

Посвящается академику О. Н. Чухачину в связи с его 80-летием

И. В. Украинец^{1*}, Л. А. Петрушова¹, С. П. Дзюбенко², Лю Янъян³

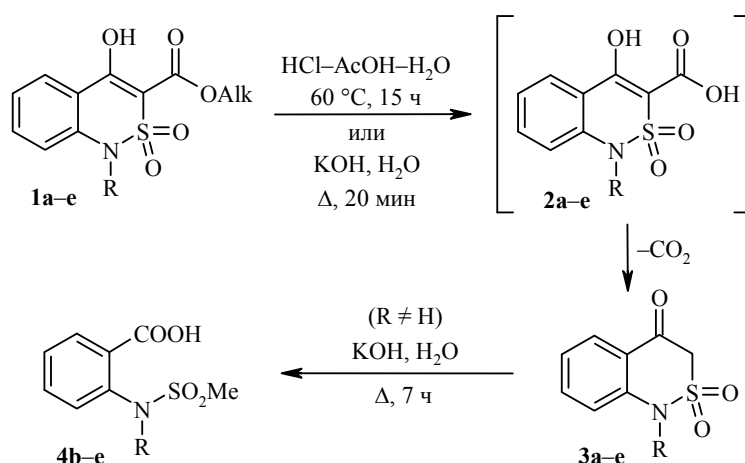
2,1-БЕНЗОТИАЗИН-2,2-ДИОКСИДЫ

5*. ГИДРОЛИЗ АЛКИЛ-1-*R*-4-ГИДРОКСИ-2,2-ДИОКСО-1*H*-2λ⁶,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОКСИЛАТОВ

Гидролиз сложных эфиров 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот в смеси HCl–AcOH–H₂O при 60 °C сопровождается декарбоксилированием и приводит к 1-*R*-4-оксо-3,4-дигидро-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-2,2-дионам. В щелочной среде, независимо от природы заместителя в положении 1, вначале протекают аналогичные структурные преобразования, однако с увеличением продолжительности реакции помимо сложноэфирного фрагмента деструкции подвергается и тиазиновый цикл.

Ключевые слова: 2,1-бензотиазин-3-карбоновые кислоты, сложные эфиры, гидролиз.

Сложные эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот легко вступают в реакцию с первичными и многими вторичными алкил-, арил- и гетариламинами с образованием соответствующих *N*-*R*-амидов [2]. У близких им по строению низших алкил-1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилатов реакционная способность по отношению к *N*-нуклеофилам оказалась заметно ниже [1, 3]. В такой ситуации синтетически полезным мог бы оказаться переход от сложных эфиров к кислотам, превращение которых в более мощные ацилирующие агенты, чем обычные алкиловые эфиры, как правило, трудностей не вызывает. Выяснить возможность получения 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот **2a–e** путём кислотного и щелочного гидролиза эфиров **1a–e** мы попытались в данном исследовании.



1 a Alk = Et, **b–e** Alk = Me; **1–4 a** R = H, **b** R = Me, **c** R = Et, **d** R = аллил, **e** R = Ph

* Сообщение 4 см. [1].

Одним из наиболее удобных и надёжных способов превращения 2-карбонильных аналогов эфиров **1a–e** – сложных эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот – в соответствующие хинолин-3-карбоновые кислоты является обработка смесью HCl–AcOH–H₂O [4, 5]. Попытки применить этот метод для гидролиза бензотиазиновых эфиров **1a–e** показали, что замена карбонила в положении 2 на сульфогруппу и здесь вызывает существенный спад реакционной способности сложноэфирного фрагмента, уже отмечавшийся ранее при его амидировании [1, 3].

