

Для цитирования:

Исаев А.Ю., Беляцкий М.К. О восстановлении N-(β-цианэтил)бензоморфолина и N-(β-цианэтил)-фенотиазина. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2016. Т. 59. Вып. 11. С. 40–45.

For citation:

Isaev A.Yu., Belyatskii M.K. On reduction of N-(β-cyanoethyl)benzomorpholine and N-(β-cyanoethyl)phenothiazine. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2016. V. 59. N 11. P. 40–45.

УДК 547.867.5+547.869.53

А.Ю. Исаев, М.К. Беляцкий

Алексей Юрьевич Исаев (✉), Михаил Кириллович Беляцкий

Институт химии, кафедра органической и экологической химии, Тюменский государственный университет, ул. Володарского, 6, Тюмень, Российская Федерация, 625003

E-mail: aleksey_u_isaev@mail.ru (✉)

О ВОССТАНОВЛЕНИИ N-(β-ЦИАНЭТИЛ)БЕНЗОМОРФОЛИНА И N-(β-ЦИАНЭТИЛ)-ФЕНОТИАЗИНА

Статья посвящена вопросу восстановления продуктов реакции цианэтилирования фенотиазина и бензоморфолина при помощи боргидрида натрия, алюмогидрида лития и гидразин моноформиата в различных условиях.

Ключевые слова: фенотиазин, бензоморфолин, восстановление нитрилов

UDC 547.867.5+547.869.53

A.Yu. Isaev, M.K. Belyatskii

Aleksey Yu. Isaev (✉), Mikhail K. Belyatskii

Institute of Chemistry, Department of Organic and Ecological Chemistry, Tyumen State University, Volodarskogo st., 6, Tyumen, 625003, Russia

E-mail: aleksey_u_isaev@mail.ru (✉)

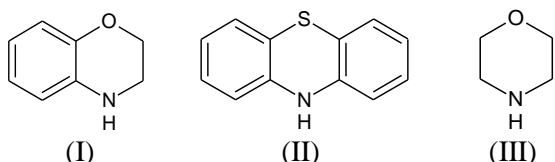
ON REDUCTION OF N-(β-CYANOETHYL)BENZOMORPHOLINE AND N-(β-CYANOETHYL)PHENOTHIAZINE

The article is devoted to the reduction of products of the phenothiazine and benzomorpholine cyanoethylation reaction by sodium borohydride, lithium aluminum hydride and hydrazine monoformiate in diverse conditions. Morpholine cyanoethylation reaction was studied as a model one, as well as benzomorpholine and phenothiazine ones were studied as well. Special attention was paid to the reaction of further reduction of the corresponding nitriles. The article considers the solution of several synthetic problems: synthesis of the initial heterocycles; cyanoethylation of morpholine by acrylonitrile and selection of the conditions for this reaction (temperature, reaction time, concentrations, catalyst, solvents); cyanoethylation of benzomorpholine and phenothiazine by acrylonitrile in the selected conditions; reduction obtained nitriles by the different reduc-

tion systems. It was stated, that adherence of acrylonitrile to morpholine is more effective when basic phase transfer catalyst was used. Carrying out cyanoethylation under phase transfer catalysis conditions (acrylonitrile as a one phase and substrate as a second ones) using tetrabutylammonium hydroxide as a catalyst yielded N-(β-cyanoethyl)benzomorpholine of 69% and N-(β-cyanoethyl)phenothiazine of 64% yields. Potassium hydroxide in the polar and nonpolar solvents and copper (II) acetate were also tested as catalysts of cyanoethylation by acrylonitrile. Different reduction systems, such as sodium borohydride / cobalt chloride (II) in methanol, sodium borohydride / cobalt chloride (II) in tetrahydrofuran-water mixture (2:1), lithium aluminum hydride in diethyl ether, lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran, hydrazine monoformiate on nickel Raney were tested for the reduction reaction of the obtained nitriles. It was stated that N-(β-cyanoethyl)benzomorpholine is reduced well to N-(3-aminopropyl)benzomorpholine with 70% yield by NaBH₄ / CoCl₂ system in methanol. His reduction by the other reagents proceeds worse. Attempts to reduce N-(β-cyanoethyl)phenothiazine failed in any systems being used. Destruction of N-(β-cyanoethyl)phenothiazine increases with the growth of the basic properties of a reducing system occurred: phenothiazine and diphenylamine were the general products of this reaction. Phenothiazine formation can be explained by reversibility of the reaction of cyanoethylation and elimination of β-cyanoethyl-fragment under the bases influence. The diphenylamine appearance among reaction products in some cases indicates that the substrate reductive desulfurization reaction occurred.

