

Л. М. Потиха, Н. В. Школьная, В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

16*. ЕНАМИННЫЕ СВОЙСТВА БЕНЗО[4,5]ИМИДАЗО[1,2-*b*]ИЗОХИНОЛИН-11(5H)-ОНА НА ПРИМЕРЕ РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ

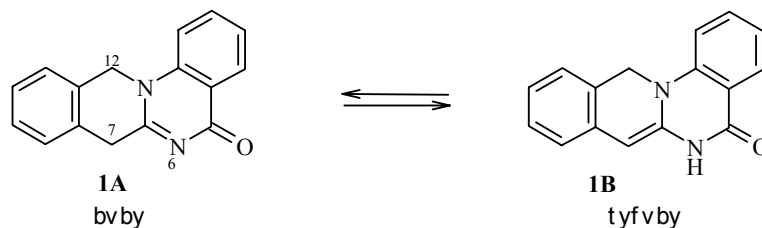
Изучено ацилирование бензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она, протекающее по N₍₅₎ или C₍₆₎ в зависимости от природы ацилирующего реагента и условий реакции. Показано, что в отсутствие оснований реализуется преимущественно C-ацилирование. Взаимодействие с хлорангидридами α -галогензамещенных карбоновых кислот приводит к образованию продуктов C-ацилирования, которые в присутствии оснований превращаются в производные новой гетероциклической системы 7H-2*a*,6*b*-диазабензо[*b*]циклопента[*l,m*]-флуорен-1,7(2H)-диона.

Ключевые слова: гетероциклические енамины, енамины со вторичным атомом азота, производные систем бензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она и 7H-2*a*,6*b*-диазабензо[*b*]циклопента[*l,m*]флуорен-1,7(2H)-диона, ацилирование.

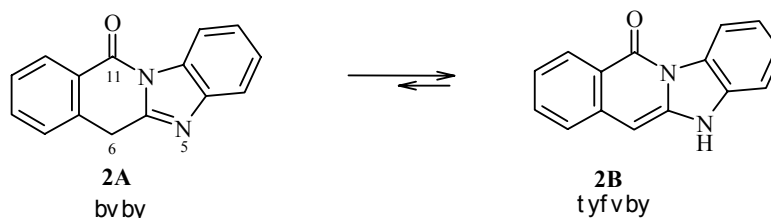
Изучение свойств и химических превращений гетероциклических енаминов является интересным разделом органической химии. А построение сложных гетероциклических конструкций на их основе – одно из бурно развивающихся направлений органического синтеза [2]. Отдельное место занимают енамины со вторичным атомом азота [3], которые, в принципе, могут иметь или енаминную, или таутомерную иминную структуру. Поведение таких гетероциклических енаминов в наиболее типичных для них реакциях ацилирования, алкилирования и других трудно поддается прогнозированию *a priori* ввиду сложности учета природы гетероцикла, влияния функциональных групп и других факторов [4].

При исследовании свойств 7,12-дигидро-5H-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она (**1**) нами обнаружено, что при взаимодействии с электрофилами он проявляет свойства енамина **1B** и алкилируется по атому C₍₇₎ [5]. По данным спектров ЯМР ¹H, соединение **1** находится в растворе в форме имина **1A**, поэтому образование замещенных по атому C₍₇₎ производных интерпретировалось нами как присутствие в равновесии с **1A** незначительного количества енаминной формы **1B**.

* Сообщение 15 см. [1].



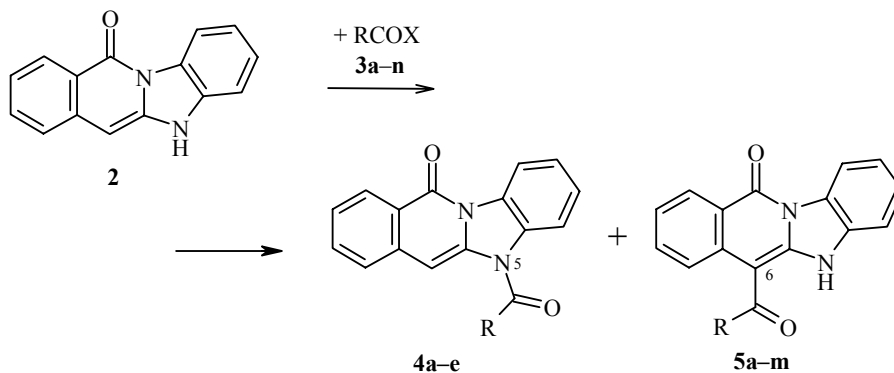
С целью углубления знаний о химическом поведении вторичных гетероциклических енаминов мы обратились в настоящем исследовании к бензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-ону (**2**). Судя по данным спектра ЯМР ^1H , соединение **2** в растворе ДМСО- d_6 находится в форме кроссопряженного енамина **2B**, что дает надежду на возможное вовлечение триады атомов $>\text{C}=\text{C}-\text{NH}-$ в новые гетероциклизации.



В работах [6–8] упоминается о взаимодействии соединения **2** с электрофилами. Однако приведенные в них результаты имеют фрагментарный, а иногда и противоречивый характер. Так, если автор работы [6] вне зависимости от условий получал исключительно N-ацилпроизводные, то в сообщении [8] описано образование смеси N- и C-ацилированных соединений в соотношении 1 : 5. Вместе с тем известно [3], что для соединений с устойчивой структурой енамина характерно ацилирование по β -положению (в нашем случае это атом $\text{C}_{(6)}$ системы **2**).

В настоящей работе воспроизведены указанные в цитируемых работах условия, расширен круг реагентов типа **3** и исследованы различные варианты наиболее характерной реакции енаминов – ацилирования. Нами найдено, что результат реакции ацилирования зависит от условий реакции и природы ацилирующего реагента. Для ацилирования соединения **2** хлорангидридами были опробованы системы, содержащие диоксан (метод А), диоксан и AcONa (метод Б), пиридин (метод В).

Замечено, что при проведении реакции в присутствии оснований выход продуктов N-ацилирования выше в среднем на 10 (метод Б) и 15% (метод В) в случаях ацилирования хлорангидридами **3a–e**.



