

УДК 538.737

**НОВЫЙ ПОЛИМОРФ МЕТИМАЗОЛА:
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДАМИ МОНОКРИСТАЛЬНОГО И ПОРОШКОВОГО РСА****О.А. Лодочникова¹, А.В. Бодров², А.Ф. Сайфина¹, Л.Е. Никитина², И.А. Литвинов¹**¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Каз НЦ РАН, Казань

E-mail: lod_olga@mail.ru

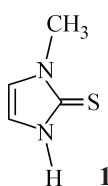
²Казанский государственный медицинский университет

Статья поступила 13 июня 2012 г.

Впервые обнаружен и изучен методом РСА новый полиморф 1-метил-4-имидазолин-2-тиона. Кристалл нового полиморфа моноклинный, асимметрическая часть ячейки содержит 3 независимые молекулы. В кристалле ключевое соединение находится в виде плоских водородно-связанных димеров за счет взаимодействий N—H...S типа. Новая модификация имеет интенсивно-желтую окраску в отличие от известной ранее бесцветной формы, характеризуется меньшей плотностью, но более прочными водородными связями, образуется в качестве незначительной примеси к основному триклинному полиморфу.

Ключевые слова: метимазол, полиморфизм, водородные связи.

Производные имидазола являются важным классом гетероциклических соединений, которым свойственна антигистаминная [1], антибактериальная [2] и антипротозойная [3] активность. Среди этого класса соединений особое место занимает 1-метил-4-имидазолин-2-тион (принятое сокращение МИМТ, тривиальное название метимазол) (1), который вследствие выраженной антигистаминной активности является действующей основой целого ряда медицинских препаратов [4—7].



Известно, что на параметры биологической активности кристаллических лекарственных средств существенное влияние оказывает полиморфизм, о чем свидетельствует, в том числе, и наша предыдущая публикация [8]. К настоящему моменту известна только одна кристаллическая модификация 1-метил-4-имидазолин-2-тиона — триклинная ($P-1$, $Z' = 2$), которая ранее была изучена методом РСА при комнатной температуре двумя коллективами авторов независимо друг от друга [9, 10].

В данной публикации мы представляем моноклинную модификацию МИМТ ($P2_1/c$, $Z' = 3$), обнаруженную нами впервые. Две модификации представляют собой интересный пример полиморфов, различающихся числом независимых молекул в кристалле. Кристаллизация соединений с $Z' > 1$ наряду с полиморфизмом представляет собой актуальную тему органической

кристаллохимии [11—18], поэтому публикация посвящена подробному анализу кристаллической структуры ключевого соединения **1** в двух модификациях в сравнении. В ряде случаев включение "дополнительной" молекулы в ячейку связано с реализацией более прочных водородных связей, что достигается за счет проигрыша в упаковке по сравнению с полиморфом с меньшим Z' [12]. Представляло интерес проверить, насколько применима такая ситуация к двум модификациям метимазола. Кристаллы обоих полиморфов изучены методом монокристалльного РСА при комнатной и низкой температуре (293 и 150 К соответственно), кристаллизация ключевого соединения **1** в различных условиях изучена методом порошкового РДА.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевой тион **1** получен нами при попытке синтеза серосодержащего производного терпенового ряда на основе камфена в условиях катализа $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ с использованием в качестве тиолирующего агента 1-метил-2-меркаптоимидазола — SH-таутомера тиона **1**. По данным хромато-масс-спектрометрии выход целевого продукта оказался весьма невелик, при этом основная фракция после упаривания растворителя (смесь хлористый метилен—эфир, 5:1) представляла собой бесцветные кристаллы со следовыми количествами кристаллов желтого цвета. Нам удалось отобрать пригодные для РСА как бесцветный, так и желтый монокристаллы.

Исследование одного из бесцветных кристаллов методом РСА показало, что он представляет известную триклинную модификацию 1-метил-4-имидазолин-2-тиона, описанную ранее (далее мы будем называть ее **1a**). Очевидно, данное соединение представляет собой продукт таутомерного превращения реагента — 1-метил-2-меркаптоимидазола.

