

И. Э. Сердюк^{1,2}, А. Д. Рошаль¹, Е. Блажейовски^{2*}**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ АЛЬГАРА–ФЛИННА–ОЯМАДЫ**

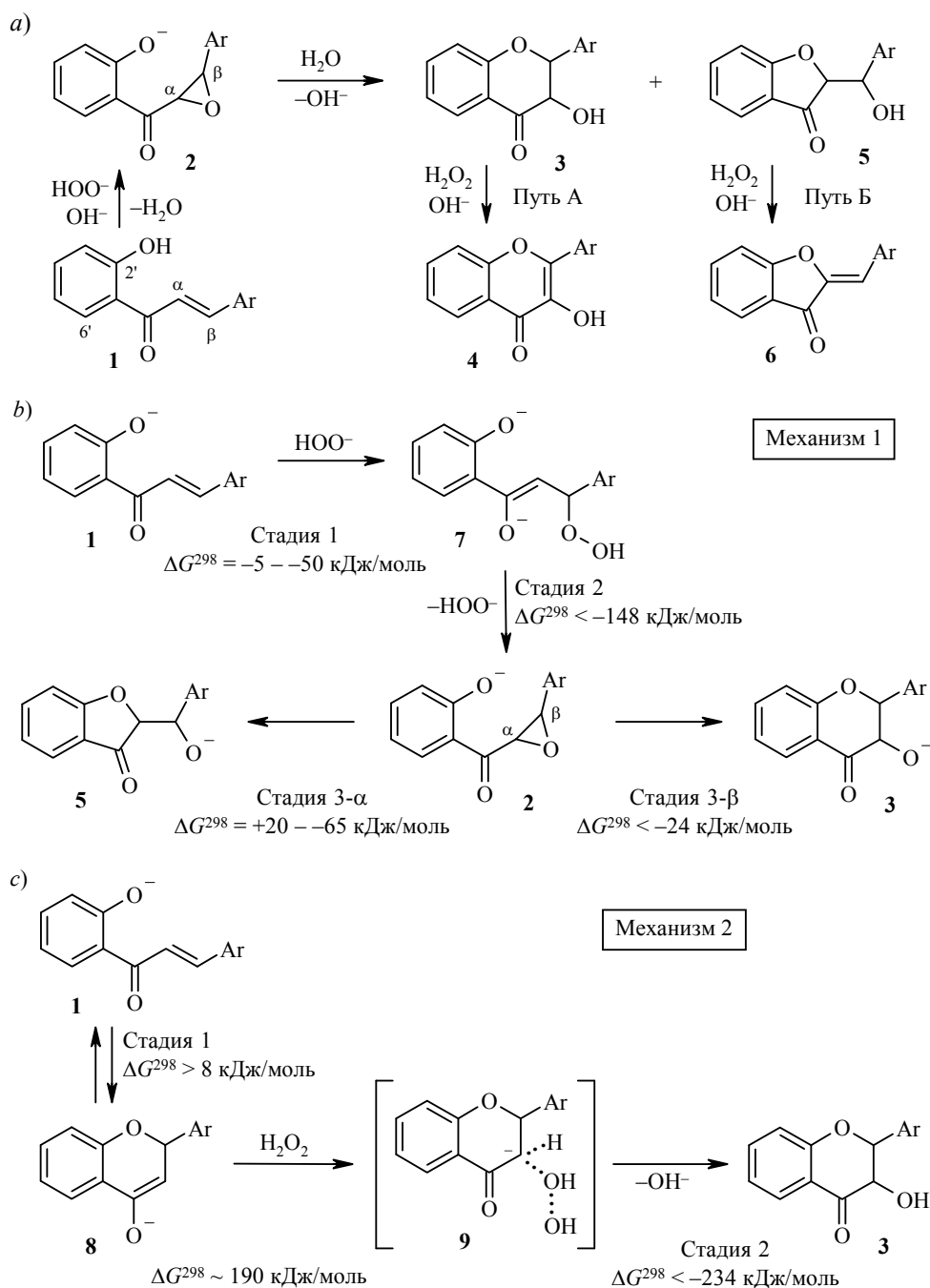
Работа посвящена уточнению механизма реакции Альгара–Флинна–Оямады и анализу факторов, влияющих на образование флавонолов. Расчёт термодинамических параметров для ключевых стадий реакции указывает на осуществление механизма, предусматривающего образование промежуточных продуктов – эпоксидов халконов. Была обнаружена зависимость между нуклеофильностью атома кислорода в положении 2' эпоксид-анионов и выходом флавонолов. Показано, что увеличение заряда на нуклеофильном центре приводит к снижению эффективности β-циклизации эпоксид-анионов.