3a–l X = Cl, n, m X = –O–COR; 3–5 a R = Me, b R = Ph, c R = 2-MeC₆H₄, d R = 2-FC₆H₄, e R = 2-BrCH₂C₆H₄; 3, 5 f R = 4-MeC₆H₄, g R = 4-ClC₆H₄, h R = 4-C₅H₄N, i R = 3-C₅H₄N, j R = CH₂Cl, k R = CH(Br)Me, l R = CHCl₂, m R = CH₂Me; 3 n R = Me

При взаимодействии соединения **2** с ацетилхлоридом (**3a**, методы Б, В), бензоилхлоридом (**3b**, метод В) и, независимо от условий, с хлорангидридами *орто*-замещенных бензойных кислот **3c–e** получены смеси продуктов N- (**4a–e**) и C-ацилирования (**5a–e**). В то же время реакция соединения **2** с ацетилхлоридом и бензоилхлоридом в диоксане, а с хлорангидридами кислот **3f–l** вне зависимости от условий, приводила исключительно к C-ацилпроизводным **5a,b,f–l***. Необходимо отметить низкий (20%) суммарный выход продуктов при реакции соединения **2** с *o*-бромметилбензоилхлоридом, сопровождавшейся значительным осмолением. Соединения **4c–e** и **5c–e** оказались весьма близки по своей растворимости и хроматографической подвижности, что, к сожалению, не позволило осуществить полное разделение смесей. Наибольшие выходы (75–89%) 6-ацилбензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-онов **5a,b,f–l** при минимальных затратах времени (15–20 мин) и высокой чистоте продуктов получены при проведении реакции с соответствующими хлорангидридами **3** в диоксане (метод А).

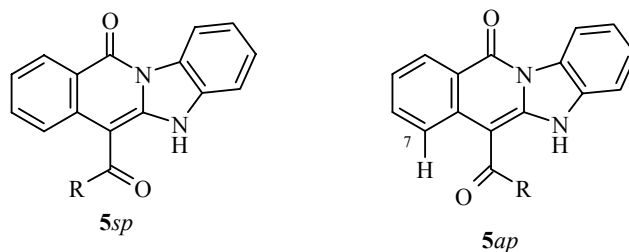
Более существенно влияет на направление ацилирования структура ацилирующих реагентов: с уменьшением электроноакцепторных свойств радикала R увеличивается доля N-ацилпроизводных **4** в продуктах реакции. Например, в одних и тех же условиях (метод Б) для R = Me (**3a**) получена смесь C- и N-ацилпроизводных, а в случае R = CH₂Cl, CH(Br)–Me, CHCl₂ (**3j–l**) – исключительно продукты C-ацилирования. В то же время доля N-ацильных производных в смеси возрастает (0→16→67→75%) в ряду ароильных заместителей R = 4-Cl–C₆H₄, C₆H₅, 2-F–C₆H₄, 2-Me–C₆H₄ (**3g,b,d,c**, метод В) соответственно.

При ацилировании ангидридами пропионовой и уксусной кислот (**3m,n**) в присутствии оснований (AcONa и Na₂CO₃, соответственно, метод Г) нами получены C-ацилпроизводные **5m,n** с высоким выходом (60 и 70%).

* Спектральные характеристики и т. пл. соединений **5a,b** соответствуют описанным [8].

6-Ацил- (**5**) и 5-ацилбензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-оны (**4**) идентифицированы на основании их спектральных характеристик (таблица). Критериями отнесения С-ацильных производных **5** являются в ИК спектре характерные валентные колебания группы N(5)-H (в области 3120–3300 см⁻¹), а в спектре ЯМР ¹H – синглет N(5)H в области 12.6–13.1 м. д. и отсутствие поглощения метинового протона C(6)H, наблюдаемого у исходного соединения **2** при 6.33 м. д. Отнесение сигнала метинового протона C(6)H в спектрах N-ацильных производных **4a–e** затруднено, так как он попадает в область поглощения ароматических протонов, в то же время в области 6.4–6.7 м. д. для соединений **4b–e** наблюдается однопротонный дублет ($J = 8.0$ Гц), отнесенный нами к сигналу C(4)H, попадающему в область экранирования бензольным кольцом N-ароильной группы. Авторы работы [8] наблюдаемый в спектре **4b** однопротонный дублет ($J = 8.0$ Гц) при 6.57 м. д. отнесли к резонансу C(6)H. Наше отнесение основывается на факте наблюдения однопротонного синглета C(6)H метинового протона в области 7.03 м. д. при регистрации спектра ЯМР ¹H смеси **4e** и **5e** при 80 °C. Интегральные интенсивности указанных сигналов были использованы нами для определения состава смесей соединений **4a,c–e** и **5a,c–e**. Имеются также различия в ИК спектрах соединений **4** и **5** в области валентных колебаний карбонильных групп. В спектрах 5-ацилпроизводных имеются две полосы $\nu_{C=O}$ (1690–1700, 1620–1625 см⁻¹), а у 6-ацилпроизводных в области 1660–1690 см⁻¹ наблюдается лишь одна уширенная полоса. Такой результат, вероятно, обусловлен разной степенью сопряжения в изохинолиновом фрагменте молекулы.

Нами замечено, что в спектрах ЯМР ¹H С-ацилпроизводных **5a,b,f–m** химические сдвиги ароматических протонов изменяются в зависимости от структуры радикала R. Если у производных с бензоильными заместителями R = Ar (**5b–i**) сигнал протона C(7)H находится в той же области, что и у исходного **2** (7.05–7.19 м. д.), то у соединений с R = Alk (**5a,j–m**) он локализуется в существенно более слабом поле в области 7.50–8.00 м. д. Мы связываем это с различной заселенностью синпланарной *5sp*- и антиперипланарной *5ap*-конформаций С-ацильных производных. Для производных с алкильными заместителями более заселенной оказывается антиперипланарная конформация *5ap*, в которой протон C(7)H попадает в область дезэкранирования карбонильной группы.

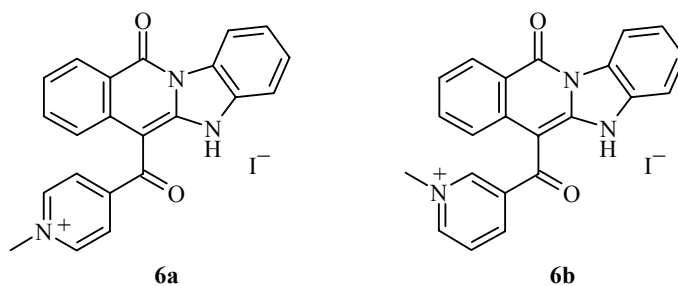


Особенностью спектра α -бромпропионилзамещенного соединения **5k** является двойной набор сигналов метильной группы при отсутствии каких-либо дополнительных сигналов в ароматической области. Мы это также связываем с различной заселенностью конформаций радикала R, возникающей вследствие пространственных затруднений для свободного вращения вокруг связи $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})-\text{CO}$.

