

Н. М. Пржевальский, Н. С. Скворцова, И. В. Магедов

**НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3-АМИНОИНДОЛА.  
СИНТЕЗ 2-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)-3-(3,5-ДИМЕТИЛ-1-  
ПИРАЗОЛИЛ)ИНДОЛОВ**

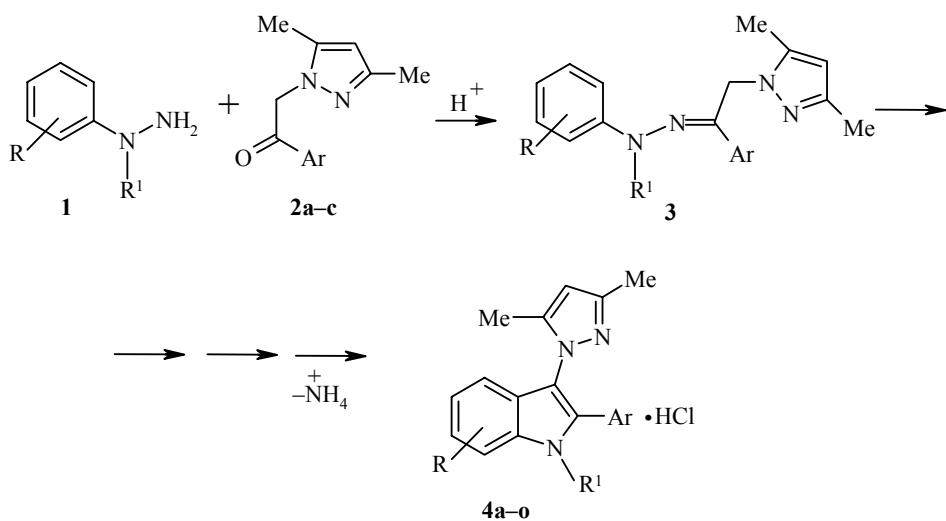
Взаимодействием арилгидразинов с  $\omega$ -(3,5-диметил-1-пиразолил)ацетофенонами и 2-ацетилтиофеном получены арилгидразоны, которые циклизацией по Фишеру превращены в 2-арил(тиенил)-3-(3,5-диметил-1-пиразолил)индолы с заместителями в положениях 1, 5, 7.

**Ключевые слова:** арилгидразины, арилгидразоны, пиразолилиндолы.

В продолжение исследований по синтезу производных 3-аминоиндола [1, 2] нами разработан метод получения новых систем, содержащих в положении 3 пиразольное ядро (предварительное сообщение см. [3]). Данные соединения являются перспективными с точки зрения биологической активности, поскольку индолы и пиразолы широко известны в этом плане [4].

Кипячение смеси небольшого избытка арилгидразинов **1** и кетонов **2** в этаноле в присутствии каталитических количеств AcOH приводит к арилгидразонам **3**, которые без выделения были превращены в индолы **4** нагреванием в этаноле с трехкратным молярным количеством тионилхлорида (индолизация по Фишеру).

Кетоны **2** синтезированы алкилированием 3,5-диметилпиразола  $\omega$ -галогеноацетофенонами и  $\omega$ -хлор-2-ацетилтиофеном по методике [5] (табл. 1).



**2a, 4a–d Ar = Ph, 2b, 4e–i Ar = *n*-хлорфенил, 2c, 4j–o Ar = 2-тиенил; 4 a, e, j R = H, b, f, k R = 5-Me, c, h, l R = Cl, d, m R = 5-F, g R = 5-Br, i, n R = 5-OMe, o R = 7-Me,**

$$\mathbf{a-h}, \mathbf{j-o} \text{ } R^1 = H, \mathbf{i} \text{ } R^1 = CH_2Ph$$

Таблица 1

## Физико-химические и спектральные характеристики соединений 2a–c

Соеди- нение*	Брутто- формула	Найдено, %			T. пл., °C (i-PrOH)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м. д. (J, Гц)			Выход, %
		Вычислено, %	C	H		Ar	Пиразольный цикл	CH <sub>2</sub> (2H, с)	
<b>2a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O•HBr	52.50 52.90	5.07 5.12	9.41 9.49	162–163	8.05 (2H, д, J = 8.3, H-2,6); 7.72 (1H, т, J = 7.2, J = 1.3, H-4); 7.59 (2H, т, J = 8.3, J = 7.2, H-3,5)	6.01 (1H, с, H-4); 2.33 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 2.15 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)	5.76	61
<b>2b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O•HBr	47.42 47.37	4.31 4.28	8.29 8.50	193–194	8.18 (2H, д, J = 8.8, H-2,6); 7.72 (2H, д, J = 8.8, H-3,5)	6.28 (1H, с, H-4); 2.35 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 2.31 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)	6.13	60
<b>2c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS•HBr	43.92 43.86	4.33 4.35	9.18 9.30	212–213	8.25 (1H, д, J = 3.8, H-3); 8.21 (1H, д, J = 4.9, H-5); 7.38 (1H, м, H-4)	6.27 (1H, с, H-4); 2.37 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 2.31 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)	6.04	54