Key words: phenothiazine, benzomorpholine, nitriles reduction

Среди гетероциклических соединений важное место занимают бензоксазин, фенотиазин, фенотиазин и их производные, что связано с высокой практической значимостью, особенно высокой биологической активностью этих соединений. Они обладают холинолитической, антигипертензивной, антигельминтной и, что особенно важно, нейролептической активностью. Именно в этом аспекте в фармакологии используется целый ряд производных фенотиазина [1-3].



В химическом отношении эти гетероциклы давно являются объектами синтетической органической химии, что связано с уникальностью их строения: π-избыточностью, наличием ароматической системы и нуклеофильных центров на гетероатомах. Это дает возможность широкого поиска новых направлений их химической модификации. Наше внимание привлекла неизученность восстановления нитрилов – производных бензоморфолина и фенотиазина, получаемых цианэтилизацией акрилонитрилом. Прикладная сторона этой проблемы может найти свое дальнейшее развитие в новых направлениях химических превращений бензоксазина и фенотиазина.

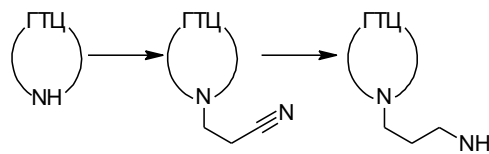


Схема. Цианэтилирование гетероциклов и их дальнейшее восстановление, где ГТЦ: бензоморфолин (I) или фенотиазин (II)
Scheme. Cyanoethylation of heterocycles and their further reduction, where ГТЦ – benzomorpholine (I) or phenothiazine (II)

Исходные бензоморфолин (I) и фенотиазин (II) синтезированы по известным методикам [3, 4]. В целях оптимизации условий цианэтилирования I и II было проведено сравнительное изучение этого процесса на модельном соединении, в качестве которого был использован морфолин (III).

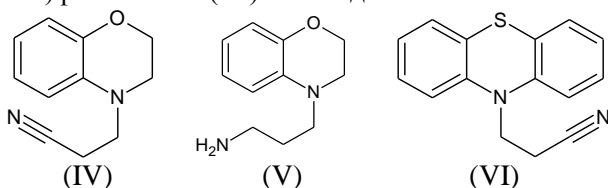
Таблица 1

Результаты цианэтилирования морфолина
Table 1. Results of morpholine cyanoethylation

Условия	Время реакции, ч	Выход, %
Без катализатора, Без растворителя, Соотношение реагентов 1:1	22	77
Ацетат меди (II), Без растворителя, Соотношение реагентов 1:1	1	70
Гидроксид калия, Растворитель: ацетон, Избыток АН: 45%	1	60
Гидроксид калия, Растворитель: бензол, Избыток АН: 50%	45 мин	40

Условия цианэтирования III и сравнительный выход N-(β-цианэтил)морфолина представлены в табл. 1. Выбор различных методик обусловлен имеющимися в литературе указаниями по проведению реакции Михаэля с различными субстратами [5-7].

На основе полученных данных были подобраны условия для цианэтирования I и II. Кроме этого, дополнительно при цианэтировании II был использован гидроксид тетрабутиламмония, как аналог катализаторов Родионова и тритона Б [8]. Это позволило получить N-(β-цианэтил)бензоморфолин (IV) с выходом до 69% и N-(β-цианэтил)фенотиазин (VI) с выходом 64%.



Полученные IV и VI были исследованы в реакции восстановления с использованием различных восстановительных систем (табл. 2).

Установлено, что IV хорошо восстанавливается в системе $\text{NaBH}_4/\text{CoCl}_2$ в метаноле, с выходом N-(3-аминопропил)бензоморфолина (V) до 70%. Несколько хуже протекает его восстановление другими реагентами, а восстановить VI не удалось ни в одной из перечисленных систем. Происходила деструкция соединения VI различной степени.

