

В. О. Сингаєвський, М. С. Слесарчук, А. В. Кудрінецька,
Х. Б. Болібрух, С. В. Половкович
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

РЕАКЦІЯ [3+2] ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ У СИНТЕЗІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ

© Сингаєвський В. О., Слесарчук М. С., А. В. Кудрінецька, Болібрух Х. Б., Половкович С. В., 2018

Описано використання 1,4-нафтохінонів як сентитичних еквівалентів електроно-дифіцитних алкенів – активних диполярофілом у реакції [3+2] циклоприєднання. Встановлено, що використання каталізатора ацетату срібла чітко просторово координує молекулу азометиніліду у перехідному стані, що пояснює отримання виключно продуктів *цис*-приєднання. Під час аналізу оптимізації умов перебігу реакції була встановлена закономірність, що під час перебігу реакції за класичною методикою переважно утворюються циклічні продукти анелювання двох протонів по хіноїдному ребру, а під час використання мікрохвильового випромінювання отримуються з більшим виходом дегідратовані продукти з двома ендочиклічними подвійними зв'язками у гетероциклічному фрагменті. Структури отриманих нових гетероциклічних систем були підтверджені з використанням елементного аналізу, ЯМР-спектроскопії.

Ключові слова: 1,4-нафтохінон, амінокислоти, азометиніліди, 1,3-диполярне [3+2]-циклоприєднання.

V. O. Syngaevskiy, M. S. Slesarchuk,
A. V. Kudrinetska, Ch. B. Bolibrukh, S. V. Polovkovych

РЕАКЦІЯ [3+2] ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ У СИНТЕЗІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ

© Syngaevskiy V. O., Slesarchuk M. S., A. V. Kudrinetska, Bolibrukh Ch. B., Polovkovych S. V., 2018

This paper describes the use of 1,4-naphthoquinones, as the sentimental equivalents of electron-diphosphate alkenes, as activation by dipolarophyll in the reaction [3+2] cyclization. The paper finds that the use of a silver acetate catalyst strictly spatially coordinates a molecule of azomethinilide in a transitional state, which explains the production of exclusively *cis*-coupling products. In the analysis of the optimization of the reaction conditions, the following regularity was established: during the course of the reaction according to the classical technique, cyclic products of annealing of two protons on the quinidine edge are formed to a large extent, and when using microwave radiation, dehydrated products with two endocyclic double bonds are obtained with a larger yield in heterocyclic fragment. Structures of obtained new heterocyclic systems were confirmed and their characteristics are described using elemental analysis, NMR-spectroscopy.

Key words: 1,4-naphthoquinone, aminoacids, azomethinilides, 1,3-dipolar [3 + 2] – cycloaddition.

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями. Різноманітність реакцій функціоналізації гетероциклів відіграє важливу роль у синтезі нових лікоподібних молекул.

Реакції 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання широко використовуються в органічній хімії і застосовуються у синтезі медичних агентів та аналогів природних продуктів. Недостатньо вивченими, на нашу думку, залишилися реакції з використанням як 1,3-диполів – азометинілідів на основі естерів α -амінокислот. 1,4-Нафтохінон, який містить дві електроноакцепторні карбонільні групи і був успішно використаний, як дієнофіл у реакціях Дільс-Альдера [1–6]. Рідко застосовувався як диполярофіл у каталітичних реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів, ймовірно, через складні синтетичні труднощі, пов'язані з контролем енантіо-/діастереоселективності. В хімії хінонів простежується зацікавленість у застосуванні цієї реакції для синтезу азотовмісних стерео- та регіоселективних гетероциклічних похідних хінонів. Завдяки широкому застосуванню гетероциклічних хінонів у медичній хімії важливим вважалося розроблення нового підходу на основі хінонових субстратів, що дало б змогу одержати відповідні функціоналізовані 1,4-хінони.

Аналіз попередніх досліджень та публікацій. Важливим завданням органічної хімії є спрямований пошук нових біологічно активних та високоселективних сполук з властивостями, які можуть бути використані у медицині, сільському господарстві та промисловості. Реакція 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання дає змогу одержати конденсовані полігетероциклічні похідні з чітко визначеною геометрією. Перспективним напрямком сучасної органічної хімії в області синтезу поліциклічних сполук, що містять ядро піролу з утворенням системи -C-N-C- зв'язку, є реакції між азометинелідами та сполуками з електронодіфіцитними кратними зв'язками (переважно електронодіфіцитних алкенів) в присутності каталізаторів (солей 1 та 2 валентних металів та стеричних лігандів). Завдяки наявності -C-N-C- зв'язків у фармацевтичних препаратах і природних продуктах ця реакція отримала широке застосування в синтетичній органічній хімії, зокрема в багатьох методиках синтезу та промислового одержання лікарських препаратів [7–13].

Мета роботи – синтез нових гетероциклічних систем, що містять ядро піролу, на основі 1,4-нафтохінону та естерів α -амінокислот, оптимізація умов перебігу реакцій та підтвердження будови одержаних продуктів.

Експериментальна частина. ^1H -ЯМР-спектри записували на спектрометрі “Bruker” (400 MHz) (CDCl_3 , хімічні зсуви ^1H виражені в δ -шкалі щодо внутрішнього стандарту – тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням). Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТШХ на пластинках „Silufol UV-254” і „MerkKieselgel 60 F254”. Під час визначення температури топлення сполук поправка на виступаючий стовпчик ртуті не проводилася.

