

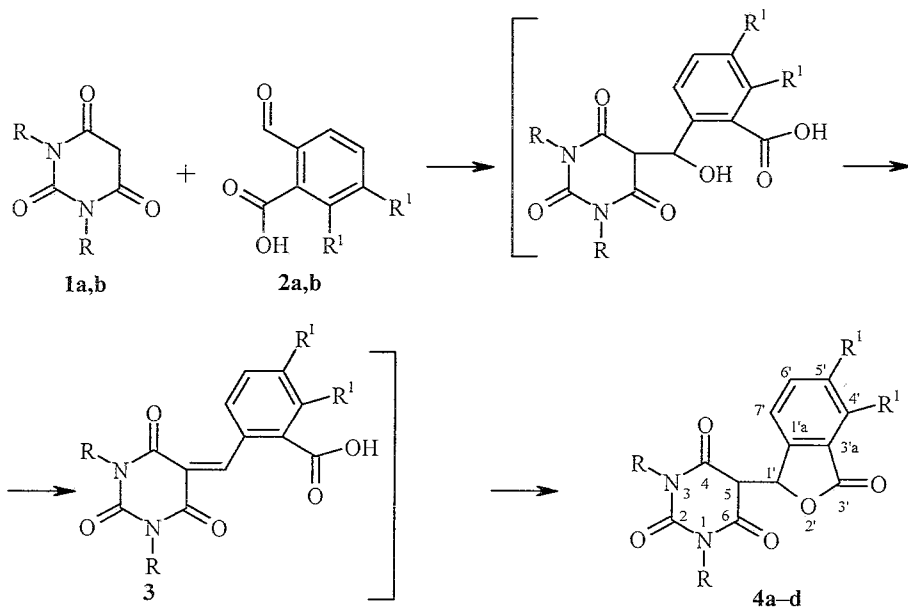
К. А. Краснов, В. Г. Карцев^а, Е. Э. Сантарович

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БАРБИТУРОВОЙ, 2-ТИБАРБИТУРОВОЙ
КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ С 2-КАРБОКСИБЕНЗАЛЬДЕГИДОМ
И ОПИАНОВОЙ КИСЛОТОЙ: СИНТЕЗ И ТАУТОМЕРИЯ
5-(3'-ОКСО-1',3'-ДИГИДРОИЗОБЕНЗОФУРАН-1'-ИЛ)-
БАРБИТУРОВЫХ КИСЛОТ И ИХ 2-ТИОАНАЛОГОВ**

При взаимодействии барбитуровой, N-алкилбарбитуровых кислот и их 2-тиоаналогов с 2-карбоксибензальдегидом и 2-карбокси-3,4-диметоксибензальдегидом образуются соответствующие 5-(3'-оксо-1',3'-дигидроизобензофуран-1'-ил)барбитуровые и -2-тиобарбитуровые кислоты, строение которых изучено с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектрометрии. Производные барбитуровой кислоты в ДМСО существуют в виде смеси кетонного и енольного таутомеров, а их 2-тиоаналоги – в виде енолов. В хлороформе таутомерное равновесие полностью сдвинуто в сторону кетонной формы.

Ключевые слова: барбитуровые кислоты, 2-карбоксибензальдегиды, 5-(3'-оксо-1',3'-дигидроизобензофуран-1'-ил)барбитуровые кислоты, 2-тиоаналоги.

Известно, что ароматические и гетероароматические альдегиды реагируют с барбитуровыми кислотами, имеющими незамещенную метиленовую группу, с образованием 5-арилиденбарбитуровых кислот [1], а в случае 2-тиобарбитуровых кислот возможно также образование соответствующих биспиримидинилметанов [2]. Единственным исключением является реакция



1 a R = H, b R = Me; 2 a R¹ = H, b R¹ = OMe; 4 a, c R = H; b, d R = Me;
a, b R¹ = H; c, d R¹ = OMe

барбитуровых кислот с салициловым альдегидом и его аналогами, которая приводит к получению трициклических бензопиранопиримидиновых систем [3]. Взаимодействие же барбитуровой кислоты и ее производных с 2-карбоксібензальдегидом и 2-карбокси-3,4-диметоксібензальдегидом, известным под названием опиановой кислоты, в литературе не описано.