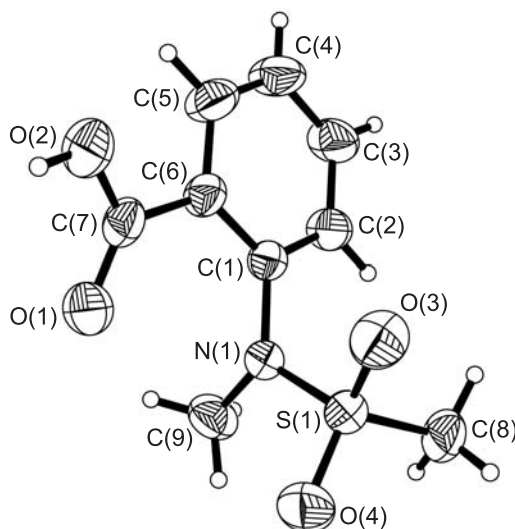
Мониторинг с помощью спектроскопии ЯМР ¹H позволил установить, что для полной конверсии исходных сложных эфиров **1a–e** необходимо не менее 15 ч, т. е., по сравнению с хинолоновыми аналогами, скорость гидролиза падает приблизительно в три раза. Но проблема не в этом: целевые 1-R-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновые кислоты **2a–e** в процессе изучаемой реакции, скорее всего, действительно образуются. Однако все они оказались настолько неустойчивыми и склонными к декарбоксилированию, что их не удалось обнаружить даже в виде примесей, несмотря на довольно мягкие условия синтеза. Как результат, в качестве продуктов кислотного гидролиза эфиров **1a–e** во всех случаях выделены соответствующие 1-R-4-оксо-3,4-дигидро-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-2,2-дионы **3a–e**. Очевидно по той же причине 4-оксобензотиазин **3b** (а не кислота **2b**) образуется и в реакции метилового эфира 2-{[(2-метокси-2-оксоэтил)сульфонил](метил)амино}бензойной кислоты с водным раствором КОН при комнатной температуре [6].

Более существенные различия в химических свойствах сложных эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот и их 4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазиновых аналогов обнаружены при изучении их щелочного гидролиза. Первые, как известно, демонстрируют необычно высокую инертность к действию водных растворов щелочей [7], в результате чего сложноэфирную группу удаётся разрушить только после длительного кипячения и с одновременным декарбоксилированием [8, 9]. Вторые, наоборот, в тех же условиях подвергаются деструкции легко и быстро: так, промежуточные кислоты **2a–e** полностью превращаются в 3*H*-производные **3a–e** уже после 20-минутного кипячения исходных эфиров **1a–e** в водном растворе КОН. Однако с увеличением продолжительности реакции до 7 или более часов картина, как правило, существенно меняется. В спектрах ЯМР ¹H полученных таким путём продуктов гидролиза *N*-замещённых метиловых эфиров **1b–e**, наряду с уширенными однопротонными синглетами в слабом поле и сигналами ароматических протонов, отмечено появление трёхпротонных синглетов при 2.96–3.21 м. д., свидетельствующих о присутствии метильной группы в продуктах реакции. Таким образом, спектры ЯМР ¹H исходных метиловых эфиров **1b–e** и продуктов их длительного щелочного гидролиза оказались весьма схожими, однако некоторое смещение сигналов метильных групп в сильное поле свидетельствует о произошедших структурных преобразованиях. Скорее всего, щелочной гидролиз бензотиазиновых эфиров **1b–e**, в отличие от 4-гидрокси-2-оксохинолиновых аналогов, не ограничивается деструкцией сложноэфирного фрагмента. Вероятно, образующиеся на первой стадии соответствующие 4-оксобензотиазины **3b–e** подвергаются дальнейшей химической трансформации, причём появление новой метильной группы, резонирующей в более сильном поле, чем группа

COOMe, возможно лишь в том случае, если при этом происходит раскрытие тиазинового кольца по связи C(3)–C(4). К такому же выводу приводит и анализ весьма показательных в этом отношении спектров ЯМР ^1H *N*-фенилзамещённых производных **1–4 e**. Так, если в бензотиазиноновых структурах **1e** и **3e** ароматический протон H-8 попадает в область экранирования кольцевыми токами развёрнутого по отношению к плоскости бицикла *N*-фенильного заместителя и поэтому резонирует в аномально сильном поле (6.73 и 6.64 м. д. соответственно), то в ациклическом продукте гидролиза **4e** этот эффект уже отсутствует.

Проведённый нами РСА полностью подтвердил данное предположение, а на примере метилового эфира 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты (**1b**) было убедительно показано, что при длительной обработке этого эфира кипящим водным раствором щелочи, помимо метоксикарбонильной группы, разрушается и гетероциклический фрагмент молекулы, приводя в результате к 2-[метил(метилсульфонил)-амино]бензойной кислоте (**4b**).

