

УДК 542.91 + 547.235 + 547.284

УСПЕХИ В ХИМИИ  $\beta$ -АМИНОКЕТОНОВ

Геворгян Г. А., Агабабян А. Г., Мнджоян О. Л.

Рассмотрены и систематизированы данные по реакции аминометилирования (реакции Манниха) за период 1970—1980 гг. Обсужден синтез  $\beta$ -аминокетонов из различных кетонов (диалкил-, арилалкил-, алкилгетероциклических, циклических и дикетонов).

Библиография — 229 ссылок.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	971
II. Аминометилирование кетонов	971
III. Реакция Манниха с альдегидами	1007

## I. ВВЕДЕНИЕ

Интерес к  $\beta$ -аминокетонам (основаниям Манниха) в последнее время стимулируется следующими факторами: а)  $\beta$ -аминокетоны — промежуточные соединения для получения  $\alpha, \beta$ -ненасыщенных кетонов,  $\beta$ -аминоспиртов, гетероциклических соединений; б)  $\beta$ -аминокетоны — потенциальные биологически активные соединения.

Основным путем синтеза  $\beta$ -аминокетонов является реакция аминометилирования кетонов.

Обширная литература по реакции аминометилирования, названной реакцией Манниха, в течение всего времени находила систематическое отражение в обзорных статьях [1—13], монографиях [14, 15]. Успехам в исследовании реакции Манниха за период 1960—1970 гг. посвящен обзор [16].

В обзорной статье [17] мы рассмотрели реакцию аминометилирования с использованием  $\alpha$ -аминокислот в качестве аминного компонента.

Известно, что  $\beta$ -аминокислоты обладают широким спектром биологического воздействия. Многие из них нашли применение в медицинской практике. Так, гидрохлориды 4-( $\alpha$ -пропокси)- и 4-( $\alpha$ -бутокси)- $\beta$ -пиперидинопропиофенонов (фаликан и диклонин), а также гидрохлорид 4-( $\alpha$ -пропокси)- $\beta$ -гексаметилениннопропиофенона (гексакайн) применяются в медицинской практике в качестве местных анестетиков [18—21], гидрохлорид 4-метил- $\alpha$ -метил- $\beta$ -пиперидинопропиофенона (мидокалм) — как противосудорожное средство [22], гидрохлорид 6-[ $\beta$ -(3-фенилпирролидил-1)пропионил]-1,4-бензодиоксана (пирроксан) является  $\alpha$ -адреноблокатором [23, 24].

Кроме того, у большого числа  $\beta$ -аминокетонов обнаружены антибактериальные [25—29], противовоспалительные [30, 31], противоопухолевые [26, 32—37], анальгезирующие [37, 38], психотропные [39] и другие свойства [40—47].

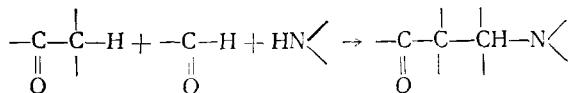
Предлагаемый обзор посвящен имеющемуся литературному материалу по реакции аминометилирования различных кетонов за 1970—1980 гг. (для дикетонов также до 1970 г.).

Для наглядности, а также для краткости изложения мы сочли целесообразным привести биологическую активность  $\beta$ -аминокетонов в отдельной графе таблиц.

## II. АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ КЕТОНОВ

Одним из удобных способов получения  $\beta$ -аминокетонов является реакция Манниха, заключающаяся в конденсации кетона, содержащего по крайней мере один атом водорода в  $\alpha$ -положении, с альдегидом (чаще

с формальдегидом) и амином

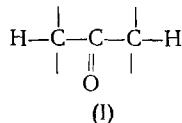


Изучению механизма этой реакции посвящено большое число сообщений [1, 6–8, 10, 38, 48].

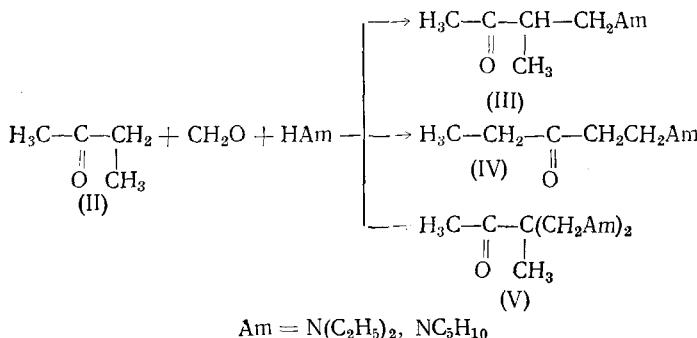
## 1. Диалкилкетоны

Аминометилированию несимметричных диалкилкетонов посвящены работы [49—63]. Несмотря на то что реакция Манниха изучается давно, проблема избирательности для несимметричных кетонов до сих пор полностью не решена. Некоторые данные [49] в настоящее время признаны ошибочными.

В  $\alpha$ - и  $\alpha'$ -положениях молекулы диалкилкетонов типа (I) имеются подвижные атомы водорода, что позволяет предположить различное направление аминометилирования



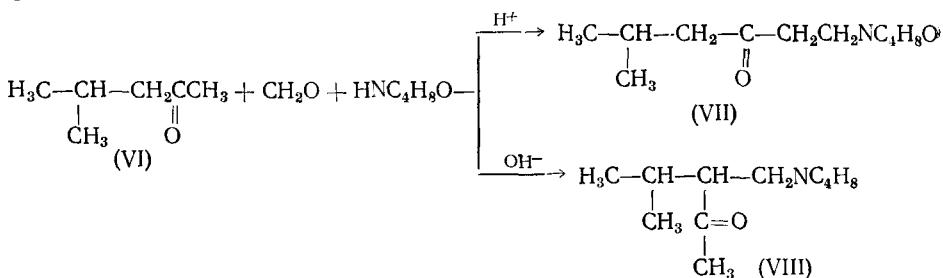
При аминометилировании метилэтилкетона (II) образуется смесь трех аминокетонов (III)–(V) [51]



Показано, что с уменьшением pH среды выходы возрастают: при нагревании в течение 6 ч метилэтилкетона, параформальдегида и диэтиламина в этаноле при pH 8—9 общий выход смеси аминокетонов составляет 28,6, при pH 1—43%. Образование (IV) доказано встречным синтезом, а также масс-спектрометрическими исследованиями [52].

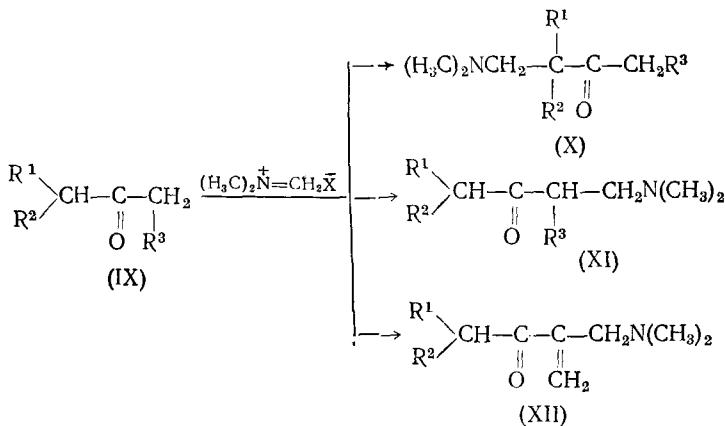
В работе [53] также рассматривается взаимосвязь выходов конечных продуктов от pH среды.

Аминометилирование 4-метилпентанона-2 (VI) в этаноле в кислой среде приводит к смеси 1-N-морфолино-5-метилгексанона (VII) и 1-N-морфолино-2-изо-пропил-3-бутанона (VIII) (в соотношении 69:31) с общим выходом 81%, а в основной среде — к смеси (VII) и (VIII) с преобладанием последнего ((VII):(VIII)=8:92); общий выход 43%



В настоящее время появилась возможность направлять аминометилирование на тот или иной  $\alpha$ -углеродный атом несимметричного кето-

та, используя в качестве реагентов соли иммония. Так, аминометилирование кетона (IX) [54—57] с использованием соли иммония  $(\text{CH}_3)_2\overset{+}{\text{N}}=\text{CH}_2\text{X}^-$  (0,05 M, X =  $\text{CF}_3\text{CO}_2$ ,  $\text{ClO}_4$ ) в среде трифторуксусной кислоты при  $72^\circ\text{C}$  приводит к избирательной атаке на более замещенный  $\alpha$ -углеродный атом с образованием (X) [56].



$\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{CH}_3; \text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{C}_5\text{H}_5, \text{n-C}_4\text{H}_9$

$\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_n, n = 3—5$

При увеличении концентрации иммониевого иона до 2M продуктом реакции является соединение (XI), образовавшееся, по мнению авторов, в результате изомеризации аминокетона (X)<sup>1</sup>. В среде ацетонитрила при  $72^\circ\text{C}$  и 2M иммониевого иона продуктом реакции является соединение (XI), наряду с которым образуется и аминокетон (XII), содержащий винильную группу. Стерически-затрудненные дипропил(метилен)аммониевые соли специфически реагируют с метильной группой алкилметилкетонов в ацетонитриле (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1  
Региоселективный синтез  $\beta$ -аминокетонов (X), (XI) из несимметричных кетонов  $\text{R}-\text{CO}-\text{CH}_3$  и иммониевых солей [55]

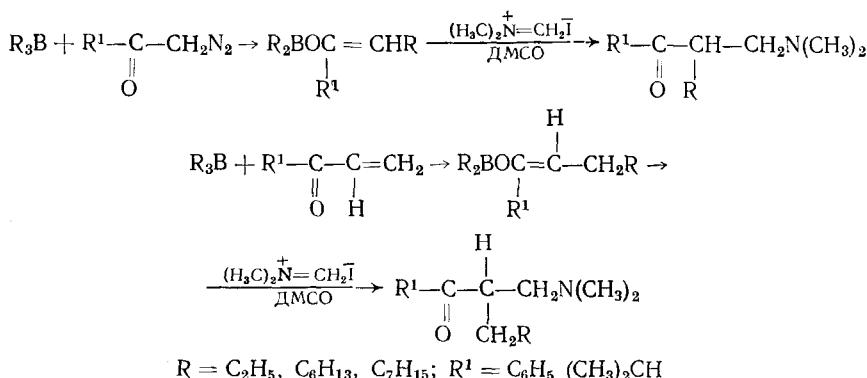
Соль иммония	R	Общий выход, %	(X):(XI)
Растворитель $\text{F}_3\text{C}-\text{COOH}$			
$(\text{CH}_3)_2\overset{+}{\text{N}}=\text{CH}_2\text{CF}_3\text{COO}^-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	95	85:15
То же	$\text{CH}_3\text{CH}_2$	85	80:20
»	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	90	85:15
»	цикlopентил	90	95:5
»	циклогексил	70	69:31
Растворитель $\text{CH}_3\text{CN}$			
$(\text{C}_3\text{H}_7)_2\overset{+}{\text{N}}=\text{CH}_2\text{ClO}_4^-$	цикlopентил	80	0:100
То же	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	95	0:100
»	циклогексил	90	0:100

На основании экспериментальных данных авторы делают вывод, что на региоселективность сильно влияют: размер радикала при атоме азота, растворитель, концентрация соли иммония и противоион.

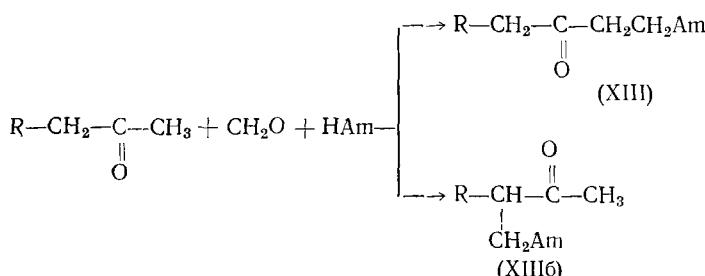
Енолборианты также региоспецифично реагируют с иодидом диметил(метилен)аммония в ДМСО [54]. Реакция представляет собой эф-

<sup>1</sup> На наш взгляд, не исключено и непосредственное образование соединения (XI).