Мы установили, что в реакции барбитуровой (**1a**) и 1,3-диметилбарбитуровой (**1b**) кислот с 2-карбоксібензальдегидом (**2a**), вместо ожидаемых 5-бензилиденбарбитуровых кислот **3** образуются соответственно 5-(3'-оксо-1',3'-дигидроизобензофуран-1'-ил)барбитуровая кислота (**4a**) и ее 1,3-диметилпроизводное **4b**. Аналогично при взаимодействии опиановой кислоты (**2b**) с кислотами **1a,b** нами были получены 5-(4',5'-диметокси-3'-оксо-1',3'-дигидроизобензофуран-1'-ил)барбитуровые кислоты (**4c,d**). Структура этих продуктов доказана на основании масс-спектров и спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Молекулярные массы, определенные для соединений **4a-d**, исключают возможность существования биспиримидинилметановой структуры и свидетельствуют о том, что их образование сопровождается отщеплением 1 молекулы воды. В спектре ЯМР ^1H соединения **4b**, снятом в растворе CDCl_3 , отсутствуют сигналы в области 8.0–8.5 м. д., характерные для винильных протонов 5-бензилиденпроизводных **3** [4], и в то же время наблюдаются сигналы протонов Н-5 пиримидинового фрагмента при 4.12 м. д. и Н-1 лактонного фрагмента при 6.24 м. д. в виде дублетов с $J = 2.2$ Гц (табл. 1). Синглеты при 3.14 и 3.30 м. д. соответствуют протонам групп NCH_3 , неэквивалентность которых вызвана взаимодействием пиримидинового цикла с асимметричным бензофурановым фрагментом молекулы. В спектре ЯМР ^{13}C (табл. 2) соединения **4b** присутствуют сигнал при 51.51 м. д., типичный для sp^3 -гибризованного атома С-5 барбитуровых кислот [5], и сигналы атомов С-1' (79.05 м. д.) и С-3' (169.10 м. д.), свидетельствующие о лактонизации карбоксібензальдегидного фрагмента. Аналогично и для соединения **4d** спектральные данные однозначно подтверждают его строение.

Механизм реакций барбитуровых кислот с 2-карбоксібензальдегидами, вероятно, включает несколько стадий, на одной из которых образуется 5-о-карбоксібензилиденпроизводное **3**, которое претерпевает внутримолекулярное присоединение карбоксигруппы к активированной двойной связи с образованием конечных продуктов **4**. Выделить промежуточные продукты **3** не удалось, однако в пользу предложенного механизма свидетельствует тот факт, что при смешении растворов барбитуровых кислот и бензальдегида **2b** возникает желтое окрашивание ($\lambda_{\text{max}} \sim 405$ нм), характерное для 5-алкоксибензилиденбарбитуровых кислот, которые имеют интенсивные максимумы поглощения в диапазоне длин волн 390–420 нм [6]. По мере протекания реакции интенсивность окраски вначале возрастает, а затем снижается, так как конечные продукты не поглощают в видимой области спектра.

Из N-алкил- и N-арилбарбитуровых кислот **5a-h** в реакции с бензальдегидом **2b** мы получили соответствующие N-замещенные 5-(4',5'-диметокси-3'-оксо-1',3'-дигидроизобензофуран-1'-ил)барбитуровые кислоты **6a-h**.

Аналогично из 2-тиобарбитуровой кислоты **7a** и ее N-алкилпроизводных **7b,c** были синтезированы 2-тиоаналоги этого ряда **8a-e**.

