

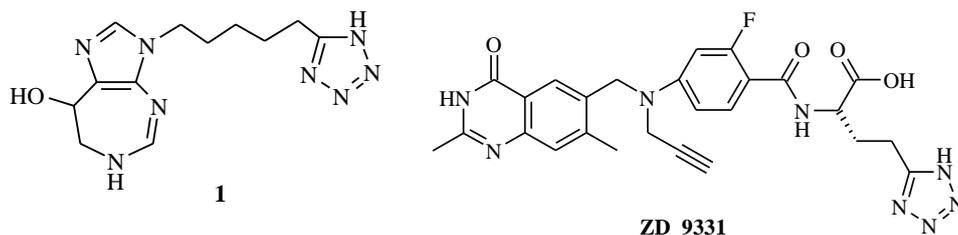
К. А. Есиков, В. Ю. Зубарев, Е. В. Безклубная, А. А. Малин,
В. А. Островский

СИНТЕЗ И КИСЛОТНОСТЬ 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛАЛКАНОВЫХ КИСЛОТ И СООТВЕТСТВУЮЩИХ 5-(5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛАЛКИЛ)ТЕТРАЗОЛОВ

Получены 5-фенилтетразол-2-илалкановые кислоты и их производные, содержащие терминальные нитрильные, амидные и тетразол-5-ильные группы. Тетразолилалкановые кислоты с двумя (pK_a 4.93) и тремя (pK_a 5.45) мостиковыми метиленовыми группами являются более слабыми кислотами, чем соответствующие дитетразолы (pK_a 4.68 и 5.29 соответственно). Однако кислотность 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (pK_a 3.12), выше чем соответствующего дитетразола (pK_a 3.27).

Ключевые слова: дитетразолы, тетразолы, тетразолилалкановые кислоты, кислотность.

NH-Незамещенный тетразольный цикл рассматривается в медицинской химии как метаболитически стабильный заменитель карбоксильной группы. В последнее время при синтезе новых биологически активных веществ большое внимание уделяется тетразол-5-илалкильным синтонам [1]. 5-(Тетразол-5-ил)амильный радикал был использован в молекулярном дизайне модифицированного ингибитора АМР деаминазы (**1**) [2]. Недавно синтезирован новый потенциальный ингибитор тимидилат синтетазы **ZD 9331**, содержащий 2-(тетразол-2-ил)этильный заместитель [3], поэтому активно разрабатываются методы направленного синтеза биологически активных соединений, содержащих тетразол-5-илалкильный фрагмент [4].

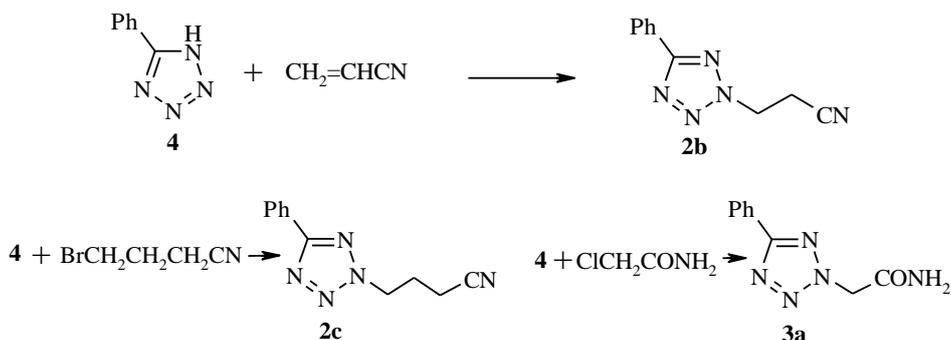


В настоящей работе синтезированы и исследованы 5-фенилтетразол-2-илалкановые кислоты и их производные, содержащие терминальные нитрильные, амидные и тетразол-5-ильные группы.

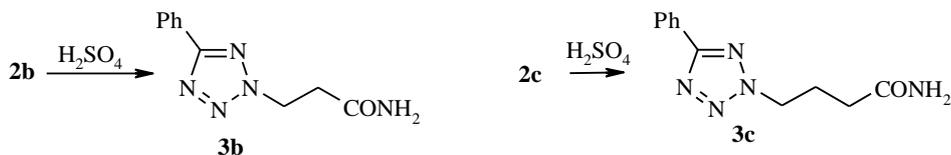
Для синтеза дизамещенных тетразолов широко используется реакция алкилирования NH-незамещенных тетразолов различными электрофильными агентами [5]. Эта реакция использована нами для синтеза нитрилов и амидов тетразолилалкановых кислот.

