

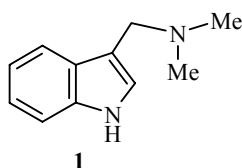
Б. Б. Семенов, М. А. Юровская^а

**МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИЗОГРАМИНОВ
(ОБЗОР)**

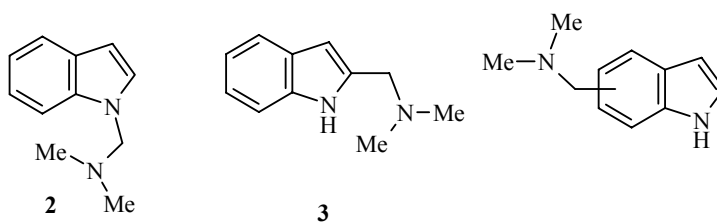
Обобщены литературные данные по методам синтеза и химическим свойствам производных индола (изограминов), содержащих диметиламинометильную группу в положениях 1, 2, а также в различных положениях бензольного кольца индольного бицикла

Ключевые слова: 1-диметиламинометилиндол, 2-диметиламинометилиндол, бенз-(диметиламино)метильные производные индола, синтез, химические свойства, реакция Манниха.

Широко известен один из индольных алкалоидов грамин (донаксин, 3-диметиламинометилиндол) **1**, содержащийся в камыше *Arundo donax*, произрастающем в Средней Азии. Он впервые был выделен А. П. Ореховым, в 1935 г. Эйлер изолировал грамин из некоторых видов ячменя. В химии грамин приобрел значение как алкилирующий амин, основание Манниха, при помощи которого удается препаративное введение радикала скатила в различные органические соединения. Грамин синтезируют по реакции Манниха из индола, формальдегида и диметиламина.



Гораздо меньше сведений в литературе по изомерным производным индола, содержащим диметиламинометильную группу в других положениях индольного бицикла, которые мы объединяем под общим названием изограмины.



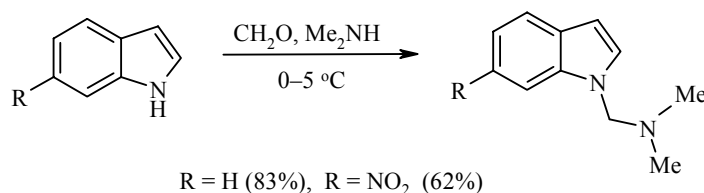
Изограмины

Хотя такие соединения представляют несомненный интерес, обзоров по методам их синтеза и химическим свойствам в литературе нет.

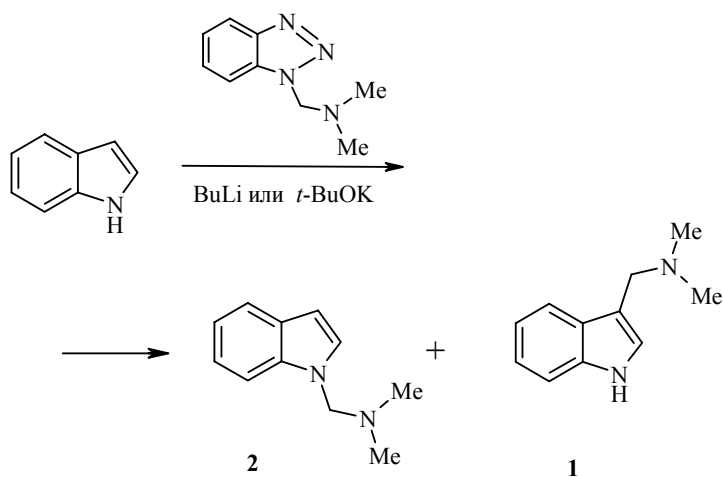
1. Методы синтеза изограминов

1.1. Синтез 1-диметиламинометилиндолов

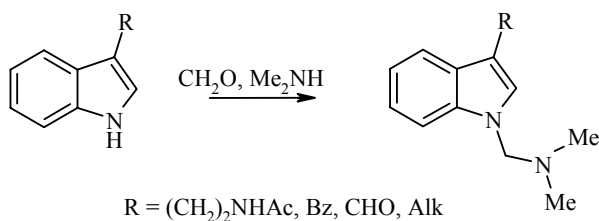
Одним из основных методов введения диметиламинометильной группы в активированные ароматические системы служит реакция аминотиметилирования по Манниху. Поэтому первый тип синтезов изограминов основан на электрофильном введении диметиламинометильной группы в индольное ядро. Однако хорошо известно, что в основном реакции электрофильного замещения в индолах идут по положению 3. Действительно, проведение реакции Манниха для незамещенного индола в стандартных условиях при 10–25 °С региоселективно (с выходом более 90%) приводит к образованию грамина [1]. Оказалось, что существенное влияние на направление процесса оказывают условия реакции. Так, снижение температуры реакции до 0–5 °С позволяет с высокими выходами синтезировать 1-диметиламинометилиндола [2–4].



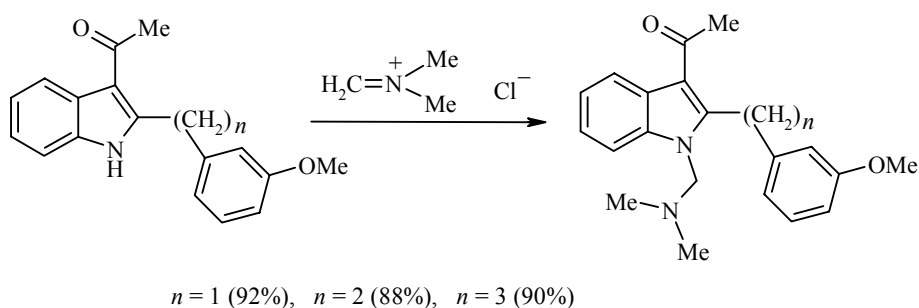
В ряде случаев для 1,3-незамещенных индолов реакции аминотиметилирования идут неселективно с образованием смеси 1- и 3-диметиламинометильных производных. Использование в качестве аминотиметилирующего агента 1-диметиламинометилбензотриазола в присутствии сильных оснований (BuLi или *t*-BuOK) приводит к образованию изомерных аминотиметилиндолов [5]. При использовании *t*-BuOK преимущественно образуется изограмин **2**, выход смеси изомеров составляет 96%, соотношение изомеров **2** : **1** 89:11.



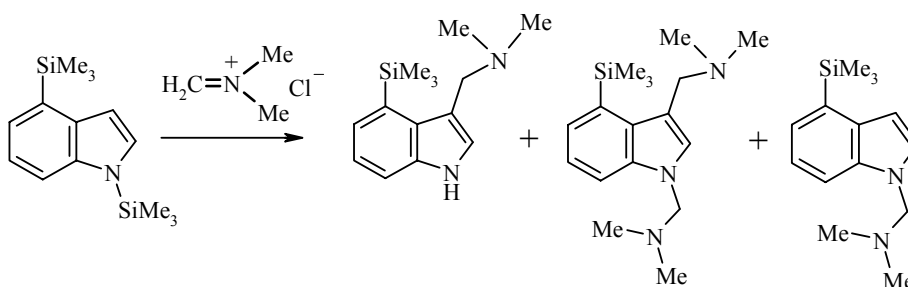
Естественно, при использовании в качестве субстратов 3-замещенных индолов реакция Манниха селективно идет по положению 1 [6–9].



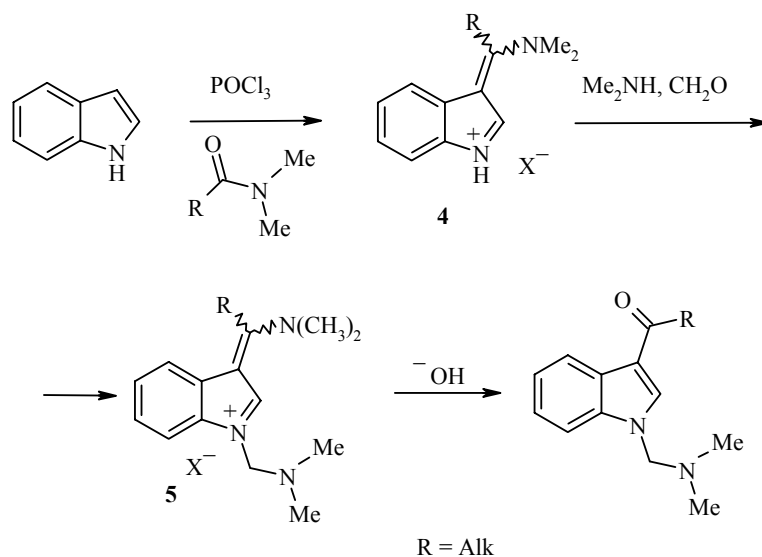
Гладко и с хорошими выходами по положению 1 идет диметиламино-метилирование 2,3-дизамещенных индолов под действием кристаллического реагента Манниха – хлорида диметилметиленаммония [10].



При наличии у индольного атома азота легко элиминирующейся группы, например N-триметилсилильной, диметиламинометилирование идет неселективно с образованием смеси 1-, 3-аминометильных и 1,3-диаминометильных производных [11].