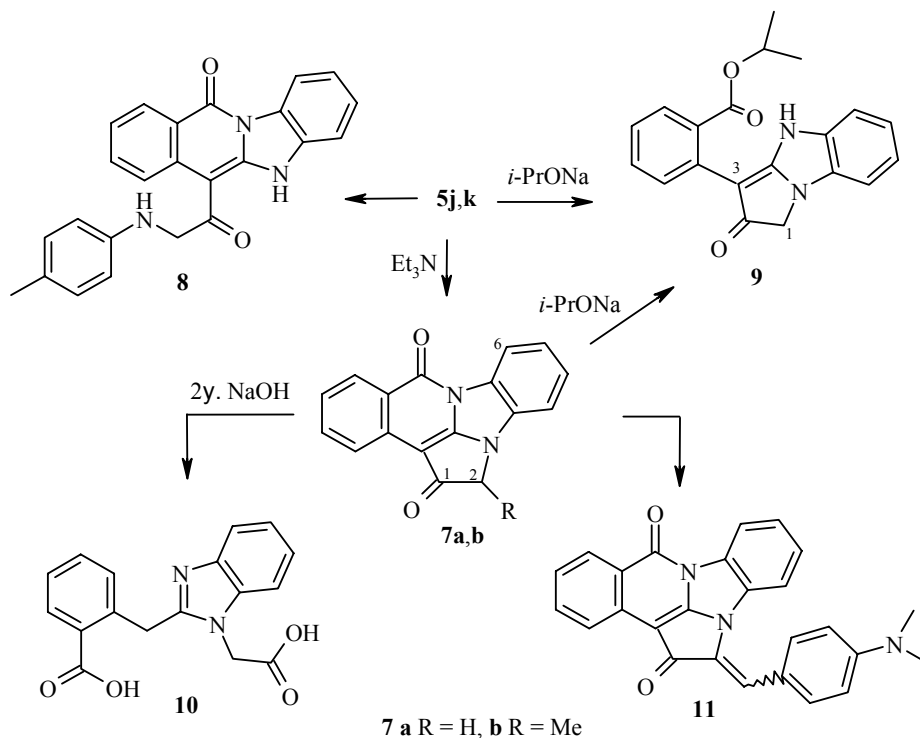
Среди особенностей химического поведения ацильных производных следует отметить их различную устойчивость в кислой среде. В то время как N-ацилпроизводные бензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-онов **4** вполне устойчивы, C-замещенные **5** частично дезацилируются уже при кипячении в уксусной кислоте (6–8 ч) и полностью в присутствии хлорной кислоты (1 ч).

С учетом повышенной реакционной способности атома $\text{N}_{(5)}$ соединения **2** в присутствии оснований было интересно проверить активность этого положения и в 6-ацилпроизводных **5**. Оказалось, что соединения **5** устойчивы к действию ацилирующих и алкилирующих реагентов, и только 6-изоникотиноил- и 6-никотиноилбензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-оны (**5h,i**) с метилиодидом образуют продукты алкилирования – N-метилпиридиниевые соли **6a,b**, на что указывает достаточно большой слабopольный сдвиг сигналов протонов пиридинового кольца (0.3–0.4 м. д.) при наличии сигнала $\text{N}_{(5)}\text{H}$ (в области 13 м. д.) и неизменном положении сигнала $\text{C}_{(4)}\text{H}$ (таблица).

Высокая реакционная способность положения как 6, так и 5 соединения **2** позволила надеяться на успешный исход циклизации при использовании реагентов с двумя электрофильными центрами. С этой целью были испытаны оксалилхлорид и хлорангидриды α -галогензамещенных кислот.



Взаимодействие с оксалилхлоридом (**3**, X = Cl, R = Cl–CO–) в диоксане протекает со значительным осмолением и приводит к смеси неидентифицированных продуктов, а с хлорацетилхлоридом (**3j**), α -бромпропионилхлоридом (**3k**) и дихлорацетилхлоридом (**3l**) дает 6-ацилбензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-оны **5j–l**. При нагревании соединений **5j** и **5k** в ДМФА в присутствии триэтиламина происходит внутримолекулярное алкилирование по атому $\text{N}_{(5)}$ и образуются производные новой гетероциклической системы 7H-2*a*,6*b*-диазабензо[*b*]циклопента[*l,m*]флуорен-1,7(2H)-диона **7a,b**.

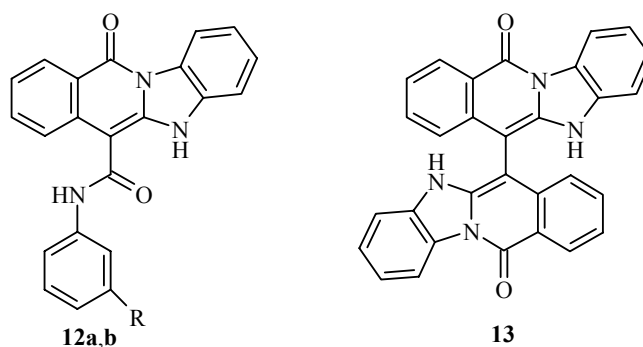


Необходимо отметить, что соединение **5k** легко превращается в циклический продукт **7b** уже при перекристаллизации из ДМФА. Дихлор-ацетилпроизводное **5l** в присутствии оснований осмоляется. Строение циклопентафлуоренов **7a,b** подтверждается данными спектральных исследований: отсутствие сигнала группы $N_{(5)}H$ в ЯМР 1H и ИК спектрах, сильнополюный сдвиг сигнала $C_{(2)}H$ или $C_{(2)}H_2$ по сравнению с соответствующими в исходных нециклических продуктах (таблица). Данные масс-спектра соединения **7a** также согласуются с приведенной структурой.