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Растворитель	Таутомерная форма, %	Химический сдвиг, δ , м. д., и КССВ, J , Гц				
			O(4')Me, O(5')Me	H-5	H-1'	H _{AГ}	NH (NCH-)
4a	DMCO-d ₆	Кетон, 60	—	4.54, с (уш.)	6.12, с (уш.)	6.65–8.10 м	11.45, с; 11.60, с
		Енол, 40	—	—	6.35–6.80	6.65–8.10 м	10.85, с
4b	DMCO-d ₆	Кетон, 62	—	4.88, с (уш.)	6.36, с (уш.)	7.35–8.15 м	(3.08, с; 3.21, с)
		Енол, 38	—	—	6.40–7.10	7.35–8.15 м	(3.20, с)
4c	DMCO-d ₆	Кетон, 67	3.88; 3.97	4.50, с (уш.)	6.02, с (уш.)	7.20–7.40 м	11.40, с; 11.55, с
		Енол, 33	3.99	—	6.30–6.70	7.20–7.40 м	10.90, с
4d	DMCO-d ₆	Кетон, 75	3.89; 3.93	4.70, с (уш.)	6.07, с (уш.)	7.33 м	(3.11, с; 3.22, с)
		Енол, 25	3.96	—	6.45–6.90	7.20 м	(3.23, с)
6a	DMCO-d ₆	Кетон, 100	3.90; 4.07	4.12, д, $J = 2.3$	6.09, д, $J = 2.3$	7.11, д, $J = 8.1$; 7.25, д, $J = 8.1$	(3.17, с; 3.31, с)
		Кетон, 55	3.89; 3.94	4.60 + 4.63, с + с	6.08, с (уш.)	7.17–7.35 м	(3.06, с); 11.40 – 11.80, с
6b	DMCO-d ₆	Енол, 45	3.95	—	6.40–6.75	7.17–7.35 м	(3.06, с); 11.15, с
		Кетон, 72	3.88; 3.93	4.55, с (уш.)	5.99, с (уш.)	7.20–7.45 м	(4.20 – 4.60, м); 11.30 – 11.70
6c	DMCO-d ₆	Енол, 28	3.93	—	6.25–6.70	7.20–7.45 м	(4.20 – 4.60, м); 10.96, с
		Кетон, 21	3.88; 3.91	4.67 + 4.69, с + с	6.14, с (уш.)	7.20–7.30 м	(4.87, с); 11.45, с
6d	DMCO-d ₆	Енол, 79	3.92	—	6.35–6.80	7.20–7.30 м	(4.83, с); 11.05 – 12.00
		Кетон, 33	3.88; 3.92	4.67 + 4.72, с + с	6.08, с (уш.)	7.05–7.55 м	11.71, с; 11.85, с
6d	DMCO-d ₆	Енол, 67	3.89–3.95	—	6.40–6.80	7.05–7.55 м	11.27, с