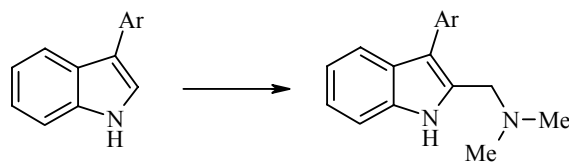


Оригинальный *one-pot* метод синтеза 3-ацил-1-диметиламинометил-индолов предполагает последовательное применение реакций Вильсмайера и Манниха без выделения интермедиатов **4** и **5** [12].

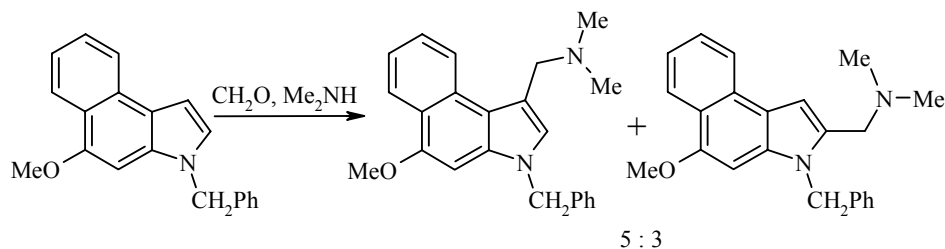


1.2. Синтез 2-диметиламинометилиндолов

Гораздо более сложную проблему представляет синтез 2-диметиламинометилиндолов, поскольку случаи прямого электрофильного замещения индолов по положению 2 крайне редки и требуют определенного строения индольных субстратов. Так, 2-диметиламинометилирование удалось осуществить, например, для 3-арилиндолов [13].



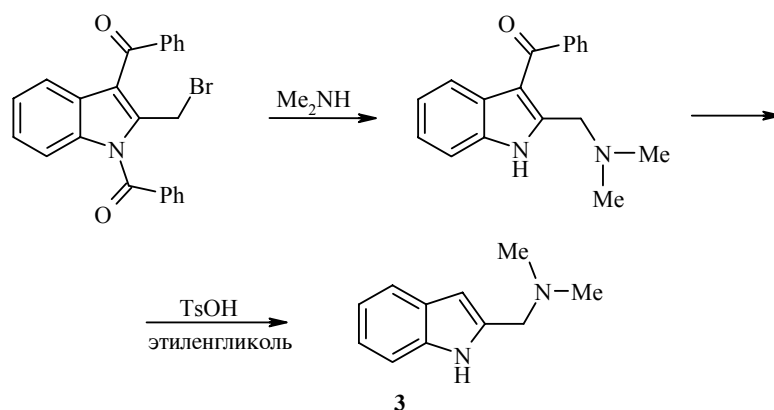
Другим примером является нерегиоселективное аминотетилирование 1,5-дизамещенных бензо[4,5]индолов, при котором 2-изомер образуется в смеси с соответствующим 3-диметиламинометильным производным [14].



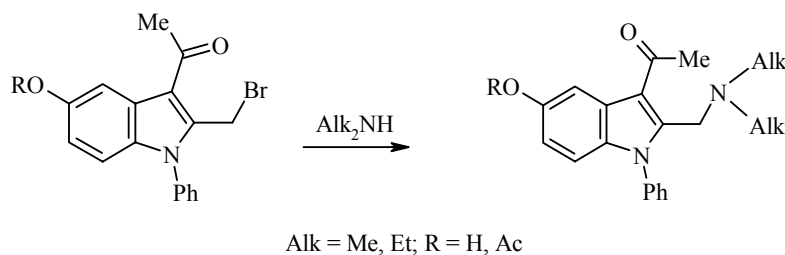
Указанная ситуация стимулирует развитие методов синтеза 2-изо-

граминов, не связанных с прямым аминотетированием. Эти методы четко делятся на две группы: первая из них относится к модификациям различных функционально замещенных производных индола, вторая основана на формировании индольного ядра из фрагментов, содержащих в явной или скрытой форме диметиламинотетильную группу.

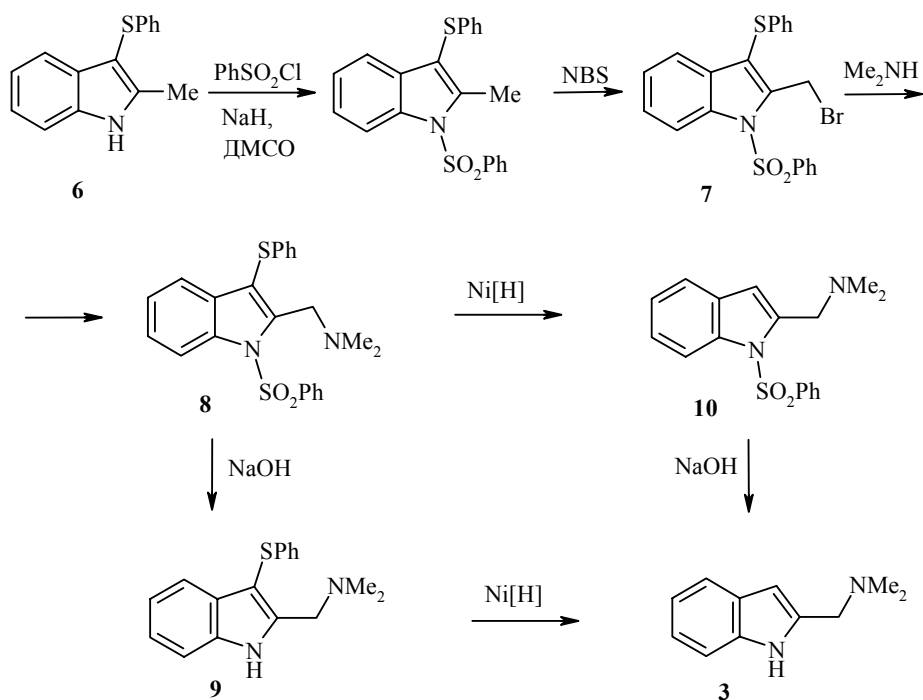
К первой группе методов относится, например, нуклеофильное замещение атома галогена диметиламином в 2-галогенметилиндолах. Так, под действием водного диметиламина на 2-бромметил-1,3-дифенил-индол первоначально образуется 3-бензоил-2-диметиламинотетилиндол, дальнейшее дебензоилирование которого под действием *n*-толуолсульфокислоты в этиленгликоле приводит к получению незамещенного 2-изограмина [15].



Аналогичной реакцией замещенных 2-бромметилиндолов с диметиламином [16–21] и диэтиламином [22, 23] были получены соответствующие 2-диалкиламинотетильные производные.

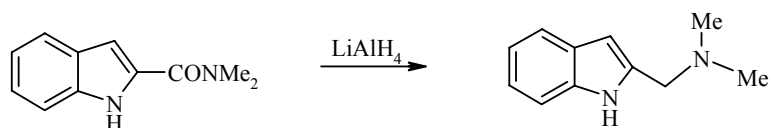


Использование этой методологии позволяет получить незамещенный 2-изограмин (**3**) из 2-метил-3-фенилтиоиндола (**6**) с использованием следующей последовательности превращений [16]:

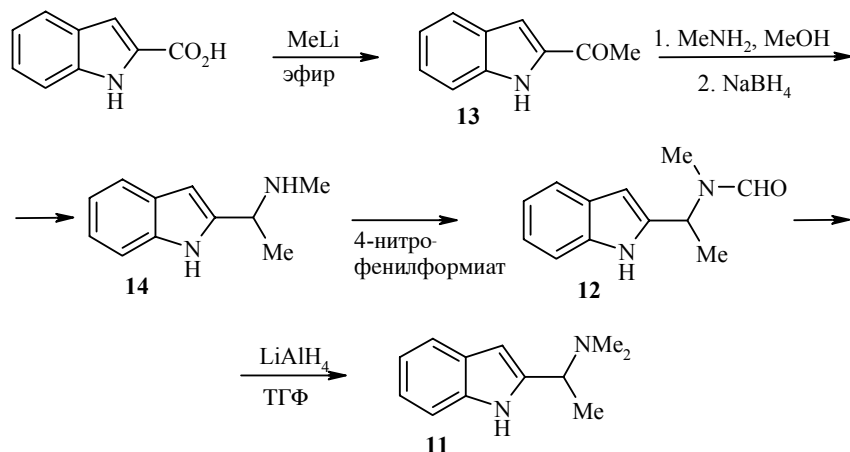


К атому азота в 2-метил-3-фенилтиоиндоле вводят активирующую фенилсульфонильную группу, затем 2-метильную группу радикально бромруют N-бромсукцинимидом в присутствии каталитических количеств перекиси бензоила, 2-бромметильное производное **7** подвергают нуклеофильному замещению атома галогена на аминогруппу. Далее используют любую последовательность превращений: гидролитическое удаление фенилсульфонильной группы с последующей восстановительной десульфурризацией (**8** в **9**, затем в **3**) и наоборот (**8** в **10**, затем в **3**).

