

УДК 531.1:547.835.33:661.721.4

РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ПОХІДНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНИЛОВИХ КИСЛОТ. XXI*. КІНЕТИКА РЕАКЦІЇ ЛУЖНОГО ГІДРОЛІЗУ МЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ ЗАМІЩЕНИХ 3,5-ДИБРОМ-N-ФЕНІЛАНТРАНИЛОВИХ КИСЛОТ У БІНАРНОМУ РОЗЧИННИКУ ДІОКСАН-ВОДА

С.Г.Ісаєв, О.М.Свечнікова*, Д.О.Алферова, І.С.Гриценко, Т.А.Костіна

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська 53. E-mail@ukrfa.kharkov.ua

* Харківський національний педагогічний університет ім. Г.С.Сковороди

Ключові слова: N-фенілантранілова кислота; реакційна здатність; лужний гідроліз; метилові естери

Досліджена кінетика реакції лужного гідролізу метилових естерів заміщених 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот у бінарному розчиннику діоксан-вода в інтервалі температур 45-85°C. На основі принципу ЛВЕ здійснена кореляція кінетичних параметрів з σ -константами Гаммета, виявлено, що ρ невеликі через віддаленість замісників від реакційного центру і зменшуються зі зростанням температури.

REACTIVITY OF PHENYLANTHRANILIC ACID DERIVATIVES. XXI. KINETICS OF ALKALINE HYDROLYSES REACTION OF METHYL ESTERS SUBSTITUTED OF 3,5-DIBROMO-N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS IN BINARY DIOXANE-WATER SOLVENT

S.G.Isaev, O.M.Svechnikova, D.O.Alferova, I.S.Gritsenko, T.A.Kostina

The kinetics of alkaline hydrolysis reaction for methyl esters substituted of 3,5-dibromo-N-phenylanthranilic acids in binary dioxane-water solvent has been studied in the temperature range of 45-85°C. Based on the LFE principle the correlation of kinetic parameters with Hammett σ -constants has been determined and ρ are low because of the fact that the substituents are situated rather far from the reaction centre and they decrease with the temperature increasing.

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ. XXI. КИНЕТИКА РЕАКЦИИ ЩЕЛОЧНОГО ГИДРОЛИЗА МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЗАМЕЩЕННЫХ 3,5-ДИБРОМ-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ В БИНАРНОМ РАСТВОРИТЕЛЕ ДИОКСАН-ВОДА

С.Г.Исаев, Е.Н. Свечникова, Д.А.Алфёрова, И.С.Гриценко, Т.А.Костина

Исследована кинетика щелочного гидролиза метиловых эфиров замещенных 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот в бинарном растворителе диоксан-вода в интервале температур 45-85°C. На основе принципа ЛСЭ осуществлена корреляция кинетических параметров с σ -константами Гаммета, установлено, что ρ невысокие из-за удаленности заместителей от реакционного центра и уменьшаются с ростом температуры.

Наукові дослідження в ряду N-фенілантранілових кислот і їх похідних привели до створення ефективних лікарських засобів (мефенамінової, толфенової, меклофенамової кислот, антралю, дифторанту), які широко застосовуються в медичній практиці в якості нестероїдних протизапальних, гепатопротекторних засобів [2, 4-8, 10, 11, 19-21]. Відомо, що естери N-фенілантранілових кислот є вихідними речовинами для синтезу відповідних амідів, гідразидів та їх похідних [7, 10], а реакція їх лужного гідролізу є одним з імовірних шляхів метаболізму в організмі. Тому дослідження реакційної здатності метилових естерів 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот становить науковий

та практичний інтерес для фахівців, які спеціалізуються в галузі органічного синтезу, фармакокінетики та фармакології. Дослідження реакційної здатності естерів заміщених N-фенілантранілових кислот дозволяють проводити QSAR-комп'ютерний аналіз для цілеспрямованого синтезу нових похідних з різноманітними фармакофорними групами. У літературі відсутні публікації щодо реакційної здатності метилових естерів 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот, тому є доцільним її дослідження.

Кінетика реакції вивчалась у бінарному розчиннику діоксан-вода (60 об. % діоксану) в інтервалі температур 45-85°C. Реакція перебігає за рівнянням, показаним на схемі 1.