Ключевые слова: флавонол, халкон, эпоксихалкон, механизм реакции, реакция Альгара–Флинна–Оямады.

3-Гидроксифлавоны (флавонолы), представители ряда природных бензопирановых красителей, являются объектом исследования физической химии, фармакологии и медицины на протяжении почти ста лет [1–4]. На сегодняшний день синтезировано большое количество биологически активных производных флавонола, соединений с высокой антиоксидантной активностью и специальными спектральными свойствами – двухполосной флуоресценцией и высокими квантовыми выходами. Несмотря на то, что существует около десятка различных подходов к синтезу флавонолов [5–10], в большинстве работ [11, 12] сообщается о получении этих соединений по методу Альгара–Флинна–Оямады (реакция АФО, схема 1а, путь А). Это обусловлено относительной простотой и низкой трудоёмкостью реакции АФО, заключающейся, согласно классической методике [13], в окислении 2'-гидроксиалконов **1** перекисью водорода в щелочном спиртовом растворе. Условия реакции АФО легко варьировать в известных пределах, используя разные типы растворителей, оснований и реже окислителей, а также изменяя температуру реакционной среды. Особенностью данного метода является иное направление реакции в случае использования 6'-алкокси-2'-гидроксиалконов. Тогда флавонолы **4** обнаруживаются лишь в следовых количествах, а основными продуктами оказываются ауруны **6** (схема 1а, путь Б) [14].

Изучению реакции АФО было посвящено множество работ. Известно, что ключевыми стадиями процесса являются циклизация и окисление, а предшественниками флавонолов являются флаванолы **3** [15]. Тем не менее, в литературе до сих пор нет однозначного мнения насчёт механизма данного превращения. Существуют две основные гипотезы.

Согласно первой гипотезе, 2'-гидроксиалкон **1** или его анион под действием гидропероксид-аниона образуют эпоксид халкона **2** (схема 1а). Внутримолекулярная циклизация эпоксида может проходить по β- или α-атому, приводя в конечном итоге к образованию соответственно флавонола **4** (путь А) или ауруна **6** (путь Б) [16]. Доказательством этого механизма служит полученный косвенным методом и введённый в дальнейшую циклизацию эпоксид 2'-гидроксиалкона [17].



Предложенные механизмы реакции АФО

Предположение об образовании эпоксидов в ходе реакции хорошо объясняет дальнейшее её протекание. В работе [18] в рамках данного механизма было объяснено образование ауранов из эпоксид-анионов 2'-гидрокси-6'-алкоксихалконов. Было экспериментально показано, что присутствие 6'-алкоксизаместителей увеличивает основность анионов вышеуказанных соединений **2**. Было также сделано предположение, что заместитель в положении 6' мешает принятию конформации, благоприятной для β-циклизации

ции, и способствует α -циклизации. В работе [19], посвященной изучению стереохимии бензофурановых производных, образующихся по реакции АФО, авторы также пришли к выводу о совместимости указанного механизма с полученными ими результатами.

Тем не менее, как уже было отмечено, предполагаемые промежуточные продукты – эпоксиды получены косвенным путём. Непосредственное образование эпоксидов **2** в процессе реакции АФО остаётся недоказанным. В условиях реакции АФО халконы должны существовать не в нейтральной, а преимущественно в депротонированной форме, поэтому образованию эпоксида **2** должно предшествовать столкновение двух отрицательно заряженных частиц: аниона 2'-гидроксихалкона и гидропероксид-аниона (схема 1*b*). Авторы работы [20] привели экспериментальные доказательства того, что анионы гидроксихалконов, неспособные вступать во внутримолекулярные циклизации, не образуют эпоксидов в условиях реакции АФО.

Согласно второй гипотезе, первичным процессом образования флавонола является циклизация, приводящая к равновесию между анионами 2'-гидрокси-халкона **1** и флаванона **8** [13] (схема 1*c*). Ранее было установлено, что в растворах α -алкоксихалконов (производных 1,3-диарил-2-алкокси-2-пропен-1-онов) равновесие смещено в сторону циклического продукта **8** [21]. Как было показано в работе [20], дальнейшее окисление (присоединение гидроксигруппы к флаванону) не может происходить по радикальному механизму. Флаванол **3** образуется в результате электрофильной атаки перекиси водорода по атому углерода С-3 аниона флаванона **8**. Предложен также вариант синхронного протекания обеих стадий [20].