General procedure for the synthesis of heterocyclic derivatives of 1,4-quinones

4,9-Dioxo-3-phenyl-4,9-dihydro-2H-benzo [f] isoindole-1- methycarboxylate (6a). Under argon atmosphere, AgOAc (0.022 g, 0.13 mmol) and PPh_3 (0.035 g, 0.13 mmol) were dissolved in CH_3CN (2 mL), and stirred at room temperature for about 1 h. Then, imine (2a) substrate (0.24 g, 1.33 mmol), and 1,4-quinones (1) (0.21 g, 1.33 mmol), were added sequentially, after that the mixture was cooled to 0 °C, TEA (0.067 mg, 0.66 mmol) was added. Then it is microwave heated to 130°C and is maintained at 2 h, MW 100 Hz. Once starting material was consumed (monitored by TLC), the resulting mixture of evaporates in a vacuum. The mixture was purified by chromatography on SiO_2 hexanes/ EtOAc gradient elution from 1:99 to 50:50 to give 69.0 mg (85 %) product. Yield 85 %, mp=144-145°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 11.71 (s, 1H, OH); 7.74 (dd, 1H, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, CH); 7.60 (t, 1H, $J=7.9 \times 2$ Hz, CH); 7.44-7.40 (m, 2H, 2CH); 7.38-7.31 (m, 3H, 3CH); 7.22 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, $J=1.5$ Hz, CH); 5.66 (s, 1H, CH); 3.78 (s, 3H, OCH_3), 1.78 (s, 3H, CH_3). Calcd for ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_4$), %: C = 72,50; H = 3,95; N = 4,23. Found, %: C = 72,41; H = 3,89; N = 4,31.

3-(4-chlorophenyl)-4,9-dioxo-4,9-dihydro-2H-benzo [f] isoindole-1- methylcarboxylate (8a)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 71 % yield. m. p. 128-131 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (s, 1H, OH); 7.62 (dt, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.52 (dt, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (m, 1H, CH); 3.88 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₀H₁₂ClNO₄), %: C = 65,67; H = 3,31; Cl = 9,61; N = 3,83. Found, %: C = 65,61; H = 3,37; Cl = 9,69; N = 3,77.

3-(4-bromophenyl)-4,9-dioxo-4,9-dihydro-2H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (10a)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 74 % yield. m. p. 135-137 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (s, 1H, OH); 7.62 (dt, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.52 (dt, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (m, 1H, CH); 3.88 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₀H₁₂BrNO₄), %: C = 58,56; H = 2,95; Br = 19,48; N = 3,41. Found, %: C = 58,49; H = 2,89; Br = 19,54; N = 3,47.

1-isopropyl-4,9-dioxo-3-phenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (5B)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 45 % yield. m. p. 137-138 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (s, 1H, OH); 7.62 (dt, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.52 (dt, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (m, 1H, CH); 3.88 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₃H₂₁NO₄), %: C = 63,58; H = 5,65; N = 3,73. Found, %: C = 63,65; H = 5,59; N = 3,69.

3-(4-chlorophenyl)-1-isopropyl-4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (7B)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 27 % yield. m. p. 169-170 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (s, 1H, OH); 7.62 (dt, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.52 (dt, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (m, 1H, CH); 3.88 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₃H₂₀ClNO₄), %: C = 67,40; H = 4,92; Cl = 8,65; N = 3,42. Found, %: C = 67,47; H = 4,86; Cl = 8,59; N = 3,49.

3-(4-bromophenyl)-1-isopropyl-4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (9B)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 35 % yield. m. p. 165-166 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (s, 1H, OH); 7.62 (dt, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.52 (dt, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (m, 1H, CH); 3.88 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₃H₂₀BrNO₄), %: C = 60,81; H = 4,44; Br = 17,59; N = 3,08. Found, %: C = 60,81; H = 4,44; Br = 17,59; N = 3,08.

1-isobutyl-4,9-dioxo-3-phenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (5r)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 37 % yield. m. p. 133-134 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (s, 1H, OH); 7.62 (dt, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.52 (dt, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (m, 1H, CH); 3.88 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₄H₂₃NO₄), %: C = 74,02; H = 5,95; N = 3,60. Found, %: C = 74,11; H = 5,89; N = 3,55.

3-(4-chlorophenyl)-1-isobutyl-4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (7r)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 21 % yield. m. p. 165-167 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (s, 1H, OH); 7.62 (dt, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.52 (dt, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (m, 1H, CH); 3.88 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₄H₂₂ClNO₄), %: C = 68,00; H = 5,23; Cl = 8,36; N = 3,30. Found, %: C = 68,10; H = 5,15; Cl = 8,36; N = 3,26.

3-(4-bromophenyl)-1-isobutyl-4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (9r)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 33 % yield. m. p. 151-153 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (s, 1H, OH); 7.62 (dt, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.52 (dt, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (m, 1H, CH); 3.88 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₄H₂₂BrNO₄), %: C = 61,55; H = 4,73; Br = 17,06; N = 2,99. Found, %: C = 61,47; H = 4,79; Br = 17,11; N = 2,91.

1-methyl-4,9-dioxo-3-phenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (5b)
Under argon atmosphere, AgOAc (0.035 g, 0.21mmol) and PPh₃ (0.055 mg, 0.21mmol) were dissolved in toluene (2 mL), and stirred at room temperature for about 1 h. Then, imine (2b) substrate (0.39 g, 2.10mmol), and 1,4-quinones (1) (0.33 g, 2.10mmol), were added sequentially, after that the mixture was cooled to 0°C, TEA (0.091 mg, 0.095 mmol) was added. Then it is heated to 60 °C and is maintained at 24 h. Once starting material was consumed (monitored by TLC), the resulting mixture of evaporates in a vacuum. The mixture was purified by chromatography on SiO₂ hexanes/EtOAc gradient elution from 1:99 to 50:50 to give 32.7 mg (79 %) product. Yield 79 %, mp=123-125 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.71 (s, 1H, OH); 7.74 (dd, 1H, *J*₁=7.6 Hz, *J*₂=1.5 Hz, CH); 7.60 (t, 1H, *J*=7.9x2 Hz, CH); 7.44-7.40 (m, 2H, 2CH); 7.38-7.31 (m, 3H, 3CH); 7.22 (dd, 1H, *J*=8.2 Hz, *J*=1.5 Hz, CH); 5.66 (s, 1H, CH); 3.78 (s, 3H, OCH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₁H₁₇NO₄), %: C = 72,61; H = 4,93; N = 4,03. Found, %: C = 72,35; H = 4,82; N = 4,10

3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (7b)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 21 % yield. m. p. 165-167 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (s, 1H, OH); 7.62 (dt, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.52 (dt, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (m, 1H, CH); 3.88 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₁H₁₆ClNO₄), %: C = 66,06; H = 4,22; Cl = 9,29; N = 3,67. Found, %: C = 66,11; H = 4,28; Cl = 9,19; N = 3,59.