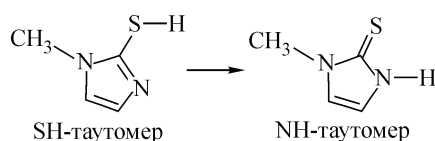


Схема 1

Тион-тиольную таутомерию МИМТ изучали ранее в ряде работ с привлечением методов квантовой химии [19, 20]. Разница в энергии тионной и тиольной форм была оценена в рамках теории функционала плотности (B3LYP, базисный набор LANL2DZ) [19] и MP2 [20] и составила 21,6 и 16,8 ккал/моль соответственно. Независимые ЯМР исследования в растворе также показывают значительно бóльшую стабильность тионной формы, которая оценивается в 21,7 ккал/моль [21]. Очевидно, этим обстоятельством и объясняется кристаллизация соединения исключительно в виде NH-таутомера.

В литературных данных о кристаллической структуре МИМТ в триклинной модификации имеются некоторые разночтения. Впервые Рапером с соавторами [9] были исследованы бледно-янтарные кристаллы, полученные кристаллизацией из этанола. Впоследствии Вампа с соавторами [10] представили результаты РСА тиона **1**, полученного кристаллизацией из смеси ацетон—петролейный эфир, кристаллы были описаны как бесцветные. В обоих случаях речь идет об одной и той же триклинной кристаллической модификации, в которой тион **1** представлен двумя независимыми молекулами. Небольшая разница между двумя экспериментами заключается в способе выявления и уточнения водородных атомов: так, в работе [9] метильные атомы водорода заданы как локализованные в одном положении, в то время как авторы работы [10] уточняли их как разупорядоченные по двум положениям с вероятностью 0,47 и 0,53 соответственно.

Мы сочли целесообразным провести собственное рентгеноструктурное исследование бесцветного кристалла при двух температурах — комнатной (293 К) и низкой (150 К) и сопоставить полученные данные как друг с другом, так и с литературными данными.

РСА желтого кристалла показал, что он представляет собой другую, а именно моноклинную модификацию МИМТ (**1b**), асимметрическая часть ячейки которого содержит три независимые молекулы. Аналогично рассмотренному выше, для него нами проведены эксперименты при различной температуре (293 и 150 К).

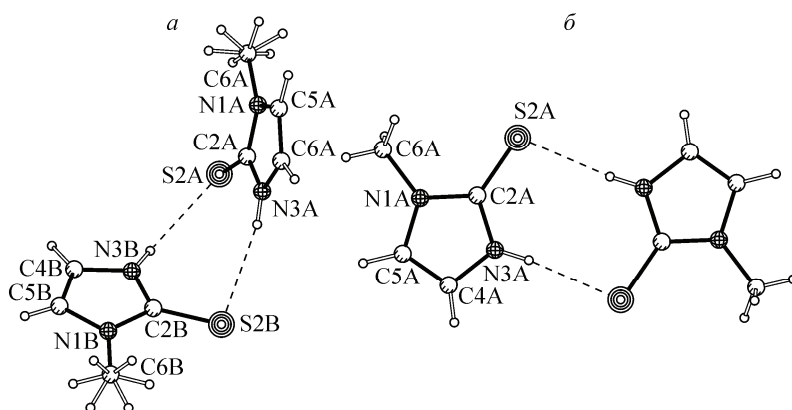


Рис. 1. Димер молекул А и В соединения **1** в кристаллах триклинного полиморфа (а); димер молекул А в кристалле моноклинного полиморфа (б)

кристалл триклинной модификации претерпевает анизотропное температурное сжатие — на фоне уменьшения параметров a и c происходит некоторое увеличение параметра b (см. экспериментальную часть).

Для кристаллов обеих модификаций при комнатной температуре была зафиксирована разупорядоченность атомов водорода метильных групп для всех независимых молекул по двум положениям с равной вероятностью. Разупорядоченность остается при переходе к пониженной температуре для триклинного кристалла (в обеих независимых молекулах), в то время как в моноклинном кристалле при низкой температуре атомы водорода выявлены нами и уточнены как локализованные в одном положении (во всех трех независимых молекулах).

Как при комнатной, так и при низкой температуре нами не обнаружено никаких различий в основных геометрических параметрах независимых молекул.

Как известно, полиморф с большим количеством независимых молекул обычно представляет собой менее устойчивую модификацию, результат "погрешности слишком быстро растущего кристаллического ядра" [12], для которой характерна меньшая плотность, но в то же время более прочные водородные связи. Действительно, нами зафиксирована меньшая плотность желтой модификации в сравнении с бесцветной (см. экспериментальную часть).

