



УДК 547.831.3+543.51

## Получение и масс-спектрометрический анализ 5,6-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диона и 1,1'-(1,2-диоксоэтан-1,2-диил)бис-1,2,3,4-тетрагидрохинолина

Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Крыльский Д.В., Синяева Л.А.

ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет», Воронеж

Поступила в редакцию 2.09.2014 г.

Методом колоночной хроматографии выделены индивидуальные продукты взаимодействия 1,2,3,4-тетрагидрохинолина с оксалилхлоридом - 5,6-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дион и 1,1'-(1,2-диоксоэтан-1,2-диил)бис-1,2,3,4-тетрагидрохинолин, подобраны эффективные элюирующие смеси. Идентификацию и подтверждение структуры полученных соединений осуществляли методом масс-спектрометрии, определены основные направления фрагментации.

**Ключевые слова:** 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, оксалилхлорид, масс-спектрометрия, колоночная хроматография, 5,6-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дион, 1,1'-(1,2-диоксоэтан-1,2-диил)бис-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

## Preparation and mass spectrometric analysis of 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-dione and 1,1'-(1,2-dioxoethane-1,2-diyl)bis-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Kryl'skii D.V., Sinyaeva L.A.

Voronezh State University, Voronezh

According to thin layer chromatography (eluent - chloroform) found to that the reaction of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline hydrochloride with oxalyl chloride in refluxing toluene exhaustively occurs for 1.5 h. The product of this interaction is a mixture of 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-dione (Rf 0,52), and 1,1'-(1,2-dioxoethane-1,2-diyl)bis-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Rf 0,38) at a ratio of 3: 1. Purification of the reaction mixture and separating the obtained compounds was performed by column chromatography. The optimal eluent for the separation of the individual products was a mixture of carbon tetrachloride: chloroform in the ratio 3: 1, the transmission rate of 2 cm<sup>3</sup> / min. Product structure uniquely proved by means of mass spectrometry. Mass spectrometric investigation of 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-dione, showed that of two cycles - hydroypyridine and pyrroledione less stable is the last one. Under electron impact in the ion-radical 1,1'-(1,2-dioxoethane-1,2-diyl)bis-1,2,3,4-tetrahydroquinoline symmetrically breaks up the C-C bond dioxoethane moiety. Thus obtained radical cation emits a neutral molecule of CO to form ion tetrahydroquinoline having maximum intensity (100%).

**Keywords:** 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, oxalyl chloride, mass spectrometry, column chromatography, 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-dione, 1,1'-(1,2-dioxoethane-1,2-diyl)bis-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

### Введение

Фрагмент тетрагидрохинолина достаточно широко распространен в природе, так как входит в состав некоторых хинолиновых алкалоидов [1-4], поэтому он

долгое время служит основой для поиска синтетических лекарственных препаратов [5-9]. Среди тетрагидрохинолинов есть вещества, уже используемые в качестве лекарственных препаратов, в том числе стимулирующих центральную нервную систему, антибиотиков, противоаритмических [10-12]. Кроме этого производные тетрагидрохинолинов используются в качестве антиоксидантов различных материалов, содержащих двойные связи, в том числе растительных масел и продуктов их переработки, косметических изделий, комбикормов [13-17]. Эти соединения могут входить в состав поверхностно-активных веществ, увеличивая спектр их практически полезных свойств. В связи с этим представляет практический интерес разработка стратегии направленного синтеза производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина 1 высокой степени чистоты и установление их структуры современными физико-химическими методами анализа. Особый интерес представляют полигетероциклические соединения, в которых гидрохинолиновый цикл аннелирован с карбо- или гетероциклами, причём последние могут быть конденсированы с ароматическим или гетероциклическим фрагментами этой структуры, а также с этими фрагментами одновременно [18-21]. Все это можно отнести к 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диону 2 (рис. 1), в котором тетрагидрохинолиновый цикл аннелирован по связям *ij* с пирролдионовым фрагментом.