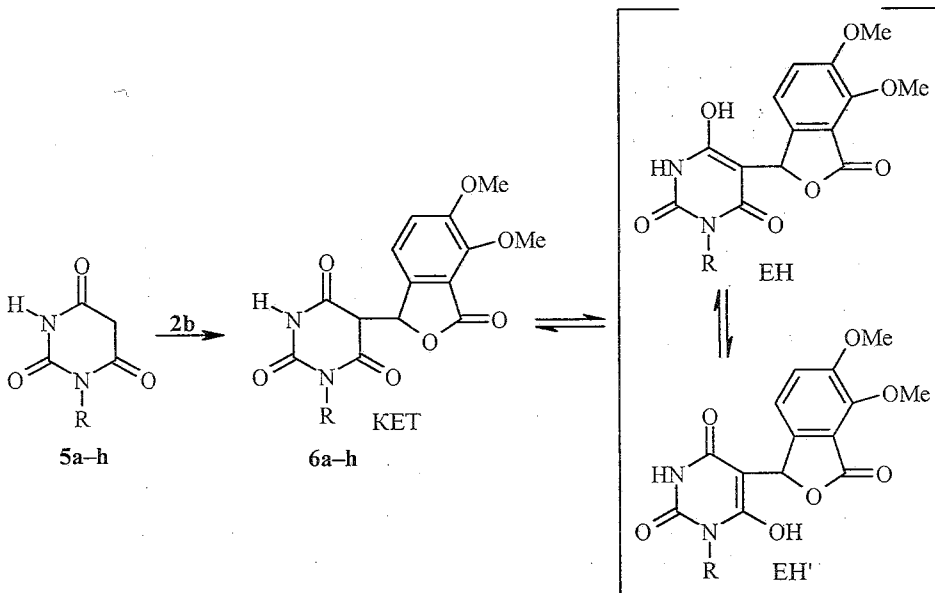
6e	DMCO-d ₆	Кетон, 34	3.88; 3.91	4.65 + 4.67, с + с	6.14, с (уш.)	7.00–7.35 м	11.74, с; 11.86, с
		Енол, 66	3.91	—	6.45–6.75	7.00–7.35 м	11.10 – 11.95
6f	DMCO-d ₆	Кетон, 36	3.88; 3.93	4.64 + 4.66, с + с	6.17, с (уш.)	6.90–7.35 м	11.74, с; 11.86, с
		Енол, 64	3.93	—	6.55–6.95	6.90–7.35 м	11.10 – 11.95
6g	DMCO-d ₆	Кетон, 27	3.91– 3.97 уш.	4.76, с (уш.)	6.05, с (уш.)	7.18–7.46 м	11.56, с; 11.80, с
		Енол, 73	3.94	—	6.40–6.90	7.18–7.46 м	11.50 – 12.00
6h	DMCO-d ₆	Кетон, 25	3.88; 3.91	4.70, с (уш.)	6.17, с (уш.)	7.12–7.60 м	11.55, с; 11.75, с
		Енол, 75	3.91	—	6.40–6.90	7.12–7.60 м	11.30 – 11.90
8a	DMCO-d ₆	Енол, 100	—	—	6.76, с	7.30–7.80 м	11.59, с
8b	DMCO-d ₆	Енол, 100	3.86; 3.94	—	6.59, с	7.03, д, $J = 8.0$; 7.22, с (уш.)	11.81, с
8c	CDCl ₃	Кетон, 100	—	4.24, д, $J = 2.2$	6.27, д, $J = 2.2^*$	7.51, д, $J = 6.7$; 7.57, д, д, $J = 7.9 + 6.7$; 7.72, д, д, $J = 7.9 + 6.7$; 7.89, д, $J = 6.7$	(3.52, с; 3.64, с)
	DMCO-d ₆	Енол, 100	—	—	6.83, с	7.34, д, $J = 8.2$; 7.45, д, д, $J = 8.2 + 7.0$; 7.59, д, д, $J = 8.2 + 7.0$; 7.75, д, $J = 8.2$	(3.49, с)
8d	CDCl ₃	Кетон, 100	3.90; 4.07	4.09, д, $J = 2.1$	6.09, д, $J = 2.1^*$	7.11, д, $J = 8.1$; 7.25, д, $J = 8.1$	(3.17, с; 3.31, с)
	DMCO-d ₆	Енол, 100	3.88; 3.95	—	6.59, с	7.02, д, $J = 8.2$; 7.21, д, $J = 8.2$	(3.55, с)
8e	CDCl ₃	Кетон, 100	3.89, с; 4.05, с	— (под ОСН ₃)	6.04, д, $J = 2.3^*$	7.10, д, $J = 8.2$; 7.25, д, $J = 8.2$	(1.11, т, $J = 7.2$; 1.17, т, $J = 7.2$; 4.30, к, $J = 7.2$; 4.40, к, $J = 7.2$)
	DMCO-d ₆	Енол, 100	3.88, с; 3.95, с	—	6.60, с	7.15, с (уш.); 7.15, д, $J = 8.1$	(1.21, т, $J = 6.4$; 4.39, к, $J = 6.4$)

* Сигнал представляет дублет дублетов с большой $J = 2.1$ – 2.3 Гц и малой $J = \sim 1$ Гц.