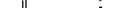
фективный способ получения оснований Манниха из  $\alpha$ -диазокетонов или  $\alpha$ ,  $\beta$ -непредельных кетонов или альдегидов



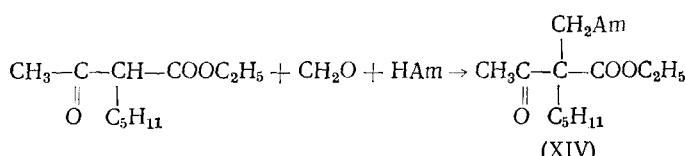
Несмотря на возможность аминометилирования по обеим метиленовым группам молекулы замещенного ацетона [58—63], авторами работы [58] охарактеризованы продукты аминометилирования по метильной группе (XIIIa), с авторами работ [59—61] — продукты аминометилирования по метиленовой группе (XIIIb).



a)  $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN, CH}_2\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3 \text{--} m$

6)  $R = C_6H_5$ ,  ; Am =  $N(CH_3)_2$ ,  $N(C_2H_5)_2$ ,  $NC_4H_8O$

Оптически активные основания Манниха (XIV) получены взаимодействием (+)-этил-2-метилбутилацетата с параформальдегидом и вторичными аминами [62] с выходом 36—50%.



Am =  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$ ,  $\text{N}(\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{11})_2$ ,  $\text{NC}_5\text{H}_{10}$ ,  
 $\text{NC}_6\text{H}_5\text{O}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ .

Вышеизложенное дает нам право заключить, что независимо от pH среды при реакции аминометилирования несимметричных dialкилкетонов образуются их  $\alpha$ - и  $\alpha'$ -аминометильные производные, причем в кислой среде реакция преимущественно протекает по менее замещенному, а в щелочной среде — по более замещенному  $\alpha$ -углеродному атому. Предполагается, что найденная зависимость региоселективности аминометилирования от условий реакции отражает изменение относительных скоростей стадий енолизации и присоединения.

## 2. Изонитрозокетоны

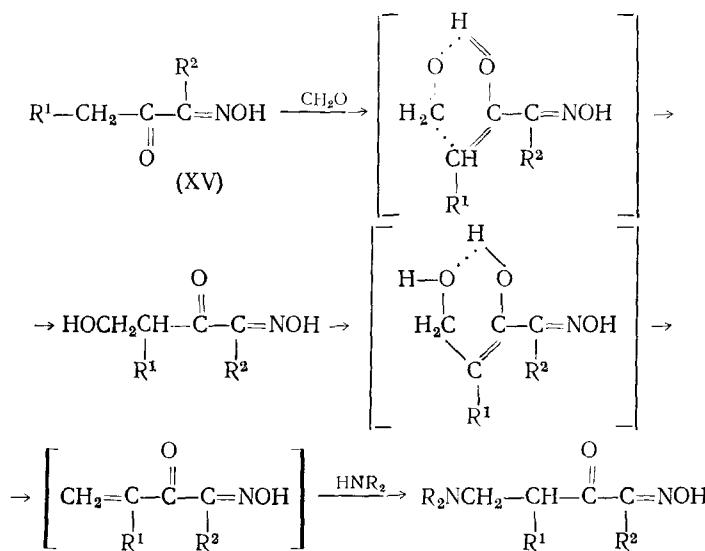
Аминометилированию  $\alpha$ -изонитрозокетонов посвящены работы [64–67]. Показано, что продуктами реакции аминометилирования  $\alpha$ -изонитрозокетонов (XV) являются моно-, ди- и тризамещенные производные (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

Реакция Манниха с замещенными изонитрозокетонами

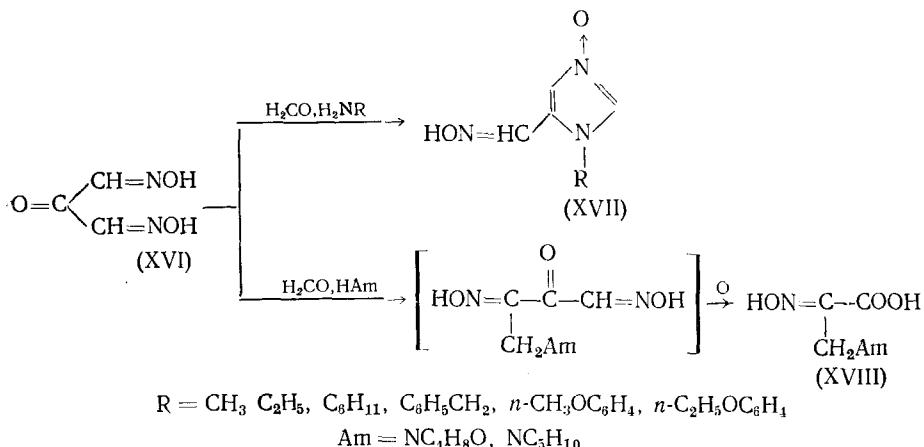
Исходный кетон	Продукт аминометилирования	Выход, %	Ссылки
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\underset{\substack{\parallel \\ \text{O}}}{\text{C}}-\text{C}=\text{NOH}$	$\text{CH}_3-\underset{\substack{\parallel \\ \text{CH}_2\text{Am}}}{\text{CH}}-\underset{\substack{\parallel \\ \text{Am}=\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{NC}_4\text{H}_8, \text{NC}_5\text{H}_{10}}{\text{C}}-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$	47–75	[64]
$\text{CH}_3-\underset{\substack{\parallel \\ \text{O}}}{\text{C}}-\text{C}=\text{NOH}$ $\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{COOC}_2\text{H}_5$	$\begin{array}{c} \text{AmCH}_2 \\ \swarrow \\ \text{CH}-\underset{\substack{\parallel \\ \text{O}}}{\text{C}}-\text{C}=\text{NOH} \\ \swarrow \\ \text{AmCH}_2 \\ \text{Am}=\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{NC}_4\text{H}_8, \\ \text{NC}_4\text{H}_8\text{O}, \text{NC}_5\text{H}_{10} \end{array}$	31–90	[64]
$\text{CH}_3-\underset{\substack{\parallel \\ \text{O}}}{\text{C}}-\text{CH}=\text{NOH}$	$\begin{array}{c} \text{AmCH}_2 \\ \swarrow \\ \text{CH}-\underset{\substack{\parallel \\ \text{O}}}{\text{C}}-\text{CH}=\text{NOH} \\ \swarrow \\ \text{AmCH}_2 \\ \text{Am}=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{NC}_4\text{H}_8\text{O}, \text{NC}_5\text{H}_{10} \end{array}$	26–70	[65]
$\begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_{10}\text{NCH}_2 \\ \swarrow \\ \text{CH}-\underset{\substack{\parallel \\ \text{O}}}{\text{C}}-\text{CH}=\text{NOH} \\ \swarrow \\ \text{C}_5\text{H}_{10}\text{NCH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_{10}\text{NCH}_2 \\ \swarrow \\ \text{CH}-\underset{\substack{\parallel \\ \text{O}}}{\text{C}}-\underset{\substack{\parallel \\ \text{CH}_2}}{\text{C}}-\text{C}=\text{NOH} \\ \swarrow \\ \text{C}_5\text{H}_{10}\text{NCH}_2 \\ \text{Am}=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{NC}_5\text{H}_{10} \end{array}$	35, 51	[65]

Авторами [64] предложен вероятный механизм реакции, состоящий из следующих стадий: 1) конденсация формальдегида с СН-кислым компонентом, в которой амин выступает как основной катализатор;

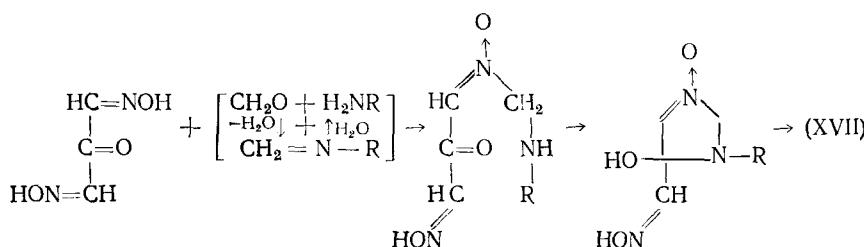


2) дегидратация образовавшегося оксиметильного производного; 3) нуклеофильное присоединение амина к двойной связи, облегченное соседством карбонильной группы.

Исследовано направление реакции диизонитрозоацетона (XVI) с формальдегидом и первичными и вторичными аминами. Продуктами реакции являются соответственно производные 3-N-окси-5-(N-оксиазаметин) имидазола (XVII) и оксима аминопировиноградной кислоты (XVIII) [67].



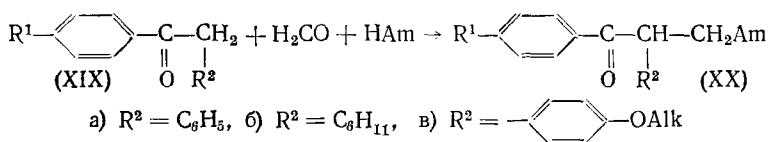
Образование соединения (XVII) авторы объясняют следующим образом:



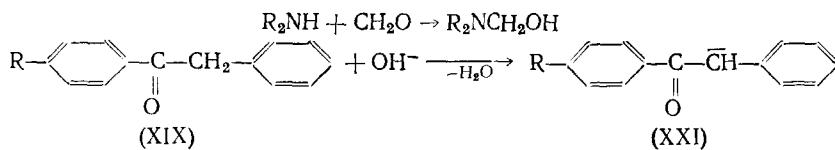
Это согласуется с данными, полученными Лэттау [68—72] при конденсации изонитрозокетонов с альдегидами и первичными аминами.

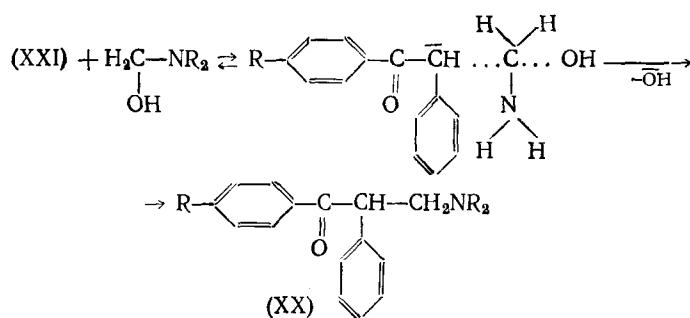
### 3. Арилалкилкетоны

С целью изучения проблемы структура — активность реакцией Манннхса из замещенных фенилбензил- и фенилциклогексиметилкетонов (XIX) синтезирована большая группа  $\beta$ -аминокетонов (XX) (табл. 3) [38, 73—80].



Известно, что на протекание реакции Манниха и выходы продуктов существенное влияние оказывает pH среды [3, 81]. Результаты исследований последних лет полностью подтверждают это положение [38, 51, 73—77]. Так, при конденсации кетона (XIXa), параформа и пирролидина в кислой среде (pH 1—2) при нагревании в течение 30 ч выход не превышает 28%. В основной же среде (pH 8—9) нагревание в течение 4 ч обеспечивает 70—90% выход аминокетона (XX).





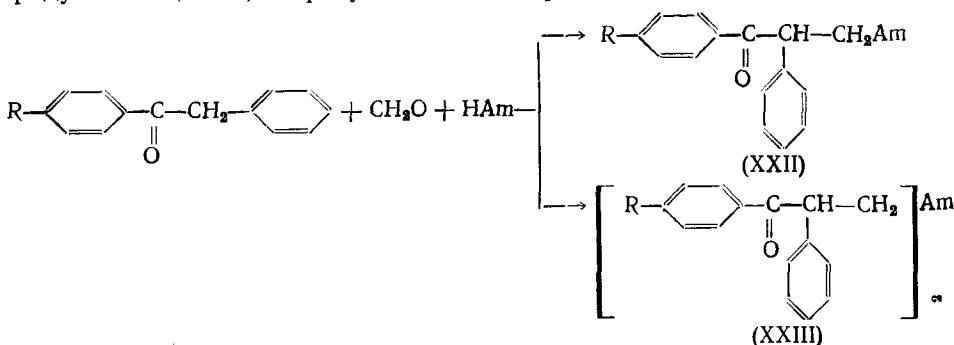
По всей вероятности, реакция протекает по механизму  $S_N2$  [38]. Можно предположить, что с повышением pH среды концентрация карбаниона (XXI) увеличивается, что способствует возрастанию скорости реакции.

При аминометилировании кетонов (XIXб) наблюдается обратная зависимость [77]. Так, при нагревании реакционной смеси, состоящей из эквимолярных количеств фенилциклогексилметилкетона, параформальдегида и гексаметиленимина, в течение 15 ч при pH 1,0 в среде диоксана выход составляет 83%, в то время как при pH 7,0—8,0 не превышает 25—30%. В этом случае реакция, по-видимому, протекает по механизму электрофильного замещения ( $S_E$ ).

