

Д. В. Раков¹, Н. А. Жукова¹, И. Х. Ризванов¹, В. А. Мамедов^{1*}

**СОПОСТАВИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
МЕТОДОВ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ
ИМИДАЗО[1,5-*a*]ХИНОКСАЛИН-4-ОНОВ**

Установлено, что основные пути образования молекулярных и фрагментных ионов ряда новых производных имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов в условиях электронной ионизации протекают с отщеплением нейтральных молекул CO, AgCN и PhCN, в то время как образование осколочных ионов в условиях матричной лазерно-десорбционной ионизации и ионизации электрораспылением обусловлено элиминированием только AgCN.

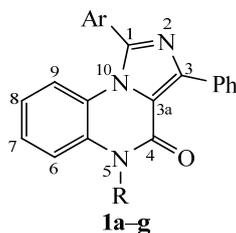
Ключевые слова: имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4-оны, масс-спектрометрия, электронная ионизация, ионизация электрораспылением, матричная лазерно-десорбционная ионизация.

Природные и синтетические производные имидазолов проявляют широкий спектр биологической активности, что делает их привлекательными соединениями для органической химии. Они действуют как ингибиторы p38 MAP-киназы [1] и B-Raf-киназы [2], широко используются как лиганды глюкоконовых рецепторов [3], модуляторы Р-гликопротеина [4], антибактериальные [5] и противоопухолевые препараты [6]. Гетероциклические системы, содержащие хиноксалиновый фрагмент, обладают противоопухолевыми [7, 8], противовирусными [9], антибактериальными [10], противовоспалительными [11] свойствами и служат в качестве ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) [12]. Хиноксалины используются в качестве селективных ингибиторов PDGF рецептора автофосфорилирования [13, 14], ДНК-связывающих агентов [15], строительных блоков при синтезе анионных рецепторов [16]. Последние достижения в области зелёной химии и металлоорганического катализа [17] расширили применение производных имидазолов как ионных жидкостей [18] и N-гетероциклических синглетных карбенов [19, 20]. Конденсированные производные имидазола и хиноксалина – имидазо[1,5-*a*]хиноксалины также являются биологически важными и полезными лечебными агентами [21–25]. Они используются при синтезе ГАВА/бензодиазепиновых рецепторных агонистов/антагонистов [26], ингибиторов цАМФ- и цГМФ-фосфодиэстераз [27], а также агонистов аденозиновых рецепторов A₁ и A_{2a} [28]. Совсем недавно среди производных имидазо[1,5-*a*]хиноксалинов и их аза-аналогов появилось соединение BMS-238497 (4-(4-метил-2-хлорфениламино)-7,8-диметоксиимидазо[1,5-*a*]хиноксалин), которое выступает как новый и мощный ингибитор семейства Src-киназы p56^{Lck} [29–31]. Препарат BMS-238497 показал наномолярную активность против киназы Lck и хороший потенциал блокирования деления Т-клеток [30, 31].

Указанные выше области применения производных имидазола и хиноксалина делают задачу достоверной идентификации новых, ранее неизученных их производных, в том числе имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, весьма значимой. Для этого может эффективно применяться метод масс-спектрометрии благодаря информативности, экспрессности и чувствительности.

Цель настоящей работы заключается в установлении характеристичных фрагментных ионов имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов методом масс-спектрометрии с применением различных видов ионизации. Из-за высокой температуры плавления (>300 °С) имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов **1a–g** [32, 33], а следовательно недостаточной летучести соединений при температурах, используемых при газовой хромато-масс-спектрометрии, для получения масс-спектров электронной ионизации (EI) был использован прямой ввод образца в источник ионов.