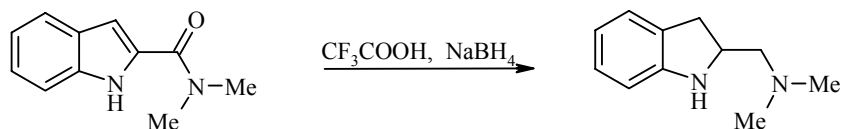
Восстановление легкодоступных диметиламинов индол-2-карбоновых кислот алюмогидридом лития также служит удобным методом синтеза 2-диметиламинометилиндолов [24–31].



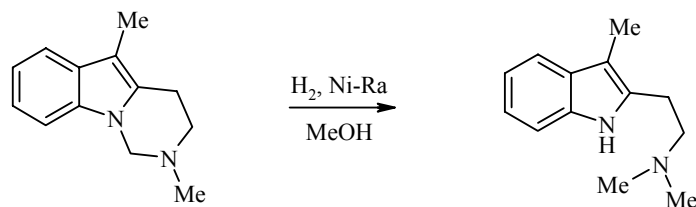
На одной из стадий получения гомолога 2-изограмина – 2-(1-диметиламиноэтил)индола (**11**) также был использован процесс восстановления формильного производного **12**, полученного в свою очередь последовательным превращением индол-2-карбоновой кислоты в 2-ацетилиндол (**13**) под действием метиллития, восстановительным аминированием в амин **14** и формилированием [32].



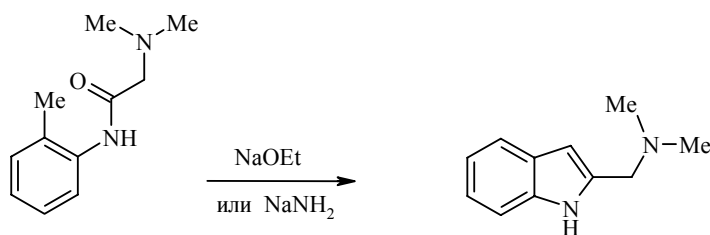
При использовании в качестве восстановителя боргидрида натрия в трифторуксусной кислоте одновременно с амидной группой происходит восстановление связи $C_{(2)}-C_{(3)}$ индола [33]:



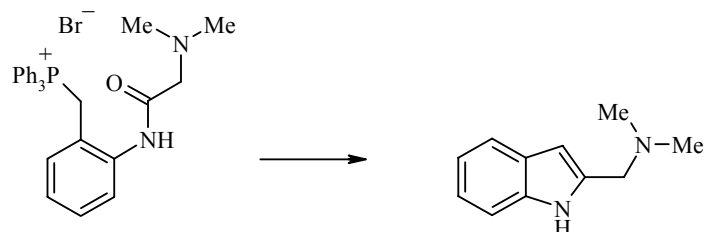
Восстановительное расщепление шестичленного гидрированного цикла в циклическом аналоге 2-изограмина – 2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[3,4-*a*]индоле – в присутствии никеля Ренея в метаноле позволяет получить 2-диметиламиноэтил-3-метилиндол [34].



Как было сказано выше, второй подход к синтезу 2-изограминов включает в себя конструирование индольного ядра из ациклических фрагментов. Действительно, впервые 2-изограмин был получен по методу Маделунга из *N*-(диметиламиноацетил)-*o*-толуидина в присутствии этилата [35] или амида натрия [36].

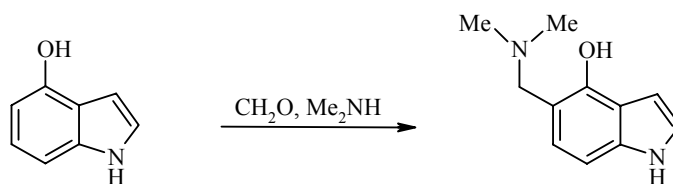


Часто применяемый в реакции Маделунга прием активации *o*-метильной группы в анилиновом субстрате – использование соответствующей трифенилфосфониевой соли – дал хорошие результаты и в случае синтеза 2-изограмина [37].

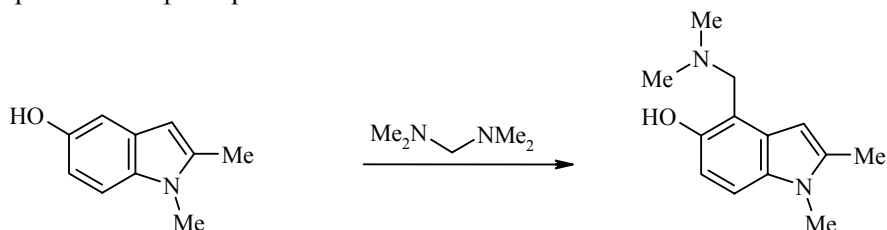


1.3. Синтез производных индола, содержащих диметиламинометильную группу в бензольном кольце

Непосредственное электрофильное введение диметиламинометильной группы в бензольное кольцо индолов возможно лишь при наличии в нем сильной активирующей донорной группировки (например, гидроксильной или метоксигруппы). Действительно, для 4-гидроксииндола реакция Манниха идет по положению 5, даже при свободном положении 3 [38].

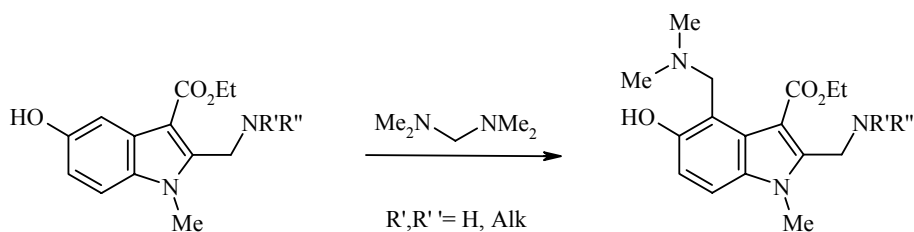


Наличие активирующей группы в положении 5 бензольного кольца индола, в принципе, создает две возможности региоориентации вступления диметиламинометильной группы – по двум *ortho*-положениям 4 или 6. Как правило, реакция Манниха для 5-гидроксииндолов идет преимущественно в положение 4. Действительно, например, при отсутствии заместителей в положении 3 аминотилирование под действием бисдиметиламинометана региоселективно идет по положению 4 с выходами, близкими к количественным [39–41], что, казалось бы, могло определяться чисто стерическими факторами.



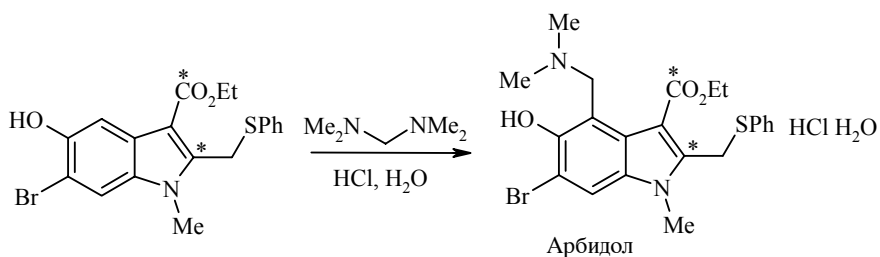
Однако образование соответствующего 4-изограмина (предложенного в качестве противовоспалительного средства) отмечено и для 3-замещенного 5-гидроксииндола – 3-ацетил-5-гидрокси-2-(сульфанилметил)индола, несмотря на наличие ацетильной группы в положении 3 [42]. Для ряда

1,2,3-тризамещенных 5-гидроксииндолов также отмечено региоселективное диметиламинотетраметилирование в положение 4, в том числе и при свободном положении 6 [43–45].



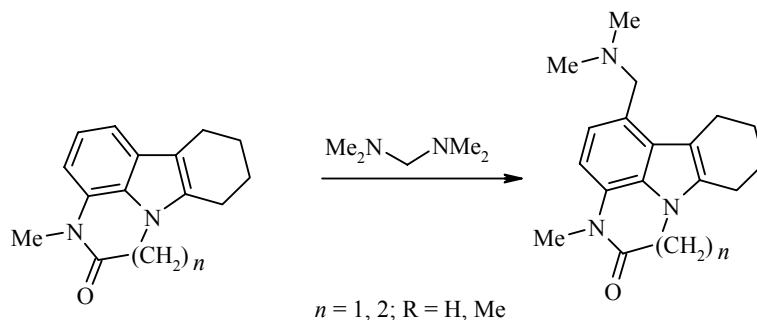
В то же время есть сведения, что использование некоторых 2,3-дизамещенных 5-гидроксииндолов в реакции с бисдиметиламинометаном приводит к одновременному аминотетраметилированию по положениям 4 и 6 [20].

Естественно, для 1,2,3,6-тетразамещенных [46–52] и 1,2,3,6,7-замещенных [18] 5-гидроксииндолов единственной возможностью является диметиламинотетраметилирование по положению 4. Этот метод использован для синтеза препарата арбидол, меченного ^{14}C по положению 2 и этоксикарбонильной группе с целью изучения его фармакокинетики [53].