Предложенные механизмы основаны на проведении ряда косвенных превращений, и заключения об их протекании носят предположительный характер. Чтобы выяснить, какая из гипотез наиболее вероятна, нами были рассчитаны энергии Гиббса ключевых стадий вышеуказанных механизмов для флавонолов **4a–1** (схема 2, табл. 1). Наличие большого количества соединений с заместителями в положениях 7 и 4' позволяет оценить влияние электронных факторов на протекание реакции АФО. Следует отдельно отметить, что данные заместители не могут оказывать пространственного влияния на результат превращения.

Расчёты термодинамических характеристик и зарядов на атомах проводили с использованием полуэмпирических методов RM1 и PM6. Как было показано в работах [22–25], точность использованных расчётных методов не уступает точности методов DFT, а результаты расчётов удовлетворительно коррелируют с результатами, полученными экспериментальным путём.

Квантово-химические расчёты проводили в два этапа. На первом предварительном этапе использовали метод RM1, который достаточно эффективно и быстро оптимизирует геометрию молекул. Далее расчёт проводили методом PM6, в котором была продолжена оптимизация геометрии и затем рассчитаны термодинамические характеристики молекул – энтальпии и энтропии образования, а также соответствующие значения энергии Гиббса (ΔG^{298}). Выбор метода PM6 обусловлен более высокой точностью расчёта термодинамических параметров молекул [26]. Заряды на атомах, полученные методами RM1 и PM6, имеют неодинаковые значения, но различия между ними невелики, а изменения симпатны. Тем не менее, в данной работе мы привели значения зарядов, полученные методом RM1, поскольку данный метод характеризуется большей точностью расчёта электрических параметров молекул [26].

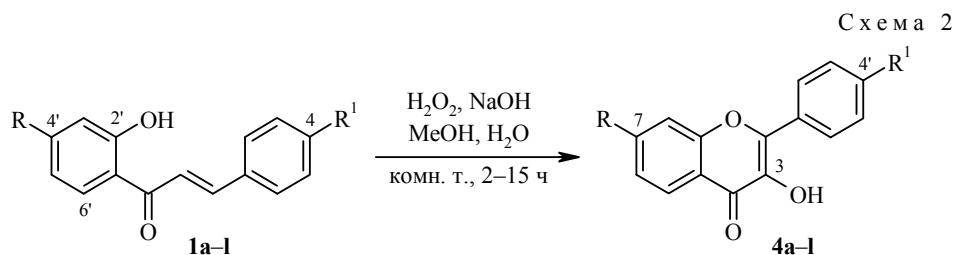


Таблица 1

Значения энергии Гиббса ΔG^{298} (кДж/моль) стадий механизмов реакции АФО
(расчет методом РМ6 для раствора в H_2O при 298 К)

Соединение	R	R ¹	Механизм 1				Механизм 2	
			Стадии				Стадии	
			1	2	3-β	3-α	1	2
a	H	H	-31.5	-170.9	-38.2	-12.3	12.1	-238.4
b	OH	H	-5.2	-200.7	-47.2	-29.1	13.5	-264.4
c	NEt ₂	H	-19.5	-181.0	-45.6	-20.4	8.9	-248.3
d	OMe	H	-44.6	-154.2	-37.9	-15.1	15.1	-237.3
e	OCH ₂ OMe	H	-49.5	-148.2	-35.2	-9.7	21.5	-241.9
f	OCH ₂ Ph	H	-42.2	-165.0	-24.8	0.3	23.4	-239.6
g	OCH ₂ C ₆ H ₄ OMe-4	H	-31.3	-166.7	-29.6	-9.0	24.7	-237.9
h	H	NMe ₂	-24.2	-171.6	-43.8	-11.2	12.7	-235.9
i	H	OMe	-43.6	-163.3	-40.2	-53.0	8.1	-239.3
j	H	OCH ₂ Ph	-43.9	-151.1	-37.4	-65.0	17.9	-299.5
k	H	OCH ₂ C ₆ H ₄ OMe-4	-32.9	-157.8	-37.3	-48.3	25.8	-234.2
l	H	F	-32.5	-167.6	-43.6	20.2	9.0	-234.0

Первый предполагаемый механизм был модифицирован с учётом преобладания анионных форм рассматриваемых соединений в условиях реакции АФО (схема 1b). Изменения ΔG^{298} для основных стадий механизмов, представляющие собой разницу энергий Гиббса продуктов и исходных компонентов реакции, приведены в табл. 1.

