

А. Л. Алексеенко, С. В. Попков

ПОЛУЧЕНИЕ 4-(АЗОЛ-1-ИЛ)БУТАНОВЫХ КИСЛОТ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ АЗОЛОВ С γ -БУТИРОЛАКТОНОМ

Изучено взаимодействие солей имидазола, 1,2,4-триазола, бензимидазола и 2-бензилбензимидазола с γ -бутиролактоном. Квантово-химические расчеты *ab initio* показали преимущество N-алкилирования при взаимодействии азолов с γ -бутиролактоном.

Ключевые слова: 2-бензилбензимидазол, бензимидазол, γ -бутиролактон, имидазол, 1,2,4-триазол, N-алкилирование азолов, квантово-химические расчеты.

Известно, что многие азолилалкановые кислоты обладают высокой биологической активностью, например, 8-(имидазол-1-ил)октановая кислота проявляет антиагрегационные свойства [1, 2]. 4-(Имидазол-1-ил)-бутановая кислота является агонистом ГАМК [3]. Высокую иммуномодулирующую активность проявляет *эстимулоцел* – 3-(бензимидазол-2-ил)-пропионовая кислота [4]. ω -Азолилалкановые кислоты служат исходными соединениями для синтеза антиагрегационных препаратов [5].

Давно известно получение азолилалкановых кислот взаимодействием азолов и эфиров ω -галогеналкановых кислот с последующим гидролизом [1–3, 6]. Для N-алкилирования гетероциклов сравнительно редко используют их взаимодействие с γ -бутиролактоном [7–11]. Направление расщепления лактона по связи ацил–кислород или алкил–кислород определяется кислотнo-основными свойствами азола. Преимущественному разрыву связи алкил–кислород способствует использование более нуклеофильного, чем азол азолата, либо повышение температуры [7]. Таким образом, получены продукты N-алкилирования гетероциклов – имидазол-1-ил-, пиррол-1-ил- и индол-1-илбутановые кислоты [8–10].

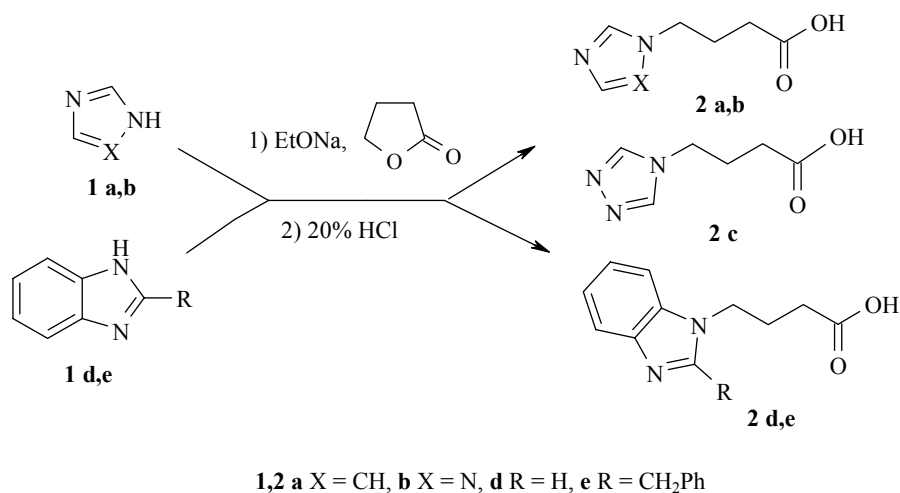
В данной работе изучена конденсация имидазола, 1,2,4-триазола, бензимидазола и 2-бензилбензимидазола с γ -бутиролактоном.

