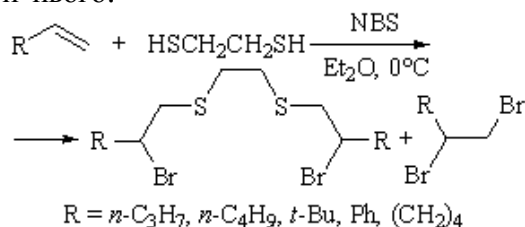
Бромфлуорування алілових спиртів при застосуванні NBS і *трис*-гідрофлуориду триетиламіну дає віцинальні флуоробромогідрини, обробка яких водним гідроксидом натрію дозволяє одержати епіфлуорогідрини [107]:



Взаємодією олефінів і тиолів з NBS в основному середовищі одержано відповідні тіоетери енолів [108]. Зокрема, стирен і *трет*-бутилетилен стереоспецифічно дають *E*-алкени, тоді як у випадку похідних пентену утворюється суміш двох ізомерів. У випадку циклогексену реакція відбувається іншим шляхом і веде до утворення алілсульфідів:



Алкени реагують у діетиловому етері з NBS і димеркаптоетаном з утворенням відповідних β,β' -дибромодитіоестерів, а також відповідних дибромосполук як побічних продуктів [109]. У випадку аліфатичних кінцевих олефінів бром і димеркаптоетан приєднуються проти правила Марковнікова, можливо тому, що нуклеофільна атака димеркаптоетану на бромонієвий циклічний іон відбувається з урахуванням стеричних факторів, які контролюють регіоселективність. Натомість, у випадку стирену одержано суміш продуктів, які утворюються як згідно з правилом Марковнікова, так і проти нього:



Літературні дані щодо реакцій приєднання до алкенів за участю *N*-галогеносукцинімідів свідчать, що галогідратація, галоестерифікація, галоестерифікація, аміногалогенування, бромозидування є зручними методами синтезу біфункціональних похідних, які завдяки наявності двох активних центрів можуть слугувати проміжними речовинами в синтезі різноманітних, у тому числі, природних та біологічно активних сполук. У більшості випадків такі реакції перебігають з високою регіо- та стереоселективністю, що є важливим для синтезу лікарських засобів.

РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ С УЧАСТИЕМ N-ГАЛОГЕНСУКЦИНИМИДОВ

Т.В.Любчук, О.В.Гордієнко*

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
ул. Владимирская, 64, 01601, Київ, Україна
* e-mail: ov_hordiyenko@univ.kiev.ua

Представлены литературные данные, включая опубликованные за последние годы, касающиеся применения *N*-галогенсукцинимидов в реакциях присоединения к алкенам, таких как галогидратация, галоэтерификация, галоэтерификация, аминогалогенирование и другие.

К л ю ч е в ы е с л о в а: *N*-галогенсукцинимиды, галогидратация, галоэтерификация, галоэтерификация, аминогалогенирование.

ADDITION REACTIONS WITH *N*-HALOSUCCINIMIDES

T.V.Lyubchuk, O.V.Hordienko*

Taras Shevchenko National University of Kyiv,
64 Volodymyrska Str., Kyiv, 01601, Ukraine
* e-mail: ov_hordiyenko@univ.kiev.ua

The review presents literature data, inclusive with published in recent years concerning the application of *N*-halosuccinimides in alkene addition reactions, such as halohydration, haloetherification, haloesterification, aminohalogenation and others.

К е у о р д с: *N*-halosuccinimides, halohydration, haloetherification, haloesterification, aminohalogenation.

ЛІТЕРАТУРА

1. Koval I.V. *N*-Halo Reagents. *N*-Halosuccinimides in Organic Synthesis and in Chemistry of Natural Compounds // Russ. J. Org. Chem. -2002. -**38**, № 3. -P. 301–337.
2. Golebiewski W.M., Gucma M. Applications of *N*-Chlorosuccinimide in Organic Synthesis // Synthesis. -2007. -№ 23. -P. 3599–3619.
3. Sniady A. *N*-Iodosuccinimide (NIS) // Synlett. -2006. -№ 6. -P. 960–961.
4. Kolvari E., Ghorbani-Choghamarani A., Salehi P. et al. Application of *N*-Halo Reagents in Organic Synthesis // J. Iran. Chem. Soc. -2007. -**4**, № 2. -P. 126–174.
5. Новиков С.С., Севостьянова В.В., Файнзильберг А.А. Характерные химические свойства органических соединений, содержащих положительный галоид // Успехи химии. -1962. -**31**, вып. 12. -С. 1417–1436.
6. Veisi H., Ghorbani-Vaghei R., Zolfigol M.A. Recent Progress in the Use of *N*-Halo Compounds in Organic Synthesis // Org. Prep. Proc. Int. -2011. -**43**, № 6. -P. 489–540.
7. Bruckner R. Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis. -Springer, 2010. -P. 144–148.
8. Crich D. Reagents for Radical and Radical Ion Chemistry. -New York: John Wiley & Sons, 2013. -P. 82–83.
9. Cotterill I.C., Dorman G., Faber K. et al. Chemoenzymatic, enantioselective, total asymmetric synthesis of leukotrienes-B₃ and -B₄ // J. Chem. Soc., Chem. Commun. -1990. -№ 23. -P. 1661–1663.

10. Knapp S., Kukkola J.P. Stereocontrolled lincomycin synthesis // J. Org. Chem. -1990. -55, № 5. -P. 1632–1636.
11. Dalton D.R., Dutta V.P., Jones D.G. Bromohydrin formation in dimethyl sulfoxide // J. Amer. Chem. Soc. -1968. -90, № 20. -P. 5498–5501.
12. Langman A.W., Dalton D.R. Bromohydrins from Alkenes and N-Bromosuccinimide in Dimethyl Sulfoxide: *erythro*-2-bromo-1,2-diphenylethanol // Org. Synth. -1979. -59. -P. 164; -1988. -6. -P. 184.
13. Young R.J., Cortes C., Luna E. et al. Synthesis of the active dihydrodiol and diol epoxide metabolites of the steroid-related carcinogen 15,16-dihydrocyclopenta[*a*]phenanthrene and its 11-methyl derivative // J. Org. Chem. -1993. -58, № 2. -P. 35–360.
14. Dalton D.R., Jones D.G. Halohydrin formation in dimethyl sulfoxide // Tetrahedron Lett. -1967. -8, № 30. -P. 2875–2879.
15. Saigo K., Hashimoto Y., Sudo A. Design, Optical Resolution, and Application of Artificial Chiral Auxiliaries // Russ. J. Org. Chem. -1996. -32, № 2. -P. 230–240.
16. Moorthy J.N., Singhal N., Senapati K. Oxidations with IBX: benzyl halides to carbonyl compounds, and the one-pot conversion of olefins to 1,2-diketones // Tetrahedron Lett. -2006. -47, № 11. -P. 1757–1761.
17. Kumar R., Wiebe L.I., Hall T.W. et al. Synthesis of 5-[1-hydroxy(or methoxy)-2-bromo(or chloro)ethyl]-2'-deoxyuridines and related halohydrin analogs with antiviral and cytotoxic activity // J. Med. Chem. -1989. -32, № 5. -P. 941–944.
18. Kutney J.P., Singh A.K. The chemistry of thujone. V. Thujone as a chiral synthon for the preparation of sesquiterpenes. Synthesis of (+)-carissone // Can. J. Chem. -1982. -60, № 14. -P. 1842–1846.
19. Guss C.O., Rosenthal R. Bromohydrins from Olefins and N-Bromosuccinimide in Water // J. Amer. Chem. Soc. -1955. -77, № 9. -P. 2549.
20. Golinkin H.S., Parbhoo D.M., Robertson R.E. Solvation differences in the hydrolysis of certain alicyclic bromides // Can. J. Chem. -1970. -48, № 8. -P. 1296–1301.
21. Haufe G., Muhlstadt M., Graefe J. Hydroxybromierung, Methoxybromierung und Acetoxybromierung von (*Z*)- und (*E*)-Cyclododecen // Monatsh. Chem. -1976. -107, № 3. -P. 653–661.
22. Henniger P.W., Dukker L.J., Havinga E. Transannular course in the addition of halogen to *cis*-cyclooctene and in some related reactions // Recl. Trav. Chim. Pays-bas. -1966. -85, № 11. -P. 1177–1187.
23. Haufe G., Muhlstadt M., Graefe J. Hydroxybromierung und Methoxybromierung von (*Z*)-Cycloocten // Monatsh. Chem. -1977. -108, № 4. -P. 803–811.
24. Haufe G., Muhlstadt M., Graefe J. Darstellung von 4^t-Brom-1^c, 10^c-decalol und 4^t-Brom-1^c-methoxy-9^c, 10^c-decalin // Monatsh. Chem. -1977. -108, № 1. -P. 199–204.
25. Das B., Venkateswarlu K., Damodar K., Suneel K. Ammonium acetate catalyzed improved method for the regioselective conversion of olefins into halohydrins and haloethers at room temperature // J. Mol. Catal. A: Chem. -2007. -269, № 1–2. -P. 17–21.
26. Bentley P.A., Mei Y., Du J. Thiourea catalysis of NCS in the synthesis of chlorohydrins // Tetrahedron Lett. -2008. -49, № 8. -P. 1425–1427.
27. Sukanta B. Organocatalysis in the stereoselective bromohydrin reaction of alkenes // Can. J. Chem. -2010. -88, № 7. -P. 605–612.
28. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Baishya G. et al. Green approach for the conversion of olefins into vic-halohydrins using N-halosuccinimides in ionic liquids // Tetrahedron Lett. -2005. -46, № 20. -P. 3569–3572.
29. van Tamelen E.E., Anderson R.J. Biogenetic-type total synthesis. 24,25-Dihydrolanosterol, 24,25-dihydro- $\Delta^{15(17)}$ -protosterol, isoeuphenol, (-)-isotirucallol, and parkeol // J. Amer. Chem. Soc. -1972. -94, № 23. -P. 8225–8228.
30. Yamauchi S., Taniguchi E. Synthesis and Insecticidal Activity of Sesquiglian Analogs with 2-Alkyl-6-methoxy-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4-benzodioxanyl Group // Biosci., Biotechnol., Biochem. -1992. -56, № 11. -P. 1751–1759.
31. Tsubuki M., Kanai K., Honda T.J. Goniodiol and 9-deoxygoniopyrpyrone: syntheses and absolute configurations // Chem. Soc., Chem. Commun. -1992. -№ 22. -P. 1640–1641.
32. van Tamelen E.E., Storni A., Hessler E.J., Schwartz M. The Biogenetically Patterned *in vitro* Oxidation-Cyclization of Farnesyl Acetate // J. Amer. Chem. Soc. -1963. -85, № 20. -P. 3295–3296.
33. van Tamelen E.E. Bioorganic chemistry: sterols and acrylic terpene terminal epoxides // Acc. Chem. Res. -1968. -1, № 4. -P. 111–120.
34. van Tamelen E.E., Sharpless K.B. Positional selectivity during controlled oxidation of polyolefins // Tetrahedron Lett. -1967. -8, № 28. -P. 2655–2659.
35. Xiao X., Prestwich G.D. Enzymatic cyclizations of 26- and 29-hydroxy-2,3-oxidosqualenes give 19- and 21-hydroxylanosterols // Ibid. -1991. -32, № 47. -P. 6843–6846.
36. Xiao X., Prestwich G.D. 29-Methylidene-2,3-oxidosqualene: a potent mechanism-based inactivator of oxidosqualene cyclase // J. Amer. Chem. Soc. -1991. -113, № 25. -P. 9673–9674.
37. Raghavan S., Reddy S.R., Tony K.A. et al. Sulfinyl Group as an Intramolecular Nucleophile: Synthesis of Bromohydrins from β -Methyl- γ,δ -unsaturated Sulfoxides with High 1,2-Asymmetric Induction // J. Org. Chem. -2002. -67, № 16. -P. 5838–5841.

38. *Raghavan S., Sreekanth T.* Stereoselective synthesis of chiral tertiary alcohol building blocks via neighbouring group participation from tri-substituted olefins // *Tetrahedron Lett.* -2008. -**49**, № 7. -P. 1169–1174.
39. *Raghavan S., Rajender A.* Novel, Short, Stereospecific Synthesis of *lyxo*-(2*R*,3*R*,4*R*)-Phytosphingosine and *erythro*-(2*R*,3*S*)-Sphingosine // *J. Org. Chem.* -2003. -**68**, № 18. -P. 7094–7097.
40. *Raghavan S., Rajender A., Yadav J.S.* Novel, efficient and stereospecific synthesis of *xylo*-(2*R*,3*S*,4*S*)-phytosphingosine and *threo*-(2*R*,3*R*)-sphingosine // *Tetrahedron: Asymmetry.* -2003. -**14**, № 14. -P. 2093–2099.
41. *Raghavan S., Joseph S.C.* The sulfinyl moiety as an internal nucleophile. Pt 8: Efficient, stereospecific synthesis of (+)-polyoxamic acid // *Tetrahedron Lett.* -2003. -**44**, № 35. -P. 6713–6715.
42. *Grady G.L., Chokshi S.K.* Indirect Addition of Alcohols to Olefins // *Synthesis.* -1972. -№ 9. -P. 483–484.
43. *Dulcere J.P., Mihoubi M.N., Rodriguez J.* A new synthetic route to β -bromoprop-2-ynyl mixed acetals and bromovinyl bis-allyl mixed acetals, precursors of α -methylene- γ -butyrolactones // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* -1988. -№ 3. -P. 237–239.
44. *Baldwin E.J., Moloney G.M., Parsons F.A.* Enantioselective synthesis of kainoid analogues by cobalt-mediated cyclisations // *Tetrahedron.* -1991. -**47**, № 1. -P. 155–172.
45. *Breslow R., Pecoraro J., Sugimoto T.* Cyclopropenone // *Org. Synth.* -1977. -**57**. -P. 41.
46. *Физер Л.Ф., Физер М.* Реагенты для органического синтеза. -М.: Мир, 1978. -Т. 7. -С. 59.
47. *Hart D.J., Leroy V., Merriman G.H., Young D.G.J.* C-Aryl glycosides: electrophile-initiated cyclizations of 6-aryl-5-hexen-2-ols // *J. Org. Chem.* -1992. -**57**, № 21. -P. 5670–5680.
48. *Demole E., Enggist P.* Applications synthetiques de la cyclisation d'alcools tertiaires γ -ethyleniques en α -bromotetrahydrofurannes sous l'action du N-bromosuccinimide. I. Synthese facile de la trimethyl-2,2,5-cycloheptene-4-one ou karahanaenone a partir du linalol // *Helv. Chim. Acta.* -1971. -**54**, № 2. -P. 456–463.
49. *Michael J.P., Ting P.C., Bartlett P.A.* Stereocontrolled synthesis of tetrahydrofurans and tetrahydropyrans using thallium(III)-induced cyclizations // *J. Org. Chem.* -1985. -**50**, № 14. -P. 2416–2423.
50. *Baskaran S., Islam I., Chandrasekaran S.* A general approach to the synthesis of butanolides: synthesis of the sex pheromone of the Japanese beetle // *Ibid.* -1990. -**55**, № 3. -P. 891–895.
51. *Fujioka H., Kotoku N., Sawama Y. et al.* Asymmetric Synthesis by the Intramolecular Haloetherification Reaction of Ene Acetal: Discrimination of Prochiral Dienes in Cyclohexane Systems // *Chem. Pharm. Bull.* -2005. -**53**, № 8. -P. 952–957.
52. *Andrushko V., Andrushko N.* Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products. -John Wiley & Sons, 2013. -P. 1283–1284.
53. *Jovtscheff A., Reinheckel H., Haage K., Pomakowa R.* Brom-Alkoxylierung endstandiger Olefine durch N-Bromsuccinimid und Polyhydroxyverbindungen // *Monatsh. Chem.* -1966. -**97**, № 6. -P. 1620–1627.
54. *Bentley P.A., Mei Y., Du J.* Thiourea catalysis of NCS in the synthesis of β -chloroethers // *Tetrahedron Lett.* -2008. -**49**, № 16. -P. 2653–2655.
55. *Huang D., Wang H., Xue F. et al.* Enantioselective Bromocyclization of Olefins Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid // *Org. Lett.* -2011. -**13**, № 24. -P. 6350–6353.
56. *Denmark S.E., Burk M.T.* Enantioselective Bromocycloetherification by Lewis Base/Chiral Bronsted Acid Cooperative Catalysis // *Ibid.* -2012. -**14**, № 1. -P. 256–259.
57. *Hennecke U., Muller C.H., Frohlich R.* Haloetherification by Asymmetric Opening of meso-Halonium Ions // *Ibid.* -2011. -**13**, № 5. -P. 860–863.
58. *Kang S.H., Lee S.B., Park C.M.* Catalytic Enantioselective Iodocyclization of γ -Hydroxy-*cis*-alkenes // *J. Amer. Chem. Soc.* -2003. -**125**, № 51. -P. 15748–15749.
59. *Kwon H.Y., Park C.M., Lee S.B. et al.* Asymmetric Iodocyclization Catalyzed by Salen-Cr^{III}Cl: Its Synthetic Application to Swainsonine // *Chem. Eur. J.* -2008. -**14**, № 3. -P. 1023–1028.
60. *Hajra S., Bhowmick M., Karmakar A.* Lewis acid catalyzed asymmetric halohydrin reactions of chiral α,β -unsaturated carboxylic acid derivatives with N-halosuccinimide (NXS) as the halogen source // *Tetrahedron Lett.* -2005. -**46**. -P. 3073–3077.
61. *Tamao K., Yoshida J., Takahachi M. et al.* Organofluorosilicates in organic synthesis. 1. A novel general and practical method for anti-Markownikoff hydrohalogenation of olefins via organopentafluorosilicates derived from hydrosilylation products // *J. Amer. Chem. Soc.* -1978. -**100**, № 1. -P. 290–292.
62. *Dulcure J.-P., Rodriguez J.* Cohalogenation of Alkenes by N-Bromosuccinimide in Acetic Acid Derivatives: An Efficient Method for the Synthesis of *trans*- β -Bromoacetic Ester Precursors of *cis*-1,2-diols // *Synlett.* -1992. -№ 4. -P. 347–348.
63. *Jovtscheff A., Spassov S.L.* Heterolytische Anlagerung an Acetylen-Verbindungen, 1. Mitt.: Stereochemie und Kinetik der Anlagerung im System Diphenylacetylen-N-Brom-Succinimid-Essigsäure-Wasser // *Monatsh. Chem.* -1967. -**98**, № 6. -P. 2272–2281.
64. *Jovtscheff A., Spassov S.L.* Heterolytische Anlagerung

