

И. В. Украинец^{1*}, Л. А. Петрушова¹,
С. В. Шишкина², Г. Сим³

2,1-БЕНЗОТИАЗИН-2,2-ДИОКСИДЫ

9* АЛКИЛИРОВАНИЕ МЕТИЛ-4-ГИДРОКСИ- 1-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-1*H*-2λ⁶,1-БЕНЗОТИАЗИН- 3-КАРБОКСИЛАТА ЭТИЛИОДИДОМ

В ДМСО или ацетоне алкилирование метил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилата этилиодидом при 25 °С даёт смесь 3-этил- и 4-этоксизамещённых производных, что полностью согласуется с данными квантово-химических расчётов. Соотношение продуктов *C*- и *O*-алкилирования меняется в зависимости от использованного в качестве основания карбоната щелочного металла. В безводном тетрагидрофуране и воде реакция в силу низкой нуклеофильности аниона практически не идёт.

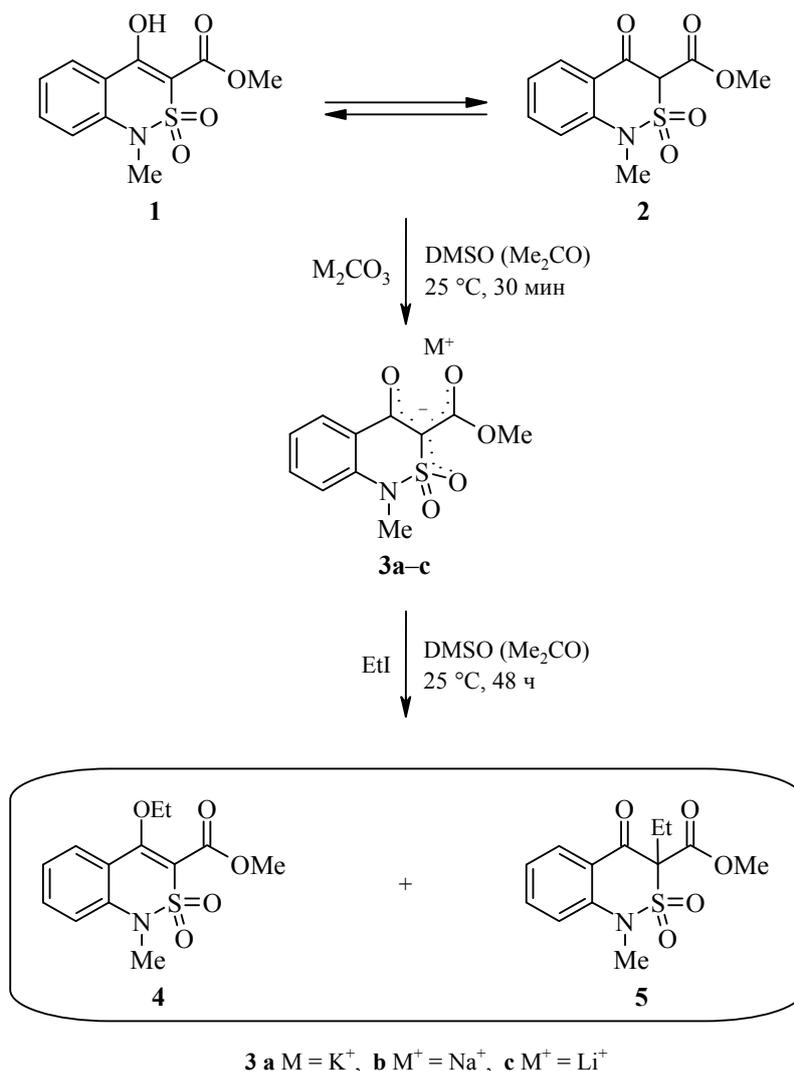
Ключевые слова: амбидентные анионы, 4-гидрокси-2,1-бензотиазины, алкилирование, кето-енольная таутомерия.