### Теоретическая часть

Ранее для получения соединения 2 использовался [22, 23] не всегда приемлемый из-за трудоемкости, многостадийности и использования токсичных реагентов длительный по времени синтез, заключающийся во взаимодействии 1,2,3,4-тетрагидрохинолина с оксалилхлоридом в кипящем тетрагидрофуране с последующей заменой растворителя на сероуглерод и добавлении хлористого алюминия в качестве катализатора. Для выделения продукта применялись гидролиз и экстракция. В то же время, по сведениям [24], реакция с оксалилхлоридом при кипячении в бензоле в присутствии пиридина протекает быстрее, но проходит только как *N*-ацилирование и приводит к 1,1'-(1,2-диоксоэтан-1,2-диил)бис-1,2,3,4-тетрагидрохинолину 3 (рис. 1). Таким образом, требуется разработка эффективного способа синтеза производных 2 и 3. Целью данной работы является получение индивидуальных 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 2 и 1,1'-(1,2-диоксоэтан-1,2-диил)бис-1,2,3,4-тетрагидрохинолина 3 из реакционной массы (полученной при взаимодействии 1,2,3,4-тетрагидрохинолина 1 с оксалилхлоридом) методом колоночной хроматографии, подтверждение их строения методом масс-спектрометрии.

### Эксперимент

На основе реакции 1,2,3,4-тетрагидрохинолина 1 с оксалилхлоридом получена смесь 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 2 и 1,1'-(1,2-диоксоэтан-1,2-диил)бис-1,2,3,4-тетрагидрохинолина 3 (рис. 1).

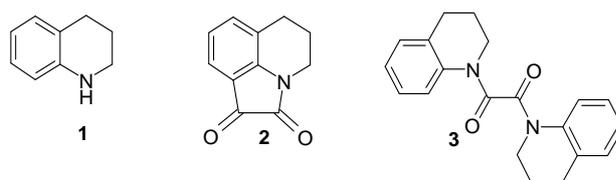


Рис. 1. Структуры соединений 1-3

Для проведения колоночной хроматографии использовали колонку длиной 40 см, диаметром - 1,5 см, заполнение колонки осуществляли влажным способом, в качестве сорбента использовали силикагель 60, 40-63 мкм (Panreac). Масс-спектры снимали на спектрометре МХ-1321 с прямым вводом при 100–150 °С и ускоряющем напряжении 70 эВ.

### Обсуждение результатов

По данным тонкослойной хроматографии (элюэнт - хлороформ) нами установлено, что взаимодействие 1,2,3,4-тетрагидрохинолина 1 (взятого в виде гидрохлорида) с оксалилхлоридом в кипящем толуоле исчерпывающе протекает в течение 1,5 ч. Продукт этого взаимодействия представляет из себя смесь 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 2 ( $R_f$  0,52) и 1,1'-(1,2-диоксоэтан-1,2-диил)бис-1,2,3,4-тетрагидрохинолина 3 ( $R_f$  0,38) в соотношении 3 : 1. На хроматограмме присутствует также пятно нерастворимых смол, образующихся в результате разложения цикла тетрагидрохинолина в кислой среде. Очистку реакционной массы от смол и разделение соединений 2 и 3 осуществляли методом колоночной хроматографии. Оптимальным элюентом для выделения индивидуальных продуктов 2 и 3 оказалась смесь четыреххлористый углерод : хлороформ в соотношении 3 : 1, скорость пропускания 2 см<sup>3</sup>/мин. Структуры продуктов однозначно доказываются с помощью метода масс-спектрометрии.

В масс-спектрах соединений 2,3 (табл. 1) наблюдаются пики молекулярных ионов, согласующиеся со структурой этих соединений. В качестве примера на схемах 1 и 2 приведены пути наиболее вероятной фрагментации под действием электронного удара 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 2 и 1,1'-(1,2-диоксоэтан-1,2-диил)бис-1,2,3,4-тетрагидрохинолина 3, соответственно.

Таблица 1. Масс-спектры 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 2 и 1,1'-(1,2-диоксоэтан-1,2-диил)бис-1,2,3,4-тетрагидрохинолина 3

Соединение	m/e (I <sub>отн.</sub> , %)
2	187 ([M <sup>+</sup> ] (46), 159 (57), 158 (41), 131 (63), 130 (100), 104 (19), 103 (27), 77 (23), 76 (19)
3	320 ([M <sup>+</sup> ] (21), 160 (95), 133 (28), 132 (100), 130 (27), 117 (28), 103 (11), 77 (35).

Масс-спектрометрическое исследование 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 2 показало, что из двух циклов – гидропиридинового и пирролдионового менее устойчивым является последний. Ион-радикал этого соединения с m/e 187 подвергается фрагментации по обычной для изатинов схеме [25] с последовательным выбросом двух нейтральных молекул CO. При этом, наибольшей интенсивностью (100%) обладает ион с азетидин[3,2,1-*ij*]хинолин-1-

оновой структурой и  $m/e$  130. Гидропиридиновый цикл разрушается только после этого с выбросом молекулы циановодорода.