Спектры ЯМР ^{13}C соединений 4b,d и 8c,d

Соединение	Растворитель	Таутомерная форма	Химический сдвиг, δ , м. д.					
			C-2	C-5	C-4 + C-6	C-1'	C-1'a	C-3'
4b	CDCl_3	Кетон	150.84	51.51	163.49+165.65	79.05	146.77	169.10
4d	DMCO-d_6	Кетон	151.72	51.88	161.84+167.40	77.90	140.77	164.80
	CDCl_3	Кетон	150.91	52.12	165.79+166.51	78.34	139.21	163.58
8c	DMCO-d_6	Енол	177.88	88.52	161.08	84.64	151.07	171.26
	CDCl_3	Кетон	180.19	52.21	162.28+164.14	78.87	146.53	169.12
8d	DMCO-d_6	Енол	177.63	87.90	168.77	80.31	144.38	160.90

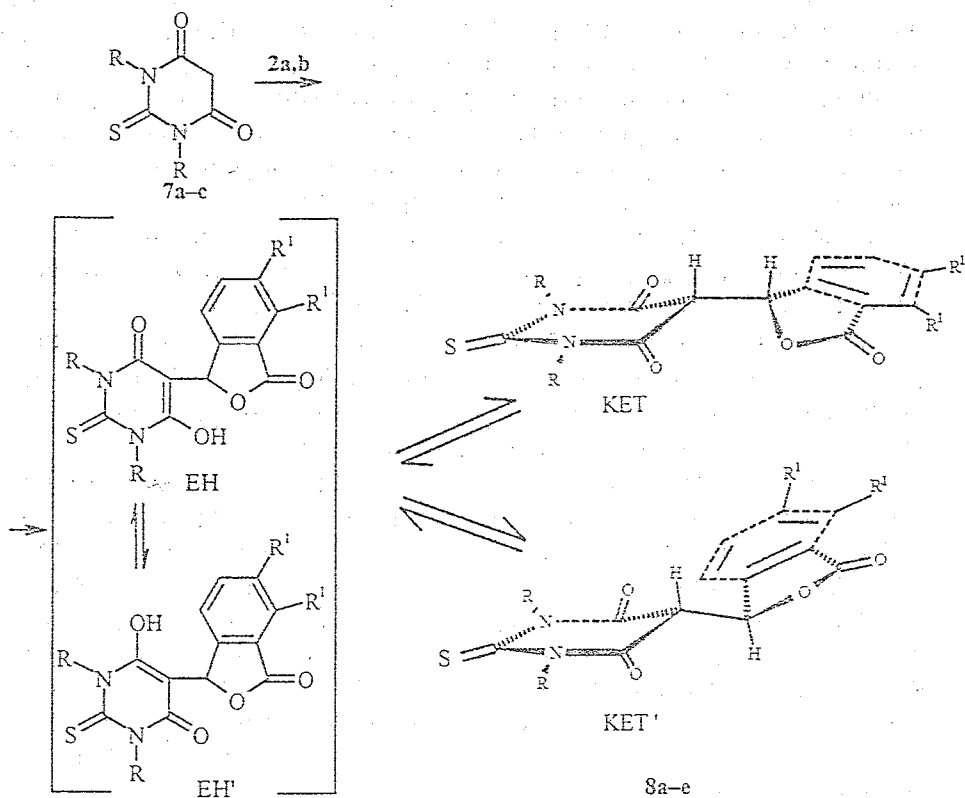
Соединение	Растворитель	Таутомерная форма	Химический сдвиг, δ , м. д.				
			C-3'a	C-4'	C-5'	C-6'	C-7'
4b	CDCl_3	Кетон	125.92	129.81	134.50	121.71	125.94
4d	DMCO-d_6	Кетон	119.22	145.03	153.05	120.34	117.98
	CDCl_3	Кетон	119.98	148.66	153.13	118.59	116.15
8c	DMCO-d_6	Енол	127.86	128.48	133.91	124.98	122.25
	CDCl_3	Кетон	126.01	129.88	134.53	125.97	121.70
8d	DMCO-d_6	Енол	120.46	147.02	151.88	119.73	117.30



a R = Me; b R = cyclo- C_6H_{11} ; c R = CH_2Ph ; d R = Ph; e R = *p*-Me C_6H_4 ; f R = *p*-MeOC $_6\text{H}_4$;
g R = *p*-Cl C_6H_4 ; h R = *p*-Br C_6H_4

