

Аномальная активность аминов, содержащих *n*-октильные заместители, при взаимодействии с порфириновыми системами

В. П. Андреев,^a П. С. Соболев,^{a@} Е. А. Ларкина^b

^aПетрозаводский государственный университет, 185910 Петрозаводск, Россия

^bМИРЭА – Российский технологический университет, 119454 Москва, Россия

@E-mail: 16862.10.ns@gmail.com

На основе полученных данных по координации первичных, вторичных и третичных аминов, а также первичных спиртов с Zn-тетрафенилпорфирином в хлороформе показана повышенная устойчивость комплексов с лигандами, содержащими *n*-октильные группы. Закономерности в изменении констант устойчивости комплексов и термодинамических характеристик (ΔS^0 и ΔH^0), (параллельно величинам $\lg P$, характеризующим отношение растворимости соединений в октаноле и воде) указывают на то, что для первичных спиртов и аминов до бутанола-1 и *n*-бутиламина главным фактором, от которого зависит прочность координационного взаимодействия $N \rightarrow Zn$, является индуктивный эффект радикала. Однако ввиду того, что σ^* - константа для алкильных групп неразветвленного строения, содержащих более трех атомов углерода, является постоянной величиной, дальнейшее сложное изменение указанных величин свидетельствует о действии не только электронных и стерических, но и иных (например, сольватационных) факторов. Методом рентгеноструктурного анализа показано, что в кристаллах Zn-тетрафенилпорфирина с *n*-октиламином и ди-*n*-октиламином состава 1:1 молекулы лигандов, связанные посредством атомов азота аминогрупп с атомом цинка одной молекулы металлопорфирина, ориентируют углеводородные заместители в пространственных створах между фенильными кольцами порфириновых макроциклов соседних молекул металлопорфирина. Константы устойчивости комплексов третичных аминов с Zn-тетрафенилпорфирином в хлороформе и константы скорости реакции феофорбида а с *n*-бутил-, *n*-гептил-, *n*-октил-, *n*-нониламином в хлороформе и смеси ДМФА с хлороформом при 30 °С получены методом электронной спектроскопии. Строение продуктов реакции раскрытия экзоцикла феофорбида а доказано методом ЯМР ¹H спектроскопии. В хлороформе максимальная скорость раскрытия экзоцикла феофорбида а наблюдается для *n*-октиламина, в то время как в смеси хлороформ–ДМФА (2:1) этот амин обладает наименьшей реакционной способностью.

Ключевые слова: Феофорбид а, *n*-алкиламины, нуклеофильное замещение, порфирины, кровь.

Abnormal Activity of Amines Containing *n*-Octyl Substituents in Interaction with Porphyrin System

Vladimir P. Andreev,^a Pavel S. Sobolev,^{a@} and Ekaterina A. Larkina^b

^aPetrozavodsk State University, 185910 Petrozavodsk, Russian Federation

^bMIREA – Russian Technological University, 119454 Moscow, Russian Federation

@Corresponding author E-mail: 16862.10.ns@gmail.com

Based on the data on the coordination of primary, secondary and tertiary amines, as well as primary alcohols with Zn-tetraphenylporphyrin in chloroform, an increased stability of the complexes with ligands containing *n*-octyl groups is shown. Regularities in changes of the stability constants of complexes and thermodynamic characteristics (ΔS^0 and ΔH^0) (parallel to the values of $\lg P$, which characterize the ratio of solubility of compounds in octanol and water) indicate that for primary alcohols and amines up to butanol-1 and *n*-butylamine, the main factor that determines the strength of the coordination interaction $N \rightarrow Zn$ is the inductive effect of the radical. However, since σ^* is a constant for alkyl groups of unbranched structure containing more than three carbon atoms, further complex changes in these values indicate the action of not only electronic and steric, but also other (for example, solvation)

