

М. С. Фрасинюк*, С. П. Бондаренко^а, В. П. Хиля^а

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
6-ГИДРОКСИ-4-ХЛОРМЕТИЛКУМАРИНОВ
И 6-ГИДРОКСИ-4-(2-БЕНЗОФУРИЛ)КУМАРИНОВ

Конденсацией производных гидрохинона с 4-хлорацетоуксусным эфиром получены новые 6-гидрокси-4-хлорметилкумарины, которые были использованы для синтеза 6-гидрокси-4-(2-бензофурил)кумаринов. Исследованы реакции алкилирования и ацилирования по фенольному гидроксилу синтезированных 4-(2-бензофурил)кумаринов.

Ключевые слова: 4-(2-бензофурил)кумарины, 4-хлорметилкумарины, алкилирование, ацилирование, гетероциклизация.

4-Галогенметилкумарины, которые могут быть получены в условиях реакции Пехмана [1–3], хлорированием производных кумарин-4-уксусной кислоты в АсОН [4] и взаимодействием 4-гидроксиметилкумаринов с PCl_5 в бензоле [5], являются удобными реагентами для синтеза различных гетероциклических соединений. Под действием щелочей замещенные 4-хлорметилкумарины превращаются в производные 3-бензофурилуксусной кислоты [6]. Известны реакции алкилирования аминов и фенолов замещенными 4-галогенметилкумаринами [7–11].

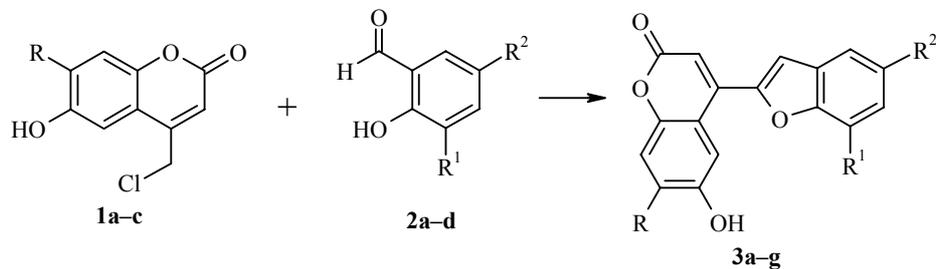
Описаны различные способы синтеза 4-(2-бензофурил)кумаринов: алкилирование 4-галогенметилкумаринами производных салицилового альдегида [12–15], 2-гидроксиацетофенона [16] или метилового эфира салициловой кислоты [16] с последующей внутримолекулярной циклизацией метиленовой и карбонильной групп; взаимодействие 2-(2-гидроксибензоил)бензофурана с этил(трифенилфосфорилиден)ацетатом [13]; конденсация Пехмана резорцина с 2-бензофурилуксусным эфиром [13]. На данный момент только последний метод позволяет получать производные 2-бензофурилкумарина, содержащие свободную гидроксильную группу.

В этой связи было интересно изучить возможность применения для синтеза 4-хлорметилкумаринов без предварительной защиты фенольных гидроксильных гидрокси-4-(2-бензофурил)кумаринов. Для достижения поставленной цели нами синтезированы новые 6-гидрокси-4-хлорметилкумарины **1a–c**, а также использованы описанные ранее 7-гидрокси-4-хлорметилкумарины **1d,e** [6].