Нитрилы 5-фенилтетразол-2-илалкановых кислот **2b,c** и амид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (**3a**) были получены алкилированием 5-фенилтетразола (**4**) акрилонитрилом в присутствии триэтиламина (по Михаэлю), либо нитрилами или амидами соответствующих галогеналкановых кислот.

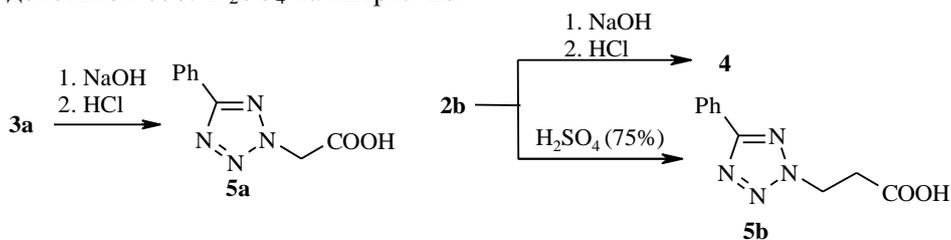
Во всех случаях наблюдалось образование двух региоизомеров – N₍₁₎- и N₍₂₎-дизамещенных тетразолов. N₍₂₎-Изомеры были выделены из смеси дробной кристаллизацией.

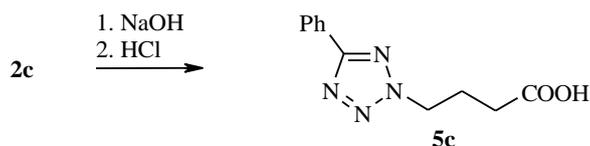


Амиды 5-фенилтетразол-2-илпропионовой (**3b**) и 5-фенилтетразол-2-илбутановой (**3c**) кислот были получены реакцией соответствующих нитрилов **2b,c** с конц. H₂SO₄.

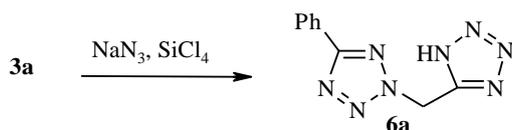


При обработке амида **3a** и нитрила **2c** водным раствором NaOH с последующим подкислением с хорошим выходом получены соответствующие 5-фенилтетразол-2-илалкановые кислоты **5a** и **5c**. В то же время попытки получить кислоты **5b** щелочным гидролизом нитрила **2b** к успеху не привели – вместо ожидаемой карбоновой кислоты был выделен тетразол **4**. Ранее было показано, что при расщеплении 1-(β-цианоэтил)-5R-тетразолов в щелочной среде образуются соответствующие NH-незамещенные 5-R-тетразолы [6, 7]. Подобный процесс в аналогичных условиях, по-видимому, происходит и в случае 2-(β-цианоэтил)-5R-тетразолов. В то же время целевое соединение **5b** удалось синтезировать действием 75% H₂SO₄ на нитрил **2b**.

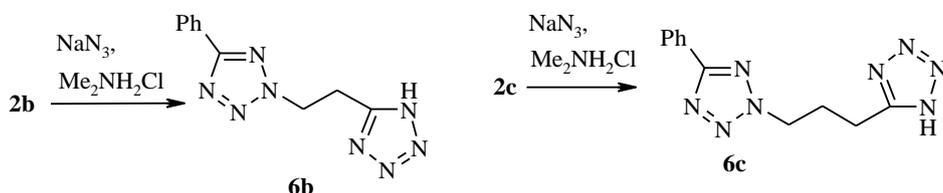




2-(Тетразол-5-илметил)-5-фенилтетразол (**6a**) синтезировали из амида **3a**, используя перспективную азидирующую систему тетрачлорсилан – азид натрия, которая может применяться для синтеза как NH-незамещенных тетразолов, так и 1,5-дизамещенных тетразолов из амидов карбоновых кислот [8].



