

П. М. Кочергин, Л. А. Резниченко, Р. Н. Гирева,
Е. В. Александрова

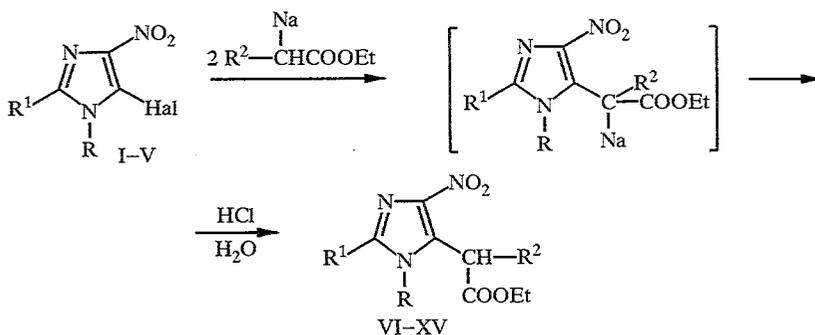
ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ ИМИДАЗОЛА

99*. СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЭФИРОВ
4-НИТРОИМИДАЗОЛИЛ-5-МАЛОНОВОЙ, -АЦЕТОУКСУСНОЙ
и -ЦИАНУКСУСНОЙ КИСЛОТ

Синтезирован ряд эфиров 1-алкил(1,2-диалкил)-4-нитроимидазолил-5-малоновой, -ацетоуксусной и -циануксусной кислот реакцией 1-алкил(1,2-диалкил)-4-нитро-5-хлор(бром)имидазолов с этиловыми эфирами указанных карбоновых кислот. Изучены некоторые превращения полученных соединений (кетонное и кислотное расщепление, синтез производных по группам COOH и CO, гидрирование до производных 4-аминоимидазола).

Реакция 4-нитро-5-галогенимидазолов с этиловым эфиром малоновой кислоты изучена недостаточно [2], а с эфирами ацетоуксусной и циануксусной кислот не исследовалась вообще.

Нами изучена реакция 1-алкил(1,2-диалкил)-4-нитро-5-хлор(бром)-имидазолов (I—V) с этиловыми эфирами малоновой, ацетоуксусной и циануксусной кислот. Для более полного прохождения реакции мы использовали двухкратный мольный избыток указанных эфиров. Реакцию проводили в безводном этаноле в присутствии этилата натрия, в толуоле в присутствии металлического натрия или в ДМФА в присутствии гидрида натрия. В результате получены натриевые соли СН-кислот, содержащих нитроимидазольный фрагмент. При растворении в воде и подкислении соляной кислотой они были превращены в этиловые эфиры 1-алкил(1,2-диалкил)-4-нитроимидазолил-5-малоновой (VI—X), -ацетоуксусной (XI, XII) и -циануксусной (XIII—XV) кислот. Описанный в литературе эфир VI [2] был получен нами по более простой методике. Маслообразный эфир XIII был охарактеризован в виде его натриевой соли XIIIa.