Масс-спектры EI являются наиболее информативными, но быстрое загрязнение источника ионов и относительно продолжительный эксперимент с применением системы прямого ввода предопределили использование так называемых мягких методов ионизации – электрораспыление (ESI) и матричная лазерно-десорбционная ионизация (MALDI), в которых отсутствуют указанные недостатки. Для всех соединений в режиме регистрации положительных ионов как в масс-спектрах MALDI, так и ESI наблюдались пики протонированных молекул $[M+H]^+$. Попытки зарегистрировать отрицательные ионы методами MALDI и ESI не привели к получению характеристичных сигналов. Так как наличие пиков протонированных молекул в масс-спектрах даёт информацию только о молекулярной массе соединений и не позволяет судить о структурных особенностях молекул, нами изучены процессы фрагментации объектов исследования. Для выявления характеристичных фрагментных ионов были получены масс-спектры метастабильных ионов в условиях MALDI и масс-спектры диссоциации, индуцированной соударением (CID), в условиях ESI.



- 1a** Ar = Ph, R = H (*M* 337)
b Ar = Ph, R = *n*-Bu (*M* 393)
c Ar = 4-FC₆H₄, R = H (*M* 355)
d Ar = 4-ClC₆H₄, R = H (*M* 371)
e Ar = 4-BrC₆H₄, R = H (*M* 415)
f Ar = 4-IC₆H₄, R = H (*M* 463)
g Ar = 3-пиридил, R = H (*M* 338)

Масс-спектрометрические исследования различных производных имидазола и хиноксалина, преимущественно с использованием EI, достаточно широко представлены в литературе [34–42], однако отсутствуют данные о масс-спектрах их конденсированных производных – имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов **1a–g**. Синтез соединений описан в [32, 33].

В масс-спектрах EI всех исследованных соединений наиболее интенсивными являются пики молекулярных ионов (табл. 1).

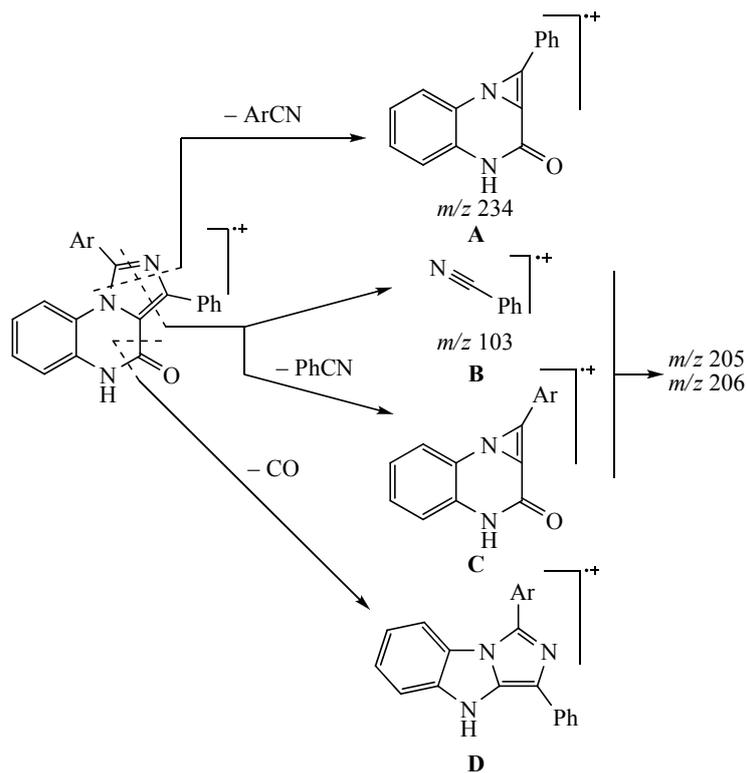
Сопоставительный анализ всех полученных данных показал, что основными направлениями фрагментации молекулярных ионов в условиях EI являются отрыв атома водорода, что характерно для ароматических и конденсированных соединений [43], и отрыв карбонильной группы (структура **D**, схема 1), характерный для хиноксалин-2-онов [44]. Также наблюдаются пики ионов, образующихся при элиминировании нейтральных молекул бензонитрила **C** и арилнитрила **A** из имидазольного фрагмента. Следует отметить, что доля ионов, образующихся при отрыве молекулы бензонитрила, сравнительно больше аналогичной доли для ионов, образующихся при отрыве молекулы арилнитрила. Ранее подобная фрагментация имидазольного цикла