Живой интерес у многих исследователей вызывает алкилирование анионов гидроксизамещённых азагетероциклов, поскольку у них, в силу амбидентности, потенциально нуклеофильными, помимо экзоциклического атома кислорода, являются как гетероатомы азота, так и углеродные атомы кольца [2, 3]. Детальное изучение реакций данного типа имеет не только теоретическую значимость. Будучи весьма распространённым способом химической модификации (в том числе и обратимой) ОН-гетероциклов, алкилирование широко используется в органическом синтезе новых соединений на их основе, а также в качестве временной защиты лабильных функциональных групп [4–8]. Особенно успешно эта реакция в последнее время применяется в медицинской химии как вариант улучшения биологических и/или фармацевтических свойств лекарственных веществ [9–13].

Обладающие высокой анальгетической активностью низшие алкиловые эфиры 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот [14] при пероральном применении, за счёт выраженных кислотных свойств групп 4-ОН, могут стать причиной нежелательных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, что существенно снизит их эффективность как обезболивающих средств. Устранить этот недостаток можно алкилированием, особенности протекания которого мы попытались изучить на примере реакции метил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилата (**1**) с этилиодидом.

Как известно [15], близкие по строению сложные эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, независимо от условий, изначально алкилируются этилиодидом исключительно по группе 4-ОН. Подобное протекание реакции ожидалось нами и при этилировании бензотиазинового аналога **1**, однако в действительности результат оказался несколько иным.

* Сообщение 8 см. [1].



По данным РСА и спектроскопии ЯМР, эфир **1** и его аналоги в кристалле и в растворе ДМСО существуют в енольной форме [14, 16]. Присутствие кето-формы типа **2** для 3-алкоксикарбонильных производных экспериментально пока не подтверждено, но теоретически вполне возможно, тем более что получаемые их щелочным гидролизом 1-*R*-4-оксо-3,4-дигидро-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-2,2-дионы существуют именно в этой таутомерной форме [17–19].

Проведённое с помощью РСА (рис. 1) детальное исследование строения продукта, полученного реакцией эфира **1** с K_2CO_3 , показало, что он представляет собой 1-метил-3-метоксикарбонил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-4-олат калия (**3a**). Атом калия в этой соли координирован семью атомами кислорода, принадлежащими четырём соседним анионам. Длины координационных связей K-O варьируются в диапазоне от 2.664(2) до 3.031(2) Å. Четыре атома кислорода: $\text{O}(1)'$ (x, y, z) и $\text{O}(1)''$ ($3-x, 3-y, 1-z$) с одной стороны, а также $\text{O}(2)'''$ ($1+x, y, z$) и $\text{O}(2)''''$ ($2-x, 2-y, 1-z$) с другой являются мостиковыми, т. е. соединяющими соседние атомы калия.