Взаимодействие имидазола с γ -бутиролактоном в присутствии сульфата натрия, катализируемое концентрированной серной кислотой, при температуре 180 °С по аналогии с приведенной в патенте [12] методикой, привело к значительному осмолению реакционной массы. Перегонкой в глубоком вакууме был выделен с незначительным выходом (16%) имидазолид 4-(имидазол-1-ил)бутановой кислоты, при гидролизе которого получена соответствующая кислота с выходом 15%. При взаимодействии натриевой соли имидазола с небольшим избытком γ -бутиролактона в отсутствие растворителя при температуре 120 °С образуется 4-(имидазол-1-ил)бутановая кислота (**2a**) с выходом 50%. Использование калиевой соли имидазола не привело к увеличению выхода. При проведении взаимодействия в кипящей смеси ксилолов выход кислоты **2a** возрастает до 67%.

4-(Бензимидазол-1-ил)- и 4-(2-бензилбензимидазол-1-ил)бутановые

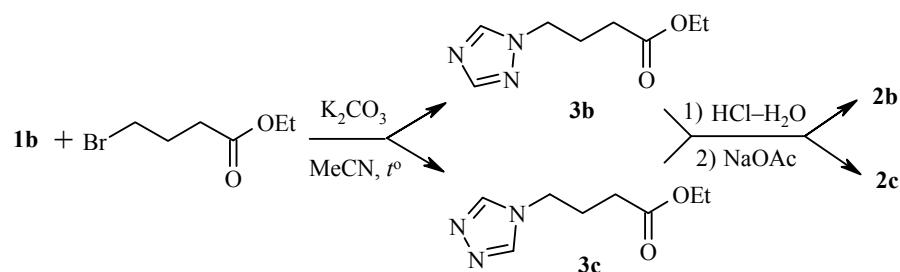
кислоты (**2d,e**) получены аналогично, взаимодействием натриевых солей бензимидазола и 2-бензилбензимидазола с γ -бутиролактоном в отсутствие растворителя при температуре 180 °С с выходами 52 и 42% соответственно (схема 1).

Схема 1



При алкировании соли 1,2,4-триазола γ -бутиролактоном с выходом 89% образуется смесь 4-(1,2,4-триазол-1-ил)бутановой (**2b**) и 4-(1,2,4-триазол-4-ил)бутановой кислот (**2c**) (93:7, согласно данным ЯМР ¹H), разделить которую не удалось. Индивидуальные кислоты **2b** и **2c** были получены классическим методом через этиловые эфиры в две стадии (схема 2). На первой стадии при взаимодействии 1,2,4-триазола с этил-4-бромбутаноатом в присутствии поташа образуется продукт как 1-, так и 4-замещения в соотношении 10:1 (согласно данным ЯМР ¹H). При попытке разделить эфиры **3b** и **3c** фракционированием в вакууме удалось выделить лишь эфир **3b**. По-видимому, при этом продукт 4-алкилирования **3c** частично переходит в более термодинамически устойчивый 1-изомер **3b**.

Схема 2



Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **2a-e**, **3b,c**

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С,	Условия проведения реакции		Выход, %
		С	Н	N		t, °С	τ, ч	
2a	C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂	<u>54.58</u>	<u>6.80</u>	<u>17.98</u>	134–136 (138 [7])	120	3	50
		54.54	6.54	18.17		140*	2.5	67
2b	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	<u>46.42</u>	<u>5.70</u>	<u>27.27</u>	142–143 132–133**	100	2	79
		46.45	5.85	27.08		140	2	89
2c	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	<u>46.40</u>	<u>5.78</u>	<u>27.16</u>	145–146	100	2	55
		46.45	5.85	27.08				
2d	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>64.79</u>	<u>5.97</u>	<u>13.70</u>	146–147	180	0.5	52
		64.69	5.92	13.72				
2e	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>73.73</u>	<u>6.42</u>	<u>9.44</u>	153–154	180	1.5	42
		73.45	6.16	9.52				
3b	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>52.55</u>	<u>7.09</u>	<u>22.89</u>	–***	80	8	75
		52.45	7.15	22.94				
3c	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>52.40</u>	<u>7.12</u>	<u>23.14</u>		80	8	–* ⁴
		52.45	7.15	22.94				

* Реакцию проводят в смеси ксилолов.