В ходе работы установлено, что продукты восстановления IV не отличаются друг от друга по химическому составу (смесь I и V) при использовании различных восстановительных систем. Необходимо отметить, что максимальный выход амина V (до 70%) наблюдается при восстановлении боргидридом натрия в безводной среде (метанол). В системе ТГФ-вода выход снижается (30-40%), но вместе с тем увеличивается доля непрореагировавшего IV. Возможно, это связано с уменьшением восстановительной активности боргидрида в присутствии воды или частичным разложением комплексного гидрида водой.

В случае использования в качестве восстановителя алюмогидрида лития наблюдается образование значительного количества I, то есть большее значение приобретает обратная реакция Михаэля.

При восстановлении VI в системе боргидрид натрия/хлорид кобальта (II) ожидаемых продуктов восстановления обнаружено не было. Вместо этого идентифицирован продукт его разложе-

ния – II (до 90%), что свидетельствует о преимущественном протекании процессов деградации. Проведение аналогичной реакции под действием алюмогидрида лития приводит к почти количественному разложению VI до II. При этом продукты восстановления также не проявляются.

Таблица 2

Восстановление цианэтилпроизводных бензоморфолина и фенотиазина

Table 2. Reduction of cyanoethylated derivatives of benzomorpholine and phenothiazine

Восстановительная система	Исходный нитрил, продукты	
	(IV)	(VI)
$\text{NaBH}_4/\text{CoCl}_2$ в метаноле	70% (V)	90% (II)
$\text{NaBH}_4/\text{CoCl}_2$ в ТГФ-вода (2:1)	34% (V)	–
LiAlH_4 в диэтил. эфире	56% (V)	–
LiAlH_4 в ТГФ	–	до 95% (II)
$\text{N}_2\text{H}_5(\text{HCOO})$ на Ni Ренея	–	60% $(\text{Ph})_2\text{NH}$, 30% (II)

Попытка адаптации методики восстановления гидразин моноформиадом на никеле Ренея [9] для VI также не дала желаемого результата. В реакционной массе были обнаружены и остатки нитрила VI (30%), и продукты его деградации: фенотиазин и дифениламин. Возможно, это связано со способом получения II, и дальнейшими операциями над ним: микроколичества примесной элементарной серы способны очень сильно снижать активность катализаторов гидрирования, хотя обычно считается, что никель Ренея малочувствителен к наличию серы [10]. Кроме этого, гидразин моноформиадом образует раствор достаточно высокой щелочности, что так же способствует разложению исследуемого аминонитрила VI на исходные компоненты. Образование дифениламина как продукта дальнейшего разложения фенотиазина, по-видимому, происходит в результате обессеривания последнего в ходе восстановительных процессов на скелетном металлическом катализаторе [11].

Таким образом, восстановление VI оказалось безуспешным ввиду легкости разрушения структуры восстанавливаемого нитрила.

Неудачные попытки восстановления VI в условиях, аналогичных восстановлению IV, могут быть объяснены, если принять во внимание высокую π-избыточность структуры VI: на 6 атомов приходится 8 π-электронов. В некоторых исследованиях убедительно показана возможность одно-

электронного окисления гетероциклов такой структуры с образованием катион-радикалов. Такие радикалы все еще сохраняют π -избыточность, и делокализация «лишнего» электрона может продолжиться по различным путям, включая разрыв C-N связи [7].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектрометрические исследования проводились на хроматографе Trace GC Ultra, оснащенный масс-детектором DSQ II, хроматографическая колонка – TR-5MS 30м×0,25мм×0,25мкм, газ-носитель – гелий, режим ионизации – электронная ионизация 70 эВ. Структура соединений подтверждалась сопоставлением полученных масс-спектров с имеющимися библиотечными спектрами, а также путем анализа полученных спектров и установления соответствия между экспериментально определенными величинами m/z молекулярных и осколочных ионов с теоретически возможными структурами. Чистота полученных соединений и количественные оценки выхода производились хроматографически, методом нормализации по площадям.

N-(β -цианэтил)морфолин

1. Без использования катализаторов [5].