Согласно расчётам, реакции анионов халконов **1a-l** с пероксид-анионом являются энергетически выгодными, хотя введение заместителей с большим электронодонорным эффектом повышает их ΔG^{298} , препятствуя делокализации отрицательного заряда в дианионах **7a-l**. Последующая стадия циклизации с образованием эпоксид-анионов **2a-l** в значительной степени экзотермична для всех исследуемых соединений. Обе реакции α- и β-циклизации имеют отрицательные энергии Гиббса практически для всех эпоксидов. При этом полученные данные указывают на то, что образование флаванонол-анионов **3a-g** на 18.1–25.4 кДж/моль выгоднее образования анионов 2-(α-гидроксиметилфенил)бензофуранонов **5a-g** при наличии в исходном эпоксиде заместителя в положении 4'. Если эпоксид содержит алкоксигруппу в положении 4 (соединения **2h-k**), согласно расчётам, продукт α-циклизации **5h-k** более выгоден.

Что касается второго гипотетического механизма (схема 1c), то первая стадия внутримолекулярной циклизации анионов **1a-l** в водной среде эндотермична вне зависимости от заместителя и его положения (табл. 1). Кроме того, для осуществления данного превращения халконы должны перейти из низкоэнергетической конформации *S-цис* в высокоэнергетическую *S-транс*. Следующая стадия, вероятно, должна проходить через интермедиаты **9a-l**. Значение

ΔG^{298} реакции их образования составляет приблизительно 190 кДж/моль, что представляет собой энергетический барьер, непреодолимый в условиях проведения реакции АФО, несмотря на то, что в целом на второй стадии образования флаванолов **3a–I** энергия Гиббса системы понижается.

Для реализации "синхронного" механизма требуется взаимодействие молекулы перекиси водорода с анионом халкона в высокоэнергетической конформации *S-транс* [20]. Вероятность соударения этих частиц ниже обычных бимолекулярных столкновений и не может обеспечить высокого выхода флаванолов по реакции АФО.

Таким образом, приведённые выше термодинамические характеристики промежуточных реакций однозначно подтверждают гипотезу о протекании реакции АФО через стадию эпоксидов **2**. В связи с этим более углублённый квантово-химический анализ переходных состояний и расчёт активационных барьеров между промежуточными продуктами представляются нам излишними. Однако то обстоятельство, что α -циклизация по расчётам термодинамически более выгодна в случае присутствия алкоксигрупп в положении 4 эпоксидов **2h–k**, а по реакции АФО соответствующие халконы **1i–k** образуют ауранов **5i–k**, может свидетельствовать о кинетическом, а не термодинамическом контроле реакции на данной стадии.

Экспериментальное исследование параметров, влияющих на выход продуктов циклизации, проводилось ранее в основном для 6'-алкоксизамещённых 2'-гидроксихалконов. 6'-Алкоксизаместители обладают сильными мезомерными электронодонорными свойствами, создавая между тем и пространственные затруднения, влияющие на конформацию карбонильного фрагмента молекул [18]. Поэтому, исходя из предыдущих работ, сложно заключить, какой из эффектов заместителя – электронный или стерический – играет решающую роль в преобладании α - или β -циклизации.

В процессе синтеза производных флавонола с заместителями в положениях 7 или 4' по реакции АФО мы отметили, что наличие сильного электронодонорного заместителя в положении 4' халконов **1c–e** существенно снижает выход продукта β -циклизации (табл. 2). При введении в реакцию халкона **1b**, имеющего в щелочной среде депротонированную 4'-гидроксигруппу, ожидаемый 7-гидроксифлавонол в реакционной смеси обнаружен не был. С другой стороны, незамещённый флавонол **4a** и его производные с различными заместителями в положении 4' **4h–l** образовывались со стабильно высокими выходами. Анализируя эти данные, можно заключить, что существует взаимосвязь между силой мезомерного электронодонорного эффекта заместителя в положении 7 флавонола и его выходом по реакции АФО.