* Повідомлення XX див. [3]

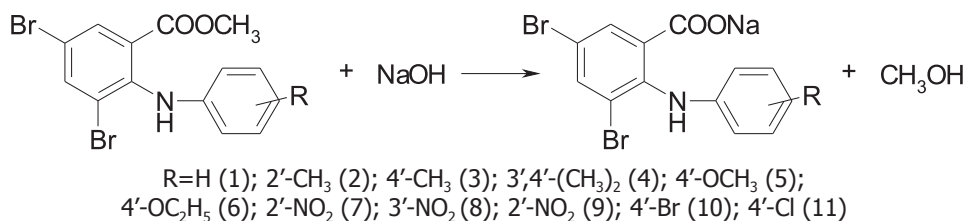


Схема 1

Реакція підпорядковується кінетичному рівнянню другого порядку:

$$\frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-x), \quad (1)$$

де: a, b – вихідні концентрації естеру та луку (Моль · 1⁻¹) відповідно; x – концентрація продукту реакції (Моль · 1⁻¹) у момент часу t (с); k – біомолекулярна константа швидкості реакції (1 · Моль⁻¹ · С⁻¹).

Розподіл перемінних та інтегрування рівняння (1) дозволяє визначити константу швидкості реакції:

$$k = \frac{2,303}{t(b-a)} \lg \frac{a(b-x)}{b(a-x)}. \quad (2)$$

Одержане значення k корегувалося на об'ємне розчинення розчинника при зміні температури дослідів від 25°C до t°C множенням на фактор $T = d_{25}/d_t$, де d_{25} та d_t – щільність бінарного розчинника діоксан-вода при 25°C та t°C.

Константи швидкості розраховували за зміною концентрації натрію гідроксиду у часі. Співвідношення концентрацій нуклеофілу та субстрату змінювали, але значення константи швидкості при цьому не змінювались у межах похибки експерименту, тобто реакція описується кінетичним рівнянням другого порядку.

Константи швидкості лужного гідролізу залежать від електронної природи та положення заміс-

ників у неантраніловому фрагменті молекули 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот (табл. 1). Введення донорних замісників до молекули естеру зменшує швидкість реакції, акцепторні замісники викликають зворотний ефект через те, що стабілізують аніон 3,5-дибром-N-фенілантранілової кислоти за рахунок більшої делокалізації його заряду. Це вказує на зростання електронної щільності на реакційному центрі при переході від вихідного стану до активованого комплексу та дозволяє припустити, що лужний гідроліз метилових естерів заміщених 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот проходить за відомим з літератури [14] механізмом В_{AC}2 (схема 2).

Цікаво відзначити, що швидкість реакції лужного гідролізу естерів (1-11) зростає зі збільшенням процесу іонізації відповідної кислоти, більш того, залежність $\lg k$ від рКа відповідної кислоти лінійна (рис.) при всіх досліджуваних температурах. Це дозволило одержати параметри кореляційних рівнянь $\lg k_T = f(\text{pKa})$ (табл. 2) з переконливими статистичними параметрами надійності. Ці рівняння можуть використовуватися для прогнозування швидкості реакції у всьому досліджуваному температурному інтервалі, так як експериментально значно простіше одержати рКа.

Кількісно оцінка впливу електронної природи замісників на реакційну здатність метилових естерів здійснювалась за рівнянням Гаммета (табл. 3).