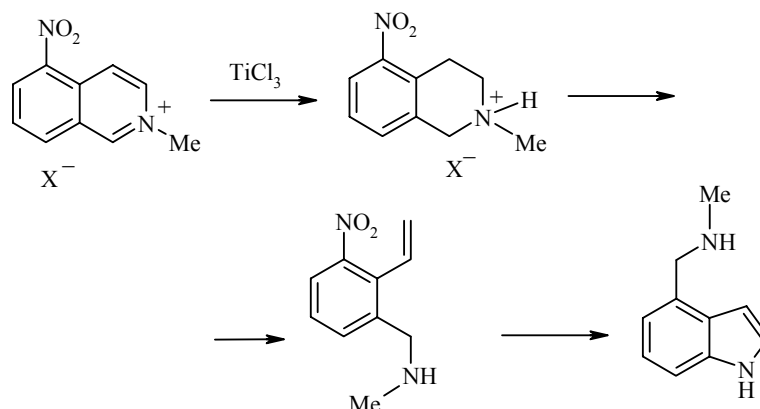
Следует отметить, что при наличии метоксигруппы в бензольном кольце, вместо гидроксильной, диметиламинотетраметилирование бисдиметиламинометаном в уксусной кислоте идет исключительно по положению 6 [54].

4-Диметиламинотетраметилирование некоторых тетрациклических производных 1,2,3,4-тетрагидрокарбазола доказано данными ЯМР с применением шифт-реагентов и не вызывает никаких сомнений [55].

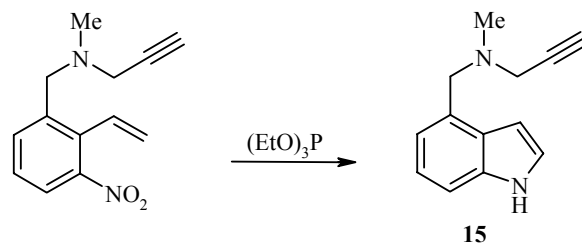


Известны случаи образования 7-изограминов при использовании 5,6-дизамещенных 4-гидроксииндолов [56] и 1,2,3-тризамещенных 6-гидроксииндолов [57].

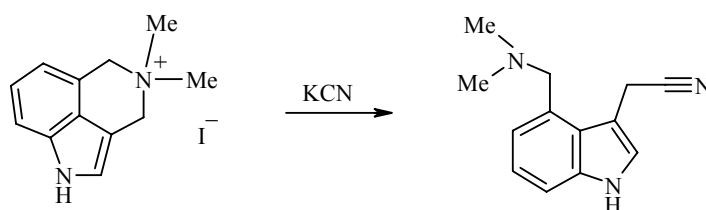
Примером получения аналога 4-изограмина без использования реакции Манниха служит изящный рециклиционный метод превращения иодметилата 5-нитроизохинолина или его гидрохлорида в 4-метиламино-метилиндол под действием TiCl_3 [58–60]. Этот метод включает восстановление кватернизованного пиридинового ядра изохинолина, гофмановское расщепление с образованием соответствующего *o*-нитростирола и его последующую восстановительную циклизацию. Экспериментальные модификации сделали возможным получение макроколичеств этих крайне труднодоступных индольных производных.



Циклизацию аналогичного *o*-нитростирола удалось осуществить и на примере *N*-(2-винил-3-нитробензил)-*N*-метил-*N*-(2-пропинил)амин под действием $(\text{EtO})_3\text{P}$ с получением аналога 4-изограмина с пропинильной группой у экзоциклического атома азота **15** [61]:



Раскрытие гидрированного кватернизованного шестичленного цикла в другом конденсированном производном изохинолина – иодметилате 4-метил-1,3,4,5-тетрагидропирроло[4,3,2-*de*]изохинолина – под действием KCN в ДМФА сопровождается не только образованием 4-изограмина, но и функционализацией положения 3 индольного ядра [61].

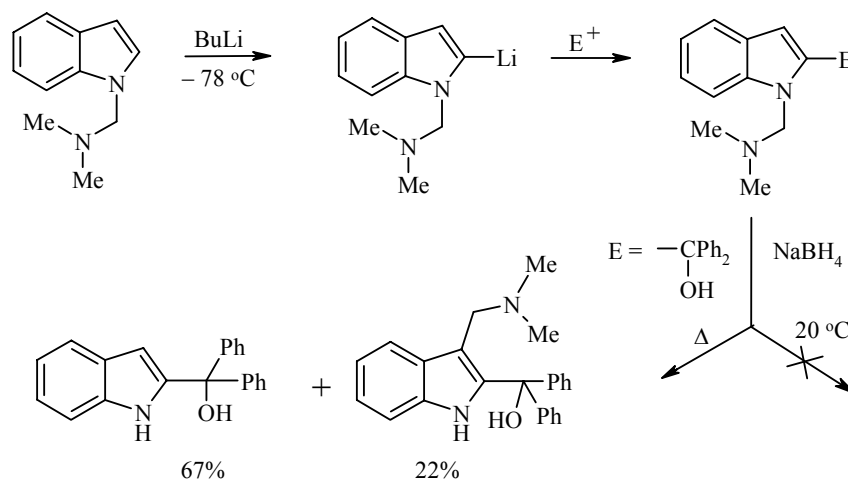


2. Химические свойства изограминов

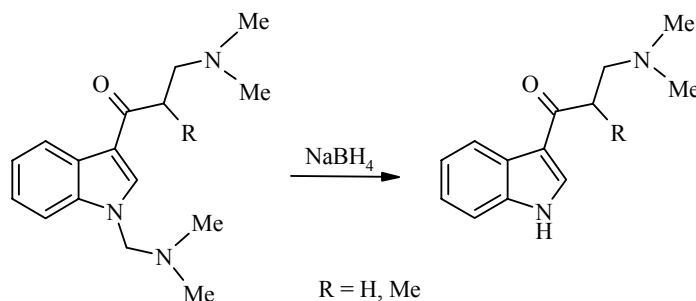
2.1. Металлирование 1-изограмина

Литиирование N-диметиламинометилиндола (1-изограмина), в отличие от реакций электрофильного замещения, которые обычно для незамещенных индолов идут по положению 3, позволяет ввести самые различные заместители в положение 2 индольного ядра, что имеет принципиальное синтетическое значение. Литиирование 1-изограмина BuLi в эфире при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ приводит к получению 2-литиевого производного, которое при обработке электрофилами самой различной природы (карбонильными соединениями, галоидными алкилами, дисульфидами) дает соответствующие 2-замещенные 1-изограмина с выходами от 51 до 87% [2].

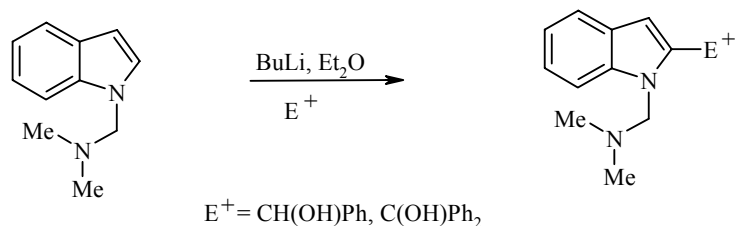
Естественно, возможность восстановительного удаления диметиламинометильной группы существенно повышает синтетическую значимость метода. Только в одном случае (при наличии в положении 2 дифенилгидроксиметильной группы) этот процесс под действием боргидрида натрия происходил не полностью и сопровождался частичной миграцией диметиламинометильной группы в положение 3.



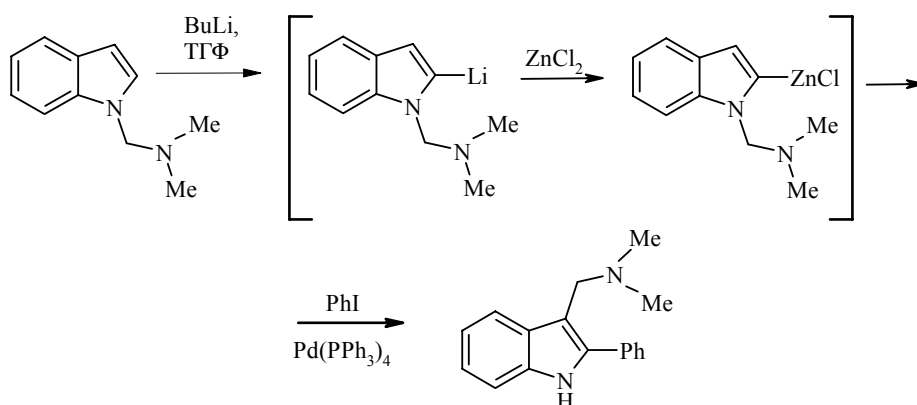
Для других же 2-замещенных 1-изограминов в тех же условиях он проходил вполне успешно, а продукты перегруппировки образовывались лишь в незначительных количествах. Примером может служить успешное удаление диметиламинометильной группы в 3-ацил-1-изограминах [62].



Использование в качестве электрофильных агентов в реакции с 2-литий-1-изограминами альдегидов и кетонов гладко приводит к образованию соответствующих вторичных и третичных спиртов [63].

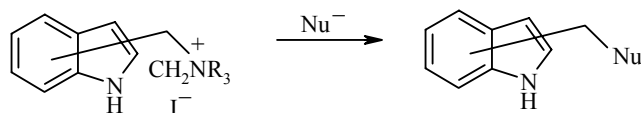


При обработке 2-литийпроизводного N-изограмина ZnCl_2 происходит переметаллирование, кросс-сочетание промежуточно образующегося цинк-органического соединения с иодбензолом при катализе $\text{Pd(PPh}_3)_4$ сопровождается миграцией диметиламинометильной группы в положение 3 [64, 65].