Заместитель при атоме C(1) этого соединения (рисунок) развёрнут таким образом, что *N*-метильная группа практически ортогональна плоскости ароматического цикла (торсионный угол C(9)–N(1)–C(1)–C(2) –82.2(2)°), а метилсульфоксидный фрагмент находится в +*sc*-конформации относительно связи C(1)–C(2) и его *S*-метильная группа расположена перпендикулярно связи C(1)–N(1) (торсионный угол S(1)–N(1)–C(1)–C(2) составляет 78.0(1)°, а C(8)–S(1)–N(1)–C(1) –84.8(1)°). Атом азота имеет пирамидальную конфигурацию – сумма центрированных на нём валентных углов достигает 357°. Карбоксильная группа несколько некопланарна плоскости ароматического кольца (торсионный угол C(1)–C(6)–C(7)–O(1) –24.3(2)°), несмотря на аттрактивное взаимодействие H(5)⋯O(2) 2.40 Å (сумма вандерваальсовых радиусов [10] 2.46 Å). Наличие заместителей в вицинальном положении друг относительно друга обуславливает, по-видимому, удлинение связи C(1)–N(1) до 1.435(1) Å по сравнению со средним значением 1.375 Å [11].



Строение молекулы кислоты **4b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

В кристалле молекулы кислоты **4b** образуют centrosymmetric димеры за счёт межмолекулярной водородной связи O(2)–H···O(1)' (2–x, 1–y, 1–z) H···O 1.85 Å, O–H···O 172°. Образование достаточно сильной водородной связи приводит также к удлинению связи O(1)–C(7) до 1.244(2) Å, по сравнению со средним значением 1.210 Å, и укорочению связи O(2)–C(7) до 1.293(2) Å (среднее значение 1.308 Å). Также в кристалле обнаружена межмолекулярная водородная связь C(2)–H···O(3)' (x – 1, y, z) H···O 2.37 Å, C–H···O 148°.

Исключением из обнаруженной закономерности протекания гидролиза исследуемых эфиров стал незамещённый в положении 1 эфир **1a**. Интересно, что его сложноэфирный фрагмент в условиях щелочного гидролиза разрушается так же легко и быстро, как и в случае *N*-замещённых аналогов **1b–e**. Однако образовавшийся на этом этапе 4-оксобензотиазин **3a** к дальнейшему разрушению оказался совершенно не склонен. Его устойчивость к воздействию кипящего водного раствора КОН вызвана, очевидно, участием в солеобразовании не только обычных для всех 4-оксобензотиазинов енольных ОН-форм, но и циклической сульфамидной группы, что для *N*-замещённых производных невозможно в принципе.

Таким образом, проведённые нами эксперименты на примере простых реакций кислотного и щелочного гидролиза наглядно продемонстрировали существенные изменения химических свойств сложных эфиров 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот по сравнению с их 2-карбонильными аналогами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian Mercury-400 (400 МГц) в растворе DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. Сложные эфиры 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот **1a–e** получены по известной методике [6].

Получение 4-оксобензотиазинов 3a–e (общая методика). А. Раствор 0.01 моль эфира **1a–e** в 20 мл 2.8 М раствора HCl в AcOH с низким содержанием воды (готовится реакцией расчётных количеств Ac₂O и конц. HCl [4]) выдерживают при температуре 60 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют холодной водой. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат.

Б. Раствор 0.01 моль эфира **1a–e** в 20 мл 20% водного раствора КОН кипятят в течение 20 мин, после чего охлаждают и подкисляют HCl до pH 3. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Полученные 4-оксобензотиазины **3a–e** представляют собой бесцветные кристаллы. Образцы соединений **3a–e**, полученных кислотным (метод А) или щелочным (метод Б) гидролизом эфиров **1a–e**, в пробе смешения с достоверным образцом не дают депрессии температуры плавления, их спектры ЯМР ¹H идентичны.

4-Оксо-3,4-дигидро-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-2,2-дион (3a). Выход 87% (метод А), 91% (метод Б). Т. пл. 185–187 °С (EtOH–H₂O, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 11.48 (1H, с, NH); 7.88 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 1.6, H-5); 7.63 (1H, т. д, *J* = 7.7, 1.6, H-7); 7.17 (1H, т. д, *J* = 7.8, 1.2, H-6); 7.08 (1H, д, *J* = 8.4, H-8); 4.77 (2H, с, 3-CH₂). Найдено, %: С 48.61; Н 3.45; N 7.02; S 16.35. C₈H₇NO₃S. Вычислено, %: С 48.72; Н 3.58; N 7.10; S 16.26.

1-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-2,2-дион (3b). Выход 83% (метод А), 94% (метод Б). Т. пл. 120–122 °С (Et₂O) (т. пл. 120–122 °С [6]). Спектр ЯМР ¹H полученного соединения **3b** соответствует литературным данным [6].