Как оказалось, взаимодействие замещенных 6-гидрокси-4-хлорметилкумаринов **1a–c** с салициловыми альдегидами **2a–d** осуществимо в среде ДМФА в присутствии поташа. Данная реакция алкилирования протекает селективно с образованием замещенных 6-гидрокси-4-(2-бензофурил)кумаринов **3a–g**; алкилирования гидроксильной группы 6-гидрокси-4-хлор-

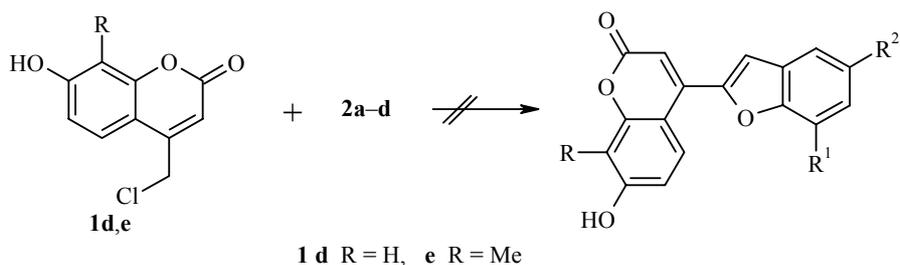
метилкумаринов не наблюдалось. По всей видимости, это обусловлено

более низкой реакционной способностью фенольного гидроксила в положении 6 кумарина по сравнению с гидроксильной группой салицилового альдегида.



1a, 3a,c,g R = H, **1b, 3b,d,f** R = Me, **1c, 3e** R = Ph; **2a, 3a,b** R¹ = R² = H;
2b, 3c-e R¹ = OMe, R² = H; **2c, 3f** R¹ = OEt, R² = H; **2d, 3g** R¹ = H, R² = Br

В то же время, взаимодействие 7-гидрокси-4-хлорметилкумаринов [6] с салициловыми альдегидами в аналогичных условиях приводит к образованию смеси трудноразделимых продуктов.



1 d R = H, **e** R = Me

Учитывая особенности строения синтезированных соединений **3a-e,g**, мы изучили их реакции по фенольному гидроксигруппе. Как оказалось, реакция алкилирования этих соединений протекает под действием различных реагентов в присутствии поташа в среде ДМФА с образованием 6-О-алкильных производных **4a-l** с высоким выходом.

Ацилирование соединений **3b-e** осуществляется при длительном выдерживании исходных 6-гидрокси-4-(2-бензофурил)кумаринов с хлорангидридами карбоновых и сульфокислот, а также диалкилкарбамоилхлоридами с образованием соответствующих производных **5a-e, 6a,b** и **7a,b**.

Таким образом, нами показано, что селективное протекание алкилирования фенольного гидроксигруппы салициловых альдегидов под действием 6-гидрокси-4-хлорметилкумаринов с последующей внутримолекулярной циклизацией дает возможность синтеза производных 6-гидрокси-4-(2-бензофурил)кумарина без предварительной защиты гидроксильной группы алкилирующего реагента. Исследованы реакции алкилирования и ацилирования синтезированных бензофурилзамещенных 6-гидроксикумаринов.