В рамках первого рассмотренного механизма (схема 1b) стадия образования аниона флаванолола **3** представляет собой нуклеофильную атаку атома кислорода фенолят-аниона по β -атому углерода эпоксида **2**. Заместитель R в эпоксидах **2b–g** может влиять на скорость этого процесса путём изменения нуклеофильности атома кислорода в положении 2', как было показано на примере 6'-алкоксипроизводных [18]. Расчёт распределения зарядов в эпоксид-анионах **2** подтвердил, что электронодонорные заместители в положении 4' увеличивают отрицательный заряд на атоме кислорода 2' (табл. 2).

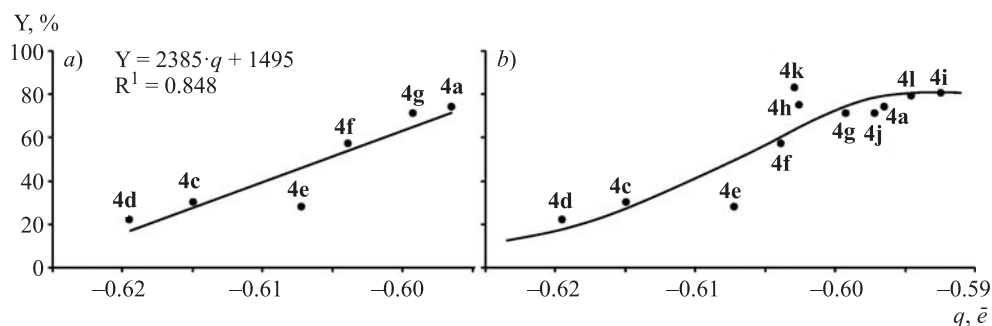
Значение указанного заряда хорошо коррелирует с выходами флаванолов: чем меньше заряд на атоме кислорода, тем ниже выход продукта β -циклизации (рисунок, a). Полученную зависимость можно объяснить снижением селективности атаки по мере роста нуклеофильности атома кислорода.

Выходы флавонолов по реакции АФО и рассчитанные заряды на атомах кислорода О-2' и углерода С-β соответствующих эпоксид-анионов 2а-1 (расчёт методом RM1 для раствора в Н₂О)

Соединение	Выход, %	Заряды на атомах (q), ē	
		О-2'	С-β
4a	74	-0.597	0.043
4b	0	-0.667	0.035
4c	30 [27]	-0.615	0.021
4d	22	-0.620	0.042
4e	28	-0.607	0.043
4f	57	-0.604	0.043
4g	71	-0.599	0.043
4h	76	-0.602	0.055
4i	81	-0.592	0.022
4j	71 [28]	-0.597	0.055
4k	83	-0.603	0.031
4l	80	-0.595	0.044

Расчёты позволили также оценить влияние заместителя R¹ на заряд атома кислорода в эпоксид-анионах 3а-1. Анализ полученной для всех исследуемых соединений зависимости заряд – выход флавонола позволяет предположить, что при уменьшении заряда на атоме кислорода 2' до некоторого значения β-циклизация становится преобладающим процессом, после чего нуклеофильность анионного центра перестаёт влиять на выход реакции (рисунок, b). Учитывая методику проведения реакций, тот факт, что выходы соединений не превышают 85%, можно отнести скорее к потерям при выделении продуктов из реакционной смеси, а не к влиянию побочных реакций. Отклонения выходов соединений 4e,k от общей зависимости можно связать, соответственно, с меньшей и большей растворимостью в водной среде, что сказывается на полноте их выделения.

В работе [16] было высказано предположение, что направление реакции АФО зависит от значения зарядов на атомах углерода α- и β-эпоксициклов. В соединениях 4h-1 заместитель R¹ в некоторой степени влияет на заряд на β-атоме цикла, однако нам не удалось обнаружить взаимосвязь между рассчитанными значениями зарядов и выходами флавонолов.