Рассмотрим подробно мотив и параметры водородных связей. В кристаллах обеих модификаций молекулы МИМТ находятся в виде водородно-связанных димеров за счет N—H...S взаимодействий, при этом различно взаимное расположение взаимодействующих молекул. Так, в моноклинном кристалле димеры плоские (мотив димеров А—А и В—С), в то время как в димере триклинного кристалла расположение молекул близко к перпендикулярному (диэдральный угол 76°) (рис. 1).

Плоская конформация димера, очевидно, соответствует участию НЭП атома серы во взаимодействии с водородом аминогруппы, в то время как практически перпендикулярное расположение молекул соответствует участию атома серы в водородной связи орбиталью с существенно p -характером [10].

Аналогичная картина наблюдается для серии хорошо изученных комплексов йода с различными тиамидами [22], для которых также отмечены две возможные ориентации молекул йода и тиамида — параллельная и перпендикулярная, встречающиеся с равной вероятностью. Кристаллы МИМТ с йодом получены не были, однако исследования растворов методом ИК спектроскопии показали, что тион **1** образует комплексы обоих типов — плоский и перпендикулярный. Авторы [22] видят причину реализации той или иной взаимной ориентации молекул в участии двух разных по симметрии, но близких по энергии молекулярных орбиталей МИМТ: ВЗМО πS -типа и ВЗМО-1 nS -типа.

Возможно, для водородно-связанных димеров тиамидов тоже существуют две равновероятные конформации — плоская и перпендикулярная? Для ответа на этот вопрос нами проведен поиск ближайших структурных аналогов МИМТ по КБСД [23], который позволил обнаружить 10 соединений со структурным фрагментом имидазолин-2-тиона, различающихся природой заместителя при N^1 , C^3 либо C^4 , представленных в кристаллах водородно-связанными цикличе-

Т а б л и ц а 1

Параметры водородных связей по данным РСА кристаллов **1a** и **1b** при 150 и 293 К

Кристалл	Расстояние N ³ —H ³ , Å		Расстояние H ³ ...S ² , Å		Расстояние N ³ ...S ² , Å		Угол ∠N ³ —H ³ ...S ² , град.	
	293 К	150 К	293 К	150 К	293 К	150 К	293 К	150 К
1a	0,86(3)	0,83(2)	2,53(3)	2,54(2)	3,370(2)	3,338(2)	167(2)	163(2)
	0,85(3)	0,84(2)	2,49(2)	2,45(2)	3,324(2)	3,277(2)	167(2)	166(1)
1b	0,84(2)	0,84(2)	2,44(2)	2,43(2)	3,277(4)	3,269(2)	174(2)	173(2)
	0,81(3)	0,83(2)	2,48(3)	2,46(2)	3,285(4)	3,282(2)	171(3)	171(2)
	0,82(3)	0,82(2)	2,47(3)	2,46(2)	3,283(4)	3,272(2)	172(2)	171(2)

скими димерами (регистрационные коды по КБСД: DUYLIT, FAGNIK, FORIZT10, IJUBIY, ISISAE, GIPGIZ, JUPLAH, MAJFIN, YOPTAY, ETOLUV). В семи кристаллических структурах реализуются плоские centrosymmetric водородно-связанные димеры ($Z' = 1$), в одном случае (YOPTAY) плоский димер образован двумя независимыми молекулами, в то время как в кристаллах GIPGIZ и ETOLUV расположение взаимодействующих молекул промежуточное между параллельным и перпендикулярным. В кристалле ETOLUV четыре независимые молекулы образуют три кристаллографически независимых димера (мотив димеров A—A, B—B, C—D, диэдральные углы между плоскостями молекул в составе димеров 27,17, 24,44, 26,31°). Димеры молекул A и B расположены на оси второго порядка, димер молекул C и D соответственно находится в общем положении. В кристалле GIPGIZ две независимые молекулы образуют димер, в котором диэдральный угол между их плоскостями составляет 51°.