2-(Тетразол-5-ил)-1-(5-фенилтетразол-2-ил)этан (**6b**) и 3-(тетразол-5-ил)-1-(5-фенилтетразол-2-ил)пропан (**6c**) были синтезированы путем 1,3-диполярного циклоприсоединения азид диметиламмония к нитрилам **2b** и **2c**, соответственно, при 110 °С в ДМФА. Преимущества данного азидирующего агента рассмотрены ранее [9]. В результате азидирования нитрила **2b** наряду с ожидаемым тетразолом **6b** был обнаружен тетразол **4**, который вероятно образуется при термическом разложении исходного нитрила. Для исключения этой побочной реакции процесс проводили в относительно мягких условиях (3 ч, 90 °С). В отличие от нитрила **2b** для превращения нитрила **2c** в соответствующий тетразол **6c** требуются более жесткие условия (33 ч, 110 °С).



Одной из причин, по которой тетразольный цикл может быть использован в медицинской химии как аналог карбоксильной группы, являются их близкие кислотные свойства. В связи с этим представляется интересным сравнение кислотных свойств синтезированных карбоновых кислот **5a–c** и тетразолов **6a–c**.

В настоящей работе методом потенциометрического титрования были определены показатели констант кислотности синтезированных тетразол-алкановых кислот и соответствующих NH-незамещенных дитетразолов (таблица).

Полученные данные позволяют выявить тенденцию к уменьшению кислотности при увеличении числа мостиковых метиленовых групп, что обусловлено ослаблением индуктивного акцепторного эффекта 5-фенилтетразол-2-ильного заместителя.

Кислотность соединений **5a–c** и **6a–c** (50% метанол, 25 °С)

Соединение	pK_a	Соединение	pK_a
5a	$3.12 \pm 0.05^*$	6a	3.27 ± 0.03
5b	4.93 ± 0.04	6b	4.68 ± 0.02
5c	5.45 ± 0.03	6c	5.29 ± 0.03

* pK_a 3.31 (50% этанол, 25 °С) [10].

Интересны результаты сравнения найденных констант кислотности. ω -(5-Фенилтетразол-2-ил)алкановые кислоты **5b,c** с двумя и тремя мостиковыми метиленовыми группами являются более слабыми кислотами, чем соответствующие дитетразолы **6b,c**. Однако кислотность тетразолилуксусной кислоты **5a**, содержащей только одну метиленовую мостиковую группу, оказывается несколько выше кислотности соответствующего тетразола **6a**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker DPX-300 (300 и 75 МГц соответственно) растворитель и внутренний стандарт – ацетон- d_6 . Потенциометрическое титрование проводили в 50% MeOH при 25 °С, титрант – 0.1 моль/л раствор NaOH, ионный фон – 0.1 моль/л раствор NaNO_3 . Константы рассчитывали по методу [11]. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel 60 F₂₅₄, в системе CHCl_3 –MeOH, 9:1, проявление в УФ свете.

5-Фенил-2-(2-цианоэтил)тетразол (2b). К суспензии 28.9 г (0.2 моль) тетразола **4** в 100 мл MeCN добавляют при перемешивании 20.2 г (0.2 моль) Et_3N , к полученному однородному раствору приливают 15.9 г (0.3 моль) акрилонитрила и реакционную массу выдерживают 3 сут при комнатной температуре. MeCN отгоняют, оставшееся вязкое масло растворяют в CH_2Cl_2 и промывают два раза 5% раствором Na_2CO_3 , водой, 2% раствором HCl и еще два раза водой. Отгоняют CH_2Cl_2 , получившееся масло через некоторое время кристаллизуется. После перекристаллизации из 70% водного этанола получают 23.1 г (58%) свободного от $\text{N}_{(1)}$ -изомера нитрила **2b** (контроль по ТСХ). Т. пл. 56 °С (т. пл. 55–57 °С [11]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 3.40 (2H, т, $J = 6.4$, CH_2CN); 5.14 (2H, т, $J = 6.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 7.51–7.59 (3H, м, Ph); 8.10–8.19 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.6 (CH_2CN); 49.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 117.6 (CN); 127.4, 128.2, 129.9, 131.3 (Ph); 165.9 (CN_4). Найдено, %: C 60.35; H 4.88; N 35.09. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5$. Вычислено, %: C 60.29; H 4.55; N 35.15.