- rungen an Acetylen-Verbindungen, 2. Mitt.: Einwirkung von N-Bromsuccinimid auf 4-Phenyl-3-buten-1-ol oder 3-Phenyl-2-propin-1-ol in Essigsäure // Monatsh. Chem. -1967. -**98**, № 6. -P. 2326–2335.
65. Ahmad S.M., Braddock D.C., Cansell G., Hermitage S.A. Dimethylformamide, dimethylacetamide and tetramethylguanidine as nucleophilic organocatalysts for the transfer of electrophilic bromine from N-bromosuccinimide to alkenes // Tetrahedron Lett. -2007. -**8**, № 6. -P. 915–918.
66. Ahmad S.M., Braddock D.C., Cansell G. et al. Amidines as potent nucleophilic organocatalysts for the transfer of electrophilic bromine from N-bromosuccinimide to alkenes // Ibid. -2007. -**48**, № 34. -P. 5948–5952.
67. Chen Z., Li J., Jiang H. et al. Silver-Catalyzed Difunctionalization of Terminal Alkynes: Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of (Z)- β -Haloenol Acetates // Org. Lett. -2010. -**12**, № 14. -P. 3262–3265.
68. Heasley V.L., Shellhamer D.F., Chappell A.E. et al. Reactions of Carbonyl-Conjugated Alkynes with N-Bromosuccinimide and N-Iodosuccinimide in DMF/H₂O and Methanol/Sulfuric Acid: Synthesis of Dihalo Diketones, Dihalo Ketoesters, and Dihalo Acetals // J. Org. Chem. -1998. -**63**, № 13. -P. 4433–4437.
69. Zhang W., Liu N., Schienebeck C.M. et al. Enantioselective intermolecular bromoesterification of allylic sulfonamides // Chem. Sci. -2013. -**4**. -P. 2652–2656.
70. Chen J., Chng S., Zhou L., Yeung Y.-Y. Scope and Mechanistic Studies of Electrophilic Alkoxyetherification // Org. Lett. -2011. -**13**, № 24. -P. 6456–6459.
71. Thakur V.V., Talluri S.K., Sudalai A. Transition Metal-Catalyzed Regio- and Stereoselective Aminobromination of Olefins with TsNH₂ and NBS as Nitrogen and Bromine Sources // Ibid. -2003. -**5**. -P. 861–864.
72. Shaikh T.M., Karabal P.U., Suryavanshi G., Sudalai A. Titanium superoxide: a heterogeneous catalyst for anti-Markovnikov aminobromination of olefins // Tetrahedron Lett. -2009. -**50**, № 23. -P. 2815–2817.
73. Chen Z.-G., Wei J.-F., Wang M.-Z. et al. Aluminium Powder-Catalyzed Regio- and Stereoselective Aminobromination of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds and Simple Olefins with the *p*-Toluenesulfonamide/N-Bromosuccinimide (TsNH₂-NBS) System // Adv. Synth. Catal. -2009. -**351**, № 14–15. -P. 2358–2368.
74. Wang Z., Zhang Y., Fu H. et al. FeCl₂-Catalyzed Aminobromination of Alkenes Using Amides or Sulfonamides and NBS as the Nitrogen and Bromine Sources // Synlett. -2008. -№ 17. -P. 2667–2668.
75. Jung S.-H., Kohn H. A new reductive procedure for the preparation of vicinal diamines and monoamines // Tetrahedron Lett. -1984. -**25**, № 4. -P. 399–402.
76. Jung S.-H., Kohn H. Stereoselective synthesis of vicinal diamines from alkenes and cyanamide // J. Amer. Chem. Soc. -1985. -**107**, № 10. -P. 2931–2943.
77. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Chary D.N., Chandrakanth D. InX₃-catalyzed haloamidation of vinylarenes: a facile synthesis of α -bromo- and α -fluoroamides // Tetrahedron Lett. -2009. -**50**, № 10. -P. 1136–1138.
78. Zhang G., An G., Zheng J., Pan Y., Li G. Catalyst-free aminobromination of alkenes with N-methyl-*p*-toluenesulfonamide as nitrogen resource // Tetrahedron Lett. -2010. -**51**, № 6. -P. 987–989.
79. Zhi S.J., Sun H., Lin C. et al. Regioselective amino-halogenation of β -nitrostyrenes using NCS and NBS as nitrogen/halogen sources // Sci. China Chem. -2010. -**53**, № 1. -P. 140–146.
80. Michael F.E., Sibbald P.A., Cochran B.M. Palladium-Catalyzed Intramolecular Chloroamination of Alkenes // Org. Lett. -2008. -**10**, № 5. -P. 793–796.
81. Zhou L., Chen J., Tan C.K. Enantioselective Bromoaminocyclization Using Amino-Thiocarbamate Catalysts // J. Amer. Chem. Soc. -2011. -**133**, № 24. -P. 9164–9167.
82. Cai Y., Liu X., Hui Y. et al. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Dehydrogenative Coupling of Anilines Leading to Aromatic Azo Compounds using Dioxide as an Oxidant // Angew. Chem. -2010. -**49**, № 35. -P. 6160–6164.
83. Cai Y., Liu X., Li J. et al. Asymmetric Iodoamination of Chalcones and 4-Aryl-4-oxobutenates Catalyzed by a Complex Based on Scandium(III) and a N,N'-Dioxide Ligand // Chem. Eur. J. -2011. -**17**, № 52. -P. 14916–14921.
84. Tan C.K., Yeung Y.-Y. Recent advances in stereoselective bromofunctionalization of alkenes using N-bromoamide reagents // Chem. Commun. -2013. -**49**. -P. 7985–7996.
85. Alix A., Lalli C., Retailleau P., Masson G. Highly Enantioselective Electrophilic α -Bromination of Ene-carbamates: Chiral Phosphoric Acid and Calcium Phosphate Salt Catalysts // J. Amer. Chem. Soc. -2012. -**134**, № 25. -P. 10389–10392.
86. Nakahara K., Fujioka H. Diastereoselective Desymmetrization of Symmetric Dienes and its Synthetic Application // Symmetry. -2010. -**2**, № 2. -P. 437–454.
87. Catino A.J., Nichols J.M., Forslund R.E., Doyle M.P. Efficient Aziridination of Olefins Catalyzed by Mixed-Valent Dirhodium(II,III) Caprolactamate // Org. Lett. -2005. -**7**, № 13. -P. 2787–2790.
88. Saikia I., Phukan P. Catalyst-free Vicinal bromoazidation of olefins using TMSN₃ and NBS // Compt. Rend. Chim. -2012. -**15**, № 8. -P. 688–692.
89. Van Ende D., Krief A. A New Reagent for Stereos-

- pecific Synthesis of Aziridines from Olefins // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* -1974. -**13**, № 4. -P. 279–279.
90. Denis J.N., Krief A. New synthetic route to 9, 10-imino-phenanthrene // *Tetrahedron*. -1979. -**35**, № 24. -P. 2901–2903.
 91. Hajra S., Sinha D., Bhowmick M. Metal Triflate Catalyzed Reactions of Alkenes, NBS, Nitriles, and TMSN₃: Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazoles // *J. Org. Chem.* -2007. -**72**, № 5. -P. 1852–1855.
 92. Hajra S., Sinha D., Bhowmick M. Metal triflate catalyzed highly regio- and stereoselective 1,2-bromooxidation of alkenes using NBS and TMSN₃ as the bromine and azide sources // *Tetrahedron Lett.* -2006. -**47**, № 39. -P. 7017–7019.
 93. Hajra S., Bhowmick M., Sinha D. Highly Regio- and Stereoselective Asymmetric Bromooxidation of Chiral α,β -Unsaturated Carboxylic Acid Derivatives: Scope and Limitations // *J. Org. Chem.* -2006. -**71**, № 24. -P. 9237–9240.
 94. Hsu A.-F.C., Cava M.P. 1,1,2,2-Tetrabromonaphtho[b]cyclobutene: A New Source of Naphtho[b]cyclobutene-1,2-dione and Substituted Naphtho[b]cyclobutadienes // *J. Org. Chem.* -1979. -**44**, № 22. -P. 3790–3793.
 95. Shao L.-X., Shi M. N-Bromosuccinimide and Lithium Bromide: An Efficient Combination for the Dibromination of Carbon-Carbon Unsaturated Bonds // *Synlett*. -2006. -№ 8. -P. 1269–1271.
 96. Zhu M., Lin S., Zhao G.-L. et al. Organocatalytic diastereoselective dibromination of alkenes // *Tetrahedron Lett.* -2010. -**51**, № 20. -P. 2708–2712.
 97. Haira S., Maji B., Bar S. Samarium Triflate-Catalyzed Halogen-Promoted Friedel-Crafts Alkylation with Alkenes // *Org. Lett.* -2007. -**9**, № 15. -P. 2783–2786.
 98. Chang M.-Y., Tai H.-Y., Chen Y.-L. Synthesis of rodocaine // *Tetrahedron*. -2011. -**67**, № 40. -P. 7673–7680.
 99. Zupan M., Pollak A. Stereochemistry of bromofluorination of phenyl-substituted olefins // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. -1976. -№ 9. -P. 971–975.
 100. Uchibori Y., Umeno M., Seto H., Yoshioka H. Selective Halofluorination of Alkenes with Tetrabutylphosphonium Dihydrogentrifluoride in Combination with N-Halosuccinimide or 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin // *Chem. Lett.* -1993. -**22**, № 4. -P. 673–676.
 101. Haufe G., Alvernhe G., Laurent A. et al. Bromofluorination of alkenes: 1-bromo-2-fluoro-2-phenylpropane [Benzene, (2-bromo-1-fluoro-1-methylethyl)] // *Org. Synth.* -2004. -Coll. Vol. **10**. -P. 128.
 102. Suga H., Hamatani T., Guggisberg Y., Schlosser M. Vicinal bromofluoroalkanes: their regioselective formation and their conversion to fluoroolefins // *Tetrahedron*. -1990. -**46**, № 12. -P. 4255–4260.
 103. Chehidi I., Chaabouni M.M., Baklouti A. Bromofluorination des alcools allyliques par NBS/Et₃N, 3HF : une voie simple d'accès aux epifluorhydrines // *Ibid.* -1989. -**30**, № 24. -P. 3167–3170.
 104. Hedhli A., Baklouti A. Bromofluorination of Vinylloxiranes // *J. Org. Chem.* -1994. -**59**, № 18. -P. 5277–5278.
 105. Limat D., Guggisberg Y., Schlosser M. 1- and 2-fluoroalkyl carboxylates // *Liebigs Ann.* -1995. -№ 5. -P. 849–853.
 106. Kremlev M.M., Haufe G. Halofluorination of 1,2-difluoro-1,2-di(p-tolyl)ethene, 1,2,3,4-tetrafluoro-1,4-di(p-tolyl) butadiene and its nonfluorinated parent compounds // *J. Fluorine Chem.* -1998. -**90**, № 2. -P. 121–127.
 107. Chehidi I., Chaabouni M.M., Baklouti A. Bromofluorination des alcools allyliques par NBS/Et₃N, 3HF: une voie simple d'accès aux epifluorhydrines. // *Tetrahedron Lett.* -1989. -**30**, № 24. -P. 3167–3170.
 108. Zoghalmi H., Chehidi I., Romdhani M. et al. N-Bromosuccinimide–thiol cobromination in basic medium: an efficient one-pot transformation of olefins into the corresponding enol thioethers // *Ibid.* -2007. -**48**, № 32. -P. 5645–5647.
 109. Younes M.R., Chaabouni M.M., Baklouti A. N-Bromosuccinimide-dimercaptoethane cobromination of alkenes: synthesis of β,β' -dibromodithioethers // *Ibid.* -2003. -**44**, № 28. -P. 5263–5265.

REFERENCES

1. Koval I.V. N-Halo Reagents. N-Halosuccinimides in Organic Synthesis and in Chemistry of Natural Compounds. *Russ. J. Org. Chem.* 2002. **38**: 301.
2. Golebiewski W.M., Guema M. Applications of N-Chlorosuccinimide in Organic Synthesis. *Synthesis*. 2007. **23**: 3599.
3. Sniady A. N-Iodosuccinimide (NIS). *Synlett*. 2006: 960.
4. Kolvari E., Ghorbani-Choghamarani A., Salehi P., Shirini F., Zolfigol M.A. Application of N-Halo Reagents in Organic Synthesis. *J. Iran. Chem. Soc.* 2007. **4**: 126.
5. Novikov S.S., Sevost'yanova V.V., Fainzil'berg A.A. Characteristic chemical properties of organic compounds containing positive halogen. *Russ. Chem. Rev.* 1962. **31**: 671.
6. Veisi H., Ghorbani-Vaghei R., Zolfigol M.A. Recent Progress in the Use of N-Halo Compounds in Organic Synthesis. *Org. Prep. Proc. Int.* 2011. **43**: 489.
7. Brukner R. *Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis*. (Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010).
8. Crich D. *Reagents for Radical and Radical Ion Chemistry*. (Hoboken: John Wiley & Sons, 2013).

9. Cotterill I.C., Dorman G., Faber K., Jaouhari R., Roberts S.M., Scheinmann F., Spreitz J., Sutherland A.G., Winders J.A., Wakefield B.J. Chemoenzymatic, enantioselective, total asymmetric synthesis of leukotrienes-B₃ and -B₄. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990: 1661.
10. Knapp S., Kukkola J.P. Stereocontrolled lincomycin synthesis. *J. Org. Chem.* 1990. **55**: 1632.
11. Dalton D.R., Dutta V.P., Jones D.G. Bromohydrin formation in dimethyl sulfoxide. *J. Amer. Chem. Soc.* 1968. **90**: 5498.
12. Langman A.W., Dalton D.R. Bromohydrins from Alkenes and N-Bromosuccinimide in Dimethyl Sulfoxide: *erythro*-2-bromo-1,2-diphenylethanol. *Org. Synth.* 1979. **59**: 16; 1988. **6**: 184.
13. Young R.J., Cortes C., Luna E., Lee H., Harvey R.G. Synthesis of the active dihydrodiol and diol epoxide metabolites of the steroid-related carcinogen 15,16-dihydrocyclopenta[a]phenanthrene and its 11-methyl derivative. *J. Org. Chem.* 1993. **58**: 356.
14. Dalton D.R., Jones D.G. Halohydrin formation in dimethyl sulfoxide. *Tetrahedron Lett.* 1967. **8**: 2875.
15. Saigo K., Hashimoto Y., Sudo A. Design, Optical Resolution, and Application of Artificial Chiral Auxiliaries. *Russ. J. Org. Chem.* 1996. **32**: 230.
16. Moorthy J.N., Singhal N., Senapati K. Oxidations with IBX: benzyl halides to carbonyl compounds, and the one-pot conversion of olefins to 1,2-diketones. *Tetrahedron Lett.* 2006. **47**: 1757.
17. Kumar R., Wiebe L.I., Hall T.W., Knaus E.E., Tovell D.R., Tyrell D.L., Allen T.M., Fathi-Afshar R. Synthesis of 5-[1-hydroxy(or methoxy)-2-bromo-(or chloro)ethyl]-2'-deoxyuridines and related halohydrin analogs with antiviral and cytotoxic activity. *J. Med. Chem.* 1989. **32**: 941.
18. Kutney J.P., Singh A.K. The chemistry of thujone. V. Thujone as a chiral synthon for the preparation of sesquiterpenes. Synthesis of (+)-carissone. *Can. J. Chem.* 1982. **60**: 1842.
19. Guss C.O., Rosenthal R. Bromohydrins from Olefins and N-Bromosuccinimide in Water. *J. Amer. Chem. Soc.* 1955. **77**: 2549.
20. Golinkin H.S., Parbhoo D.M., Robertson R.E. Solvation differences in the hydrolysis of certain alicyclic bromides. *Can. J. Chem.* 1970. **48**: 1296.
21. Haufe G., Muhlstadt M., Graefe J. Hydroxybromierung, Methoxybromierung und Acetoxybromierung von (Z)- und (E)-Cyclododecen. *Monatsh. Chem.* 1976. **107**: 653.
22. Henniger P.W., Dukker L.J., Havinga E. Transannular course in the addition of halogen to *cis*-cyclooctene and in some related reactions. *Recl. Trav. Chim. Pays-bas.* 1966. **85**: 1177.
23. Haufe G., Muhlstadt M., Graefe J. Hydroxybromierung und Methoxybromierung von (Z)-Cycloocten. *Monatsh. Chem.* 1977. **108**: 803.
24. Haufe G., Muhlstadt M., Graefe J. Darstellung von 4^t-Brom-1^c, 10^c-decalol und 4^t-Brom-1^c-methoxy-9^c, 10^c-decalin. *Monatsh. Chem.* 1977. **108**: 199.
25. Das B., Venkateswarlu K., Damodar K., Suneel K. Ammonium acetate catalyzed improved method for the regioselective conversion of olefins into halohydrins and haloethers at room temperature. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2007. **269**: 17.
26. Bentley P.A., Mei Y., Du J. Thiourea catalysis of NCS in the synthesis of chlorohydrins. *Tetrahedron Lett.* 2008. **49**: 1425.
27. Sukanta B. Organocatalysis in the stereoselective bromohydrin reaction of alkenes. *Can. J. Chem.* 2010. **88**: 605.
28. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Baishya G., Harshavardhan S.J., Chary J.C., Gupta M.K. Green approach for the conversion of olefins into vic-halohydrins using N-halosuccinimides in ionic liquids. *Tetrahedron Lett.* 2005. **46**: 3569.
29. van Tamelen E.E., Anderson R.J. Biogenetic-type total synthesis. 24,25-Dihydrolanosterol, 24,25-dihydro-Δ¹³⁽¹⁷⁾-protosterol, isoeuphenol, (-)-isotirucallol, and parkeol. *J. Amer. Chem. Soc.* 1972. **94**: 8225.
30. Yamauchi S., Taniguchi E. Synthesis and Insecticidal Activity of Sesquignolene Analogs with 2-Alkyl-6-methoxy-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4-benzodioxanyl Group. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* 1992. **56**: 1751.
31. Tsubuki M., Kanai K., Honda T.J. Goniodiol and 9-deoxygoniopyrpyrone: syntheses and absolute configurations. *Chem. Soc., Chem. Commun.* 1992: 1640.
32. van Tamelen E.E., Storni A., Hessler E.J., Schwartz M. The Biogenetically Patterned *in vitro* Oxidation-Cyclization of Farnesyl Acetate. *J. Amer. Chem. Soc.* 1963. **85**: 3295.
33. van Tamelen E.E. Bioorganic chemistry: sterols and acrylic terpene terminal epoxides. *Acc. Chem. Res.* 1968. **1**: 111.
34. van Tamelen E.E., Sharpless K.B. Positional selectivity during controlled oxidation of polyolefins. *Tetrahedron Lett.* 1967. **8**: 2655.
35. Xiao X., Prestwich G.D. Enzymatic cyclizations of 26- and 29-hydroxy-2,3-oxidosqualenes give 19- and 21-hydroxylanosterols. *Tetrahedron Lett.* 1991. **32**: 6843.
36. Xiao X., Prestwich G.D. 29-Methylidene-2,3-oxidosqualene: a potent mechanism-based inactivator of oxidosqualene cyclase. *J. Amer. Chem. Soc.* 1991. **113**: 9673.
37. Raghavan S., Reddy S.R., Tony K.A., Kumar C.N., Varma A.K., Nangia A. Sulfinyl Group as an Intramolecular Nucleophile: Synthesis of Bromohydrins from β-Methyl-γ,δ-unsaturated Sulfoxides with High 1,2-Asymmetric Induction. *J. Org. Chem.* 2002. **67**: 5838.