К 4,02 г (0,046 моль) морфолина добавили 2,50 г (0,047 моль) акрилонитрила. Смесь нагревали на водяной бане при температуре 60 °С в течение 6 ч, после чего выдерживали при комнатной температуре 16 ч. При фракционировании выделено 4,97 г продукта $T_{\text{кип}} = 97-99$ °С/6. Выход 77%, чистота > 99%, n_D^{20} 1,4710. Лит. данные: $T_{\text{кип}} = 123$ °С/11; n_D^{20} 1,4724 [5]. Структура подтверждена соответствием библиотечному масс-спектру: m/z (I,%): 140 (5), 100 (100), 82 (3), 56 (14), 42 (49), 28 (14).

2. С использованием ацетата меди (II) как катализатора.

К смеси 3,97 г (0,045 моль) морфолина и 0,15 г ацетата меди (II) при охлаждении до 0 °С добавили 3,2 мл (0,045 моль) акрилонитрила. Перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, после чего подняли температуру до комнатной. При фракционировании выделено 4,42 г целевого соединения $T_{\text{кип}} = 96-99$ °С/7. Выход 70%, чистота > 98%, n_D^{20} 1,4708.

3. В полярной среде с использованием гидроксида калия как катализатора.

К раствору, содержащему 2,61 г (0,03 моль) морфолина и 2,3 г (0,044 моль) акрилонитрила в 20 мл ацетона и охлажденному до -20 °С, добавили 0,56 г (0,01 моль) гидроксида калия. Перемешивали при температуре -10 °С в течение 1 ч,

после чего подняли температуру до комнатной и выделили продукт аналогично предыдущему. Получено 2,52 г вещества, выход 60%, чистота > 98%, n_D^{20} 1,4709.

4. В неполярной среде с использованием гидроксида калия как катализатора.

К раствору, содержащему 0,87 г (0,01 моль) морфолина и 0,8 г (0,015 моль) акрилонитрила в 8 мл бензола и охлажденному до 2-3 °С, добавили 0,09 г (0,0016 моль) гидроксида калия. Перемешивали при температуре около 0 °С в течение 45 мин, после чего подняли температуру до комнатной и выделили продукт аналогично предыдущему. Получено 0,56 г *N*-(β -цианэтил)морфолина, выход 40%, чистота >98%, n_D^{20} 1,4711.

N-(β -цианэтил)бензоморфолин(IV)

1. С использованием ацетата меди (II) как катализатора

3,93 г (0,03 моль) бензоморфолина смешали с 2,1 мл (0,03 моль) акрилонитрила и 0,16 г ацетата меди (II) моногидрата (4 вес. % от массы бензоморфолина). Кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Полученную темную массу фракционировали. Получили 2,83 г IV (выход 50%), прозрачное желтое масло $T_{\text{кип}} = 176,5-178,5$ °С/4, n_D^{20} 1,5788. Структура целевого соединения подтверждена данными хромато-масс-спектрометрии, m/z (I,%): 188 (40), 148 (100), 120 (10), 28 (15).

2. С использованием гидроксида тетрабутиламмония как катализатора

Катализатор использовался согласно рекомендациям [8]. 5,09 г бензоморфолина при охлаждении до 0 °С растворили в 5 мл акрилонитрила, добавили 0,2 мл 40% водного раствора гидроксида тетрабутиламмония. Перемешивали при охлаждении 1 ч. После прекращения внешнего охлаждения позволили смеси саморазогреться, после чего вновь охладили до комнатной температуры. Перемешивали при комнатной температуре 1 ч. IV – желтоватое вязкое масло, $T_{\text{кип}}=178-180$ °С/3-4, массой 4,78 г. Выход 69%.

N-(β -цианэтил)фенотиазин(VI)

Реакция была проведена согласно [12] с использованием гидроксида тетрабутиламмония как катализатора. Выход 64%. Структура продукта подтверждена масс-спектрометрически, m/z (I,%): 212 (100), 252 (72), 180 (62), 198 (56), 106 (15). Литературные данные: $T_{\text{пл}} = 156-157$ °С [12].

N-(3-аминопропил)бензоморфолин(V)

1. Восстановление системой $\text{NaBH}_4/\text{CoCl}_2$ в растворе ТГФ:вода

Восстановление проводилось по аналогии с [13]. Продукт идентифицирован масс-спектро-

метрически: m/z (I,%): 120 (20), 135 (19), 136 (17), 148 (100), 192 (43).