** Смесь кислот **2b** и **2c** в соотношении 93:7.

*** Т. кип. 139–142 °С (0.08 мм рт. ст.)

*⁴ Смесь эфиров до фракционирования состоит из **3b** и **3c** в соотношении 91: 9.

Как известно, при алкилировании 1,2,4-триазола в основном образуются продукты 1-замещения, как наиболее термодинамически стабильные [13]. Квантово-химический расчет методом *ab initio* в базисе RHF/6-31G* [14] изомерных этилтриазолилбутиратов показал большую стабильность (на 25.14 кДж/моль) 4-(1,2,4-триазол-1-ил)бутирата **3b** по сравнению с 4-(1,2,4-триазол-4-ил)бутиратом **3c**. По экспериментально полученным данным устойчивость 1,1-дифенил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)этанола выше на 17.45 кДж/моль, чем у 1,1-дифенил-2-(1,2,4-триазол-4-ил)этанола [13]. Неудивительно, что в условиях перегонки при температуре выше 100 °С из смеси изомеров отгоняется преимущественно продукт 1-замещения **3b**.

Продукт **3c** выделен из смеси методом колоночной хроматографии. При гидролизе этиловых эфиров **3b** и **3c** в соляной кислоте были получены кислоты **2b** и **2c** с выходом 89 и 55% соответственно.

В ИК спектрах полученных азолилбутановых кислот **2a–e** полоса поглощения карбонильной группы наблюдается при 1680–1712 см⁻¹, гидроксильной – при 3390–3410 см⁻¹. Анализируя спектры ЯМР изомерных кислот **2b** и **2c**, следует отметить, что триазольный метиновый протон продукта 4-замещения проявляется синглетом 8.54 м. д. двойной интенсивности, так же как C₍₅₎H метиновый протон (8.50 м. д.) кислоты **2b**, аналогично расположенный между атомами азота пиридинового и пиррольного типов. В спектре ЯМР ¹³C сигнал метиленовой группы, связанной с азолом, изомерных бутановых кислот **2b** и **2c** наблюдается в более слабом поле (47.38 м. д.) для продукта 1-замещения по сравнению с кислотой **2c** (43.64 м. д.). Данные элементного анализа и ЯМР и ИК спектроскопии, приведенные в экспериментальной части, подтверждают

строение полученных соединений.

С целью определения применимости квантово-химического метода для предсказания направления взаимодействия азолов с γ -бутиролактоном, приводящего к продуктам N-алкилирования или N-ацилирования, были проведены квантово-химические расчеты энергетических характеристик молекул (ΔH_f , E_{total}). Расчеты проводили полуэмпирическим методом PM3 по программам из пакета HyperChem 6.03 [15] с полной оптимизацией геометрии молекул. Для определения ΔH реакций этот метод наиболее применим, так как параметризуемым свойством является теплота образования [14]. Более точный расчет структур соединений проводили *ab initio* методом Хартри–Фока в базе 6-31G*. Для молекул с закрытыми