Зависимость выхода флавонолов (Y) от заряда (q) на атоме кислорода в положении 2' эпоксид-анионов для соединений 4а-г (a) и 4а-1 (b)

Проведённые исследования позволяют сделать следующие заключения. Образование рассмотренных флавонолов по реакции АФО проходит через стадию образования эпоксид-анионов, что подтверждается термодинамическими характеристиками ключевых стадий соответствующего механизма. При отсутствии заместителей в положении 6' кинетический контроль эффективности β-циклизации эпоксид-анионов, определяющий выход флавонолов, осуществляется изменением нуклеофильности атома кислорода в положении 2' эпоксид-аниона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury 400BB (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт TMS. Масс-спектры зарегистрированы на приборе MALDI-TOF MS Bruker Daltonics. Элементный анализ выполнен на приборе Vario El Cube CHNS фирмы Elementar. Ход реакций контролируют методом ТСХ (пластины фирмы Merck 60 F254, проявление в УФ свете). В синтезах используются коммерческие реактивы и растворители марки ХЧ без дополнительной очистки. Характеристики соединений **1**, **4 a,i,l** [29], **1b** [30], **1d,h** [31], **4d** [7], **1**, **4 e** [32], **4h** [33] соответствуют приведённым в литературе.

Синтез производных 1-(2-гидроксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она 1a–l (общая методика). К раствору 1 ммоль 4-R-2-гидроксиацетофенона и 0.28 г (5 ммоль) KOH в 3 мл MeOH добавляют 1 ммоль ароматического альдегида, после чего смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10–20 ч. В случае плохой растворимости субстратов вместо MeOH используется 80% водный *N*-метилпирролидон. Смесь нейтрализуют 5% HCl до pH 4–6. Осадок отфильтровывают и очищают с помощью флеш-хроматографии (элюент CHCl_3 или 1% 2-PrOH в CHCl_3). Выход халконов **1a–l** составляет 60–90%.

1-[4-(Бензилокси)-2-гидроксифенил]-3-фенил-2-пропен-1-он (1f). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 5.23 (2H, с, CH_2); 6.63 (1H, д, *J* = 2.5, H-3'); 6.66 (1H, д, д, *J* = 9.0, *J* = 2.5, H-5'); 7.36 (1H, т, *J* = 7.2, H Ph); 7.40–7.44 (2H, м, H Ph); 7.47–7.49 (5H, м, H Ph); 7.84 (1H, д, *J* = 15.5, α-CH); 7.90–7.84 (2H, м, H Ph); 8.03 (1H, д, *J* = 15.5, β-CH); 8.31 (1H, д, *J* = 9.0, H-6'); 13.41 (1H, с, OH). Масс-спектр, *m/z*: 331.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 353.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Найдено, %: C 79.96; H 5.67. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 79.98; H 5.49.

1-[2-Гидрокси-4-(4-метоксибензилокси)фенил]-3-фенил-2-пропен-1-он (1g). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.75 (3H, с, OCH_3); 5.13 (2H, с, CH_2); 6.58 (1H, д, *J* = 2.5, H-3'); 6.61 (1H, д, д, *J* = 8.8, *J* = 2.4, H-5'); 6.94 (2H, д, *J* = 8.6, H-3,5 Ar); 7.38 (2H, д, *J* = 8.6, H-2,6 Ar); 7.41–7.49 (3H, м, H Ph); 7.81 (1H, д, *J* = 15.5, α-CH); 7.85–7.92 (2H, м, H Ph); 8.00 (1H, д, *J* = 15.5, β-CH); 8.27 (1H, д, *J* = 9.0, H-6'). Масс-спектр, *m/z*: 361.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 383.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 400.8 $[\text{M}+\text{K}]^+$. Найдено, %: C 76.34; H 5.61. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 76.65; H 5.59.

3-[4-(4-Метоксибензилокси)фенил]-3-фенил-2-пропен-1-он (1k). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.74 (3H, с, OCH_3); 5.09 (2H, с, CH_2); 6.90–7.01 (4H, м, H Ar); 7.08 (2H, д, *J* = 8.8, H-2,6 Ar); 7.38 (2H, д, *J* = 8.8, H-2,6 Ar); 7.54 (1H, т, д, *J* = 7.6, *J* = 1.7, H-5'); 7.81 (1H, д, *J* = 15.5, α-CH); 7.84–7.92 (3H, м, H-3',4', β-CH); 8.24 (1H, д, д, *J* = 8.6, *J* = 1.6, H-6'). Масс-спектр, *m/z*: 361.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 400.8 $[\text{M}+\text{K}]^+$. Найдено, %: C 76.69; H 5.65. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 76.65; H 5.59.