2. Восстановление системой $\text{NaBH}_4/\text{CoCl}_2$ в метаноле

Реакция проведена аналогично [14] с 0,47 г (2,5 ммоль) IV. Получено V в виде неперегоняемого масла массой 0,41 г, чистотой 82%. Выход 70%.

3. Восстановление LiAlH_4 в диэтиловом эфире.

Реакция проведена по методике [15]. Выход V до 56%.

Восстановление N-(β-цианэтил)фенотиазина (VI)

1. Восстановление системой $\text{NaBH}_4/\text{CoCl}_2$ в метаноле

Реакция проводилась по методике, аналогичной описанной выше для N-(β-цианэтил)бензо-морфолина. Из 0,25 г (0,001 моль) нитрила вместо

ожидаемого амина было получено 0,17 г (90%) фенотиазина в результате реакции деградации. Структура подтверждена данными хромато-масс-спектрометрии m/z (I,%): 100 (13), 139 (5), 154 (10), 167 (53), 199 (100).

2. Восстановление LiAlH_4 в ТГФ

Реакция была проведена по аналогии с восстановлением IV, в безводном ТГФ. В полученном экстракте не обнаружено других продуктов, кроме исходного II. Кроме этого, в экстракте содержалось незначительное количество (до 3%) непрореагировавшего VI.

3. Восстановление гидразин моноформатом на Ni Ренея

Проведено в соответствии с методикой [9]. Исходный VI прореагировал на треть, при этом основными продуктами реакции являются дифениламин и фенотиазин: 60% и 30% в пересчете на прореагировавший нитрил, соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Morrissey I.** Mechanism of differential activities of ofloxacin enantiomers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996. V. 40. N 8. P. 1775–1784.
2. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства. 15-е изд. М.: Новая Волна. 2005. 187 с;
3. **Coudert G., Guillaumet G., Loubinoux B.** A New Synthesis of 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazines using Solid-Liquid Phase-Transfer Catalysis. *Synthesis.* 1979. V. 1979. N 7. P 541-543.
4. **Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Цупак Е.Б.** Практические работы по химии гетероциклов. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та 1988. 159 с.
5. **Дюмаева И.В.** Синтез и свойства нитрилов, координированных d-элементами, в реакциях присоединения, замещения и диенового синтеза. Автореф. дис. ... д.х.н. Москва: Московский гос. текстильный ун-т им. А.Н. Косыгина. 2010. 45 с.
6. **Heininger S.** Cupric Acetate Catalyzed Monocynoethylation of Aromatic Amines. *J. Org. Chem.* 1957. V. 22. N 10. P. 1213-1217.
7. **Лопатинский В.П., Шехирев Ю.П., Сутягин В.М.** 9-Винил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол. *Методы получения химических реактивов и препаратов.* Вып. 22. М.: ИРЕА. 1970. С. 47-49.
8. **Tierney M.T., Grinstaff M.W.** Synthesis and Stability of Oligodeoxynucleotides Containing C8-Labeled 2'-Deoxyadenosine: Novel Redox Nucleobase Probes for DNA-Mediated Charge-Transfer Studies. *Org. Lett.* 2000. V. 2. N 22. P. 3413–3416.
9. **Gowda S., Gowda D.C.** Application of hydrazinium monoformate as new hydrogen donor with Raney nickel: a facile reduction of nitro and nitrile moieties. *Tetrahedron.* 2002. V. 58. N 11. P. 2211-2213.
10. **Hudlicky M.** Reduction in Organic Chemistry. New York: Wiley & Sons. 1984. pp. 5-11.