\* Гидробромид 2-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-1-фенил-1-этанона (**2a**), гидробромид 2-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-1-(4-хлорфенил)-1-этанона (**2b**), гидробромид 2-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-1-(2-тиенил)-1-этанона (**2c**).

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 4а–с

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)*				
	Индольный цикл	Ar	R <sup>1</sup>	R	Пиразольный цикл
<b>4a</b>	7.51 (1H, с, H-7); 7.23 (1H, м, H-6); 7.16 (1H, м, H-4); 7.08 (1H, м, H-5)	7.40–7.30 (5H, м, H <sub>аром</sub> )	11.91 (1H, уш. с)	–	6.18 (1H, с, H-4); 2.26 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 1.86 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)
<b>4b</b>	7.44 (1H, м, H-7); 7.07 (1H, д, $J$ = 8.3, H-6); 7.00 (1H, с, H-4)	7.42–7.39 (5H, м, H <sub>аром</sub> )	11.80 (1H, уш. с)	2.28 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	6.14 (1H, с, H-4); 2.38 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 1.91 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)
<b>4c</b>	7.68 (1H, д, $J$ = 8.3, H-7); 7.28 (1H, с, H-4); 7.26 (1H, д, $J$ = 8.3, H-6)	7.49–7.40 (5H, м, H <sub>аром</sub> )	12.68 (1H, уш. с)	–	6.31 (1H, с, H-4); 2.36 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 1.96 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)
<b>4d</b>	7.44 (1H, м, H-7); 7.00 (1H, т, д, $J_{\text{H-H}}$ = 8.3, $J_{\text{H-F}}$ = 9.4, H-6); 6.88 (1H, д, д, $J_{\text{H-F}}$ = 9.4, H-4)	7.32 (2H, д, $J$ = 8.7, H-2,6); 7.20 (3H, м, H-3,4,5)	10.17 (1H, уш. с)	–	6.07 (1H, с, H-4); 2.25 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 1.87 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)
<b>4e</b>	7.61 (1H, д, $J$ = 7.7, H-4); 7.28 (1H, м, H-5); 7.26 (1H, д, $J$ = 7.7, H-7); 7.14 (1H, т, $J$ = 7.7, H-6)	7.49 (2H, д, $J$ = 8.8, H-2,6); 7.46 (2H, д, $J$ = 8.8, H-3,5)	12.35 (1H, уш. с)	–	6.29 (1H, с, H-4); 2.33 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 1.98 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)
<b>4f</b>	7.47 (1H, м, H-7); 7.03 (1H, д, $J$ = 8.2, H-6); 6.10 (1H, с, H-4)	7.47 (2H, м, H-2,6); 7.41 (2H, д, $J$ = 8.8, H-3,5)	12.00 (1H, уш. с)	2.38 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	6.22 (1H, с, H-4); 2.31 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 1.95 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)
<b>4g</b>	7.47 (1H, д, $J$ = 8.8, H-7); 7.34 (1H, д, $J$ = 8.8, H-6); 7.24 (1H, с, H-4)	7.48 (2H, д, $J$ = 8.8, H-2,6); 7.26 (2H, д, $J$ = 8.8, H-3,5)	12.10 (1H, уш. с)	–	6.10 (1H, с, H-4); 2.23 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 1.83 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)
<b>4h</b>	7.57 (1H, д, $J$ = 8.8, H-7); 7.23 (1H, д, $J$ = 8.8, H-6); 7.10 (1H, с, H-4)	7.48 (2H, д, $J$ = 8.8, H-2,6); 7.27 (2H, д, $J$ = 8.8, H-3,5)	12.08 (1H, уш. с)	–	6.10 (1H, с, H-4); 2.23 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 1.83 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)