factors. X-Ray diffraction analysis has shown that in Zn-tetraphenylporphyrin crystals with *n*-octylamine and di-*n*-octylamine of 1:1 composition, ligand molecules, bound by nitrogen atoms of amino groups to the zinc atom of one metalloporphyrin molecule, orient the hydrocarbon substituents in the space between the phenyl rings of porphyrin macrocycles of neighboring metalloporphyrin molecules. The stability constants of complexes of tertiary amines with Zn-tetraphenylporphyrin in chloroform and the reaction rate constants of pheophorbide *a* with *n*-butyl-, *n*-heptyl-, *n*-octyl-, *n*-nonyl-amine in chloroform and a mixture of DMF with chloroform at 30 °C were obtained by electron spectroscopy. The structure of the reaction products of the disclosure of the exocycle of pheophorbide *a* were proven by method of ¹H NMR spectroscopy. In chloroform, the maximum rate of opening of the exocycle of pheophorbide *a* is observed for *n*-octylamine, while in a mixture of chloroform–DMF (2:1), this amine has the lowest reactivity.

Keywords: Pheophorbide *a*, *n*-alkylamines, nucleophilic substitution, porphyrins, blood.

Введение

В работе^[1] мы предложили использовать образование комплексов п,у-типа кислород- и азотсодержащих лигандов с Zn-тетрафенилпорфирином (Zn-ТФП) в хлороформе в качестве стандартного процесса для исследования нуклеофильности соединений и обнаружили, что комплексы с аминами, содержащие *n*-октильные заместители, характеризуются более высокими значениями констант устойчивости, чем комплексы с аминами с другими заместителями нормального строения.^[2–4] В связи с этим мы решили проверить, соблюдаются ли подобные эффекты в других химических процессах с участием аминов, содержащих *n*-октильный заместитель. В настоящей работе нами представлены кинетические данные реакции образования алкиламидов хлорина *e*₆ с участием *n*-алкиламинов и феофорбида *a*.

Экспериментальная часть

n-Бутиламин (Sigma-Aldrich), *n*-гептиламин (Fluka), *n*-октиламин (Sigma-Aldrich) и *n*-нониламмин (Fluka) для кинетических исследований использовали без дополнительной очистки. Другие амины выдерживали над КОН и перегоняли. Zn-ТФП получали по методике^[5] из ТФП (Acros organics) и очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия, элюент – хлороформ. Хлороформ (стабилизировали гексеном-1, 0.1 % по объему) и ДМФА очищали согласно работе.^[6] ДМФА хранили над молекулярными ситами.^[7] Специальные опыты показали, что в нестабилизированном хлороформе константы скоростей реакций раскрытия экзоцикла феофорбида *a* до начала разложения растворителя согласуются со значениями, полученными в присутствии 0.1 % гексена-1.

Феофорбид *a*. К 100 г биомассы *Spirulina platensis* добавляли 300 мл этилового спирта, обрабатывали взвесь ультразвуком 30 минут при температуре 45 °C и кипятили в течение часа в токе аргона без доступа света. Экстракт отделяли фильтрованием и процесс экстракции повторяли три раза. Полученные растворы объединяли и растворитель удаляли в вакууме до 1/3 объема. К сконцентрированному экстракту добавляли 1.2 мл конц. HCl. Выпавший осадок отделяли фильтрованием и сушили в эксикаторе над P₂O₅. Остаток растворяли в 70 мл ацетона, добавляли 150 мл конц. HCl и перемешивали реакционную смесь 2.5 часа в токе аргона в темноте при комнатной температуре, контролируя протекание реакции методом ТСХ (хлороформ – пропанол-2, 15:1). Затем экстрагировали реакционную смесь петролейным эфиром (3×50 мл), нейтрализовали до pH 7 и экстрагировали хлороформом. Раствор феофорбида *a* сушили над безводным

Na₂SO₄, упаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии (хлороформ – метанол, 20:1). Полученное вещество перекристаллизовывали из смеси хлороформ – петролейный эфир, отфильтровывали и сушили над P₂O₅. Выход составил 258.6 мг. Данные электронной и ЯМР ¹H спектроскопии соответствуют литературным.^[8]

Спектры ЯМР ¹H соединений регистрировали на спектрометре Bruker DPX-300 (Германия) с рабочей частотой 300 МГц в CDCl₃. Положение химических сдвигов определяли относительно сигнала остаточных протонов дейтерохлороформа.