С целью поиска оптимальных условий синтеза циклопентафлуоренов были испробованы различные условия реакции для циклизации 6-хлор-ацетилбензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (**5j**). В присутствии таких оснований, как триэтиламин или бензиламин, происходит внутримолекулярное алкилирование с образованием соединения **7a**, при этом наибольший выход получен в первом случае. Нагревание **5j** с *n*-толуидином привело к образованию продукта нуклеофильного замещения атома галогена **8**. А в присутствии сильного основания (*i*-PrONa) внутримолекулярное алкилирование **5j** сопровождается расщеплением по связи $N_{(6b)}-C_{(7)}$ и приводит к изопропиловому эфиру 2-(2-оксо-2,4-дигидро-1H-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазо-3-ил)бензойной кислоты (**9**). На это указывают данные ИК спектров (высоочастотный сдвиг полосы $\nu_{C=O}$ 1725 cm^{-1} по сравнению с циклическим продуктом **7a** и наличие поглощения ν_{C-O} 1240 cm^{-1} в области, характерной для эфиров) и спектров ЯМР 1H : при наличии сигналов изопропильной группы $C_{(3)}H_2$ и $N_{(9)}H$ также изменилась

картина поглощения ароматических протонов, характерная для гетеросистемы бензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она – сигналы протонов C₍₁₎H и C₍₁₀₎H в области 8.0–8.8 м. д. отсутствуют, что свидетельствует о нарушении циклической структуры. Этот результат не является неожиданным, так как и ранее [9, 10] отмечалась неустойчивость гетеросистемы бензимидазо[1,2-*b*]изохинолина к действию сильных оснований. В этой связи следует отметить, что при нагревании соединения **7a** в 2н. спиртовом растворе щелочи происходит не только расщепление амидной связи N_(6b)–C₍₇₎, но также связи C_(11b)–C₍₁₎ и образуется 2-{[1-(карб-оксиметил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}бензойная кислота (**10**). Кислота **10** вероятно находится в димерной форме, на что указывает низкочастотный сдвиг полос групп C=O и O–H, а также наличие в области 1240 см⁻¹ интенсивной широкой полосы деформационных колебаний связи O–H. В присутствии *i*-PrONa разрушается только изохинолиновый цикл, что приводит к эфиру **9**. Метиленовая группа C₍₂₎H₂ оказалась активной в реакции Эрлиха. Кипячение раствора **7a** в уксусном ангидриде с *n*-диметиламинобензальдегидом приводит к 2-[1-(4-диметиламинофенил)метилен]-1,2-дигидро-7H-2a,2b-диазабензо[*b*]циклопента[*l,m*]флуорен-1,7-диону (**11**).

При кипячении в диоксане соединения **2** с арилизоцианатами образуются 6-карбамоилпроизводные **12** с хорошим выходом (80–85%). Спектры ЯМР ¹H этих соединений характеризуются наличием двух слабopольных сигналов N–H в области 11.9 и 10.2 м. д. (таблица). Неожиданный результат получен нами при попытке провести в идентичных условиях реакцию **2** с фенилизотиоцианатом. Продукт реакции, имея очень близкие спектральные характеристики с исходным соединением **2**, отличался от него отсутствием в спектре ЯМР ¹H сигнала C₍₆₎H и картиной поглощения в ИК спектре, в основном, в области "отпечатков пальцев".



Спектральные характеристики 6-R-бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5*H*)-ов

| Со- еди- нение | ИК спектр, ν , cm^{-1} | | Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) | | | | | | | | |
|----------------------|--|------|--|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|--|-----------------------|-----------------------|--|
| | C=O | N-H | H-5, с | H-1, д, $J=8.0$ | H-10, д, $J=8.0$ | H-4, д, $J=8.0$ | H-8, т, $J=8.0$ | H-3, H-9 | H-2, т, $J=8.0$ | H-7, д, $J=8.0$ | Сигналы заместителя |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 5b | 1673 | 3280 | 12.69 | 8.65 | 8.35 | 7.70 | 7.55 | 7.34 (1H, т, $J=8.0$, H-9); 7.29 (1H, т, $J=8.0$, H-3) | 7.22 | 7.08 | 7.60 (2H, д, $J=6.8$, H-2', H-6'), 7.47–7.43 (3H, м, H-3', H-4', H-5') |
| 5f | 1675 | 3300 | 12.59 | 8.66 | 8.35 | 7.66 | 7.45 | 7.35–7.30 (2H, м) | –* | 7.17 | 7.52 (2H, д, H-2', H-5'), 7.26–7.22 (3H, м, H-3', H-5', H-2), 2.43 (3H, с, CH_3) |
| 5g | 1675 | 3270 | 12.70 | 8.63 | 8.36 | 7.68 | 7.50 | 7.44–7.36 (2H, м) | 7.28 | 7.11 | 7.64 (2H, д, $J=8.0$, H-2', H-6'), 7.54 (2H, д, $J=8.0$, H-3', H-5') |
| 5h | 1680 | 3120 | 13.02 | 8.66 | 8.38 | 7.78 | 7.49 | 7.42–7.34 (2H, м) | 7.29 | 7.04 | 8.84 (2H, д, $J=6.2$, H-3', H-5'), 7.73 (2H, д, $J=6.2$, H-2', H-6') |

| | | | | | | | | | | | |
|-----------|------|------|-------|------|------|------|--------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|---|
| 5i | 1675 | 3200 | 12.86 | 8.66 | 8.39 | 7.73 | 7.48 | 7.41–7.36 (2H, м) | 7.29 | 7.19 | 8.80 (1H, д, $J_m = 1.7$, H-2'), 8.67 (1H, д. д, $J_o = 5.2$, $J_m = 1.7$, H-6'), 8.28 (1H, д, $J_o = 8.0$, H-4'), 7.78 (1H, д. д, $J_o = 5.2$, $J_o = 8.0$, H-5') |
| 6a | 1670 | 3240 | 13.16 | 8.67 | 8.40 | 7.81 | 7.52 | 7.43 (2H, т, $J = 8.0$) | 7.34 | 7.08 | 9.14 (2H, д, $J = 6.2$, H-3', H-5'), 8.17 (2H, д, $J = 6.2$, H-2', H-6'), 4.45 (3H, с, $\underline{\text{CH}}_3$) |
| 6b | 1650 | 3240 | —** | —** | 8.57 | 9.65 | 8.02 | 7.83–7.72 (4H, м) | | | 10.02 (1H, с, H-2'), 9.33 (1H, д, $J = 6.8$, H-6'), 9.24 (1H, д, $J = 6.0$, H-4'), 8.93–8.87 (2H, м, H-5', H-1), 4.60 (3H, с, $\underline{\text{CH}}_3$) |
| 5a | 1670 | 3180 | 12.87 | 8.62 | 8.42 | 8.09 | 7.74 (2H, м) | 7.43 | 7.38–7.31 (2H, м) | | 2.73 (3H, с, $\underline{\text{CH}}_3$) |
| 5j | 1680 | 3160 | 13.06 | 8.58 | 8.39 | 7.93 | 7.44 | 7.76–7.71 (2H, м) | 7.38–7.32 (2H, м) | | 4.88 (2H, с, $\underline{\text{CH}}_2\text{Cl}$) |
| 5k | 1670 | 3300 | 13.02 | 8.59 | 8.42 | 8.07 | 7.84 | 7.76 | 7.52 | 7.47–7.39 (2H, м) | 5.55 (1H, м, $\underline{\text{CH}}$), 1.89 (д, $J = 6.8$, $\underline{\text{CH}}_3$)* ^{***} , 1.70 (д, $J = 6.8$, $\underline{\text{CH}}_3$)* ^{***} |