<b>4i</b>	7.43 (1H, д, $J = 8.3$ , H-7); 6.86 (1H, м, H-6); 6.60 (1H, с, H-4)	7.43 (2H, д, $J = 8.8$ , H-2,6); 7.27 (2H, д, $J = 8.8$ , H-3,5)	7.25–7.21 (3H, м, H-3,4,5); 6.90 (2H, м, H-2,6); 5.45 (2H, с, CH <sub>2</sub> )	3.70 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )	5.93 (1H, с, H-4); 2.16 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 1.79 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)
<b>4j</b>	7.26 (1H, м, H-7); 7.12–7.00 (3H, м, H-4,5,6)	7.05 (1H, д, $J = 4.4$ , H-5); 6.63 (1H, д, $J = 3.3$ , H-3); 6.55 (1H, м, H-4)	10.09 (1H, уш. с)	—	6.10 (1H, с, H-4); 2.32 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 2.04 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)
<b>4k</b>	7.35 (1H, м, H-7); 7.02 (1H, д, $J = 8.3$ , H-6); 6.85 (1H, с, H-4)	7.53 (1H, д, $J = 4.9$ , H-5); 7.32 (1H, м, H-3); 7.10 (1H, т, $J = 4.9$ , $J = 3.9$ , H-4)	11.79 (1H, уш. с)	2.33 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	6.14 (1H, с, H-4); 2.22 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 1.90 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)
<b>4l</b>	7.48 (1H, д, $J = 8.3$ , H-7); 7.21 (1H, д, $J = 8.3$ , H-6); 7.04 (1H, с, H-4)	7.59 (1H, д, $J = 3.9$ , H-5); 7.38 (1H, д, $J = 3.3$ , H-3); 7.13 (1H, т, $J = 3.9$ , $J = 3.3$ , H-4)	12.23 (1H, уш. с)	—	6.17 (1H, с, H-4); 2.23 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 1.91 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)
<b>4m</b>	7.56 (1H, м, H-7); 7.00 (1H, т, д, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ , $J_{\text{H-F}} = 9.4$ , H-6); 6.88 (1H, д, д, $J_{\text{H-F}} = 9.4$ , H-4)	7.64 (1H, д, $J = 4.9$ , H-5); 7.54 (1H, д, $J = 3.9$ , H-3); 7.16 (1H, т, $J = 4.9$ , $J = 3.9$ , H-4)	12.40 (1H, уш. с)	—	6.26 (1H, с, H-4); 2.30 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 2.02 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)
<b>4n</b>	7.42 (1H, м, H-7); 6.88 (1H, д, $J = 8.8$ , H-6); 6.85 (1H, с, H-4)	7.57 (1H, д, $J = 4.9$ , H-5); 7.39 (1H, д, $J = 3.9$ , H-3); 7.13 (1H, т, $J = 4.9$ , $J = 3.9$ , H-4)	11.90 (1H, уш. с)	3.77 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )	6.19 (1H, с, H-4); 2.27 (3H, с, 3-CH <sub>3</sub> ); 2.00 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)
<b>4o</b>	7.10–7.04 (3H, м, H-4,5,6)	7.76 (1H, д, $J = 3.9$ , H-3); 7.61 (1H, д, $J = 4.9$ , H-5); 7.16 (1H, т, $J = 4.9$ , $J = 3.9$ , H-4)	11.85 (1H, уш. с)	2.63 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	6.33 (1H, с, H-4); 2.34 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 2.03 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5)

\* Спектры ЯМР <sup>1</sup>H снимали в ДМСО (соединения 4a,g–i,k,l), ДМФА (соединения 4b,c,e,f,m–o), CD<sub>3</sub>CN (соединения 4d) и CDCl<sub>3</sub> (соединение 4j).

Таблица 3

## Характеристики индолов 4

Соединение*	Брутто-формула	Название	Найдено, %			T. пл., °C	Выход, %
			C	H	N		
4a	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> •HCl	Гидрохлорид 3-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-2-фенил-1Н-индола	70.54 70.47	5.70 5.60	12.72 12.98	189–190 (EtOH водн.)	46
4b	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> •HCl	Гидрохлорид 3-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-5-метил-2-фенил-1Н-индола	71.20 71.10	5.90 5.97	12.16 12.44	290–291 (EtOH водн.)	48
4c	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> •HCl	Гидрохлорид 3-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-5-хлор-2-фенил-1Н-индола	63.61 63.70	4.74 4.78	11.70 11.73	292–293 (EtOH водн.)	38
4d	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub>	3-(3,5-Диметил-1Н-1-пиразолил)-5-фтор-2-фенил-1Н-индол	74.86 74.74	5.26 5.28	13.48 13.76	242–243 (EtOH водн.)	40
4e	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> •HCl	Гидрохлорид 3-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-2-(4-хлорфенил)-1Н-индола	63.73 63.70	4.70 4.78	11.52 11.73	209–210 (i-PrOH водн.)	38
4f	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> •HCl	Гидрохлорид 3-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-5-метил-2-(4-хлорфенил)-1Н-индола	64.39 64.52	5.18 5.14	10.96 11.29	310–311 (EtOH водн.)	57
4g	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> BrClN <sub>3</sub> •HCl	Гидрохлорид 5-бром-3-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-2-(4-хлорфенил)-1Н-индола	52.27 52.20	3.74 3.69	9.55 9.61	307–308 (i-PrOH водн.)	25