Таблиця 1

Константи швидкості (k) реакції лужного гідролізу метилових естерів заміщених 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	k · 10 ³ , дм ³ · моль ⁻¹ · С ⁻¹ при T, K				
		318k	328k	338k	348k	358k
1	H	1,91±0,06	3,39±0,05	4,55±0,07	9,33±0,11	14,16±0,12
2	2'-CH ₃	1,20±0,08	2,34±0,04	3,16±0,06	6,50±0,08	9,55±0,11
3	4'-CH ₃	1,23±0,07	2,24±0,08	3,54±0,05	6,61±0,07	10,23±0,14
4	3',4'-(CH ₃) ₂	1,10±0,09	1,95±0,06	2,69±0,05	5,01±0,08	8,91±0,08
5	4'-OCH ₃	1,00±0,08	1,82±0,07	2,51±0,04	5,37±0,09	8,32±0,09
6	4'-OC ₂ H ₅	1,02±0,08	1,90±0,08	2,88±0,06	5,50±0,06	8,71±0,11
7	2'-NO ₂	13,49±0,14	21,37±0,11	26,30±0,09	48,98±0,15	67,61±0,16
8	3'-NO ₂	10,47±0,11	17,49±0,14	19,95±0,15	39,18±0,11	63,10±0,15
9	4'-NO ₂	12,88±0,12	19,05±0,15	25,12±0,12	46,77±0,12	64,57±0,14
10	4'-Br	3,33±0,09	5,37±0,08	7,59±0,10	14,12±0,09	22,39±0,11
11	4'-Cl	2,69±0,14	5,73±0,04	8,71±0,10	15,14±0,15	21,88±0,15

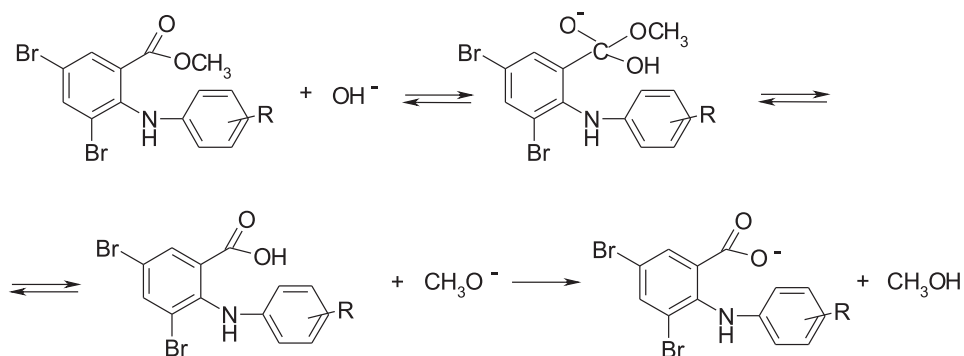


Схема 2

Дані табл. 3 свідчать, що величини реакційного параметра ρ додатні у вивченому температурно-інтервалі, що також вказує на $V_{AC}2$ механізм цієї реакції. Невеликі значення ρ пояснюються віддаленістю замісників від реакційного центру субстрату. Значення ρ практично співпадають (у межах похибки експерименту) з ρ β -діалкіламіно-

етилінових естерів заміщених N-фенілантранілових кислот [16], метилових естерів заміщених 4-нітро-, 4-сульфамойл- та 5-нітро-4-хлор-N-фенілантранілових кислот [1, 17, 18]. Це дозволяє припустити існування спільного механізму передачі електронних впливів на реакційний центр. Величина ρ зі зростанням температури зменшується,

Таблиця 2

Параметри рівняння $\lg k = a + b \rho K_a$ зв'язку констант швидкості реакції лужного гідролізу метилових естерів заміщених 3,5-дібром-N-фенілантранілових кислот при різних температурах з константами іонізації (ρK_a) відповідних кислот

T, K	a	b	τ	S
318	5,20±0,24	- 1,51±0,04	0,995	4,53·10 ⁻²
328	4,92±0,32	- 1,41±0,06	0,992	5,93·10 ⁻²
338	4,57±0,39	- 1,31±0,08	0,971	7,24·10 ⁻²
348	4,72±0,34	- 1,29±0,07	0,974	6,29·10 ⁻²
358	4,62±0,25	- 1,23±0,05	0,986	4,67·10 ⁻²