38. Raghavan S., Sreekanth T. Stereoselective synthesis of chiral tertiary alcohol building blocks via neighbouring group participation from tri-substituted olefins. *Tetrahedron Lett.* 2008. **49**: 1169.
39. Raghavan S., Rajender A. Novel, Short, Stereospecific Synthesis of *lyxo*-(2R,3R,4R)-Phytosphingosine and *erythro*-(2R,3S)-Sphingosine. *J. Org. Chem.* 2003. **68**: 7094.
40. Raghavan S., Rajender A., Yadav J.S. Novel, efficient and stereospecific synthesis of *xylo*-(2R,3S,4S)-phytosphingosine and *threo*-(2R,3R)-sphingosine. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2003. **14**: 2093.
41. Raghavan S., Joseph S.C. The sulfinyl moiety as an internal nucleophile. Part 8: Efficient, stereospecific synthesis of (+)-polyoxamic acid. *Tetrahedron Lett.* 2003. **44**: 6713.
42. Grady G.L., Chokshi S.K. Indirect Addition of Alcohols to Olefins. *Synthesis*. 1972: 483.
43. Dulcere J. P., Mihoubi M. N., Rodriguez J. A new synthetic route to β -bromoprop-2-ynyl mixed acetals and bromovinyl *bis*-allyl mixed acetals, precursors of α -methylene- γ -butyrolactones. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1988: 237.
44. Baldwin E.J., Moloney G.M., Parsons F.A. Enantioselective synthesis of kainoid analogues by cobalt-mediated cyclisations. *Tetrahedron*. 1991. **47**: 155.
45. Breslow R., Pecoraro J., Sugimoto T. Cyclopropanone. *Org. Synth.* 1977. **57**: 41; 1988. **6**: 361.
46. Fieser M., Fieser L.F. *Reagents for Organic Synthesis*. Vol. 4. (New York: John Wiley & Sons, 1974).
47. Hart D.J., Leroy V., Merriman G.H., Young D.G.J. C-Aryl glycosides: electrophile-initiated cyclizations of 6-aryl-5-hexen-2-ols. *J. Org. Chem.* 1992. **57**: 5670.
48. Demole E., Enggist P. Applications synthetiques de la cyclisation d'alcools tertiaires γ -ethyleniques en α -bromotetrahydrofurannes sous l'action du *N*-bromosuccinimide. I. Synthese facile de la trimethyl-2,2,5-cycloheptene-4-one ou karahanaenone a partir du linalol. *Helv. Chim. Acta*. 1971. **54**: 456.
49. Michael J.P., Ting P.C., Bartlett P.A. Stereocontrolled synthesis of tetrahydrofurans and tetrahydropyrans using thallium(III)-induced cyclizations. *J. Org. Chem.* 1985. **50**: 2416.
50. Baskaran S., Islam I., Chandrasekaran S. A general approach to the synthesis of butanolides: synthesis of the sex pheromone of the Japanese beetle. *J. Org. Chem.* 1990. **55**: 891.
51. Fujioka H., Kotoku N., Sawama Y., Kitagawa H., Ohba Y., Wang T.L., Nagatomi Y., Kita Y. Asymmetric Synthesis by the Intramolecular Haloetherification Reaction of Ene Acetal: Discrimination of Prochiral Dienes in Cyclohexane Systems. *Chem. Pharm. Bull.* 2005. **53**: 952.
52. Andrushko V., Andrushko N. *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*. (Hoboken: John Wiley & Sons, 2013).
53. Jovtscheff A., Reinheckel H., Haage K., Pomakowa R. Brom-Alkoxylierung endstandiger Olefine durch *N*-Bromsuccinimid und Polyhydroxyverbindungen. *Monatsh. Chem.* 1966. **97**: 1620.
54. Bentley P.A., Mei Y., Du J. Thiourea catalysis of NCS in the synthesis of β -chloroethers. *Tetrahedron Lett.* 2008. **49**: 2653.
55. Huang D., Wang H., Xue F., Guan H., Li L., Peng X., Shi Y. Enantioselective Bromocyclization of Olefins Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid. *Org. Lett.* 2011. **13**: 6350.
56. Denmark S.E., Burk M.T. Enantioselective Bromocycloetherification by Lewis Base/Chiral Bronsted Acid Cooperative Catalysis. *Org. Lett.* 2012. **14**: 256.
57. Hennecke U., Muller C.H., Frohlich R. Haloetherification by Asymmetric Opening of meso-Halonium Ions. *Org. Lett.* 2011. **13**: 860.
58. Kang S.H., Lee S.B., Park C.M. Catalytic Enantioselective Iodocyclization of γ -Hydroxy-*cis*-alkenes. *J. Amer. Chem. Soc.* 2003. **125**: 15748.
59. Kwon H.Y., Park C.M., Lee S.B., Youn J.-H., Kang S.H. Asymmetric Iodocyclization Catalyzed by Salen-Cr^{III}Cl: Its Synthetic Application to Swainsonine. *Chem. Eur. J.* 2008. **14**: 1023.
60. Hajra S., Bhowmick M., Karmakar A. Lewis acid catalyzed asymmetric halohydrin reactions of chiral α,β -unsaturated carboxylic acid derivatives with *N*-halosuccinimide (NXS) as the halogen source. *Tetrahedron Lett.* 2005. **46**: 3073.
61. Tamao K., Yoshida J., Takahachi M., Yamamoto H., Kakui T., Matsumoto H., Kurita A., Kumada M. Organofluorosilicates in organic synthesis. 1. A novel general and practical method for anti-Markownikoff hydrohalogenation of olefins via organopentafluorosilicates derived from hydrosilylation products. *J. Amer. Chem. Soc.* 1978. **100**: 290.
62. Dulcere J.-P., Rodriguez J. Cohalogenation of Alkenes by *N*-Bromosuccinimide in Acetic Acid Derivatives: An Efficient Method for the Synthesis of *trans*- β -Bromoacetic Ester Precursors of *cis*-1,2-diols. *Synlett*. 1992: 347.
63. Jovtscheff A., Spassov S.L. Heterolytische Anlagerung an Acetylen-Verbindungen, 1. Mitt.: Stereochemie und Kinetik der Anlagerung im System Diphenylacetylen-*N*-Brom-Succinimid-Essigsäure-Wasser. *Monatsh. Chem.* 1967. **98**: 2272.
64. Jovtscheff A., Spassov S.L. Heterolytische Anlagerungen an Acetylen-Verbindungen, 2. Mitt.: Einwirkung von *N*-Bromsuccinimid auf 4-Phenyl-3-buten-1-ol oder 3-Phenyl-2-propin-1-ol in Essigsäure. *Monatsh. Chem.* 1967. **98**: 2326.
65. Ahmad S.M., Braddock D.C., Cansell G., Hermita-

- ge S.A. Dimethylformamide, dimethylacetamide and tetramethylguanidine as nucleophilic organocatalysts for the transfer of electrophilic bromine from *N*-bromosuccinimide to alkenes. *Tetrahedron Lett.* 2007. **8**: 915.
66. Ahmad S.M., Braddock D.C., Cansell G., Hermitage S.A., Redmond J.M., White A.J.P. Amidines as potent nucleophilic organocatalysts for the transfer of electrophilic bromine from *N*-bromosuccinimide to alkenes. *Tetrahedron Lett.* 2007. **48**: 5948.
67. Chen Z., Li J., Jiang H., Zhu S., Li Y., Qi C. Silver-Catalyzed Difunctionalization of Terminal Alkynes: Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of (*Z*)- β -Haloenol Acetates. *Org. Lett.* 2010. **12**: 3262.
68. Heasley V.L., Shellhamer D.F., Chappell A.E., Cox J.M., Hill D.J., McGovern S.L., Eden C.C., Kissel C.L. Reactions of Carbonyl-Conjugated Alkynes with *N*-Bromosuccinimide and *N*-Iodosuccinimide in DMF/H₂O and Methanol/Sulfuric Acid: Synthesis of Dihalo Diketones, Dihalo Ketesters, and Dihalo Acetals. *J. Org. Chem.* 1998. **63**: 4433.
69. Zhang W., Liu N., Schienebeck C.M., Zhou X., Izhar I.I., Guzei I.A., Tang W. Enantioselective intermolecular bromoesterification of allylic sulfonamides. *Chem. Sci.* 2013. **4**: 2652.
70. Chen J., Chng S., Zhou L., Yeung Y.-Y. Scope and Mechanistic Studies of Electrophilic Alkoxyetherification. *Org. Lett.* 2011. **13**: 6456.
71. Thakur V.V., Talluri S.K., Sudalai A. Transition Metal-Catalyzed Regio- and Stereoselective Aminobromination of Olefins with TsNH₂ and NBS as Nitrogen and Bromine Sources. *Org. Lett.* 2003. **5**: 861.
72. Shaikh T.M., Karabal P.U., Suryavanshi G., Sudalai A. Titanium superoxide: a heterogeneous catalyst for *anti*-Markovnikov aminobromination of olefins. *Tetrahedron Lett.* 2009. **50**: 2815.
73. Chen Z.-G., Wei J.-F., Wang M.-Z., Zhou L.-Y., Zhang C.-J., Shi X.-Y. Aluminium Powder-Catalyzed Regio- and Stereoselective Aminobromination of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds and Simple Olefins with the *p*-Toluenesulfonamide/*N*-Bromosuccinimide (TsNH₂-NBS) System. *Adv. Synth. Catal.* 2009. **351**: 2358.
74. Wang Z., Zhang Y., Fu H., Jiang Y., Zhao Y. FeCl₂-Catalyzed Aminobromination of Alkenes Using Amides or Sulfonamides and NBS as the Nitrogen and Bromine Sources. *Synlett.* 2008: 2667.
75. Jung S.-H., Kohn H. A new reductive procedure for the preparation of vicinal diamines and monoamines. *Tetrahedron Lett.* 1984. **25**: 399.
76. Jung S.-H., Kohn H. Stereoselective synthesis of vicinal diamines from alkenes and cyanamide. *J. Amer. Chem. Soc.* 1985. **107**: 2931.
77. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Chary D.N., Chandrakanth D. InX₃-catalyzed haloamidation of vinyl arenes: a facile synthesis of α -bromo- and α -fluoroamides. *Tetrahedron Lett.* 2009. **50**: 1136.
78. Zhang G., An G., Zheng J., Pan Y., Li G. Catalyst-free aminobromination of alkenes with *N*-methyl-*p*-toluenesulfonamide as nitrogen resource. *Tetrahedron Lett.* 2010. **51**: 987.
79. Zhi S.J., Sun H., Lin C., Zhang G.Q., Li G.G., Pan Y. Regioselective aminohalogenation of β -nitrostyrenes using NCS and NBS as nitrogen/halogen sources. *Sci. China Chem.* 2010. **53**: 140.
80. Michael F.E., Sibbald P.A., Cochran B.M. Palladium-Catalyzed Intramolecular Chloroamination of Alkenes. *Org. Lett.* 2008. **10**: 793.
81. Zhou L., Chen J., Tan C.K. Enantioselective Bromoaminocyclization Using Amino-Thiocarbamate Catalysts. *J. Amer. Chem. Soc.* 2011. **133**: 9164.
82. Cai Y., Liu X., Hui Y., Jiang J., Wang W., Chen W., Lin L., Feng X. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Dehydrogenative Coupling of Anilines Leading to Aromatic Azo Compounds using Dioxxygen as an Oxidant. *Angew. Chem.* 2010. **49**: 6160.
83. Cai Y., Liu X., Li J., Chen W., Wang W., Lin L., Feng X. Asymmetric Iodoamination of Chalcones and 4-Aryl-4-oxobutenoates Catalyzed by a Complex Based on Scandium(III) and a *N,N'*-Dioxide Ligand. *Chem. Eur. J.* 2011. **17**: 14916.
84. Tan C.K., Yeung Y.-Y. Recent advances in stereoselective bromofunctionalization of alkenes using *N*-bromoamide reagents. *Chem. Commun.* 2013. **49**: 7985.
85. Alix A., Lalli C., Retailleau P., Masson G. Highly Enantioselective Electrophilic α -Bromination of Enecarbamates: Chiral Phosphoric Acid and Calcium Phosphate Salt Catalysts. *J. Amer. Chem. Soc.* 2012. **134**: 10389.
86. Nakahara K., Fujioka H. Diastereoselective Desymmetrization of Symmetric Dienes and its Synthetic Application. *Symmetry.* 2010. **2**: 437.
87. Catino A.J., Nichols J.M., Forslund R.E., Doyle M.P. Efficient Aziridination of Olefins Catalyzed by Mixed-Valent Dirhodium(II,III) Caprolactamate. *Org. Lett.* 2005. **7**: 2787.
88. Saikia I., Phukan P. Catalyst-free Vicinal bromoazidation of olefins using TMSN₃ and NBS. *Compt. Rend. Chim.* 2012. **15**: 688.
89. Van Ende D., Krief A. A New Reagent for Stereospecific Synthesis of Aziridines from Olefins. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1974. **13**: 279.
90. Denis J.N., Krief A. New synthetic route to 9,10-imino-phenanthrene. *Tetrahedron.* 1979. **35**: 2901.
91. Hajra S., Sinha D., Bhowmick M. Metal Triflate Catalyzed Reactions of Alkenes, NBS, Nitriles, and TMSN₃: Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazoles. *J. Org. Chem.* 2007. **72**: 1852.
92. Hajra S., Sinha D., Bhowmick M. Metal triflate catalyzed highly regio- and stereoselective 1,2-bromoazidation of alkenes using NBS and TMSN₃

- as the bromine and azide sources. *Tetrahedron Lett.* 2006. **47**: 7017.
93. Hajra S., Bhowmick M., Sinha D. Highly Regio- and Stereoselective Asymmetric Bromoazidation of Chiral α,β -Unsaturated Carboxylic Acid Derivatives: Scope and Limitations. *J. Org. Chem.* 2006. **71**: 9237.
 94. Hsu A.-F.C., Cava M.P. 1,1,2,2-Tetrabromonaphtho[b]cyclobutene: A New Source of Naphtho[b]cyclobutene-1,2-dione and Substituted Naphtho[b]cyclobutadienes. *J. Org. Chem.* 1979. **44**: 3790.
 95. Shao L.-X., Shi M. *N*-Bromosuccinimide and Lithium Bromide: An Efficient Combination for the Dibromination of Carbon-Carbon Unsaturated Bonds. *Synlett.* 2006: 1269.
 96. Zhu M., Lin S., Zhao G.-L., Sun J., Cyrdova A. Organocatalytic diastereoselective dibromination of alkenes. *Tetrahedron Lett.* 2010. **51**: 2708.
 97. Haira S., Maji B., Bar S. Samarium Triflate-Catalyzed Halogen-Promoted Friedel-Crafts Alkylation with Alkenes. *Org. Lett.* 2007. **9**: 2783.
 98. Chang M.-Y., Tai H.-Y., Chen Y.-L. Synthesis of rodocaine. *Tetrahedron.* 2011. **67**: 7673.
 99. Zupan M., Pollak A. Stereochemistry of bromofluorination of phenyl-substituted olefins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1976: 971.
 100. Uchibori Y., Umeno M., Seto H., Yoshioka H. Selective Halofluorination of Alkenes with Tetra-butylphosphonium Dihydrogentrifluoride in Combination with *N*-Halosuccinimide or 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin. *Chem. Lett.* 1993. **22**: 673.
 101. Haufe G., Alvernhe G., Laurent A., Ernet T., Goj O., Kroger S., Sattler A. Bromofluorination of alkenes: 1-bromo-2-fluoro-2-phenylpropane [Benzene, (2-bromo-1-fluoro-1-methylethyl)]. *Org. Synth.* 2004. **10**: 128; 1999. **76**: 159.
 102. Suga H., Hamatani T., Guggisberg Y., Schlosser M. Vicinal bromofluoroalkanes: their regioselective formation and their conversion to fluoroolefins. *Tetrahedron.* 1990. **46**: 4255.
 103. Chehidi I., Chaabouni M.M., Baklouti A. Bromofluorination des alcools allyliques par NBS/Et₃N, 3HF: une voie simple d'accès aux epifluorhydrines. *Tetrahedron Lett.* 1989. **30**: 3167.
 104. Hedhli A., Baklouti A. Bromofluorination of Vin-yloxiranes. *J. Org. Chem.* 1994. **59**: 5277.
 105. Limat D., Guggisberg Y., Schlosser M. 1- and 2-fluoroalkyl carboxylates. *Liebigs Ann.* 1995: 849.
 106. Kremlev M.M., Haufe G. Halofluorination of 1,2-difluoro-1,2-di(*p*-tolyl)ethene, 1,2,3,4-tetrafluoro-1,4-di(*p*-tolyl) butadiene and its nonfluorinated parent compounds. *J. Fluorine Chem.* 1998. **90**: 121.
 107. Chehidi I., Chaabouni M.M., Baklouti A. Bromofluorination des alcools allyliques par NBS/Et₃N, 3HF: une voie simple d'accès aux epifluorhydrines. // *Tetrahedron Lett.* -1989. -**30**, № 24. -P. 3167–3170.
 108. Zoghalmi H., Chehidi I., Romdhani M., Chaabouni M.M., Baklouti A. *N*-Bromosuccinimide-thiol cobromination in basic medium: an efficient one-pot transformation of olefins into the corresponding enol thioethers. *Tetrahedron Lett.* 2007. **48**: 5645.
 109. Younes M.R., Chaabouni M.M., Baklouti A. *N*-Bromosuccinimide-dimercaptoethane cobromination of alkenes: synthesis of β,β' -dibromodithioethers. *Tetrahedron Lett.* 2003. **44**: 5263.

Надійшла 25.01.2017

УДК 547.833.6+547.833.6.7, 547.288.4

О.В.Шабликін*, В.В.Савченко, В.В.Іщенко, В.П.Хиля

ВЗАЄМОДІЯ 3-АРИЛІЗОКУМАРИНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ З ГІДРОКСИЛАМІНОМ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
вул. Володимирська, 64/13, Київ, 01601, Україна

* e-mail: shablykina@ukr.net

Досліджено рециклізацію 3-арилізокумаринів у 3-арил-*N*-гідроксиізохінолони під дією гідроксиламіну. Встановлено, що характер замісника в арильному залишку на вихід цільових продуктів впливає несуттєво, хоча у ряді випадків може значно збільшити час проходження реакції. Вивчено поведінку похідних ізокумаринової системи в реакціях з гідроксиламіном, що, зокрема, дало можливість синтезувати оксими дезоксибензоїн-2'-карбоксамідів.

Ключові слова: 3-арил-1*H*-ізохромен-1-они (3-арилізокумарини), гідроксиламін, рециклізація, 3-арил-2-гідроксиізохінолін-1(2*H*)-они, оксими 2-(2-амінокарбонілфеніл)-1-арилетанонів (оксими дезоксибензоїн-2'-карбоксамідів).

ВСТУП. Синтетичний потенціал ізокумаринів значною мірою обумовлений їх високою реакційною здатністю по відношенню до *N*-нуклеofilів, зокрема гідроксиламіну. Не дивлячись на те, що перші дослідження цієї реакції були здійснені досить давно [1], але і дотепер відомі лише поодинокі приклади [2, 3] рециклізації ізокумаринового циклу у *N*-гідроксиізохінолони під дією гідроксиламіну, хоча дана трансформація могла б стати джерелом великої групи нових циклічних *N*-гідрокси-похідних. Отже, перспективність вивчення таких сполук безсумнівна, а із можливих сфер їх застосування можемо навести здатність до утворення хелатних комплексів, а також пептидний синтез, де *N*-гідроксиіміди (SuOH, Phth-NOH) використовуються для одержання активованих естерів.

В якості субстратів нами були обрані ізокумарини 1 з ароматичним фрагментом у 3-му положенні. Відносна синтетична доступність цієї групи сполук, їх стійкість і, головне, можливість варіювання замісників у ароматичному залишку робить їх зручними об'єктами для нашого дослідження. Не менш важливо, що класичні для ізокумаринового циклу перетворення приводять до структур, які також потенційно здатні взаємодіяти із гідроксиламіном

(схема 1, позначено атоми чи групи атомів, за якими, з огляду на притаманну даним функціональним групам хімічну поведінку, очікується перетворення). Продуктами лужного гідро-

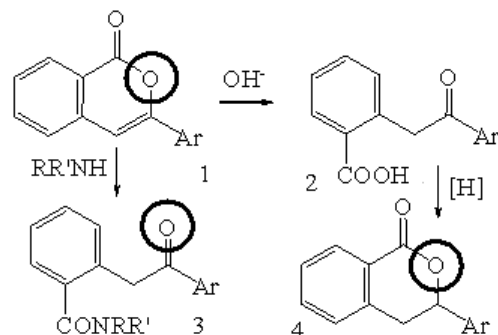


Схема 1.