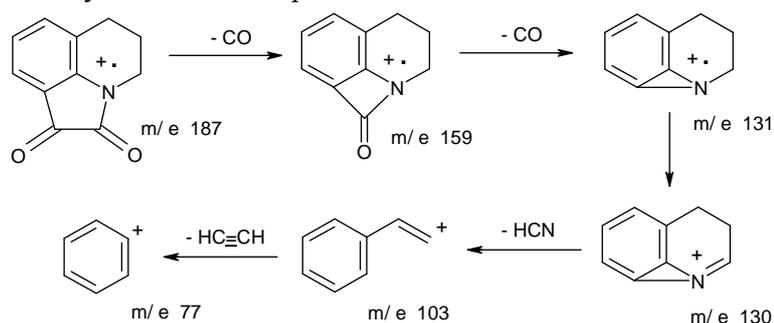


Схема 1. Фрагментация 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона 2

Под действием электронного удара у ион-радикал 1,1'-(1,2-диоксоэтан-1,2-диил)бис-1,2,3,4-тетрагидрохинолина 3 с  $m/e$  320 симметрично разрывается С-С-связь диоксоэтанового фрагмента. Полученный при этом катион-радикал с  $m/e$  160 выбрасывает нейтральную молекулу CO образуя ион тетрагидрохинолина обладающий максимальной интенсивностью интенсивностью (100%) и  $m/e$  132. Последующий выброс метильного радикала приводит к индольному катиону с  $m/e$  117, далее, как и для ранее описанного азетидин[3,2,1-*ij*]хинолин-1-онового катиона, происходит полный распад гетероциклического фрагмента до стирильного ( $m/e$  103) и фенильного ( $m/e$  77) катионов [26].

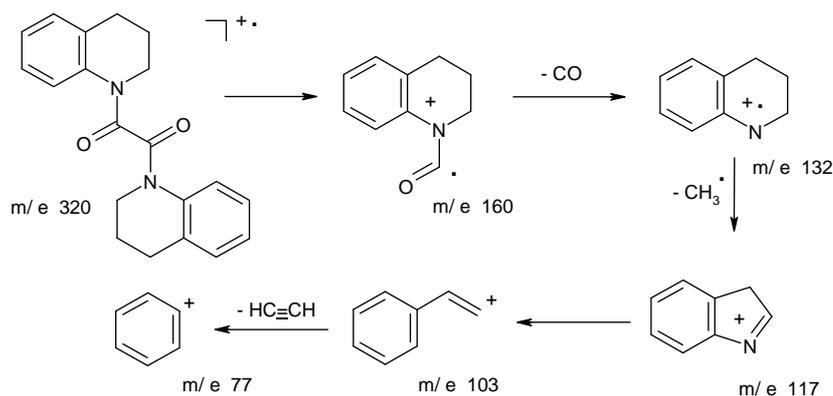


Схема 2. Фрагментация 1,1'-(1,2-диоксоэтан-1,2-диил)бис-1,2,3,4-тетрагидрохинолина 3

## Заключение

Таким образом, разработан эффективный способ получения 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона и 1,1'-(1,2-диоксоэтан-1,2-диил)бис-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, структуры которых подтверждены методом масс-спектрометрии и определены основные направления фрагментации.

*Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 договор N 02.G25.31.0007 при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.*