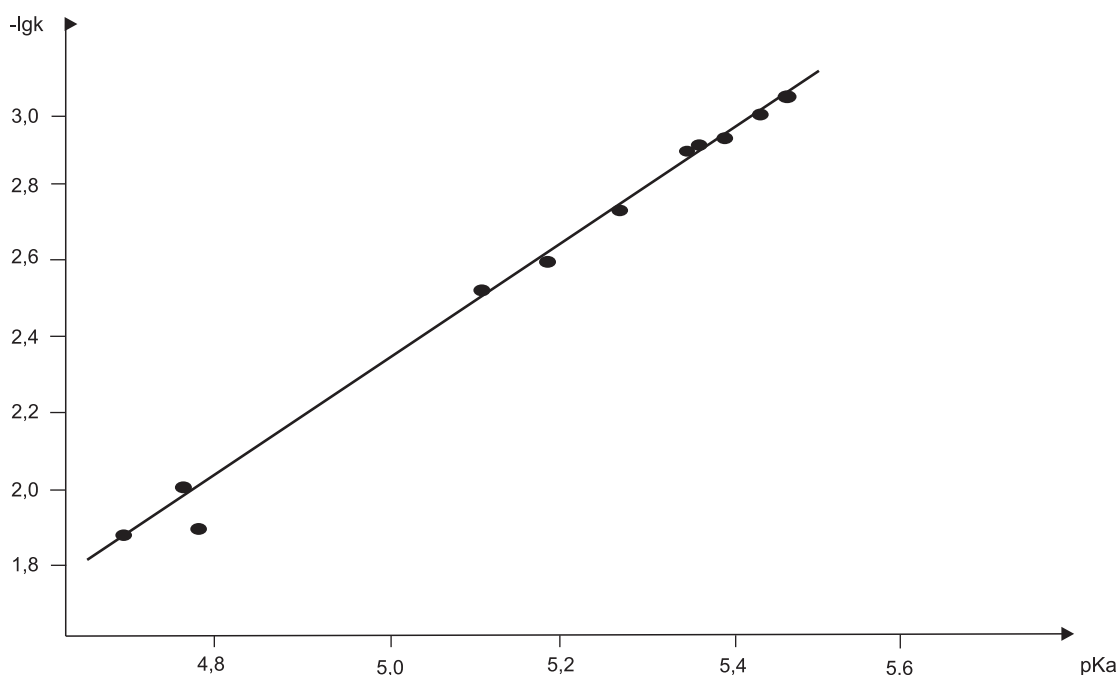


Рис. Залежність $\lg k_{318}$ реакції лужного гідролізу метилових естерів 3,5-дібром-N-фенілантранілових кислот від ρK_a відповідних кислот.

Таблиця 3

Параметри рівняння Гаммета ($\lg k = \lg k_0 + \rho \cdot \delta$) реакції лужного гідролізу метилових естерів заміщених 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот при різних температурах

T, K	ρ	$\lg k_0$	τ	S
318	1,057±0,022	- 2,730±0,010	0,996	2,98·10 ⁻²
328	0,990±0,010	- 2,474±0,004	0,999	1,31·10 ⁻²
338	0,923±0,021	- 2,335±0,009	0,995	2,85·10 ⁻²
348	0,909±0,013	- 2,040±0,005	0,998	1,86·10 ⁻²
358	0,866±0,012	- 1,850±0,005	0,998	1,60·10 ⁻²

тобто знижується чутливість реакційного центру до впливів замісників.

Температурна залежність констант швидкості реакції лужного гідролізу естерів описується рівнянням Арреніуса:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_A}{RT} \quad (3)$$

Розраховані за рівнянням (3) величини енергії активації (E_A) та логарифму передекспоненційного фактора ($\ln A$) наведені в табл. 4. Ці дані свідчать, що введення електронодонорних замісників до молекули естеру закономірно підвищує енергетичний бар'єр і відповідно величину E_A . Акцепторні замісники викликають зворотний ефект. Кореляція E_A та $\ln A$ з σ -константами Гаммета статистично невірогідна.

За рівнянням Ейринга [15] обчислені ентальпія (ΔH^\ddagger) та ентропія (ΔS^\ddagger) активації:

$$\ln \frac{k}{T} \cdot \frac{h}{k} = \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{1}{RT} \cdot \Delta H^\ddagger, \quad (4)$$

де: h – константа Планка; k – константа Больцмана; R – універсальна газова константа; T – абсолютна температура.

Вільна енергія активації (ΔB^\ddagger) вирахована за другим принципом термодинаміки. Одержані дані наведені в табл. 5.