Исследования показали, что соединения 4, 6, 8 представляют собой новую группу таутомерных систем с исключительно интересными прототропными и кислотно-основными свойствами. На примере 1,3-диметилпроизводных 4b,d и 1,3-диметил-2-тиопроизводного 8c доказано, что в водных растворах вещества этой группы титруются как одноосновные кислоты без разложения в диапазоне pH 0–14. По независимым данным

pH-метрия и спектрофотометрии, для соединения 4b мы получили значение pK_a 3.05, а для его 2-тиоаналога 8c (спектрофотометрически) – 0.45. Кислотность исходных соединений 1b (pK_a 4.72 [7]) и его 2-тиоаналога 7b (pK_a 2.60 [8]) в этих условиях значительно ниже. Таким образом, введение 4,5-диметокси-3-оксо-1,3-дигидро-1-изобензофуранильного заместителя в активную метиленовую группу барбитуровых кислот приводит к усилению кислотности примерно на 2 порядка.



7 a R = H; b R = Me; c R = Et. 8 a, b R = H; c, d R = Me; e R = Et.
a, b R¹ = H; c-e R¹ = OMe

Полученные соединения 4, 6 имеют таутомерное строение и в растворах существуют в виде смеси кетонного (KET) и енольного (EH) таутомеров. Перенос протона в системе EH-KET в ДМСО при комнатной температуре происходит достаточно медленно, что позволяет наблюдать в спектрах ЯМР ¹H сигналы отдельных форм. Соединения 4b,d, как отмечено выше, в хлороформе находятся полностью в кетонной форме, однако в ДМСО, судя по спектрам, эти же вещества заметно енолизуются. В спектрах ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) соединений 4, 6 присутствуют уширенные пики, причем сигнал подвижного протона H-5 в области 4.50–4.88 м. д.

имеет заниженную интенсивность, а протону Н-1' соответствуют два сигнала: 5.99–6.36 (кетон) и 6.25–7.10 м. д. (енол). Из спектров ЯМР ^1H мы определили количественное содержание енольных форм, которое для соединений **4**, **6** варьируется в диапазоне от 25% для соединения **4d** до 79% в случае соединения **6c** (табл. 1). По сравнению с барбитуровой кислотой (**1a**), которая в ДМСО енолизована всего на 2–3% [5], 3-оксо-1,3-дигидро-1-изобензофуранилпроизводные этого ряда отличаются значительно более высокой енолизуетостью в сочетании с повышенной кислотностью (см. выше). Эти результаты хорошо согласуются с известной для *транс*-фиксированных β -дикетонов закономерностью, согласно которой заместители, повышающие СН-кислотность, увеличивают также и енолизуетость соединения [7]. В соответствии с этой же закономерностью 2-тиопроизводные этого ряда **8a–e**, обладающие еще более высокой кислотностью (см. выше), по данным спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , в растворах ДМСО полностью существуют в виде енолов.

Доказательством существования енольных, а не ионизованных форм является идентичность спектров ЯМР ^1H растворов соединений **8a–e** в ДМСО- d_6 и в смеси ДМСО- d_6 – CF_3COOH , 5:1. Отметим, что в спектрах енольных форм соединений **8c,d** сигналы протонов N-метильных групп в положениях 1 и 3 совпадают, но в кетонных формах их сигналы заметно различаются, что объясняется быстрым, вероятно, межмолекулярным обменом между двумя енольными формами ЕН–ЕН'.