лізу ізокумаринів є дезоксибензоїн-2'-карбонові кислоти 2 — сполуки з активною кетогрупою, яка у вихідних лактонах знаходиться у прихованому стані. Але, на наш погляд, більш доцільним було б розпочати дослідження з амідів дезоксибензоїн-2'-карбонових кислот 3. По-перше, в літературі відсутні початкові дані щодо реакційної здатності таких похідних по відношенню до гідроксиламіну; по-друге, амідний захист карбоксильної функції допоможе запобігти конкурентній реакції зворотного закриття циклу. Нарешті, відсутні дані стосовно

можливості реакції з гідроксиламіном 3,4-дигідроізокумаринів 4.

Таким чином, метою представленої роботи було встановлення закономірностей перебігу реакцій 3-арилізокумаринів 1 та їх похідних 3, 4 з гідроксиламіном, а також дослідження впливу на цей процес замісників в ароматичному залишку 3-арилізокумаринової системи. Зокрема, якого типу групи (електронодонорні чи електроноакцепторні) сприяють реакції з гідроксиламіном та чи не перешкоджає цьому перетворенню наявність активних функціональних груп на зразок гідроксильної та карбоксильної групи.

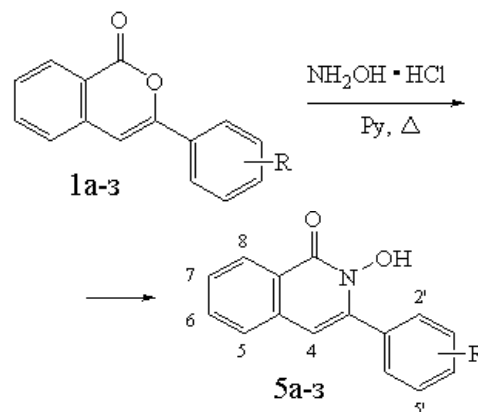
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. Об'єкти дослідження синтезовані за відомими методиками: 3-(4-бромфеніл)ізокумарин 1а було одержано високотемпературною конденсацією гомофталевого ангідриду з 4-бромобензоїлхлоридом [4], 3-(4-нітрофеніл)ізокумарин 1б — конденсацією гомофталевого ангідриду з 4-нітробензоїлхлоридом у присутності основи [5], 3-(гідроксиарил)ізокумарини 1в-е — шляхом конденсації гомофталевої кислоти з відповідними фенолами у середовищі SnCl_4 [6, 7], їх алкілювання за Вільямсоном дозволило отримати алкоксильні похідні 1є-з [8]. Амід дезоксibenзоїн-2'-карбонових кислот 3в,д,є одержані реакцією ізокумаринів з морфоліном [9]; відновленням ізокумаринів 1д,є NaBH_4 [8] були синтезовані 3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-3,4-дигідроізокумарин 4д та 3-(4-метоксифеніл)-3,4-дигідроізокумарин 4е.

Спектри ^1H ЯМР одержаних продуктів виміряні на приладі Varian Mercury 400 (робоча частота 400 МГц; розчинник — $\text{DMSO}-d_6$: CCl_4 1:1). Дані елементного аналізу, отримані за допомогою приладу Vario Micro Cube, відповідають розрахованим.

Вихідні речовини кип'ятили 1.5–36 год з гідрохлоридом гідроксиламіну (1.5–6 екв) у абсолютному піридині (5 мл на 0.005 моль речовини); по завершенню реакції суміш виливали у 50 мл води, додавали 10 %-ну соляну кислоту до рН 4–5, осад, що при цьому утворюється, відфільтровували та кристалізували (схема 2, 3).

Нижче наведені вихід та фізичні харак-

теристики отриманих речовин. Для сполук 5 кількість гідроксиламіну та час, необхідні для повної конверсії вихідної сполуки в цільовий продукт, вказані у таблиці; у випадку сполук 6 умови перетворення зазначені на схемі.



R: 4-Br (а), 4- NO_2 (б), 4-ОН (в), 4-ОН-3-Me (г), 2-ОН-5-Me (д), 2,4-(ОН) $_2$ (е), 4-OMe (є), 4- OCH_2COOH (ж), 2- OCH_2COOH -5-Me (з)

Схема 2.

Ступінь конверсії вихідних речовин визначався шляхом аналізу спектрів ^1H ЯМР реакційної суміші. Метод ТШХ не може бути рекомендований для контролю ступеня проходження реакції, оскільки утворені 3-арил-*N*-гідроксиізохінолоні практично не відрізняються від вихідних 3-арилізокумаринів за значенням R_f . Також варто відмітити, що і фізичні параметри продуктів та вихідних сполук, зокрема, розчинність, дуже близькі, внаслідок чого продукт не можна очистити від домішки вихідної речовини шляхом перекристалізації, тому важливо, щоб тривалість реакції була не менше вказаної у таблиці.

Умови отримання 2-гідроксиізохінолін-1(2H)-онів 5а-з

Продукт	$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, екв	$\tau_{\text{реак}}$, год	Продукт	$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, екв	$\tau_{\text{реак}}$, год
5а	1.5	8	5е	1.5	2
5б	1.5	2	5є	1.5	2
5в	—	—	5ж	6	36
5г	3	6	5з	6	36
5д	1.5	2			

3-(4-Бромфеніл)-2-гідроксиізохінолін-1(2H)-он (5a). Вихід 79 %; т.топл. 237 °С (ДМФА); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 6.60 (1H, с, Н-4), 7.47–7.52 (1H, м, Н-7), 7.55 (2H, д, $J=8.5$, Н-2',6'), 7.60–7.68 (4H, м, Н-5,6,3',5'), 8.27 (1H, д, $J=7.9$, Н-8), 11.14 (1H, уш. с, N–OH).

3-(4-Нітрофеніл)-2-гідроксиізохінолін-1(2H)-он (5б). Вихід 60 %; т.топл. 218 °С (ДМФА — ізопропанол (1:1)); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 6.71 (1H, с, Н-4), 7.49–7.56 (1H, м, Н-7), 7.65–7.70 (2H, м, Н-5,6), 7.89 (2H, д, $J=8.4$, Н-2',6'), 8.26–8.34 (3H, м, Н-8,3',5'), 11.29 (1H, уш. с, N–OH).

3-(4-Гідроксифеніл)-2-гідроксиізохінолін-1(2H)-он (5в). Вихід 74 %; т.топл. 255 °С (ДМФА — ізопропанол (1:2)); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 6.48 (1H, с, Н-4), 6.82 (2H, д, $J=8.4$, Н-3',5'), 7.36–7.43 (3H, м, Н-7,2',6'), 7.56–7.64 (2H, м, Н-5,6), 8.25 (1H, д, $J=7.8$, Н-8), 9.53 (1H, уш. с, OH-4'), 10.90 (1H, уш. с, N–OH).

3-(4-Гідрокси-3-метилфеніл)-2-гідроксиізохінолін-1(2H)-он (5г). Вихід 96 %; т.топл. 210 °С (ДМФА — ізопропанол (1:2)); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 2.20 (3H, с, CH_3 -3), 6.48 (1H, с, Н-4), 6.83 (1H, д, $J=8.0$, Н-5'), 7.24 (1H, д, $J=8.0$, Н-6'), 7.31 (1H, уш. с, Н-2'), 7.43 (1H, т, $J=7.2$, Н-7), 7.57–7.66 (2H, м, Н-5,6), 8.23 (1H, д, $J=7.8$, Н-8), 9.46 (1H, уш. с, OH-4'), 10.88 (1H, уш. с, N–OH).

3-(2-Гідрокси-5-метилфеніл)-2-гідроксиізохінолін-1(2H)-он (5д). Вихід 71 %; т.топл. 231 °С (ДМФА — ізопропанол (1:2)); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 2.28 (3H, с, CH_3 -5'), 6.44 (1H, с, Н-4), 6.79 (1H, д, $J=8.8$, Н-3'), 6.94–7.10 (2H, м, Н-4',6'), 7.45 (1H, т, $J=7.0$, Н-7), 7.55–7.65 (2H, м, Н-5,6), 8.28 (1H, д, $J=8.2$, Н-8), точне положення сигналів OH-груп не вдалось встановити внаслідок обмінних процесів.

3-(2,4-Дигідроксифеніл)-2-гідроксиізохінолін-1(2H)-он (5е). Вихід 56 %, т.топл. 255 °С (піридин–вода 1:2, кристалізується у формі сольвати з молекулою піридину 2:1); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 6.26 (1H, дд, $J=8.2$, $J=1.8$, Н-5'), 6.40 (1H, д, $J=1.8$, Н-3'), 6.43 (1H, с, Н-4), 6.99 (1H, д, $J=8.2$, Н-6'), 7.42 (1H, т, $J=7.6$, Н-7), 7.55–7.63 (2H, м, Н-5,6), 8.24 (1H, д, $J=8.0$, Н-8), 9.45 (3H, уш. с, 3(OH)).

3-(4-Метоксифеніл)-2-гідроксиізохінолін-1(2H)-он (5є). Вихід 75 %; т.топл. 251 °С (ДМФА — ізопропанол (1:2)); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 3.83 (3H, с, CH_3O -4'), 6.51 (1H, с, Н-4), 6.97 (2H, д, $J=8.5$, Н-3',5'), 7.44 (1H, т, $J=7.6$, Н-7), 7.54 (2H, д, $J=8.3$, Н-2',6'), 7.58–7.68 (2H, м, Н-5,6), 8.25 (1H, д, $J=8.2$, Н-8), 10.99 (1H, уш. с, N–OH).

[4-(2-Гідроксиізохінолін-1(2H)-он-3-іл)-фенокс]оцтова кислота (5ж). Вихід 77 %; т.топл. 234 °С (ДМФА); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 4.67 (2H, с, OCH_2 -4'), 6.55 (1H, с, Н-4), 6.97 (2H, д, $J=8.3$, Н-3',5'), 7.45 (1H, т, $J=7.0$, Н-7), 7.54 (2H, д, $J=8.3$, Н-2',6'), 7.58–7.67 (2H, м, Н-5,6), 8.24 (1H, д, $J=7.9$, Н-8), 11.02 (1H, уш. с, N–OH), 12.96 (1H, уш. с, COOH).

[2-(2-Гідроксиізохінолін-1(2H)-он-3-іл)-4-метилфенокс]оцтова кислота (5з). Вихід 71 %; т.топл. 235 °С розкл. (ДМФА); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 2.33 (3H, с, CH_3 -5'), 4.59 (2H, с, OCH_2 -2'), 6.48 (1H, с, Н-4), 6.83 (1H, д, $J=8.4$, Н-3'), 7.14 (1H, уш. с, Н-6'), 7.18 (1H, уш. д, $J=8.4$, Н-4'), 7.46 (1H, т, $J=7.2$, Н-7), 7.56–7.66 (2H, м, Н-5,6), 8.28 (1H, д, $J=7.8$, Н-8), точне положення сигналів OH-груп не вдалось встановити внаслідок обмінних процесів.

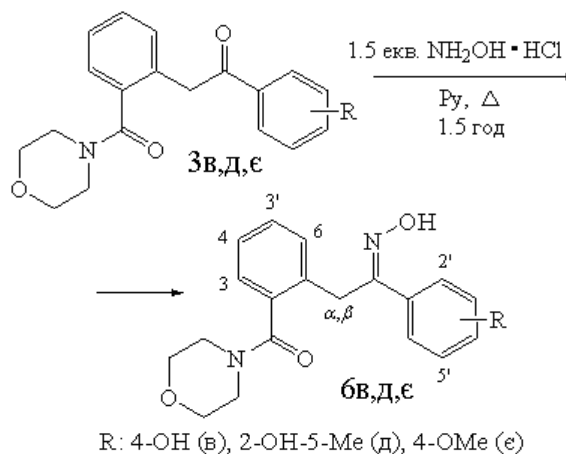


Схема 3.

2-[2-(Морфолін-4-карбоніл)феніл]-1(4-гідроксифеніл)етанону оксим (6в). Вихід 52 %; т.топл. 124 °С (ізопропанол); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J, Гц): 3.19 (2H, уш. с, morph), 3.53 (2H,

уш. с, morph), 3.68 (4H, уш. с, morph), 3.86 (1H, уш. д, $J=13.5$, CH α), 4.10 (1H, уш. д, $J=13.5$, CH β), 6.67 (2H, д, $J=8.5$, H-3',5'), 7.05–7.24 (4H, м, H-3,6), 7.43 (2H, д, $J=8.5$, H-2',6'), 9.23 (1H, с, OH-4'), 10.85 (1H, с, N–OH).

2-[2-(Морфолін-4-карбоніл)феніл]-1-(2-гідрокси-5-метилфеніл)етанону оксим (6д). Вихід 85 %; т.топл. 218 °С (ізопропанол); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 2.24 (3H, с, CH $_3$ -5'), 3.23–3.34 (2H, м, morph), 3.53–3.65 (2H, м, morph), 3.68–3.81 (4H, м, morph), 3.99 (1H, уш. д, $J=15.6$, CH α), 4.31 (1H, уш. д, $J=15.6$, CH β), 6.75 (1H, д, $J=8.2$, H-3'), 6.97 (1H, уш. д, $J=8.4$, H-4'), 7.10 (1H, уш. д, $J=6.1$, H-6), 7.17–7.36 (4H, м, H-3,5,6'), 11.33 (1H, с, N–OH), 11.64 (1H, с, OH-2').

2-[2-(Морфолін-4-карбоніл)феніл]-1-(4-метоксифеніл)етанону оксим (6е). Вихід 46 %; т.топл. 112 °С (ізопропанол); спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 3.16–3.27 (2H, м, morph), 3.47–3.58 (2H, м, morph), 3.69 (4H, уш. с, morph), 3.76 (3H, с, CH $_3$ O-4'), 3.87 (1H, уш. д, $J=15.4$, CH α), 4.14 (1H, уш. д, $J=15.4$, CH β), 6.82 (2H, д, $J=8.5$, H-3',5'), 7.02–7.07 (1H, м, H-6), 7.14–7.25 (3H, м, H-3,5), 7.56 (2H, д, $J=8.5$, H-2',6'), 11.12 (1H, с, N–OH).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ. Отримані результати переконливо свідчать про те, що рециклізація 3-арилізокумаринів 1 під дією гідроксиламіну — надійний препаративний метод синтезу відповідних 3-арил-*N*-гідроксиізохінолонів 5 (схема 2, таблиця).

При аналізі впливу замісника в фенільному залишку на час проходження реакції можна зробити висновок, що завершення перетворення 3-арилізокумаринів на відповідні *N*-гідроксиізохінолони 5, навіть при досить великій різниці в електронегативності вказаних замісників (наприклад, 4-нітро- і 4-гідроксигрупи), відбувається в досить вузькому інтервалі часу (1.5–3 год). Єдиним виключенням стали речовини 5ж,з з фрагментом оксиоцтової кислоти в ароматичному заміснику: їх час конверсії становив 36 год. Таке різке зниження реакційної здатності поки що не знайшло пояснення, адже за електронним впливом цей фрагмент несуттєво відрізняється від, наприклад, метоксильного замісника, а можливе пасиву-

вання гідроксиламіну як нуклеофілу вільною карбоксильною групою було скомпенсоване надлишком реагенту. Наслідки впливу положення та типу замісника R на вихід продукту теж не були очевидні. Зниження виходу дигідроксиізохіноної 5е пов'язане, в першу чергу, з її більшою розчинністю та високою кислотністю резорцилового фрагменту: після осадження із піридинового розчину водою, навіть із слабкокислого середовища, ця речовина кристалізується у вигляді сольвату з молекулою піридину у співвідношенні 2:1. Чистота продукту до перекристалізації (за даними спектрів ЯМР) з усіх досліджуваних речовин була найгіршою саме у нітропохідної 5б, що і позначилось на її виході. Натомість за наявності електронодонорних гідрокси- та алкоксигруп у вихідній молекулі, навіть у випадку тривалого проходження реакції (таблиця, сполуки 5ж,з) помітного зниження чистоти продукту внаслідок деструкції речовини не спостерігалось.

Оскільки моніторинг рециклізації 3-арилізокумаринів 1 у 3-арил-*N*-гідроксиізохінолони 5 здійснюється за допомогою спектрів ^1H ЯМР, потрібно акцентувати увагу на відмінності у їх спектрах. При переході від оксигеновмісних гетероциклів 1 до їх нітрогеновмісних аналогів 5 спостерігається значний зсув у сильне поле характерного для 3-заміщених ізокумаринів (та ізохінолонів) синглету 4-го протону гетероциклу: від 7.1–7.7 до 6.4–6.9 м.ч. відповідно. Інший характерний сигнал системи ізохінолону — дублет 8-го протону, як і у вихідних ізокумаринах, завдяки дезекрануючому впливу карбонільної групи, знаходиться у найбільш слабкому полі (8.2–8.3 м.ч.). Але слід зазначити, що сигнал 8-го протону ізохінолону 5, навпаки, незначно зсувається у більш слабе поле порівняно із сигналом аналогічного протону вихідної 3-арилізокумаринової системи (на 0.1–0.2 м.ч.). Сигнал *N*-гідроксильної групи сполук 5 розташований в області 11 м.ч.

При введенні 3,4-дигідроізокумаринів 4 в реакцію з гідроксиламіном за умов, вказаних в експериментальній частині, трансформація вихідної речовини не спостерігалась. Така інертність видається цілком закономірною, адже прикладів взаємодії 3,4-дигідроізокумаринів з *N*-

нуклеофілами відомо небагато, і такі перетворення проходять у більш жорстких умовах, ніж застосовані нами [10]. Цей факт ще раз підкреслює, що лабільність ізокумаринової системи, зокрема схильність до рециклізації під дією *N*-нуклеофілів, обумовлена тим, що цей лактон фактично є активованим естером з прихованою реакційноздатною кетогрупою.

Взаємодія з гідроксиламіном амідів дезоксибензоїн-2-карбонових кислот 3 дає можливість отримати ациклічні оксими 6 (схема 3) з препаративними виходами. Для утворення сполук 6, д, є нам знадобилось не більше 1.5 год. Не виключаючи можливість циклізації оксимів 6 у відповідні *N*-гідроксиізохінолони 5, ми спробували збільшити тривалість кип'ятіння вихідної речовини 3 у розчині піридину з гідроксиламіном. І дійсно, через 2–3 год у реакційній суміші (за даними ТШХ та спектрів ЯМР) з'являється циклічна похідна 5, а для повного завершення циклізації необхідно не менше 8 год.

Особливістю спектрів ^1H ЯМР оксимів 6, як і вихідних сполук 3 [9], є характер сигналів метиленової ланки: її протони, внаслідок утрудненого обертання фенільного замісника з *орто*-карбоксамідною групою, є діастереотопними і мають вигляд двох дублетів з гемінальною КССВ. Однак вказані дублети в спектрах оксимів 6 більш чіткі і вузькі, порівняно із відповідними сигналами у спектрах вихідних кетонів 3, навіть при реєстрації спектрів ^1H ЯМР оксимів 6 у розчині $\text{DMSO}-d_6$. Хоча спостерігати протони метиленової ланки кетонів 3 у вигляді дублетів вдається лише у розчині CDCl_3 , а у $\text{DMSO}-d_6$ вони мають вигляд дуже широких (інтервал близько 0.5 м.ч.) сигналів [9]. Вірогідно, об'ємніший за кетонну групу оксимний фрагмент ще більше обмежує конформаційну рухливість молекули.

ВИСНОВКИ. Отже, нами показано, що рециклізація 3-арилізокумаринів у 3-арил-*N*-гідроксиізохінолони під дією гідроксиламіну може бути здійснена з препаративними виходами на досить широкому колі сполук із замісниками різної електронегативності в ароматичному залишку. Наявність активних функціональних груп, зокрема, карбоксильної, цю-

му перетворенню не перешкоджає. Також перспективною для подальшого вивчення виявилась реакція з гідроксиламіном дезоксибензоїн-2-карбоксамідів: відповідні оксими утворюються швидко та з досить високими виходами, а поліфункціональність таких сполук надає різноманітні можливості для наступних хімічних перетворень.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-АРИЛИЗОКУМАРИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ С ГИДРОКСИЛАМИНОМ

О.В.Шаблыкينا*, В.В.Савченко, В.В.Ищенко, В.П.Хиля

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 64/13, Киев, 01601, Украина

* e-mail: shablykina@ukr.net

Исследована рециклізація 3-арилізокумаринів в 3-арил-*N*-гідроксиізохінолони под действием гидроксиламина. Найдено, что характер заместителя в арильном остатке на выход целевых продуктов влияет не существенно, хотя в ряде случаев может значительно увеличить время прохождения реакции. Изучено поведение в реакции с гидроксиламином производных изокумариновой системы, что, в частности, дало возможность синтезировать оксими дезоксибензоин-2-карбоксамидов.