Ентропія активації для усіх сполук (1-11) від'ємна, що додатково підтверджує $B_{AC}2$ механізм реакції. Великі абсолютні значення ΔS^\ddagger вказують на високосиметричну будову інтермедіату, що утворюється. Введення акцепторних замісників до молекули викликає зростання абсолютного значення ΔS^\ddagger та зменшення ΔH^\ddagger . Значення ΔH^\ddagger невеликі, що свідчить про синхронність цієї реакційної серії. Кореляції ΔH^\ddagger та ΔS^\ddagger з σ -константами Гаммета статистично незначні. Цікаво відзначити, що ентальпійний та ентропійний внески до ΔG^\ddagger є близькими.

Для перевірки існування ізокінетичного співвідношення у досліджуваній реакційній серії вивчалася кореляції $\Delta H^\ddagger - \lg kT$, $\Delta H^\ddagger - \Delta S^\ddagger$, $\rho - 1/T$ (табл. 6). Всі вони виявилися статистично значимими. Розраховані з цих залежностей величини ізокінетичної температури β є близькими до величини β , розраховані незалежним шляхом (табл. 7) за рівнянням:

$$\lg kT_2 = \text{const} + \chi \lg kT_1. \quad (5)$$

Таблиця 4

Кінетичні параметри активації (E_A , $\ln A$) реакції лужного гідролізу метилових естерів заміщених 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	E_A , кДж/моль	$\ln A$	τ	S
1	H	47,4±3,2	11,65±1,2	0,993	0,110
2	2'-CH ₃	48,9±3,2	11,78±1,1	0,994	0,107
3	4'-CH ₃	50,3±1,4	12,33±0,51	0,998	0,048
4	3',4'-(CH ₃) ₂	48,4±3,2	11,45±1,1	0,994	0,107
5	4'-OCH ₃	50,1±3,5	12,01±1,2	0,993	0,116
6	4'-OC ₂ H ₅	50,6±1,8	12,26±0,7	0,998	0,062
7	2'-NO ₂	38,3±3,2	10,15±1,1	0,990	0,107
8	3'-NO ₂	41,6±4,6	11,13±1,6	0,982	0,156
9	4'-NO ₂	38,9±3,1	10,81±1,1	0,991	0,102
10	4'-Br	45,1±2,9	11,30±0,9	0,995	0,089
11	4'-Cl	47,1±1,8	12,02±0,6	0,998	0,060

Таблиця 5

Термодинамічні параметри активації (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , $\Delta\delta^\ddagger$) реакції лужного гідролізу метилових естерів заміщених 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	$\Delta\delta^\ddagger$, кдж•моль ⁻¹					ΔH^\ddagger , кдж•моль ⁻¹	ΔS^\ddagger , кдж•моль ⁻¹	τ	S	ΔT^\ddagger , кдж•моль ⁻¹
		318k	328k	338k	348k	358k					
1	H	94,6	96,2	97,8	99,4	100,9	44,6±3,3	-157,4±9,7	0,992	10,95•10 ⁻²	-50,0
2	2'-CH ₃	95,8	97,4	98,9	100,5	102,0	46,1±3,2	-156,3±9,4	0,993	0,107	-49,7
3	4'-CH ₃	96,3	97,6	99,0	100,3	101,7	53,4±3,3	-134,9±9,8	0,994	0,118	-49,9
4	3',4'-(CH ₃) ₂	96,2	97,8	99,3	100,9	102,5	45,6±3,1	-159,0±9,3	0,993	0,106	-50,6
5	4'-OCH ₃	96,4	97,9	99,5	101,0	102,6	47,3±3,4	-154,4±9,8	0,992	0,115	-49,1
6	4'-OC ₂ H ₅	96,3	97,8	99,3	100,8	102,4	47,8±1,8	-152,4±5,4	0,998	0,062	-48,5
7	2'-NO ₂	89,6	91,3	93,0	94,7	96,4	35,5±3,1	-170,0±9,4	0,988	0,106	-54,1
8	3'-NO ₂	90,2	91,8	93,4	95,1	96,7	38,8±4,6	-161,7±9,9	0,975	0,156	-51,4
9	4'-NO ₂	89,7	91,4	93,1	94,7	96,4	36,1±3,0	-168,5±8,9	0,990	0,101	-53,6
10	4'-Br	93,3	94,9	96,5	98,1	99,7	42,3±2,6	-160,3±7,8	0,994	0,089	-51,0
11	4'-Cl	93,4	94,9	96,5	98,0	99,5	44,3±1,8	-154,3±5,3	0,997	0,087	-49,1