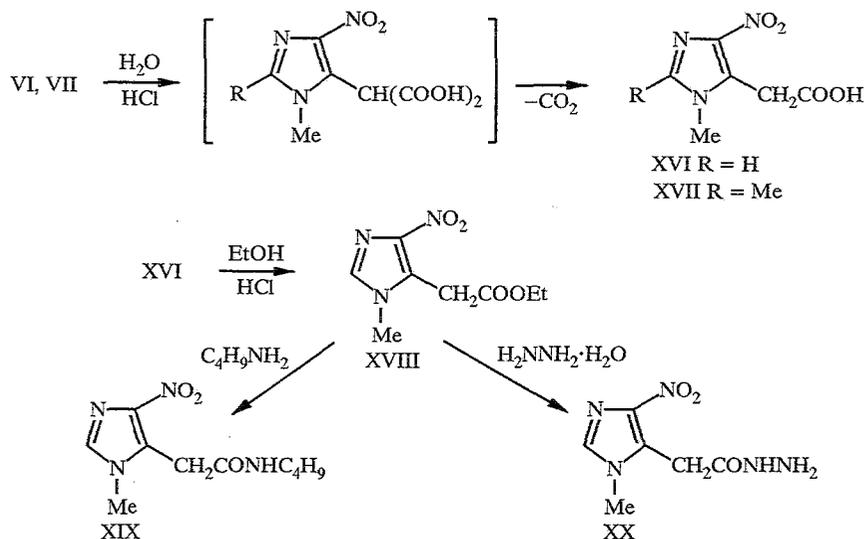


I, III—V Hal = Cl; II Hal = Br; I, II, VI, VII, XI—XIV R = Me; III, VIII R = Et; IV, IX R = Pr;
V, X, XV R = *i*-Bu; I, VI, XI, XIII R¹ = H; II, VII, XII, XIV R¹ = Me; III, IX R¹ = Et;
V, X, XV, R¹ = *i*-Pr; VI—X R² = COOEt; XI, XII R² = COMe; XIII—XV R² = CN

* Сообщение 98 см. [1].

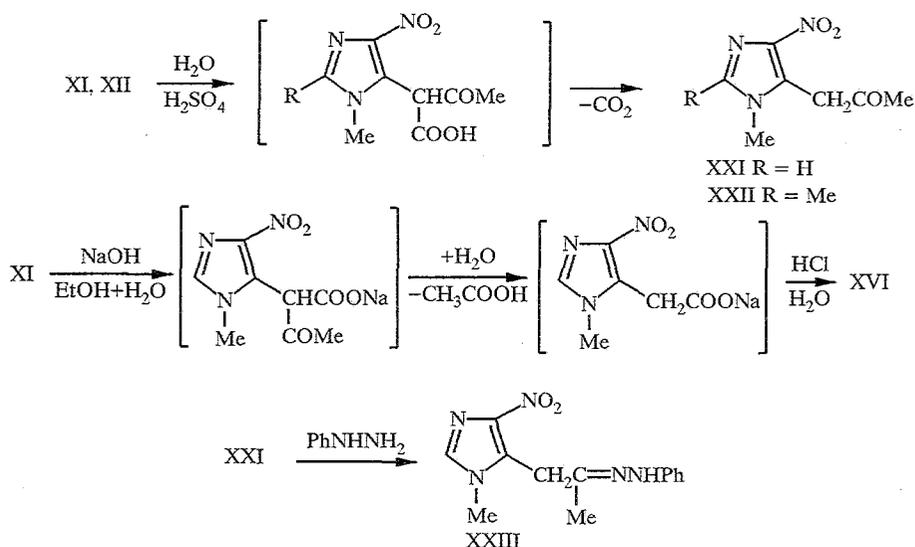
В процессе изучения реакции нитрогалогенимидазолов I—V с СН-кислотами были отмечены следующие особенности. При взаимодействии указанных компонентов в этаноле в присутствии этилата натрия реакция может протекать не до конца (как в случае соединения V) или сопровождаться конкурирующим процессом — замещением атома галогена на этоксигруппу. Так, при взаимодействии 1-метил-4-нитро-5-хлоримидазола (I) с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты в этаноле в присутствии этилата натрия были выделены этиловый эфир 1-метил-4-нитроимидазолил-5-ацетоуксусной кислоты (XI, выход ~40%) и описанный ранее 1-метил-4-нитро-5-этоксимидазол [3] (выход ~50%). В этих случаях реакцию следует проводить в толуоле или в ДМФА, добавляя нитрохлоримидазол к предварительно приготовленной суспензии натриевой соли исходного эфира. Таким способом эфиры XI, XIV и XV были получены с более высокими выходами.

В данной работе были изучены некоторые превращения полученных соединений. Так, эфиры 1-метил(1,2-диметил)-4-нитроимидазолил-5-малоновой кислоты (VI, VII) при нагревании в соляной кислоте подвергались гидролизу и монодекарбоксилированию с образованием 1-метил(1,2-диметил)-4-нитроимидазолил-5-уксусных кислот (XVI, XVII). Из описанной кислоты XVI [2] получен ее этиловый эфир XVIII, а из последнего — N-бутиламид XIX и гидразид XX.