## Список литературы

1. Morales-Ramos.A.I., Mecom J.S., Kiesow T.J. et al. Tetrahydro-4-quinolinamines identified as novel P2Y<sub>1</sub> receptor antagonists // *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters*. 2008. V. 18. pp. 6222-6226.
2. Shono T., Matsumura Y., Inoue K., et al. Electroorganic chemistry reaction of iminium ion with nucleophile: a versatile synthesis of tetrahydroquinolines and julolidines// *J. Am. Chem. Soc.* 1982. V. 104. pp. 5753-5757.
3. Perry N.B., Blunt J.W., Munro M.H.G. Cytotoxic pigments from new zealand sponges of the genus *Iatrocilia* : discorhabdins a, b and c. // *Tetrahedron* 1988. V. 44. No 6. pp. 1727-1734.
4. Miyoshi M., Morisaki N., Tokiwa Y., Kobayashi H., et al. Facile reductive rearrangement of dynemicin a to dynemicin H: the direct evidence for the p-phenylene diradical intermediate // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. No 42. pp. 6007-6010.
5. Wender P. A., Beckham S., Mohler D.L. The intramolecular addition of silylated alkynes to aldehydes: Methodology for the construction of cyclic enediyne and its application to dynemicin analogs // *Tetrahedron Lett.* 1995. V. 36. No 2. pp. 209-212.
6. Witherup K.M., Ransom R.W., Graham A.C. et al. Martinelline and martinellie acid, novel G-protein linked receptor antagonists from the tropical plant *Martinella iquitosensis* (Bignoniaceae) // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. V. 117. No 25. P. 6682-6685.
7. Gracheva I.N., Gridneva L.I., Tochilkin A.I., Gorkin V.Z. Hydrazides and sulfonyl hydrazides from the series of quinoline are human serum amine oxidase inhibitors // *Khim.-Farm. Zh.* 1988. V. 22. No 11. pp. 1336-1339.
8. Youssefyeh R.D., Magnien E., Lee T.D.Y., et al. Development of a novel series of (2-quinolinylmethoxy)phenyl-containing compounds as high-affinity leukotriene receptor antagonists. 1. Initial structure-activity relationships // *J. Med. Chem.* 1990. V. 33. No 4. pp. 1186-1194.
9. Pooley Ch.L., Edwards J.P., Goldman M.E., Wang M-W, Marschke K.B et al. Discovery and Preliminary SAR Studies of a Novel, Nonsteroidal Progesterone Receptor Antagonist Pharmacophore // *J.Med.Chem.* 1998. V. 41. No 18. pp. 3461-3466.
10. El Tahir K.E.H., Al-Kharji A.M.H., Ageel A.M. Effect of praziquantel and oxamniquine on prostacyclin synthesis by the rat arterial and myometrial tissues // *Gen. Pharmac.* 1992. V. 23. №No 1. pp. 1-139.
11. Omura S., Nakagawa A. Structure of virantmycin, a novel antiviral antibiotic // *Tetrahedron Lett.* 1981. V. 22. No 3. pp. 2199-2202.
12. Williamson N.M., March D.R., Ward A.D. An improved synthesis of 2,2-disubstituted-1,2-dihydroquinolines and their conversion to 3-chloro-2,2-disubstituted-tetrahydroquinolines // *Tetrahedron Lett.* 1995. V. 36. No 42. pp. 7721-7724.
13. Касаикина О.Т., Карташева З.С., Лобанова Т.В. и др. Особенности ингибирования окисления углеводов гидрированными хинолинами // *Нефтехимия*. 1982. Т. 22. № 2. С. 265-271.
14. Касаикина О.Т., Лобанова Т.В., Фенцов Д.В. и др. Механизм ингибирования процессов окисления углеводов 2,2,4-триметил-6-окси-1,2,3,4-тетрагидрохинолином // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1983. № 10. С. 2212-2218.
15. Тихонов В.П., Завещевская Т.Л., Сидяров Д.П. Антиоксидантный и антигипоксиксанный комплекс на основе дигидрокверцетина для косметических изделий // Пат. РСТ/RU2009/000192 РФ: WO 2009134165 A1. 05.11.2009.
16. Розанцев Э.Г., Гагарина А.Б., Касаикина О.Т. и др. Оксипроизводные-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, как антиоксиданты для каротиноидов и способ их получения // Пат. SU № 548603. 28.023.77.
17. Егоров И.А., Гулюшин С.Ю., Ковалев В.О. и др. Способ стабилизации комбикормов // Пат. РФ № 2329659. 27.07.2008.
18. Медведева С.М., Крысин М.Ю., Зубков Ф.И. и др. Новые гетероциклические системы на основе замещенных 3,4-дигидро-1Н-спиро[хинолин-2,1'-циклоалканов] // *Химия гетероциклических соединений*. 2014. № 9. С. 1388-1399.
19. Лещева Е.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С. Синтез 4,4,6-триметил-8-Р-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов //

Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2014. № 12. С. 15-20.

20. Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Лещёва Е.В., Соловьев А.С. 4,4,6-Триметил-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионы в реакциях циклоконденсации с бинуклеофилами // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2005. № 2. С. 54-59.

21. Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Санина Г.С., Соловьев А.С. 4,4,6-Триметил-1,2-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионы в трехкомпонентных реакциях конденсации // Бутлеровские сообщения 2006. № 7 (1). С. 37-40.

22. Kojima E., Fujimori Sh., Awano K. Cyclic anthranilic acid derivatives and process

for their preparation // pat. 5147874 US: Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. 15.09.1992.