Окончание таблицы 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | | 8 | 9 | 10 | |
|------------|------|---------------|-------|------|------|--------------|--------------|------|------|---|---|
| 5l | 1690 | 3120 | 13.21 | 8.60 | 8.43 | 7.87 (2H, м) | | 7.79 | 7.55 | 7.50–7.43 (3H, м, H-2, H-9, CHCl ₂) | |
| 5m | 1663 | 3200 | 12.93 | 8.59 | 8.39 | 8.12 | 7.74 (2H, м) | | 7.49 | 7.39–7.34 (2H, м) | 3.07 (2H, κ, J = 7.0, CH ₂), 1.22 (3H, τ, J = 7.0, CH ₃) |
| 8 | 1660 | 3260 | –** | 8.62 | 8.44 | 8.08 | 7.78 | 7.75 | 7.44 | 7.37 (1H, τ, J=8.0, H-9), 7.33 (1H, τ, J = 8.0, H-2) | 10.0 (уш., H-5, NHCH ₂), 6.86 (2H, д, J = 8.0, H-2', H-6'), 6.54 (2H, д, J = 8.0, H-3', H-5'), 4.55 (2H, с, CH ₂), 2.17 (3H, с, CH ₃) |
| 12a | 1660 | 3260, 3360 | 11.92 | 8.64 | 8.39 | 8.05 | 7.63 | 7.49 | 7.38 | 7.28 (1H, τ, J = 8.0, H-9), 7.23 (1H, τ, J = 8.0, H-2) | 10.19 (1H, с, NH), 7.80 (2H, д, J = 8.0, H-2', H-6'), 7.33 (2H, τ, J = 8.0, H-3', H-5'), 7.06 (1H, τ, J = 8.0, H-4') |
| 12b | 1665 | 3280, 3360 | 11.98 | 8.64 | 8.40 | 8.04 | –** | 7.50 | 7.39 | 7.24 (1H, τ, J=8.0, H-2, H-9**) | 10.38 (1H, с, NH), 8.01 (1H, с, H-2'), 7.68–7.63 (2H, м, H-6', H-8), 7.31 (2H, τ, J = 8.0, H-5', H-9), 7.06 (1H, д, J = 8.0, H-4') |

* Все соединения перекристаллизованы из ДМФА.

** Наложение сигналов протонов бензимидазо[1,2-*b*]изохинолинового цикла и сигналов 6-заместителя. См. колонку "Сигналы заместителя".

*** Суммарная интенсивность 3H.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | | Т. пл. °С* | Выход, % |
|------------|---|----------------------------|-------------|--------------|--------------|----------------|-------------|
| | | C | H | N | Hal | | |
| 5b | C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ | <u>78.12</u> | <u>4.26</u> | <u>8.09</u> | | 299 | 84 |
| | | 78.09 | 4.17 | 8.28 | | | |
| 5f | C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ | <u>78.39</u> | <u>4.58</u> | <u>7.59</u> | | 312 | 80 |
| | | 78.20 | 4.43 | 8.03 | | | |
| 5g | C ₂₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ | <u>70.88</u> | <u>3.51</u> | <u>7.51</u> | <u>9.51</u> | 289 | 86 |
| | | 70.69 | 3.43 | 7.65 | 9.50 | | |
| 5h | C ₂₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ | <u>74.33</u> | <u>3.86</u> | <u>12.38</u> | | 288 | 70 |
| | | 74.13 | 3.73 | 12.51 | | | |
| 5i | C ₂₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ | <u>74.33</u> | <u>3.86</u> | <u>12.38</u> | | 240 (разл.) | 71 |
| | | 74.19 | 3.71 | 12.45 | | | |
| 6a | C ₂₂ H ₁₅ IN ₃ O ₂ | <u>54.90</u> | <u>3.14</u> | <u>8.73</u> | | 287 | 67 |
| | | 54.79 | 3.05 | 8.91 | | | |
| 6b | C ₂₂ H ₁₅ IN ₃ O ₂ | <u>54.90</u> | <u>3.14</u> | <u>8.73</u> | | 300 (разл.) | 65 |
| | | 54.78 | 3.10 | 8.85 | | | |
| 5a | C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂ | <u>74.05</u> | <u>4.50</u> | <u>9.95</u> | | 295 | 75 |
| | | 73.90 | 4.38 | 10.14 | | | |
| 5j | C ₁₇ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ | <u>65.71</u> | <u>3.57</u> | <u>9.02</u> | <u>11.41</u> | 213 | 89 |
| | | 65.64 | 3.49 | 9.14 | 11.48 | | |
| 5k | C ₁₈ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ | <u>58.56</u> | <u>3.55</u> | <u>7.59</u> | <u>21.64</u> | 222 | 83 |
| | | 58.40 | 3.46 | 7.68 | 21.60 | | |
| 5l | C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ | <u>59.15</u> | <u>2.92</u> | <u>8.12</u> | <u>20.54</u> | 260 | 75 |
| | | 59.08 | 2.89 | 8.19 | 20.59 | | |
| 5m | C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ | <u>74.45</u> | <u>4.90</u> | <u>9.70</u> | | 191 | 70 |
| | | 74.47 | 4.86 | 9.65 | | | |
| 8 | C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ | <u>75.57</u> | <u>5.02</u> | <u>11.02</u> | | 201 | 58 |
| | | 75.50 | 4.93 | 11.19 | | | |
| 12a | C ₂₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ | <u>74.78</u> | <u>4.28</u> | <u>11.89</u> | | 337 | 79 |
| | | 74.65 | 4.15 | 11.95 | | | |
| 12b | C ₂₂ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ | <u>68.13</u> | <u>3.64</u> | <u>10.84</u> | <u>9.14</u> | 285 | 81 |
| | | 68.01 | 3.53 | 10.96 | 9.21 | | |

* Все соединения перекристаллизованы из ДМФА.