Таким образом, обзор по КБСД показал, что обычной для димера тиамидов является плоская конформация, т.е. именно та, которая реализуется в новой моноклинной модификации. Включение же "дополнительной" молекулы в ячейку связано, как правило, с реализацией неплоского димера (за исключением случаев, когда он располагается на оси второго порядка), т.е. полиморфная пара МИМТ, являющаяся предметом данной публикации, представляет собой исключение для ряда тиамидов — модификация, в которой димеры плоские, характеризуется большим числом независимых молекул, чем модификация с неплоскими димерами.

Параметры водородных связей близки во всех десяти структурах и какой-либо зависимости их от диэдрального угла между молекулами не наблюдается.

В то же время анализ параметров водородных связей для двух полиморфов МИМТ показывает более прочные водородные связи в **1b** (табл. 1), таким образом, для тиона **1** плоская конформация димера, по-видимому, оптимальна с точки зрения реализации водородных связей. Интересно, что параметры водородных связей, измеренные при комнатной температуре, имеют существенные отличия для модификаций **1a** (идентичны с описанными в работе [10]) и **1b**, в то время как при переходе к пониженной температуре для триклинного полиморфа наблюдается существенное уменьшение этих параметров, выходящее за пределы ошибки измерения (см. табл. 1). При этом параметры одной из кристаллографически независимых водородных связей кристалла **1a** выравниваются с таковыми для модификации **1b**, в то время как параметры второй связи все-таки остаются заметно ослабленными.

Для количественной оценки сравнительной прочности водородных связей в димере плоском и неплоском был проведен топологический анализ функции распределения электронной плотности [24], восстановленной по данным квантово-химических расчетов для обеих конформаций (B3LYP, 6-31G(d,p)). Для расчетов была взята геометрия димеров A—B (**1a**) и B—C (**1b**), полученная из анализа рентгеноструктурных экспериментов при комнатной температуре. Критические точки типа (3, -1) и соответствующие им связевые пути были локализованы для обоих $S = S...N—N$ взаимодействий как в случае плоского, так и в случае неплоского димера. Анализ значений топологических характеристик в этих точках показал, что все они образованы по типу закрытых оболочек, что позволяет оценить их энергию в рамках подхода Лекомта—Эспинозы (табл. 2) [25].

Топологические характеристики критических точек водородных связей по данным квантово-химических расчетов

Связь	$\rho(\mathbf{r})$, $e \cdot \text{Bh}^{-3}$	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$, $e \cdot \text{Bh}^{-5}$	$-V(r)$, ат. ед.	E_{int} , $\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$	Связь	$\rho(\mathbf{r})$, $e \cdot \text{Bh}^{-3}$	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$, $e \cdot \text{Bh}^{-5}$	$-V(r)$, ат. ед.	E_{int} , $\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$
Плоский димер 1b					Неплоский димер 1a				
$\text{N}^3\text{H}^3 \dots \text{S}^1$	+0,0177	+0,0472	-0,0113	3,54	$\text{N}^3\text{H}^3 \dots \text{S}^1$	+0,0131	+0,0389	-0,0080	2,50
	+0,0164	+0,0458	-0,0104	3,27		+0,0155	+0,0433	-0,0097	3,03

Пр и м е ч а н и е. $\rho(\mathbf{r})$ — электронная плотность; $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ — лапласиан (сумма собственных значений матрицы вторых производных); $V(r)$ — плотность потенциальной энергии; E_{int} — энергия взаимодействия.

Действительно, расчетные данные хорошо коррелируют с параметрами водородных связей, полученными методом РСА — $\text{H} \dots \text{S}$ взаимодействия в плоском димере, характеризуются большей энергией, чем в неплоском димере.

В кристаллах обеих модификаций наблюдаются дополнительные межмолекулярные взаимодействия с участием атома серы. При этом в кристалле **1a** независимые молекулы А и В находятся в аналогичном кристаллическом окружении и образуют межмолекулярные взаимодействия одинакового типа с близкими параметрами, в то время как в кристалле **1b** молекулы А, В и С находятся в несколько отличном окружении и их межмолекулярные контакты не являются аналогичными.

Так, в кристалле **1a** между молекулами А, связанными операцией трансляции вдоль оси a (рис. 2), наблюдаются $\text{S}^{2A} \dots \text{H}^{5A}$ контакты, аналогичное взаимодействие наблюдается и для молекул В, связанных операцией трансляции вдоль оси b (см. рис. 2), параметры взаимодействий приведены в табл. 3.