23. Kojima E., Saito K. Therapeutic agents of metabolic bone disease // pat. EP 0402859 B1: Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. 12.06.1990

24. Crumrine D.S., Dieschbourg T.A., O'Toole J.G. et al. Sodium Metal Promoted Condensations of Carbamates // J. Org. Chem. 1987. V. 52. pp. 3699-3701.

25. Жунгиету Г. И., Рехтер М. А. Изатин и его производные. Кишинев: Штиинца. 1977. 228 с.

26. Тахистов В.В. Практическая масс-спектрометрия органических соединений Л., Изд-во Ленингр. ун-та. 1977. 268 с.

## References

1. Morales-Ramos.A.I., Mecom J.S., Kiesow T.J., Graybill T.L., Brown G.D. et al. Tetrahydro-4-quinolinamines identified as novel P2Y<sub>1</sub> receptor antagonists, *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters*, 2008, No. 18, pp. 6222-6226.

2. Shono T., Matsumura Y., Inoue K., Ohmizu H., Kashimura Sh. Electroorganic chemistry reaction of iminium ion with nucleophile: a versatile synthesis of tetrahydroquinolines and julolidines, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, No. 104, pp. 5753-5757.

3. Perry N.B., Blunt J.W., Munro M.H.G. Cytotoxic pigments from new zealand sponges of the genus *latrunculia* : discorhabdins a, b and c, *Tetrahedron*, 1988, No. 44, pp. 1727-1734.

4. Miyoshi M., Morisaki N., Tokiwa Y., Kobayashi H., Iwasaki S. et al. Facile reductive rearrangement of dynemicin a to dynemicin H: the direct evidence for the p-phenylene diradical intermediate, *Tetrahedron Lett.*, 1991, No. 32, pp. 6007-6010.

5. Wender P. A., Beckham S., Mohler D.L. The intramolecular addition of silylated alkynes to aldehydes: Methodology for the construction of cyclic enediynes and its application to dynemicin analogs, *Tetrahedron Lett.*, 1995, No. 36, pp. 209-212.

6. Witherup K.M., Ransom R.W., Graham A.C., Bernard A.M., Salvatore M.J. et al. Martinelline and martinellie acid, novel G-protein linked receptor antagonists from the tropical plant *Martinella iquitosensis* (Bignoniaceae), *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, No. 117, pp. 6682-6685.

7. Gracheva I.N., Gridneva L.I., Tochilkin A.I., Gorkin V.Z. Hydrazides and sulfonyl hydrazides from the series of quinoline are human serum amine oxidase inhibitors, *Khim.-Farm. Zh.* 1988, No. 22, pp. 1336-1339.

8. Youssefyeh R.D., Magnien E., Lee T.D.Y., Chan W.K., Lin C.J. et al. Development of a novel series of (2-quinolinylmethoxy)phenyl-containing compounds as high-affinity leukotriene receptor antagonists. 1. Initial structure-activity relationships, *J. Med. Chem.*, 1990, No. 33, pp. 1186-1194.

9. Pooley Ch.L., Edwards J.P., Goldman M.E., Wang M-W, Marschke K.B et al. Discovery and Preliminary SAR Studies of a Novel, Nonsteroidal Progesterone Receptor Antagonist Pharmacophore, *J. Med. Chem.*, 1998, No. 41, pp. 3461-3466.

10. El Tahir K.E.H., Al-Kharji A.M.H., Ageel A.M. Effect of praziquantel and oxamniquine on prostacyclin synthesis by the rat arterial and myometrial tissues, *Gen. Pharmac.*, 1992, No. 23, pp. 131-139.

11. Omura S., Nakagawa A. Structure of virantmycin, a novel antiviral antibiotic, *Tetrahedron Lett.*, 1981, No. 22, pp. 2199-2202.

12. Williamson N.M., March D.R., Ward A.D. An improved synthesis of 2,2-disubstituted-1,2-dihydroquinolines and their conversion to 3-chloro-2,2-disubstituted-tetrahydroquinolines, *Tetrahedron Lett.*, 1995, No. 36, pp. 7721-7724.

13. Kasaikina O.T., Kartasheva Z.S., Lobanova T.V. Osobennosti ingibirovaniya okisleniya uglevodorodov gidrirovannyimi

khinolinami, Neftekhimiya. 1982, T. 22, No 2, pp. 265-271.