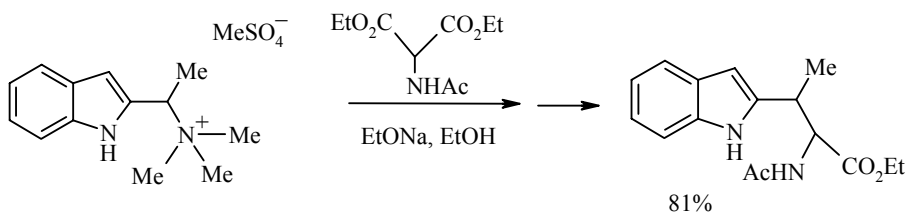
2.2. Взаимодействие изограминов с нуклеофилами

Аналогично грамину кватернизованные изограмины способны реагировать с нуклеофильными агентами самой различной природы. Кватернизация изограминов, во-первых, увеличивает положительный заряд на метиленовой группе, связывающей индольный бицикл с аммонийной группировкой, и, во-вторых, создает хорошую уходящую группу – третичный амин, что в совокупности способствует успеху нуклеофильного замещения.

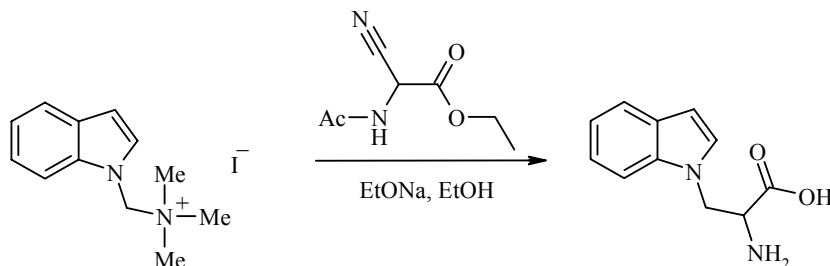


Такие реакции в ряду изограминов служат мощным средством введения функциональных заместителей в различные положения индольного ядра.

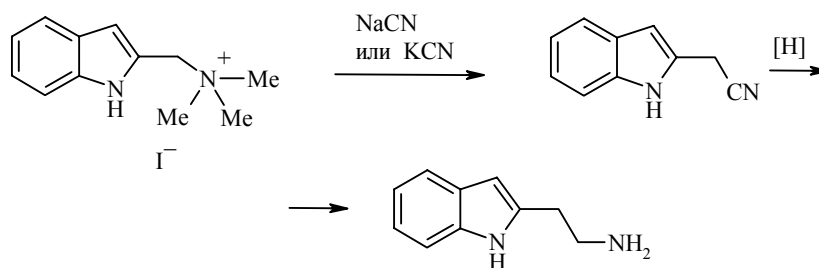
Взаимодействие кватернизованных изограминов с С-нуклеофилами можно продемонстрировать на примере реакции метосульфата 2-изограмина с метосульфата 2-изограмина с ацетиламино말로новым эфиром в присутствии этилата натрия. Этот процесс после гидролиза и декарбосилирования приводит с высоким выходом к получению этилового эфира 2-(ацетиламино)-3-(индол-2-ил)масляной кислоты [34].



Аналогичная реакция иодметилата 1-изограмина с ацетиламиноцианоксусным эфиром дает продукт нуклеофильного замещения, гидролиз которого приводит к получению 2-амино-3-(индол-1-ил)пропионовой кислоты [9].

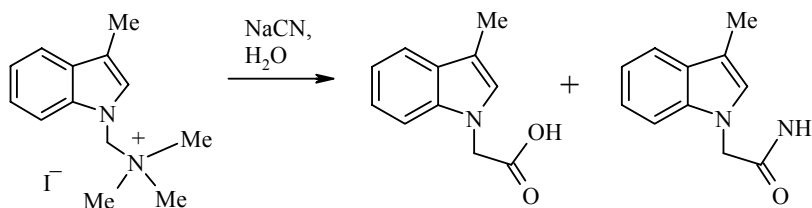


Прекрасными источниками С-нуклеофилов, как известно, служат цианиды щелочных металлов. Действительно, при взаимодействии иодметилата 2-изограмина с цианистым натрием [29] и калием [30] образуется 2-индолилацетонитрил, восстановлением которого синтезируют 2-изотриптамин.

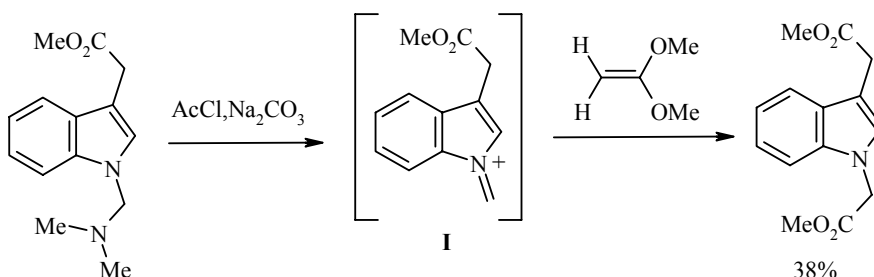


В случае иодметилата 3-метил-1-изограмина реакция с цианидом натрия в воде сопровождается гидролизом нитрильной группы с образова-

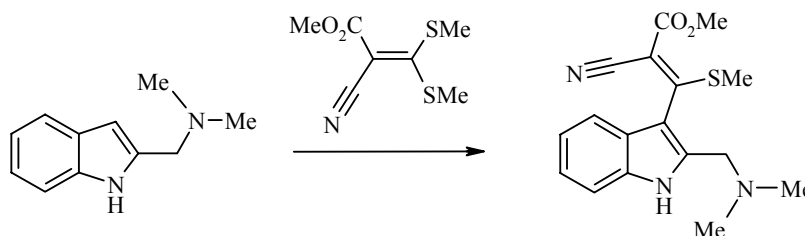
нием смеси соответствующего амида и кислоты [9].



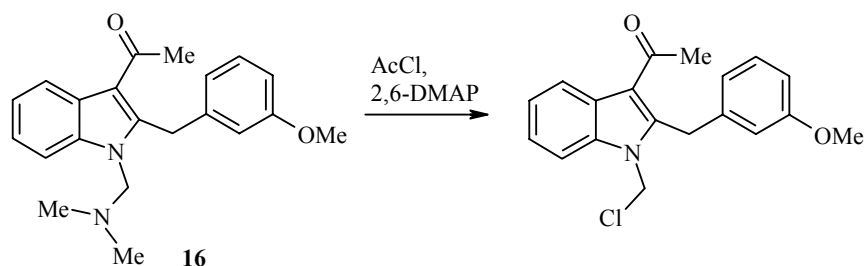
Описано применение в качестве С-нуклеофила диметилацетала кетена, взаимодействие которого с метиловым эфиром (1-диметиламинометил-индол-3-ил)уксусной кислоты приводит к замещению диметиламиногруппы на метилэтоксикарбонильную [66]. Любопытно, что в этом случае в качестве субстрата взят сам 1-изограмин, а не его иодметилат. Поскольку реакцию ведут в присутствии ацетилхлорида, есть основания полагать, что активация нуклеофильного замещения происходит за счет промежуточного образования ацилиевой соли грамина, хотя авторы постулируют образование интермедиата **I** на первой стадии реакции.



В неактивированных кватернизацией изограминах нуклеофильное замещение диметиламиногруппы не идет. Примером может служить нуклеофильное замещение группы SMe в 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилате при взаимодействии с 2-изограмином на 3-индолильный фрагмент без затрагивания диметиламинометильной группы [67].

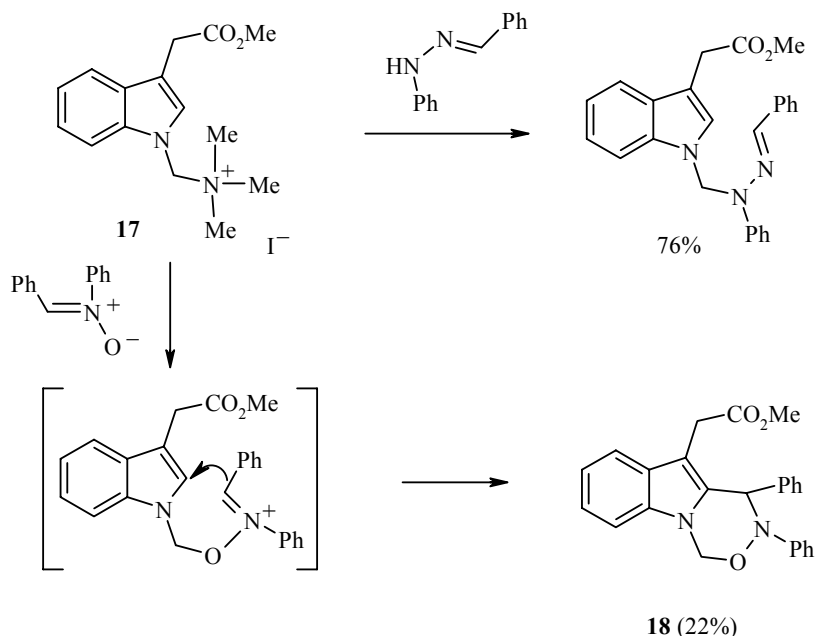


Под действием ацетилхлорида в присутствии 2,6-диметиламинопиридина (2,6-DMAP) удалось заменить диметиламиногруппу в замещенном 1-изограмине **16** на атом хлора [10].