Основные характеристичные ионы масс-спектров EI соединений **1a–g**

Соединение	m/z ($I_{\text{отн}}, \%$) [M] ⁺	m/z ($I_{\text{отн}}, \%$) [M–H] ⁺	m/z (D) ($I_{\text{отн}}, \%$) [M–CO] ⁺	m/z (C) ($I_{\text{отн}}, \%$) [M–PhCN] ⁺	m/z (A) ($I_{\text{отн}}, \%$) [M–ArCN] ⁺	m/z ($I_{\text{отн}}, \%$)	m/z ($I_{\text{отн}}, \%$)	m/z (B) ($I_{\text{отн}}, \%$)
1a	337 (100)	336 (15)	309 (5)	234 (28)	234 (28)	206 (26)	205 (35)	103 (15)
1b	393 (100)	392 (5)	365 (6)	234 (18)	234 (18)	206 (21)	205 (25)	103 (12)
1c	355 (100)	354 (11)	327 (4)	252 (27)	234 (7)	206 (25)	205 (32)	103 (4)
1d	373 (38), 371 (100)	372 (7), 370 (13)	345 (6), 343 (2)	270 (8), 268 (23)	234 (10)	206 (31)	205 (45)	103 (6)
1e	417 (98), 415 (100)	416 (34), 414 (10)	389 (5), 387 (6)	314 (21), 312 (21)	234 (20)	206 (51)	205 (74)	103 (13)
1f	463 (100)	462 (13)	435 (3)	360 (18)	234 (11)	206 (23)	205 (38)	103 (7)
1g	338 (100)	337 (45)	310 (7)	235 (21)	234 (7)	206 (26)	205 (39)	103 (10)

была отмечена в работе [35]. Также необходимо отметить значительную долю ионов с m/z 205 и 206, являющихся результатом глубокой структурной перегруппировки на вторичной стадии распада. В случае соединения **1b**, по сравнению с соединением **1a**, указанные процессы наблюдаются в меньшей степени, поскольку основные пути фрагментации обусловлены разрывом связей в *n*-бутильном заместителе.

Схема 1



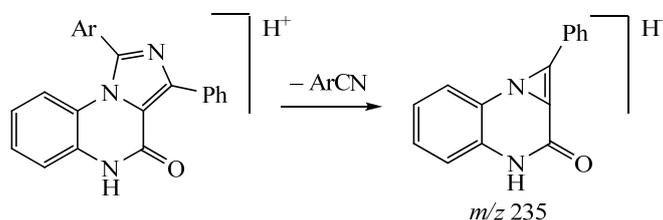
Общая схема фрагментации имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов **1a, c–g** в условиях электронной ионизации

Применение масс-спектрометрических методов MALDI и ESI к имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4-онам показало их высокую чувствительность и экспрессность (время получения масс-спектра не превышало 20 с). Во всех случаях

были зарегистрированы протонированные молекулы. Также наблюдались катионизированные молекулы, причём в случае соединения **1g** они были наиболее распространены (см. сопроводительные материалы к статье), по-видимому, благодаря пиридин-3-ильному заместителю. Анализ масс-спектров метастабильных ионов в случае использования MALDI оказался малоинформативным, однако структурно-специфичная фрагментация протонированных молекул наблюдалась в условиях ESI с использованием камеры соударений.

В масс-спектрах ESI/CID наиболее характеристичным фрагментным ионом, а для соединений **1a,c-e,g** и наиболее распространённым является ион с m/z 235, образующийся при элиминировании нейтральной молекулы арилнитрила (схема 2, рисунок). Доля указанных ионов уменьшается только в случае производных с бутильным заместителем в пятом положении **1b** и иодфенильным заместителем в первом положении **1f**, где фрагментация протекает с отщеплением молекулы бутена и атома иода соответственно.