К л ю ч е в ы е с л о в а: 3-арил-1*H*-изохромен-1-оны (3-арилізокумарины), гидроксиламин, рециклізація, 3-арил-2-гідроксиізохінолин-1(2*H*)-оны, оксими 2-(2-аминокарбонилфенил)-1-арилэтанонов (оксими дезоксибензоин-2-карбоксамидов).

INTERACTION OF 3-ARYLISOCOUMARINS AND THEIR DERIVATIVES WITH HYDROXYLAMINE

O.V.Shablykina*, V.V.Savchenko, V.V.Ishchenko, V.P.Khilya

Kyiv National Taras Shevchenko University, 64/13 Volodymyrska Str., Kyiv, 01601, Ukraine

* e-mail: shablykina@ukr.net

The recyclization of 3-arylisooumarins to 3-aryl-*N*-hydroxyisoquinolinones by hydroxylamine's action was investigated. It was shown that the nature of substituent in aryl fragment hasn't influence to the product yield, but some but some groups increased reaction time. The behaviour of some derivatives of isocoumarin system by the hydroxylamine's action was studied and the synthesis of deoxybenzoin-2carboxamides' oximes became possible.

Key words: 3-aryl-1*H*-isochromen-1-ones (3-arylisocoumarins), hydroxylamine, recyclization, 3-aryl-2-hydroxyisoquinolin-1(2*H*)-ones, oximes of 2-(2-aminocarbonylphenyl)-1-arylethanones (oximes of deoxybenzoin-2-carboxamides).

ЛІТЕРАТУРА

1. Buu-Hoi N.P. Phenolhomophthalein // *Compt. Rend.* -1939. -**209**. -P. 321–324.
2. Chatterjea J.N., Mukherjee S.K., Bhakta C. Syntheses of 2-Hydroxyisocarbostyrils // *J. Indian Chem. Soc.* -1982. -**59**, № 5. -P. 707–709.
3. Dusemund J., Hardt T. Einfache Synthese von Isochino[2,3-*c*]-[2,3]benzoxazepinon und -[2,3]benzodiazepinonen sowie ihrer Vorstufen // *Arch. Pharm.* -1988. -**321**. -P. 41–44.
4. Hussain A., Rama N.H., Malic A. Synthesis of Some New 3-(Bromophenyl)isocoumarins and Their Conversion to (*dl*)-3,4-Dihydroisocoumarins // *Indian J. Chem., Sect. B.* -2001. -**40B**, № 5. -P. 372–376.
5. Шаблюкіна О.В. 3-Гетарил(арил)кумарини та ізокумарини. Синтез та властивості: дис. ... канд. хім. наук. -Київ, 2006.
6. Hubacher M.H., Doernberg S., Horner A. Laxatives: Chemical structure and potency of phthaleins and hydroxyanthraquinones // *J. Amer. Pharmac. Assoc. Scient. Ed.* -1953. -**42**, № 1. -P. 23–30.
7. Rose A., Buu-Hoi N.P., Jacquignon P. Oxygen heterocycles. XI. The condensation of phenols with homophthalic acids and anhydrides // *J. Chem. Soc.* -1965. -№ 11. -P.6100–6104.
8. Іщенко В.В., Воевода Н.М., Шаблюкіна О.В. и др. Восстановление 3-(карбоксиарил)изокумаринов боргидридом натрия // *Химия гетероцикл. соединений*. 2011. -№ 10. -С. 1471–1484.
9. Shablykina O.V., Moskvina V.S., Ishchenko V.V., et al. Functionalized 2'-carboxamidodeoxybenzoins by ring opening of 3-aryl-1*H*-isochromen-1-ones with secondary amines // *Там же*. -2016. -**52**, № 4. -С. 275–278.
10. Nozawa K., Yamada M., Tsuda Y. et al. Antifungal Activity of Oosponol, Oospolactone, Phyllodulcin, Hydrangenol, and Some Other Related Compounds. *Chem. Pharm. Bull.* 1981. **29** (9): 2689.

REFERENCES

1. Buu-Hoi N.P. Phenolhomophthalein. *Compt. Rend.* 1939. **209**: 321.
2. Chatterjea J.N., Mukherjee S.K., Bhakta C. Syntheses of 2-Hydroxyisocarbostyrils. *J. Indian Chem. Soc.* 1982. **59**, (5): 707.
3. Dusemund J., Hardt T. Simple synthesis of isoquino[2,3-*c*][2,3]benzoxazepinone and -[2,3]benzodiazepinones and their precursors. *Arch. Pharm.* 1988. **321**: 41. [in German].
4. Hussain A., Rama N.H., Malic A. Synthesis of Some New 3-(Bromophenyl)isocoumarins and Their Conversion to (*dl*)-3,4-Dihydroisocoumarins. *Indian J. Chem., Sect. B.* 2001. **40B** (5): 372.
5. Shablykina O.V. Ph.D (Chem.) Thesis. (Kyiv, 2006). [in Ukrainian].
6. Hubacher M.H., Doernberg S., Horner A. Laxatives: Chemical structure and potency of phthaleins and hydroxyanthraquinones. *J. American Pharmac. Assoc. Scient. Ed.* 1953. **42** (1): 23.
7. Rose A., Buu-Hoi N.P., Jacquignon P. Oxygen heterocycles. XI. The condensation of phenols with homophthalic acids and anhydrides. *J. Chem. Soc.* 1965. (11): 6100.
8. Ishchenko V.V., Voevoda N.M., Shablykina O.V., Turov A.V., Khilya V.P. Reduction of 3(carboxyaryl)isocoumarins with sodium borohydride. *Chem. Het. Compd.* 2012. **47** (10): 1212.
9. Shablykina O.V., Moskvina V.S., Ishchenko V.V., Valter E.B., Khilya V.P. Functionalized 2'-carboxamidodeoxybenzoins by ring opening of 3-aryl-1*H*-isochromen-1-ones with secondary amines. *Chem. Het. Compd.* 2016. **52** (4): 275.
10. Nozawa K., Yamada M., Tsuda Y., Kawai K., Nakajima S. Antifungal Activity of Oosponol, Oospolactone, Phyllodulcin, Hydrangenol, and Some Other Related Compounds. *Chem. Pharm. Bull.* 1981. **29** (9): 2689.

Надійшла 24.01.2017

УДК 547.814.5

М.С.Фрасинюк^{1*}, Г.П.Мруг¹, С.П.Бондаренко², В.П.Хиля³

ОСОБЛИВОСТІ АМІНОМЕТИЛЮВАННЯ 7,4'-ДИГІДРОКСИЗОФЛАВОНІДІВ

¹Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, вул. Мурманська, 1, Київ, 02094, Україна

²Національний університет харчових технологій, вул. Володимирська, 68, Київ, 01601, Україна

³Київський національний університет імені Тараса Шевченка,

вул. Володимирська, 64, Київ, 01033, Україна

* e-mail: mykhaylo.frasinyuk@ukr.net

Досліджено послідовність протікання реакції амінометилювання 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів за участю бісдиметиламінометану на прикладі дайдзеїну та ізомерного 7-гідрокси-3-(4'-гідроксифеніл)кумарину. Показано можливість синтезу моно-, біс- та трис-амінометильних похідних 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів шляхом варіювання кількості аміналю в пропанолі-2. Придатними умовами одержання тетракіс-амінометильних похідних є застосування 1,4-діоксану як розчинника.

Ключові слова: амінометилювання, реакція Манніха, дайдзеїн, ізофлавонон, кумарин.

ВСТУП. Найбільш зручним методом синтезу амінометильних похідних ароматичних чи гетероароматичних сполук є реакція Манніха [1, 2], на протікання якої значною мірою впливають особливості структури субстрату і умови реакції. Варто зазначити, що реакція Манніха може проходити, як в умовах кислотного, так і основного каталізу, при цьому рН середовища є визначальним фактором для утворення проміжних сполук та продуктів взаємодії [1, 2].

Основною особливістю структури флавоноїдів є наявність в їх молекулах гідроксильних груп, що й визначає поведінку цих сполук при амінометилюванні [3]. Так, при введенні в реакцію Манніха флавоноїдів як СН-субстратів присутність в їх структурі кількох реакційно здатних центрів може обумовлювати не регіоселективне протікання реакції, яка, крім того, може супроводжуватись утворенням побічних продуктів чи полімеризацією.

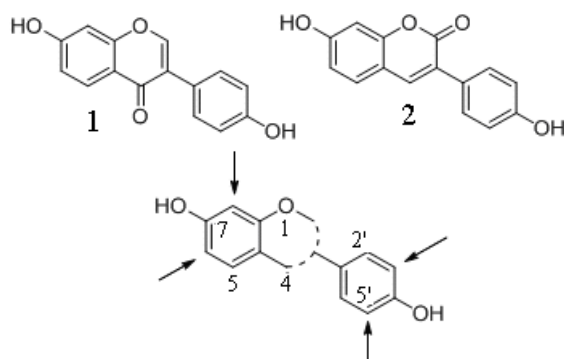
Найбільш вивченими полігідроксихроменами в реакції Манніха є 5,7-дигідроксипохідні. Так, в одному з перших повідомлень запропоновано використання аміналів як амінометилюючих реагентів для фенольних сполук і показано, що при введенні в реакцію 5,7-ди-

гідроксифлавонон (хризину) можливим є утворення 6-,8- або 6,8-біс-амінометильних похідних [4]. Крім того, показано, що взаємодія хризину з еквівалентними кількостями аміну та альдегіду чи 2-гідроксипіперидину приводить до суміші 6- і 8-амінометильних похідних, а їх співвідношення залежить від аміного компонента й умов проведення реакції [5]. Виконані нами дослідження показали можливість одержання 6,8-біс-амінометильних похідних хризину при введенні в реакцію Манніха двох еквівалентів аміналя [6]. При застосуванні надлишку аміналів нами були синтезовані 6,8-біс-амінометильні похідні 5,7-дигідроксифлавоноїдів [7, 8], що є свідченням практично однакової реакційної здатності атомів карбону в положеннях 6 і 8 хромонового ядра до дії електрофільних реагентів. Аналогічні 6,8-біс-амінометильні похідні були отримані у випадку амінометилювання 5,7,4'-тригідроксиізофлавонон (геністеїну) в умовах реакції Манніха за участю вторинних амінів та формаліну [9]. Цілком очевидно, що напрям та характер протікання амінометилювання 5,7-дигідроксипохідних бензопіронон аналогічні як за участю аміналів вторинних амінів, так і в класичних умовах реакції Манніха.

© М.С.Фрасинюк, Г.П.Мруг, С.П.Бондаренко, В.П.Хиля, 2017

Оскільки реакція Манніха є перспективним методом функціоналізації флавоноїдних сполук, нашою метою було дослідження особливостей протікання амінометилування ізофлавоноїдів, гідроксильованих по кільцях А і В.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ. Як об'єкти для дослідження особливостей протікання реакції Манніха нами були обрані природний ізофлавоон дайдеїн 1 (7,4'-дигідроксиізофлавоон) та ізомерний йому 3-арил-7-гідрокси-3-(4'-гідроксифеніл)кумарин 2, так як наявність в їх молекулах 4'-гідроксигрупи буде впливати на напрям і послідовність електрофільної атаки по циклах А та В, а також визначати будову амінометильних похідних, у залежності від умов проведення реакції. Можливі напрямки протікання амінометилування 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів 1 і 2:



Як було показано, амінометилування дайдеїну в умовах реакції Манніха за участю первинних аліфатичних амінів та формаліну в діоксані при 45–70 °С відбувається по положенню С-8 хромонового ядра [10]. Автори отримали також 3'-амінометильні похідні 4-(7-метокси-2Н-хромен-3-іл)фенолу при проведенні реакції в діоксані з додаванням оцтової кислоти [10].

Кільце А дайдеїну, а саме положення С-8, є найбільш реакційноздатним до дії електрофільних реагентів. Крім того, в реакції електрофільного заміщення можуть бути залучені атоми карбону С-3' і С-5' кільця В, а також положення С-6 хромонового ядра. Попередні дослідження взаємодії дайдеїну з електрофільними агентами показали можливість протікання заміщення в залежності від умов по різних положеннях, у тому числі по С-6, С-8, С-3 або С-5' [11, 12].

У результаті дослідження амінометилування дайдеїну в умовах реакції Манніха за участю вторинних амінів та формаліну в суміші *t*-BuOH–H₂O при ультразвуковому опроміненні було регіоселективно отримано 8-амінометильні, а також 8,3'-біс-амінометильні похідні 7,4'-дигідроксиізофлавонолу [12] (див. схему).

Враховуючи те, що послідовність та напрямок амінометилування ізофлавоноїдів практично не залежать від амінометилуючого реагента [13], для встановлення послідовності амінометилування 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів нами вибраний бісдиметиламінометан, як один з найбільш сильних реагентів, що може дозволити отримати амінометильні похідні по всіх положеннях, здатних брати участь в реакції електрофільного заміщення.

Так, нагрівання сполук 1,2 з еквівалентною кількістю аміналя в пропанолі-2 дозволило синтезувати виключно 8-амінометильні похідні 3а та 4а. Введення в реакцію сполук 3а, 4а з 1–1.5 еквівалентами аміналя в аналогічних умовах приводить до утворення 8,3'-бісдиметиламінопохідних — сполук 3б та 4б, а застосування 2-3 кратного надлишку аміналя супроводжується утворенням суміші біс- та триспродуктів заміщення. Повне перетворення амінометильних похідних 3а, 4а та 3б, 4б у сполуки 3с, 4с вимагало використання значного надлишку (>5 еквівалентів) амінометилуючого реагенту незалежно від структури вихідної сполуки. Разом з тим, для синтезу сполук 3с, 4с з вихідних дигідроксиізофлавоноїдів 1, 2 необхідне введення в реакцію Манніха близько 10 еквівалентів бісдиметиламінометану. Використання меншої кількості амінометилуючого засобу приводить до утворення суміші моно-, біс- та трис-амінометильних похідних 3а-с і 4а-с, їх співвідношення визначається надлишком аміналя в реакційному середовищі.

Варто зазначити, що утворення тетракіс-амінометильних похідних 3д, 4д не спостерігалось при використанні пропанолу-2 як розчинника для проведення реакції. Застосування 1,4-діоксану для здійснення селективного амінометилування, є менш доцільним, оскільки в даному випадку реакція супроводжувалась утворенням суміші всіх вищезгаданих аміно-

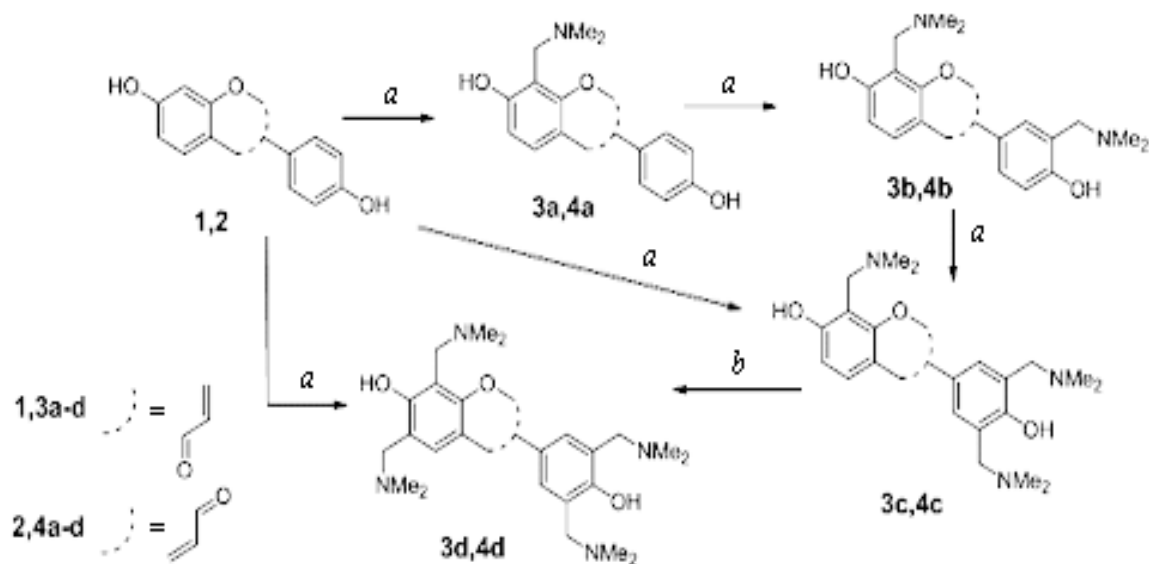


Схема. Послідовність амінометилування похідних 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів.
Реагенти і умови: *a* — $\text{CH}_2(\text{NMe}_2)_2$, *i*-PrOH, 80 °C; *b* — $\text{CH}_2(\text{NMe}_2)_2$, 1,4-діоксан, 100 °C.

метильних похідних, а також продуктів вичерпного амінометилування по положеннях 6, 8, 3', 5' **3d** та **4d**. Сполуки **3d** та **4d** були виділені в індивідуальному стані при довготривалому амінометилуванні трис-амінометильних похідних **3c** та **4c** в діоксані з використанням значного надлишку бісдиметиламінометану.

Сpektри ЯМР ^1H та ^{13}C зареєстровані на приладі Varian M-400, Bruker 500 (400/101 МГц та 400/101 МГц відповідно) відносно ТМС (внутрішній стандарт), δ -шкала. Мас-спектри виміряні на приладі Agilent 1100 (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Хід реакцій та чистоту отриманих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Merck (Німеччина). В якості елюента використовували суміш хлороформу та метанолу 9:1, 95:5. Температури плавлення визначали у відкритому капілярі на приладі Buchi B-535.

7-Гідрокси-3-(4-гідроксифеніл)-8-[(диметиламіно)метил]-2H-хромен-4-он (3a). До суспензії 508 мг (2 ммоль) дайдеїну (**1**) в 20 мл *i*-PrOH при кип'ятінні та перемішуванні додавали 0.29 мл (2.1 ммоль) бісдиметиламінометану і кип'ятили 1–2 год до повного розчинення вихідного ізофлавонолу (кінець реакції визначали методом ТШХ). Реакційну суміш охолоджували, розбавляли гексаном, фільтрува-

ли осад основи Манніха, що випадає, промивали гексаном і сушили. Вихід 448 мг (72 %), т.пл. 285–287 °C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч., (*J*, Гц): 2.34 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.93 (2H, с, 8- CH_2); 6.80 (2H, д, $^3J = 8.6$, H-3', 5'); 6.86 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-6); 7.38 (2H, д, $^3J = 8.6$, H-2', 6'); 7.90 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-5); 8.30 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 43.99; 53.35; 108.32; 114.92; 115.21; 115.83; 122.52; 123.26; 125.72; 130.07; 152.38; 155.02; 157.16; 163.90; 174.76. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 312.2 $[\text{MH}]^+$ (100).

Знайдено, %: C 69.23; H 5.36; N 4.37. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Розраховано, %: C 69.44; H 5.50; N 4.50.