4-Оксо-1-этил-3,4-дигидро-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-2,2-дион (3с). Выход 79% (метод А), 86% (метод Б). Т. пл. 84–86 °С (EtOH–H₂O, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.99 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 1.7, H-5); 7.75 (1H, т. д, *J* = 7.8, *J* = 1.7, H-7); 7.45 (1H, д, *J* = 8.3, H-8); 7.26 (1H, т. д, *J* = 7.4, *J* = 1.1, H-6); 4.89 (2H, с, 3-CH₂); 4.00 (2H, к, *J* = 7.2, NCH₂CH₃); 1.26 (3H, т, *J* = 7.2, NCH₂CH₃). Найдено, %: С 53.20; Н 4.83; N 6.33; S 14.36. C₁₀H₁₁NO₃S. Вычислено, %: С 53.32; Н 4.92; N 6.22; S 14.23.

1-Аллил-4-оксо-3,4-дигидро-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-2,2-дион (3д). Выход 74% (метод А), 83% (метод Б). Т. пл. 67–69 °С (EtOH–H₂O, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.98 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 1.7, H-5); 7.72 (1H, т. д, *J* = 7.8, *J* = 1.7, H-7); 7.31 (1H, д, *J* = 8.3, H-8); 7.25 (1H, т. д, *J* = 7.4, *J* = 1.1, H-6); 6.08–5.87 (1H, м, NCH₂CH=CH₂); 5.34 (1H, д, д, *J* = 17.4, *J* = 1.6, NCH₂CH=CH-*транс*); 5.23 (1H, д, д, *J* = 10.4, *J* = 1.6, NCH₂CH=CH-*цис*); 4.95 (2H, с, 3-CH₂); 4.56 (2H, д, т, *J* = 4.8, *J* = 1.6, NCH₂). Найдено, %: С 55.76; Н 4.54; N 5.83; S 13.42. C₁₁H₁₁NO₃S. Вычислено, %: С 55.68; Н 4.67; N 5.90; S 13.51.

4-Оксо-1-фенил-3,4-дигидро-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-2,2-дион (3е). Выход 82% (метод А), 88% (метод Б). Т. пл. 131–133 °С (EtOH–H₂O, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.05 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 1.7, H-5); 7.66–7.23 (7H, м, H-6,7, H Ph); 6.64 (1H, д, *J* = 8.5, H-8); 5.12 (2H, с, 3-CH₂). Найдено, %: С 61.60; Н 3.95; N 5.21; S 11.82. C₁₄H₁₁NO₃S. Вычислено, %: С 61.53; Н 4.06; N 5.12; S 11.73.

Получение 2-(метилсульфониламино)бензойных кислот 4b–e (общая методика). Раствор 0.01 моль эфира **1b–e** в 20 мл 20% водного раствора КОН кипятят в течение 7 ч, после чего охлаждают и фильтруют. Фильтрат подкисляют разбавленной HCl до pH 3. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH–H₂O, 1:1. Кислоты **4b–e** представляют собой бесцветные кристаллы.

2-[Метил(метилсульфонил)амино]бензойная кислота (4b). Выход 67%. Т. пл. 146–148 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 12.98 (1H, уш. с, COOH); 7.74 (1H, д, д, *J* = 7.4, *J* = 1.3, H-6); 7.59 (1H, т. д, *J* = 7.5, *J* = 1.3, H-5); 7.50 (1H, д, д, *J* = 7.8, *J* = 1.3, H-3); 7.43 (1H, т. д, *J* = 7.2, *J* = 1.3, H-4); 3.19 (3H, с, NCH₃); 2.98 (3H, с, SCH₃). Найдено, %: С 47.26; Н 4.93; N 5.98; S 14.12. C₉H₁₁NO₄S. Вычислено, %: С 47.15; Н 4.84; N 6.11; S 13.99.

2-[Этил(метилсульфонил)амино]бензойная кислота (4с). Выход 64%. Т. пл. 80–82 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 12.95 (1H, уш. с, COOH); 7.78 (1H, д, *J* = 7.5, H-6); 7.60 (1H, т, *J* = 7.7, H-5); 7.49 (1H, д, *J* = 7.8, H-3); 7.44 (1H, т. д, *J* = 7.3, *J* = 1.3, H-4); 3.63 (2H, к, *J* = 7.2, NCH₂CH₃); 2.96 (3H, с, SCH₃); 1.02 (3H, т, *J* = 7.2, NCH₂CH₃). Найдено, %: С 49.29; Н 5.48; N 5.67; S 13.26. C₁₀H₁₃NO₄S. Вычислено, %: С 49.37; Н 5.39; N 5.76; S 13.18.