5-Фенил-2-(3-цианопропил)тетразол (2c). К суспензии 14.5 г (0.1 моль) тетразола **4** в 50 мл MeCN добавляют при перемешивании 10.1 г (0.1 моль) Et_3N , к полученному однородному раствору приливают 14.8 г (0.1 моль) γ -бромбутиронитрила и реакционную массу выдерживают 1 сут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок бромида триэтиламмония отфильтровывают, MeCN отгоняют, оставшееся вязкое масло растворяют в CH_2Cl_2 и промывают в делительной воронке два раза 5% раствором Na_2CO_3 , водой, 2% раствором HCl и еще два раза водой. Отгоняют CH_2Cl_2 , получившееся масло перекристаллизовывают из этанола 3–4 раза, пока не образуется индивидуальное вещество (контроль ТСХ). Получают 9.6 г (45%) свободного от $\text{N}_{(1)}$ -изомера нитрила **2c**. Т. пл. 36–37 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.46 (2H, кв, $J = 6.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.69 (2H, т, $J = 7.1$, CH_2CN); 4.90 (2H, т, $J = 6.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 7.49–7.58 (3H, м, Ph); 8.09–8.18 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.8 (CH_2CN); 26.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 52.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 119.5 (CN); 127.3, 128.4, 129.8, 131.1 (Ph); 165.6 (CN_4). Найдено, %: C 62.15; H 5.11; N 33.05. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 61.96; H 5.20; N 32.84.

Амид 5-фенилтетразол-2-илэтановой кислоты (3a). К суспензии 14.5 г (0.1 моль) тетразола **4** в 50 мл MeCN добавляют при перемешивании 10.1 г (0.1 моль) Et_3N , к полученному однородному раствору добавляют 9.4 г (0.1 моль) $\text{ClCH}_2\text{CONH}_2$ и реакционную массу выдерживают 1 сут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок хлорида

триэтиламмония отфильтровывают, MeCN отгоняют, остаток растворяют в CH_2Cl_2 и промывают два раза 5% раствором Na_2CO_3 , водой, 2% раствором HCl и еще два раза водой. Отгоняют CH_2Cl_2 , остаток перекристаллизовывают из 50% этанола. Получают 13.8 г (68%) свободного от $\text{N}_{(1)}$ -изомера амида **3a** (контроль ТСХ). Т. пл. 188 °С (т. пл. 187 °С [12] и 186–186.5 °С [13]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.54 (2H, с, CH_2); 6.92 и 7.33 (2H, два уш. с, CONH_2); 7.50–7.58 (3H, м, Ph); 8.09–8.18 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.4 (CH_2); 127.4, 128.5, 129.9, 131.2 (Ph); 165.7 (CN_4); 166.8 (CONH_2). Найдено, %: С 53.09; Н 4.52; N 34.76. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 53.20; Н 4.46; N 34.46.

Амид 5-фенилтетразол-2-илпропановой кислоты (3b). Добавляют 10.2 г (0.05 моль) нитрила **2b** к 50 мл конц. H_2SO_4 , перемешивают до полного растворения и выдерживают реакционную массу 1 сут при ~20 °С. Затем смесь небольшими порциями при перемешивании выливают в 500 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50% этанола. Получают 9.6 г (88%) амида **3b**. Т. пл. 126–127 °С (т. пл. 131–132 °С [13] и 132 °С [12]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 3.07 (2H, т, $J = 6.8$, CH_2CONH_2); 4.97 (2H, т, $J = 7.0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$); 6.44 и 7.03 (2H, два уш. с, CONH_2); 7.49–7.57 (3H, м, Ph); 8.06–8.16 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.7 (CH_2CONH_2); 50.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$); 127.3, 128.7, 129.9, 131.1 (Ph); 165.4 (CN_4); 171.3 (CONH_2). Найдено, %: С 55.65; Н 5.51; N 32.58. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 55.29; Н 5.10; N 32.24.

Амид 5-фенилтетразол-2-илбутановой кислоты (3c) получают аналогично амиду **3b** из нитрила **2c**. Выход 67%. Т. пл. 148–149 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.26–2.38 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$); 4.80 (2H, т, $J = 6.7$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$); 6.25 и 6.82 (2H, два уш. с, CONH_2); 7.50–7.58 (3H, м, Ph); 8.09–8.17 (2H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.8 (CH_2CONH_2); 32.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$); 53.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$); 127.4, 128.7, 129.9, 131.1 (Ph); 165.5 (CN_4); 173.7 (CONH_2). Найдено, %: С 57.38; Н 5.39; N 30.48. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 57.13; Н 5.67; N 30.28.