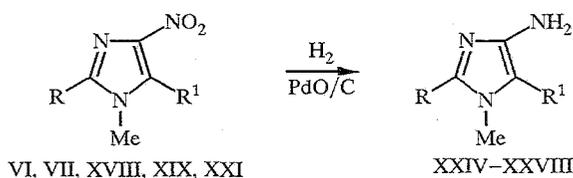


Эфиры 1-метил(1,2-диметил)-4-нитроимидазолил-5-ацетоуксусной кислоты (XI, XII) были подвергнуты кислотному и кетонному расщеплению. Кислотное расщепление эфира XI протекает в спиртовом растворе едкого натра и приводит к образованию кислоты XVI, идентичной кислоте, полученной гидролизом 4-нитроимидазолил-5-малонового эфира VI.

Кетонное расщепление эфиров XI, XII происходит при их нагревании в разбавленной соляной кислоте. В результате этой реакции были синтезированы недоступные ранее 1-метил(1,2-диметил)-4-нитро-5-ацетонимидазолы (XXI, XXII). Из кетона XXI получен его фенилгидразон XXIII.



Заключительным этапом этой работы явилось каталитическое гидрирование ряда синтезированных нитропроизводных имидазола — VI, VII, XVIII, XIX и XXI. Эта реакция легко протекает при атмосферном давлении и комнатной температуре в присутствии катализатора — окиси палладия на угле. Образующиеся производные 4-аминоимидазола (XXIV—XXVIII), как об этом сообщалось ранее [4, 5], являются неустойчивыми соединениями и сильно осмолняются в процессе отгонки растворителя. Соединения XXIV, XXV, XXVII и XXVIII были выделены и охарактеризованы в виде пикратов, а более устойчивый эфир XXVI — в виде гидрохлорида.



VI, XVIII, XIX, XXI, XXIV, XXVI—XXVIII R = H; VII, XXV R = Me;
 VI, VII, XXV R¹ = CH(COOEt)₂; XVIII, XXVI R¹ = CH₂COOEt;
 XIX, XXVII R¹ = CH₂CONHC₄H₉; XXI, XXVIII R¹ = CH₂COMe

Строение полученных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК и ПМР спектров (табл. 1—3). В ИК спектрах соединений VII—X, XIIIa, XIV, XV, XVII—XIX, XXI, XXII присутствуют полосы поглощения группы NO₂ в области 1300...1360 и 1500...1560 и группы CO в области 1680...1760 см⁻¹. В ИК спектре N-бутиламида XIX появляется также полоса группы NH в области 3300 см⁻¹, а в спектрах имидазолилцианусных эфиров XIIIa—XV — полоса в области 2180...2260 см⁻¹, характерная для группы CN.

Спектры ПМР 4-нитроимидазолил-5-малоновых эфиров VIII, X характеризуются наличием сигнала протона метиновой группы в области 5,0...5,8 м. д., который исчезает при дейтерообмене. Спектры ПМР других соединений (XI, XIV, XIX, XXI) полностью подтверждают их структуру.