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений 2а–е, 3b,c

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.*
2a	3390 (ОН), 1680 (C=O), 1518 (CH=N азол.), 1282 (C–O)	26.16 (C ₍₃₎), 30.66 (C ₍₂₎), 45.28 (C ₍₄₎), 119.28 (C ₍₅₎ имидаз.), 128.29 (C ₍₄₎ имидаз.), 137.22 (C ₍₂₎ имидаз.), 173.83 (C ₍₁₎)
2b	3400 (ОН), 1705 (C=O), 1516 (CH=N азол.), 1288 (C–O)	24.42 (C ₍₃₎), 29.93 (C ₍₂₎), 47.38 (C ₍₄₎), 143.58 (C ₍₅₎ триаз.), 150.96 (C ₍₃₎ триаз.), 173.26 (C ₍₁₎)
2c	3410 (ОН), 1712 (C=O), 1522 (CH=N азол.), 1290 (C–O)	25.66 (C ₍₃₎), 30.49 (C ₍₂₎), 43.64 (C ₍₄₎), 143.24 (C ₍₃₎), C ₍₅₎ триаз.), 173.61 (C ₍₁₎)
2d*	3400 (ОН), 1700 (C=O), 1500 (CH=N азол.), 1270 (C–O)	24.99 (C ₍₃₎), 30.66 (C ₍₂₎), 43.41 (C ₍₄₎), 110.32 (C ₍₇₎ бензимидаз.), 119.46 (C ₍₄₎ бензимидаз.), 121.50 (C ₍₅₎ бензимидаз.), 122.32 (C ₍₆₎ бензимидаз.), 133.75 (C ₍₇₎ бензимидаз.), 143.39 (C ₍₃₎ бензимидаз.), 143.96 (C ₍₂₎ бензимидаз.), 173.77 (C ₍₁₎)
2e	3400 (ОН), 1708 (C=O), 1512 (CH=N азол.), 1286 (C–O)	24.56 (C ₍₃₎), 30.41 (C ₍₂₎), 32.85 (C ₍₆₎ H ₅), 42.35 (C ₍₄₎), 110.08 (C ₍₇₎ бензимидаз.), 118.54 (C ₍₄₎ бензимидаз.), 121.50 (C ₍₅₎ бензимидаз.), 121.89 (C ₍₆₎ бензимидаз.), 126.62 (C ₍₄₎ аром.), 128.52 (C ₍₂₎ , C ₍₆₎ аром.), 128.71 (C ₍₃₎ , C ₍₅₎ аром.), 134.96 (C ₍₁₎ аром.), 136.92 (C ₍₇₎ бензимидаз.), 142.06 (C ₍₃₎ бензимидаз.), 153.22 (C ₍₂₎ бензимидаз.), 173.86 (C ₍₁₎)
3b	1728 (C=O), 1270, 1138 (C–O)	14.122 (OCH ₂ CH ₃), 24.947 (C ₍₃₎), 30.543 (C ₍₂₎), 48.403 (C ₍₄₎), 60.633 (OCH ₂ CH ₃), 143.150 (C ₍₅₎ триаз.), 152.033 (C ₍₃₎ триаз.), 172.322 (C ₍₁₎)
3c	1730 (C=O), 1270, 1142 (C–O)	–

* Имидаз. – имидазол, триаз. – триазол, бензимидаз. – бензимидазол.