Спектры ЯМР ¹H алкиламидов хлорина *e*₆ совпадают с теми, которые приведены в работе.^[9] Наблюдалось исчезновение сигнала от протона при атоме углерода карбонильной группы 13(2) в экзоцикле феофорбида *a* при 6.24 м.д. и появление сигналов в виде двух дублетов АВ-системы протонов метиленовой группы в положении 15(1) при 5.51 и 5.27 м.д., а также уширенного сигнала от протона амидной группы при 6.5 м.д.

Определение констант устойчивости комплексов Zn-ТФП с лигандами

Константы устойчивости определяли как описано в работе.^[1] Электронные спектры поглощения снимали на приборе СФ 2000-02. Константы устойчивости комплексов Zn-ТФП с аминами состава 1:1 (*n* = 1) в хлороформе рассчитывали по формуле (1).

$$K = \frac{[ZnТФП \cdot L_n]}{[ZnТФП][L]^n} \quad (1)$$

Равновесные концентрации комплекса Zn-ТФП·L_{*n*} и Zn-ТФП вычисляли по формуле (2):

$$c_1 = \frac{A - \varepsilon_2 c l}{(\varepsilon_1 - \varepsilon_2) l} \quad (2)$$

здесь *A* – оптическая плотность раствора в максимумах поглощения металлопорфирина или его комплекса, ε_1 и ε_2 – молярные коэффициенты экстинкции Zn-ТФП и Zn-ТФП·L_{*n*} при тех же длинах волн, *c*₁ и *c*₂ – концентрации Zn-ТФП или Zn-ТФП·L_{*n*} в растворе (моль/л), *c* – суммарная концентрация Zn-ТФП и его комплекса Zn-ТФП·L_{*n*} в растворе, численно равная исходной концентрации металлопорфирина (2·10⁻⁵ моль/л). Концентрации лигандов при определении констант устойчивости комплексов находились в диапазоне 2·10⁻⁵–1·10⁻³ моль/л. Коэффициенты экстинкции Zn-ТФП определяли по оптической плотности стандартного раствора металлопорфирина, для молекулярного комплекса Zn-ТФП·L_{*n*} (*n* = 1) – при добавлении к раствору металлопорфирина 10000-кратного избытка лиганда, для того чтобы комплексообразование прошло полностью; критерий – постоянство *A* при дальнейшем увеличении концентрации лиганда. Значения величин Δλ определяли добавлением

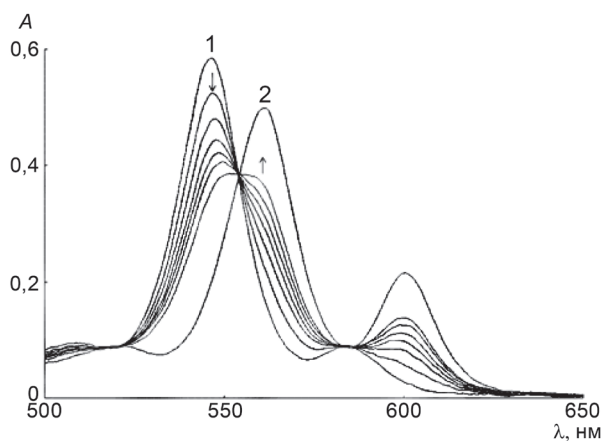


Рисунок 1. Изменения в электронном спектре поглощения Zn-ТФП (1) при образовании комплекса (2) с три-*n*-октиламином.

количества лиганда, достаточного для появления отчетливо выраженного смещенного максимума полосы поглощения, не меняющего своего положения при увеличении его концентрации (Рисунок 1). Термодинамические константы процесса комплексообразования рассчитывали графическим методом с учетом формулы (3) (первое приближение Улиха^[10])

$$\ln K_T = -\Delta H^\circ_{298}/RT + \Delta S^\circ_{298}/R \quad (3)$$

предполагая, что в исследуемом узком интервале температур (273–313 К) значения ΔH и ΔS остаются постоянными.