Характеристики 2-(4-бензофурил)кумаринов 3–7

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Br (S) [N]		
3a	C ₁₇ H ₁₀ O ₄	<u>73.56</u>	<u>3.48</u>		262–263	56
		73.38	3.62			
3b	C ₁₈ H ₁₂ O ₄	<u>73.82</u>	<u>4.26</u>		265–267	47
		73.97	4.14			
3c	C ₁₈ H ₁₂ O ₅	<u>70.25</u>	<u>3.86</u>		271–273	65
		70.13	3.92			
3d	C ₁₉ H ₁₄ O ₅	<u>70.68</u>	<u>4.26</u>		310–312	57
		70.80	4.38			
3e	C ₂₄ H ₁₆ O ₅	<u>75.21</u>	<u>4.04</u>		288–290	56
		74.99	4.20			
3f	C ₂₀ H ₁₆ O ₅	<u>71.25</u>	<u>4.96</u>		249–251	43
		71.42	4.80			
3g	C ₁₇ H ₉ BrO ₄	<u>57.28</u>	<u>2.81</u>	<u>22.09</u>	290–292	39
		57.17	2.54	22.37		
4a	C ₁₈ H ₁₂ O ₄	<u>73.67</u>	<u>4.25</u>		165–167	78
		73.97	4.14			
4b	C ₂₀ H ₁₆ O ₄	<u>74.74</u>	<u>5.13</u>		206–208	82
		74.99	5.03			
4c	C ₂₂ H ₁₈ O ₆	<u>69.67</u>	<u>4.95</u>		148–150	68
		69.84	4.80			
4d	C ₁₉ H ₁₄ O ₅	<u>71.03</u>	<u>4.24</u>		223–224	86
		70.80	4.38			
4e	C ₂₀ H ₁₆ O ₅	<u>71.35</u>	<u>4.68</u>		156–167	74
		71.42	4.80			
4f	C ₂₁ H ₁₈ O ₅	<u>72.14</u>	<u>4.98</u>		190–191	67
		71.99	5.18			
4g	C ₂₂ H ₁₈ O ₇	<u>66.84</u>	<u>4.67</u>		159–161	80
		67.00	4.60			
4h	C ₂₃ H ₂₀ O ₇	<u>67.52</u>	<u>5.06</u>		219–220	77
		67.64	4.94			
4i	C ₂₈ H ₂₂ O ₇	<u>71.32</u>	<u>4.62</u>		198–200	73
		71.48	4.71			
4j	C ₂₃ H ₂₀ O ₅	<u>73.26</u>	<u>5.06</u>		155–156	77
		73.39	5.36			
4k	C ₁₈ H ₁₁ BrO ₄	<u>58.33</u>	<u>3.18</u>	<u>21.25</u>	233–234	83
		58.25	2.99	21.53		
4l	C ₂₁ H ₁₅ BrO ₆	<u>56.68</u>	<u>3.41</u>	<u>18.18</u>	143–144	75
		56.91	3.41	18.03		
5a	C ₂₃ H ₁₄ O ₆	<u>71.24</u>	<u>3.67</u>		204–205	67
		71.50	3.65			
5b	C ₂₃ H ₁₄ O ₆ S	<u>65.81</u>	<u>3.45</u>	<u>(7.38)</u>	235–237	65
		66.02	3.37	(7.66)		
5c	C ₂₉ H ₁₈ O ₇	<u>72.65</u>	<u>3.87</u>		272–274	53
		72.80	3.79			
5d	C ₃₁ H ₂₀ O ₆	<u>76.01</u>	<u>4.25</u>		233–234	78
		76.22	4.13			
5e	C ₂₇ H ₁₈ O ₈	<u>69.16</u>	<u>3.92</u>		237–239	83
		68.94	3.86			
6a	C ₂₀ H ₁₆ O ₇ S	<u>59.73</u>	<u>3.82</u>	<u>(8.33)</u>	215–216	76
		59.99	4.03	(8.01)		
6b	C ₂₅ H ₁₈ O ₈ S	<u>62.68</u>	<u>3.92</u>	<u>(6.95)</u>	161–162	81
		62.76	3.79	(6.70)		
7a	C ₂₁ H ₁₇ NO ₅	<u>69.27</u>	<u>4.93</u>	<u>[4.01]</u>	190–191	87
		69.41	4.72	[3.85]		
7b	C ₂₉ H ₂₃ NO ₇	<u>69.83</u>	<u>4.71</u>	<u>[2.66]</u>	198–199	68
		70.01	4.66	[2.82]		