<b>4h</b>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> •HCl	Гидрохлорид 3-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-5-хлор-2-(4-хлорфенил)-1Н-индола	<u>58.80</u> 58.11	<u>4.07</u> 4.11	<u>10.53</u> 10.70	302–303 (EtOH водн.)	40
<b>4i</b>	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub>	1-Бензил-3-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-5-метокси-2-(4-хлорфенил)-1Н-индол	<u>73.46</u> 73.38	<u>5.39</u> 5.47	<u>9.47</u> 9.51	195–196 (EtOH водн.)	38
<b>4j</b>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S	3-(3,5-Диметил-1Н-1-пиразолил)-2-(2-тиенил)-1Н-индол	<u>69.47</u> 69.60	<u>5.11</u> 5.15	<u>14.30</u> 14.32	230–231 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> –C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> )	46
<b>4k*</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S	3-(3,5-Диметил-1Н-1-пиразолил)-5-метил-2-(2-тиенил)-1Н-индол	<u>70.47</u> 70.33	<u>5.66</u> 5.57	<u>13.51</u> 13.67	263–264 (EtOH водн.)	56
<b>4l</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> S•HCl	Гидрохлорид 3-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-2-(2-тиенил)-5-хлор-1Н-индола	<u>55.92</u> 56.05	<u>4.25</u> 4.15	<u>11.20</u> 11.53	280–281 (EtOH водн.)	24
<b>4m</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> S•HCl	Гидрохлорид 3-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-2-(2-тиенил)-5-фтор-1Н-индола	<u>58.79</u> 58.70	<u>4.35</u> 4.35	<u>11.87</u> 12.08	230–231 (CH <sub>3</sub> CN водн.)	38
<b>4n</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS•HCl	Гидрохлорид 3-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-5-метокси-2-(2-тиенил)-1Н-индола	<u>60.25</u> 60.09	<u>5.00</u> 5.04	<u>11.34</u> 11.68	257–258 (i-PrOH водн.)	29
<b>4o</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S•HCl	Гидрохлорид 3-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-7-метил-2-(2-тиенил)-1Н-индола	<u>63.10</u> 62.87	<u>5.33</u> 5.28	<u>12.08</u> 12.22	227–228 (i-PrOH водн.)	32

\* Соединения **4d,i-k** – основания.

Структура индолов **4** доказана методом ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2) и подтверждена данными элементного анализа (табл. 3).

Влияние заместителей в бензольном кольце арилгидразинов **1** на выход пиразолилиндолов **4** в целом такое же, как описанное ранее для 2-фенил-3-(N-ациламино)индолов [2]. Метильная группа несколько увеличивает выход индолов по сравнению с незамещенным фенилгидразином (ср. **4b** и **4a**, **4f** и **4e**, **4k** и **4j**). Другие заместители (Cl, Br, F, MeO) понижают выход, что обнаружено для трех изученных групп индолов, содержащих в положении 2 различные ароматические радикалы [ср., например, для R = Cl и R = H: **4c** и **4a** (38 и 46%, фенил), **4h** и **4e** (40 и 57%, *n*-хлорфенил), **4l** и **4j** (24 и 46%, 2-тиенил)]. Указанные ароматические заместители (Ar) в кетонах **2**, как и следовало ожидать, мало влияют на выход пиразолил-индолов (**4**): **4a–d**, 38–46% (фенил); **4e–i**, 24–57% (*n*-хлорфенил); **4j–o**, 24–56% (2-тиенил).