14. Kasaikina O.T., Lobanova T.V., Fentsov D.V. Mekhanizm ingibirovaniya protsessov okisleniya uglevodorodov 2,2,4-trimetil-6-oksi-1,2,3,4-tetragidrokhinolinom, Izv. AN SSSR. Ser. khim., 1983, No. 10, pp. 2212-2218.

15. Tikhonov V.P., Zaveshechkaya T.L., Sidlyarov D.P. Antioksidantnyi i antigipoksantnyi kompleks na osnove digidrokvertsetina dlya kosmeticheskikh izdelii, pat. PCT/RU2009/000192 RF: WO 2009134165 A1. 05.11.2009.

16. Rozantsev E.G., Gagarina A.B., Kasaikina O.T. Ivanov Yu.A., Shapiro A.B. Oksiproizvodnye-2,2,4-trimetil-1,2,3,4-tetragidrokhinolina, kak antioksidanty dlya karotinoidov i sposob ikh polucheniya, pat. SU № 548603. 28.02.77

17. Egorov I.A., Gulyushin S.Yu., Kovalev V.O. Sposob stabilizatsii kombikormov, pat. RF № 2329659. 27.07.2008.

18. Medvedeva S.M., Krysin M.Yu., Zubkov F.I., Nikitina E.V., Shikhaliev Kh.S. Novye geterotsiklicheskie sistemy na osnove zameshchennykh 3,4-digidro-1N-spiro[khinolin-2,1'-tsikloalkanov], Khimiya geterotsiklicheskikh soedinenii, 2014, No. 9, pp. 1388-1399.

19. Leshcheva E.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S. Sintez 4,4,6-trimetil-8-R-4H-pirrolo[3,2,1-ij]khinolin-1,2-dionov, Zhurnal

organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii, 2014, No. 12, pp. 15-20.

20. Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Leshcheva E.V., Solov'ev A.S. 4,4,6-Trimetil-4H-pirrolo[3,2,1-ij]khinolin-1,2-diony v reaktsiyakh tsiklokondensatsii s binukleofilami, Vestn. Voronezh. gos. un-ta. Ser. Khimiya. Biologiya. Farmatsiya, 2005, No. 2, pp. 54-59.

21. Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Sanina G.S., Solov'ev A.S. 4,4,6-Trimetil-1,2-digidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]khinolin-1,2-diony v trekhkomponentnykh reaktsiyakh kondensatsii, Butlerovskie soobshcheniya, 2006, No 7, pp. 37-40.

22. Kojima E., Fujimori Sh., Awano K. Cyclic anthranilic acid derivatives and process for their preparation, pat. 5147874 US: Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. 15.09.1992.

23. Kojima E., Saito K. Therapeutic agents of metabolic bone disease, pat. EP 0402859 B1: Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. 12.06.1990

24. Crumrine D.S., Dieschbourg T.A., O'Toole J.G., Tassone B.A., Vandeburg S.C. Sodium Metal Promoted Condensations of Carbamates, J. Org. Chem., 1987, No. 52, pp. 3699-3701.

25. Zhungietu G. I., Rekhter M. A. Izatin i ego proizvodnye, Kishinev: Shtiintsa, 1977, 228 p.

26. Takhistov V.V. Prakticheskaya masspektrometriya organicheskikh soedinenii, L.: Izd-vo Leningr. un-ta, 1977, 268 p.

**Медведева Светлана Михайловна** – к.х.н., доцент кафедры органической химии ВГУ; Воронеж, тел. +7(473)220-85-21

**Шихалиев Хидмет Сафарович** – д.х.н., проф., заведующий кафедрой органической химии ВГУ; Воронеж, тел. +7(473)220-84-33

**Крыльский Дмитрий Вильямович** - проф., кафедра органической химии ВГУ; Воронеж

**Синяева Лилия Александровна** – аспирант кафедры аналитической химии, химический факультет Воронежского государственного университета, Воронеж, тел. (4732)20-89-32

**Medvedeva Svetlana M.** – assistant professor Chair of Organic Chemistry Voronezh State University; Voronezh, e-mail: [SMMedvedeva@Rambler.Ru](mailto:SMMedvedeva@Rambler.Ru)

**Shikhaliev Khidmet S.** – professor, head of Department of Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh

**Kryl'skii Dmitriy V.** – professor Chair of Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh

**Siniaeva Liliia A.** – the postgraduate student, (Sub)department of Analytical Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, e-mail: [liliya.sinyavavsu@mail.ru](mailto:liliya.sinyavavsu@mail.ru)