7-Гідрокси-3-(4-гідроксифеніл)-8-[(диметиламіно)метил]-2H-хромен-2-он (4a) синтезований аналогічно сполуці **3a**. Вихід 354 мг (57 %), т.пл. 298–300 °C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч., (*J*, Гц): 2.34 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.90 (2H, с, 8- CH_2); 6.73 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-6); 6.81 (2H, д, $^3J = 8.3$, H-3', 5'); 7.48 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-5); 7.53 (2H, д, $^3J = 8.3$, H-2', 6'); 7.99 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 43.97; 53.46; 107.82; 111.49; 113.40; 114.98; 121.32; 125.69; 128.30; 129.43; 139.66; 152.02; 157.42; 160.08; 162.23. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 312.2 $[\text{MH}]^+$ (100).

Знайдено, %: C 69.27; H 5.39, N 4.31.

$C_{18}H_{17}NO_4$. Розраховано, %: С 69.44; Н 5.50, N 4.50.

7-Гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-3-{3-[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-4Н-хромен-4-он (3b) та 3-{3,5-біс[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-7-гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-4Н-хромен-4-он (3с). До суспензії 622 мг (2 ммоль) сполуки 3а в 10 мл і-PrOH при кип'ятінні та перемішуванні додавали 0.4 мл (6 ммоль) бісдиметиламінометану і кип'ятили 6–8 год. Реакційну суміш охолоджували, упарювали при зниженому тиску та розділяли за допомогою колонкової хроматографії (елюент CH_2Cl_2 —MeOH 10:1).

7-Гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-3-{3-[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-4Н-хромен-4-он (3b). Вихід 257 мг (35 %), т.пл. 173–175 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч., (J, Гц): 2.29 (6H, с, 3'-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 2.35 (6H, с, 8-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 3.64 (2H, с, 3'-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 3.93 (2H, с, 8-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 6.79 (1H, д, 3J = 8.1, Н-5'); 6.87 (1H, д, 3J = 8.8, Н-6); 7.28–7.35 (2H, м, Н-2', 6'); 7.90 (1H, д, 3J = 8.8, Н-5); 8.29 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 43.95; 44.10; 53.21; 60.11; 108.21; 115.03; 115.21; 115.82; 121.87; 122.35; 123.16; 125.75; 128.91; 129.79; 152.42; 155.04; 156.94; 163.86; 174.72. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 369.2 [MH] $^+$ (100).

Знайдено, %: С 68.57; Н 6.76; N 7.42. $C_{21}H_{24}N_2O_4$. Розраховано, %: С 68.46; Н 6.57; N 7.60.

3-{3,5-Біс[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-7-гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-4Н-хромен-4-он (3с). Вихід 246 мг (29 %), т.пл. 155–157 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч., (J, Гц): 2.23 (12H, с, 3', 5'-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 2.34 (6H, с, 8-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 3.54 (4H, с, 3', 5'-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 3.92 (2H, с, 8-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 6.86 (1H, д, 3J = 8.8, Н-6); 7.25 (2H, с, Н-2', 6'); 7.89 (1H, д, 3J = 8.8, Н-5); 8.27 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 43.98; 44.41; 53.25; 59.15; 108.32; 115.17; 115.86; 121.67; 122.50; 123.27; 125.69; 128.75; 152.37; 155.02; 155.95; 163.79; 174.73. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 426.2 [MH] $^+$ (100).

Знайдено, %: С 67.51; Н 7.13; N 10.05. $C_{24}H_{31}N_3O_4$. Розраховано, %: С 67.74; Н 7.34; N 9.87.

7-Гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-3-{3-[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-2Н-хромен-2-он (4b) та 3-{3,5-біс[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-7-гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-2Н-хромен-2-он (4с) синтезовані аналогічно ізомерним хромонам 3b,с.

7-Гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-3-{3-[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-2Н-хромен-2-он (4b). Вихід 310 мг (42 %), т.пл. 200–201 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч., (J, Гц): 2.29 (6H, с, 3'-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 2.35 (6H, с, 8-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 3.65 (2H, с, 3'-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 3.91 (2H, с, 8-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 6.74 (1H, д, 3J = 8.1, Н-5'); 6.80 (1H, д, 3J = 8.5, Н-6); 7.38–7.55 (3H, м, Н-5, 2', 6'); 8.01 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 44.42; 44.61; 53.81; 60.59; 108.19; 112.01; 113.88; 115.54; 121.71; 122.51; 126.00; 128.87 (2C); 129.45; 129.79; 140.22; 152.55; 157.71; 160.53; 162.65. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 369.2 [MH] $^+$ (100).

Знайдено, %: С 68.72; Н 6.87; N 7.71. $C_{21}H_{24}N_2O_4$. Розраховано, %: С 68.46; Н 6.57; N 7.60.

3-{3,5-Біс[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-7-гідрокси-8-[(диметиламіно)метил]-2Н-хромен-2-он (4с). Вихід 340 мг (40 %), т.пл. 160–162 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl $_3$), δ , м.ч., (J, Гц): 2.32 (12H, с, 3', 5'-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 2.38 (6H, с, 8-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 3.61 (4H, с, 3', 5'-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 4.00 (2H, с, 8-CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$); 6.72 (1H, д, 3J = 8.8, Н-6); 7.28 (1H, д, 3J = 8.8, Н-5); 7.25 (2H, с, Н-2', 6'); 7.70 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl $_3$), δ , м.ч.: 44.57; 44.76; 55.14; 60.20; 107.80; 112.28; 113.92; 122.71; 122.84; 125.45; 127.95; 129.14; 139.73; 152.12; 157.33; 161.26; 162.51. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 426.2 [MH] $^+$ (100).

Знайдено, %: С 67.92; Н 7.45; N 9.73. $C_{24}H_{31}N_3O_4$. Розраховано, %: С 67.74; Н 7.34; N 9.87.

6,8-Біс[(диметиламіно)метил]-3-{3,5-біс[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-7-гідрокси-4Н-хромен-4-он (3d). До розчину 425 мг (1 ммоль) сполуки 3с в 10 мл 1,4-діоксану при кип'ятінні та перемішуванні додавали 1.36 мл (10 ммоль) бісдиметиламінометану і кип'ятили 10–12 год. Реакційну суміш охолоджували, упарювали при зниженому тиску та розділяли за допомогою колонко-

вої хроматографії (елюент CH_2Cl_2 –MeOH 4:1). Вихід 106 мг (22 %), т.пл. 230–232 °С (розкл). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч., (J, Гц): 2.69–2.86 (24H, м, 4 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.33 (4H, с, 3',5'- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.36 (2H, с, 6- CH_2); 4.53 (2H, с, 8- CH_2); 7.65 (2H, с, Н-2', 6'); 8.20 (1H, с, Н-5); 8.39 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 43.83; 44.62; 45.20; 53.30; 58.87; 59.21; 108.33; 115.23; 121.70; 122.12; 122.57; 123.40; 125.72; 128.62; 152.43; 155.10; 155.98; 163.92; 174.68. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 483.2 $[\text{MH}]^+$ (100).

Знайдено, %: С 66.91; Н 7.72; N 11.82. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$. Розраховано, %: С 67.19; Н 7.94; N 11.61.

6,8-Біс[(диметиламіно)метил]-3-{3,5-біс[(диметиламіно)метил]-4-гідроксифеніл}-7-гідрокси-2H-хромен-2-он (4d) синтезований аналогічно сполуці 3d. Вихід 96 мг (20 %), т.пл. 181–183 °С (розкл). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч., (J, Гц): 2.29 (6H, с, 6- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.33 (12H, с, 3',5'- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.37 (6H, с, 8- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.52 (2H, с, 6- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.62 (4H, с, 3',5'- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.93 (2H, с, 8- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 7.25 (1H, с, Н-5); 7.41 (2H, с, Н-2', 6'); 7.70 (1H, с, Н-4). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 44.75; 44.79; 45.13; 53.83; 58.91; 60.27; 108.63; 111.74; 121.77; 122.61; 122.95; 125.59; 128.25; 129.24; 139.72; 151.99; 157.37; 161.34. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 483.3 $[\text{MH}]^+$ (100).

Знайдено, %: С 67.03; Н 7.85; N 11.74. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$. Розраховано, %: С 67.19; Н 7.94; N 11.61.

ВИСНОВКИ. Досліджено особливості протікання реакції амінометилування 7,4'-дигідроксиізофлавоноїдів за участю аміналів. На прикладі дайдзеїну та ізомерного 3-арил-7-гідрокси-3-(4'-гідроксифеніл)кумарину встановлено послідовність амінометилування. Показано, що атом карбону С-8 є найбільш реакційноздатним до дії електрофілів, у другу чергу електрофільне заміщення протікає по положеннях С-3' і С-5'. Найменш активним у реакції амінометилування виявився атом карбону С-6 циклу А.

Показано можливість синтезу моно-, біс-, та трис-амінометильних похідних 7,4'-дигідро-

ксиізофлавоноїдів шляхом варіювання кількості аміналу в пропанолі-2. Визначено, що ефективною умовою одержання тетракіс-амінометильних похідних є застосування 1,4-діоксану як розчинника.

ОСОБЕННОСТИ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ 7,4'-ДИГИДРОКСИИЗОФЛАВОНОИДОВ

М.С.Фрасинюк^{1*}, Г.П.Мруг¹, С.П.Бондаренко², В.П.Хиля³

¹Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, ул. Мурманская, 1, Киев, 02094, Украина

²Национальный университет пищевых технологий, ул. Владимирская, 68, Киев, 01601, Украина

³Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 64, Киев, 01033, Украина

* e-mail: mykhaylo.frasinyuk@ukr.net

Исследована последовательность протекания реакции аминотетирования 7,4'-дигидроксиизофлавоноидов с участием бисдиметиламинометана на примере дайдзеина и изомерного 7-гидрокси-3-(4'-гидроксифенил)кумарина. Показана возможность синтеза моно-, бис- и трис-аминотетильных производных 7,4'-дигидроксиизофлавоноидов путем варьирования количества аминала в пропанол-2. Подходящими условиями получения тетракис-аминотетильных производных является применение 1,4-диоксана в качестве растворителя.

К л ю ч е в ы е с л о в а: аминотетирование, реакция Манниха, дайдзеин, изофлавоноид, кумарин.

FEATURES OF THE AMINOMETHYLATION OF 7,4'-DIHYDROXYISOFLAVONOIDS

M.S.Frasinyuk^{1*}, G.P.Mrug¹, S.P.Bondarenko², V.P.Khilya³

¹Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry National Academy of Sciences of Ukraine, 1 Murmanskaya Str., Kiev, 02094, Ukraine

²National University of Food Technologies, 68 Vladimirska Str., Kiev, 01601, Ukraine

³Taras Shevchenko Kiev National University, 64 Vladimirska Str., Kiev, 01033, Ukraine

* e-mail: mykhaylo.frasinyuk@ukr.net

The aminomethylation ordering of 7,4'-dihydroxyisoflavonoids was investigated in model reaction of daidzein and isomeric 7-hydroxy-3-(4-hydroxy-

phenyl)coumarin with bisdimethylaminomethane. The possibility of synthesis mono-, bis-, and tris- aminomethyl derivatives was possible due to variation of aminal quantities in propanol-2. 6,8,3',5'-Tetrakis-(dimethylaminomethyl) derivatives have been synthesized in case of applying of 1,4-dioxane as solvent.

Key words: aminomethylation, Mannich reaction, daidzein, isoflavone, coumarin.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Tramontini M., Angiolini L.* Further advances in the chemistry of Mannich bases // *Tetrahedron*. -1990. -**46**, № 6. -P. 1791–1837.
2. *Tramontini M., Angiolini L.* Mannich Bases: Chemistry and Uses. (Boca Raton: CRC Press, 1994).
3. *Mrug G.P., Frasinuk M.S.* Advances in chemistry of chromone aminomethyl derivatives // *Fr. Ukr. J. Chem.* -2015. -**3**, № 2. -P. 21–39.
4. *Kallay F., Janzso G.* New uses of amins in organic synthesis // *Tetrahedron Lett.* -1978. -**19**. -P. 1443–1446.
5. *Nguyen T. B., Lozach O., Surpateanu G. et al.* Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Natural and Unnatural Flavonoidal Alkaloids, Inhibitors of Kinases // *J. Med. Chem.* -2012. -**55**. -P. 2811–2819.
6. *Bondarenko S.P., Frasinuk M.S.* Synthesis of Aminomethyl Derivatives of Chrysin // *Chem. Nat. Compd.* -2013. -**49**. -P. 841–844.
7. *Bondarenko S.P., Levenets A.V., Frasinuk M.S., Khilya V.P.* Synthesis of Analogs of Natural Isoflavonoids Containing Phloroglucinol // *Chem. Nat. Compd.* -2003. -**39**. -P. 271–275.
8. *Bondarenko S.P., Frasinuk M.S., Khilya V.P.* Synthesis of aminomethyl derivatives of sophoricoside // *Ibid.* -2012. -**48**. -P. 26–29.
9. *Hyz K., Kaweck R., Misior A. et al.* Genistein binding mode to doubly nicked dumbbell DNA. Dynamic and diffusion ordered NMR study // *J. Med. Chem.* -2011. -**54**. -P. 8386–8393.
10. *Wang D., Hou L., Wu L.R., Yu X.* Synthesis and Anti-tumor Activities of Novel Oxaziny Isoflavonoids // *Chem. Pharm. Bull.* -2012. -**60**. -P. 513–520.
11. *Zhou C.-Y., Li J., Peddibhotla S., Romo D.* Mild Arming and Derivatization of Natural Products via an In(OTf)₃-Catalyzed Arene Iodination // *Org. Lett.* -2010. -**12**. -P. 2104–2107.
12. *Yuan J.-W., Yang L.-R., Mai W.-P. et al.* Ultrasound-assisted regioselective synthesis of aminomethylated daidzein derivatives via Mannich reaction // *Z. Naturforsch., B.* -2015. -**70**. -P. 727–734.
13. *Frasinuk M.S., Bondarenko S.P., Khilya V.P. et al.*

Synthesis and tautomerization of hydroxylated isoflavones bearing heterocyclic hemi-aminals // *Org. Biomol. Chem.* -2015. -**13**. -P. 1053–1067.

REFERENCES

1. *Tramontini M., Angiolini L.* Further advances in the chemistry of Mannich bases. *Tetrahedron*. 1990. **46** (6): 1791.
2. *Tramontini M., Angiolini L.* *Mannich Bases: Chemistry and Uses*. (Boca Raton: CRC Press, 1994).
3. *Mrug G.P., Frasinuk M.S.* Advances in chemistry of chromone aminomethyl derivatives. *Fr. Ukr. J. Chem.* 2015. **3** (2): 21.
4. *Kallay F., Janzso G.* New uses of amins in organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* 1978. **19** (16): 1443.
5. *Nguyen T.B., Lozach O., Surpateanu G., Wang Q., Retaillieu P., Iorga B.I., Meijer L., Guirritte F.J.* Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Natural and Unnatural Flavonoidal Alkaloids, Inhibitors of Kinases. *Med. Chem.* 2012. **55** (6): 2811.
6. *Bondarenko S.P., Frasinuk M.S.* Synthesis of Aminomethyl Derivatives of Chrysin. *Chem. Nat. Compd.* 2013. **49** (5): 841.
7. *Bondarenko S.P., Levenets A.V., Frasinuk M.S., Khilya V.P.* Synthesis of Analogs of Natural Isoflavonoids Containing Phloroglucinol. *Chem. Nat. Compd.* 2003. **39** (3): 271.
8. *Bondarenko S.P., Frasinuk M.S., Khilya V.P.* Synthesis of aminomethyl derivatives of sophoricoside. *Chem. Nat. Compd.* 2012. **48** (1): 26.
9. *Hyz K., Kaweck R., Misior A., Bocian W., Bednarek E., Sitkowski J., Kozerski L.* Genistein binding mode to doubly nicked dumbbell DNA. Dynamic and diffusion ordered NMR study. *J. Med. Chem.* 2011. **54** (24): 8386.
10. *Wang D., Hou L., Wu L.R., Yu X.* Synthesis and Anti-tumor Activities of Novel Oxaziny Isoflavonoids. *Chem. Pharm. Bull.* 2012. **60** (4): 513.
11. *Zhou C.-Y., Li J., Peddibhotla S., Romo D.* Mild Arming and Derivatization of Natural Products via an In(OTf)₃-Catalyzed Arene Iodination. *Org. Lett.* 2010. **12** (9): 2104.
12. *Yuan J.-W., Yang L.-R., Mai W.-P., Mao P., Wang F., Xue Y., Xiao Y.-M., Qu L.-B.* Ultrasound-assisted regioselective synthesis of aminomethylated daidzein derivatives via Mannich reaction. *Z. Naturforsch., B.* 2015. **70** (10): 727.
13. *Frasinuk M.S., Bondarenko S.P., Khilya V.P., Liu C., Watt D.S., Sviripa V.M.* Synthesis and tautomerization of hydroxylated isoflavones bearing heterocyclic hemi-aminals. *Org. Biomol. Chem.* 2015. **13** (4): 1053.

Надійшла 23.01.2017

УДК 547.97 + 543.062 + 577.152.27 + 535.343

О.І.Бугера*, В.Г.Пивоваренко

УТВОРЕННЯ АГРЕГАТИВ МЕТОКСИФЛАВОНОЛІВ З АТФ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
вул. Володимирська, 64/13, Київ, 01601, Україна

* e-mail: golowanowa@gmail.com

Для серії метоксипохідних природних флавонолів досліджено їх зв'язування з аденозин 5'-трифосфатом (АТФ) у фізіологічному розчині рН 7.2 методами спектрофотометрії та флуоресцентної спектроскопії. У межах концентрацій АТФ 0.1–3 мМ зареєстровано утворення двох форм агрегатів — “нейтральної” та “аніонної”, зі стехіометрією флавонол:АТФ = 1:1 у кожній. Співвідношення вказаних форм є різним для кожного з флавонолів і залежить від будови молекули, а саме від положення метоксильних замісників у ній. При врахуванні внутрішньоклітинного рівня концентрації АТФ (3–10 мМ) отримані результати дозволяють припустити існування флавонолів у клітинах організмів у вигляді агрегатів з АТФ.

Ключові слова: флавонол, АТФ, агрегація, спектрофотометрія, флуоресцентна спектроскопія.

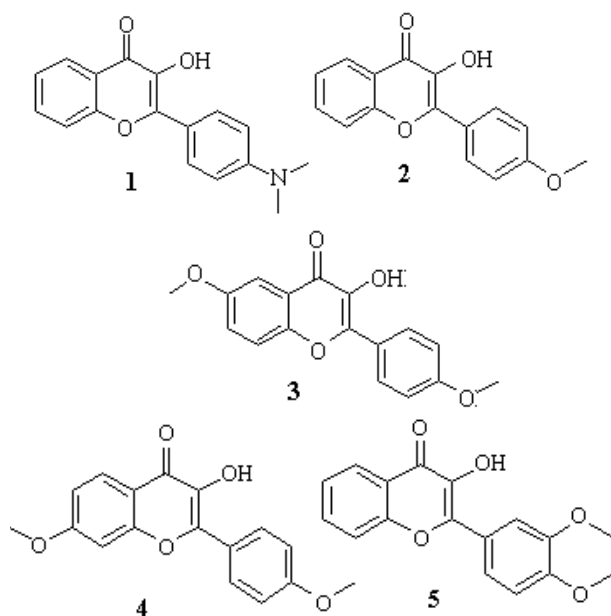
ВСТУП. Флавоноїди є добре відомим класом сполук рослинного походження [1, 2], інтерес науковців до яких не спадає внаслідок їх багатогранної біологічної активності. Продукти, багаті на флавоноїди, є популярними і широкоживаними, оскільки вони попереджують і полегшують перебіг вікових захворювань [2]. Біологічну дію флавоноїдів переважно відносять до їх антиоксидантних властивостей: на рахунок їх власної відновлювальної здатності або ж їх можливого впливу на внутрішньоклітинні окисно-відновні процеси. Однак нещодавні дослідження свідчать, що їх класична електронодонорна антиоксидантна дія навряд чи може бути єдиним поясненням клітинних ефектів [3]. Флавоони, флавоноли і флаванони реагують з різними іонами металів [4]. Координація іона металу до молекули флавоноїда впливає на його властивості, зокрема на колір, флуоресценцію, біо- та хемотабільність, ступінь окиснення тощо. Як наслідок, утворення таких комплексів широко використовується у спектрофотометричному та спектрофлуориметричному аналізі [5, 6], фотохімії та розробці нових забарвлених матеріалів [5, 7]. Комплекси флавоноїдів з металами теж є біологічно активними: вони мають анти-

мікробні та антипроліферативні властивості [8]. Все більша кількість статей у літературі характеризує взаємодію флавоноїдів з клітинними компонентами [9, 10]. Саме ця властивість, а також здатність до флуоресценції, дозволяє використовувати їх у якості зондів при реєстрації важливих біомолекулярних взаємодій.