3-(4-bromophenyl)-1-methyl-4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (9b)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 33 % yield. m. p. 151-153 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (s, 1H, OH); 7.62 (dt, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.52 (dt, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (m, 1H, CH); 3.88 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₁H₁₆BrNO₄), %: C = 59,17; H = 3,78; Br = 18,75; N = 3,29. Found, %: C = 59,24; H = 3,85; Br = 18,81; N = 3,33.

1-(2-methoxy-2-oxoethyl) -4,9-dioxo-3-phenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (5d)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in yield 47 %, mp=127-128 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.71 (s, 1H, OH); 7.74 (dd, 1H, *J*₁=7.6 Hz, *J*₂=1.5 Hz, CH); 7.60 (t, 1H, *J*=7.9x2 Hz, CH); 7.44-7.40 (m, 2H, 2CH); 7.38-7.31 (m, 3H, 3CH); 7.22 (dd, 1H, *J*=8.2 Hz, *J*=1.5 Hz, CH); 5.66 (s, 1H, CH); 3.78 (s, 3H, OCH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₃H₁₉NO₆), %: C = 68,14; H = 4,72; N = 3,46. Found, %: C = 68,22; H = 4,79; N = 3,51.

3-(4-chlorophenyl)-1-(2-methoxy-2-oxoethyl) -4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (7d)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 39 % yield. m. p. 164-165 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (s, 1H, OH); 7.62 (dt, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.52 (dt, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (m, 1H, CH); 3.88 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (d, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₃H₁₈ClNO₆), %: C = 62,81; H = 4,12; Cl = 8,06; N = 3,18. Found, %: C = 62,77; H = 4,19; Cl = 8,00; N = 3,23.

3-(4-bromophenyl)- 1-(2-methoxy-2-oxoethyl) -4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (9d)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 35 % yield. m. p. 151-153 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (*s*, 1H, OH); 7.62 (*dt*, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (*m*, 2H, 2CH); 7.52 (*dt*, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (*m*, 1H, CH); 3.88 (*d*, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (*d*, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (*s*, 3H, CH₃), 3.50 (*s*, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₃H₁₈BrNO₆), %: C = 57,04; H = 3,75; Br = 16,50; N = 2,89. Found, %: C = 57,11; H = 3,69; Br = 16,57; N = 2,93.

4,9-dioxo-1,3-diphenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (5e)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in yield 97 %, mp=132-135 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.71 (*s*, 1H, OH); 7.74 (*dd*, 1H, *J*₁=7.6 Hz, *J*₂=1.5 Hz, CH); 7.60 (*t*, 1H, *J*=7.9x2 Hz, CH); 7.44-7.40 (*m*, 2H, 2CH); 7.38-7.31 (*m*, 3H, 3CH); 7.22 (*dd*, 1H, *J*=8.2 Hz, *J*=1.5 Hz, CH); 5.66 (*s*, 1H, CH); 3.78 (*s*, 3H, OCH₃), 1.78 (*s*, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₆H₁₉NO₄), %: C = 76,27; H = 4,68; N = 3,42. Found, %: C = 76,07; H = 4,61; N = 3,38.

3-(4-chlorophenyl)- 1-phenyl -4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (7e)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 93 % yield. m. p. 161-162 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (*s*, 1H, OH); 7.62 (*dt*, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (*m*, 2H, 2CH); 7.52 (*dt*, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (*m*, 1H, CH); 3.88 (*d*, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (*d*, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (*s*, 3H, CH₃), 3.50 (*s*, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₆H₁₈ClNO₄), %: C = 70,35; H = 4,09; Cl = 7,99; N = 3,16. Found, %: C = 70,25; H = 4,15; Cl = 7,87; N = 3,11.

3-(4-bromophenyl)- 1-phenyl -4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (9e)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 89 % yield. m. p. 141-142 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (*s*, 1H, OH); 7.62 (*dt*, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (*m*, 2H, 2CH); 7.52 (*dt*, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (*m*, 1H, CH); 3.88 (*d*, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (*d*, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (*s*, 3H, CH₃), 3.50 (*s*, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₆H₁₈BrNO₄), %: C = 63,95; H = 3,72; Br = 16,36; N = 2,87. Found, %: C = 63,89; H = 3,67; Br = 16,41; N = 2,95.

1-benzyl-4,9-dioxo-3-phenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (5e)
Yield 77 %, mp=127-128 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.71 (*s*, 1H, OH); 7.74 (*dd*, 1H, *J*₁=7.6 Hz, *J*₂=1.5 Hz, CH); 7.60 (*t*, 1H, *J*=7.9x2 Hz, CH); 7.44-7.40 (*m*, 2H, 2CH); 7.38-7.31 (*m*, 3H, 3CH); 7.22 (*dd*, 1H, *J*=8.2 Hz, *J*=1.5 Hz, CH); 5.66 (*s*, 1H, CH); 3.78 (*s*, 3H, OCH₃), 1.78 (*s*, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₇H₂₁NO₄), %: C = 76,58; H = 5,00; N = 3,31. Found, %: C = 76,51; H = 5,07; N = 3,25.

3-(4-chlorophenyl)- 1-benzyl -4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (7e)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 58 % yield. m. p. 145-146 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (*s*, 1H, OH); 7.62 (*dt*, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (*m*, 2H, 2CH); 7.52 (*dt*, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (*m*, 1H, CH); 3.88 (*d*, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (*d*, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (*s*, 3H, CH₃), 3.50 (*s*, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₇H₂₀ClNO₄), %: C = 70,82; H = 4,04; Cl = 7,74; N = 3,06. Found, %: C = 70,77; H = 4,00; Cl = 7,69; N = 3,13.