2-[Алил(метилсульфонил)амино]бензойная кислота (4d). Выход 60%. Т. пл. 61–63 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 12.87 (1H, уш. с, COOH); 7.75 (1H, д, д, *J* = 7.6, *J* = 1.4, H-6); 7.62 (1H, т. д, *J* = 7.5, *J* = 1.4, H-5); 7.53 (1H, д, д, *J* = 7.8, *J* = 1.4, H-3); 7.44 (1H, т. д, *J* = 7.3, *J* = 1.4, H-4); 6.21–5.94 (1H, м, NCH₂CH=CH₂); 5.16 (1H, д, д, *J* = 17.3, *J* = 1.5, NCH₂CH=CH-*транс*); 5.02 (1H, д, д, *J* = 10.1, *J* = 1.5, NCH₂CH=CH-*цис*); 4.21 (2H, д, *J* = 5.5, NCH₂); 2.99 (3H, с, SCH₃). Найдено, %: С 51.87; Н 5.21; N 5.58; S 12.63. C₁₁H₁₃NO₄S. Вычислено, %: С 51.75; Н 5.13; N 5.49; S 12.56.

2-[Фенил(метилсульфонил)амино]бензойная кислота (4е). Выход 71%. Т. пл. 127–129 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 13.13 (1H, уш. с, COOH); 7.80 (1H, д, *J* = 7.7, H-6); 7.63–7.16 (8H, м, H-3,4,5, H Ph); 3.21 (3H, с, SCH₃). Найдено, %: С 57.61; Н 4.58; N 4.90; S 10.94. C₁₄H₁₃NO₄S. Вычислено, %: С 57.72; Н 4.50; N 4.81; S 11.01.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4b. Кристаллы соединения **4b** (C₉H₁₁NO₄S, *M* 229.26) триклинные (EtOH), при 20 °С: *a* 5.4472(3), *b* 8.4509(5), *c* 12.3712(7) Å; α 104.631(5), β 93.494(5), γ 107.810(5)°; *V* 518.68(5) Å³; *Z* 2; пространственная группа *P* $\bar{1}$; *d*_{выч} 1.468 г/см³; μ(МоК α) 0.305 мм⁻¹; *F*(000) 240. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 6066 отражений (3024 независимых, *R*_{int} 0.011) определены на дифрактометре Xcalibur-3 (МоК α -излучение, CCD-

детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\max}$ 60°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [12]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.101 по 2983 отражениям (R_1 0.035 по 2588 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 1.056). Полная кристаллографическая информация по соединению **4b** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 995042).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, С. П. Дзюбенко, Лю Янян, *XTC*, 614 (2014). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 564 (2014).]
2. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, О. В. Шишкин, *XTC*, 1503 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1275 (2007).]
3. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, С. П. Дзюбенко, Г. Сим, *XTC*, 114 (2014). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 103 (2014).]
4. S. Jönsson, G. Andersson, T. Fex, T. Fristedt, G. Hedlund, K. Jansson, L. Abramo, I. Fritzson, O. Pekarski, A. Runström, H. Sandin, I. Thuvesson, A. Björk, *J. Med. Chem.*, **47**, 2075 (2004).
5. И. В. Украинец, А. А. Давиденко, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, *XTC*, 706 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 559 (2010).]
6. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, С. П. Дзюбенко, *XTC*, 1479 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1378 (2013).]
7. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, О. Л. Кодолова, А. В. Туров, *XTC*, 928 (1997). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **33**, 811 (1997).]
8. M. Rowley, P. D. Leeson, G. I. Stevenson, A. M. Moseley, I. Stansfield, I. Sanderson, L. Robinson, R. Baker, J. A. Kemp, G. R. Marshall, A. C. Foster, S. Grimwood, M. D. Tricklebank, K. L. Saywell, *J. Med. Chem.*, **36**, 3386 (1993).
9. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, О. В. Шишкин, А. В. Туров, *XTC*, 1391 (2006). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **42**, 1208 (2006).]
10. Ю. В. Зефилов, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
11. A. G. Orpen, L. Brammer, F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, R. Taylor, in *Structure Correlation*, H.-B. Burgi, J. D. Dunitz (Eds.), VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
12. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкинская, 53, Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv-2@mail.ru

Поступило 24.04.2014

² Винницкий национальный медицинский
университет им. Н. И. Пирогова,
ул. Пирогова, 56, Винница 21018, Украина
e-mail: ser800@mail.ru

³ Чанчуньский медицинский колледж,
Дорога Цзилинь, 6177, Чанчунь 130031, Китай
e-mail: liuyu3290@yandex.ru