Схема 2



Фрагментация имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов **1a-g** в условиях ESI/CID

В ряду галогензамещённых имидазо[1,5-*a*]хиноксалинонов в случае бром- и иодпроизводных (соединения **1e,f**) происходит отрыв атомов галогенов, а в случае фтор- и хлорпроизводных (соединения **1c,d**) такого отрыва не наблюдается. Наблюдаемые процессы, по-видимому, следует коррелировать со значениями энергий связей C–Hal для галогенбензолов, приведённых в табл. 2 [45].

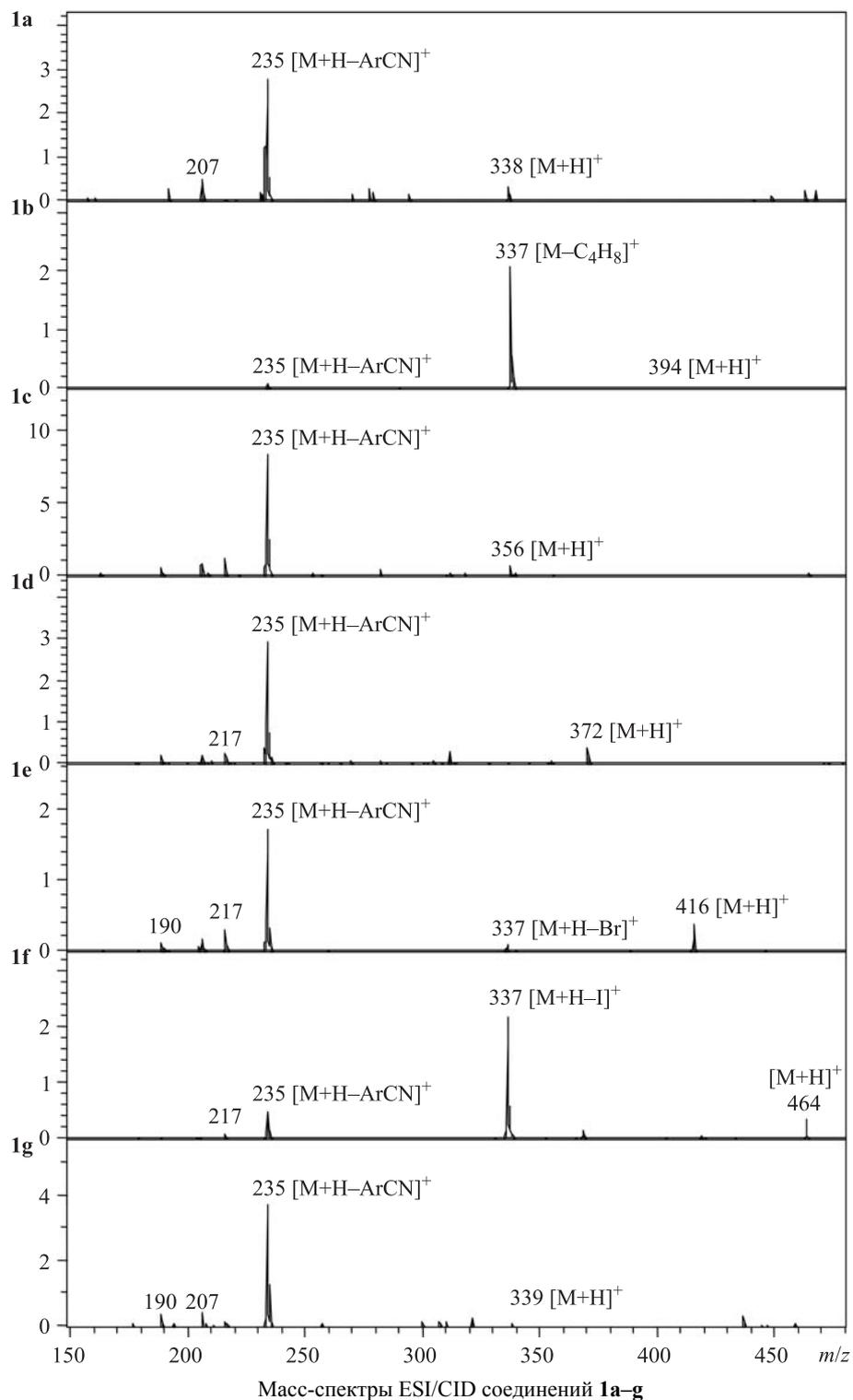
Полученные данные позволяют предположить, что образование молекулярных ионов и протонированных молекул протекает с локализацией заряда на фрагменте хиноксалинона. Вследствие этого основные процессы фрагментации протекают с разрушением имидазольного цикла или с разрывом относительно слабых связей с заместителями.