5-Фенилтетразол-2-илэтановая кислота (5a). Добавляют 10.2 г (0.05 моль) амида **3a** к раствору 6.0 г (0.15 моль) NaOH в 50 мл воды. Полученную смесь кипятят при перемешивании до полного растворения осадка (~3 ч), затем выливают в 150 мл воды и подкисляют HCl до pH ~2. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Получают 9.5 г (93%) кислоты **5a**. Т. пл. 184 °С (т. пл. 184–186 °С [14] и 186–187 °С [15]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.75 (2H, с, CH_2); 7.50–7.58 (3H, м, Ph); 8.11–8.20 (2H, м, Ph); 11.72 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 53.9 (CH_2); 127.4, 128.2, 129.9, 131.3 (Ph); 165.8 (CN_4); 167.3 (COOH). Найдено, %: С 53.08; Н 4.28; N 27.54. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 52.94; Н 3.95; N 27.44.

5-Фенилтетразол-2-илпропановая кислота (5b). Добавляют 12.6 г (0.063 моль) нитрила **2b** к 50 мл 70% H_2SO_4 . Смесь перемешивают 3 ч при нагревании (85 °С) и выливают в 500 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50% этанола. Получают 7.6 г (55%) кислоты **5b**. Т. пл. 127–128 °С (т. пл. 128 °С [16] и 128–129 °С [14]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 3.23 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2COOH); 5.00 (2H, т, $J = 6.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$); 7.50–7.58 (3H, м, Ph); 8.08–8.17 (2H, м, Ph); 11.11 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.2 (CH_2COOH); 49.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$); 127.3, 128.6, 129.9, 131.1 (Ph); 165.4 (CN_4); 171.5 (COOH). Найдено, %: С 55.26; Н 4.86; N 25.97. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 55.04; Н 4.62; N 25.68.

5-Фенилтетразол-2-илбутановая кислота (5c). Добавляют 5.9 г (0.028 моль) нитрила **2c** к раствору 3.3 г (0.084 моль) NaOH в 50 мл воды. Полученную смесь нагревают при перемешивании 7 ч, затем выливают в 400 мл воды и подкисляют HCl до pH ~2. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50% этанола. Получают 6.1 г (94%) кислоты **5c**. Т. пл. 86 °С (т. пл. 81 °С [16]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.34 (2H, кв, $J = 6.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$); 2.50 (2H, т, $J = 7.1$, CH_2COOH); 4.84 (2H, т, $J = 6.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 7.50–7.58 (3H, м, Ph); 8.09–8.18 (2H, м, Ph); 10.75 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.3 (CH_2COOH); 30.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$); 53.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$); 127.4, 128.7, 129.9, 131.1 (Ph); 165.6 (CN_4); 173.7 (COOH). Найдено, %: С 56.50; Н 5.64; N 23.93. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.89; Н 5.21; N 24.12.

2-(Тетразол-5-илметил)-5-фенилтетразол (6a) получают по методике [8]. Т. пл. 145 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.51 (2H, с, CH_2); 7.48–7.56 (3H, м, Ph); 8.06–8.15 (2H, м, Ph); 14.69 (1H, уш. с, CN_4H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 47.2 (CH_2); 127.4, 127.9, 129.8, 131.4 (Ph); 154.4 (CN_4H); 166.1 (Ph CN_4). Найдено, %: С 47.43; Н 3.67; N 49.41. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_8$. Вычислено, %: С 47.37; Н 3.53; N 49.10.