3-(4-bromophenyl)- 1-benzyl -4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzo [f] isoindole-1-methylcarboxylate (9e)

The title compound was prepared according to the general procedure as described above in 36 % yield. m. p. 111-113 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 11.64 (*s*, 1H, OH); 7.62 (*dt*, 2H, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=1.5x2 Hz, 2CH); 7.59-7.56 (*m*, 2H, 2CH); 7.52 (*dt*, 2H, *J*₁=8.8 Hz, *J*₂=2.3x2 Hz, 2CH); 7.42-7.30 (*m*, 1H, CH); 3.88 (*d*, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.79 (*d*, 1H, *J*=16.1 Hz, CH); 3.69 (*s*, 3H, CH₃), 3.50 (*s*, 3H, CH₃). Calcd for (C₂₇H₂₀BrNO₄), %: C = 64,55; H = 4,01; Br = 15,91; N = 2,79. Found, %: C = 64,47; H = 4,11; Br = 15,87; N = 2,82.

Виклад основного матеріалу і обговорення результатів. Першим етапом роботи було одержання відповідних естерів амінокислот. Як амінокислоти були вибрані аспарагінова кислота **1д**, аланін **1б**, фенілаланін **1с**, фенілгліцин **1е**, гліцин **1а**, валін **1в** та лейцин **1г**. Вибір цих амінокислот ґрунтувався на високій біологічній активності їх похідних та недостатньому дослідженні у цих реакціях. Естери одержували за відомою методикою.

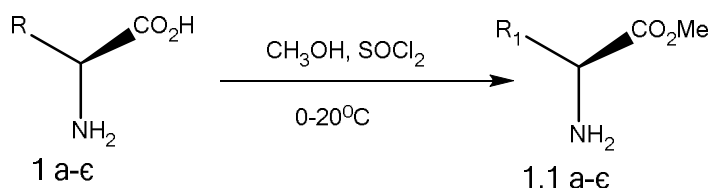


Схема 1

Контроль реакції ТШХ (CHCl₃/CH₃OH 10:1) показав повне вичерпання амінокислоти після 24-годинної витримки. Отримали відповідні естери у вигляді безбарвних кристалів з виходом 82–96 %.

Азотетини відповідних кислот одержували кількома способами за такою схемою:

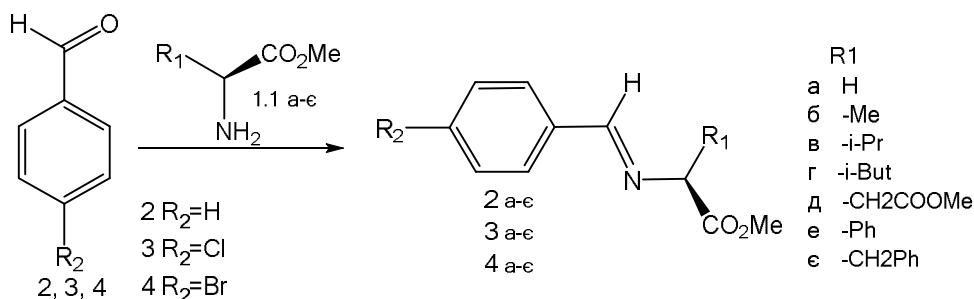


Схема 2

Була використана відома методика одержання основ Шиффа, яка полягала у 4–6-годинному кип'ятінні у толуолі суміші естеру амінокислоти та відповідного альдегіду з насадкою Діна-Старка. За цією методикою були отримані низкі виходи продуктів 42–48 %, а їх чистота була незадовільна.

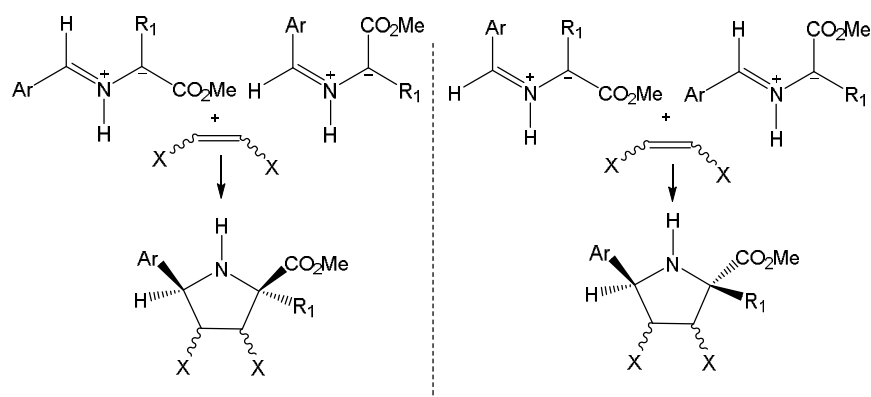
Наступним способом було проведення взаємодії у дихлорметані у присутності сульфату магнію. Реакційну суміш витримували 12–18 год за кімнатної температури. Цей метод показав високі виходи азотетинів **2-4а-є** 82–90 % і добру чистоту отриманих сполук.

DFT-дослідження реакційної здатності азотетинілідів на основі естерів α-амінокислот та 1,4-нафтохінону. Для кількісної оцінки реакційної здатності реагентів були розраховані їх глобальні індекси реакційності – глобальна електрофільність ω , що є функцією електронегативності і хімічної жорсткості, та нуклеофільність N . Глобальна електрофільність показує стабільність енергії системи під час отримання електричного заряду ззовні і описує як схильність електрофілу “притягувати” додатковий електричний заряд, так і опір системи щодо обміну електричним зарядом з оточуючим середовищем. Ця величина дає змогу тільки за значеннями НОМО та LUMO 1,3-диполя та диполярфілу оцінити їх взаємну активність та можливий механізм реакції (полярність перехідного стану, можливість утворення цвіттер-іонних інтермедіатів та ін.).

Як було встановлено у 1,3-диполі, на основі азотетинілідів можуть генеруватися *in situ* з утворенням чотирьох можливих геометрій, які можна умовно розділити на три типи: геометрії з W-, U- та S-подібними формами. Так, під час дослідження геометрій перехідних станів було встановлено, що W-, U-геометрії ведуть до утворення одного ізомеру 2,5-*цис*-похідного, а дві S-подібні конфігурації, своєю чергою, ведуть до до 2,5-*транс*- продукту.