Сравнение используемых в исследовании масс-спектрометрических методов ионизации приводит к выводу, что наиболее информативным является метод масс-спектрометрии с электронной ионизацией, где наряду с сигналом молекулярного иона присутствуют характерные сигналы осколочных ионов всех структурных фрагментов. При использовании матричной лазерно-десорбционной ионизации масс-спектр ожидаемо упрощается: образуются только

Таблица 2

Энергии разрыва связей галогенбензолов	
Соединение	Энергия разрыва связи ΔH_{298}^0 (ккал/моль)
PhF	125.6 ± 2
PhCl	95.5 ± 1.5
PhBr	80.4 ± 1.5
PhI	65.0 ± 1

протонированные и катионизированные молекулы. В случае ионизации электрораспылением помимо определения молекулярной массы имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов можно установить наличие или отсутствие в составе арилнитрильного фрагмента и некоторых других заместителей.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Bruker Vector-22 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker Avance-400 в ДМСО- d_6 . Масс-спектры EI зарегистрированы на приборе DFS (Thermo Electron Corporation, Германия) с энергией ионизирующих электронов 70 эВ, температурой источника ионов 280 °С, с прямым вводом образца в источник при температуре ампулы-испарителя 50–350 °С. Масс-спектры MALDI записаны на масс-спектрометре Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия) с растворением образцов в ДМФА (концентрация $\sim 10^{-3}$ г/мл). Использован раствор матрицы *para*-нитроанилин в ацетонитриле (10 мг/мл). Нанесение образцов проведено методом "высушенных капель". Растворы матрицы и образцов последовательно наносили на металлическую мишень MTPAnchorChipTM. Масс-спектры ESI зарегистрированы на масс-спектрометре AmaZonX (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Осушающий газ – азот с температурой 300 °С. Напряжение на капилляре 4.5 кВ. Образцы растворяли в ДМФА (концентрация $\sim 10^{-3}$ г/мл); далее растворы дополнительно разбавляли ацетонитрилом до концентрации $\sim 10^{-3}$ г/мл. Состав элюента MeCN–H₂O, 7:3. Скорость потока элюента 0.2 мл/мин. Энергия соударений 1 В.

5-Бутил-1,3-дифенилимидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4(5H)-он (1b). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2955, 2929, 2868, 1645, 1609, 1589, 1485, 1445, 1387, 1297, 754, 708, 695. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.96 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 1.36–1.46 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.62–1.72 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃); 4.22 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂CH₂CH₂CH₃); 6.97 (1H, д, д, 3J = 8.2, 3J = 7.5, H-8); 7.19 (1H, д, *J* = 8.1, H-9); 7.36–7.46 (4H, м, H-7, H-*m,p* Ph); 7.55 (1H, д, *J* = 8.1, H-6); 7.58–7.65 (3H, м, H-*m,p* Ph); 7.71 (2H, д, д, 3J = 7.1, 4J = 1.7) и 8.14 (2H, д, *J* = 7.1, H-*o* Ph). Найдено, %: C 79.09; H 5.83; N 10.76. C₂₆H₂₃N₃O. Вычислено, %: C 79.36; H 5.89; N 10.68.