В его спектре ЯМР ¹³C в области, характерной для алифатических атомов C, был зарегистрирован сигнал четвертичного углерода (82.77 м. д.). На основании имеющихся данных, а также масс-спектра, показавшего наличие молекулярного иона, соответствующего удвоенной массе исходного бензимидазоизохинолина, нами был сделан вывод о том, что неизвестное вещество является димером: 6-(11-оксо-5,11-дигидробензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6-ил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-оном (**13**). Следует отметить, что устойчивость молекулярного иона очень низка (*I* 4%). Основные направления фрагментации (разрыв связи C₍₆₎-C₍₆₎), потеря группы C=O) вполне согласуются с данными, полученными ранее для исходного бензимидазоизохинолина **2** [8] и 10-алкилимидазо[1,2-*b*]изохинолин-5-она [8] – структурного аналога соединения **2**. Оказалось, что соединение **2** весьма склонно к димеризации в присутствии различных окислителей: серосодержащих соединений (фенилизотиоцианат, хлорсульфоновая кислота, *n*-толуолсульфохлорид, ДМСО), нитробензола, ароматических альдегидов и кетонов. Наибольший выход продукта димеризации **13** (90%) получен при взаимодействии с диоксандибромидом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. ИК спектры (таблетки KBr) зарегистрированы на приборе Pye-Unicam SP3-300. Спектры ЯМР ^1H соединений **4e,d**, **5e,d**, **13** получены на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц), соединений **2**, **4c**, **5c,f-m**, **6-12** – на приборе Varian Mercury 400 (400 МГц) в ДМСО- d_6 . Спектр ЯМР ^{13}C соединения **7** получен на приборе Varian Mercury 400 (100 МГц) в ДМСО- d_6 . Везде внутренний стандарт TMS. Масс-спектры получены на приборе Waters Integrity System, Thermabeam детектор (подвижная фаза CH_3CN). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

5,11-Дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11-он (2) получают по методике [6]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.61 (1H, с, NH); 8.62 (1H, д, $J = 8.0$, $\text{C}_{(1)\text{H}}$); 8.28 (1H, д, $J = 8.0$, $\text{C}_{(10)\text{H}}$); 7.51 (2H, м, $\text{C}_{(3)\text{H}}$ + $\text{C}_{(8)\text{H}}$); 7.32 (1H, т, $J = 8.0$, $\text{C}_{(9)\text{H}}$); 7.27 (1H, д, $J = 8.0$, $\text{C}_{(7)\text{H}}$); 7.19–7.12 (2H, м, $\text{C}_{(2)\text{H}}$ + $\text{C}_{(4)\text{H}}$); 6.25 (1H, с, $\text{C}_{(6)\text{H}}$).

Исходные хлорангидриды кислот **3** получают взаимодействием соответствующих кислот с избытком SOCl_2 , физические константы соответствуют описанным [11, 12].

Ацилирование 5,11-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11-она (2). А. К кипящей суспензии 2.34 г (10 ммоль) бензимидазоизохинолина **2** в 10 мл сухого диоксана прибавляют 12 ммоль соответствующего хлорангидрида карбоновой кислоты **3** и кипятят 20 мин. Охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и спиртом. Перекристаллизовывают из ДМФА и получают 6-ацилзамещенные 5,11-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11-оны **5a,b,f-l**.

Реакцию с хлорангидридами *o*-замещенных бензойных кислот проводят аналогично. После перекристаллизации из ДМФА получают смеси соединений **4c-e** и **5c-e** в соотношениях 3:1, 2.5:1, 3:1.5 соответственно. Общий выход смеси 75 (**4c** + **5c**), 80 (**4d** + **5d**), 20% (**4e** + **5e**).

Смесь **5-(2'-метилбензоил)-** и **6-(2'-метилбензоил)-5,11-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11-онов (4c, 5c)**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670, 1620 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.18 [с, NH (**5c**)]; 8.76 (д, $J = 8.0$, $\text{C}_{(1)\text{H}}$); 8.35 (д, $J = 8.0$, $\text{C}_{(10)\text{H}}$); 7.19–7.80 (м, ArH); 6.41 [д, $J = 8.0$, $\text{C}_{(4)\text{H}}$ (**4c**)]; 2.33 [с, 2'- CH_3 (**5c**)]; 2.30 [с, 2'- CH_3 (**4c**)].

Смесь **5-(2'-фторбензоил)-** и **6-(2'-фторбензоил)-5,11-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11-онов (4d, 5d)**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670, 1625 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.96 [с, NH (**5d**)]; 8.78 (д, $J = 8.0$, $\text{C}_{(1)\text{H}}$); 8.38 (д, $J = 8.0$, $\text{C}_{(10)\text{H}}$); 7.09–7.98 (м, ArH); 6.76 [д, $J = 8.0$, $\text{C}_{(4)\text{H}}$ (**4d**)].

Смесь **5-(2'-бромметилбензоил)-** и **6-(2'-бромметилбензоил)-5,11-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11-онов (4e, 5e)**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670, 1625 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.00 [с, NH (**5e**)]; 8.79 (д, $J = 8.0$, $\text{C}_{(1)\text{H}}$); 8.35 (д, $J = 8.0$, $\text{C}_{(10)\text{H}}$); 7.12–8.18 (м, ArH); 6.55 [д, $J = 8.0$, $\text{C}_{(4)\text{H}}$ (**4e**)]; 4.84 [с, 2'- CH_2 (**5e**)]; 4.91 [с, 2'- CH_2 (**4e**)].

Б. К кипящей суспензии 2.34 г (10 ммоль) бензимидазоизохинолина **2** и 1.23 г (15 ммоль) NaOAc в 10 мл сухого диоксана прибавляют 12 ммоль соответствующего хлорангидрида карбоновой кислоты **3** и кипятят 20 мин. Охлаждают, осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и спиртом. Перекристаллизовывают из ДМФА и получают 6-ацилзамещенные 5,11-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11-оны **5b,f-l**.