Предложенная схема позволяет получать соединения, содержащие в одной молекуле три важнейшие фармакофорные группы: индольную, пиразольную и тиофеновую (**4j–o**). Попытка ввести в положение 3 индола имидазольное кольцо оказалась неудачной. Реакция между  $\omega$ -(1-имидаэозил)ацетофеноном и фенилгидразином в различных условиях (тионилхлорид в EtOH, ПФК, либо HBr в EtOH) приводила к сложной смеси неидентифицированных продуктов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2** и **4** записывали на приборе Bruker WM-250 (250 МГц). Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil в системе  $\text{CCl}_4$ –EtOAc, 6 : 1.

В работе использовали коммерческие арилгидразины (Lancaster и Aldrich). Натриевую соль 2-(4-метоксифенил)гидразинсульфокислоты синтезировали по методике [6].

$\omega$ -(3,5-Диметил-1-пиразолил)ацетофеноны и -(2-ацетилтиофен) (**2a–c**) синтезировали по методике, приведенной в [5] для пиразола.

Гидробромид 2-(1Н-1-имидаэозил)-1-фенил-1-этанона получают алкилированием имидазола  $\omega$ -бромацетофеноном в спирте при 0 °C, выход 55%. Т. пл. 245–246 °C (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО), δ, м. д. (J, Гц): 9.07 (1Н, с, Н-2, имидазолил); 8.07 (2Н, д, J = 7.8, Н-2,6, фенил); 7.78 (3Н, м, Н-4,5, имидазолил; Н-4, фенил); 7.65 (2Н, т, J = 7.8, J = 7.1, Н-3,5, фенил). Найдено, %: С 49.29; Н 4.00; N 10.16.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HBr}$ . Вычислено, %: С 49.46; Н 4.15; N 10.49.

**Гидразоны (3)** (общая методика). К раствору фенилгидразина (основание) или гидрохлориду фенилгидразина **1** (3.3 ммоль) и 3.0 ммоль гидробромида кетона **2** в минимальном объеме EtOH (10 мл) в первом случае добавляют несколько капель ледяной AcOH, во втором – 6.3 ммоль AcONa и кипятят смесь с обратным холодильником 3 ч. Образовавшийся осадок NaCl и NaBr удаляют из раствора горячим фильтрованием. Спирт упаривают, получившееся масло без дальнейшей очистки используют для получения индолов **4**.

**Индолы 4a–m,o** (общая методика). К раствору 3.0 ммоль гидразона **3a–m,o** в 5 мл EtOH добавляют раствор 9.0 ммоль тионилхлорида в 5 мл EtOH и смесь кипятят с обратным холодильником 3–4 ч. Спирт упаривают, остаток промывают водой от образовавшегося  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , затем либо кристаллизуют, получая гидрохлориды пиразолилиндолов (**4a–c,e–h,l,m,o**), либо выделяют пиразолилиндолы в виде основания (**4d,i–k**) колоночной хроматографией (силикагель L 100 × 250 мкм, элюент  $\text{CCl}_4$ –EtOAc, 8 : 1).

Гидрохлорид 3-(3,5-диметил-1Н-1-пиразолил)-5-метокси-2-(2-тиенил)-1Н-индола (4n). К раствору 4.0 ммоль натриевой соли 2-(4-метоксифенил)гидразинсульфокислоты и 3.0 ммоль гидробромида кетона 2c в 10 мл EtOH добавляют раствор 9.0 ммоль тионил-хлорида в 5 мл EtOH и кипятят смесь с обратным холодильником в течение 16 ч. Спирт упаривают, остаток промывают водой от образовавшихся солей аммония, затем кристаллизуют остаток из *i*-PrOH.

## С П И С О К Л И Т Е Р А Т У Р Ы

1. Н. М. Пржевальский, Н. С. Скворцова, И. В. Магедов, *XGC*, 1210 (2002).
2. Н. М. Пржевальский, Н. С. Скворцова, И. В. Магедов, *XGC*, 189 (2003).
3. N. M. Przheval'skii, N. S. Skvortsova, I. V. Magedov, in *Abstr. of 9th Blue Danube Symp. Het. Chem.*, Vysoke Tatry, Slovak Republic, 2002, p. 198.
4. А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик, *Основы органической химии лекарственных веществ*, Химия, Москва, 2001.
5. T. W. J. Solomons, F. W. Fowler, J. Calderazzo, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 528 (1965).
6. J. Altschul, *Ber.*, 25, 1842 (1892).

Московская сельскохозяйственная  
академия им. К. А. Тимирязева,  
Москва 127550, Россия  
e-mail: [ibs@ibisc.msk.ru](mailto:ibs@ibisc.msk.ru)

Поступило в редакцию 05.07.2002  
После доработки 10.10.2002