Т а б л и ц а 3

Спектральные характеристики соединений 2ае, 3б,с

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
2а	1.91 (2H, кв, $J = 6.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}}$); 2.15 (2H, т, $J = 6.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$); 3.97 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2N); 6.89 (1H, с, Н-4 имидаз.); 7.16 (1H, с, Н-5 имидаз.); 7.62 (1H, с, Н-2 имидаз.); 9.5 (1H, уш. с, COOH)
2б	1.99 (2H, кв, $J = 7.0$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}}$); 2.21 (2H, т, $J = 6.4$, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$); 4.20 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2N); 7.96 (1H, с, Н-3 триаз.); 8.50 (1H, с, Н-5 триаз.); 12.21 (1H, уш. с, COOH)
2с	1.98 (2H, кв, $J = 7.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}}$); 2.20 (2H, т, $J = 7.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$); 4.05 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2N), 8.54 (2H, с, Н-3,5 триаз.), 12.25 (1H, уш. с, COOH)
2д*	2.02 (2H, кв, $J = 7.0$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}}$); 2.23 (2H, т, $J = 7.0$, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$); 4.26 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2N); 7.12–7.35 (2H, м, Н-5,6, бензимидаз.); 7.63 (2H, т, Н-4,7, бензимидаз., $J = 8.7$); 8.21 (1H, с, Н-2 бензимидаз.); 12.22 (1H, уш. с, COOH)
2е	1.75 (2H, кв, $J = 7.3$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}}$); 2.26 (2H, т, $J = 6.9$, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$); 4.18 (2H, т, $J = 7.7$, CH_2N); 4.31 (2H, с, CH_2Ph); 7.12–7.26 (3H, м, 3СН аром.); 7.27–7.40 (4H, м, 2СН аром., 2СН бензимидаз.); 7.48–7.67 (2H, м, Н-4,7, бензимидаз.)
3б	1.19 (3H, т, $J = 7.4$, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$); 2.15 (2H, кв, $J = 7.4$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}}$); 2.25 (2H, т, $J = 6.6$, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$); 4.07 (2H, кв, $J = 7.4$, CH_2O); 4.20 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2N); 7.88 (1H, с, Н-3 триаз.), 8.00 (1H, с, Н-5 триаз.)
3с	1.26 (3H, т, $J = 7.4$, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$); 2.15 (2H, кв, $J = 6.6$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}}$); 2.33 (2H, т, $J = 6.6$, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$); 4.13 (2H, к, $J = 7.4$, CH_2O); 4.23 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2N); 8.16 (2H, с, Н-3,5 триаз.)

* Имидаз. – имидазол, триаз. – триазол, бензимидаз. – бензимидазол.

электронными оболочками использовали формализм ограниченного метода Хартри–Фока (RHF). Расчет анионов проводили неограниченным методом Хартри–Фока (UHF).

Расчеты показали, что при взаимодействии γ -бутиролактона с нейтральными азолами алкилирование более выгодно, чем ацилирование, хотя в целом значения ΔH_p не превышают 30 кДж/моль. Поэтому в подобных условиях наряду с 4-(имидазол-1-ил)бутановыми кислотами авторами статьи [7] получены и выделены продукты ацилирования азолов – имидазолиды 4-гидроксибутановых кислот. Исходя из вычисленных зарядов на атомах $\text{C}_{(2)}$ и $\text{C}_{(5)}$ лактона ($q_2 = 0.787$, $q_5 = 0.004$) продукт N-ацилирования является продуктом кинетического контроля, так как нуклеофильное раскрытие лактонного цикла происходит, вероятно, в результате атаки по наиболее электроположительному атому $\text{C}_{(2)}$ лактона. При последующем нагревании образуется более стабильный продукт N-алкилирования; в случае имидазола, например, его устойчивость больше на 16.76 кДж/моль (метод 6-31G*). При расчетах взаимодействия азолат-ионов с γ -бутиролактоном значительно возрастают (почти на порядок) тепловые эффекты. В этих условиях реакция ацилирования становится энергетически невыгодной: увеличение энтальпии составляет от 58 до 156 кДж/моль в зависимости от типа азолат-иона и, наоборот, существенное понижение энтальпии происходит при алкилировании азолат-ионов: выигрыш составляет от 57 до 96 кДж/моль. Очевидно,

Т а б л и ц а 4

Квантово-химические расчеты взаимодействия γ -бутиролактона с азолами и азолатами полуэмпирическими и неэмпирическими методами (PM3 и 6-31G*)

Соединение	$\Delta H_p / \Delta E_{\text{total}}$, кДж/моль				$\Delta \Delta H_p / \Delta \Delta E_{\text{total}}$, кДж/моль*	
	Алкилирования		Ацилирования		PM3	6-31G*
	PM3	6-31G*	PM3	6-31G*		
Нейтральные молекулы						
1a	-24.83	-7.54	2.53	9.22	-27.36	-16.76
1b	-25.58	-21.37	14.64	28.91	-40.23	-50.28
1d	-26.69	-7.54	0.88	7.95	-27.57	-15.49
Ионы						
1a' **	-196.22	-96.37	-179.82	115.23	-16.40	-211.60
1b'	31.07	-77.10	-4.37	156.71	35.44	-233.80
1d'	35.75	-57.82	66.26	58.14	-30.51	-115.96

* $\Delta \Delta H_p / \Delta \Delta E_{\text{total}} = \Delta H_p / \Delta E_{\text{total}} (\text{алкилирования}) - \Delta H_p / \Delta E_{\text{total}} (\text{ацилирования})$.