Таблиця 6

Вивчення ізокінетичної температури. Кореляційні параметри рівняння $y=a+bx$ залежності кінетичних та активаційних параметрів реакції лужного гідролізу метилових естерів заміщених 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот

χ	y	a	b	τ	S	βk
Lgk ₃₁₈	ΔH^\ddagger	(18,7±1,6)•10 ³	-(9,5±0,6)•10 ³	0,982	80	598
Lgk ₃₂₈	ΔH^\ddagger	(19,7±2,0)•10 ³	-(10,0±0,8)•10 ³	0,971	114	593
Lgk ₃₃₈	ΔH^\ddagger	(19,9±2,2)•10 ³	-(10,6±1,0)•10 ³	0,965	113	586
Lgk ₃₄₈	ΔH^\ddagger	(22,4±1,9)•10 ³	-(10,9±1,0)•10 ³	0,967	108	598
Lgk ₃₅₈	ΔH^\ddagger	(23,5±1,8)•10 ³	-(11,5±1,0)•10 ³	0,969	106	602
ΔS^\ddagger	ΔH^\ddagger	-(38,9±3,5)•10 ³	580±45	0,899	32,6	580
1/T	β	-0,63±0,17	533±33	0,965	1,62•10 ⁻²	533

Таблиця 7

Визначення ізокінетичної температури. Кореляційні параметри рівняння $\lg kT_1 = \text{const} + \chi \lg kT_2$ реакції лужного гідролізу метилових естерів заміщених 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот

Температура, K		χ	τ	S	β, K
T ₁	T ₂				
318	328	0,9330	0,997	3,38•10 ⁻²	583
318	338	0,8714	0,993	4,99•10 ⁻²	591
318	348	0,8091	0,995	3,70•10 ⁻²	580
318	358	0,7551	0,997	2,73•10 ⁻²	586
328	338	0,9352	0,997	3,22•10 ⁻²	603
328	348	0,8688	0,998	1,94•10 ⁻²	586
328	358	0,8131	0,998	1,86•10 ⁻²	595
338	348	0,9319	0,998	2,58•10 ⁻²	585
338	358	0,8698	0,996	3,45•10 ⁻²	592
348	358	0,9319	0,997	2,64•10 ⁻²	590

Величини β знаходяться вище досліджуваного температурного інтервалу, що свідчить про ентропійний тип контролю реакції лужного гідролізу метилових естерів 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот.

Синтезовані метилові естери 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот (1-11) проявляють помірну протизапальну, анальгетичну слабку діуретичну або антидіуретичну та бактеріостатичну (МПК = 31,2-500 мкг/мл) активність при токсичності 1200-1500 мг/кг (внутрішньошлунково).

Експериментальна частина

Синтез 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот здійснювали за модифікованою нами реакцією Ульмана [2, 4, 7, 8].

Метиловий естер 3,5-дибром-N-фенілантранілової кислоти (1). 3,71 г (0,01 моль) 3,5-дибром-N-фенілантранілової кислоти, 0,75 мл концентрованої сульфатної кислоти в 30 мл абсолютного метанолу нагрівають протягом 5 год на хімічному водяному нагрівнику. Після охолодження реакційну суміш виливають у воду. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід сполук 1-11 складає 74-88%. Кристалізують із водного метанолу.

Сполуки 2-11 одержують аналогічно.

Кінетичні вимірювання здійснювали за методикою, описаною у роботі [16]. Концентрацію натрію гідроксиду у розчині визначали потенціомет-

ричним титруванням на іонометрі ЕВ-74 стандартним водним розчином НСІ. Кінетику реакції вивчали при 45, 55, 65, 75, 85°C. Досліди проводили у трикратному повторенні та містили 6-8 вимірів (глибина перетворень не менше 80%). Оцінку точності одержаних результатів здійснювали методом математичної статистики (достовірність – 0,95) [9].

Висновки

1. Вивчена кінетика реакції лужного гідролізу фізіологічно активних метилових естерів заміщених 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот у широкому температурному інтервалі.