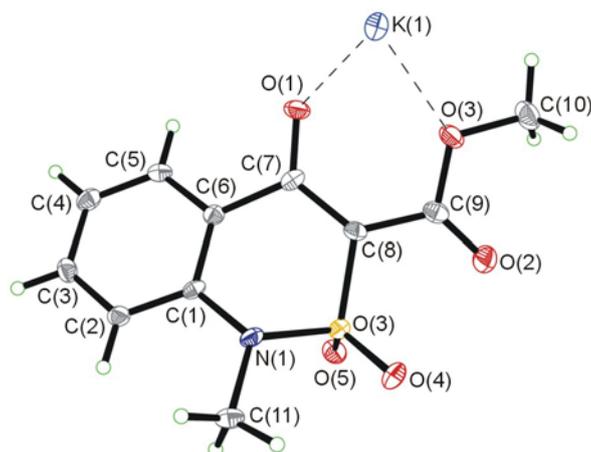


Рис. 1. Структура молекулы калиевой соли **3a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Дигидротиазиновый цикл аниона находится в конформации, близкой к "твист-ванне" (параметры складчатости [20]: S 0.67, Θ 56.4°, Ψ 29.9°). Отклонения атомов S(1) и C(8) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют 0.98 и 0.43 Å соответственно. Сложноэфирный заместитель развёрнут таким образом, что связь C(9)=O(2) практически антиперипланарна эндоциклической двойной связи C(7)–C(8) (торсионный угол C(7)–C(8)–C(9)–O(2) составляет $-157.9(2)^\circ$), а его метильная группа антиперипланарна связи C(8)–C(9) (торсионный угол C(10)–O(3)–C(9)–C(8) $-174.1(2)^\circ$). Наличие геминальных заместителей при двойной связи приводит к удлинению связи C(7)–C(8) до 1.421(3) Å, по сравнению с её средним значением 1.326 Å, и скрученности двойной связи (торсионный угол O(1)–C(7)–C(8)–C(9) $-16.5(4)^\circ$). Отталкивание между метильным заместителем при атоме азота и атомами бицикла (укороченные внутримолекулярные контакты: H(2)···C(11) 2.49 Å (среднее значение 2.87 Å), H(2)···H(11c) 2.22 Å (2.34 Å), H(11c)···C(2) 2.71 Å (2.87 Å) и H(11b)···O(4) 2.37 Å (2.46 Å)) приводит к удлинению связей N(1)–C(1) до 1.412(3) и S(1)–N(1) до 1.656(2) Å (средние значения 1.371 и 1.642 Å соответственно).

В кристалле между молекулами калиевой соли **3a** обнаружены межмолекулярные C–H···π водородные связи (C(11)–H(11a)···C(2)' (π) (2 – x, 3 – y, 2 – z) H···C 2.68 Å, C–H···C 153°; C(11)–H(11a)···C(3)' (π) (2 – x, 3 – y, 2 – z) H···C 2.87 Å, C–H···C 140°; C(11)–H(11c)···C(4)' (π) (3 – x, 3 – y, 2 – z) H···C 2.75 Å, C–H···C 133°) и межмолекулярный укороченный контакт H(4)···C(11)' (1 + x, 1 + y, z) 2.76 Å (сумма ван-дер-Ваальсовых радиусов 2.87 Å [21]).

Отрицательный заряд в молекуле органического аниона делокализован. Длина связи O(1)–C(7) 1.236(2) Å сравнима с длиной связи C(sp²)=O в карбонильной группе, среднее значение которой составляет 1.210 Å [22]. Образование координационных связей между атомом O(1) и двумя катионами калия обуславливает, по-видимому, удлинение связи C(6)–C(7) до 1.517(3) Å (среднее значение 1.470 Å). Атом C(8) имеет планарную конфигурацию, характерную для sp²-гибридизации, однако длины центрированных на нём связей (C(7)–C(8) 1.421(3) Å и C(8)–C(9) 1.455(3) Å) сравнимы со средним значением длины одинарной C(sp²)–C(sp²) связи. Таким образом, есть основания утверждать, что отрицательный заряд в анионе калиевой соли **3a** сосредоточен в основном на атоме C(8).

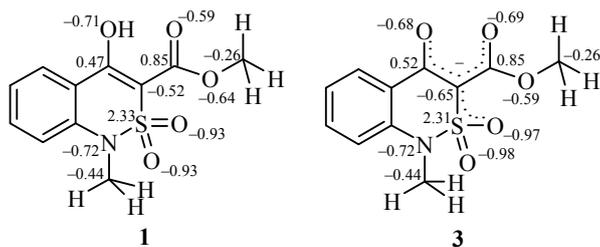


Рис. 2. Заряды на некоторых атомах молекулы **1** и аниона соли **3**, согласно квантово-химическим расчётам

Квантово-химические расчёты методом m06-2x/aug-cc-pvdz [23, 24] и сравнение рассчитанных методом NBO [25] зарядов для нейтральной молекулы эфира **1** и его органического аниона показали схожий результат, т. е. и по этим данным наибольшее увеличение отрицательного заряда при переходе от нейтральной молекулы к аниону происходит на том же атоме углерода (рис. 2). Другими словами, судя по сосредоточению максимальной электронной плотности на атомах аниона **3**, при его алкилировании вероятность электрофильной атаки 4-*O*- или 3-*C*-атомов, а следовательно и образования 4-*O*- или 3-*C*-этильных производных остаётся примерно одинаковой. Впрочем, не следует забывать, что направление алкилирования анионов таутомерных соединений зачастую не коррелирует со значениями отрицательных зарядов на потенциальных реакционных центрах и во многом определяется не столько строением исходного гетероцикла или алкилирующего агента, сколько условиями проведения реакции [2, 3].