В отличие от растворов в ДМСО в хлороформе соединения **4b,d** и их 2-тиоаналоги **8c–e**, по данным спектроскопии ЯМР, существуют только в кетонной форме без признаков енолизации. Уменьшение содержания енольного таутомера при переходе от полярного сольватирующего растворителя ДМСО к малополярному несольватирующему хлороформу вполне закономерно [7], однако следует отметить, что 2-тиопроизводные **8c–e** из енольной формы в ДМСО полностью переходят в кетонную форму в CDCl_3 . По сравнению с известными таутомерными системами столь сильную зависимость положения равновесия от природы растворителя можно назвать исключительной.

На основании спектров ЯМР ^1H соединений **8** можно заключить, что их кетонная форма является смесью двух конформеров, различающихся взаимной ориентацией протонов Н-5 и Н-1': *up-up* или *up-down*. В спектрах соединений **8d,e** в CDCl_3 протону Н-1' в области 6.04–6.09 м. д. соответствуют два сигнала примерно равной интенсивности, один из которых (дублет, $J = 2.2$ Гц) принадлежит, вероятно, *up-down*-изомеру, а второй (уширенный синглет с $J < 1$ Гц) – *up-up*-изомеру. Изомерия подобного типа характерна для природных соединений, включающих лактонизованный фрагмент опиановой кислоты, например, для алкалоидов группы наркотина [9].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Bruker AM-500 с рабочей частотой 500 МГц, масс-спектры – на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в ионный источник при ионизирующем напряжении 70 эВ. УФ спектры сняты на спектрофотометре СФ-56 в водных растворах (5×10^{-5} моль/л); рН водных растворов измерены на ионметре рН 673.

Таблица 3

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		Вычислено, %					
		С	Н	N	S (Hal)		
4a	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₅	<u>55.02</u>	<u>3.33</u>	<u>10.50</u>		255	90
		55.39	3.10	10.77			
4b	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₅	<u>58.24</u>	<u>4.40</u>	<u>9.56</u>		181	83
		58.33	4.30	9.72			
4c	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₇	<u>52.10</u>	<u>3.96</u>	<u>8.51</u>		260	85
		52.50	3.78	8.79			
4d	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₇	<u>55.05</u>	<u>4.69</u>	<u>7.98</u>		201	80
		55.17	4.63	8.04			
6a	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₇	<u>53.65</u>	<u>4.43</u>	<u>8.13</u>		236	75
		53.89	4.22	8.38			
6b	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₇	<u>60.12</u>	<u>5.06</u>	<u>6.85</u>		290	79
		59.70	5.01	6.96			
6c	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₇	<u>61.83</u>	<u>4.26</u>	<u>6.66</u>		242	74
		61.46	4.42	6.83			
6d	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₇	<u>60.48</u>	<u>4.23</u>	<u>6.95</u>		275	80
		60.61	4.07	7.07			
6e	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₇	<u>61.67</u>	<u>4.31</u>	<u>6.69</u>		266	71
		61.46	4.42	6.83			
6f	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₈	<u>58.85</u>	<u>4.48</u>	<u>6.44</u>		290	70
		59.15	4.26	6.57			
6g	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O ₇	<u>55.51</u>	<u>3.31</u>	<u>6.34</u>	(8.01)	288	76
		55.76	3.51	6.50	(8.23)		
6h	C ₂₀ H ₁₅ BrN ₂ O ₇	<u>50.78</u>	<u>3.34</u>	<u>5.71</u>	(16.40)	280	72
		50.54	3.18	5.89	(16.81)		
8a	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₄ S	<u>46.35</u>	<u>2.90</u>	<u>8.83</u>	<u>10.29</u>	>250	70
		46.75	2.62	9.09	10.40		
8b	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₆ S	<u>49.64</u>	<u>3.81</u>	<u>8.15</u>	<u>9.47</u>	>250	72
		50.00	3.60	8.33	9.53		
8c	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	<u>50.12</u>	<u>3.96</u>	<u>6.22</u>	<u>9.50</u>	154	65
		50.59	3.64	8.43	9.65		
8d	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	<u>52.26</u>	<u>4.80</u>	<u>7.24</u>	<u>8.48</u>	204	68
		52.74	4.43	7.69	8.80		
8e	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	<u>55.17</u>	<u>5.25</u>	<u>6.99</u>	<u>8.12</u>	136	55
		55.09	5.14	7.14	8.17		