** **1a', b', d'** – азолаты азолов **1a, b, d** соответственно.

это связано с устойчивостью конечных анионов: 4-азолилбутираты стабилизированы за счет делокализации отрицательного заряда в карбоксилат-анионе, в отличие от неустойчивых изомерных анионов – 4-оксо-4-азо-лилбутилатов. Таким образом, при взаимодействии γ -бутиролактона с азолатами в результате термодинамического контроля образуются продукты алкилирования азолов. Результаты полуэмпирических (PM3) и неэмпирических *ab initio* (базис 6-31G*) расчетов сильно различаются. При взаимодействии с имидазолом или бензимидазолом алкилирование выгоднее ацилирования на 16 и 30 кДж/моль соответственно. В случае триазолат-аниона полуэмпирический расчет показывает, что ацилирование энергетически выгоднее алкилирования на 35 кДж/моль. Уточненный неэмпирический метод расчета (6-31G*) свидетельствует о значительном энергетическом выигрыше в случае алкилирования по сравнению с ацилированием анионов имидазола, 1,2,4-триазола и бензимидазола, при этом $\Delta \Delta E_{\text{total}}$ составляет -212, -234 и -115 кДж/моль соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на приборе Bruker AC200 (200 и 50 МГц соответственно) в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, сдвиги измеряли относительно ТМС. ИК спектры получали на приборе Specord M-80 между призмами в тонкой пленке в вазелиновом масле. Протекание реакций и чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 10:1. Пятна обнаруживали при облучении УФ светом и обрабатывали парами иода и модифицированным реактивом Драгендорфа [16]. Для хроматографирования на колонке использовали силикагель Acros 35/70. Физико-химические константы описанных ранее соединений близки или совпадают с литературными данными.

Взаимодействие имидазола с γ -бутиролактоном. А. К 9.0 г (0.1 моль) свежеполученного имидазола натрия [17] добавляют 10.32 г (0.12 моль) γ -бутиролактона, перемешивают при 110–120 °С в течение 3 ч, нейтрализуют расчетным количеством 16.7 мл (0.1 моль) 20% соляной кислоты, растворитель отгоняют досуха, остаток перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 3.9 г (30%) 4-(имидазол-1-ил)-бутановой кислоты (**2a**).

Б. К 9.0 г (0.1 моль) свежеполученного имидазола натрия [16] добавляют 9.46 г

(0.11 моль) γ -бутиролактона, 20 мл смеси ксилолов, перемешивают при кипячении в течение 2.5 ч. Выделяют аналогично. Получают 8.6 г (67%) соединения **2a**.

Соединения 2d,e получают аналогично (см. табл. 1).

Взаимодействие этил 4-бромбутирата с 1,2,4-триазолом. А. К 17.25 г (0.25 моль) 1,2,4-триазола добавляют 34.5 г (0.25 моль) свежепрокаленного карбоната калия в 175 мл ацетонитрила и нагревают до кипения растворителя. При перемешивании по каплям добавляют 35.8 мл (48.77 г, 0.25 моль) этил-4-бромбутирата, кипятят при перемешивании в течение 8 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ацетонитрилом (2 \times 20 мл). Фильтрат упаривают, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 139–142 °С (0.08 мм рт. ст.). Получают 34.32 г (75.0%) этилового эфира 4-(1,2,4-триазол-1-ил)бутановой кислоты (**3b**) с n_D^{20} 1.4735. Часть реакционной массы (5.0 г) разделяют методом колоночной хроматографии (элюент хлороформ–метанол, 10:1). Получают 0.44 г соединения **3c** с n_D^{20} 1.4826.