2. Проаналізовано вплив природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули на численні кінетичні параметри реакції (k , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔG^\ddagger , E_a , $\ln A$).

3. Численними тестами доведена ізокінетичність реакції лужного гідролізу метилових естерів 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот з ентальпійним типом контролю та підтверджений її $V_{ac}2$ механізм з утворенням високосиметричного інтермедіату.

4. Результати дослідження дають змогу прогнозувати реакційну здатність будь-яких сполук даного класу, що дозволить оптимізувати синтез відповідних гідразидів, семігідразидів, тіосемігідразидів та їх похідних та прогнозувати активність цих фармакофорних угруповань.

Література

1. Гайдукевич А.Н., Свечникова Е.М., Микитенко Е.Е., Голик Н.Ю. // *ЖОХ*. – 1994. – Вып. 10. – С. 1705-1709.
2. Ісаєв С.Г., Свечникова О.М., Сулейман М.М. // *Фармац. часопис*. – 2012. – №3(23). – С. 12-15.
3. Ісаєв С.Г., Свечникова О.М., Сулейман М.М., Жукова Т.В. // *Вісник фармації*. – 2012. – №3 (71). – С. 52-56.
4. Ісаєв С.Г., Сулейман М.М., Брунь Л.В. та ін. // *Фармац. часопис*. – 2010. – №1 (10). – С. 6-9.
5. Ісаєв С.Г., Сулейман М.М., Свечникова О.М. // *Мед. хімія*. – 2010. – Т. 12, №2 (43). – С. 82-86.
6. Ісаєв С.Г., Павлій О.О., Брунь Л.В. та ін. // *Ліки*. – 2007. – №3/4. – С. 75-79.
7. Ісаєв С.Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна активність похідних орто-галогенобензойних, ароматичних амінокислот та акридину: Дис. ... докт. фармац. наук. – Х., 2008. – 357 с.
8. Ісаєв С.Г., Свечникова О.М., Павлій О.І. // *Фармац. журн*. – 2002. – №5. – С. 63-68.
9. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. – М.: Высш. шк., 1988. – С. 41-49.
10. Мамедова Д.О., Гриценко І.С., Ісаєв С.Г., Яременко В.Д. // *Фармац. часопис*. – 2012. – №2 (32). – С. 30-34.
11. Машковський М.Д., Южаков С.Д. Словарь-справочник лекарственных средств. – М.: ООО «Изд-во Новая волна», 2002. – 604 с.
12. Свечникова Е.Н. // *ЖОХ*. – 2001. – Т. 71, вып. 8. – С. 1356-1359.
13. Свечникова О.М., Ісаєв С.Г., Сулейман М.М. та ін. // *ЖОФХ*. – 2012. – Т. 10, вип. 1. – С. 72-77.
14. Черних В.П., Зіменковський В.С., Гриценко І.С. *Органічна хімія*. – Х.: Основа, 1995. – Кн. 2. – С. 412-413.
15. Эйринг Г., Хин С.Г., Лин С.М. *Основы химической кинетики*. – М.: Мир, 1993. – 528 с.
16. Gaydukevich A.N., Svechnikova E.N., Kazakov G.P. et al. // *Org. Reactivity*. – 1986. – Vol. XXIII, Issue 4 (84). – P. 440-449.
17. Gaydukevich A.N., Svechnikova E.N., Sim G. // *Org. Reactivity*. – 1987. – Vol. XXIV, Issue 2 (86). – P. 131-142.
18. Gaydukevich A.N., Svechnikova E.N., Mikitenko E.E. // *Org. Reactivity*. – 1987. – Vol. XXIV, Issue 3 (87). – P. 348-357.
19. Mei X., August A.T., Wolf C. // *J. Org. Chem*. – 2006. – №71. – P. 142-149.
20. Renaud R., Vincent T., Cazoline N. et al. // *J. Biol. Chem*. – 2004. – Vol. 279, №20. – P. 21160-21168.
21. Tsutomu Nakahara, Akiko Mitani, Maki Saito et al. // *Vascular pharmacol*. – 2004. – Vol. 41, №1. – P. 21-25.

Надійшла до редакції 05.12.2012 р.