REFERENCES

1. **Morrissey I.** Mechanism of differential activities of ofloxacin enantiomers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996. V. 40. N 8. P. 1775–1784.
2. **Mashkovskiy M.D.** Medical compounds. 15-th ed. M.: Novaya Volna. 2005. 187 p. (in Russian).
3. **Coudert G., Guillaumet G., Loubinoux B.** A New Synthesis of 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazines using Solid-Liquid Phase-Transfer Catalysis. *Synthesis.* 1979. V. 1979. N 7. P 541-543. DOI: 10.1055/s-1979-28754.
4. **Pozharskiy A.F., Anisimova V.A., Tsupak Ye.B.** Practical works on heterocyclic chemistry. Rostov-on-Don: Izd. RSU. 1988. 159 p. (in Russian).
5. **Dyumaeva I.V.** Synthesis and properties of coordinated d-elements nitriles in addition and substitution reactions and diene synthesis. Extended abstract of dissertation for doctor degree on chemical sciences. M.: A.N. Kosygin Moscow State Textile University. 2010. 45 p. (in Russian).
6. **Heininger S.** Cupric Acetate Catalyzed Monocynoethylation of Aromatic Amines. *J. Org. Chem.* 1957. V. 22. N 10. P. 1213-1217. DOI: 10.1021/jo01361a023.
7. **Lopatinskiy V.P., Shekhirev Yu.P., Sutyagin V.M.** 9-Vinyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol. *Methods of obtaining chemicals and drugs.* N 22. M.: IREA. 1970. P. 47-49. (in Russian).
8. **Tierney M.T., Grinstaff M.W.** Synthesis and Stability of Oligodeoxynucleotides Containing C8-Labeled 2'-Deoxyadenosine: Novel Redox Nucleobase Probes for DNA-Mediated Charge-Transfer Studies. *Org. Lett.* 2000. V. 2. N 22. P. 3413–3416. DOI:10.1021/ol006303f.
9. **Gowda S., D., Gowda D.C.** Application of hydrazinium monoformate as new hydrogen donor with Raney nickel: a facile reduction of nitro and nitrile moieties. *Tetrahedron.* 2002. V. 58. N 11. P. 2211-2213. DOI: 10.1016/S0040-4020(02)00093-5.

11. **Петтит Дж. Р., Ван Тэмелен Э.** Десульфуризация под действием никеля Ренея. *Органические реакции*. Сб. 12. М.: Мир. 1965. С. 380-545.
12. **Godefroi E.F., Wittle E.L.** The Preparation of Some Derivatives of β -(10-Phenothiazinyl)propionic Acid and β -(2-Chloro-10-phenothiazinyl)propionic Acid. *J. Org. Chem.* 1956. V. 21. N 10. P. 1163-1168.
13. **Osby J., Heinzman S., Ganem B.** Studies on the mechanism of transition-metal-assisted sodium borohydride and lithium aluminum hydride reductions. *J. Am. Chem. Soc.* 1986. V. 108. N 1. P. 67-72.
14. **Satoh T., Suzuki S.** Reduction of organic compounds with sodium borohydride-transition metal salt systems : Reduction of organic nitrile, nitro and amide compounds to primary amines. *Tetrahedron Letters*. 1969. V. 10. N 52. P. 4555-4558.
15. **Robert N., Brown W.** Reduction of Organic Compounds by Lithium Aluminum Hydride. III. Halides, Quinones, Miscellaneous Nitrogen Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* 1948. V. 70. N 11. P. 3738-3740.
10. **Hudlicky M.** Reduction in Organic Chemistry. New York: Willey & Sons. 1984. P. 5-11.
11. **Pettit G.R., van Tamelen E.E.** Desulfurization with Raney Nickel. *Org. Reactions*. M.: Mir. 1965. P. 380-545 (in Russian).
12. **Godefroi E.F., Wittle E.L.** The preparation of some derivatives of β -(10-phenothiazinyl)propionic acid and β -(2-chloro-10-phenothiazinyl)propionic acid. *J. Org. Chem.* 1956. V. 21. N 10. P. 1163-1168. DOI: 10.1021/jo01116a027.
13. **Osby J., Heinzman S., Ganem B.** Studies on the mechanism of transition-metal-assisted sodium borohydride and lithium aluminum hydride reductions. *J. Am. Chem. Soc.* 1986. V. 108. N 1. P. 67-72. DOI: 10.1021/ja00261a011.
14. **Satoh T., Suzuki S.** Reduction of organic compounds with sodium borohydride-transition metal salt systems : Reduction of organic nitrile, nitro and amide compounds to primary amines. *Tetrahedron Letters*. 1969. V. 10. N 52. P. 4555-4558. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)88749-9.
15. **Robert N., Brown W.** Reduction of Organic Compounds by Lithium Aluminum Hydride. III. Halides, Quinones, Miscellaneous Nitrogen Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* 1948. V. 70. N 11. P. 3738-3740. DOI: 10.1021/ja01191a057.

Поступила в редакцию 12.10.2015
Принята к опубликованию 01.08.2016

Received 12.10.2015
Accepted 01.08.2016