По результатам проведённой нами серии экспериментов обнаружено, что анион **3** не отличается высокой нуклеофильностью и при 25 °С практически не алкилируется этилиодидом ни в воде, ни в тетрагидрофуране – после двух суток реакции ВЭЖХ фиксирует лишь следы (в сумме менее 0.5%) метил-1-метил-4-этоксидиокси-2,2-диокси-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилата (**4**) и его 3-этилзамещённого изомера **5**.

В ацетоне скорость алкилирования хоть и возросла, но незначительно (таблица). В этом уже прослеживается чёткая зависимость направления реакции от противоиона: если калиевая соль **3a** этилируется преимущественно по 4-*O*-атому, то в случае литиевой соли **3c** результат совершенно обратный – сильно координирующий катион Li⁺, вероятно, образует с кислородом тесную ионную пару, вследствие чего тот оказывается в значительной мере заблокированным и преобладающим становится продукт 3-*C*-алкилирования **5**.

В ДМСО алкилирование проходит наиболее эффективно. Соотношение продуктов 4-*O*- (соединение **4**) и 3-*C*-алкилирования (соединение **5**) калиевой и литиевой солей в цифровом выражении при этом несколько меняется, но тенденция сохраняется та же, что и в ацетоне (таблица). Исключение составляет только натриевая соль **3b** – в ацетоне, который имеет гораздо меньшую диэлектрическую проницаемость (а, следовательно, и способность разрывать ионные пары), чем ДМСО [26], процент 3-*C*-этилирования выше. Однако с переходом к ДМСО закономерно преобладает доля 4-этоксипроизводного **4**.

Метил-1-метил-4-этоксидиокси-2,2-диокси-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилат (**4**) представляет собой бесцветное кристаллическое вещество, очень хорошо растворимое в большинстве органических растворителей, за исключением гексана. Изомерный ему метил-1-метил-2,2,4-триоксо-3-этил-3,4-дигидро-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилат (**5**) является вязкой светло-жёлтой жидкостью без запаха. Оба эфира практически нерастворимы в воде.

**Влияние растворителя и противоиона на алкилирование эфира 1
(25 °С, 48 ч, по данным ВЭЖХ)**

M ⁺	Растворитель	Общий выход продуктов 4 и 5, %	Соотношение продуктов 4/5, %
K ⁺	Ацетон	12	68/32
Na ⁺	Ацетон	15	42/58
Li ⁺	Ацетон	6	37/63
K ⁺	ДМСО	49	55/45
Na ⁺	ДМСО	34	53/47
Li ⁺	ДМСО	21	46/54

Этильные заместители в соединениях **4**, **5** находятся при различных атомах, поэтому установление их истинного местонахождения в молекуле не составляет особого труда. Так, в спектре ЯМР ¹H сигналы протонов групп CH₂ 4-*O*-этильного фрагмента (эфир **4**) сдвинуты в слабое поле по сравнению с таковыми 3-*C*-этильного заместителя (эфир **5**) почти на 2 м. д. Различия между химическими сдвигами атомов углерода этих же групп в спектрах ЯМР ¹³C эфиров **4** и **5** ещё больше – 71.9 и 23.1 м. д. соответственно. Кроме того, в этой связи также весьма показательны сигналы атомов С-3 и С-4, имеющих разное химическое окружение и поэтому резонирующих в существенно отличающихся областях спектра.

Масс-спектры эфиров **4** и **5** оказались весьма схожими и по этой причине менее информативными для структурных отнесений. В качестве надёжного отличительного признака 4-*O*-этилзамещённого эфира **4** можно привести лишь низкоинтенсивный пик с *m/z* 253, соответствующий фрагменту [M–OEt]⁺, которого в принципе не может быть в спектре изомерного 3-*C*-этил-производного **5**.