ТАБЛИЦА 3  
Аминометилирование фенилбензил- и фенилциклогексилметилкетонов

$\text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{R}^2$	$\text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CHCH}_2\text{Am}$	Выход, %	Биологическая активность	Ссылки	
$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Am			
H, HO, <i>n</i> -алокси- $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ , <i>изо</i> - $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ , <i>изо</i> - $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{NC}_5\text{H}_{10}$	38—92	анальгезирующая, анестезирующая	[73]
H, HO, <i>n</i> -алокси- $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ , <i>изо</i> - $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$	46—89	—	[73]
H, HO, <i>n</i> -алокси- $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ , <i>изо</i> - $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ <i>изо</i> - $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{NC}_4\text{H}_8$	28—91	анальгезирующая	[74]
H	$\text{R}^3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{R}^3$ $\text{R}^3=\text{H}, \text{HO}, \text{n-алокси-}(\text{C}_1-\text{C}_5), \text{изо-}\text{C}_3\text{H}_7\text{O}, \text{изо-}\text{C}_4\text{H}_9\text{O}, \text{изо-}\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$	$\text{NC}_4\text{H}_8$	32—62	то же	[75]
H, <i>n</i> -алокси- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{NC}_6\text{H}_{12}$	61—75	противовоспалительная, жаропонижающая	[76]
H, HO, F, $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ , <i>изо</i> - $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$		$\text{NC}_5\text{H}_{10}$ , $\text{NC}_6\text{H}_{12}$ , $\text{HN-CH}(\text{CH}_3)_2$	43—91	то же	[77]
H, <i>n</i> -алокси- $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ , <i>изо</i> - $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ , <i>изо</i> - $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{HNCH}_3$ , $\text{HNC}_4\text{H}_9$	47—80	потеря анальгезирующей активности	[78]

При использовании первичных аминов наряду с монозамещенными продуктами (XXII) образуются и бис-производные (XXIII) [75]



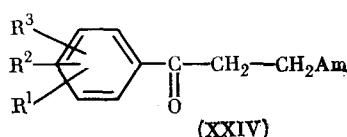
Известно, что на биологическую активность  $\beta$ -аминокетонов существенное влияние оказывают наличие и положение алкооксильной группы в бензольном ядре, строение аминогруппы, а также заместитель в  $\alpha$ -положении [18].

Фармакологические исследования солей аминокетонов (XXa) (Am =  $=\text{NC}_5\text{H}_{10}$ ) показали, что метокси- и этоксипроизводные полностью лишены поверхностно-анестезирующей активности. Удлинение алкооксигруппы до четырех атомов углерода приводит к появлению умеренной активности, которая ослабевает при дальнейшем удлинении углеводородной цепи до шести атомов [45]. Гипотензивная активность этих соединений нарастает при увеличении длины алкооксигруппы от метокси- до амилокси-, после чего снижается. Замена пиперидина на пирролидин в молекуле (XXa) приводит к появлению как терминальной, так и проводниковой анестезии. Некоторые из них по анестезирующей активности приближаются к дикаину, а по анальгезирующей — к морфину [73].

Изучена противовоспалительная активность аминокетонов (XX) в зависимости от их способности задерживать гемолиз эритроцитов крыс. Показано, что все они *in vitro* подавляют гемолиз эритроцитов в концентрации  $10^{-3}$ — $10^{-4}$  M, а с удлинением цепи алкооксигруппы — при  $10^{-5}$ — $10^{-9}$  M [31].

Изменение положения алкооксигруппы (XXb) (Am = пирролидин), а также замена циклического амина на первичный (метиламин, бутиламин) приводят к потере анальгезирующей активности [75, 78]. Замена фенильного радикала в  $\alpha$ -положении на циклогексильный (XXb) не отражается на их противовоспалительной активности, но некоторые из них приобретают жаропонижающие свойства [77].

С целью изучения взаимосвязи между химическим строением и биологической активностью Шреттером с сотр. также синтезирована большая группа  $\beta$ -аминокетонов (XXIV) (табл. 4) [82—87].



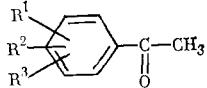
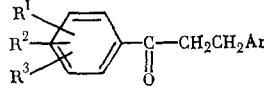
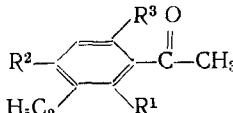
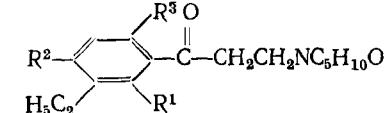
В ряду аминокетонов (XXIV) ( $R^1=\text{H}$ ,  $R^2=4\text{-алкокси}$ ,  $R^3=\text{C}_2\text{H}_5$ ) наиболее активны пиперидинопроизводные, причем сила анестезии возрастает до  $R^2=\text{H-C}_3\text{H}_7\text{O}$  и остается постоянной до  $R^2=\text{H-C}_6\text{H}_{13}\text{O}$ , затем падает [83]. В то же время максимум продолжительности действия отмечается у  $\text{H-гептилокси}$  производного. Соединения с изорадикалами уступают  $\text{H-алкоокси}$  производным как по силе анестезии, так и по продолжительности действия. Отмечается, что при введении в положение 4 пиперидинового остатка метильной или этильной групп силы и продолжительность действия возрастают. Замена 4-алкооксигруппы в амино-

ТАБЛИЦА 4

## Аминометилирование ацетофенонов

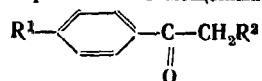
Исходный кетон	Продукт аминометилирования	Выход, %	Биологическая активность	Ссылки
	 Am = $N(CH_3)_2$ , $NC_4H_8O$ , $NC_5H_{10}$ , $HN-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NHR}$ ( $R=H$ , $HNC_6H_5$ , $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ )	31—88	—	[88—90, 111]
 R = $CH_3CO$ , $C_4H_9CO$ , $\alpha$ -алкил- $(C_1-C_{10})$ , $\alpha$ изо- $C_3H_7$ , $\alpha$ изо- $C_4H_9$ , $\alpha$ изо- $C_5H_{11}$ , $C_4H_9O(CH_2)_2$ , $C_5H_{11}O(CH_2)_2$ , $C_6H_{13}O(CH_2)_2$ , $C_2H_5O(CH_2)_4$ , $C_3H_7O(CH_2)_4$ , $C_4H_9O(CH_2)_4$	 Am = $N(CH_3)_2$ , $N(C_4H_9)_2$ , $NC_6H_{10}$ , $NC_4H_8$ , $NC_6H_{12}$ , $NC_4H_8O$ 	29—63	местноанестезирующая, бактериостатическая	[82, 87]
 R = 2(6)- $C_3H_7O$ , $C_4H_9O$ ,  H5C2	 Am = $NC_5H_{10}$ 	41—63	То же	[83—85, 94]

ТАБЛИЦА 4 (окончание)

Исходный кетон	Продукт аминометилирования	Выход, %	Биологическая активность	Ссылки
 $R^1 = Cl, Br, NO_2, \text{изо-}C_9H_7, OH; R^2 = H, HO, CH_3, \text{н-алокси-} (C_1-C_8), C_2H_5O(CH_2)_4O, C_3H_7O(CH_2)_4O, C_4H_9O(CH_2)_4O; R^3 = H, CH_3, CH_3O, Br, NO_2$	 $Am = N(CH_3)_2, N(C_2H_5)_2, N(C_4H_9)_2, NC_4H_8, NC_4H_8O, NC_5H_{10}, NC_6H_{12}$	55—89	местноанестезирующая	[86, 87, 98, 99, 112]
 $R^1 = C_3H_7, C_4H_9, H; R^2 = H, C_3H_7, C_4H_9; R^3 = H, C_3H_7, C_4H_9$		*	То же	[87]

\* Выходы даны в г.

ТАБЛИЦА 5

Аминометилирование  $\alpha$ -замещенных ацетофенонон

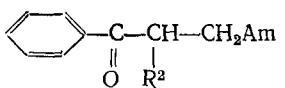
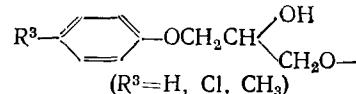
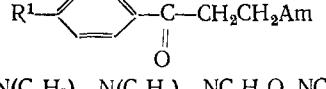
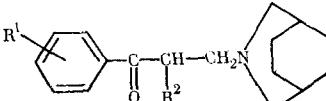
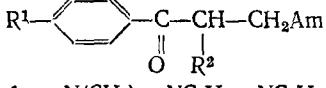
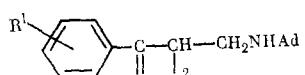
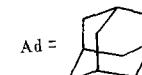
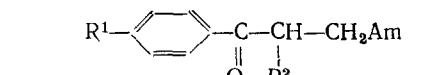
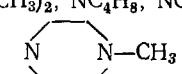
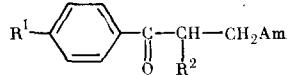
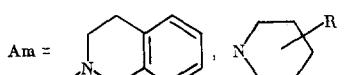
$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Продукт реакции	Выход, %	Биологическая активность	Ссылки
H	H, $\text{CH}_3$ , $\text{C}_6\text{H}_5$	 $\text{Am}=\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	54—89	анти микробная	[30]
Фенокси, замещенный фенокси, 	H	 $\text{Am}=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2, \text{NC}_4\text{H}_8\text{O}, \text{NC}_5\text{H}_{10}$	*	местноанестезирующая	[100]
4-F, 4-Cl, 4-Br, 2-(4-бензилокси, 4-фторбензилокси, 2,2-диметиламинометокси	H, $\text{CH}_3$ , $\text{C}_2\text{H}_5$ , $\text{C}_3\text{H}_7$		42—72	противокашлевая	[101]
Hal, $\text{NO}_2$ , изо- $\text{C}_3\text{H}_7$	H, $\text{CH}_3$ , $\text{C}_2\text{H}_5$	 $\text{Am}=\text{N}(\text{CH}_2)_2, \text{NC}_5\text{H}_{10}, \text{NC}_6\text{H}_{12}$	*	гипотензивная	[91, 102]

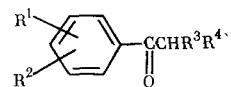
ТАБЛИЦА 5 (окончание)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Продукт реакции	Выход, %	Биологическая активность	Ссылки
H, NO <sub>2</sub> , Hal, OH	H, низший алкил	 Ad = 	20—40	антибиотическая	[103, 104]
H, CH <sub>3</sub> , HO, F, F <sub>3</sub> C, C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , NO <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> , C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , CH <sub>3</sub> SO, CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	H, CH <sub>3</sub> , C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	 Am = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> , NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O, NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub> , 	20—76	стимуляторы ЦНС	[106]
H, F	—	 Am =  R = 2(3, 4)-CH <sub>3</sub> , 4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	55—85	то же	[40, 106]

\* Выходы даны в г.

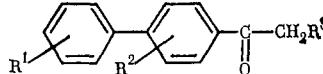
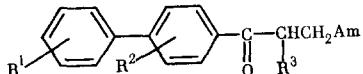
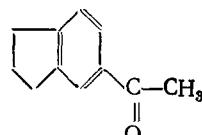
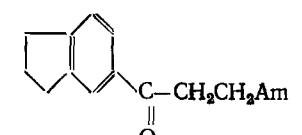
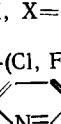
ТАБЛИЦА 6

## Аминометилирование замещенных ацетофенонов



$\text{R}^1, \text{R}^2$	$\text{R}^3, \text{R}^4$	Продукт реакции	Выход, %	Биологическая активность	Ссылки
Cl, $\text{CH}_3$ , $\text{CH}_3\text{O}$ , $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	H, $\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{R}^2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Am})-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{R}^3\text{R}^4 \end{array}$ <p style="text-align: center;"><math>\text{Am} = \text{NC}_5\text{H}_{10}, \text{NC}_4\text{H}_8\text{O}</math></p>	42—59	стимуляторы ЦНС	[40]
H, Cl	H, $\text{CH}_3$ , $\text{C}_2\text{H}_5$	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\   \\ \text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{R}^3\text{R}^4 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	22—93	диуретическая	[43]
H, $\text{CH}_3$	H, $\text{CH}_3$ , $\text{OCH}_2$	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Am})-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{R}^3\text{R}^4 \\   \\ \text{Am} = \text{NC}_4\text{H}_8, \text{NC}_5\text{H}_{10} \end{array}$	62—91	—	[44]

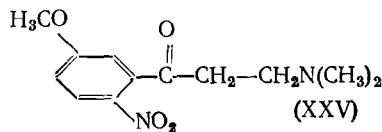
ТАБЛИЦА 6 (окончание)

R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	Продукт реакции	Выход, %	Биологическая активность	Ссылки
		 Am = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , NC <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	9—81	—	[97]
R <sup>1</sup> =H, Cl, NO <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> O; R <sup>2</sup> =H, NO <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ; R <sup>3</sup> =H, CH <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>					
			*	седативная	[108]
		Am=NC <sub>6</sub> H <sub>10</sub> , HN—  —N—X, X=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , o-(Cl, F, CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , n-(Cl, F)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH, COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , — 			

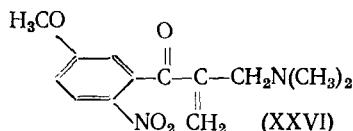
\* Выход дан в г.