Як було показано нами раніше, одна з синтетичних похідних природних флавонолів, а саме — 2-(4-(диметиламіно)феніл)-3-гідрокси-4Н-хромен-4-он (FME), — є ефективним зондом для селективної детекції аденозин-5'-фосфату (АТФ) у фізіологічних умовах [11]. Вказаний флавонол утворює з АТФ агрегати особливої будови, внаслідок чого смуга збудження флуоресценції зонду в агрегаті зміщується на рекордні 60 нм у довгохвильову область. Усі інші нуклеотиди (АДФ, АМФ, ГТФ, ПТФ, УТФ, НАД⁺ тощо) не створюють вказаного специфічного відгуку у спектрі зонду, чим і підтверджується надзвичайно висока селективність детекції АТФ. Зонд FME дозволяє реєструвати продукцію АТФ мітохондріями у присутності сукцинатау [12].

Такі результати спонукали нас дослідити, чи зв'язуються інші флавоноли з АТФ і чи можна зареєструвати таке зв'язування метода-

ми спектрофотометрії або флуоресцентної спектроскопії. У даному напрямку найкращими кандидатами є метоксипохідні природних гідроксильованих флавонолів, оскільки саме у них спостерігається найбільш яскрава флуоресценція у водних розчинах. Додатково у порівнянні з власне гідроксильованими флавонолами їх метоксипохідні не будуть ускладнювати спостереження за зав'язуванням з АТФ утворенням аніонних форм різного типу, що варто враховувати у таких дослідках [12]. Найбільш доступними для нас виявилися 2-(4-(диметиламіно)феніл)-3-гідрокси-4Н-хромен-4-он (1, FME), що використовувався як референтна сполука, 3-гідрокси-2-(4-метоксифеніл)-4Н-хромен-4-он (2), 3-гідрокси-6-метокси-2-(4-метоксифеніл)-4Н-хромен-4-он (3), 3-гідрокси-7-метокси-2-(4-метоксифеніл)-4Н-хромен-4-он (4) та 2-(3,4-диметоксифеніл)-3-гідрокси-4Н-хромен-4-он (5).



ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ. Гідрат динатрієвої солі аденозин 5'-трифосфату (АТФ), ДМСО, NaCl та натрій-фосфатний буфер (НФБ, pH 7.2), хімічно чисті, були придбані у Sigma-Aldrich. Зразки флавонолів 1 та 2 синтезовані згідно з опублікованими методиками [13]. Їх чистота перевірена хроматографічно, а спектри ¹H-ЯМР та температури плавлення були у відповідності з опу-

лікованими даними. Зразки флавонолів 3–5 (від Indofine Chemical Co. Inc., Принстон, США) були люб'язно надані професором О.П.Демченком. Спектри поглинання реєстрували на спектрофотометрі Cary 4 (Varian). Спектри флуоресценції записані на спектрофлуориметрі FluoroMax 3.0 (HORIBA Jobin Yvon).

Взаємодія сполук 1 – 5 з АТФ. Титрування з АТФ виконували поетапно, додаючи у кювету до 1 мл розчину флавонолу (концентрації вказані у підписах до рисунків) порції 2.5, 5, 10, 20, 40, 80, 160 та 320 мкл розчину АТФ з концентрацією 14.6 мМ. Вказані розчини мали pH 7.2 і були виготовлені на основі буферу наступного складу: 150 мМ NaCl, 20 мМ НФБ. Спектри були записані при 25 °С протягом 2–3 хв після кожного додавання. Отримані спектри поглинання, флуоресценції та збудження флуоресценції оброблялися в середовищі програми OriginPro 8. У всі спектри була внесена поправка на розбавлення розчину досліджуваної речовини при додаванні АТФ.

На відміну від попередніх дослідів [11, 12] у даній роботі для встановлення йонної сили розчину на стабільно високому рівні у буфері був присутній хлорид натрію. Попередньо кожен з флавонолів методом спектрофотометрії досліджували на предмет автоагрегації в умовах досліду. Для уникнення автоагрегації робочі концентрації сполук 1 та 2 було знижено у кілька разів, до 2.5 та $3.4 \cdot 10^{-6}$ М відповідно, при яких автоагрегація не спостерігалася.

Додавання АТФ до розчинів флавонолів у всіх випадках викликає гіпохромний ефект у спектрах поглинання, що ми пояснюємо утворенням агрегатів з АТФ (рис. 1). Найпотужніше падіння оптичної густини розчину відбувається у випадку сполук 1, 2 та 5, які мають метильні замісники лише у боковому ядрі. На нашу думку, фізична причина такого значного падіння оптичної густини пов'язана з будовою агрегатів. Саме у цих випадках агрегати з АТФ можуть мати збільшену кількість молекул флавонолу або ж особливу орієнтацію компонентів, у якій відбувається максимальна компенсація дипольного моменту переходу флавонолу у збуджений стан. У всіх

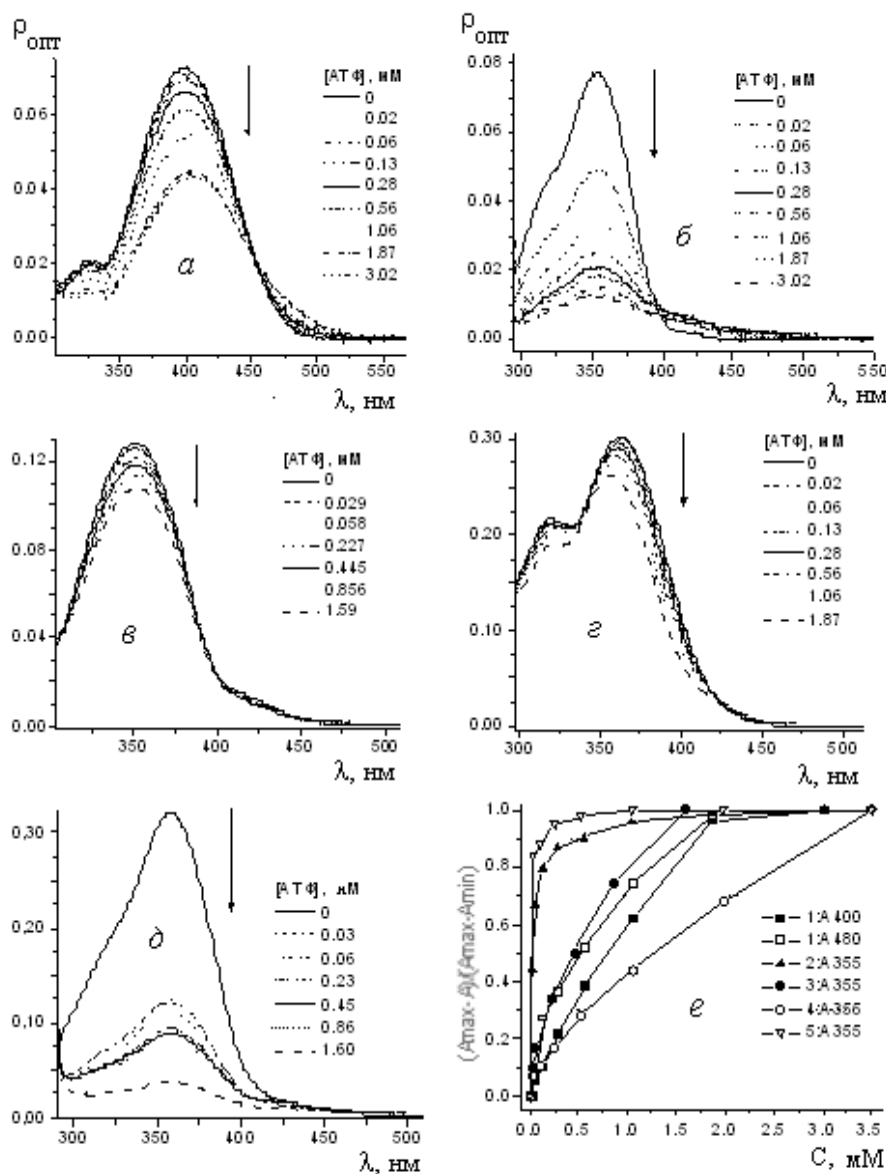


Рис. 1. Зміни у спектрах поглинання сполук 1 (а), 2 (б), 3 (в), 4 (г) та 5 (д) при збільшенні концентрації АТФ у розчині 20 мМ фосфатного буферу рН 7.2, 150 мМ NaCl та титриметричні криві в координатах частка падіння оптичної густини у максимумі поглинання $(A_{\text{max}} - A)/(A_{\text{max}} - A_{\text{min}})$ — концентрація АТФ (е). Концентрації флавонолів: $2.5 \cdot 10^{-6}$ (1), $3.4 \cdot 10^{-6}$ (2), $5.6 \cdot 10^{-6}$ (3), $1.3 \cdot 10^{-5}$ (4), $1.1 \cdot 10^{-5}$ М (5).

випадках при агрегації з АТФ оптична густина розчину при 600 нм залишалася незмінною (близькою до нуля), вказуючи на те, що інтенсивність розсіювання світла розчином не зростає при додаванні АТФ. Це означає, що при агрегації з АТФ у розчині великі (нано-

розмірні) агрегати не утворюються.

Ізобестичні точки на спектральних кривих флавонолів 1 та 4 свідчать про утворення лише одного типу агрегату, тоді як у випадку сполук 2, 3 та 5 ізобестичних точок не спостерігається. Ми вважаємо, що в останніх випадках при появі АТФ у розчині одночасно утворюються кілька типів агрегатів. І дійсно, аналіз кривих залежності оптичної густини від концентрації АТФ, отриманих на максимумі поглинання, свідчить про те, що у випадку сполук 2 та 5 агрегація починається при концентраціях АТФ, на порядок нижчих, ніж для інших флавонолів (рис. 1, е), що може бути пов'язаним з високою гідрофобністю цих флавонолів [14], яка веде до збільшення стійкості їх агрегатів з АТФ. Оскільки у найбільш простих випадках сполук 1 та 4 хід титриметричних кривих згідно з методологією Бенеші-Гільдебранда [15] відповідає утворенню агрегату стехіометрії 1:1, ми вважаємо, що у випадку сполук 2 та 5 при низьких концентраціях АТФ спочатку утворюються агрегати флавонол : АТФ стехіометрії 2:1. Саме подвійна кількість молекул флавонолу в агрегаті може бути причиною значного падіння оптичної густини розчину, що спостерігається під час взаємодії з АТФ.

У спектрах флуоресценції флавонолів агрегація з АТФ викликає зміщення смуги у дов-

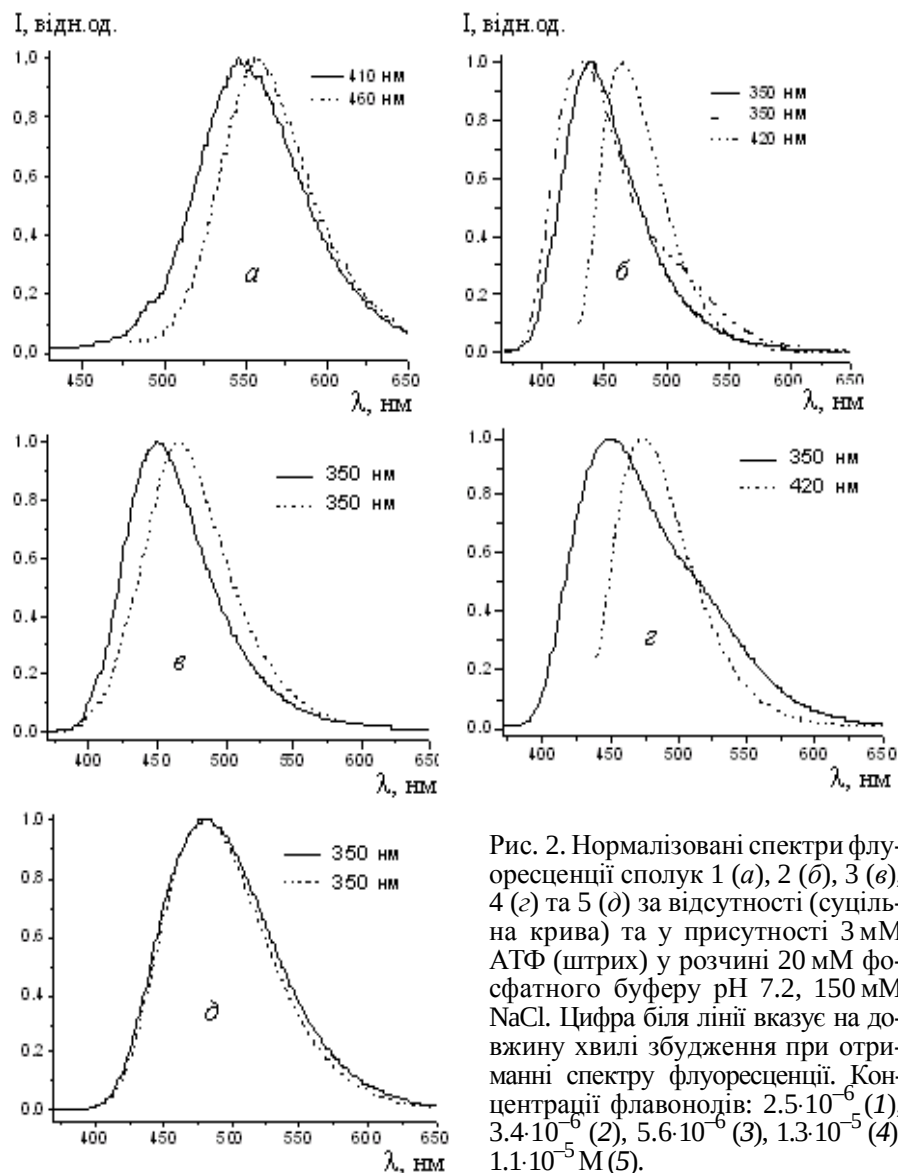


Рис. 2. Нормалізовані спектри флуоресценції сполук 1 (а), 2 (б), 3 (в), 4 (г) та 5 (д) за відсутності (суцільна крива) та у присутності 3 мМ АТФ (штрих) у розчині 20 мМ фосфатного буферу рН 7,2, 150 мМ NaCl. Цифра біля ліній вказує на довжину хвилі збудження при отриманні спектру флуоресценції. Концентрації флавонолідів: $2.5 \cdot 10^{-6}$ (1), $3.4 \cdot 10^{-6}$ (2), $5.6 \cdot 10^{-6}$ (3), $1.3 \cdot 10^{-5}$ (4), $1.1 \cdot 10^{-5}$ М (5).

гохвильовий бік та зменшення її на півширини (рис. 2). Перша ознака може свідчити про повне або часткове утворення аніонної форми флавонолу [12] внаслідок сильного збільшення полярності оточення зонду — результат тісного розташування чотиризарядного трифосфату АТФ, тоді як зменшена напівширина — про кращу гомогенність молекулярного оточення флавонолу в агрегаті у порівнянні з індивідуальним флавонолом. Збудження флуоресценції на довгохвильовому плечі смуги поглинання веде до отримання спектру, який

раніше віднесли до аніонної форми флавонолу у комплексі з АТФ як результату електростатичного впливу чотиризарядного аніону та збільшеної основності залишку аденозину у порівнянні з іншими нуклеїновими основами [12]. Утворення аніонної форми флавонолу також може свідчити про те, що в агрегаті з АТФ локальне значення рН відрізняється від того, що створюється у масиві розчину буфером. Збудження на максимумі поглинання флавонолу дає спектр, де присутнє лише плече аніонної форми флавонолу (рис. 2,б), а у випадку флавонолу 5 навіть плече аніонної форми не спостерігається (рис. 2,д). Це вказує на те, що при збудженні в агрегатах з АТФ флавоноли існують у двох формах: у першій флавонол є нейтральною молекулою, а в другій — аніоном. І співвідношення цих форм більше залежить не від кислотності ОН-групи флавонолу (яка для піддослідних сполук є дуже близькою), а від будови агрегату з АТФ, точніше — від взаємної орієнтації компонентів у агрегаті. Підтвердженням впливу орієнтації компонентів у агрегаті на спектральні властивості може бути і той факт, що у випадку сполуки 2 при зв'язуванні з високополярним аніоном АТФ смуга флуоресценції зміщується на 10 нм у короткохвильовий бік, вказуючи на дестабілізаційну орієнтацію поля аніону відносно диполя збудженої молекули 2.