В заключение отметим, что обнаруженный нами при выполнении данного исследования факт образования продукта 3-*C*-алкилирования является первым экспериментальным подтверждением того, что, по крайней мере, в присутствии оснований в резонансные гибриды сложных эфиров 4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот существенный вклад вносят 4-оксоформы. Эта особенность, несомненно, отражается на химических свойствах указанных соединений и в какой-то мере объясняет некоторые различия их реакционной способности от структурно близких 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолиновых аналогов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворе ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 *m/z*, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. Анализ реакционных смесей, образующихся после алкилирования эфира **1** этилиодидом, проведён методом ВЭЖХ на модульной системе Bischoff со спектрофотометрическим детектором Lambda 1010 (Bischoff Analysentechnik GmbH). Условия хроматографирования: колонка – Prontosil Eurobond C18 размером 4.6 × 250 мм; диаметр частиц сорбента 5 мкм; скорость потока

подвижной фазы – 1 мл/мин; температура колонки 40 °С; объём инъекции 5 мкл; аналитическая длина волны детектора 254 нм. Состав подвижной фазы MeCN–H₂O, 1:1. Для ТСХ использованы пластины Sorbfil ПТСХ-П-А, проявитель пары иода. Колоночная хроматография проведена на силикагеле марки L 100/160 μ (Chemapol). При алкилировании использован этилиодид фирмы Fluka. Исходный метиловый эфир 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (**1**) синтезирован по методике работы [14].

1-Метил-3-метоксикарбонил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-4-олат калия (3a**).**

К раствору 2.69 г (0.01 моль) метилового эфира **1** в 20 мл ацетона добавляют 2.07 г (0.015 моль) K₂CO₃ и перемешивают 30 мин. Фильтруют, остаток на фильтре промывают ацетоном (3 × 5 мл). Фильтрат упаривают до объёма 10 мл и помещают в морозильную камеру (–20 °С) на 12 ч. Выделившиеся бесцветные кристаллы соли **3a** отфильтровывают, промывают холодным ацетоном, сушат. Выход 2.74 г (89%). Т. пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.95 (1H, д, *J* = 8.0, H-5); 7.43 (1H, т, *J* = 7.2, H-7); 7.16–7.09 (2H, м, H-6,8); 3.60 (3H, с, OCH₃); 3.17 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 173.2 (C=O); 164.8 (4-C–O[–]); 141.6; 131.8; 128.0; 127.7; 122.5; 117.4; 101.4 (C-3); 50.3 (OCH₃); 31.6 (NCH₃). Найдено, %: C 43.07; H 3.35; N 4.51; S 10.36. C₁₁H₁₀NO₅S. Вычислено, %: C 42.98; H 3.28; N 4.56; S 10.43.

Алкилирование эфира 1 этилиодидом (общая методика). К раствору 2.69 г (0.01 моль) метилового эфира **1** в 20 мл воды, тетрагидрофурана, ацетона или ДМСО добавляют 0.015 моль карбоната щелочного металла и перемешивают в течение 30 мин. Затем добавляют 2.34 г (0.015 моль) EtI и перемешивают в течение 48 ч при температуре 25 °С. Разбавляют холодной водой и подкисляют разбавленной HCl до pH 4. Продукты реакции экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 10 мл). Вытяжки объединяют, растворитель отгоняют (в конце при пониженном давлении). Остаток подвергают анализу методом ВЭЖХ, используя для сравнения стандартные образцы эфиров **1**, **4** и **5**.