кетонах (XXIV) на алcoxиалкоци (R<sup>2</sup>=4-Alko-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O; n=2,4) позволила получить вещества с такой же активностью, но с большей продолжительностью действия [84]. Обнаружены также противоглистные и антибактериальные свойства некоторых аминокетонов ряда (XXIV) [85, 87].

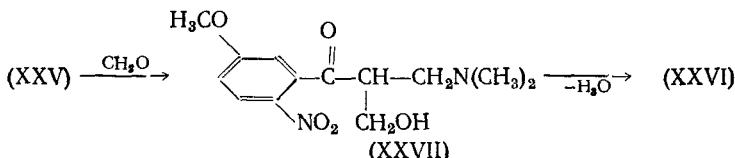
Аминометилированию замещенных ацетофенонов посвящены также работы [43, 88–116] (табл. 4–6). Показано, что при взаимодействии 2-нитро-5-метоксиацетофенона с формальдегидом и гидрохлоридом диметиламина в среде *n*-бутанола образуется 2-нитро-5-метокси- $\beta$ -диметиламинометилпропиофенон (XXV) [95, 96]



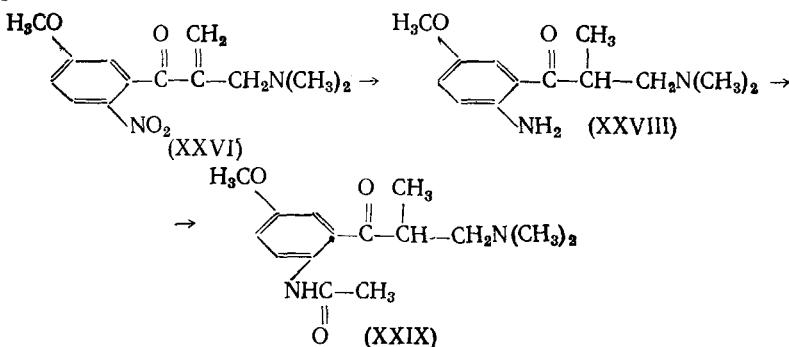
Впоследствии Баком установлено, что аминометилирование 2-нитро- и 2-карбэтоксиаминоацетофенона приводит, кроме ожидаемых производных пропиофенона, к 2-нитро- и 2-карбэтоксиамино- $\alpha$ -диметиламино-метилакрилофенонам (XXVI) [92, 94]



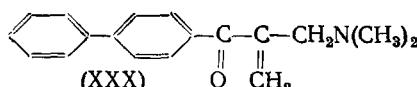
Образование соединения (XXVI) авторы объясняют тем, что в условиях реакции Манниха из (XXV) образуется С-оксиметильное соединение (XXVII), дегидратация которого приводит к (XXVI)



Это подтверждено как физико-химическими методами анализа, так и различными превращениями (XXVI) [92, 94]. Так, катализическое гидрирование (XXVI) и ацетилирование продукта восстановления (XXVIII) приводят к получению 2-ацетамино-5-метокси- $\alpha$ -метил- $\beta$ -диметиламино-пропиофенона (XXIX).

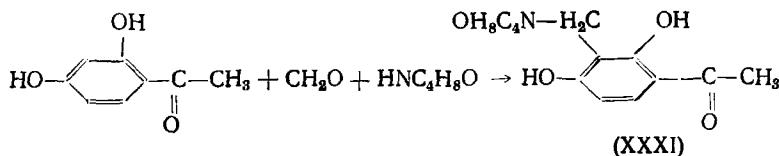


Образование производного акрилофенона на примере (XXX) описано и в работе [97].

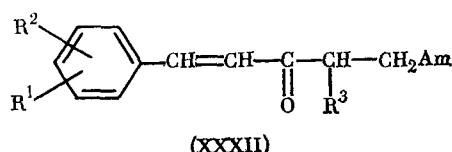


3, 4, 5-Тризамещенные ацетофеноны, содержащие нитрогруппы в положениях 3 и 5, аминометилируются с трудом (с выходом 8–12%) [98].

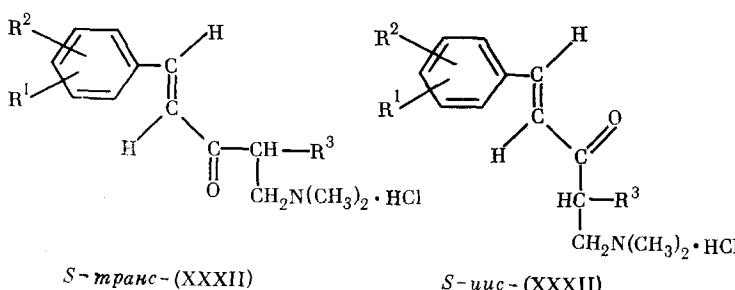
В случае резацетофенона аминометильная группа вступает в кольцо (XXXI) [109]



Аминокетоны (XXXII) получены конденсацией замещенных стирилкетонов, параформальдегида и гидрохлоридов аминов [26, 34, 36, 60, 107, 117—128] (табл. 7).



По данным ИК-спектроскопии, 4-диметиламинометил-1-фенил-1-ионен-3-оны (XXXII) ( $\text{R}^3 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ ) существуют в *S*-цис- и *S*-транс-формах [118].



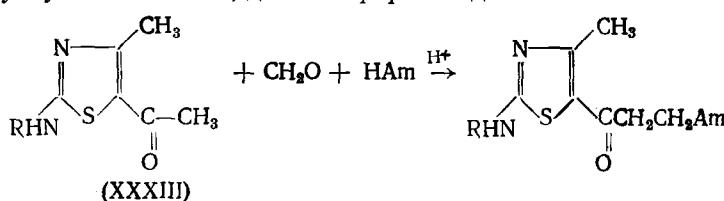
Соединения (XXXII) обладают различными биологическими свойствами [26, 34, 36, 60, 107, 120, 122, 123]. В частности, ряд гидрохлоридов производных 5-диметиламино-1-замещенных фенил-1-пептен-3-онов (XXXII) ( $\text{R}^1 = \text{H}$ , 2(3)- $\text{Cl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ , 4(6)- $\text{Cl}$ ;  $\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ) проявляют выраженные цитотоксические свойства [34, 36, 122].

Изучены их antimитохондриальные свойства [120, 122]. Показано, что гидрохлориды проявляют высокую ингибирующую активность, в то время как иодметилаты лишены этих свойств. Исследованы также antimитохондриальные свойства продуктов дезаминирования аминокетонов (XXXII) и показано, что непредельные кетоны в этом отношении неактивны [120].

#### 4. Метилгетероциклические кетоны

Аминометилированию метилгетероциклических кетонов посвящены работы [41, 101, 129—134].

Авторами [130] показано, что 2-замещенные 4-метил-5-ацетилтиазолы (XXXIII) удается аминометилировать в среде концентрированной соляной кислоты или в смеси уксусная кислота — диоксан (2:1) с выходом 40—90%. Безуспешным оказалось аминометилирование в среде этианола, уксусной кислоты, диметилформамида.



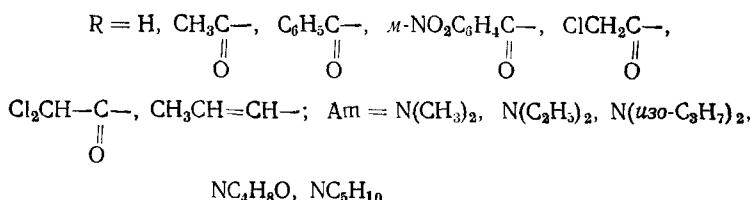


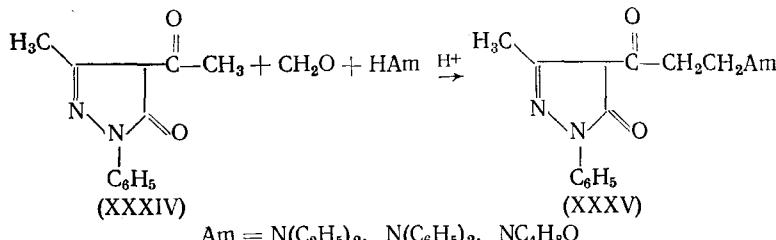
ТАБЛИЦА 7  
Аминометилирование стирилсодержащих кетонов

Исходный кетон	Продукт аминометилирования	Выход, %	Ссылка
$  \begin{array}{c}  R^1 \\  \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH=CH---C---CH}_2\text{R}^2 \\  \parallel \\  \text{O}  \end{array}  $ $  R^1 = \text{H, HO, 2-Cl, 4-Cl, } R^2 = \text{CH}_3, \\  n\text{-C}_5\text{H}_{11}  $	$  \begin{array}{c}  R^1 \\  \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH=CH---C---} \\  \parallel \\  \text{O} \\  \text{---CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\    \\  R^2  \end{array}  $	37—43	[26, 36, 120]
$  \begin{array}{c}  R^1 \\  \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH=CH---C---CH}_2\text{R}^3 \\  \parallel \\  \text{O} \\    \\  R^4  \end{array}  $ $  R^1 = \text{H, 2-(3,4-Cl), N}(\text{CH}_3)_2; \\  R^2 = \text{H, 4(6)Cl}; R^3 = \text{H, } n\text{-C}_5\text{H}_{11}; \\  R^4 = \text{H, CH}_3  $	$  \begin{array}{c}  R^1 \\  \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH=CH---C---C---CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\  \parallel \\  \text{O} \\    \\  R^3 \\    \\  R^4  \end{array}  $ $  R^1 = R^2 = \text{H}; R^3 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}; R^4 = \text{CH}_3  $	29—56	[36, 107, 118—123]
$  \begin{array}{c}  R^3 \\  \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C---CH---C---CH}_3 \\    \\  R^1 \\  \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C---CH---C---CH}_3 \\    \\  \text{O}  \end{array}  $ $  R^1 = \text{H, CH}_3; R^2 = \text{CH}_3\text{O, C}_2\text{H}_5\text{O}; \\  R^3 = \text{H, iso-C}_3\text{H}_7  $	$  \begin{array}{c}  R^3 \\  \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C---CH---C---CH}_2\text{CH}_2\text{Am} \\    \\  \text{O}  \end{array}  $ $  \text{Am} = \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{NC}_4\text{H}_8, \\  \text{NC}_4\text{H}_8\text{O, NC}_5\text{H}_{10}  $	43—50	[124, 125]
$  \begin{array}{c}  R \\    \\  \text{---} \text{CH=CH---C---CH}_2\text{Ar} \\  \parallel \\  \text{O}  \end{array}  $ $  R = \text{арил, алкил, арилалкил,} \\  \text{аралкенил} \\  \text{Ar} = \text{арил с различными замести-} \\  \text{телями}  $	$  \begin{array}{c}  R \\    \\  \text{---} \text{CH=CH---C---CH} \\    \\  \text{O} \\    \\  \text{Ar} \\  \text{---CH---CH}_2\text{Am}^*  \end{array}  $ $  \text{Am} = \text{втор- или трет-аминогруппа,} \\  \text{гетероцикль}  $	**	[126]
$  \begin{array}{c}  \text{H}_3\text{CO} \\    \\  \text{---} \text{CH=CH---C---CH}_2\text{Ar} \\    \\  \text{O}  \end{array}  $ $  R = \text{H, Ac}  $	$  \begin{array}{c}  \text{H}_3\text{CO} \\    \\  \text{---} \text{CH=CH---C---CH}_2\text{Ar} \\    \\  \text{O}  \end{array}  $ $  \text{---CH}_2\text{CH}_2\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}  $	**	[127]
$  \begin{array}{c}  \text{CH}_2=\text{CH---C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C---CH}_3 \\    \\  \text{O}  \end{array}  $	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_2=\text{CH---C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C---CH}_2\text{NH---} \\    \\  \text{O} \\  \text{---C}_6\text{H}_4 \text{---R}  \end{array}  $ $  R = \text{H, OH, CH}_3, \text{CH}_3\text{O, COOH, NO}_2  $	24—62	[128]

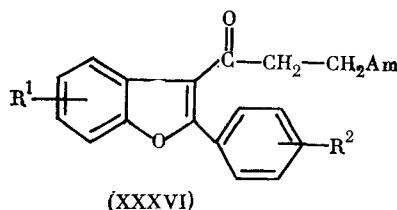
\* Обладают антимикробной, антимитотической активностью.  
\*\* Выходы даны в г.