Спектры ЯМР ¹H 4-(2-бензофурил)кумаринов 3-7

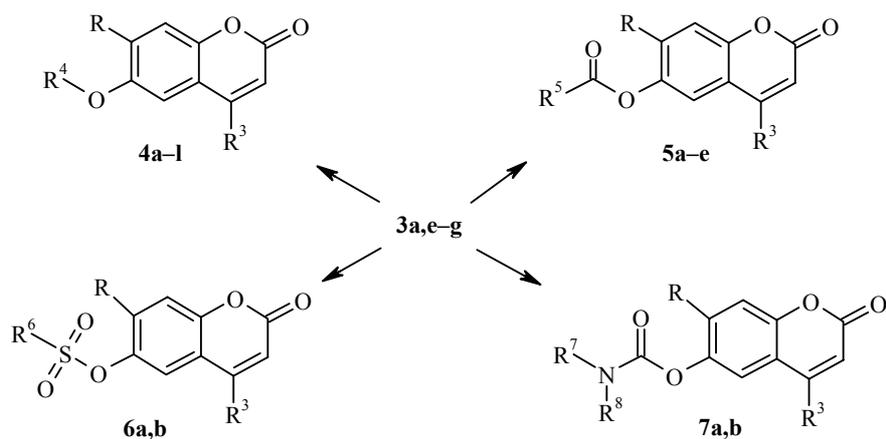
Со-единение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)										
	Остаток кумарина					Остаток бензофурана					
	H-3 (с)	H-5	6-R	7-R	H-8	H-3' (с)	H-4' (м)	H-5' (м)	H-6' (м)	7-R	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
3a	6.88	7.66 (д, J = 2.8)	9.86 (1H, с)	7.13 (д. д, J = 2.6, J = 9.0)	7.75 (д, J = 9.0)	7.80	7.82	7.38	7.50	7.36 (м)	
3b	6.78	7.25 (с)	9.81 (1H, с)	2.25 (3H, с)	7.67 (с)	7.72	7.82	7.39	7.51	7.74 (м)	
3c	6.82	7.60 (д, J = 2.6)	9.88 (1H, с)	7.14 (д. д, J = 2.6, J = 9.0)	7.36 (д, J = 9.0)	7.75	7.33	7.29	7.09	4.01 (3H, с)	
3d	6.73	7.59 (с)	9.82 (1H, с)	2.25 (3H, с)	7.28 (с)	7.69	7.37	7.30	7.10	4.01 (3H, с)	
3e	6.80	7.73 (с)	10.05 (1H, с)	7.47, 7.68 (5H, м)	7.42 (с)	7.78	7.37	7.30	7.10	4.01 (3H, с)	
3f	6.71	7.51 (с)	9.79 (1H, с)	2.25 (3H, с)	7.27 (с)	7.66	7.07	7.26	7.35	1.43 (3H, т, J = 7); 4.29 (2H, к, J = 7)	
3g	6.87	8.02 (д, J = 2.5)	9.87 (1H, с)	7.14 (д. д, J = 2.5, J = 9.0)	7.35 (д, J = 8.6)	7.73	7.73	-	7.62	7.58 (м)	

4a	6.92	7.72 (π , $J = 2.9$)	3.88 (3H, c)	7.34 (π , π , $J = 2.9$, $J = 9.0$)	7.47 (π , $J = 9.0$)	7.92	7.82	7.38	7.50	7.77 (m)
4b	6.84	7.62 (c)	1.40 (3H, τ , $J = 7.0$), 4.14 (2H, κ , $J = 7.0$)	2.29 (3H, c)	7.36 (c)	7.90	7.82	7.39	7.49	7.76 (m)
4c	6.85	7.58 (c)	1.13 (3H, τ , $J = 7.0$); 4.16 (2H, κ , $J = 7.0$); 4.98 (2H, c)	2.35 (3H, c)	7.39 (c)	7.86	7.81	7.39	7.52	7.74 (m)
4d	6.90	7.76 (π , $J = 2.9$)	3.88 (3H, c)	7.34 (π , π , $J = 2.9$, $J = 8.5$)	7.47 (π , $J = 8.5$)	7.90	7.36	7.29	7.10	4.01 (3H, c)
4e	6.88	7.72 (π , $J = 2.8$)	1.38 (3H, τ , $J = 7.0$); 4.13 (2H, κ , $J = 7.0$)	7.30 (π , π , $J = 2.8$, $J = 8.0$)	7.44 (π , $J = 8.0$)	7.88	7.35	7.28	7.09	4.00 (3H, c)
4f	6.82	7.72 (c)	1.42 (3H, τ , $J = 7.0$); 4.17 (2H, κ , $J = 7.0$)	2.29 (3H, c)	7.32 (c)	7.86	7.36	7.29	7.09	4.01 (3H, c)
4g	6.90	7.72 (π , $J = 3.0$)	1.17 (3H, τ , $J = 7.0$); 4.17 (2H, κ , $J = 7.0$); 4.93 (2H, c)	7.36 (π , π , $J = 3.0$, $J = 9.0$)	7.48 (π , $J = 9.0$)	7.87	7.35	7.29	7.10	4.01 (3H, c)