Определение констант скоростей реакции раскрытия экзоцикла феофорбида *a*

Для оценки кинетики реакции раскрытия экзоцикла феофорбида *a* под действием первичных алкиламинов проводили исследования спектрофотометрическим методом в кювете толщиной оптического слоя 10 мм в среде инертного газа. Кюветы и кюветодержатель перед съемкой ЭСП термостатировали при температуре проведения реакции (30 °С). Инертную атмосферу перед спектральными измерениями создавали пропуская смесь через реакционную смесь аргона. Реакционные смеси хранили в герметично закрытых стеклянных пробирках в термостате в темноте. Перед помещением пробирок в термостат через реакционную смесь пропускали инертный газ, после чего герметизировали лентой Parafilm «М».

В условиях 10000 кратного избытка алкиламина изучаемая реакция раскрытия экзоцикла является реакцией псевдопервого порядка и константу скорости можно определить по формуле (4):^[10]

$$k = 1/t \cdot \ln ((A_0 - A_\infty)/(A_t - A_\infty)), \quad (4)$$

где A_0 – исходная оптическая плотность раствора феофорбида *a*, A_t – оптическая плотность раствора феофорбида *a* с алкиламином в момент времени *t*, A_∞ – оптическая плотность раствора феофорбида *a* с алкиламином по окончании реакции (критерий – неизменность оптической плотности с течением времени).

Результаты и обсуждение

Анализ кинетических и термодинамических параметров процесса координации Zn-ТФП с первичными,

вторичными и третичными аминами и их пропаргильными производными неразветвленного строения показывает, что устойчивость комплексов максимальна в случае *n*-октилсодержащих аминов (за исключением диметил- и триметиламина), для которых ΔH° и ΔS° обладают экстремальными значениями.^[3,4] Данные для некоторых третичных аминов представлены в Таблице 1.

Для процесса координации Zn-ТФП со спиртами^[2] мы не определяли термодинамические константы вследствие низких значений констант устойчивости (7.3 (метанол) – 11.7 (*n*-октанол) л·моль⁻¹), которые изменяются в следующей последовательности: $\text{CH}_3\text{OH} < (\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \approx n\text{-C}_3\text{H}_7\text{OH} \approx n\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH} \approx n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{OH} \approx n\text{-C}_9\text{H}_{19}\text{OH}) < n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{OH}$, т.е. и в данном случае комплекс с лигандом, содержащим *n*-октильный заместитель, имеет максимальное значение *K*.

Закономерности в изменении *K*, ΔS° и ΔH° (параллельно потенциалам ионизации I_p , а также величинам $\lg P$,^[11] характеризующим отношение растворимости соединений в октанолу и воде) указывают на то, что для первичных аминов и спиртов до *n*-бутиламина главным фактором, от которого зависит прочность координационной связи $\text{N} \rightarrow \text{Zn}$, является индуктивный эффект. Однако ввиду того, что σ^* – константа для алкильных групп неразветвленного строения, содержащих более трех атомов углерода, является постоянной величиной, дальнейшее сложное изменение указанных величин свидетельствует о действии не только электронных и стерических, но и иных (например, сольватационных) факторов.

С помощью рентгеноструктурного анализа мы попытались выяснить причину большей устойчивости комплексов Zn-ТФП с *n*-октиламином^[3] и ди-*n*-октиламином^[4] состава 1:1. Оказалось, что в первом кристалле расстояния от атома цинка до плоскости порфирина и атома азота *n*-октиламина составляют 0.352 и 2.165 Å, а во втором – 0.390 и 2.148 Å, соответственно, но в обоих случаях молекулы *n*-октил- и ди-*n*-октиламина, связанные посредством атомов азота аминогрупп с атомом цинка одной молекулы Zn-ТФП, ориентируют углеводородные заместители в пространственных створах между фенильными кольцами порфириновых макроциклов соседних молекул металлопорфирина (МП).