Аминометилированием 4-ацетил-3-метил-1-фенил-2-пиразолил-5-она (XXXIV) в среде этанола в присутствии соляной кислоты с выходом

60% получены аминокетоны (XXXV) [131].

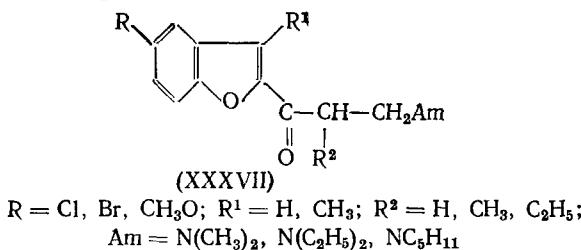


Запатентован способ получения фармакологически активных аминометильных производных 3-ацетилбензофурана (XXXVI) [132].

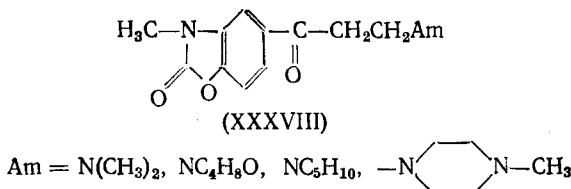


$R^1 = H, Hal$ , низшие алкилы;  $R^2 = H, Hal$ , низшие алкилы, алcoxси, Am-низшие алкиламины, пирролидин, морфолин, пиперидин, гексаметиленимин, пиперазин, N-метилпиперазин

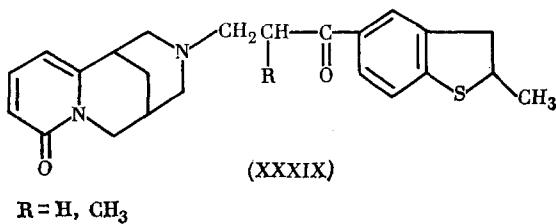
Конденсацией замещенных 2-ацетилбензофуранов с формальдегидом и аминами синтезированы аминокетоны (XXXVII) [134].



С выходом 60—80% получены  $\beta$ -аминокетоны ряда бензоксазолиона (XXXVIII), обладающие анальгезирующей активностью [41].

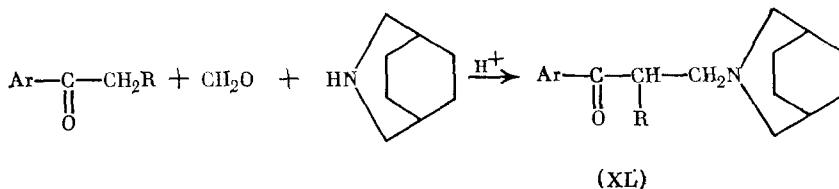


Из замещенных ацетилтиоинданонов получены аминокетоны — производные цитизина (XXXIX); холинолитическая активность последних превышает активность цитизина [133].



Противокашлевой активностью обладают аминокетоны (XL), полученные взаимодействием замещенных ацетофенононов или пропиофенононов с параформом и гидрохлоридом 3-азабицикло[3, 2, 2]нонана в среде

этанола с добавлением соляной кислоты [101].



Ar=3-пиридинил, 2-тиенил, 3-индолил, 1-(N-метил-4-пиперидил)-5-метил-4-пиразолил; R=H, CH<sub>3</sub>.

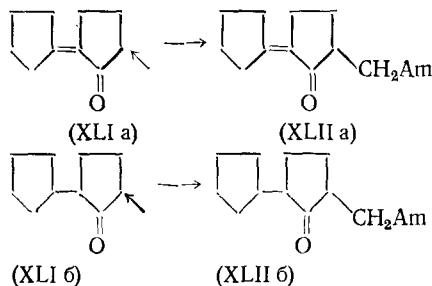
Описано аминометилирование некоторых ацетильных производных стероидов [135—137].

## 5. Циклические кетоны

Большое число публикаций посвящено аминометилированию как циклоалканов и их различных производных [30, 56, 138—164], так и гетероциклических кетонов [167—204].

В табл. 8 представлены замещенные циклопентаноны и соответствующие основания Манниха.

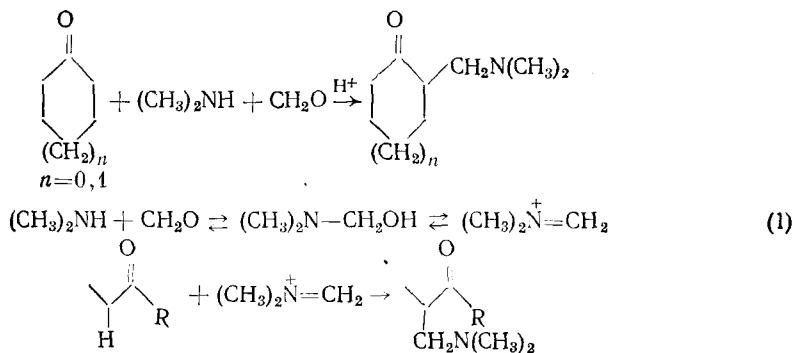
Рот и Тацлер показали, что при аминометилировании 2-циклогептил- и 2-циклогептилиденциклогептана (XLIIa, б) в среде изопропанола единственными продуктами являются аминокетоны (XLIIa, б) [138].



Am =  $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{NC}_4\text{H}_8$ ,  $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$ ,  $\text{NC}_5\text{H}_{10}$ ,  $\text{NHC}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

В табл. 9 приведены производные циклогексанона и продукты их аминометилирования.

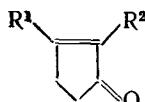
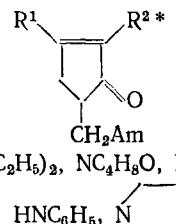
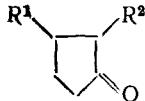
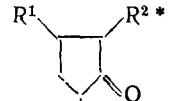
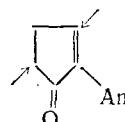
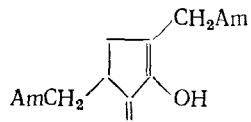
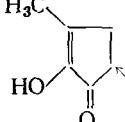
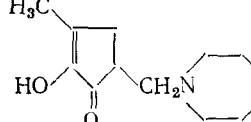
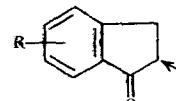
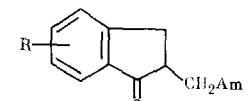
Изучена реакция аминометилирования циклогексанона и циклопентанона с непосредственным использованием иммониевого иона [143, 144], генерируемого в реакционной смеси.



По мнению авторов, этот способ имеет следующие преимущества: 1) концентрация иммониевого иона выше, чем при образовании в результате равновесия (1), и реакция, таким образом, протекает быстрее; 2) возможны более низкие температуры; 3) можно использовать аprotонную среду.

Аминометилирование циклопентенонов и циялопентакетонов

ТАБЛИЦА 8

Исходный кетон	Продукт аминометилирования	Выход, %	Ссылки
 R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , N,N-диэтилацетамид, ацетоморфолид		**	[30]
		**	[30]
		61-73	[139]
		34,0	[140]
		60-75	[151]

\* Проявляют анальгезирующую и противовоспалительную активность.

\*\* Выход дан в г.

Конденсация циклогексанона с параформальдегидом и вторичными аминами в присутствии минеральной кислоты в бутаноле-1 приводит к четвертичным солям замещенного тетрагидрофенантридиния (XLIII) [145, 146].

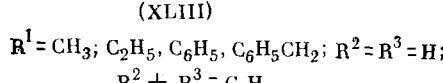
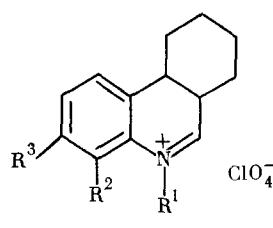


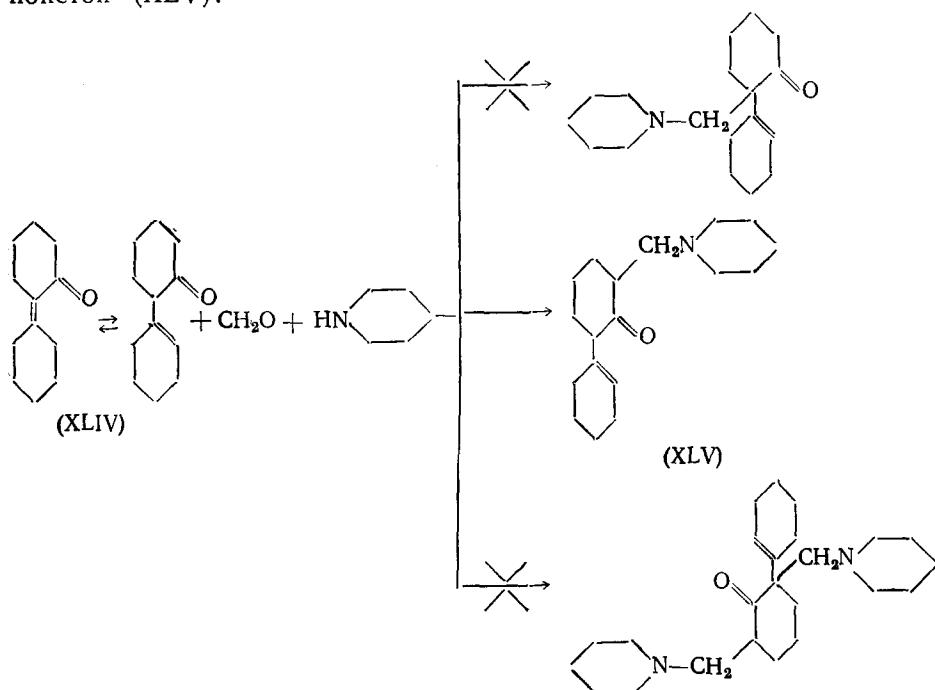
ТАБЛИЦА 9

## Аминометилирование циклогексанона и его производных

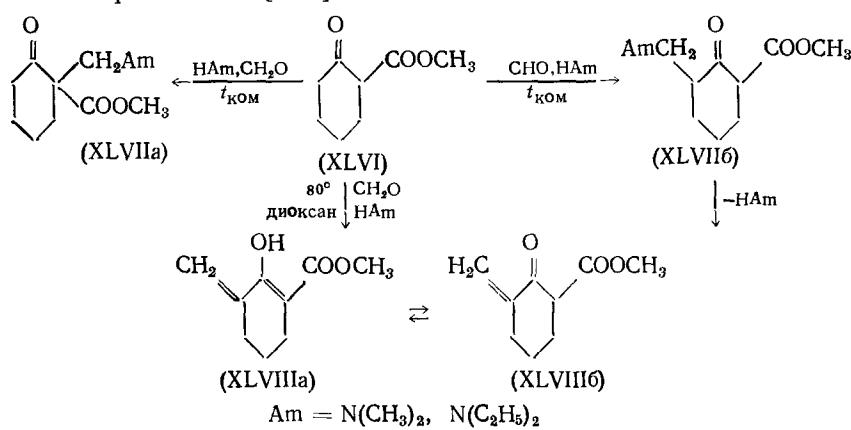
Исходный кетон	Продукт реакции	Выход, %	Биологическая активность	Ссылки
		40–98	—	[56, 117, 147–149]
		*	спазмолитическая	[151]
		5–81	анальгезирующая, транквилизирующая	[42]
		30–67	действие на ЦНС	[165]

\* Выходы даны в г.

Хотя в молекуле 2-циклогекс-1-енилциклогексанона (XLIV) аминометилирование возможно как в положении 2, так и 6, авторы [147] показали, что в среде бензола единственным продуктом является аминокетон (XLV).

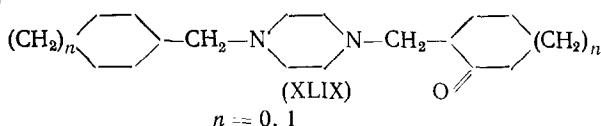


Аминометилирование 2-карбметоксициклогексанона (XLVI) в зависимости от температуры и времени нагревания протекает по двум различным направлениям [148].