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
4h	6.81	7.61 (с)	1.13 (3H, τ, J = 7.0); 4.16 (2H, κ, J = 7.0); 4.94 (2H, с)	2.35 (3H, с)	7.38 (с)	7.83	7.35	7.30	7.10	4.01 (3H, с)
4i	6.89	7.88 (с)	1.11 (3H, τ, J = 7.0); 4.15 (2H, κ, J = 7.0); 4.95 (2H, с)	7.47, 7.71 (5H, м)	7.50 (с)	7.78	7.35	7.30	7.10	4.01 (3H, с)
4j	6.88	7.72 (д, J = 3.0)	1.70 (3H, с), 1.74 (3H, с), 4.64 (2H, м), 5.46 (1H, м)	7.32 (д, д, J = 3.0, J = 9.0)	7.45 (д, J = 9.0)	7.86	7.36	7.29	7.10	4.00 (3H, с)
4k	6.90	7.64 (д, J = 2.7)	3.86 (3H, с)	7.32 (д, д, J = 2.7, J = 9.0)	7.44 (д, J = 9.0)	7.82	7.99	–	7.60	7.73 (м)
4l	6.93	7.64 (д, J = 2.8)	1.17 (3H, τ, J = 7.0); 4.18 (2H, κ, J = 7.0); 4.92 (2H, с)	7.36 (д, д, J = 2.8, J = 9.0)	7.47 (д, J = 9.0)	7.82	8.00	–	7.63	7.73 (м)
5a	6.93	8.18 (с)	6.84 (1H, м); 7.65 (1H, м); 8.14 (1H, м)	2.29 (3H, с)	7.54 (с)	7.93	7.79	7.36	7.48	7.74 (м)

5b	6.95	8.18 (д, $J = 2.5$)	7.69 (1H, м); 8.07 (1H, м); 8.13 (1H, м)	7.34 (д, д, $J = 2.5, J = 9.0$)	7.62 (д, $J = 9.0$)	7.93	7.34	7.27	7.08	3.98 (3H, с)
5c	6.95	8.27 (с)	6.75 (1H, м); 7.51 (1H, м); 8.05 (1H, м)	7.43, 7.60 (5H, м)	7.67 (с)	7.95	7.35	7.27	7.08	4.00 (3H, с)
5d	6.96	8.29 (с)	4.40 (3H, м); 7.60 (5H, м); 8.02 (2H, м)	4.40 (3H, м); 7.60 (5H, м); 8.02 (2H, м)	7.68 (с)	7.95	7.34	7.27	7.08	3.97 (3H, с)
5e	6.88	8.09 (с)	6.20 (2H, с); 7.14 (1H, м); 7.61 (1H, м); 7.81 (1H, м)	2.27 (3H, с)	7.53 (с)	7.89	7.33	7.26	7.07	3.97 (3H, с)
6a	6.95	8.26(с)	3.59 (3H, с)	2.43 (3H, с)	7.55 (с)	7.85	7.35	7.29	7.10	3.99 (3H, с)
6b	6.95	7.75 (д, $J = 2.8$)	3.66 (3H, с); 7.08 (2H, д, $J = 9.1$); 7.79 (2H, д, $J = 9.1$)	7.44 (д, д, $J = 2.8; J = 9.0$)	7.56 (д, $J = 9.0$)	7.56	7.36	7.32	7.13	4.03 (3H, с)
7a	6.90	7.88 (с)	2.94 (3H, с); 3.12 (3H, с)	2.26 (3H, с)	7.46 (с)	7.95	7.82	7.38	7.50	7.76 (м)
7b	6.91	8.07 (с)	3.25 (2H, м); 3.48 (6H, м)	7.51 (5H, м)	7.88 (с)	7.56	7.36	7.28	7.09	4.00 (3H, с)