3-Фенил-1-(4-хлорфенил)имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4(5H)-он (1d). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3029, 2982, 2901, 2868, 1663, 1612, 1486, 1393, 1330, 1095, 749, 691. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 6.96 (1H, д, д, д, 3J = 7.8, 3J = 7.7, 4J = 1.5, H-8); 7.07 (1H, д, *J* = 8.2, H-9); 7.27–7.40 (3H, м, H-6,7, H-*p* Ph); 7.44 (2H, д, д, 3J = 7.7, 3J = 7.1, H-*m* Ph); 7.68 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.76 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 8.19 (2H, д, *J* = 7.1, H-*o* Ph); 11.43 (1H, с, NH). Найдено, %: C 71.26; H 3.85; N 11.24. C₂₂H₁₄ClN₃O. Вычислено, %: C 71.07; H 3.80; N 11.30.

1-(4-Бромфенил)-3-фенилимидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4(5H)-он (1e). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3048, 2986, 2906, 1662, 1611, 1486, 1400, 1333, 750, 692. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 6.96 (1H, д, д, д, 3J = 7.7, 3J = 7.6, 4J = 1.6, H-8); 7.08 (1H, д, *J* = 8.1, H-9); 7.27–7.40 (3H, м, H-6,7 H-*p* Ph); 7.44 (2H, д, д, 3J = 7.7, 3J = 7.1, H-*m* Ph); 7.69 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.82 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.19 (2H, д, *J* = 7.1, H-*o* Ph); 11.43 (1H, с, NH). Найдено, %: C 63.34; H 3.32; N 10.02. C₂₂H₁₄BrN₃O. Вычислено, %: C 63.48; H 3.39; N 10.09.

1-(4-Иодфенил)-3-фенилимидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4(5H)-он (1f). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3033, 2984, 2904, 1658, 1610, 1485, 1400, 1386, 1331, 1007, 829, 774, 748, 690. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 6.97 (1H, д, д, д, 3J = 7.7, 3J = 7.7, 4J = 1.7, H-8); 7.11 (1H, д, *J* = 8.4, H-9); 7.27–7.40 (3H, м, H-6,7, H-*p* Ph); 7.44 (2H, д, д, 3J = 7.4, 3J = 7.1, H-*m* Ph); 7.53 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.99 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.19 (2H, д, *J* = 7.1, H-*o* Ph); 11.43 (1H, с, NH). Найдено, %: C 57.15; H 3.01; N 9.12. C₂₂H₁₄I₂N₃O. Вычислено, %: C 57.04; H 3.05; N 9.07.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 13-03-00123-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. C. Lee, J. T. Laydon, P. C. McDonnell, T. F. Gallagher, S. Kumar, D. Green, D. McNulty, M. J. Blumenthal, J. R. Heys, S. W. Landvatter, J. E. Strickler, M. M. McLaughlin, I. R. Siemens, S. M. Fisher, G. P. Livi, J. R. White, J. L. Adams, P. R. Young, *Nature*, **372**, 739 (1994).