Этот результат представляет интерес с двух точек зрения: во-первых, он служит примером очень удачного и успешного генерирования активного Cl-нуклеофила и, во-вторых, косвенно подтверждает высказанную нами концепцию возможности активации нуклеофильного замещения в изограминах при использовании ацетилхлорида.

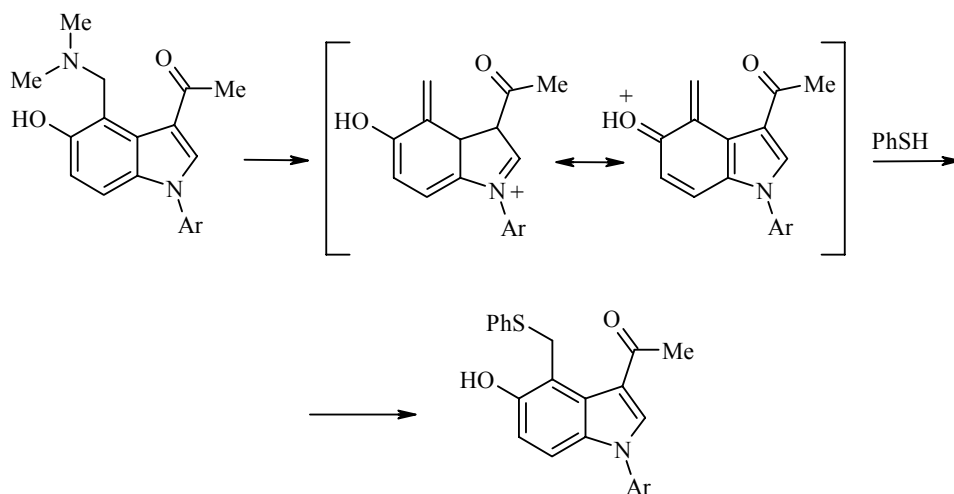
Замещение на N-нуклеофил можно продемонстрировать на примере реакции иодметилата 1-изограмина **17** с фенилгидразоном бензальдегида [68].



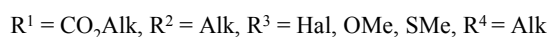
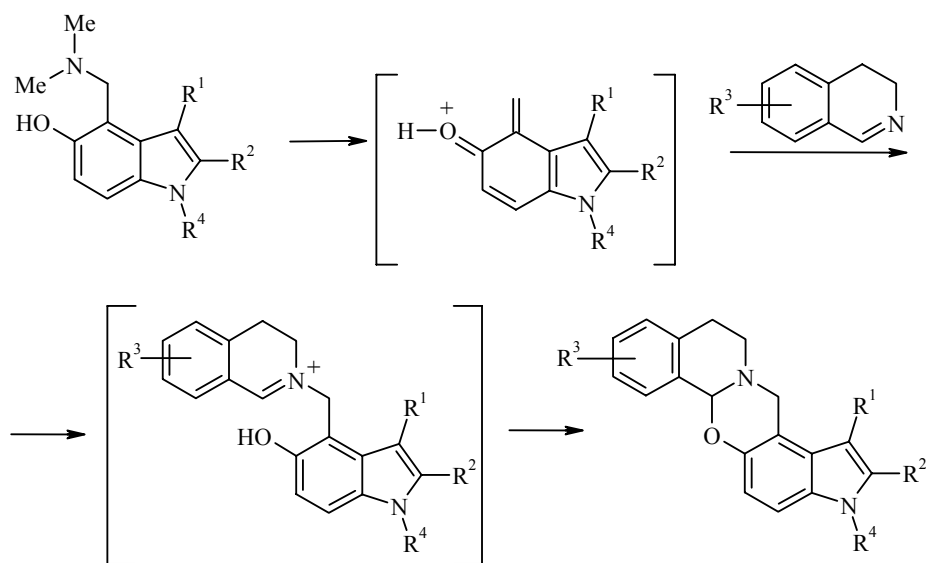
Образование 2-(1,2-дифенил-1,2-дигидро[1,2,5]оксадиазино[5,4-*a*]индол-10-ил)ацетата (**18**) при взаимодействии того же иодметилата **17** с дифенилнитроном в ДМСО при 120 °С [68] можно представить себе как двухстадийный процесс, первой стадией которого является нуклеофильное замещение триметиламмонийной группировки O-нуклеофилом, а второй – внутримолекулярная электрофильная атака образующимся промежуточным катионом положения 2 индольного фрагмента.

Легкость замещения S-нуклеофилом (тиофенолом) диметиламиногруппы в некваaternизованных 1,2,3-тризамещенных 5-гидрокси-4-изограминах [69] можно объяснить реализацией для таких структур механизма

элиминирования-присоединения [70], аналогично предложенному ранее для грамина [71, 72].

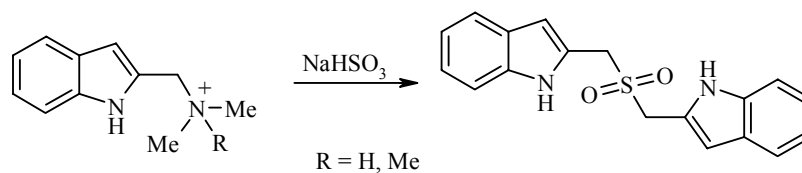


Возможно, по аналогичному механизму протекает реакция замещенных 5-гидрокси-4-изограминов с 3,4-дигидроизохинолинами, приводящая к сложной конденсированной системе 3,11,12,14-тетрагидроиндоло[4',5:5,6]-[1,3]оксаино[2,3-*a*]изохинолина [73].

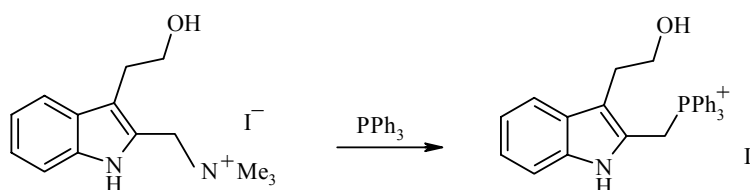


Другим примером S-нуклеофила может служить бисульфит натрия, взаимодействие которого с гидрохлоридом или иодметилатом 2-изограмина приводит к образованию продукта двойного алкилирования – бис-

(индол-2-илметил)сульфона [74].



При использовании в качестве Р-нуклеофила трифенилфосфина удается провести фосфорилирование иодметилатов 2-диметиламинотриптофола [75] и 2-изограмина [31].

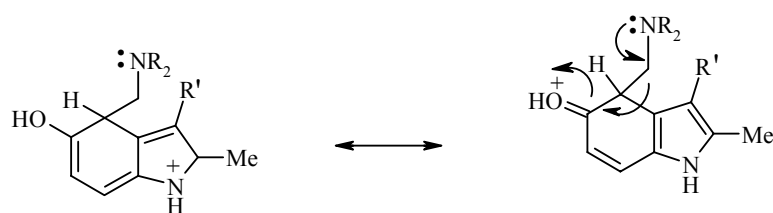


2.3. Ретрореакция Манниха

Альтернативным нуклеофильному замещению, хотя менее обычным, направлением превращений оснований Манниха служит ретропроцесс, сопровождающийся разрывом первоначально образующейся связи С–С с регенерацией исходного субстрата [70, 76, 77].

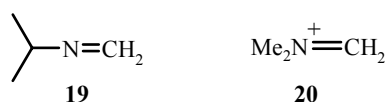
Основная публикация, относящаяся к обратной реакции Манниха для 5-гидрокси-4-диметиламинотриптофов, датирована 1970 г. [70]. Более поздних публикаций по этому вопросу нет. Процесс идет в присутствии аминов различного строения в нейтральной среде (спирт) в инертной атмосфере.

Существует определенная зависимость от природы используемого амина. Так, наиболее эффективным оказывается использование в качестве катализаторов первичных аминов. Например, количественный выход 4-незамещенного индола был получен при кипячении в спирте 5-гидрокси-4-диметиламинотриптофа с изопропиламин, однако при использовании вторичного амина (диэтиламина) он падал до 84%, а третичного (триэтиламина) – до 40%. Постулируемый авторами механизм этого процесса в качестве ключевой стадии включает протонирование по положению 4 с образованием резонансно стабилизированного интермедиата.

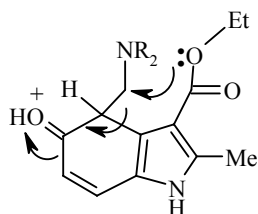


По-видимому, в данном случае необходимое для течения реакции протонирование осуществляется за счет содержащегося в молекуле субстрата фенольного гидроксила.