Ранее нами было показано,^[12] что для координации не только Zn-ТФП, но и при использовании Zn(II)-диметилового эфира протопорфирина IX и Zn(II)-триметилового эфира хлорина e_6 в хлороформе наблюдаются линейные зависимости $\lg K - \Delta\lambda$ и $\Delta\lambda - \sigma$.

Поэтому в данной работе мы решили проверить, не может ли *n*-октильный заместитель проявлять особые свойства и при взаимодействии с макрогетероциклами, не содержащими в своем составе ионы металлов, в частности, с производными хлорофилла *a* – перспективными сенсбилизаторами для фотодинамической терапии.^[13–15] Известно, что включение в состав тетрапиррольного кольца хлорина e_6 боковых заместителей, содержащих аминогруппы, значительно увеличивает способность пигментов накапливаться в опухолевых клетках и вызывать их фотодеструкцию.^[15]

Таблица 1. Константы устойчивости (K_{298}), термодинамические величины (ΔH^0 , ΔS^0) образования молекулярных комплексов Zn-ТФП и смещения максимумов полос поглощения ($\Delta\lambda$) I и II в электронных спектрах Zn-ТФП при комплексообразовании с третичными аминами в хлороформе при 25 °С.

Лиганд	K_{298}	$\Delta\lambda_{\text{I}}$, нм	$\Delta\lambda_{\text{II}}$, нм	$-\Delta H^0$, кДж·моль ⁻¹	ΔS^0 , Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
Триметиламин	2630 ± 150	15.4	16.9	17.06 ± 0.29	8.0 ± 0.6
Диметилоктиламин	3420 ± 150	15.1	17.6	15.47 ± 1.5	15.6 ± 4.4
Диметилоктадециламин	2280 ± 160	14.9	17.2	20.8 ± 0.5	-5.4 ± 1.5
Метилдиоктиламин ^[4]	170 ± 3	14.8	17.4	17.16 ± 0.61	-14.7 ± 1.3
Триэтиламин ^[4]	7.9 ± 0.1	13.9	16.6	16.81 ± 0.61	-38.7 ± 1.4
Три- <i>n</i> -бутиламин ^[4]	12.0 ± 0.2	15.1	17.6	19.65 ± 0.57	-45.1 ± 2.2
Три- <i>n</i> -октиламин ^[4]	42.6 ± 1.1	15.9	18.3	13.73 ± 0.41	-14.6 ± 0.9
Три- <i>n</i> -додециламин	38.0 ± 0.3	15.0	18.0	22.29 ± 0.84	-44.2 ± 2.6

В данной статье исследована кинетика взаимодействия феофорбида *a* с первичными аминами нормального строения (*n*-бутил-, *n*-гептил-, *n*-октил- и *n*-нониламины), содержащими от 4 до 9 атомов углерода.

Реакцию проводили в хлороформе и смеси растворителей хлороформ-диметилформамид (2:1) при 30 °С. Концентрация феофорбида *a* была $2.1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, использовали 10000 кратный избыток амина.

Оказалось (Таблица 2), что в хлороформе скорость раскрытия циклопентанового кольца, протекающего по механизму нуклеофильного замещения при карбонильном атоме углерода с участием *n*-октиламина, является наибольшей по сравнению с другими исследованными аминами нормального строения (Схема 1).

При этом *n*-гептил- и *n*-нониламины имеют одинаковые константы скоростей реакции, а *n*-бутиламин обладает самым низким значением: *n*-бутиламин < *n*-гептиламин ≈ *n*-нониламин < *n*-октиламин.

Мы предполагаем, что такое поведение *n*-октиламина в хлороформе, как и в других описанных выше случаях, может быть обусловлено образованием какого-то комплекса с феофорбидом *a* за счет уникальной длины R этого нуклеофила.