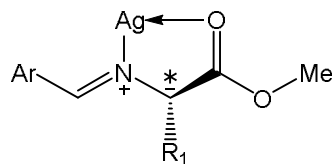
Так, за проведення реакції між метиловим естером бензиліденамінопропіонової кислоти та 1,4-нафтохіноном **1.2** у середовищі метанолу за кімнатної температури була отримана суміш продуктів, яку не розділяли. На нашу думку, склад суміші може містити діастереомерні форми

продукту циклоприєднання та продукт реакції Міхаєля, подібні перетворення з використанням як диполярофілу етилового естеру акрилової кислоти, що описані у [14].



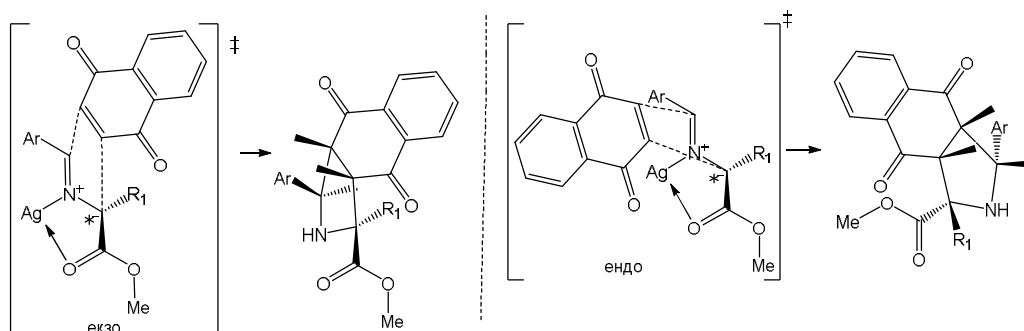
У багатьох роботах описано, що використання як каталізатори солей одновалентних металів веде до утворення тільки продуктів *цис*-приєднання. [13]. Таке можливо через стереокоординацію реагуючого іліду у перехідному стані. З метою дослідження механізму реакції та можливості одержання інших ізомерів циклоприєднання були виконані DFT-розрахунки енергій активації перехідних станів та продуктів за різних шляхів реакції, використовуючи гібридний функціонал M06-2X.

Ми встановили, що використання як каталізатора ацетату срібла чітко просторово координує молекулу азометиніліду у перехідному стані, що пояснює отримання виключно продуктів *цис*-приєднання:



Використання наведених стерично стабілізованих хелатів дає змогу провести асиметричний підхід для проведення стереоконтрольованого синтезу.

DFT-розрахунки енергій перехідних станів підтвердили припущення про переважаючий енергетично вигідніший *ендо*- перехідний стан, а реакція є термодинамічно контрольована.



Висока активність 1,4-нафтохінонів як синтетичних еквівалентів електронодіфіцитних алкенів пояснюється сильною електрофільною природою C=C зв'язку за рахунок електронодіфіцитного впливу сусідніх карбонільних груп. Його глобальна електрофільність $\omega = 4,45$ eV робить його активним диполярофілом у реакції [3 + 2] циклоприєднання.

Синтез нових похідних 1,4-нафтохінону [3+2] циклоприєднанням азометинілідів на основі естерів α -амінокислот. Вивчення перебігу взаємодії нафтохінону **1.2** із азометинілідом на основі гліцину **2a** в еквімолярних співвідношеннях у середовищі аргону за температури 110 °C у толуолі протягом 12 год показало, що реакція проходить з низькою конверсією вихідних реагентів (контроль ТШХ).

Для оптимізації реакції було проведено дослідження умов взаємодії з використанням ряду каталізаторів (AgOAc , $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$, PPh_3), в присутності основи Et_3N за різної температури та часу взаємодії з використанням класичного нагрівання та мікрохвильового. Найвищий вихід метил – 4,9-діоксо-3-феніл – 2,3,4,8,9- тетрагідро- 1H-бензо [f] – 1-карбоксилату **6a** (85 %) одержали під час використання AgOAc (10 моль %), PPh_3 (10 моль %), Et_3N (0,5 екв.) як основи, в ацетонітрилі у мікрохвильовому реакторі за температури 130°C протягом 4 год і потужністю до 100 Гц. Цю саму систему каталізаторів використали для проведення реакції класичним методом і отримали сполуку **5a** з виходом 62 % та продукт **6a** – з виходом 11 % після 24 год нагрівання за температури 110°C у толуолі. Тим самим підтверджена доцільність використання мікрохвильового випромінювання для зменшення часу та збільшення виходу продукту реакції порівняно з класичним нагріванням. Також було показано, що під час використання як каталізатора $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ утворення продуктів не спостерігали. Перебіг реакції за кімнатної температури не забезпечував значного збільшення виходу неокисленого продукту. В усіх варіантах синтезу контроль реакції проводили методом ТШХ, реакцію проводили до повного зникнення на хроматограмі вихідних речовин. Отриману суміш продуктів упарювали під вакуумом. Одержаний осад очищали хроматографуванням на колоні силікагелю із використанням в ролі елюенту суміші циклогексану і етилацетату 1/99 до 50/50.