Б. К 14.79 г (80.8 ммоль) этил-4-(1,2,4-триазол-1-ил)бутирата добавляют 126 мл (0.76 моль) 6 М соляной кислоты и кипятят при перемешивании в течение 2 ч, упаривают, растворяют в 35 мл воды и добавляют порциями 10.99 г (80.8 моль) тригидрата ацетата натрия, охлаждают, отфильтровывают, осадок промывают водой (2 \times 7 мл), высушивают в эксикаторе над фосфорным ангидридом. Получают 9.89 г (79%) 4-(1,2,4-триазол-1-ил)бутановой кислоты (**2b**) с т. пл. 142–143 °С, по данным [18] т. пл. 137–138 °С.

При гидролизе 0.44 г этил 4-(1,2,3-триазол-4-ил)бутирата аналогичным методом получают 0.24 г (55%) 4-(1,2,3-триазол-4-ил)бутановой кислоты (**2c**).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Iizuka, K. Akahane, D. Momose, M. Nakazawa, T. Tanauchi, M. Kauvamura, I. Okuyama, I. Kajiwara, Y. Iguchi, T. Okada, K. Taniguchi, T. Miyamoto, M. Hayashi, *J. Med. Chem.*, **24**, 1139 (1981).
2. T. Kamijo, R. Yamamoto, H. Harada, K. Iizuka, *Chem. Pharm. Bull.*, **312**, 1213 (1983).
3. M. Varasi, G. Tarzia, F. Luzzani, L. Gallico, D. Barone, *Farmaco*, **42**, 425 (1987).
4. С. В. Сибиряк, Ю. В. Сорокин, Р. Ф. Садыков, В. М. Дианов, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 11, 19 (1990).
5. В. Н. Журавлев, С. В. Попков, Е. Г. Лобанова, А. Л. Алексеенко, в кн. *XII Российской национальной конгресс "Человек и лекарство"*, Тез. докл., Москва, 2005, с. 753.
6. K. Iizuka, K. Akahane, GB Pat. 2016452; *Chem. Abstr.*, **93**, 114514 (1980).
7. О. К. Шевченко, А. Т. Аюпова, Г. Г. Галустьян, *XTC*, 1491 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 1274 (1992)].
8. В. R. Lahue, S.-M. Lo, Z.-K. Wan, G. H. Woo, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **69**, 7171 (2004).
9. J.-H. Li, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **58**, 516 (1993).
10. S. C. Denson, J.-H. Li, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **57**, 5285 (1992).
11. H. Krzikalla, W. Alt, DR Pat. 743661; *Chem. Zentralblat*, **115**, 1152 (1944).
12. H. Haussmann, H. Kaltschmidt, DB Pat. 882093; *Chem. Zentralblat*, **125**, 10133 (1954).
13. T. W. Bentley, L. M. Howle, P. J. Wareham, *Tetrahedron*, **48**, 7869 (1992).
14. В. И. Минкин, Б. Я. Симкин, Р. М. Миняев, *Теория строения молекул*, "Феникс", Ростов-на Дону, 1997, с. 237.
15. HyperChem 6.03. Trial version. <http://www.hyper.com>
16. М. Шаршунова, В. Шварц, Ч. Михалец, *Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии*, ч. 2, Мир, Москва, 1980, с. 583.
17. Д. А. Карачев, С. В. Попков, *XTC*, 1161 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 987 (2005)].
18. A. Baba, N. Kawamura, H. Makina, Y. Ohta, S. Taketomi, T. Sohda, *J. Med. Chem.*, **39**, 5176 (1996).

Российский химико-технологический университет
им. Д. И. Менделеева, Москва 125047, Россия
e-mail: popkovsv@rctu.ru

Поступило 25.08.2006