4a,d,e,g,j-l, 5b, 6b R = H, **4 b, c, f, h, 5a, e, 6a, 7a** R = Me, **4 i, 5c, d, 7 b** R = Ph,
4a-c, 5a, 7a R³ = бензофурил-2, **4d-j, 5b-e, 6a,b, 7b** R³ = 7-метоксибензофурил-2,
4 k, l R³ = 5-бромбензофурил-2, **4 a,d,k** R⁴ = Me, **b, e, f** R⁴ = Et; **c, g-i, l** R⁴ = CH₂CO₂Et;
j R⁴ = CH₂CH=CMe₂; **5 a, c** R⁵ = фурил-2, **b** R⁵ = тиенил-2; **d** R⁵ = Ph;
e R⁵ = 3,4-OCH₂OC₆H₃; **6 a** R⁶ = Me, **b** R⁶ = 4-MeOC₆H₄, **7 a** R⁷ = R⁸ = Me,
b R⁷R⁸ = CH₂CH₂OCH₂CH₂

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и оценку чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Merck 60 F₂₅₄. В качестве элюента использовали смеси хлороформ–метанол, 9:1; 95:5, а также гексан–этилацетат, 1:2. Спектры ЯМР ¹H измеряли на приборе Varian VXR 300 (300 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС.

Синтез 4-хлорметилкумаринов 1a–c [6]. Смесь 100 ммоль 4-хлорацетоксиэфира и 100 ммоль соответствующего (не)замещенного гидрохинона вливают в 50 мл 73% серной кислоты и перемешивают 18–24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают на лед, отфильтровывают выпавший осадок и кристаллизуют из диоксана.

6-Гидрокси-4-хлорметилкумарин (1a). Выход 47%. Т. пл. 220–222 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.97 (2H, с, 4-CH₂); 6.33 (1H, с, H-3); 7.09 (1H, д, д, J = 8.6, J = 2.2, H-7); 7.15 (1H, д, J = 2.2, H-8); 7.30 (1H, д, J = 8.6, H-5); 9.86 (1H, с, 6-OH). Найдено, %: Cl 16.56. C₁₀H₇ClO₃. Вычислено, %: Cl 16.83.

6-Гидрокси-7-метил-4-хлорметилкумарин (1b). Выход 56%. Т. пл. 223–225 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.21 (3H, с, 7-CH₃); 4.91 (2H, с, 4-CH₂); 6.58 (1H, с, H-3); 7.11 (1H, с, H-8); 7.21 (1H, с, H-5); 9.82 (1H, с, 6-OH). Найдено, %: Cl 16.03. C₁₁H₉ClO₃. Вычислено, %: Cl 15.78.

6-Гидрокси-7-фенил-4-хлорметилкумарин (1c). Выход 53%. Т. пл. 234–235 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.97 (2H, с, 4-CH₂); 6.68 (1H, с, H-3); 7.31 (1H, с, H-8); 7.37 (1H, с, H-5); 7.39–7.47 (5H, м, 7-C₆H₅); 10.06 (1H, с, 6-OH). Найдено, %: Cl 12.54. C₁₆H₁₁ClO₃. Вычислено, %: Cl 12.37.