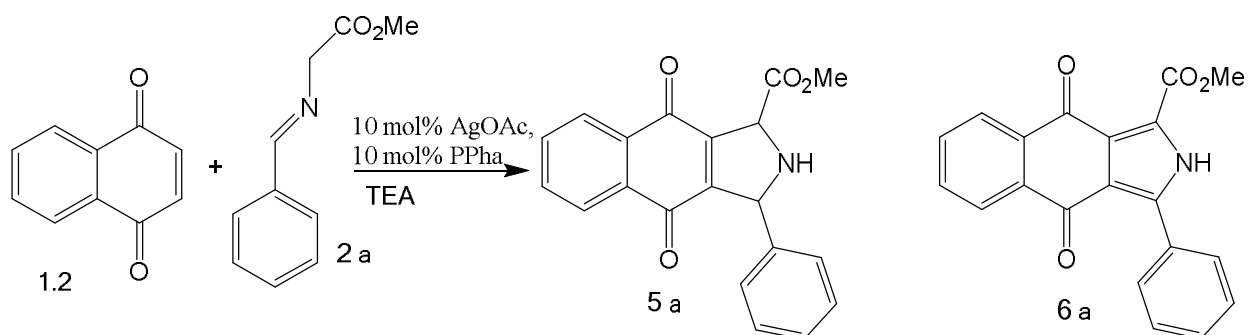


Схема 3

Таблиця 1

T, °C	Час, год	Каталізатор, Ліганд	Основа	Нагрівання	Вихід, %	
					6a	5a
130	4	–	–	MW	–	–
110	12	–	–	classical	–	–
130	4	AgOAc	Et_3N	MW	14	3
110	12	AgOAc	Et_3N	classical	7	–
r. t.	24	AgOAc	Et_3N	classical	2	7
130	4	AgOAc, PPh_3	Et_3N	MW	85	–
110	24	AgOAc , PPh_3	Et_3N	classical	62	11
r. t.	24	AgOAc , PPh_3	Et_3N	classical	15	9
100	24	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	–	classical	–	–
100	12	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	–	classical	–	–

За результатами РХ-МС основним продуктом, що був виділений експериментально, є сполука з молекулярною масою, меншою на 2 одиниці від теоретично очікуваної, що додатково підтверджено даними $^1\text{H-NMR}$ -спектроскопії.

В усіх випадках синтезу аналіз спектра $^1\text{H-NMR}$ одержаної мажорної сполуки показав, що у виділеному продукті відбувалося *insitu* внутрішньо-молекулярне дегідрогенування чотирьох атомів водню. Елементування двох протонів хіноїдного ребра для похідних хінонів є звичним правилом, як вже було описано в [1–6], цей факт можна пояснити окисаційним ефектом непрореагованого

1,4-нафтохінону та депротонуючою здатністю основи введеної у реакцію. Своєю чергою, відщеплення атомів водню від азометинового ребра з утворенням циклічної системи піролу для цих гетероциклічних систем було виявлено вперше.

Під час використання попередньо оптимізованої методики в ацетонітрилі за присутності AgOAc (10 моль %), PPh₃ (10 моль %), Et₃N (0,5 екв.) у мікрохвильовому реакторі за температури 130 °С протягом 4 год і потужністю до 100 Вт для одержання ряду похідних 1,4-нафтохінону з азометинілідами на основі аспарагінової кислоти – **2-4д**, аланіну **2-4б**, фенілаланіну **2-4е** та феніл гліцину **2-4е** не показала високих виходів продуктів (0–15 %). Було вирішено провести синтез за класичною методикою з використанням AgOAc (10 моль %), PPh₃ (10 моль %), Et₃N (0,5 екв.) під час нагрівання до 110 °С протягом 24 год у толуолі. Контроль ТШХ показав зникнення вихідних продуктів, проте після розділення аналіз ¹H-ЯМР не зафіксував утворення очікуваних продуктів реакції, а тільки продукти деградації вихідних реагентів. Проте для азометинілідів на основі валіну **2-4в** використання методики проведення синтезу в ацетонітрилі за присутності AgOAc (10 моль %), PPh₃ (10 моль %), Et₃N (0,5 екв.) в мікрохвильовому реакторі за температури 130 °С протягом 4 год і потужністю до 100 Вт показало високі виходи продуктів 27–35 %, що містять виключно фрагмент 2-Аг,5-Р-2,5-дигідро-1Н-піролу, утворення продуктів дегідрогенування чотирьох протонів зафіксовано не було. У разі взаємодії азометинілідів на основі лейцину **2-4г** утворення продуктів хіноїдних похідних 2Н-піролу було виділено з виходом 8–15 %.

Була проведена чергова оптимізація умов реакції за класичною методикою на прикладі взаємодії 1,4-нафтохінону з азометинілідом на основі аланіну **2б**.