Характеристики соединений VI—XXVIII*

Соединение	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			T _{пл.} °C	Выход, %
		C	H	N		
VI	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₆				66...67* ²	85
VII	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₆				Масло* ³	70
VIII	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₆	<u>50.02</u> 49,83	<u>6.41</u> 6,07	<u>13.60</u> 13,41	90...92	57
IX	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₆	<u>53.04</u> 52,77	<u>7.10</u> 6,74	<u>12.15</u> 12,31	57...58	50
X	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₆	<u>55.21</u> 55,28	<u>7.22</u> 7,71	<u>11.40</u> 11,38	124...125	94
XI	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₅	<u>47.20</u> 47,05	<u>4.84</u> 5,09	<u>16.57</u> 16,47	139...140	81
XII	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₅	<u>49.10</u> 49,07	<u>5.65</u> 5,37	<u>15.55</u> 15,60	104	70
XIII	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₄				Масло* ⁴	85
XIIIa	C ₉ H ₉ N ₄ NaO ₄ * ⁵	<u>42.09</u> 41,53	<u>3.82</u> 3,46	<u>21.14</u> 21,53	240...242	77
XIV	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₄	<u>47.78</u> 47,61	<u>4.89</u> 4,76	<u>22.54</u> 22,22	122...123	70
XV	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₄	<u>55.25</u> 55,88	<u>6.98</u> 6,87	<u>16.87</u> 17,37	159...160	59
XVI	C ₆ H ₇ N ₃ O ₄				143...144* ⁶	66...85
XVII	C ₇ H ₉ N ₃ O ₄	<u>42.28</u> 42,21	<u>4.64</u> 4,52	<u>21.06</u> 21,11	168...169	71
XVIII	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₄	<u>45.09</u> 45,07	<u>5.80</u> 5,11	<u>20.70</u> 19,71	106,5...107,5	95
XIX	C ₁₀ H ₁₆ N ₃ O ₄	<u>50.07</u> 49,99	<u>6.76</u> 6,79	<u>23.52</u> 23,31	170...170,5	83
XX	C ₆ H ₉ N ₅ O ₃	<u>36.06</u> 36,18	<u>4.64</u> 4,52	<u>34.90</u> 35,17	178...179	75
XXI	C ₇ H ₉ N ₃ O ₃	<u>46.20</u> 45,90	<u>5.23</u> 4,91	<u>23.55</u> 22,95	85...87	78
XXII	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃	<u>48.90</u> 48,70	<u>5.07</u> 5,58	<u>21.05</u> 21,31	146...148	70
XXIII	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₂	<u>57.50</u> 57,14	<u>5.58</u> 5,49	<u>25.45</u> 25,64	159...160	80
XXIV	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₄ · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	<u>42.29</u> 42,14	<u>4.39</u> 4,13	<u>17.53</u> 17,37	175...177	50
XXV	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₄ · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	<u>45.06</u> 44,53	<u>4.82</u> 4,68	<u>16.48</u> 16,42	117...118	42
XXVI	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₂ · HCl	<u>43.42</u> 43,73	<u>6.02</u> 5,92	<u>18.94</u> 19,13	181...182	77
XXVII	C ₁₀ H ₁₈ N ₄ O · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	<u>43.78</u> 43,73	<u>4.78</u> 4,82	<u>22.55</u> 22,32	155...156	30
XXVIII	C ₇ H ₁₁ N ₃ O · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	<u>40.48</u> 40,83	<u>3.79</u> 3,66	<u>21.75</u> 21,99	186...188	45

* Для анализов вещества очищены кристаллизацией из 70% этанола (VI, VIII—X), этанола (XVI—XVIII, XX, XXIII—XXV, XXVII), безводного этанола (XI, XII, XIIIa, XIV), изопропанола (XV), воды (XIX) осаждением эфиром из этанола (XXVI) и из водного ацетона (XXVIII).

*² По данным [2], T_{пл.} 67 °C.

*³ Охарактеризовано ИК спектром (см. табл. 2).

*⁴ Охарактеризовано в виде натриевой соли XIIIa.

*⁵ XIIIa — натриевая соль эфира XIII.

*⁶ По данным [2], T_{пл.} 144 °C.

ИК спектры и пики молекулярных ионов (M^+) соединений VII—X, XIIIa—XV, XVII—XIX, XXI, XXII

Соединение	M^+	ИК спектр, ν , cm^{-1}		
		NO_2	CO	CN
VII		1350, 1560	1720, 1760	
VIII	313	1350, 1550	1730, 1760	
IX		1350, 1540	1740, 1760	
X	369	1340, 1550	1730, 1760	
XIIIa		1360, 1550	1640	2180
XIV	252	1300, 1500	1760	2260
XV		1310, 1550	1750	2210
XVII		1350, 1510	1720	
XVIII	213	1360, 1560	1720	
XIX		1350, 1550	1680	3300*
XXI	183	1350, 1510	1710	
XXII	197	1350, 1520	1715	

* ν_{NH} .