Метил-1-метил-4-этокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилат (4**)** получают по общей методике алкилирования эфира **1** в ДМСО в присутствии K₂CO₃ в течение 5 сут. Смесь изомерных эфиров **4** и **5** в CH₂Cl₂ чистят углём, после чего CH₂Cl₂ удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 10 мл Et₂O, добавляют 4 мл гексана и помещают в морозильную камеру (–20 °С) на 24 ч. Выделившиеся кристаллы эфира **4** отфильтровывают, сушат. Выход 1.13 г (38%). После перекристаллизации из Et₂O получают бесцветные кристаллы с т. пл. 73–75 °С. R_f 0.22 (гексан–ацетон, 5:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.98 (1H, д, *J* = 8.0, *J* = 1.6, H-5); 7.77 (1H, т, д, *J* = 7.8, *J* = 1.6, H-7); 7.47 (1H, д, *J* = 8.2, H-8); 7.35 (1H, т, *J* = 7.5, H-6); 4.13 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂); 3.90 (3H, с, OCH₃); 3.43 (3H, с, NCH₃); 1.44 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 161.7 (C=O); 160.9 (4-C–OEt); 140.8; 134.7; 127.6; 124.2; 118.9; 118.6; 114.2 (C-3); 71.9 (OCH₂CH₃); 53.9 (OCH₃); 32.0 (NCH₃); 15.8 (OCH₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 297 [M]⁺ (62), 269 [M–C₂H₄]⁺ (26), 266 [M–OMe]⁺ (24), 253 [M–OEt]⁺ (3), 237 [M–C₂H₄–MeOH]⁺ (48), 204 (26), 174 (54), 172 (46), 146 (66), 132 (21), 130 (39), 106 (40), 105 (95), 104 (71), 102 (15), 91 (14), 77 (100), 76 (78). Найдено, %: C 52.61; H 5.17; N 4.75; S 10.70. C₁₃H₁₅NO₅S. Вычислено, %: C 52.52; H 5.09; N 4.71; S 10.78.

Метил-1-метил-2,2,4-триоксо-3-этил-3,4-дигидро-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилат (5**)**. Смешанный растворитель из фильтрата после выделения эфира **4** (см. синтез соединения **4**) удаляют, а остаток разделяют колоночной хроматографией (элюент гексан–ацетон, 5:1). В результате выделяют 0.24 г (8%) эфира **4** и 1.10 г (37%) эфира **5** в виде маслообразной светло-жёлтой жидкости. R_f 0.47 (гексан–ацетон, 5:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.91 (1H, д, *J* = 8.0, *J* = 1.5, H-5); 7.72 (1H, т, д, *J* = 7.8, *J* = 1.5, H-7); 7.43 (1H, д, *J* = 8.2, H-8); 7.32 (1H, т, *J* = 7.3, H-6); 3.72 (3H, с, OCH₃); 3.39 (3H, с, NCH₃); 2.44–2.20 (2H, м, CH₂CH₃); 1.08 (3H, т, *J* = 7.5, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 185.9 (4-C=O); 164.2 (3-C=O); 143.4; 137.3; 129.5; 124.9; 123.0; 119.6; 80.6 (C-3); 54.7 (OCH₃); 34.4 (NCH₃); 23.1 (CH₂CH₃); 10.3 (CH₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 297 [M]⁺ (42), 269 [M–C₂H₄]⁺ (5), 237 [M–C₂H₄–MeOH]⁺ (24), 204 (11), 174 (100), 172 (38), 146 (40), 132 (4), 130 (6), 105 (36), 104 (27), 77 (42), 76 (11). Найдено,

%, С 52.64; Н 5.20; N 4.64; S 10.67. C₁₃H₁₅NO₅S. Вычислено, %: С 52.52; Н 5.09; N 4.71; S 10.78.

Рентгеноструктурное исследование калиевой соли 3a. Кристаллы (C₁₁H₁₀NO₅SK, *M* 307.36) триклинные (ацетон), при –153 °С: *a* 7.6177(9), *b* 8.244(1), *c* 11.429(1) Å; α 98.572(2), β 102.668(2), γ 115.313(2)°; *V* 608.6(1) Å³; *Z* 2; пространственная группа *P* $\bar{1}$; *d*_{выч} 1.677 г/см³; μ (MoK α) 0.623 мм⁻¹; F(000) 316. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 14809 отражений (7253 независимых, *R*_{int} 0.038) измерены на дифрактометре Bruker-Apex2 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}}$ 60°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [27]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{нзо}} = nU_{\text{экв}}$ ($n = 1.5$ для метильных групп и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.125 по 7032 отражениям (*R*₁ 0.042 по 6171 отражению с $F > 4\sigma(F)$, *S* 1.138). Полная кристаллографическая информация по калиевой соли **3a** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1030516).