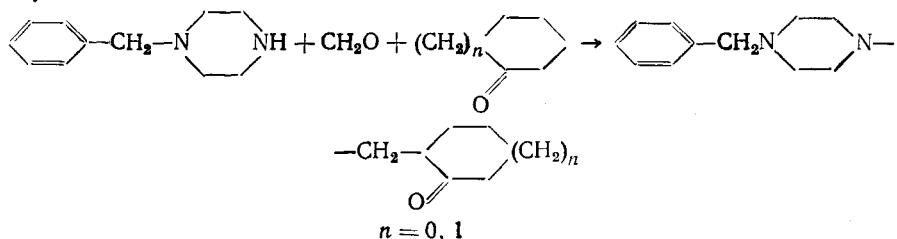
Как видно из схемы, при комнатной температуре в среде диоксана образуется смесь (XLVIIa) и (XLVIIb) в соотношении 55:45, а при  $80^\circ$  в диоксане — (XLVIIIa), являющийся енольной формой продукта дезаминирования основания Манниха (XLVIIIb).

Синтезу симметричных бис-оснований Манниха (XLIX) посвящена работа [149].

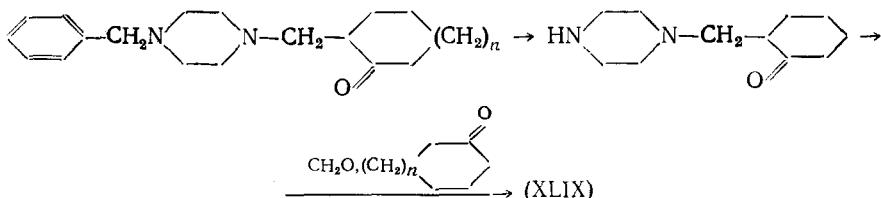


Приведены также данные о получении несимметричных бис-оснований Манниха. Предварительно защитив один атом азота в молекуле пиперазина бензильной группой, авторы получили монозамещенный

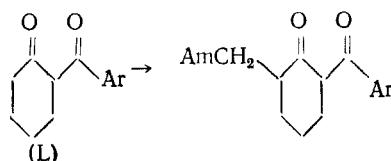
продукт.



Удалив затем защитную группу, продукт повторно ввели в реакцию Манніхса и получили ожидаемое бис-основание (XLIX).

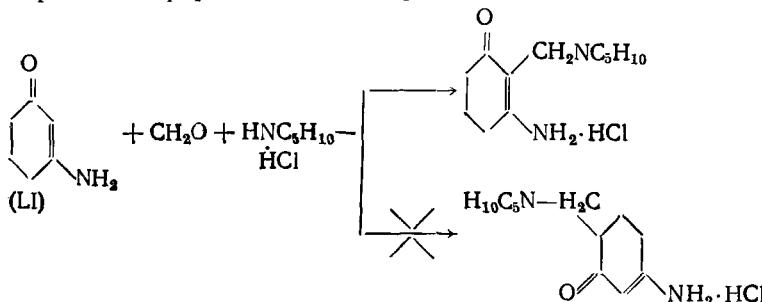


2-Ароилциклогексаноны-1 (L) реагируют в условиях реакции Манниха с некоторыми аминами с образованием 2-ароил-6-аминометилциклогексанонов-1 [150].

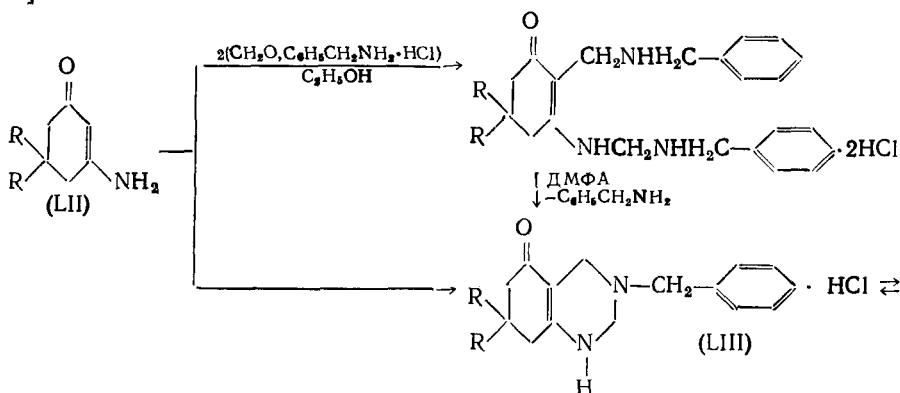


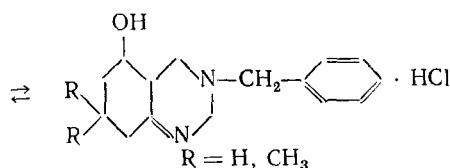
Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-*n*, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-3, 4, 5; Am = NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Аминометилирование 3-аминоциклогексен-2-она-1-(LI) гидрохлоридом пиперидина и формальдегидом протекает по схеме [153].



Показано, что продуктом реакции замещенных циклогексен-2-онов (LII) с гидрохлоридом бензиламина (и другими первичными аминами) и формальдегидом является производное хиназолина (LIII) (табл. 10) [153].





В работах [154—156] изучено образование винилогов при аминометилировании изофорона (LIV), пиперитона (LV) и 2-пинен-4-она (LVI).

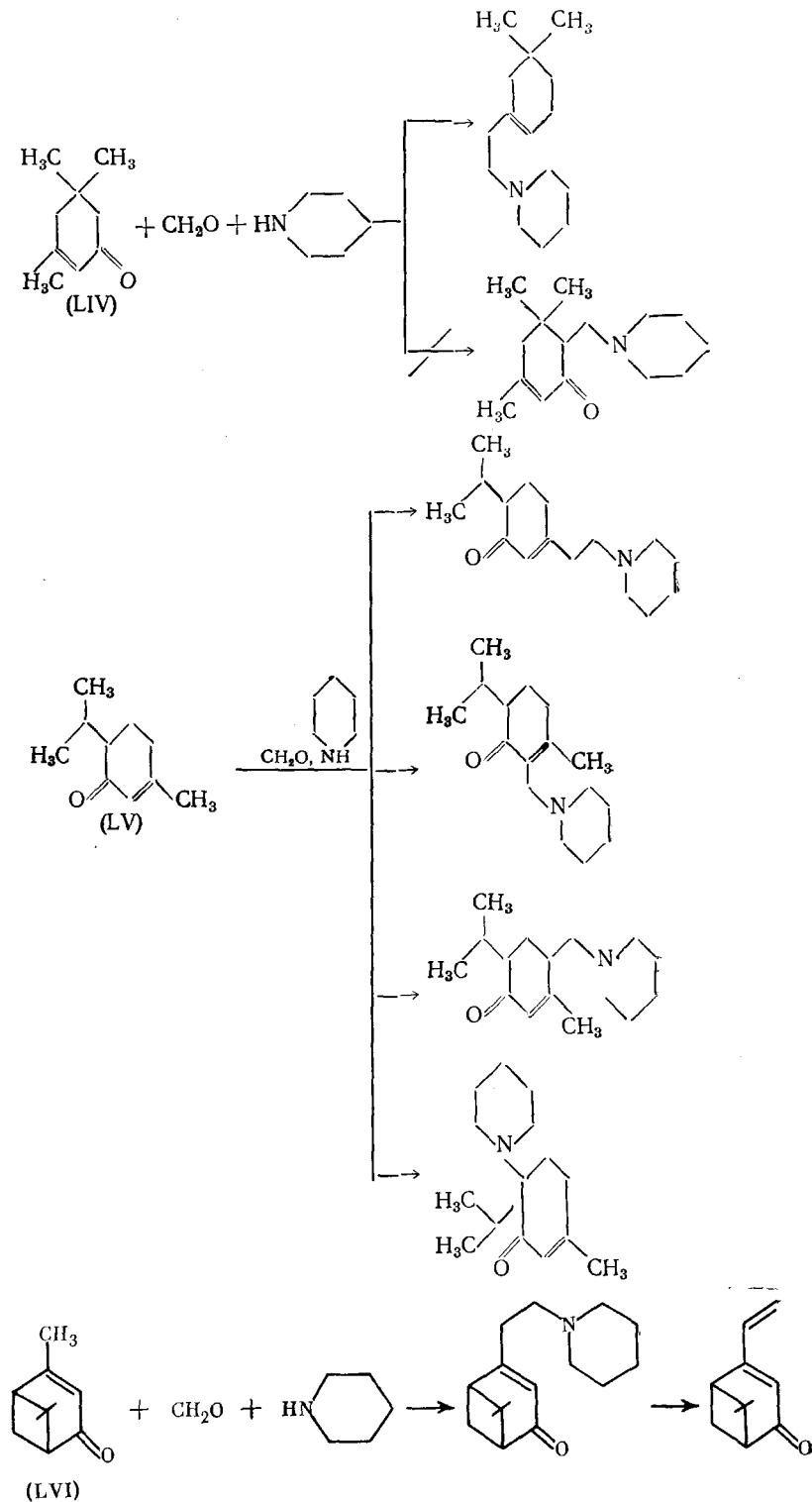
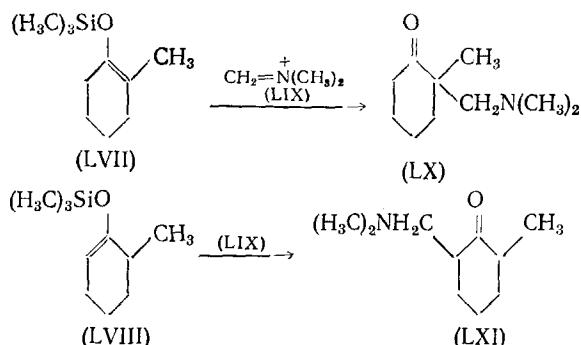


ТАБЛИЦА 19

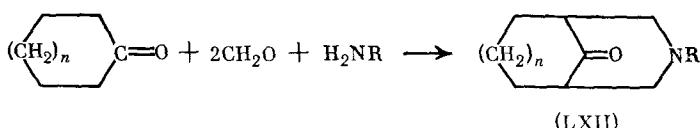
## Аминометилирование замещенных циклогексен-2-онов-1-

Енамин	Гидрохлорид амина	Производные хиназолина	Выход, %
	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$		55,0
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_3$		42,0
	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$	то же, » , 	46,0 64,0

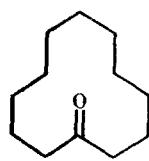
Исследована региоселективность реакции триметилсилиловых эфиров енольных форм циклогексенона (LVII) и (LVIII) с карбонийиммокиевым ионом  $[\text{CH}_2=\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2]$  (LIX) с образованием оснований Манниха (LX) и (LXI) с выходами 65 и 78% соответственно, причем авторами установлено, что (LXI) представляет собой смесь стереоизомеров (2 : 1) [157].



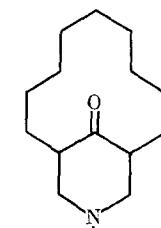
Конденсация замещенных циклических кетонов с 2 молями параформальдегида и 1 молем первичного амина в среде уксусной кислоты [158—160, 162] или метанола [161] приводит к бициклическим соединениям (LXII) (табл. 11).



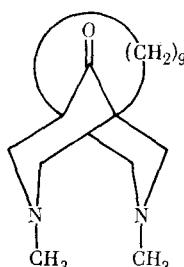
В работе [163] приводятся интересные данные об аминометилировании циклододеканона (LXIII). В результате двухдневного кипячения с формальдегидом и метиламином образуется смесь веществ, при разделении которой выделены: азабициклопентадеканон (LXIV), *bis*-пиридиндиазатрициклопентадеканон (LXV), дигидропиридин-4-он (LXVI). При нагревании менее двух дней образуются аминокетоны (LXVIIa) и (LXVIIb).



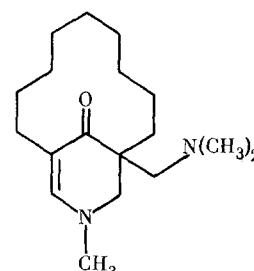
(LXIII)



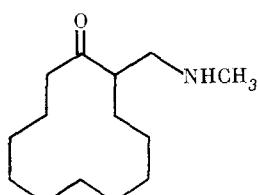
(LXIV)



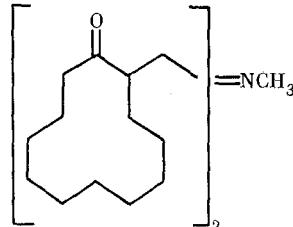
(LXV)



(LXVI)



(LXVIIa)



(LXVIIb)

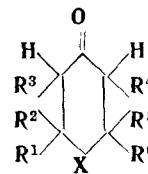
Головиным с сотр. проведена большая работа по изучению реакции аминометилирования насыщенных циклических  $\gamma$ -кетонов формальдегидом и различными аминами в зависимости от числа и положения алкильных заместителей относительно карбонильной группы, а также от характера гетероатома X в цикле (X=O, S, N) [167—169, 172—178] (табл. 12).