Получение 6-гидрокси-4-(2-бензофурил)кумаринов 3a–g (общая методика). В раствор 10 ммоль соответствующего салицилового альдегида **2a–d** в 20 мл ДМФА прибавляют 40 ммоль поташа и при перемешивании и нагревании до 60–80 °С прибавляют 10 ммоль соответствующего 6-гидрокси-4-хлорметилкумарина **1a–c**. Реакционную смесь выдерживают 8 ч при 100 °С (окончание реакции

определяют методом ТСХ). После охлаждения реакционную смесь выливают в 100 мл холодной воды, подкисляют разбавленной H₂SO₄ до pH 4, осадок отфильтровывают и кристаллизуют из ДМФА.

Получение 6-алкокси-4-(2-бензофурил)кумаринов 4a–l (общая методика). В горячий раствор 10 ммоль соответствующего 6-гидроксикумарина **3a–e** в 30 мл ДМФА вносят 4.1 г (30 ммоль) свежепрокаленного поташа, а затем при перемешивании и нагревании до 60–80 °С прибавляют 12 ммоль соответствующего алкилгалогенида или диалкилсульфата. Реакционную смесь выдерживают 1–4 ч (конец реакции определяют методом ТСХ), затем выливают в 100 мл ледяной подкисленной воды. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола.

Получение 6-ацилокси-4-(2-бензофурил)кумаринов 5a–e, 6a,b и 7a,b (общая методика). К раствору 10 ммоль соответствующего 6-гидроксикумарина **3b–e** в минимальном количестве абсолютного пиридина прибавляют 12 ммоль хлорангидрида кислоты. Реакционную смесь выдерживают 1 сут (окончание реакции определяют методом ТСХ) при комнатной температуре, затем выливают в ледяную воду. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из подходящего растворителя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. V. M. Sharma, J. J. Reddy, P. S. Lakshmi, P. R. Krishna, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6119 (2005).
2. S. D. Joshi, R. N. Usgaonkar, *Indian J. Chem.*, **21B**, 399 (1982).
3. F. Leonetti, A. Favia, A. Rao, R. Aliano, A. Paluszczak, R. W. Hartmann, A. Carotti, *J. Med. Chem.*, **47**, 6792 (2004).
4. R. Dey, *J. Indian Chem. Soc.*, **11**, 635 (1934).
5. P. Waykole, R. N. Usgaonkar, *Indian J. Chem.*, **21B**, 707 (1982).
6. Y. Fall, L. Santana, M. Teijeira, E. Uriarte, *Heterocycles*, **41**, 647 (1995).
7. A. P. Silva, H. Q. N. Gunaratne, P. L. M. Lynch, A. J. Patty, G. L. Spence, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1611 (1993).
8. G. Renzi, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 673 (2000).
9. A. Long, J. Parrick, R. J. Hodgkiss, *Synthesis*, **9**, 709 (1991).
10. С. П. Бондаренко, М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, 206 (2003).
11. М. С. Фрасинюк, С. П. Бондаренко, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, 117 (2006).
12. S. Hanmantgad, M. Kulkarni, V. Patil, P. Diwan, D. Kulkarni, *Indian J. Chem.*, **25B**, 779 (1986).
13. A. R. Deshpande, U. K. Joshi, M. V. Paradkar, *Indian J. Chem.*, **27B**, 524 (1988).
14. K. Y. Anklekar, C. D. Lakkannavar, G. M. Kulkarni, M. V. Kulkarni, *Indian J. Chem.*, **42B**, 1548 (2003).
15. M. Ghate, D. Manohar, V. Kulkarni, R. Shobha, S. Y. Kattimani, *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.*, **38**, 297 (2003).
16. I. A. Khan, M. V. Kulkarni, *Indian J. Chem.*, **38B**, 491 (1999).

Институт биоорганической химии и нефтехимии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: mfras@i.kiev.ua

Поступило 27.11.2007

^aКиевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: vkhilya@univ.kiev.ua