Авторы выражают благодарность с. н. с. Ф. М. Долгушину (ИНЭОС РАН, Москва) за помощь в проведении эксперимента по РСА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, N. L. Bereznyakova, Y. Liu, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 1346 (2014). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1459 (2014).]
2. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985.
3. V. A. Shchadrikova, E. V. Golovin, Yu. N. Klimochkin, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 0000 (2014). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1725 (2014).]
4. B. Baghernejad, *Eur. J. Chem.*, **1**, 54 (2010).
5. V. V. Sureshbabu, N. Narendra, in *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, A. B. Hughes (Ed.), WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011, vol. 4, p. 1.
6. M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **35**, 2056 (1996).
7. T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1999.
8. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis*, Springer, 2007, p. 215.
9. С. Г. Кузнецов, С. М. Чигарева, С. М. Рамш, *Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. органическая химия*, **19**, 25 (1991).
10. A. R. Wohl, A. R. Michel, S. Kalscheuer, C. W. Macosko, J. Panyam, T. R. Hoye, *J. Med. Chem.*, **57**, 2368 (2014).
11. C. B. Bourguet, P.-L. Boulay, A. Claing, W. D. Lubell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**, 3361 (2014).
12. G. Audran, P. Brémond, J.-M. Franconi, S. R. A. Marque, P. Massot, P. Mellet, E. Parzy, E. Thiaudière, *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 719 (2014).
13. A. M. Qandil, *Int. J. Mol. Sci.*, **13**, 17244 (2012).
14. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, S. P. Dzyubenko, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1378 (2013). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1479 (2013).]
15. I. V. Ukrainets, S. G. Taran, S. V. Gorokhova, I. V. Gorlacheva, P. A. Bezugly, A. V. Turov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **32**, 952 (1996). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1104 (1996).]
16. S. V. Shishkina, I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **E70**, o786 (2014).

17. B. Loev, M. F. Kormendy, K. M. Snader, *J. Org. Chem.*, **31**, 3531 (1966).
18. F. T. Coppo, M. M. Fawzi, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 983 (1998).
19. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, S. P. Dzyubenko, Y. Liu, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 1047 (2014). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1135 (2014).]
20. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya, *J. Phys. Org. Chem.*, **3**, 147 (1990).
21. Yu. V. Zefirov, *Crystallogr. Rep.*, **42**, 865 (1997). [*Кристаллография*, **42**, 936 (1997).]
22. A. G. Orpen, L. Brammer, F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, R. Taylor, in *Structure Correlation*, H.-B. Burgi, J. D. Dunitz (Eds.), VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
23. R. G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.
24. Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **120**, 215 (2008).
25. F. Weinhold, in *Encyclopedia of Computational Chemistry*, P. v. R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman, H. F. Schaefer III, P. R. Schreiner (Eds.), John Wiley & Sons, Chichester, 1998, vol. 3, p. 1792.
26. X. Беккер, Г. Домшке, Э. Фангхенель, М. Фишер, К. Гевальд, Р. Майер, Д. Пафель, Г. Шмидт, К. Шветлик, В. Бергер, И. Фауст, Ф. Генц, Р. Глух, К. Мюллер, К. Шолльберг, Э. Зайлер, Г. Цеппенфельд, *Органикум*, Мир, Москва, 1992, т. 1, с. 205.
27. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ *Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкинская, 53, Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua*

Поступило 23.10.2014

² *НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,
ул. Ленина, 60, Харьков 61001, Украина
e-mail: sveta@xray.isc.kharkov.com*

³ *Дальневосточный государственный
медицинский университет,
ул. Муравьева-Амурского, 35, Хабаровск 680000, Россия
e-mail: sim.hab@mail.ru*