Т а б л и ц а 3

Спектры ПМР соединений VIII, X, XI, XIV, XIX, XXI в $CDCl_3$

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.
VIII	1,18...1,36 (10H, м, $(COOC_2H_5)_2$); 2,45 (3H, с, CH_3); 3,9...4,34 (5H, м, C_2H_5); 5,78 (1H, с, C—H)
X	3,75 (2H, д, $J = 7$ Гц, CH_2-CH); 4,98 (1H, с, C—H)
XI	1,15 (3H, т, $J = 6$ Гц, CH_3-CH_2); 1,88 (3H, с, O— CH_3); 3,58 (3H, с, N— CH_3); 4,19 (2H, кв, $J = 6$ Гц, CH_2-CH_3); 7,54 (1H, с, $C_{(2)}-H$); 13,46 (1H, с, C—H)
XIV	1,3 (3H, т, $J = 6$ Гц, CH_3-CH_2); 2,45 (3H, с, C— CH_3); 3,68 (3H, с, N— CH_3); 4,31 (2H, кв, $J = 6$ Гц, CH_2-CH_3); 6,22 (1H, с, C—H)
XIX*	0,9—1,4 (7H, м, $CH_2-CH_2-CH_3$); 3,0 (2H, м, CH_2-H); 3,65 (3H, с, N— CH_3); 3,98 (2H, с, CH_2-CO); 7,78 (1H, с, C—H); 8,2 (1H, уш. с, N—H)
XXI	2,3 (3H, с, CO— CH_3); 3,6 (3H, с, N— CH_3); 4,21 (2H, с, CH_2-CO); 7,38 (1H, с, C—H)

* в ДМСО- D_6 .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР соединений записаны на спектрометре Tesla BS-497 с рабочей частотой 100 МГц, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры соединений сняты на приборе UR-20 в таблетках КВг. Масс-спектры получены на спектрометре Varian MAT-112 при прямом вводе образца в источник ионов. Температура ионизационной камеры 180 °С. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254, проявление — в парах иода или в УФ свете.

1-Метил-, 1-этил-2-метил-, 1-пропил-2-этил- и 1-изобутил-2-изопропил-4-нитро-5-хлоримидазолы (I, III—V) получены по методу [6]; 1,2-диметил-4-нитро-5-бромимидазол (II) — по методу [7].

Эфиры малоновой, ацетоуксусной и циануксусной кислот применяли свежеперегнанными.

Диэтиловые эфиры 1-алкил(1,2-диалкил)-4-нитроимидазол-5-малоновой кислоты (VI—X). К раствору 0,05 моль этилата натрия в 100 мл безводного этанола добавляют по каплям 0,05 моль диэтилового эфира малоновой кислоты. Смесь нагревают 15 мин при 60...70 °С, охлаждают и добавляют небольшими порциями в течение 15 мин 0,025 моль нитрогалогенимидазола I—V. Реакционную смесь кипятят 3 ч, растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 50 мл воды, экстрагируют эфиром (2 × 25 мл). Водный слой подкисляют разбавленной HCl до pH 5...6, экстрагируют хлороформом, раствор промывают водой, сушат над Na₂SO₄, растворитель отгоняют в вакууме. Получают соединения VI—X.

Эфир VII — бледно-желтая маслянистая жидкость — охарактеризован ИК спектром. В дальнейших реакциях использовался в виде технического продукта.