Синтез производных 3-гидрокси-2-фенил-4H-хромен-4-она 4a–l (общая методика). К раствору 1 ммоль халкона **1a–l** и 0.20 г (5 ммоль) NaOH в 20 мл 80% водного MeOH при перемешивании по каплям добавляют 0.28 мл (5 ммоль) 50% H_2O_2 . Раствор перемешивают в течение 2–15 ч. После окончания реакции смесь нейтрализуют 5% HCl до pH 4–6 и упаривают при пониженном давлении при температуре не выше 40 °С. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного MeOH. Для получения чистых соединений **4d,e** требуется дополнительная очистка – многократная перекристаллизация из смесей ТГФ–гексан или 2-PrOH–

гексан. Выход этих соединений определялся как суммарное содержание целевого вещества во всех фракциях по данным спектров ЯМР ^1H .

7-(Бензилокси)-3-гидрокси-2-фенил-4H-хромен-4-он (4f). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.20 (2H, с, CH_2); 7.13 (1H, д, $J = 8.7$, H-6); 7.34–7.38 (2H, м, H Ph); 7.46–7.55 (7H, м, H Ph); 7.74 (1H, д, $J = 8.7$, H-5); 8.22 (2H, д, $J = 7.6$, H-2',6'); 9.50 (1H, уш. с, OH). Масс-спектр, m/z : 345.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 367.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Найдено, %: C 76.90; H 4.72. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 76.73; H 4.68.

3-Гидрокси-7-(4-метоксибензилокси)-2-фенил-4H-хромен-4-он (4g). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.75 (3H, с, OCH_3); 5.17 (2H, с, CH_2); 6.95 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar); 7.07 (1H, д, $J = 9.0$, $J = 2.4$, H-6); 7.36 (1H, д, $J = 2.3$, H-8); 7.42 (2H, д, $J = 8.6$, H-2,6 Ar); 7.48 (1H, т, $J = 7.3$, H-4'); 7.52–7.57 (2H, м, H-3',5'); 7.99 (1H, д, $J = 8.9$, H-5); 8.19 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'); 9.42 (1H, уш. с, OH). Масс-спектр, m/z : 375.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 397.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 413.5 $[\text{M}+\text{K}]^+$. Найдено, %: C 73.56; H 4.87. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 73.79; H 4.85.

3-Гидрокси-2-[4-(4-метоксибензилокси)фенил]-4H-хромен-4-он (4k). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.77 (3H, с, OCH_3); 5.13 (2H, с, CH_2); 6.97 (2H, д, $J = 8.1$, H-3,5 Ar); 7.21 (2H, д, $J = 8.6$, H-3',5'); 7.43 (2H, д, $J = 8.1$, H-2,6 Ar); 7.47 (1H, т, $J = 7.2$, H-6); 7.74–7.83 (2H, м, H-7,8); 8.12 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 8.21 (2H, д, $J = 8.5$, H-2',6'); 9.46 (1H, уш. с, OH). Масс-спектр, m/z : 375.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 396.98 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 412.99 $[\text{M}+\text{K}]^+$. Найдено, %: C 73.69; H 4.86. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 73.79; H 4.85.

Квантово-химические расчёты выполнены с помощью программного пакета MORAS 2009 [34]. Предварительные расчёты равновесной геометрии молекул и оценка распределения электронной плотности проведены полуэмпирическим методом RM1 [35]. Дальнейшая оптимизация геометрии и расчёт термодинамических характеристик – энтальпии, энтропии исследуемых соединений и промежуточных продуктов – сделаны методом PM6 [26]. Оба метода использованы в программном пакете. Учёт неспецифического взаимодействия реакционной системы с водной средой проведён с использованием метода COSMO [36].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. G. Perkin, A. E. Everest, *Natural Organic Colouring Matters*, Longmans, Green & Co., London, 1918, p. 172–233.
2. D. W. S. Westlake, J. M. Roxburgh, G. Talbot, *Nature*, **189**, 510 (1961).
3. S. J. Formosinho, L. G. Arnaut, *J. Photochem. Photobiol., A*, **75**, 21 (1993).
4. A. Kurzwehnart, W. Kandioller, C. Bartel, S. Bächler, R. Trondl, G. Mühlgassner, M. A. Jakupec, V. B. Arion, D. Marko, B. K. Keppler, C. G. Hartinger, *Chem. Commun.*, 4839 (2012).
5. I. Torssell, B. G. Kurt, *Acta Chem. Scand.*, **42b**, 303 (1988).
6. S. R. Deshpande, H. H. Mathur, G. K. Trivedi, *Synthesis*, 835 (1983).
7. W. Adam, D. Golsch, L. Hadjiarapoglou, T. Patonay, *J. Org. Chem.*, **56**, 7292 (1991).
8. S. Venkateswarlu, *Proc. – Indian Acad. Sci., Sect. A*, **26**, 189 (1947).
9. J. H. Looker, J. H. McMechan, J. Woodson Mader, *J. Org. Chem.*, **43**, 2344 (1978).
10. A. Fougerousse, E. Gonzalez, R. Brouillard, *J. Org. Chem.*, **65**, 583 (2000).
11. J. Zhang, X. Fu, N. Yang, Q. Wang, *Sci. World J.*, 1 (2013).
12. G. D. Hatnapure, A. P. Keche, A. H. Rodge, R. H. Tale, S. S. Birajdar, M. J. Pawar, V. M. Kamble, *Med. Chem. Res.*, **23**, 461 (2014).
13. T. Oyamada, *J. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 1256 (1934).
14. A. A. Nada, M. F. Zayed, N. Khir El Din, M. M. T. El-Saidi, E. Hefny, *Synth. Commun.*, **32**, 1293 (2002).
15. C. Corsano, G. Proietti, E. Castagnino, P. Strappaghetti, *Farmaco, Ed. Sci.*, **38**, 265 (1983).
16. T. A. Geissman, D. K. Fukushima, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1686 (1948).
17. T. Patonay, A. Levai, C. Nemes, T. Timar, G. Toth, W. Adam, *J. Org. Chem.*, **61**, 5375 (1996).