Однако в присутствии другого апротонного растворителя (диметилформамида в хлороформе)

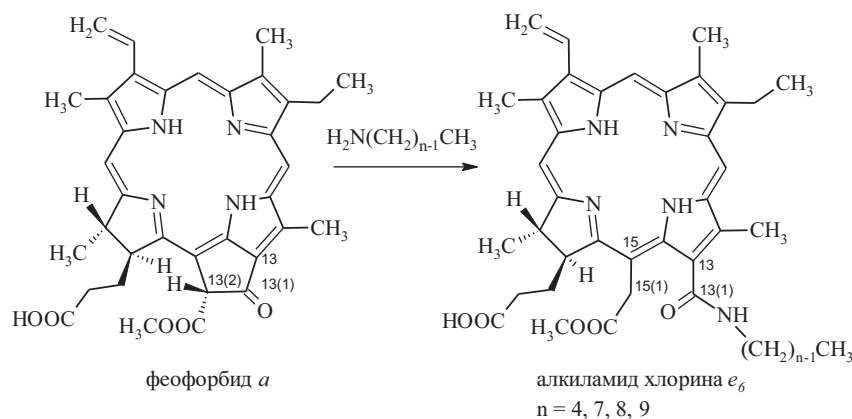
Таблица 2. Константы скоростей реакций взаимодействия феофорбида *a* с алкиламинами при 30 °С.

<i>n</i> -Алкиламин	$k \cdot 10^7$, с ⁻¹	
	Хлороформ	ДМФА – хлороформ (1:2)
<i>n</i> -Бутиламин	2.78 ± 0.28	4.93 ± 0.42
<i>n</i> -Гептиламин	8.50 ± 1.00	8.56 ± 1.11
<i>n</i> -Октиламин	16.10 ± 0.94	3.61 ± 0.39
<i>n</i> -Нониламин	9.64 ± 1.03	6.83 ± 0.51

порядок реакционной способности меняется коренным образом: *n*-октиламин < *n*-бутиламин < *n*-нониламин ≈ *n*-гептиламин.

В этом случае скорость реакции с *n*-октиламином уменьшается почти в 5 раз, с *n*-бутиламином, наоборот, она возрастает почти в 2 раза, с *n*-гептиламином остается прежней, а с *n*-нониламином немного падает.

В соответствии с теорией Хьюза-Ингольда, с увеличением полярности растворителя^[16] скорость реакций S_N2 между нейтральными (неионогенными) соединениями должна возрастать (в нашем случае это выполняется лишь для короткоцепочечного *n*-бутиламина) особенно сильно при использовании апротонных биполярных

**Схема 1.**

растворителей. В этом аспекте интересно упомянуть работу академика Л.М. Литвиненко о взаимодействии первичных, вторичных и третичных аминов с *транс*-арил- δ -галогенвинилкетонами, в которой автор отмечает, что изменение полярности растворителя мало влияет на скорость взаимодействия реагента с первичными и вторичными аминами, тогда как для третичных аминов скорость реакции при переходе от гексана к орто-дихлорбензолу возрастает в 1000 раз.^[17,18]

Мы пока не можем объяснить падение скорости реакции феофорбида *a* с *n*-октиламином при использовании добавок ДМФА. Однако из приведенных данных видно, что ДМФА влияет на сольватацию амина и/или sp^3 -гибридного интермедиата, образующегося при замыкании экзоцикла. Кроме того, карбоксильная группа феофорбида *a*, взаимодействуя с аминами, также может влиять на скорость реакции.

Подчеркнем, что ранее в реакциях нуклеофильного замещения *n*-октиламины не обнаруживали необычного поведения. Например, в работе^[19] показано, что ди-*n*-бутилгептил- и три-*n*-октиламин ($k = 2.2 \cdot 10^{-4}$ л·моль⁻¹·сек⁻¹), а также ди-*n*-бутилгептинил-2-амин и ди-*n*-октилоктинил-2-амин ($k = 1.7 \cdot 10^{-4}$ л·моль⁻¹·сек⁻¹) имеют одинаковые константы скорости реакций при взаимодействии с иодистым этилом в ацетофеноне при 30 °С.

Целью нашей дальнейшей работы будет являться выяснение причин обнаруженного нами явления: повышенной активности органических соединений, содержащих *n*-октильный заместитель, в химических и биохимических процессах.