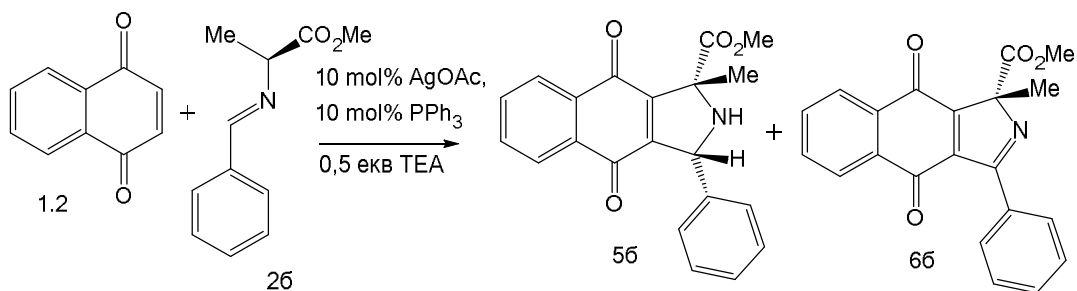


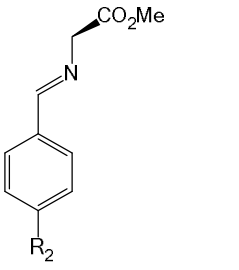
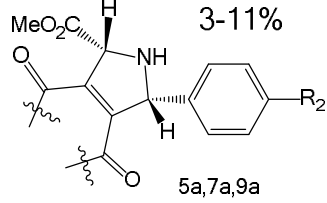
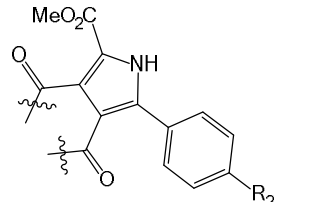
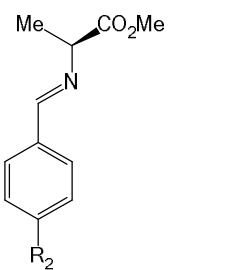
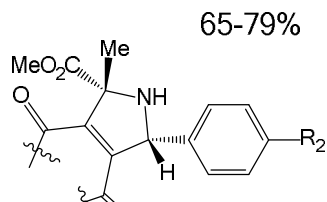
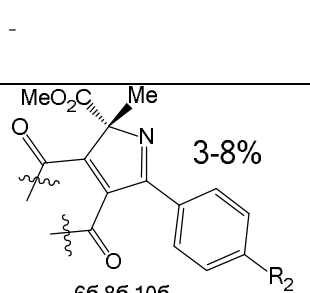
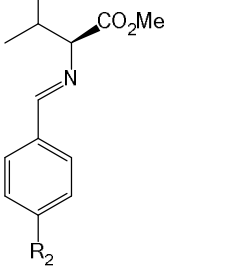
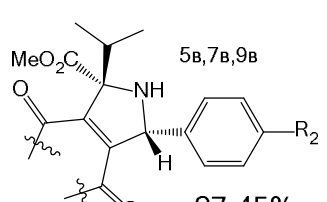
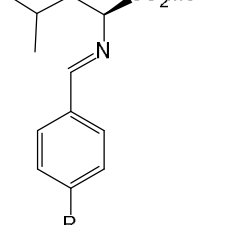
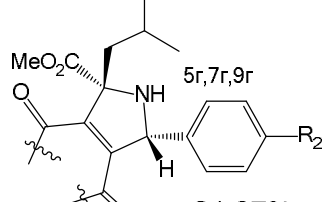
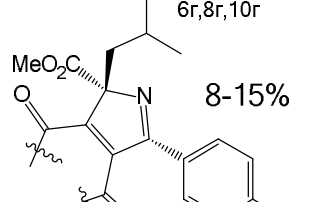
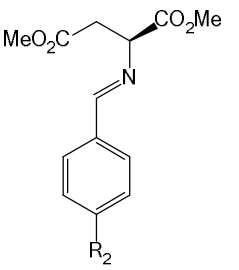
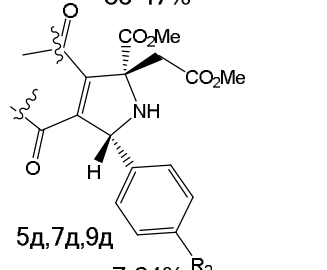
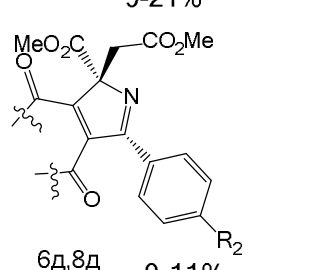
Схема 4

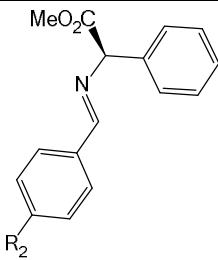
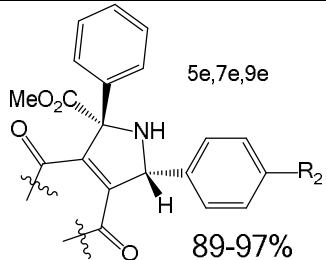
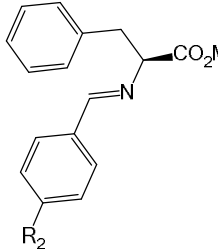
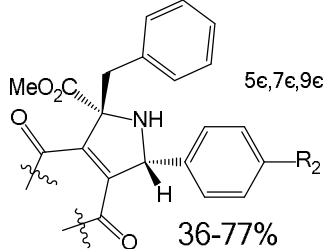
Таблиця 2

Т, °С	Час, год	Каталізатор, Ліганд	Основа	Вихід, %	
				56	66
110	12	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	Et ₃ N	17	23
110	24	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	Et ₃ N	3	11
110	12	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	EtNiPr ₂	15	5
110	24	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	EtNiPr ₂	12	20
60	12	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	Et ₃ N	54	12
60	24	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	Et ₃ N	35	3
60	12	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	EtNiPr ₂	49	8
60	24	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	EtNiPr ₂	31	12
к. т.	12	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	Et ₃ N	54	-
к. т.	24	10 моль %, AgOAc, PPh₃	Et₃N	79	-
к. т.	12	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	EtNiPr ₂	67	-
к. т.	24	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	EtNiPr ₂	74	-

Найкращий результат був отриманий під час проведення реакції за кімнатної температури з використанням суміші в 10 % каталізаторі і ліганда та 0,5 еквіваленту триетиламіну. Для порівняння була проведена реакція з дізопропілетиламіном, але вихід продуктів був незначно менший, ніж у реакції з використанням триетиламіну, тому в подальшому використовували тільки останій. Реакційні умови та виходи кожного з продуктів взаємодії відповідних азометинілідів з 1,4-нафтохіноном наведено у табл. 3.

Продукти 1,3-диполярного циклоприсднання на основі 1,4-нафтохінону

Азометинілід R ₂ = H (5,6), Cl (7,8), Br (9,10)	Реакційні умови	Продукт	
1	2	3	
	<p>10 моль % AgOAc, 10 моль % PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуол, 110 °C</p> <p>10 моль % AgOAc, 10 моль % PPh₃, 0,5екв. Et₃N, CH₃CN, 130 °C, MW 100 Гц</p>	 <p>3-11%</p> <p>5a,7a,9a</p>	<p>47-62%</p>  <p>6a,8a,10a</p> <p>71-85%</p>
	<p>10 моль % AgOAc, 10 моль % PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуол, к. т.</p> <p>10 моль % AgOAc, 10 моль % PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуол, 60 °C</p>	 <p>65-79%</p> <p>56,76,96</p> <p>23-49%</p>	<p>-</p>  <p>3-8%</p> <p>66,86,106</p>
	<p>10 моль % AgOAc, 10 моль % PPh₃, 0,5екв. Et₃N, CH₃CN, 130 °C, MW 100 Гц</p>	 <p>5b,7b,9b</p> <p>27-45%</p>	<p>-</p>
	<p>10 моль % AgOAc, 10 моль % PPh₃, 0,5екв. Et₃N, CH₃CN, 130 °C, MW 100 Гц</p>	 <p>5r,7r,9r</p> <p>21-37%</p>	 <p>6r,8r,10r</p> <p>8-15%</p>
	<p>10 моль % AgOAc, 10 моль % PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуол, к. т.</p> <p>10 моль % AgOAc, 10 моль % PPh₃, 0,5екв. Et₃N, CH₃CN, 130 °C, MW 100 Гц</p>	 <p>35-47%</p> <p>5d,7d,9d</p> <p>7-34%</p>	 <p>9-21%</p> <p>6d,8d</p> <p>0-11%</p>