Этиловый эфир 1-метил-4-нитроимидазол-5-ацетоуксусной кислоты (XI). К 2,3 г (0,1 г-атом) мелконарезанного натрия в 300 мл безводного толуола добавляют 13 мл (0,1 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, смесь нагревают 3 ч при 100 °С (в бане) при интенсивном перемешивании. К полученной суспензии натрийацетоуксусного эфира добавляют 8,0 г (0,05 моль) нитрохлоримидазола I. Смесь перемешивают 7 ч при 95...97 °С, охлаждают, осадок натриевой соли эфира XI отфильтровывают, растворяют в воде, нейтрализуют разбавленной HCl до pH 6, выделившийся осадок эфира XI отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Этиловый эфир 1,2-диметил-4-нитроимидазол-5-ацетоуксусной кислоты (XII) получен из нитробромимидазола II аналогично синтезу эфиров VI—X.

Этиловый эфир 1-метил-4-нитроимидазол-5-циануксусной кислоты (XIII) и его натриевая соль (XIIIa). К раствору этилата натрия, приготовленному из 1,15 г (0,05 г-атом) натрия в 200 мл безводного этанола, добавляют по каплям 5,6 г (0,05 моль) этилового эфира циануксусной кислоты, затем 4,0 г (0,025 моль) нитрохлоримидазола I. Смесь кипятят 3 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, сушат. Получают 8,5 г соли XIIIa с примесью NaCl. Осадок растворяют в 200 мл кипящего безводного этанола, горячий раствор фильтруют от осадка NaCl, раствор охлаждают, осадок отфильтровывают, сушат. Получают 5,0 г чистой соли XIIIa. Полученную соль растворяют в воде. После подкисления водного раствора HCl до pH 6 выделяют эфир XIII в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

Этиловый эфир 1,2-диметил-4-нитроимидазол-5-циануксусной кислоты (XIV). К суспензии 0,24 г (0,01 моль) гидрида натрия в 5 мл безводного ДМФА добавляют по каплям 1,13 г (0,005 моль) циануксусного эфира, затем 1,1 г (5 ммоль) нитробромимидазола II. Смесь нагревают 3 ч при 90...100 °С, охлаждают, осадок натриевой соли эфира XIV отфильтровывают, растворяют в 30 мл воды и подкисляют HCl до pH 6. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0,97 г эфира XIV.

Этиловый эфир 1-изобутил-2-изопропил-4-нитроимидазол-5-циануксусной кислоты (XV) получают из нитрохлоримидазола V как описано для синтеза соединения XIV с тем отличием, что реакцию смесь нагревают 8 ч при 30...40 °С и 30 мин при 90 °С. После охлаждения добавляют 50 мл воды, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выделяют исходное соединение V в качестве 25% от взятого в реакцию. Фильтрат подкисляют HCl до pH 6, выделившийся осадок эфира XV отфильтровывают, промывают водой, сушат.

1-Метил(1,2-диметил)-4-нитроимидазол-5-уксусные кислоты (XVI, XVII). А. Указанные кислоты получают из технических эфиров VI, VII по методу [2] с тем отличием, что нагревание эфиров в HCl проводят при 90...95 °С. Выход кислоты XVI 85%, кислоты XVII — 71%.

Б. Смесь 2,55 г (0,01 моль) эфира XI и 0,4 г (0,01 моль) NaOH в 50 мл этанола кипятят 15 ч, растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в воде, подкисляют HCl до pH 6, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1,3 г (66%) кислоты XVI. Проба смешения с образцом кислоты XVI, полученной по методу А, не дает депрессии температуры плавления.

Этиловый эфир 1-метил-4-нитроимидазол-5-уксусной кислоты (XVIII). В суспензию 1,85 г (0,01 моль) кислоты XVI в 25 мл безводного этанола пропускают ток сухого HCl в течение 30 мин при охлаждении и перемешивании. Спирт отгоняют в вакууме, остаток при затирании закристаллизовывается. Осадок промывают водой, отфильтровывают, сушат. Выход XVIII — 21,0 г. R_f 0,5 (*n*-пропанол—уксусная кислота, 3 : 1).

N-Бутиламид 1-метил-4-нитроимидазол-5-уксусной кислоты (XIX). Смесь 2,13 г (0,01 моль) эфира XVIII в 8 мл *n*-бутиламина нагревают 1 ч при 75...80 °С, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход амида XIX — 2,0 г.