18. C. J. Adams, L. Main, *Tetrahedron*, **48**, 9929 (1992).
19. M. Bennett, A. J. Burke, W. I. O'Sullivan, *Tetrahedron*, **52**, 7163 (1996).
20. F. M. Dean, V. Podimuang, *J. Chem. Soc.*, 3978 (1965).
21. D. Ferreira, E. V. Brandt, F. du R. Volstedt, D. G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1437 (1975).
22. T. Puzyn, N. Suzuki, M. Haranczyk, J. Rak, *J. Chem. Inf. Model.*, **48**, 1174 (2008).
23. D. Amić, B. Lucić, *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 28 (2010).
24. Z. Marković, D. Milenković, J. Đorović, J. M. Dimitrić Marković, V. Stepanić, B. Lučić, D. Amić, *Food Chem.*, **134**, 1754 (2012).
25. A. da Silva Gonçalves, T. C. C. França, J. D. Figueroa-Villar, P. G. Pascutti, *J. Braz. Chem. Soc.*, **21**, 179 (2010).
26. J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.*, **13**, 1173 (2007).
27. P. Chou, C.-H. Huang, S.-C. Pu, Y.-M. Cheng, Y.-H. Liu, Y. Wang, C.-T. Chen, *J. Phys. Chem. A*, **108**, 6452 (2004).
28. Z. Li, G. Ngojeh, P. DeWitt, Z. Zheng, M. Chen, B. Lainhart, V. Li, P. Felpo, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 7243 (2008).
29. T. A. Dias, C. L. Duarte, C. F. Lima, M. F. Proença, C. Pereira-Wilson, *Eur. J. Med. Chem.*, **65**, 500 (2013).
30. K. Juvale, V. F. S. Pape, M. Wiese, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 346 (2012).
31. T. Teshima, M. Takeishi, T. Arai, *New J. Chem.*, **33**, 1393 (2009).
32. H. Kagawa, A. Shigematsu, S. Ohta, Y. Harigaya, *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 547 (2005).
33. V. V. Moroz, A. G. Chalyi, I. E. Serdiuk, A. D. Roshal, B. Zadykiewicz, V. G. Pivovarenko, A. Wróblewska, J. Błazejowski, *J. Phys. Chem. A*, **117**, 9156 (2013).
34. <http://openmopac.net/MOPAC2009.html>.
35. G. B. Rocha, R. O. Freire, A. M. Simas, J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **27**, 1101 (2006).
36. A. Klamt, G. Schüümann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 799 (1993).

¹ *НИИ химии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина, пл. Свободы, 4, Харьков 61022, Украина
e-mail: illia.serdiuk@gmail.com
e-mail: alexandre.d.rochal@univer.kharkov.ua*

Поступило 27.01.2014

² *Гданьский университет, ул. Вита Ствоша, 63, Гданьск 80-308, Польша
e-mail: kaskadzzz@rambler.ru*