Найбільш різноманітні та суттєві зміни агрегація з АТФ викликає у спектрах збуджен-

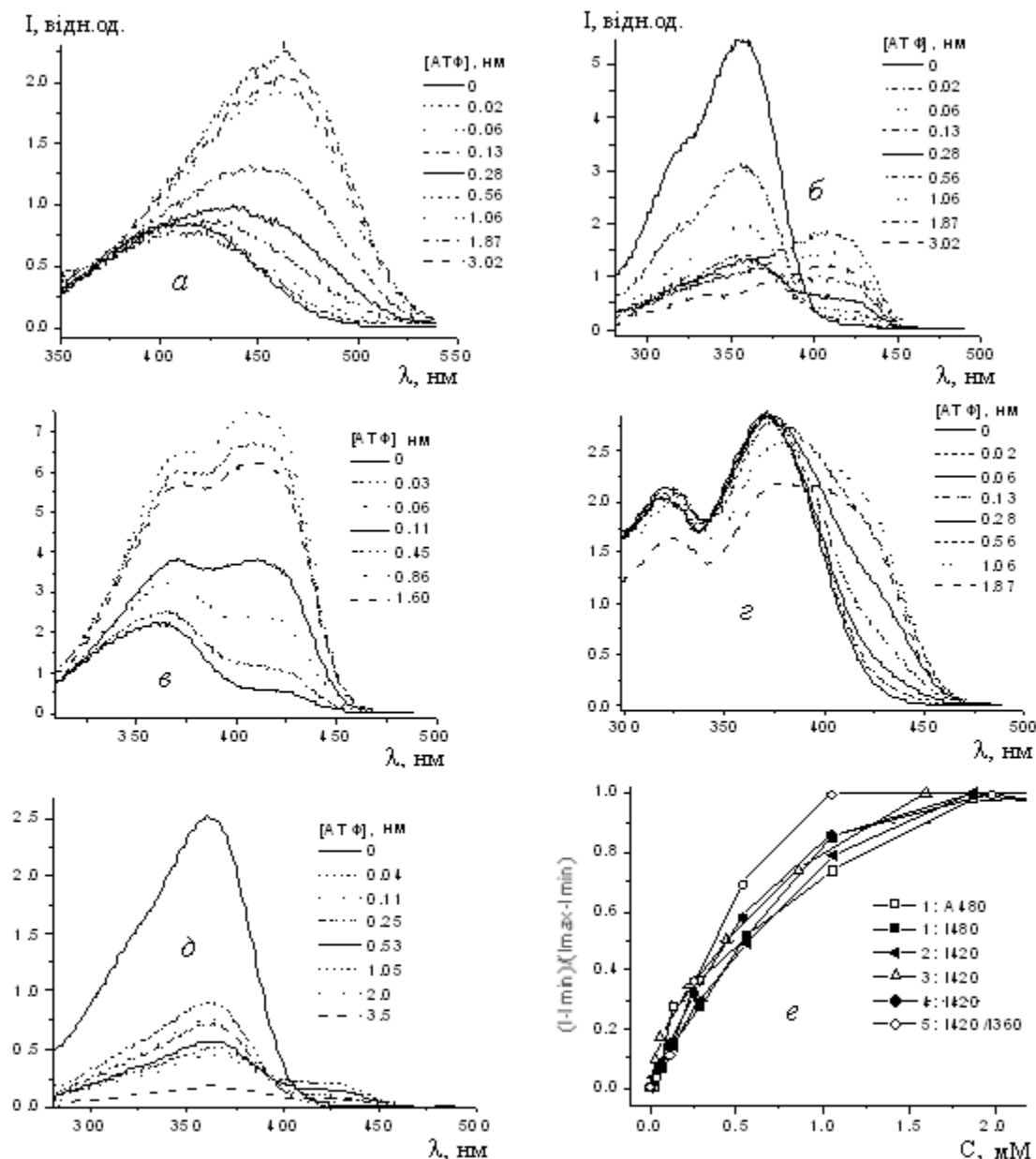


Рис. 3. Зміни у спектрах збудження флуоресценції сполук 1 (а), 2 (б), 3 (в), 4 (г) та 5 (д) при збільшенні концентрації АТФ у розчині 20 мМ фосфатного буферу рН 7.2, 150 мМ NaCl та титриметричні криві в координатах частка зростання інтенсивності флуоресценції довгохвильової смуги $(I - I_{min}) / (I_{max} - I_{min})$ від концентрації АТФ (е). Для порівняння подана крива спадання оптичної густини флавонолу 1 (рис. 1). Концентрації флавонолів: $2.5 \cdot 10^{-6}$ (1), $3.4 \cdot 10^{-6}$ (2), $5.6 \cdot 10^{-6}$ (3), $1.3 \cdot 10^{-5}$ (4), $1.1 \cdot 10^{-5}$ М (5). Реєстрація інтенсивності у кожному разі здійснювалась на довжині хвилі максимуму флуоресценції аніонної форми (штриховані криві на рис. 2).

ня флуоресценції сполук. Усі флавоноли, як і спостерігалось раніше для сполуки 1 [11, 12], демонструють появу нової смуги флуоресценції агрегату АТФ—флавонол, максимум якої змі-

щений на 50–70 нм у довгохвильовий бік, до 463 для 1 та 420 нм для інших сполук (рис. 3). Проте лише у випадку флавонолів 1 (рис. 3,а) та 2 (рис. 3,б) ця смуга домінує у спектрі. Три

інші сполуки демонструють одночасно дві смуги флуоресценції, одна з яких зміщена у довгохвильову область, а інша має положення, близьке зі спектром вільного флавонолу (сполуки 3–5). Враховуючи, що спектри поглинання краще (більш кількісно) відтворюють співвідношення форм у популяції незбудженого агрегату (рис. 1), ми вважаємо, що у випадку всіх флавонолів у незбудженому агрегаті з АТФ існують обидві форми — аніонна та нейтральна. У спектрах збудження флуоресценції флавонолів 1 та 2 в агрегаті з АТФ спостерігається лише аніонна форма [12], оскільки нейтральна форма тут має низьку яскравість флуоресценції. Отже, обидві форми реєструються і в основному стані (за спектрами поглинання та збудження флуоресценції) і в збудженому стані (власне за спектрами флуоресценції). Проте їх співвідношення для різних сполук є різним. Зі спектрів поглинання (рис. 1) за зростанням оптичної густини ($\rho_{\text{опт}}$) на довгохвильовому плечі спектру (460 нм для сполуки 1 і 420 нм — для сполук 2–4) можна зробити припущення, що найбільше аніонної форми в основному стані утворюється у випадку сполук 1 та 2.

Ми відслідкували динаміку появи довгохвильової смуги у спектрі збудження флавонолів 1–5 при збільшенні концентрації АТФ у розчині (рис. 3,е). Вона показує, що на відміну від динаміки гіпохромного ефекту (рис. 1,е) зростання цієї смуги з ростом концентрації АТФ відбувається приблизно однаково для всіх піддослідних сполук — майже в одному й тому ж діапазоні концентрацій АТФ (концентрація половинної інтенсивності $I_{1/2} \sim 0.5$ мМ АТФ). Це спостереження може бути доказом того, що саме довгохвильова смуга у спектрі збудження відповідає аніонному агрегату зі стехіометрією флавонол:АТФ = 1:1, тоді як процеси, зареєстровані у спектрах поглинання для сполук 2 та 5 як падіння оптичної густини (рис. 1,е), відповідають утворенню агрегатів флавонол:АТФ = 2:1, у яких аніонна форма флавонолу не реєструється.

ВИСНОВКИ. Метоксипохідні флавонолу утворюють агрегати з АТФ у водному розчині, рН 7.2. Така агрегація з АТФ є складним

процесом, на який суттєвий вплив чинить будова молекули флавонолу, зокрема — природа і локалізація замісників у молекулі. Значно менший вплив на міцність агрегатів чинить іонна сила водного розчину чи присутність сахарози [12]. Для сполук 2 і 5, що мають найвищу гідрофобність, утворення агрегатів починається на рівні мікромолярних концентрацій АТФ і супроводжується різким падінням оптичної густини розчину. Остання ознака може свідчити, що у даному разі агрегати містять подвійну кількість флавонолу (стехіометрія флавонол:АТФ = 2:1), тоді як для інших сполук зареєстровано утворення лише агрегатів зі стехіометрією флавонол:АТФ = 1:1. Утворення вказаних агрегатів відбувається за приблизно однакових концентрацій АТФ — близько 0.5 мМ. На нашу думку, відносна орієнтація молекул флавонолу і АТФ в агрегатах вказаної стехіометрії відрізняється і залежить від положення метоксильних замісників у флавонолі, оскільки при збудженні флуоресценції у спектрі реєструються 2 форми агрегату — “нейтральна” і “аніонна”, а співвідношення цих форм різне для різних флавонолів. Флавоноли 1 та 3 демонструють флуоресценцію лише аніонної форми, тоді як інші сполуки — флуоресценцію обох форм. Одержані результати при врахуванні рівня концентрації АТФ у клітинах організмів (3–10 мМ) [16–18] дозволяють припустити, що в цитоплазмі і окремих клітинних органелах ендогенні (у рослинах) та екзогенні флавоноли перебувають у вигляді агрегатів з АТФ, за виключенням тієї долі цих сполук, яка специфічно зв’язується з білками [1].

Автори вдячні професору Іву Мелі (Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologie, UMR 7213, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg, CNRS) за надану можливість отримання спектрів поглинання та флуоресценції досліджуваних сполук.

ОБРАЗОВАНИЕ АГРЕГАТОВ МЕТОКСИФЛАВОНОЛОВ С АТФ

А.И.Бугера*, В.Г.Пивоваренко

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко,

ул. Владимирская, 64/13, Киев, 01601, Украина
* e-mail: golowanowa@gmail.com

Для серии метоксипроизводных природных флавонолов исследовано их связывание с аденозин 5'-трифосфатом (АТФ) в физиологическом растворе pH 7.2 методами спектрофотометрии и флуоресцентной спектроскопии. В рамках концентраций АТФ 0.1...3 мМ зарегистрировано образование двух форм агрегатов — "нейтральной" и "анионной", с стехиометрией флавонол : АТФ = 1:1 в каждой. Соотношение указанных форм различно для каждого из флавонолов и зависит от строения молекулы, а именно от положения метоксильных заместителей в ней. При учете внутриклеточного уровня концентрации АТФ (3—10 мМ) полученные результаты позволяют предположить существование флавонолов в клетках организмов в виде агрегатов с АТФ.

К л ю ч е в ы е с л о в а: флавонол, АТФ, агрегация, спектрофотометрия, флуоресцентная спектроскопия.

AGGREGATE FORMATION OF METHOXYFLAVONOLS WITH ATP

O.I.Bugera*, V.G.Pivovarenko

Kyiv National Taras Shevchenko University,
64/13 Volodymyrska Str., Kyiv, 01601, Ukraine
* e-mail: golowanowa@gmail.com

Binding with adenosine 5'-triphosphate (ATP) was studied for a series of methoxyl derivatives of natural flavonols in physiological saline pH 7.2 by spectrophotometric and fluorescence spectroscopy methods. The formation of two forms of aggregates, 'neutral' and 'anionic' ones with the flavonol : ATP 1:1 stoichiometry in each was registered within the concentration range of ATP 0.1...3 mM. The ratio of the two forms was varied depending on the structure of flavonol, namely on the position of methoxyl substituents in the molecule. Considering the intracellular ATP concentration level (3—10 mM), the results suggest the existence of flavonols in live cells as the aggregates with ATP.

К е у в о р д s: flavonol, ATP, aggregation, spectrophotometry, fluorescence spectroscopy.

ЛІТЕРАТУРА

1. Andersen Ø.M., Markham K.R. Flavonoids: chemistry, biochemistry, and applications. -Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2006.
2. Grotewold E. The Science of Flavonoids. -Columbus: Springer, 2006.

3. Williams R.J., Spencer J.P., Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? // Free Radic. Biol. Med. -2004. -**36**. -P. 838–849.
4. Kasprzak M.M., Erxlebenb A., Ochockia J. Properties and applications of flavonoid metal complexes // RSC Adv. -2015. -**5**. -P. 45853–45877.
5. Smith G.J., Thomsen S.J., Markham K.R. et al. The photostabilities of naturally occurring 5-hydroxyflavones, flavonols, their glycosides and their aluminium complexes // J. Photochem. Photobiol. A: Chem. -2000. -**136**. -P. 87–91.
6. Favaro G., Clementi C., Romani A. et al. Acidochromism and Ionochromism of Luteolin and Apigenin, the Main Components of the Naturally Occurring Yellow Weld: A Spectrophotometric and Fluorimetric Study // J Fluoresc. -2007. -**17**. -P. 707.
7. Colombini M.P., Andreotti A., Baraldi C. et al. Colour fading in textiles: A model study on the decomposition of natural dyes // Microchem. J. -2007. -**85**. -P. 174–182.
8. Selvaraj S., Krishnaswamy S., Devashya V. et al. Flavonoid-metal ion complexes: a novel class of therapeutic agents // Med. Res. Rev. -2014. -**34**, № 4. -P. 677–702.
9. Klymchenko A. S., Kreder R. Fluorescent Probes for Lipid Rafts: From Model Membranes to Living Cells // Chemistry & Biology. -2014. -**21**. -P. 97–113.
10. Klymchenko A.S., Duportail G., Mely Y. 3-Hydroxychromone Probes Precisely Located and Oriented in Lipid Bilayers: A Toolkit for Biomembrane Res // Fluorescent Methods to Study Biological Membranes. Springer Series on Fluorescence. -2013. -**13**. -P. 51–69.
11. Pivovarenko V.G., Vadzyuk O.B., Kosterin S.O. Fluorometric detection of adenosine triphosphate with 3-hydroxy-4'-(dimethylamino)flavone in aqueous solutions // J. Fluorescence. -2006. -**16**. -P. 9–15.
12. Yushchenko D.A., Vadzyuk O.B., Kosterin S.O. et al. Sensing of adenosine-5'-triphosphate anion in aqueous solutions and mitochondria by a fluorescent 3-hydroxyflavone dye // Analyt. Biochemistry. -2007. -**369**. -P. 218–225.
13. Smith M.A., Neumann R.M., Webb R.A. A modification of the Algar-Flynn-Oyamada preparation of flavonols // J. Heterocycl. Chem. -1968. -**5**. -P. 425–426.
14. Погодаева Н.Н., Медведева С.А. Гидрофобные свойства некоторых замещенных производных флавола и флаванона // Журн. физ. химии. -2005. -**79**. -С. 751–754.
15. Benesi H., Hildebrand J. A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons // J. Amer. Chem. Soc. -1949. -**71**, № 8. -P. 2703–2707.
16. Trautmann A. Extracellular ATP in the Immune System: More Than Just a "Danger Signal" // Scien-

ce Signaling. -2009. -2, № 56. -P. 6.

17. Imamura H., Huynh Nhat K.P., Togawa H. et al. Visualization of ATP levels inside single living cells with fluorescence resonance energy transfer-based genetically encoded indicators // PNAS. - 2009. -106. -P. 15651-15656.
18. Beis I., Newsholme E.A. The contents of adenine nucleotides, phosphagens and some glycolytic intermediates in resting muscles from vertebrates and invertebrates // Biochem. J. -1975. -152. -P. 23-32.

REFERENCES

1. Andersen Ø.M., Markham K.R. *Flavonoids: chemistry, biochemistry, and applications*. (Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2006).
2. Grotewold E. *The Science of Flavonoids*. (Columbus: Springer, 2006).
3. Williams R.J., Spencer J.P., Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radic. Biol. Med.* 2004. **36**: 838.
4. Kasprzak M.M., Erxleben A., Ochockia J. Properties and applications of flavonoid metal complexes. *RSC Adv.* 2015. **5**: 45853.
5. Smith G.J., Thomsen S.J., Markham K.R., Andary C., Cardon D. The photostabilities of naturally occurring 5-hydroxyflavones, flavonols, their glycosides and their aluminium complexes. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2000. **136**: 87.
6. Favaro G., Clementi C., Romani A., Vickackaite V. Acidochromism and Ionochromism of Luteolin and Apigenin, the Main Components of the Naturally Occurring Yellow Weld: A Spectrophotometric and Fluorimetric Study. *J Fluoresc.* 2007. **17**: 707.
7. Colombini M.P., Andreotti A., Baraldi C., Degano I., Lucejko J.J. Colour fading in textiles: A model study on the decomposition of natural dyes. *Microchem. J.* 2007. **85**: 174.
8. Selvaraj S., Krishnaswamy S., Devashya V., Sethuraman S., Krishnan U.M. Flavonoid-metal ion com-

plexes: a novel class of therapeutic agents. *Med. Res. Rev.* 2014. **34** (4): 677.

9. Klymchenko A. S., Kreder R. Fluorescent Probes for Lipid Rafts: From Model Membranes to Living Cells. *Chemistry & Biology*. 2014. **21**: 97.
10. Klymchenko A.S, Duportail G., Mely Y. 3-Hydroxychromone Probes Precisely Located and Oriented in Lipid Bilayers: A Toolkit for Biomembrane Res. *Fluorescent Methods to Study Biological Membranes. Springer Series on Fluorescence*. 2013. **13**: 51.
11. Pivovarenko V.G., Vadzyuk O.B., Kosterin S.O. Fluorometric detection of adenosine triphosphate with 3-hydroxy-4'-(dimethylamino)flavone in aqueous solutions. *J. Fluorescence*. 2006. **16**: 9.
12. Yushchenko D.A., Vadzyuk O.B., Kosterin S.O., Duportail G., Mely Y., Pivovarenko V.G. Sensing of adenosine-5'-triphosphate anion in aqueous solutions and mitochondria by a fluorescent 3-hydroxyflavone dye. *Anal. Biochem.* 2007. **369**: 218.
13. Smith M.A., Neumann R.M., Webb R.A. A modification of the Algar-Flynn-Oyamada preparation of flavonols. *J. Heteroc. Chem.* 1968. **5**: 425.
14. Pogodaeva N.N., Medvedeva S.A. The hydrophobic properties of some substituted flavone and flavanone derivatives. *J. Phys. Chem. (Rus)*. 2005. **79**: 751.
15. Benesi H., Hildebrand J. A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons. *J. Amer. Chem. Soc.* 1949. **71** (8): 2703.
16. Trautmann A. Extracellular ATP in the Immune System: More Than Just a "Danger Signal". *Science Signaling*. 2009. **2** (56): 6.
17. Imamura H., Huynh Nhat K. P., Togawa H., Saito K., Iino R., Kato-Yamada Y., Nagai T., Noji H. Visualization of ATP levels inside single living cells with fluorescence resonance energy transfer-based genetically encoded indicators. *PNAS*. 2009. **106**: 15651.
18. Beis I., Newsholme E.A. The contents of adenine nucleotides, phosphagens and some glycolytic intermediates in resting muscles from vertebrates and invertebrates. *Biochem J.* 1975. **152**: 23.

Надійшла 23.01.2017

Индекс 74495

УКРАИНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ, том 83, № 1–2, 2017

ISSN 0041—6045. Укр. хим. журн. 2017. Т. 83. № 1–2. 1—128

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

С.В.ВОЛКОВ

Заместители главного редактора

А. Г. БЕЛОУС

В. И. КАЛЬЧЕНКО

Ответственный секретарь

Л. Н. КУЛАГИНА

С. А. АНДРОНАТИ

В. П. АНТОНОВИЧ

В. Н. БЕЛЯКОВ

А. И. ВОВК

В. В. ГОНЧАРУК

Н. Т. КАРТЕЛЬ

В. П. КУХАРЬ

Е. В. ЛЕБЕДЕВ

В. М. ОГЕНКО

А. А. ОМЕЛЬЧУК

Э. В. ПАНОВ

В. И. ПЕХНЬО

А. Ф. ПОПОВ

Н. С. СЛОБОДЯНИК

Ю. И. ТАРАСЕВИЧ

И. О. ФРИЦКИЙ

В. В. ШЕВЧЕНКО

Ю. Г. ШЕРМОЛОВИЧ

Адрес редакции:

Украина, 03680 Киев, просп. академика Палладина, 32-34

Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины

Т е л е ф о н : (044) 424 03 22; ф а к с : (044) 424 30 70; e-mail: journal@ionc.kiev.ua

Свидетельство о государственной регистрации — серия КВ № 1896, выдано 26.03.96

Оригинал-макет для прямого репродуцирования подготовлен в редакции

Научные редакторы: А.Г. БЕЛОУС, А.И. ВОВК, А.А. ОМЕЛЬЧУК

Редактор П.А. ЕРЕМЕНКО

Сдано в печать 05.04.2017. Формат 84x108/16. Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 98 экз. Заказ

Типография "Гордон". 03179, Киев-179, ул. Котельникова, 95.

Замовляйте "Український хімічний журнал" на I півріччя 2017 року!

Шановні читачі !

Передплату можна оформити в будь-якому відділенні зв'язку України. Журнал виходить щодвамісяці.

Ф.СП - 1

Державний комітет зв'язку України											
АБОНЕМЕНТ	на журнал 74495										
Український хімічний журнал											
Індекс видання											
найменування видання											
Кількість комплектів											
на 2017 рік по місяцях											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куди											
поштовий індекс						адреса					
Телефон відділення зв'язку											
Кому											
прізвище, ініціали											
ДОСТАВНА КАРТКА ДОРУЧЕННЯ											
пв	місце	літер.	на журнал			74495					
Український хімічний журнал			Індекс видання								
найменування видання											
Вар-тість	передпл.	грн.	коп.	Кількість							
	переадресування	грн.	коп.	комплектів							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куди											
поштовий індекс						адреса					

Перевірте правильність оформлення передплати!

На абонементі повинен бути проставлений відтиск касового апарата. При оформленні передплати (переадресування) без касового апарата на абонементі проставляється відтиск календарного штампеля відділення зв'язку. У цьому разі передплатнику видається абонемент з квитанцією про оплату вартості передплати (переадресування).

Передплатник із сплачених ним коштів за передплату доручає Розповсюджувачу сплатити Видавцю суму в розмірі видавничої вартості передплаченого видання на умовах і в строки, визначені Розповсюджувачем.