Выводы

Таким образом, на основании результатов исследований комплексообразования Zn-ТФП с аминами и спиртами, реакций нуклеофильного взаимодействия феофорбида *a* с первичными аминами, а также данных рентгеноструктурного анализа, касающихся строения комплексов Zn-ТФП с *n*-октил- и ди-*n*-октиламином, можно сделать вывод об уникальных свойствах *n*-октильного заместителя, способного к образованию особо устойчивых внутри- и/или межмолекулярных комплексов по крайней мере с макрогетероциклами (или другими большими по площади гетероароматическими системами).

Мы предполагаем, что это явление может оказать существенную роль при разработке различных биологически активных соединений, причем в водных растворах гидрофобные взаимодействия указанных групп

в некоторых случаях могут быть не менее важными, чем неполярных заместителей в составе аминокислот для стабилизации нативной структуры белковых молекул.

Благодарности. Авторы выражают благодарность ЦКП РТУ МИРЭА при поддержке Минобрнауки России за возможность использования оборудования для научных исследований.

Список литературы

1. Andreev V.P., Nizhnik Ya.P., Lebedeva N.Sh. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 906–915.
2. Andreev V.P., Sobolev P.S., Zaitsev D.O., Remezova L.A., Tunina S.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82*, 1157–1166.
3. Andreev V.P., Sobolev P.S., Zaitsev D.O., Tafenko V.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 320–325.
4. Andreev V.P., Sobolev P.S., Zaitsev D.O., Remizova L.A., Tafenko V.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 1979–1988.
5. Rothemund P., Menotti A.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1808–1812.
6. Gordon A., Ford R. *Chemist's Companion (russ. transl.)*. Moscow: Mir, **1976**. 541 p.
7. Lebedeva N.Sh., Mikhailovskij K.V., V'ugin A.I. *Koord. Khim.* **2001**, *27*, 795.
8. Brandis A.S., Kozyrev A.N., Mironov A.F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6485–6494.
9. Gushchina O.I., Larkina E.A., Nikolskaya T.A., Mironov A.F. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology* **2015**, *153*, 76–81.
10. *Physical Chemistry* (Nikolskiy B.P., Ed.), Leningrad: Khimiya, **1987**. 880 p. (in Russ.) [Физическая химия (Никольский Б.П., ред.), Л.: Химия, **1987**. 880 с.]
11. Sangster J. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1989**, *18*, 1111–1227.
12. Andreev V.P., Sobolev P.S., Larkina E.A., Tkachevskaya E.P. *Chem. Heterocycl. Compds.* **2012**, *48*, 497–504.
13. Gushchina O.I., Larkina E.A., Mironov A.F. *Macroheterocycles* **2014**, *7*, 414–416.
14. Zorina T.E., Khludneev I.I., Kravchenko I.E. *Vestnik BGU. Ser. 2* **2008**, *2*, 42–45.
15. Chin W.W., Heng P.W., Olivo M. *BMC Pharmacol.* **2007**, *7*, 15.
16. Dneprovskiy A.S., Temnikova T.I. *Theoretical Foundations of Organic Chemistry. Structure, Reactivity and Reaction Mechanisms of Organic Compounds*. Leningrad: Khimiya, **1991**, 559 p. (in Russ.) [Днепровский А.С., Темникова Т.И. Теоретические основы органической химии. Структура, реакционная способность и механизмы реакций органических соединений. Л.: Химия, **1991**. 559 с.]
17. Litvinenko L.M., Kostenko L.I., Popov A.F., Termosin I.I. *Zh. Org. Khim.* **1976**, *1*, 2524–2528.
18. Litvinenko L.M., Popov A.F., Kostenko L.I., Termosin I.I. *Doklady AN SSSR* **1973**, *211*, 353–356.
19. Ermilova E.V., Remizova L.A., Andreev V.P., Abdulganeeva S.A., Favorskaja I.A. *Zh. Org. Khim.* **1977**, *13*, 1150–1153.

Received 17.08.2021

Accepted 12.04.2021