2. A. K. Takle, M. J. B. Brown, S. Davies, D. K. Dean, G. Francis, A. Gaiba, A. W. Hird, F. D. King, P. J. Lovell, A. Naylor, A. D. Reith, J. G. Steadman, D. M. Wilson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 378 (2006).
3. S. E. De Laszlo, C. Hacker, B. Li, D. Kim, M. MacCoss, N. Mantlo, J. V. Pivnichny, L. Colwell, G. E. Koch, M. A. Cascieri, W. K. Hagmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 641 (1999).
4. M. J. Newman, J. C. Rodarte, K. D. Benbatoul, S. J. Romano, C. Zhang, S. Krane, E. J. Moran, R. T. Uyeda, R. Dixon, E. S. Guns, L. D. Mayer, *Cancer Res.*, **60**, 2964 (2000).
5. M. Antolini, A. Bozzoli, C. Ghiron, G. Kennedy, T. Rossi, A. Ursini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 1023 (1999).
6. L. Wang, K. W. Woods, Q. Li, K. J. Barr, R. W. McCroskey, S. M. Hannick, L. Gherke, R. B. Credo, Y.-H. Hui, K. Marsh, R. Warner, J. Y. Lee, N. Zielinski-Mozng, D. Frost, S. H. Rosenberg, H. L. Sham, *J. Med. Chem.*, **45**, 1697 (2002).
7. F. Baffert, C. H. Regnier, A. De Pover, C. Pissot-Soldermann, G. A. Taveres, F. Blasco, J. Brueggen, P. Chene, P. Drueckes, D. Erdmann, P. Furet, M. Gerspacher, M. Lang, D. Ledieu, L. Nolan, S. Ruetz, J. Trappe, E. Vanghreveilinghe, M. Wartmann, L. Wyder, F. Hofmann, T. Radimerski, *Mol. Cancer Ther.*, **9**, 1945 (2010).
8. S. B. Lee, Y. I. Park, M. S. Dong, Y. D. Gong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 5900 (2010).
9. E. S. H. El Ashry, A. A.-H. Abdel-Rahman, N. Rashed, H. A. Rasheed, *Pharmazie*, **54**, 893 (1999).
10. L. E. Seitz, W. J. Suling, R. C. Reynolds, *J. Med. Chem.*, **45**, 5604 (2002).
11. A. A. Abu-Hashem, M. A. Gouda, F. A. Badria, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 1976 (2010).
12. S. N. Khattab, S. Y. Hassan, A. A. Bekhit, A. M. El Massry, V. Langer, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 4479 (2010).
13. M. R. Myers, W. He, B. Hanney, N. Setzer, M. P. Maguire, A. Zulli, G. Bilder, H. Galzcinski, D. Amin, S. Needle, A. P. Spada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 3091 (2003).
14. B. Dietrich, U. Diederchsen, *Eur. J. Org. Chem.*, 147 (2005).
15. P. K. Sasmal, R. Majumdar, R. R. Dighe, A. R. Chakravarty, *Dalton Trans.*, **39**, 7104 (2010).
16. J. L. Sessler, H. Maeda, T. Mizuno, V. M. Lynch, H. Furuta, *Chem. Commun.*, 862 (2002).
17. S. J. Nara, P. U. Naik, J. R. Harjani, M. M. Salunkhe, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **45**, 2257 (2006).
18. S. Chowdhury, R. S. Mohan, J. L. Scott, *Tetrahedron*, **63**, 2363 (2007).
19. P. L. Arnold, S. T. Liddle, *Chem. Commun.*, 3959 (2006).
20. O. Kühl, *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 592 (2007).
21. J. Ohmori, M. Shimizu-Sasamata, M. Okada, S. Sakamoto, *J. Med. Chem.*, **40**, 2053 (1997).
22. S. T. Hazeldine, L. Polin, J. Kushner, K. White, T. H. Corbett, J. Biehl, J. P. Horwitz, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 1069 (2005).
23. A. Borchardt, R. Davis, C. Beauregard, D. Becker, D. Gamache, S. A. Noble, M. R. Hellberg, P. G. Klimko, Q. Zhihai, J. E. Payne, J. Yanni, WO Pat. Appl. 2011112731.
24. K. H. Kim, A. Maderna, M. E. Schnute, M. Hegen, S. Mohan, J. Miyashiro, L. Lin, E. Li, S. Keegan, J. Lussier, C. Wrocklage, C. L. Nickerson-Nutter, A. J. Wittwer, H. Soutter, N. Caspers, S. Han, R. Kurumbail, K. Dunussi-Joannopoulos, J. Douhan III, A. Wissner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 6258 (2011).
25. G. Moarbess, C. Deleuze-Masquefa, V. Bonnard, S. Gayraud-Paniagua, J.-R. Vidal, F. Bressolle, F. Pinguet, P.-A. Bonnet, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 6601 (2008).
26. E. J. Jacobsen, L. S. Stelzer, K. L. Belonga, D. B. Carter, W. B. Im, V. H. Sethy, A. H. Tang, P. F. VonVoigtlander, J. D. Petke, *J. Med. Chem.*, **39**, 3820 (1996).
27. D. D. Davey, P. W. Erhardt, E. H. Cantor, S. S. Greenberg, W. R. Ingebretsen, J. Wiggins, *J. Med. Chem.*, **34**, 2671 (1991).