Аналогично проводят реакцию с ацетилхлоридом и хлорангидридами *o*-замещенных бензойных кислот. После перекристаллизации из ДМФА получают смеси соединений **4a,c-e** и **5a,c-e** в соотношениях 1:4.5, 4.5:1, 3:1, 3:1 соответственно. Общий выход смеси 63 (**4a** + **5a**), 75 (**4c** + **5c**), 80 (**4d** + **5d**), 20% (**4e** + **5e**).

В (методика из работы [7]). После перекристаллизации из ДМФА продуктов ацилирования хлорангидридами кислот **3a-d,f-i** получают 6-ацилзамещенные 5,11-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11-оны **5f-i** и смеси соединений **4a-d** и **5a-d** в соотношениях 1:4 (**4a** + **5a**, общий выход смеси 43%), 1:5 (**4b** + **5b**, 60%), 5:1 (**4c** + **5c**, 72%), 4:1 (**4d** + **5d**, 71%).

Г (методика из работы [5]). После перекристаллизации из ДМФА продуктов ацилирования ангидридами уксусной (**3n**) и пропионовой (**3m**) кислот получают 6-ацилзамещенные 5,11-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11-оны **5n,m**.

Иодид 1-метил-4-(11-оксо-5,11-дигидробензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6-илкарбонил)-пиридиния (6a). Смесь 0.34 г (1 ммоль) 6-изоникотиноилбензимидазо[1,2-

b]изохинолина (**5h**) и 0.19 мл (3 ммоль) метилиодида в 5 мл ДМФА нагревают на водяной бане при 40–45 °С в течение 2 ч до полного растворения исходного **5h**. Упаривают при пониженном давлении растворитель и избыток метилиодида. К оставшемуся маслу прибавляют 3 мл спирта. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают спиртом. Перекристаллизовывают из ДМФА.

Иодид 1-метил-3-(11-оксо-5,11-дигидробензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6-илкарбонил)-пиридиния (**6b**) получают аналогично, используя 6-никотиноилбензимидазо[1,2-*b*]изохинолин **5i**.

7Н-2а,6б-Диазабензо[*b*]циклопента[*l,m*]флуорен-1,7(2Н)-дион (7а). Смесь 3.1 г (10 ммоль) 6-хлорацетилбензимидазо[1,2-*b*]изохинолина (**5j**) и 0.5 мл триэтиламина в 5 мл ДМФА кипятят 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают спиртом. Перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 2.19 г (80%), т. пл. 271–273 °С (из ДМФА). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 8.34 (2H, т, *J* = 8.0, C₆H, C₈H); 8.05 (1H, д, *J* = 8.0, C₁₁H); 7.80 (1H, т, *J* = 8.0, C₁₀H); 7.61 (1H, д, *J* = 8.0, C₃H); 7.54 (1H, т, *J* = 8.0, C₄H); 7.43–7.37 (2H, м, C₅H, C₉H); 4.75 (2H, с, C₂H₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 274 [M]⁺ (100), 246 (29), 190 (6). Найдено, %: C 74.29; H 3.58; N 10.35. C₁₇H₁₀N₂O₂. Вычислено, %: C 74.44; H 3.67; N 10.21.

2-Метил-7Н-2а,6б-диазабензо[*b*]циклопента[*l,m*]флуорен-1,7(2Н)-дионы (7б) получают аналогично, используя 3.7 г (10 ммоль) производного **5k**. Выход 2.50 г (87%). Т. пл. 274–277 °С (из ДМФА). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 8.35 (2H, д, *J* = 8.0, C₆H, C₈H); 8.08 (1H, д, *J* = 8.0, C₁₁H); 7.75 (1H, т, *J* = 8.0, C₁₀H); 7.63 (1H, д, *J* = 8.0, C₃H); 7.49 (1H, т, *J* = 8.0, C₄H); 7.40–7.34 (2H, м, C₅H, C₉H); 4.81 (1H, к, *J* = 6.8, C₂H); 1.71 (3H, д, *J* = 6.8, CH₃). Найдено, %: C 74.80; H 4.18; N 9.90. C₁₈H₁₂N₂O₂. Вычислено, %: C 74.99; H 4.20; N 9.72.

6-[2-(4-Толуидино)ацетил]бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5Н)-он (8). Смесь 0.31 г (1 ммоль) соединения **5j** и 0.16 г (1.5 ммоль) *n*-толуидина в 3 мл ДМФА кипятят 4 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают спиртом. Перекристаллизовывают из ДМФА.

Изопропиловый эфир 2-(2-оксо-2,4-дигидро-1Н-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)бензойной кислоты (9). А. Смесь 0.31 г (1 ммоль) соединения **5j** и 0.12 г (1.5 ммоль) *i*-PrONa в 5 мл *i*-PrOH кипятят 30 мин. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают спиртом. Перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 0.22 г (67%).

Б. Реакцию проводят аналогично методу А, используя 0.31 г (1 ммоль) соединения **5j**. Выход 0.13 г (40%). Т. пл. 202–207 °С (из ДМФА). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1240 (C–O), 1725 (C=O), 3100 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 12.21 (1H, с, C₄H); 7.70 (1H, д, *J* = 8.0, C₃H); 7.50–7.46 (2H, м, C₅H, C₆H); 7.24–7.21 (2H, м, C₄H, C₈H); 7.18 (1H, д, *J* = 8.0, C₅H); 7.10 (1H, т, *J* = 8.0, C₆H); 7.03 (1H, т, *J* = 8.0, C₇H); 5.02 (1H, кв, *J* = 6.0, CH(CH₃)₂); 4.19 (2H, с, C₂H); 1.40 (6H, д, *J* = 6.0, CH₃). Найдено, %: C 71.69; H 5.31; N 8.45. C₂₀H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: C 71.84; H 5.43; N 8.38.

2-{{1-(Карбоксиметил)-1Н-бензимидазол-2-ил}метил}бензойная кислота (10). Кипятят 0.27 г (1 ммоль) циклопентафлуорена **7а** в 4 мл 2 н. раствора NaOH в метаноле 1 ч. Растворитель упаривают в вакууме. Оставшееся масло растворяют в 5 мл воды и добавляют разбавленный раствор соляной кислоты до pH 5. Выпавший через 2 ч осадок отфильтровывают, промывают спиртом. Перекристаллизовывают из метанола. Выход 0.20 г (63.5%). Т. пл. 235–238 °С (из метанола). ИК спектр, см⁻¹: $\delta_{\text{O-H}}$ 1240, $\nu_{\text{C=O}}$ 1685, $\nu_{\text{O-H}}$ 2600. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 13.01 (2H, уш. с, O–H); 7.89 (1H, д, *J* = 8.0, C₃H); 7.50–7.46 (3H, м, C₄H, C₇H, C₅H); 7.37 (1H, т, *J* = 8.0, C₄H); 7.29 (1H, д, *J* = 8.0, C₆H); 7.18–7.10 (2H, м, C₅H, C₆H); 5.09 (2H, с, 1-CH₂); 4.55 (2H, с, 2-CH₂). Найдено, %: C 65.70; H 4.39; N 9.19. C₁₇H₁₄N₂O₄. Вычислено, %: C 65.80; H 4.55; N 9.03.