1	2	3	4
	10 моль % AgOAc, 10 моль % PPh ₃ , 0,5екв. Et ₃ N, толуол, к. т.	 5e, 7e, 9e 89-97%	-
	10 моль % AgOAc, 10 моль % PPh ₃ , 0,5екв. Et ₃ N, толуол, 60 °C		
	10 моль % AgOAc, 10 моль % PPh ₃ , 0,5екв. Et ₃ N, толуол, к. т.	 5e, 7e, 9e 36-77%	-
	10 моль % AgOAc, 10 моль % PPh ₃ , 0,5екв. Et ₃ N, толуол, 60 °C		

В усіх варіантах синтезу контроль реакції проводили методом ТШХ, реакцію проводили до повного зникнення на хроматографі вихідних речовин. Отриману суміш продуктів упарювали під вакуумом. Одержаний осад очищали хроматографуванням на колоні силікагелю із використанням у ролі елюенту суміші циклогексану і етилацетату 1/99 до 50/50.

Будова піролів **5a-е**, **10a** підтверджується даними ¹H ЯМР-спектрів. У ¹H ЯМР-спектрах поряд із сигналами протонів хіноїдного фрагмента наявні синглети протона метинової групи пірольного циклу за 5.54-5.86 м. ч. у похідних 2-Ar,5-R-2,5-дигідро-1H-піролу. Метоксифрагмент в усіх похідних прописується трипротонним синглетом в області 3.64–4.06 м. ч.. Сигнали ароматичних протонів хіноїдного фрагмента і арильних замісників прописуються складною системою сигналів у характерній області 7.64–8.36 м. ч..

Висновки. Синтезовано ряд нових гетероциклічних систем, що містять ядро піролу, на основі 1,4-нафтохінону та естерів α-амінокислот. Встановлено, що використання як каталізатора ацетату срібла чітко просторово координує молекулу азометиніліду у перехідному стані, що пояснює отримання виключно продуктів *цис*-приєднання. Проведено оптимізацію умов перебігу реакції. Під час аналізу отриманих результатів була встановлена така закономірність, що під час перебігу реакції за класичною методикою переважно утворюються циклічні продукти анелювання двох протонів по хіноїдному ребру, а під час використання мікрохвильового випромінювання отримують з більшим виходом дегідратовані продукти з двома ендочіклічними подвійними зв'язками у гетероциклічному фрагменті.

1. Думанська Ю., Щекун І., Шах Ю., Кудрінецька А., Сингаєвський В., Литвин Б., Кархут А., Губицька І., Болібрух Л. // Вісник Національного університету "Львівська політехніка" "Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 2012. – № 726. – С. 123–130. 2. Dumanska Yu., Shakh Yu., Kudrinetska A., Bolibrukh Kh., Karkhut A., Lytvyn B., Kovalchuk O., Marshalok O., Platonov M., Polovkovych S., Novikov V. // Res. J. Of Pharm. Biol. And Chem. Sc. – 2013. – Vol. 4, No. 4. – № 4. – P. 1471–1479. 3. Думанська О. І., Маршалок І. І., Щекун Ю. І., Шах, А. В. Кудрінецька, Х. Б. Болібрух, А. І. Кархут, С. В. Половкович, В. В. Огурцов, В. П. Новіков // Вісник Національного університету "Львівська політехніка" "Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 2014. – № 787. – С. 192–199. 4. Ю. А. Думанська, А. В. Кудрінецька, Х. Б. Болібрух, Ю. І. Шах, М. С. Слесарчук, І. А. Паранчук, А. І. Кархут, С. В. Половкович // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". "Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 2014. –

№ 787. – C. 199–212. 5. Dumanska Yu., Yuriy Shakh, Roksolana Konechna, Mariya Kurka, Oleksiy Kovalchuk, Andriy Karkhut, Svyatoslav Polovkovych, Volodymyr Novikov // *J. Of Chem and Pharm Res.*, 2015, 7(8):697-702. 6. Dumanska Yu., Shakh Yu., Roksolana Konechna, Marshalok O., Mariya Kurka, Bolibrukh Kh., Karkhut A., Kovalchuk O., Marshalok O., Polovkovych S., Novikov V. // *Res. J. of Pharm. Biol. And Chem. Sc.* – 2016. – Vol. 7, No. 3. – P. 2125–2134. 7. M. Ohno, M. Komatsu, H. Miyata, and Y. Ohshiro, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 5813. 8. K. Washizuka, S. Minakata, I. Ryu, and M. Komatsu, *Tetrahedron*, 1999, 55, 12969. 9. H. Waldmann, E. Blaëser, M. Jansen, and H. Letschert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, 33, 683. 10. M. M. Murphy, J. R. Schullek, E. M. Gordon, and M. A. Gallop, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 7029. 11. M. Nyerges, M. Rudas, G. To' th, B. Here'nyi, I. Ka'das, I. Bitter, and L. Toke, *Tetrahedron.*, 1995, 51, 13321. 12. M. Nyerges, L. Bala'zs, I. Ka'das, I. Bitter, I. Ko'vesdi, and L. Toke, *Tetrahedron.*, 1995, 51, 6783. 13. Longmire, J. M.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13400. 14. Barr D. A., Dorrity M. J., Grigg R., Hargreaves S., Malone J. F., Montgomery J., Redpath J., Stevenson P., Tornton-Pett M. *Tetrahedron*, 1995, 51, 273–294.