28. V. Colotta, L. Cecchi, D. Catarzi, G. Filacchioni, C. Martini, P. Tacchi, A. Lucacchini, *Eur. J. Med. Chem.*, **30**, 133 (1995).
29. P. Chen, D. Norris, E. J. Iwanowicz, S. H. Spergel, J. Lin, H. H. Gu, Z. Shen, J. Wityak, T.-A. Lin, S. Pang, H. F. De Fex, S. Pitt, D. R. Shen, A. M. Doweyko, D. A. Bassolino, J. Y. Roberge, M. A. Poss, B.-C. Chen, G. L. Schieven, J. C. Barrish, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1361 (2002).
30. J. C. Barrish, P. Chen, J. Das, E. J. Iwanowicz, D. J. Norris, R. Padmanaba, J. Y. Roberge, G. L. Schieven, US Pat. Appl. 6235740.
31. P. Chen, A. M. Doweyko, D. Norris, H. H. Gu, S. H. Spergel, J. Das, R. V. Moquin, J. Lin, J. Wityak, E. J. Iwanowicz, K. W. McIntyre, D. J. Shuster, K. Behnia, S. Chong, H. de Fex, S. Pang, S. Pitt, D. R. Shen, S. Thrall, P. Stanley, O. R. Kocy, M. R. Witmer, S. B. Kanner, Gary L. Schieven, J. C. Barrish, *J. Med. Chem.*, **47**, 4517 (2004).
32. V. A. Mamedov, A. A. Kalinin, A. A. Balandina, I. Kh. Rizvanov, S. K. Latypov, *Tetrahedron*, **65**, 9412 (2009).
33. V. A. Mamedov, N. A. Zhukova, T. N. Beschastnova, A. T. Gubaidullin, D. V. Rakov, I. Kh. Rizvanov, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4280 (2011).
34. J. Main-Bobo, S. Olesik, W. Gase, T. Baer, A. A. Mommers, J. L. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 677 (1986).
35. S. Hsieh, J. H. D. Eland, *J. Mass Spectrom.*, **31**, 1054 (1996).
36. A. Maquestiau, A. Tommasetti, C. Pedregal-Freire, J. Elguero, R. Flammang, U. E. Wiersum, H. Bender, C. Wentrup, *J. Org. Chem.*, **51**, 306 (1986).
37. K. M. Anisuzzaman, M. Amin, N. Ogg, F. Hoq, M. R. Kanithi, R. E. Jenkins, *J. Agric. Food Chem.*, **48**, 5893 (2000).
38. M. Harir, A. Gaspar, M. Frommberger, M. Lucio, M. El Azzouzi, D. Martens, A. Kettrup, Ph. Schmitt-Kopplin, *J. Agric. Food Chem.*, **55**, 9936 (2007).
39. A. Tatematsu, H. Yoshizumi, E. Hayashi, H. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **8**, 2985 (1967).
40. C. W. Koch, J. H. Markgraf, *J. Heterocyc. Chem.*, **7**, 235 (1970).
41. V. Kováčik, M. Fedoroňko, I. Ježo, *Org. Mass Spectrom.*, **7**, 449 (1973).
42. M. Bartoszek, D. Salzwedel, G. Stumm, H.-J. Niclas, *Org. Mass Spectrom.*, **22**, 259 (1987).
43. A. T. Лебедев, *Масс-спектрометрия в органической химии*, Бином, Москва, 2003, с. 193.
44. X. B. Yang, S. T. Ding, A. B. Wang, Y. S. Yang, *Chin. J. Anal. Chem.*, **30**, 148 (2002).
45. Y. Luo, *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, CRC Press, 2007, p. 211.

¹ Институт органической и физической химии
имени А. Е. Арбузова КазНЦ РАН,
ул. Арбузова, 8, Казань 420088,
Республика Татарстан, Россия
e-mail: mamedov@iopc.ru

Поступило 15.01.2014