2-{{4-(Диметиламино)фенил}метилден}-7Н-2а,6б-диазабензо[*b*]циклопента[*l,m*]флуорен-1,7(2Н)-дион (11). Смесь 0.27 г (1 ммоль) циклопентафлуорена **7а** и 0.22 г (1.5 ммоль) *n*-диметиламинобензальдегида в 4 мл Ac₂O кипятят 30 мин. Растворитель упаривают в вакууме и к оставшемуся маслу прибавляют 3 мл 2-пропанола. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают *i*-PrOH. Перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 0.27 г (68%). Т. пл. 264–266 °С (из ДМФА). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1645 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 8.45–8.30 (3H, м, C₆H, C₈H, =CH); 8.16 (2H, д, *J* = 8.0, C₃H, C₁₁H); 7.78

(1H, т, $J = 8.0$, C_{(10)H}); 7.58 (1H, т, $J = 8.0$, C_{(4)H}); 7.50–7.32 (4H, м, C_{(5)H}, C_{(9)H}, C_{(2)H}, C_{(5)H}); 6.73 (2H, д, $J = 8.0$, C_{(3)H}, C_{(4)H}); 3.05 (6H, с, CH₃). Найдено, %: С 76.89; Н 4.61; N 10.44. C₂₆H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: С 77.02; Н 4.72; N 10.36.

11-Оксо-N-арил-5,11-дигидробензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6-карбоксамиды (12a,b). К кипящей суспензии 2.34 г (10 ммоль) бензимидазоизохинолина **2** в 10 мл сухого диоксана прибавляют 12 ммоль соответствующего арилизоцианата и кипятят 2 ч. Охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и спиртом. Перекристаллизовывают из ДМФА.

6-(11-Оксо-5,11-дигидробензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6-ил)-5,11-дигидробензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-он (13). К суспензии 2.34 г (10 ммоль) бензимидазоизохинолина **2** в 10 мл сухого диоксана при перемешивании и нагревании на водяной бане добавляют по каплям раствор 0.5 мл (10 ммоль) брома в 5 мл диоксана. Нагревают при перемешивании еще 15 мин и охлаждают. Образовавшийся осадок отфильтровывают, тщательно промывают спиртом. Выход 2.1 г (90%). т. пл. >360 °С (из ДМФА). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1645 (C=O), 3140 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 11.34 (2H, с, C_{(5)H}, C_{(5)H}); 8.72 (2H, д, $J = 2.0$, C_{(1)H}, C_{(1)H}); 8.47 (2H, д, $J = 2.0$, C_{(10)H}, C_{(10)H}); 7.49 (2H, т, $J = 2.0$, C_{(8)H}, C_{(8)H}); 7.37 (2H, т, $J = 2.0$, C_{(3)H}, C_{(3)H}); 7.29 (2H, т, $J = 2.0$, C_{(9)H}, C_{(9)H}); 7.24 (2H, т, $J = 2.0$, C_{(2)H}, C_{(2)H}); 7.14 (4H, д, $J = 2.0$, C_{(7)H}, C_{(7)H}, C_{(4)H}, C_{(4)H}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 160.00 (C-11, C-11'); 142.04 (C-5a, C-5a'); 139.51 (C-11b, C-11b'); 134.04 (C-4a, C-4a'); 132.78 (C-10, C-10'); 129.23 (C-10a, C-10a'); 128.10, 126.64, 123.10, 122.15, 120.82 (C-2, C-3, C-7 – C-9, C-2', C-3', C-7'–C-9'); 119.13 (C-6a, C-6a'); 116.52 (C-4, C-4'); 109.86 (C-1, C-1'); 82.77 (C-6, C-6'). Масс-спектр, m/z (I , %): 466 [M]⁺ (4), 234 (33), 222 (12), 205 (11), 149 (49), 125 (35), 98 (100). Найдено, %: С 77.09; Н 4.05; N 12.20. C₃₀H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: С 77.24; Н 3.89; N 12.01.

Характеристики соединений **5**, **6**, **8** и **12** приведены в таблицах 1 и 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Кисель, Е. О. Костырко, О. В. Шишкин, С. В. Шишкина, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1421 (2002).
2. V. G. Granik, V. A. Makarov, C. Parkanyi, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **72**, 283 (1999).
3. K. Blaha, O. Chervinka, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **6**, 147 (1966).
4. K. Nagarajan, V. R. Rao, R. K. Shah, S. J. Shenoy, H. Fritz, W. J. Richter, D. Muller, *Helv. Chim. Acta*, **71**, 77 (1988).
5. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 131 (2001).
6. E. Schefczik, *Liebigs Ann. Chem.*, **729**, 97 (1969).
7. E. Schefczik, *Liebigs Ann. Chem.*, **729**, 83 (1969).
8. K.-Q. Ling, X.-Y. Chen, H.-K. Fun, X.-Y. Huang, J.-H. Xu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 4147 (1998).
9. A. L. Johnson, *J. Org. Chem.*, **41**, 836 (1976).
10. Ф. С. Бабичев, Ю. М. Воловенко, Э. Ф. Гаврилова, Л. Л. Коломиец, Ф. Г. Немазанний, Л. А. Пилипенко, Т. А. Силаева, А. с. СССР 1659413; *Chem. Abstr.*, **116**, 151763 (1992).
11. *Словарь органических соединений*, под ред. И. Хейльброн, Г. М. Бэнбери, Изд-во иностр. лит., Москва, 1949.
12. G. Pifferi, E. Testa, *Tetrahedron*, **22**, 2107 (1966).

Национальный университет
им. Тараса Шевченко,
Киев 01033, Украина
e-mail: vkovtunenko@hotmail.com

Поступило в редакцию 02.04.2002