2-(Тетразол-5-ил)-1-(5-фенилтетразол-2-ил)этан (6b). Перемешивают 10.0 г (0.05 моль) нитрила **2b**, 3.6 г (0.055 моль) NaN_3 , 4.5 г (0.055 моль) $\text{Me}_2\text{NH}_2\text{Cl}$ и 70 мл ДМФА в течение 3 ч при 90–95 °С. Образовавшийся осадок NaCl отфильтровывают, ДМФА отгоняют, остаток растворяют в 50 мл воды и подкисляют HCl до pH ~2. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50% этанола. Получают 10.7 г (88%) тетразола **6b**. Т. пл. 153 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 3.87 (2H, т, $J = 6.8$, CN_4H); 5.27 (2H, т, $J = 6.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}_4\text{H}$); 7.49–7.57 (3H, м, Ph); 8.03–8.13 (2H, м, Ph); 15.13 (1H, уш. с, CN_4H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.4 ($\text{CH}_2\text{CN}_4\text{H}$); 51.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}_4\text{H}$); 127.3, 128.3, 129.8, 131.2 (Ph); 154.6 (CN_4H); 165.6 (Ph CN_4). Найдено, %: C 49.05; H 4.29; N 46.55. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_8$. Вычислено, %: C 49.58; H 4.16; N 46.26.

3-(Тетразол-5-ил)-1-(5-фенилтетразол-2-ил)пропан (6c) получают аналогично тетразолу **6b** из нитрила **2c** (выдерживают 33 ч при 110 °С). Выход 75%. Т. пл. 146 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.63 (2H, кв, $J = 7.1$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}_4\text{H}$); 3.17 (2H, т, $J = 7.7$, $\text{CH}_2\text{CN}_4\text{H}$); 4.93 (2H, т, $J = 7.0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}_4\text{H}$); 7.49–7.57 (3H, м, Ph); 8.07–8.16 (2H, м, Ph); 14.97 (1H, уш. с, CN_4H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.1 ($\text{CH}_2\text{CN}_4\text{H}$); 27.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}_4\text{H}$); 52.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}_4\text{H}$); 127.3, 128.5, 129.8, 131.1 (Ph); 156.2 (CN_4H); 165.6 (Ph CN_4). Найдено, %: C 51.79; H 4.87; N 43.90. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_8$. Вычислено, %: C 51.56; H 4.72; N 43.72.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. J. Wittenberger, *Org. Prep. and Proced. Int.*, **26**, 499 (1994).
2. B. C. Bookser, S. R. Kasibhatla, J. R. Appleman, M. D. Erion, *J. Med. Chem.*, **43**, 1495 (2000).
3. P. R. Marsham, J. M. Wardleworth, F. T. Boyle, L. F. Hennequin, R. Kimbell, M. Brown, A. L. Jackman, *J. Med. Chem.*, **42**, 3809 (1999).
4. D. P. Matthews, J. E. Green, A. J. Shuker, *J. Comb. Chem.*, **2**, 19 (2000).
5. V. A. Ostrovskii, A. O. Koren, *Heterocycles*, **53**, 1421 (2000).
6. E. W. Thomas, *Synthesis*, 767 (1993).
7. J. V. Duncia, M. E. Pierce, J. B. Santella, *J. Org. Chem.*, **56**, 2395 (1991).
8. К. А. Есиков, В. Ю. Зубарев, А. А. Малин, В. А. Островский, *ХТС*, 992 (2000).
9. В. Ю. Зубарев, В. А. Островский, *ХТС*, 867 (2000).
10. В. С. Поплавский, В. А. Островский, Г. И. Колдобский, Е. А. Куликова, *ХТС*, 264 (1982).
11. А. Альберт, Е. Сергент, *Константы ионизации кислот и оснований*, Химия, Москва, 1964, 179.
12. H. Dziklinska, S. Dzierzowski, A. Jezewski, J. Plenkiewicz, *Bull. Soc. chim. belg.*, **98**, 277 (1989).
13. R. T. Buckler, *J. Med. Chem.*, **15**, 578 (1972).
14. S. Hayao, W. G. Strycker, Ger. Offen 1907545; *Chem. Abstr.*, **72**, 43683 (1970).
15. A. K. Soerensen, N. A. Klitgaard, *Acta chem. scand.*, **26**, 541 (1972).
16. F. Einberg, *J. Org. Chem.*, **35**, 3978 (1970).
17. R. T. Buckler, S. Hayao, O. J. Lorenzetti, L. F. Sancilio, H. E. Hartzler, W. G. Strycker, *J. Med. Chem.*, **13**, 725 (1970).

Санкт-Петербургский государственный
технологический институт
(технический университет),
Санкт-Петербург 198013, Россия
e-mail: kirill_esikov@mail.ru

Поступило в редакцию 03.04.2002