Константы кислотности рассчитаны по изменению поглощения растворов в области 260–280 нм [7], значения pK_a определены с точностью до 0.02. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (CHCl₃–EtOAc, 3:1, и CHCl₃–EtOAc–HCOOH, 10:5:1).

N-Замещенные барбитуровые кислоты **5** синтезированы из соответствующих N-алкилмочевин и диэтилмалонового эфира [10].

5-(3'-Оксо-1',3'-дигидроизобензофуран-1'-ил)барбитуровая кислота (4a). Растворяют при нагревании 1.28 г (0.01 моль) кислоты **1a** в 20 мл 50% этанола, добавляют 1.65 г (0.011 моль) соединения **2a** и кипятят с обратным холодильником 1 ч. После охлаждения осадок отделяют, промывают водой и этанолом, перекристаллизовывают из смеси этанол-вода и высушивают в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Получают 2.03 г соединения **4a**.

Соединения **4c**, **6a–h**, **8a,b** получают аналогично.

1,3-Диметил-5-(3'-оксо-1',3'-дигидроизобензофуран-1'-ил)барбитуровая кислота (4b).
К смеси 1.56 г (0.01 моль) кислоты **1b** и 1.65 г (0.011 моль) соединения **2a** добавляют 20 мл CCl_4 и кипятят с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения осадок отделяют, промывают CCl_4 , затем горячей водой, высушивают и перекристаллизовывают из CCl_4 . Получают 1.76 г соединения **4b**.

Соединения **4d**, **8c-e** получают аналогично.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Я. Левина, Ф. К. Величко, *Успехи химии*, **29**, 929 (1960).
2. А. В. Москвин, Н. М. Петрова, И. И. Полковникова, С. П. Саенчук, Б. А. Ивин, *ЖОХ*, **65**, 1161 (1995).
3. J. D. Figueroa-Villar, E. R. Cruz, *Tetrahedron*, **49**, 2855 (1993).
4. J. T. Wojarski, J. L. Mokrosz, H. J. Barton, M. H. Paluchowska, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **38**, 229 (1985).
5. E. R. Biehl, M. V. Jovanovic, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 191 (1987).
6. Б. А. Ивин, А. И. Дьячков, И. М. Вишняков, Н. А. Сморгьго, Е. Г. Сочилин, *ЖОрХ*, **11**, 1337 (1975).
7. О. Я. Нейланд, Я. П. Страдынь, Э. А. Силиньш, Р. Д. Балодэ, С. П. Валтере, В. П. Кадьш, С. В. Калнинь, В. Э. Кампар, И. Б. Мажейка, Л. Ф. Тауре, *Строение и таутомерные превращения β -дикарбонильных соединений*, Зинатне, Рига, 1977, 448.
8. H. G. Mauner, E. M. Clayton, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6270 (1959).
9. И. А. Исраилов, в кн. *Итоги исследования алкалоидоносных растений*, ФАН, Ташкент, 1993, 132.
10. E. Fisher, A. Diltey, *Liebigs Ann. Chem.*, **335**, 334 (1904).

Санкт-Петербургская государственная
медицинская академия им. И. И. Мечникова,
Санкт-Петербург 195067, Россия
e-mail: viselkoff@mail.ru

Поступило в редакцию 09.06.2000
После доработки 05.03.2001

аООО "ИнтерБиоСкрин",
Москва 121019, Россия
e-mail: screen@nsp.chg.ru