В кристалле **1b** также наблюдаются взаимодействия $\text{C} \dots \text{H} \dots \text{S}$ типа, но с участием другого атома водорода имидазольного цикла — H^4 . Это взаимодействие реализуется в паре молекул В—С и в паре С—А (параметры приведены в табл. 3).

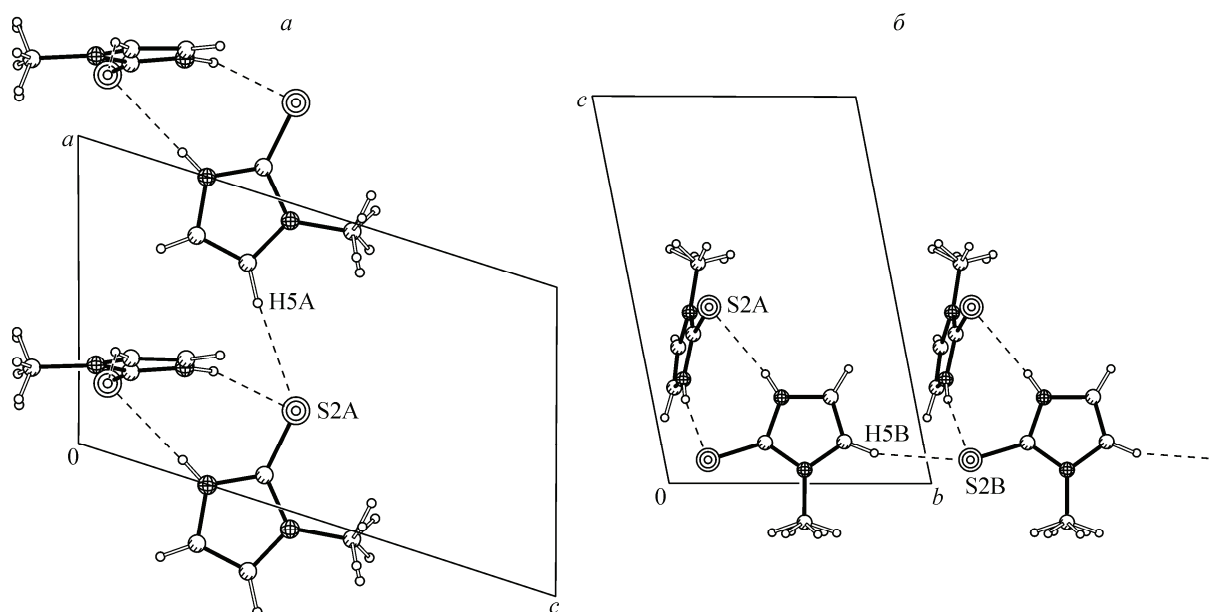


Рис. 2. $\text{C} \dots \text{H} \dots \text{S}$ водородные связи в кристалле **1a**: между молекулами А вдоль оси a (а), между молекулами В вдоль оси b (б), параметры взаимодействий приведены в табл. 3

Т а б л и ц а 3

Параметры C—H...S взаимодействий в кристаллах **1a** и **1b**
по данным PCA экспериментов при 150 К

Взаимодействие		Расстояние C—H, Å	Расстояние H...S, Å	Расстояние C...S, Å	Угол C—H...S, град.
1a	C ^{5A} —H ^{5A} ...S ^{2A}	0,95(3)	2,83(3)	3,711(3)	154(2)
	C ^{5B} —H ^{5B} ...S ^{2B}	0,88(3)	2,84(3)	3,636(3)	151(2)
1b	C ^{4B} —H ^{4B} ...S ^{2C}	0,98(2)	2,86(2)	3,748(2)	151(1)
	C ^{4C} —H ^{4C} ...S ^{2A}	0,93(2)	2,85(2)	3,716(2)	154(2)

В попытке подобрать оптимальные условия для осаждения МИМТ преимущественно в виде желтого полиморфа мы исследовали его кристаллизацию в различных условиях с привлечением метода порошковой дифрактометрии. Кристаллизация из ацетона приводит к образованию исключительно бесцветного образца. При кристаллизации тиона **1** из смеси CH₂Cl₂—диэтиловый эфир (т.е. в условиях, приближенных к первоначальным синтетическим) нами получено три фракции: бесцветная, слабо окрашенная (бледно-янтарная) и следовые количества желтой фракции, осаждающейся сверху кристаллизационного бюкса (из аналогичной фракции был отобран моноклинный кристалл для PCA). Исследования методом порошковой дифрактометрии показали, что во всех трех случаях вещество осаждается преимущественно в виде триклинной модификации **1a**, а примесь второго полиморфа столь незначительна, что никак не проявляется на дифрактограммах (рис. 3).