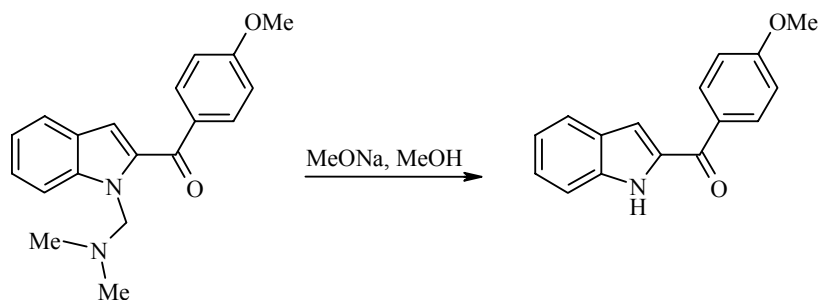
Для объяснения особой каталитической роли первичных аминов (например, изопропиламина) в ретрореакции Манниха авторы предполагают первоначальное переаминирование, а затем уже удаление хорошей уходящей группы – нейтрального имина **19** – вместо заряженной частицы **20**, как это было бы при удалении диалкиламинометильной группы.



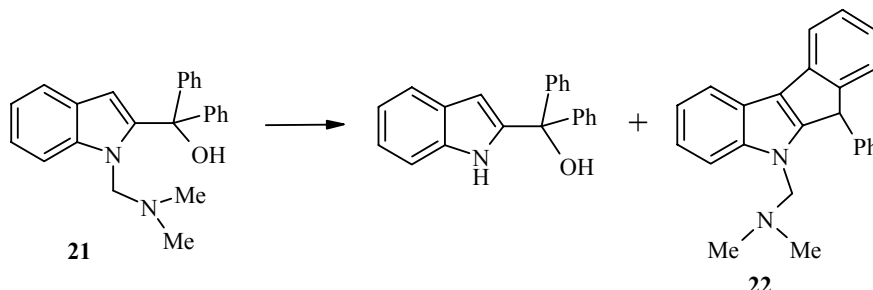
Ретрореакция Манниха идет более легко для 3-этоксикарбонильных производных 5-гидрокси-4-изограмина, чем для 3-алкилзамещенных, и не идет вообще в случае 3-незамещенных производных 4-изограмина. Такое влияние заместителя в положении 3 4-изограмина авторы объясняют с точки зрения электронных и стерических факторов и отводят решающую роль *перу*-взаимодействию заместителей в положениях 3 и 4.



Помимо упомянутого выше [2] случая восстановительного удаления диметиламинометильной группы в производных 1-изограмина известны случаи использования для такого процесса метилата натрия в метаноле [78].



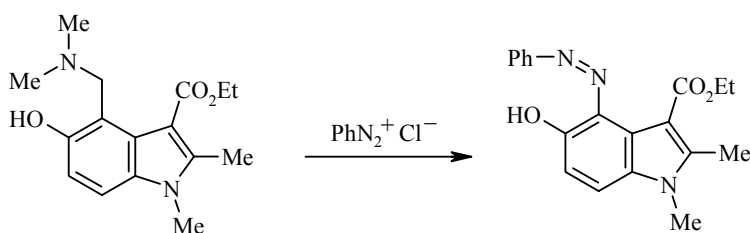
В тех же условиях при использовании в качестве субстрата (1-диметиламинометилиндолил)дифенилкарбинола (**21**) удаление группы Me_2NCH_2 сопровождается перегруппировкой с параллельным образованием тетрациклической структуры **22** [78].



Попытка пиролитического удаления диметиламинометильной группы 2-изограмина в вакууме при 820°C наряду с получением незамещенного индола приводит к полной деструкции молекулы и продуктам конденсации образующихся фрагментов [79]. В результате образуются диметиламиноацетонитрил, метиламиноацетонитрил, бензонитрил, хиолин и *o*-винилбензонитрил.

2.4. Прочие реакции

Единственным примером, не вписывающимся в приведенную выше классификацию химических свойств изограминов, служит крайне необычное превращение – замещение диметиламинометильной группы в 5-гидрокси-4-диметиламинометил-1,2-диметил-3-этоксикарбонилиндоле на фенилазогруппу под действием хлорида фенилдиазония [80].



К сожалению, авторы этого краткого сообщения только констатируют факт, но не делают никаких предположений по поводу механизма реакции. Единственным возможным объяснением этого процесса, на наш взгляд, может быть электрофильная *ipso*-атака катионом фенилдиазония по положению 4 с последующей ароматизацией за счет элиминирования диметиламинометильной группы.

3. Фармакологические свойства изограминов

Анализ литературных данных по биологической активности изограминов позволяет оценить некоторые качественные закономерности проявляемой ими активности и связи со структурой. Оказалось, что наиболее перспективны в этом плане производные 2-изограмина. Есть данные также по физиологической активности производных индола, содержащих диалкиламинометильные группы в бензольном кольце. Данные о биологических свойствах остальных изомерных граминов в литературе отсутствуют.

Наиболее часто проявляемой активностью среди производных 2-изограмина является противовирусная. Так, например, есть данные о противовирусной активности 1,3,5-тризамещенных 2-диэтиламинометилиндолов [22, 23]. Активность по отношению к вирусу гриппа проявил гидрохлорид 5-ацетокси-1-бензил-6-бром-2-диметиламинометил-3-этоксикарбонилиндола [19].

На примере 4-диметиламинометильных производных замещенных 5-гидроксииндолов показано, что они также обладают противогриппозной активностью, которая, однако, не превышает активность ремантадина [41, 54]. Другое соединение этого ряда – арбидол (6-бром-5-гидрокси-4-диметиламинометил-1-метил-2-фенилтиометил-3-этоксикарбонилиндол) – оказалось высокоэффективным препаратом, оказывающим противовирусное, интерферониндуцирующее и иммуностимулирующее действие [81–83]. Изучение фармакокинетики показало, что 90% препарата выводится из организма в первые сутки [53].

Обнаружены противомикробные свойства метосульфата и гидрохлорида 2,2'-бис(диметиламинометил)-5,5'-бииндола [25].

2-Диалкиламинометильные производные 5-нитро-3-фенилиндола проявляют выраженную нейролептическую активность. Так, они ингибируют действие фенамина и серотонина, усиливают снотворное действие гексенала и анальгезирующую активность промедола [17].

Есть данные о кратковременном антигипертензивном, противоаритмическом, противofiбриляционном и противосудорожном действии бисдиметиламинометильного производного индола – этилового эфира 5-гидрокси-4,6-бис(диметиламинометил)-2-метилиндол-3-карбоновой кислоты [20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. Pachter, D. Zacharias, *J. Org. Chem.*, **24**, 1285 (1959).
2. A. R. Katritzky, P. Lue, Y.-X. Chen, *J. Org. Chem.*, **55**, 3688 (1990).
3. S. Swaminathan, K. Narasimhan, *Chem. Ber.*, **99**, 889 (1966).
4. K. Yamada, T. Kawasaki, T. Fujita, M. Somei, *Heterocycles*, **55**, 1151 (2001).
5. B. E. Love, B. T. Nguyen, *Synlett*, **10**, 1123 (1998).
6. O. Eichele, E. Mutschler, *Arch. Pharm.*, **300**, 1038 (1967).
7. J. Thesing, P. Binger, *Chem. Ber.*, **90**, 1419 (1957).
8. S. Swaminathan, S. Ranganathan, S. Sulochana, *J. Org. Chem.*, **23**, 707 (1958).
9. S. Swaminathan, S. Ranganathan, *J. Org. Chem.*, **22**, 70 (1957).
10. U. Burger, A. O. Bringhen, *Helv. Chim. Acta*, **72**, 93 (1989).
11. A. Barrett, D. Dauzonne, I. A. O'Neil, A. Renaud, *J. Org. Chem.*, **49**, 4409 (1984).
12. B. E. Love, P. S. Raje, *Heterocycles*, **35**, 1259 (1993).