ТАБЛИЦА II  
Образование биспидинов при аминометилировании

Исходный кетон	Продукт аминометилирования	Выход, %	Биологическая активность	Ссылка
		10—27	аналгезирующая, противовоспалительная, гипотензивная	[162]
		20	То же	[162]
		8	»	[162]
		15—61	антиаритмическая	[159—161]

R=CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, алкил-(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>), циклопентил, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклогексил

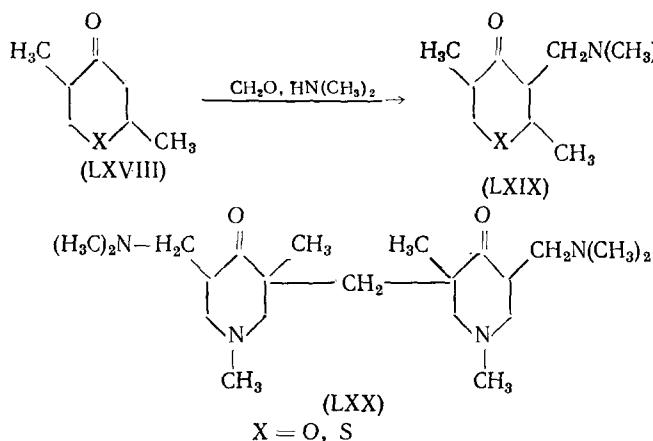
ТАБЛИЦА 12

Аминометилирование  $\gamma$ -кетонов

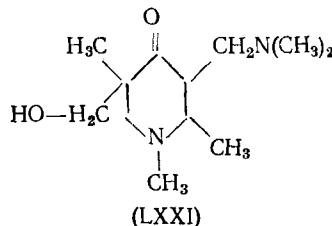
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Продукты аминометилирования	Выход, %	Ссылки
H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	S, NCH <sub>3</sub>		37—75	[167, 168]
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	S, O, NCH <sub>3</sub>		51—68	[169, 172]
H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O, S		56—61	[173]
H	H	H	H	H	H	S		56,5	[174]
H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	S		57	[175]
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	S		64	[178]
H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	S		10—21	[177]

\* Am = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>, NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O, NC<sub>4</sub>H<sub>10</sub>, NC<sub>4</sub>H<sub>12</sub>.

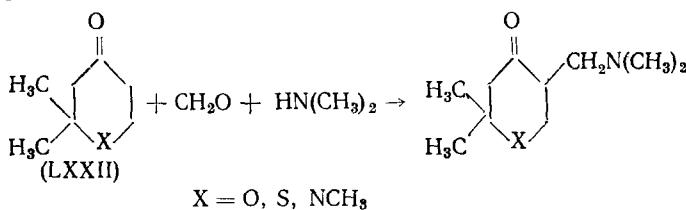
При аминометилировании 1,2,5- trimетил-4-пиперидона (LXVIII),  $X = NCH_3$ , наряду с основным продуктом реакции (LXIX) был выделен бис-(1,2,5- trimетил-3-диметиламинометил-4-кетопиперидил) метан (LXX) [167—169].



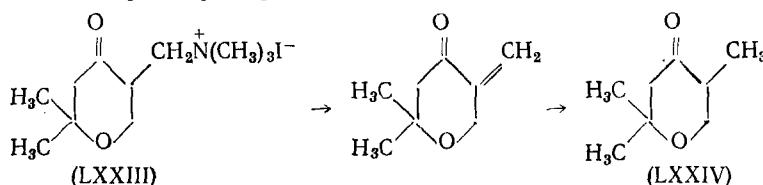
При проведении этой реакции с двукратным избытком параформальдегида образуется в основном 1,2,5- trimетил-3-(диметиламинометил)-5-оксиметил-4-пиперидон (LXXI).



Позднее [169] с целью выяснения влияния двух метильных групп в  $\beta$ -положении к карбонилу на региоселективность реакции Манниха выяснено, что аминометилирование (LXXII) независимо от характера вступающей аминометильной группы протекает с участием только метиленовой группы, находящейся с противоположной от метильных заместителей стороны гетероцикла.

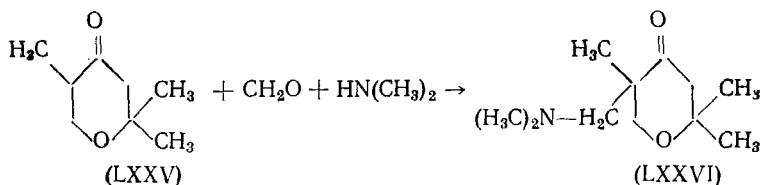


Дополнительное доказательство структуры оснований Манниха авторами работы [170] получено путем исчерпывающего метилирования по Гофману. Так, например, восстановительным дезаминированием иодметилат аминокетона (LXXIII) превращен в известный 2,2,5-trиметил-4-оксотетрагидропиран (LXXIV) [171].

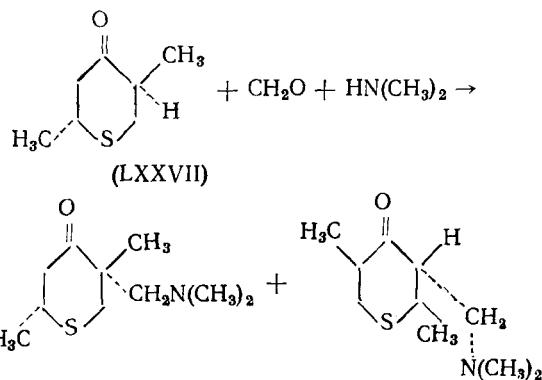


Исследование структурной направленности реакции аминометилирования 2,2,5-trиметил-4-оксотетрагидропирана (LXXV) показало, что

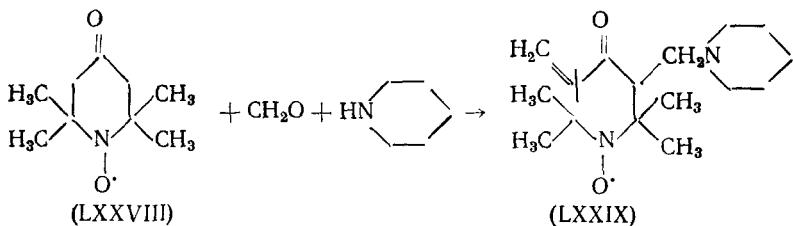
реакция направляется исключительно к третичному атому углерода рядом с карбонильной группой и приводит к образованию соответствующих 5-(диметиламинометил)производных (LXXVI) [173].



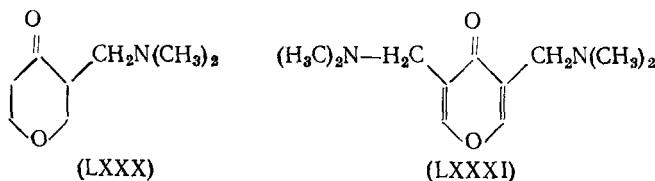
Изучение продуктов реакции аминометилирования *транс*-2е, 5е-диметил- и *цикло*-3е,5е-диметилтетрагидро-1-тиопиран-4-онов (XXVII) показало, что образуются толькоmonoаминоокетоны, у которых аминометильная группа ориентирована аксиально. Отсутствие *бис*-аминометильных оснований в продукте реакции в этом случае объясняется невозможностью вступления второй аксиальной аминометильной группы по соседству с карбонилом вследствие *мета*-аксиального взаимодействия [176]. Показано, что ориентация аминометилирования зависит исключительно от строения исходного кетона, а именно от числа и положения алкильных заместителей в цикле.



Интересен тот факт, что при аминометилировании 2,2,6,6-тетраметил-4-оксопиперидин-1-оксида (LXXVIII) образуется с выходом 94% соединение (LXXIX) [179, 180].



Еще в 1952 г. Уайли [181] описал конденсацию 4-пирона с гидрохлоридом диметиламина и формальдегидом в этаноле; продукт реакции был идентифицирован как моноаминокетон (LXXX). В дальнейшем было показано, что образуются как моно-, так и *бис*-деметиламинометилпироны (LXXX), (LXXXI) [182].



В табл. 13 приведены продукты аминометилирования изоксазолов [183, 184], пиразолов [185], урацилов [186], кумаранонов [187] и дру-

ТАБЛИЦА 13  
Реакция Манниха с гетероциклическими кетонами

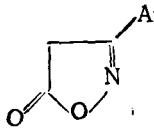
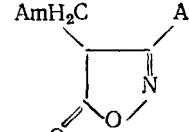
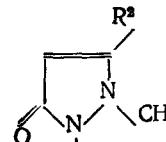
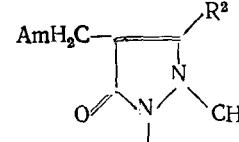
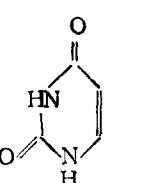
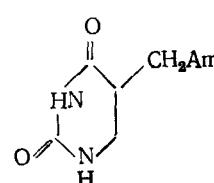
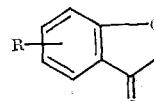
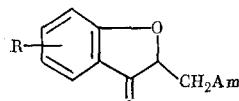
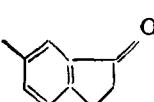
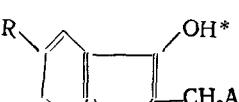
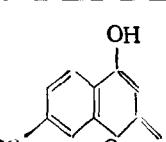
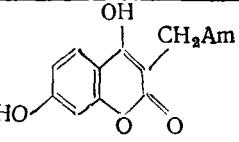
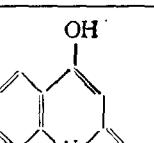
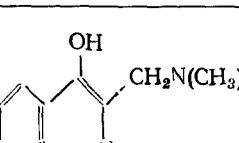
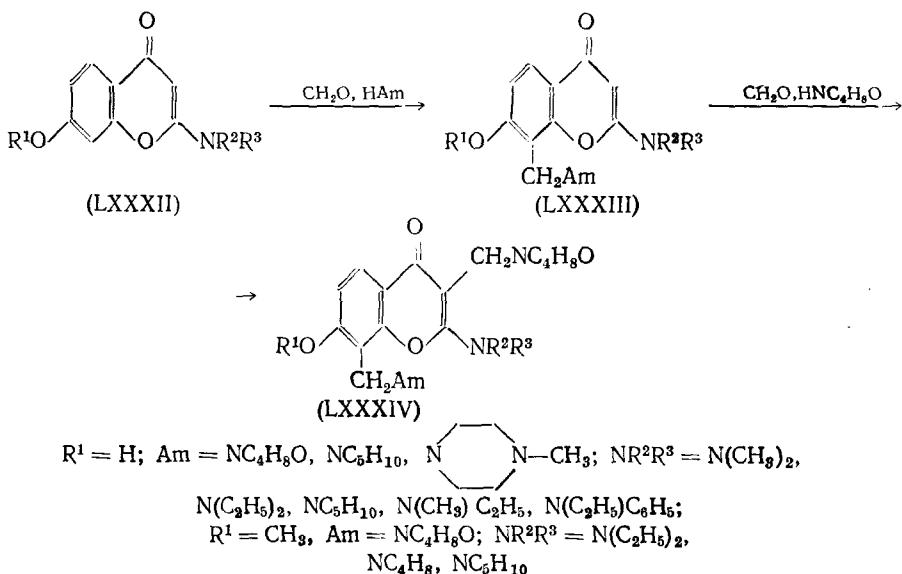
Исходный кетон	Продукт аминометилирования	Выход, %	Ссылки
 Ar=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , n=NO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , n=ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , n=CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , n=CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 Am=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> , NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> , NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O, NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	70—96	[183, 184]
 R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ; R <sup>2</sup> =H, CH <sub>3</sub>	 Am=NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	66—100	[185]
	 Am=NHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , NHC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , NHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> R (R=n-Cl, m-CH <sub>3</sub> , n-CH <sub>3</sub> O, n-NO <sub>2</sub> )	30—98	[186]
 R=5-Cl, CH <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , 7-Cl, CH <sub>3</sub>	 Am=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O, NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub> , N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	22—78	[187]
 X=O, S, Se; R=H, CH <sub>3</sub>	 Am=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> , NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	**	[188]
	 Am=NHCH <sub>3</sub> , NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , NHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> , NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	**	[189]
 R=H, CH <sub>3</sub> 1000		80	[190]

ТАБЛИЦА 13 (окончание)

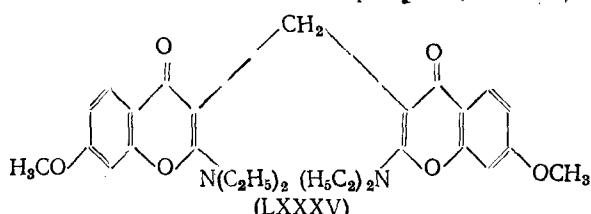
\* При использовании  $\text{N}=\text{CH}_2\text{Cl}$  - в среде ацетонитрила при 20°C.  
 \* Выходы даны в г.