Таким образом, впервые обнаружен и исследован методом PCA новый полиморф метимазола. Новая желтая модификация в сравнении с известной ранее бесцветной характеризуется большим количеством независимых молекул в кристалле ($Z' = 3$), меньшей плотностью, но более прочными водородными связями, образуется в качестве незначительной примеси к основному триклинному полиморфу.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали **2-меркапто-1-метилимидазол** (98 %) фирмы Acros Organics (США). Монокристаллы 1-метил-4-имидазолин-2-тиона **1** для PCA были получены кристаллизацией из смеси CH₂Cl₂—диэтиловый эфир.

Рентгеноструктурные исследования кристаллов проведены на дифрактометре Bruker SMART Apex II (графитовый монохроматор, $\lambda_{\text{MoK}\alpha}$ 0,71073 Å). Приведен полуэмпирический учет поглощения по программе SADABS [26]. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXS [27]. Неводородные атомы уточнены в изотропном, а затем в анизотропном приближении по программе SHELXL-97 [28]. Атомы водорода при атоме азота и кратной связи во всех четырех экспериментах были выявлены из разностных рядов Фурье и уточнялись в изотропном приближении. В экспериментах при комнатной температуре атомы водорода

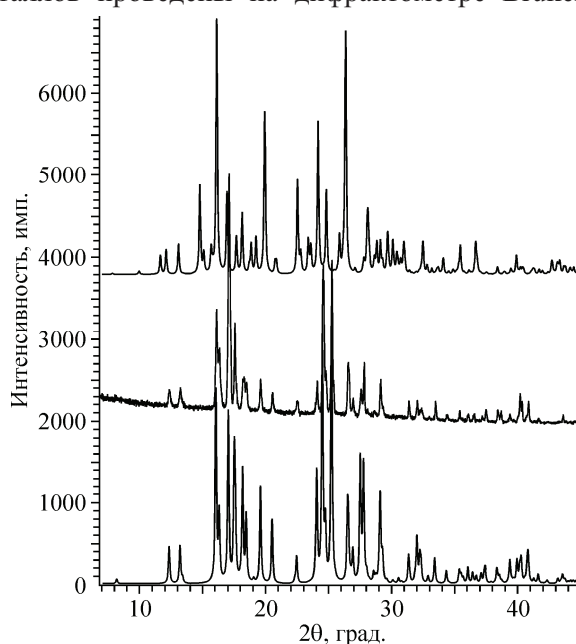


Рис. 3. Порошковые дифрактограммы МИМТ, снизу вверх: теоретическая для модификации **1a**, экспериментальная для бледно-янтарной фракции (дифрактограммы бесцветной и желтой фракции идентичны), теоретическая для модификации **1b**