Гидразид 1-метил-4-нитроимидазол-5-уксусной кислоты (XX). Смесь 4,2 г (0,02 моль) эфира XVIII и 1,2 г (0,024 моль) гидразингидрата в 20 мл этанола кипятят 30 мин, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход гидразида XX 3,1 г. R_f 0,32 (*n*-пропанол—уксусная кислота, 3 : 1).

1-Метил(1,2-диметил)-4-нитро-5-ацетонилимидазола (XXI, XXII). Смесь 0,02 моль эфира XI, XII в 100 мл воды и 2 мл концентрированной H_2SO_4 кипятят 5 ч, упаривают до небольшого объема, маслянистый остаток при затирании кристаллизуется. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают кетоны XXI, XXII.

Фенилгидразон 1-метил-4-нитро-5-ацетонилимидазола (XXIII). К суспензии 1,83 г (0,01 моль) кетона XXI в 20 мл этанола добавляют 1,0 г (0,01 моль) фенилгидразина и 1 каплю концентрированной H_2SO_4 . Смесь перемешивают 1 ч, осадок отфильтровывают, промывают водой, спиртом, сушат.

Пикрат диэтилового эфира 1-метил-4-аминоимидазол-5-малоновой кислоты (XXIV). Раствор 2,85 г (0,01 моль) эфира VI в 50 мл этанола гидрируют в присутствии 2,0 г 5% окиси палладия на угле, перемешивая при 20 °С и атмосферном давлении до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывают, промывают этанолом, фильтрат упаривают в вакууме досуха. К маслянистому некристаллизующемуся остатку добавляют раствор 2,3 г (0,01 моль) пикриновой кислоты в 20 мл этанола. Выделяющийся осмоленный желтый осадок при охлаждении до 0 °С постепенно кристаллизуется. Осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат. Выход 2,4 г.

Аналогично получают пикрат эфира XXV.

Гидрохлорид этилового эфира 1-метил-4-аминоимидазол-5-уксусной кислоты (XXVI). Гидрируют 2,13 г (0,01 моль) эфира XVIII в условиях синтеза эфира XXIV. После отделения катализатора и отгонки растворителя маслянистый осадок обрабатывают 10 мл спиртового раствора HCl, добавляют 30 мл эфира, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат и получают 1,69 г XXVI.

Пикрат *N*-бутиламида 1-метил-4-аминоимидазол-5-уксусной кислоты (XXVI) получен гидрированием амида XIX аналогично синтезу соединения XXIV.

Пикрат 1-метил-4-амино-5-ацетонилимидазола (XXVIII) получают гидрированием кетона XXI в условиях синтеза эфира XXIV.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочергин П. М., Резниченко Л. А., Гирева Р. Н., Александрова Е. В. // ХГС. — 1999. — № 1. — С. 48.
2. Godt H. C., Blicke F. F. // J. Org. Chem. — 1969. — Vol. 34. — P. 2008.
3. Кочергин П. М., Цыганова А. М., Шлихунова В. С., Клыков М. А. // ХГС. — 1971. — № 5. — С. 689.
4. Hofmann K. // Imidazole and its derivatives. — New York; London: Intersci. Publ. Pt 1. — 1953. — P. 347.
5. Гирева Р. Н., Алешина Г. А., Резниченко Л. А., Кочергин П. М. // Хим.-фарм. журн. — 1974. — № 11. — С. 25.
6. Корсунский В. С., Кочергин П. М., Шлихунова В. С. // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 2. — С. 249.
7. Кочергин П. М., Цыганова А. М., Шлихунова В. С. // Хим.-фарм. журн. — 1968. — № 10. — С. 22.

Центр по химии лекарственных средств —
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815, Россия

Поступило в редакцию 01.12.97

Новокузнецкий научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Новокузнецк 654034, Россия

Запорожский государственный медицинский
университет, Запорожье 330074, Украина