13. S. J. Martinez, J. A. Joue, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **12**, 3155 (1979).
14. K. J. Drost, J. Kevin, M. P. Cava, *J. Org. Chem.*, **56**, 2240 (1991).
15. D. Nagarathnam, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 1371 (1992).
16. D. Nagarathnam, M. Vedachalam, P. C. Srinivasan, *Synthesis*, 156 (1983).
17. А. Н. Гринев, Е. С. Кричевский, О. Б. Романова, Т. Я. Филипенко, А. И. Полежаева, *Хим.-фарм. журн.*, **17**, 1066 (1983).
18. И. Н. Нестерова, И. С. Николаева, Е. А. Голованова, А. Н. Фомина, *Хим.-фарм. журн.*, **23**, 45 (1989).
19. А. Н. Гринев, Е. К. Панишева, И. С. Николаева, А. Н. Фомина, Е. А. Голованова, А. А. Черкасова, *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 575 (1987).
20. А. Н. Гринев, Е. К. Панишева, А. А. Черкасова, А. А. Столярчук, Н. И. Иванова, Т. И. Лысяя, Б. Г. Сторожук, *Хим.-фарм. журн.*, **17**, 940 (1983).
21. D. Nagarathnam, *Synthesis*, **8**, 743 (1992).
22. Б. Б. Семенов, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **38**, № 6, 3 (2004).
23. Е. К. Панишева, Э. С. Кричевский, И. С. Николаева, А. Н. Фомина, А. А. Черкасова, Е. А. Голованова, Л. Ю. Крылова, *Хим.-фарм. журн.*, **23**, 189 (1989).
24. H. R. Snyder, P. L. Cook, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 969 (1956).
25. Ш. А. Самсония, З. Ш. Ломтатидзе, Н. Н. Овсянникова, Н. Н. Суворов, *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 827 (1987).
26. E. C. Kornfeld, *J. Org. Chem.*, **16**, 806 (1951).
27. L. Toscano, G. Grisanti, G. Fioriello, E. Seghetti, *J. Med. Chem.*, **19**, 208 (1976).
28. Ш. А. Самсония, Б. А. Медведев, С. В. Долидзе, М. Г. Чешмариташвили, Нгуен Хыу Динь, М. Д. Машковский, Н. Н. Суворов, *Хим.-фарм. журн.*, **18**, 29 (1984).
29. W. von Schindler, *Helv. Chim. Acta*, **40**, 2156 (1957).
30. J. R. Geigy, Pat. GB 828521 (1960), *Chem. Abstr.*, **54**, 68264 (1960).
31. D. Pelaprat, R. Oberlin, B. Roques, J. B. Le Pecq, *Compt. rend., Ser. D*, **283**, 1109 (1976); *Chem. Abstr.*, **86**, 121088 (1977).
32. H. Akimoto, K. Hiroshi, A. Kawai, H. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 123 (1985).
33. J. L. Stanton, M. H. Ackerman, *J. Med. Chem.*, **26**, 986 (1983).
34. A. Ebnother, P. Niklaus, R. Suess, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 629 (1969).
35. H. Euler, H. Erdtman, *Liebigs Ann. Chem.*, **520**, 1 (1935).
36. F. Yoneda, T. Miyamae, Y. Nitta, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 8 (1967).
37. M. Le Core, A. Hercouet; Y. Le Stanc, H. Le Baron, *Tetrahedron*, **41**, 5313 (1985).
38. F. Troxler, G. Borrmann, F. Seeman, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 1203 (1969).
39. M. Julia, J.-Y. Lalemand, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2046 (1973).
40. А. Н. Гринев, В. И. Шведов, Е. К. Панишева, Н. С. Богданова, И. С. Николаева, Г. Н. Першин, *Хим.-фарм. журн.*, **3**, № 9, 9 (1969).
41. М. В. Мезенцева, И. С. Николаева, Е. А. Голованова, А. Н. Фомина, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 10, 52 (1990).
42. Е. К. Панишева, Н. И. Микерова, И. С. Николаева, А. Н. Фомина, А. А. Черкасова, Е. А. Голованова, Л. Ю. Крылова, *Хим.-фарм. журн.*, **22**, 1455 (1988).
43. А. Н. Гринев, Е. К. Панишева, А. А. Черкасова, А. Н. Фомина, И. С. Николаева, Е. А. Голованова, М. Г. Ильина, *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 52 (1987).
44. А. Н. Гринев, С. В. Латыпова, М. Д. Машковский, Е. К. Панишева, В. И. Шведов, *Хим.-фарм. журн.*, **1**, № 4, 9 (1967).
45. А. Н. Гринев, В. И. Шведов, Е. К. Панишева, О. О. Макеева, Г. Н. Першин, *Хим.-фарм. журн.*, **4**, № 1, 26 (1970).
46. U. Kucklaender, H. Toeberich, *Arch. Pharm.*, **315**, 737 (1982).
47. Е. К. Панишева, А. Н. Фомина, И. С. Николаева, П. А. Геленко-Ярошевский, В. В. Барташевич, А. А. Черкасова, С. Н. Линченко, А. Л. Эгикьян, Е. А. Голованова, Т. В. Пушкина, *Хим.-фарм. журн.*, **22**, 565 (1988).
48. М. В. Мезенцева, И. С. Николаева, Е. А. Голованова, Л. Ю. Крылова, А. Н. Фомина, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 5, 35 (1991).
49. С. А. Зотова, Т. М. Корнеева, В. И. Шведов, В. К. Завьялова, В. Ю. Мортиков, В. П. Литвинов, Н. В. Даринский, И. С. Николаева, А. Н. Фомина, *Хим.-фарм. журн.*, **26**, № 1, 52 (1992).
50. С. А. Зотова, Т. М. Корнеева, В. И. Шведов, Н. И. Фадеева, И. А. Ленева, И. Т. Федякина, М. П. Христова, И. С. Николаева, В. В. Петерс, Т. А. Гуськова, *Хим.-*

- фарм. журн., **29**, № 1, 51 (1995).
51. А. Н. Гринев, В. И. Шведов, А. К. Чижов, Т. Ф. Власова, *ХГС*, 1250 (1975).
 52. G. S. Gadaginamath; L. D. Basanagoudar, S. Siddappa, *J. Ind. Chem. Soc.*, **54**, 709 (1977).
 53. В. Я. Ядровская, Е. П. Савина, Н. Г. Цышкова, Ф. А. Трофимов, В. Г. Скворцов, А. Н. Деденков, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 2, 11 (1993).
 54. А. Н. Гринев, Е. К. Панишева, В. И. Шведов, *ХГС*, 284 (1976).
 55. А. Н. Гринев, Е. В. Ломанова, Л. М. Алексеева, К. Ф. Турчин, Ю.Н. Шейнкер, *ХГС*, 1660 (1983).
 56. А. Н. Гринев, Л. С. Саркисова, В. М. Любчанская, И. С. Николаева, Е. А. Голованова, *Хим.-фарм. журн.*, **18**, 1080 (1984).
 57. В. И. Шведов, Е. К. Панишева, Т. Ф. Власова, А. Н. Гринев, *ХГС*, 1354 (1973).
 58. M. Somei, F. Yamada, Ch. Kaneko, *Chem. Lett.*, 943 (1979).
 59. M. Somei, F. Yamada, Ch. Kaneko, *Chem. Lett.*, 1249 (1978).
 60. M. Somei, Y. Karasawa, Ch. Kaneko, *Chem. Lett.*, 813 (1980).
 61. M. Somei, *Chem. Lett.*, 1245 (1978).
 62. J. Zmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1180 (1960).
 63. D. J. Hlasta, M. R. Bell, *Heterocycles*, **29**, 849 (1989).
 64. T. Sakamoto, Y. Kondo, N. Takazawa, H. Yamanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, 1927 (1996).
 65. T. Sakamoto, Y. Kondo, N. Takazawa, H. Yamanaka, *Heterocycles*, **36**, 941 (1993).
 66. U. Burger, A. O. Bringhen, Ph. J. Wirthner, J.-C. Scharer, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 2275 (1985).
 67. G. Kobayashi, Y. Matsuda, R. Natsuki, Y. Tominaga, *Yakugaku Zasshi*, **92**, 1468 (1972); *РЖХим*, 17Ж224 (1973).
 68. U. Burger, A. O. Bringhen, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4415 (1988).
 69. G. S. Gadaginamath, A. G. Kamat, B. G. Pujar, *Rev. Roum. Chim.*, **40**, 265 (1995); *РЖХим*, 12E111 (1995).
 70. S. A. Monti, G. D. Castillo, *J. Org. Chem.*, **35**, 3764 (1970).
 71. B. Reichert, *Die Mannich Reaktion*, Springer Verlag, Berlin, 1959.
 72. J. H. Brewater, E. Eilel, *Org. React.*, **7**, 99 (1958).
 73. M. Bohme, C. E. Augelli-Szafran, H. Hallak, Th. Pugsley, K. Serpa, R. D. Schwarz, *J. Med. Chem.*, **45**, 3094 (2002).
 74. P. Messinger, H. Greve, *Synthesis*, 259 (1977).
 75. J. A. Enkhoorn, S. Silva, D. Osmund, V. Snieckus, *Can. J. Chem.*, **5**, 792 (1973).
 76. H. Rivière, *Ann. Chim. (Paris)*, **5**, 1273 (1960).
 77. H. Larramona, B. Tchouba, *Bull. Soc. Chim. Fr., C*, 53 (1952).
 78. D. J. Hlasta, M. R. Bell, *Heterocycles*, **29**, 849 (1989).
 79. R. F. Brown, N. Hooley, F. N. Irvine, *Aust. J. Chem.*, **27**, 671 (1974).
 80. Г. Н. Кюрило, Н. И. Поктоба, А. Н. Гринев, *ЖОрХ*, **14**, 2627 (1978).
 81. А. Н. Гринев, Ф. А. Трофимов, Н. Г. Тсышкова, Г. Н. Першин, Н. С. Богданова, I. S. Nikolaeva, Pat. SU 1685933; *Chem. Abstr.*, **116**, 214345 (1991).
 82. В. Г. Граник, *Органическая химия*, Москва, Вузовская книга, 2003, 100.
 83. В. Г. Граник, *Лекарства (Фармакологический, биохимический и химический аспекты)*, Москва, Вузовская книга, 2001, сс. 238, 329.

Российский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева,
Москва 125190
e-mail: semenovb@mail.ru

Поступило в редакцию 25.03.2004

^aМосковский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119234
e-mail: yumar@org.chem.msu.su