Условия проведения РСА и параметры уточнения структур **1a** и **1b**

Параметр	1a		1b	
Цвет	Бесцветные		Желтые	
Габитус	Пластины		Пластины	
<i>M</i> , г/моль	114,17			
Температурные условия эксперимента, К	293	150	293	150
Сингония	Триклинная		Моноклинная	
Пространственная группа	<i>P</i> -1		<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	
<i>Z</i>	4		12	
<i>Z'</i>	2		3	
Параметры ячейки				
<i>a</i> , Å	7,054(3)	6,929(4)	6,608(5)	6,566(3)
<i>b</i> , Å	7,327(3)	7,361(4)	14,620(5)	14,542(6)
<i>c</i> , Å	11,568(5)	11,355(6)	17,896(5)	17,741(7)
α , град.	99,678(4)	80,917(5)		
β , град.	106,885(4)	73,122(5)	96,661(5)	96,463(5)
γ , град.	93,200(4)	86,673(5)		
<i>V</i> , Å ³	560,5(4)	547,2(5)	1717,2(15)	1683,4(12)
<i>F</i> (000)	240		720	
<i>d</i> _{выч} , Г/см ³	1,353	1,386	1,325	1,351
μ , мм ⁻¹	0,443	0,454	0,434	0,443
θ _{max} , град.	27	28	27	28
Измерено отражений	4690	8245	13785	19993
Число независимых отражений	2405	2619	3713	4072
	[<i>R</i> _{int} = 0,0339]	[<i>R</i> _{int} = 0,0351]	[<i>R</i> _{int} = 0,0642]	[<i>R</i> _{int} = 0,0380]
Число отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	1818	2408	2225	3324
Число уточняемых параметров	152	202	226	262
<i>R</i> ₁ (по отражениям с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0,0428	0,0270	0,0487	0,0330
<i>wR</i> ₂ (по всем отражениям)	0,1073	0,0721	0,1233	0,0892
Остаточные экстремумы электронной плотности ρ _{max} / ρ _{min} , е/Å ⁻³	0,241 / -0,224	0,269 / -0,266	0,255 / -0,209	0,369 / 0,053
Добротность подгонки	1,071	1,031	1,025	1,034
CCDC	885733	885732	885731	885730

метильных групп были заданы как разупорядоченные по двум положениям и уточнялись при помощи AFIX 123. В низкотемпературных экспериментах атомы водорода метильных групп были выявлены из разностных рядов электронной плотности и уточнялись в изотропном приближении, при этом для кристалла **1a** выявлено по два положения для атомов водорода метильной группы как в молекуле А, так и в молекуле В (заселенность положений 0,48:0,52 для молекулы А и 0,47:0,53 для молекулы В), в то время как в кристалле **1b** метильные атомы водорода выявлены и уточнялись в изотропном приближении как локализованные в одном положении. Все расчеты проведены с помощью программ WinGX [29] и APEX2 [30]. Рисунки выполнены с помощью программы PLATON [31].

Условия проведения РСА экспериментов и параметры уточнения структур приведены в табл. 4. Данные РСА структур **1a** и **1b** депонированы в Кембриджском банке структурных данных, регистрационные номера приведены в табл. 4.

Квантово-химические расчеты. Расчеты в рамках теории функционала плотности выполняли с помощью пакета программ Gaussian-03 [32]. Использовали трехпараметровый обменный функционал Беке [33] в сочетании с корреляционным функционалом Ли—Янга—Парра [34] (B3LYP). Применяли стандартный базисный набор 6-31G(*d,p*). Для расчетов была взята геометрия, полученная из РСА экспериментов при комнатной температуре. Топологический анализ функции распределения электронной плотности выполнен в рамках теории "Атомы в молекулах" [24] с использованием программы AIM2000 [35].

Порошковые дифрактограммы были получены на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном приставкой Vario и линейным координатным детектором Vantec. Использовано CuK_α излучение, монохроматизированное германиевым изогнутым монохроматором Йохансона, режим работы рентгеновской трубки 40 кВ, 40 мкА. Эксперименты выполнены при комнатной температуре в геометрии Брэгг—Брентано с плоским образцом.

Препарат предварительно измельчали и снимали на стеклянной подложке в вазелине. Дифрактограмму регистрировали в диапазоне углов рассеяния 2θ 7—45°, инкремент 0,00816°, время набора спектра в точке 0,2 с, вращение 15 оборотов в минуту.

Для расчета теоретических дифрактограмм были использованы данные монокристаллических экспериментов, снятых при комнатной температуре.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 12-03-00898-а) и Минобрнауки РФ (ГК № 14.740.11.1027).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Leurs R., van der Goot H., Timmerman H.* // Adv. Drug Res. – 1991. – **20**. – P. 217.
2. *Goldman P.* // J. Antimicrob. Chemother. – 1982. – **10A**. – P. 23.
3. *Nagarajan K., Arya V.P., George T. et al.* // Indian J. Chem. – 1982. – **21B**. – P. 928.
4. Государственная Фармакопея СССР. – М.: Медицина, 1968.
5. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2010.
6. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: РЛС-МЕДИА, 2010.
7. *Солдатенков А.Т.* Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Коллядина, И.В. Шендрик. – М.: Мир, БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010.
8. *Арефьев А.В., Старцева В.А., Нукитина Л.Е. и др.* // Журн. общ. химии. – 2012. – **82**, № 3. – С. 440.
9. *Raper E.S., Creighton J.R., Oughtred R.E. et al.* // Acta Crystallogr. – 1983. – **B39**. – P. 355.
10. *Vampa G., Benvenuti S., Severi F. et al.* // J. Heterocyclic Chem. – 1995. – **32**. – P. 227.
11. *Steed J.W.* // Cryst. Eng. Comm. – 2003. – N 5. – P. 169.
12. *Desiraju G.R.* // Cryst. Eng. Comm. – 2007. – N 9. – P. 91.
13. *Anderson K.M., Goeta A.E., Hancock K.S., Steed J.W.* // Chem. Commun. – 2006. – N 20. – P. 2138.
14. *Anderson K.M., Steed J.W.* // Cryst. Eng. Comm. – 2007. – N 9. – P. 328.
15. *Bredikhin A.A., Eliseenkova R.M., Bredikhina Z.A. et al.* // Chirality. – 2009. – N 21. – P. 37.
16. *Anderson K.M., Afarinkia K., Yu H.-W. et al.* // Cryst. Growth Des. – 2006. – N 6. – P. 2109.
17. *Anderson K.M., Probert M.R., Whiteley C.N.* // Cryst. Growth Des. – 2009. – N 9. – P. 1082.
18. *Nelyubina Yu.V., Antipin M.Yu., Cherepanov I.A. et al.* // Cryst. Eng. Comm. – 2010. – N 12. – P. 77.
19. *Biswas N., Thomas S., Sarkar A. et al.* // Chem. Phys. Lett. – 2009. – **479**, N 4-6. – P. 248.
20. *Garner M., Armstrong D.R., Reglinski J.* // Bioorgan. Medicin. Chem. Lett. – 1994. – **4**, N 11. – P. 1357.
21. *Balestrero R.S., Forkey D.M., Russel J.G.* // Magn. Reson. Chem. – 1986. – **24**. – P. 651.
22. *Laurence C., Ghomari M.J., Questel J.-Y.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. – 1998. – P. 1545.
23. Cambridge structural database system. Version 1.12. – Cambridge Crystallographic Data Centre, 2009.
24. *Bader R.F.W.* Atoms in Molecules: A Quantum theory. – New York: Oxford University Press, 1990.
25. *Espinosa E., Mollins E., Lecomte C.* // Chem. Phys. Lett. – 1998. – **285**. – P. 170.
26. *Sheldrick G.M.* SADABS. University of Göttingen, Germany, 2004.
27. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. – 2008. – **A64**, part 1. – P. 112.
28. *Sheldrick G.M.* SHELXL-97 Program for Crystal Structure Refinement. – Germany: University of Göttingen, 1997.

29. *Farrugia L.J.* // *J. Appl. Crystallogr.* – 1999. – **32**, N 4. – P. 837.
30. APEX (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program. Version 7.31A, Bruker Advanced X-Ray Solutions. BrukerXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.
31. *Spek A.L.* // *Acta Crystallogr. (A)*. – 1990. – **46**, part 1. – P. 34.
32. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Zakrzewski V.G., Montgomery J.A., Stratmann R.E., Burant J.C., Dapprich S., Millam J.M., Daniels A.D., Kudin K.N., Strain M.C., Farkas O., Tomasi J., Barone V., Cossi M., Cammi R., Mennucci B., Pomelli C., Adamo C., Clifford S., Ochterski J., Petersson G.A., Ayala P.Y., Cui Q., Morokuma K., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Cioslowski J., Ortiz J.V., Baboul A.G., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Gomperts R., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Gonzalez C., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B.G., Chen W., Wong M.W., Andres J.L., Head-Gordon M., Replogle E.S., Pople J.A.* Gaussian 98, Revision A.7. – Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
33. *Becke A.D.* // *Phys. Rev. A*. – 1988. – **38**. – P. 3098.
34. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* // *Phys. Rev. B*. – 1988. – **37**. – P. 785.
35. *Biegler-König F., Schönbohm J., Bayles D.* AIM2000-A Program to Analyze and Visualize Atoms in Molecules // *J. Comp. Chem.* – 2001. – **22**. – P. 545.