гих гетероциклических кетонов [188—192]. Аминометилированию хроманов, изохроманов, пиранов посвящены работы [193—204].

Аминометилирование хроманов, как показано в [195], протекает в положение 3. Однако по данным [196], в случае 2-диалкиламино-7-оксихромана (LXXXII),  $R=H$ , замещение протекает в положение 8 (LXXXIII) и лишь последующее аминометилирование — в положение 3 с образованием соединения (LXXXIV):

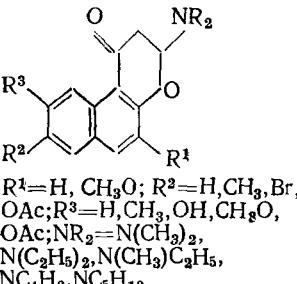
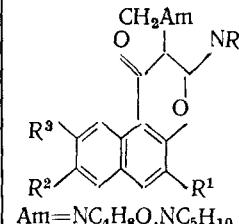
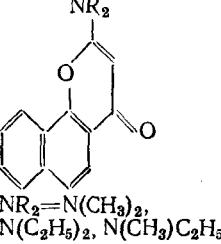
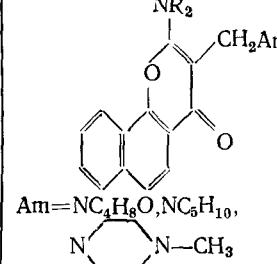
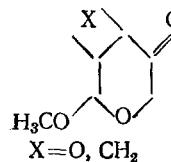
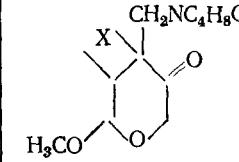
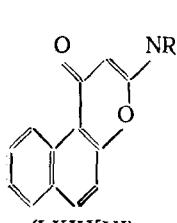
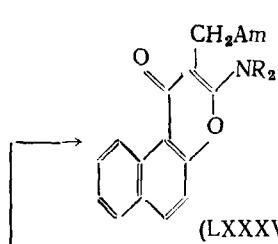
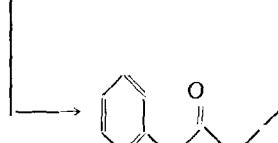
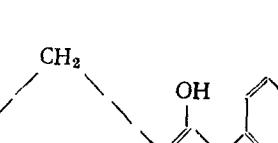


При этом выделен также побочный продукт (LXXXV).



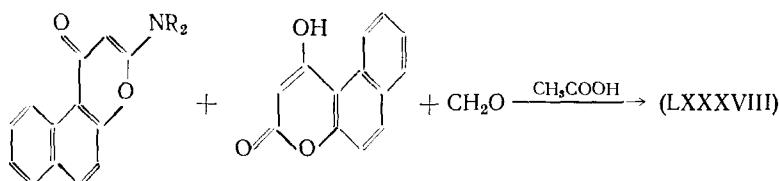
Аминометилирование 1-оксо-3-диалкиламино-1Н-нафто[2,1-в]пиранов (LXXXVI) в среде уксусной кислоты приводит к 1-оксо-2-диалкиламинометиламино-1Н-нафто[2,1-в]пиранам (LXXXVII), обладающим противосудорожной активностью [198, 199] (табл. 14).

ТАБЛИЦА 14  
Аминометилирование 1-оксо-3-амино-1Н-нафто [2,1-в]пиранов

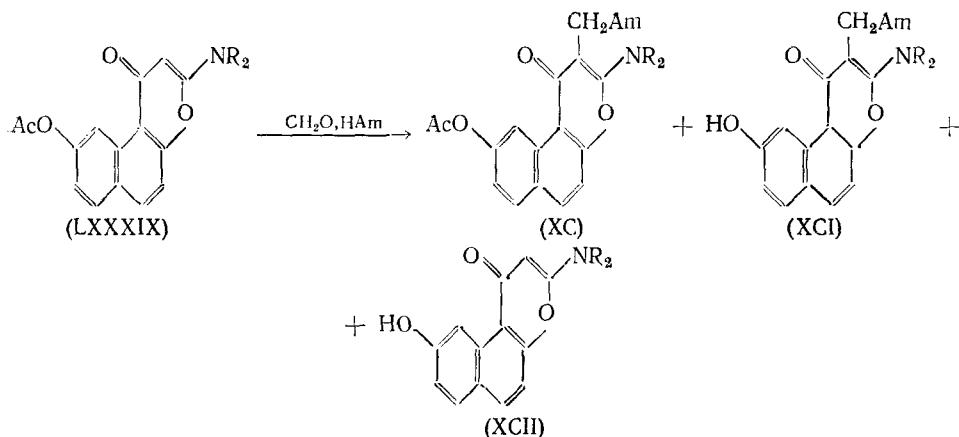
Исходный кетон	Продукт аминометилирования	Выход, %	Биологическая активность	Ссылки
 <p><math>R^1=H, CH_3O; R^2=H, CH_3, Br, OAc; R^3=H, CH_3, OH, CH_3O, OAc; NR_2=N(CH_3)_2, N(C_2H_5)_2, N(CH_3)C_2H_5, NC_4H_8, NC_6H_{10}</math></p>	 <p><math>Am=NC_4H_8O, NC_6H_{10}</math></p>	28—62	Противосудорожная	[201]
 <p><math>NR_2=N(CH_3)_2, N(C_2H_5)_2, N(CH_3)C_2H_5</math></p>	 <p><math>Am=NC_4H_8O, NC_6H_{10}, N(CH_3)_2</math></p>	21—54	Нейротропная	[202]
 <p><math>X=O, CH_2</math></p>		70; 88	—	[204]
 <p>(LXXXVI)</p>	 <p>(LXXXVII)</p>			
	 <p>(LXXXVI)</p>			
	 <p>(LXXXVIII)</p>			
	$NR_2 = N(CH_3)_2, N(C_2H_5)_2, N(\mu_3o-C_3H_7)_2, NC_4H_8, NC_6H_{10}, N(CH_2CH=CH_2)_2, N(CH_3)CH_2C_6H_5, N(C_2H_5)CH_2C_6H_5;$ $Am = NC_4H_8O, NC_6H_{10}$			

При избытке уксусной кислоты в качестве побочного продукта образуется 1-оксо-2-[ (1-окси-3-оксо-3Н-нафто[2,1-в]пиран-2-ил)метил]-

3-диалкиламино-1Н-нафто[2,1-в]пиран (LXXXVIII), структура которого доказана встречным синтезом.



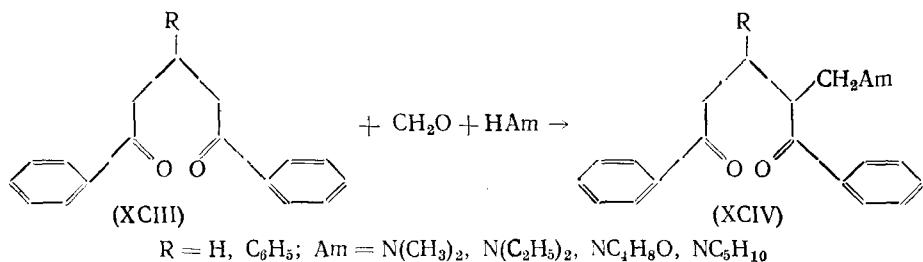
В результате аминометилирования (LXXXIX) получена смесь трех соединений (XC), (XCI), (XCIИ).



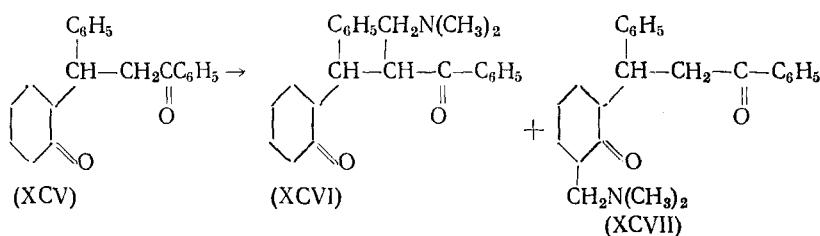
## 6. Дикетоны

Аминометилированию дикетонов посвящено сравнительно небольшое число работ [205—221] (табл. 15).

Так, Тиличенко с сотр. показано, что при аминометилировании дикетонов (XCIII) получаются толькоmonoаминоиметильные производные (XCIV) [205—212].



При конденсации 1,3-дифенил-1-(2-оксоциклогексил)-3-пропанона (XCV) с формальдегидом и солянокислым диметиламином образуется смесь 1,3-дифенил-1-(2-оксоциклогексил)-2-диметиламиноиметил-3-пропанона (XCVI) и 1,3-дифенил-1-(3-диметиламиноиметил-2-оксоциклогексил)-3-пропанона (XCVII) [209].

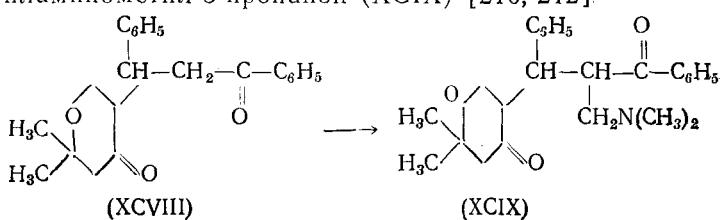


В то же время аминометилирование 1,3-дифенил-1-( $\alpha, \alpha$ -диметилтетрагидро- $\gamma$ -пиронил- $\beta'$ )-3-пропанона (XCVIII) в цикле не наблюдается;

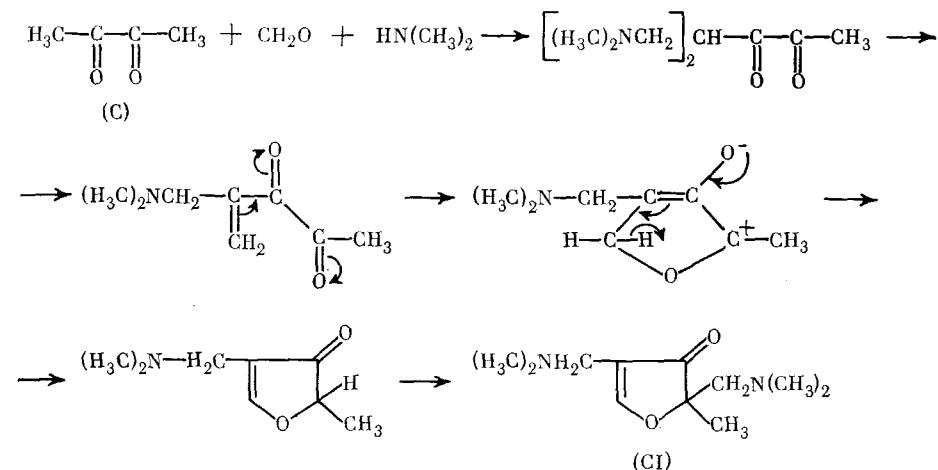
ТАБЛИЦА 15

Исходный кетон	Продукт аминометилирования	Выход, %	Ссылки
			[219]
		48–100	[212]
		70–83	[240, 241]
		50; 70	[241]
		59	[241]
		24	[243]

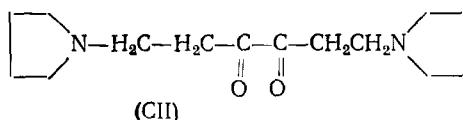
образуется лишь 1,3-дифенил-1-( $\alpha,\alpha$ -диметилтетрагидро- $\gamma$ -пиранил- $\beta'$ )-2-диметиламинометил-3-пропанон (XCIX) [210, 212].



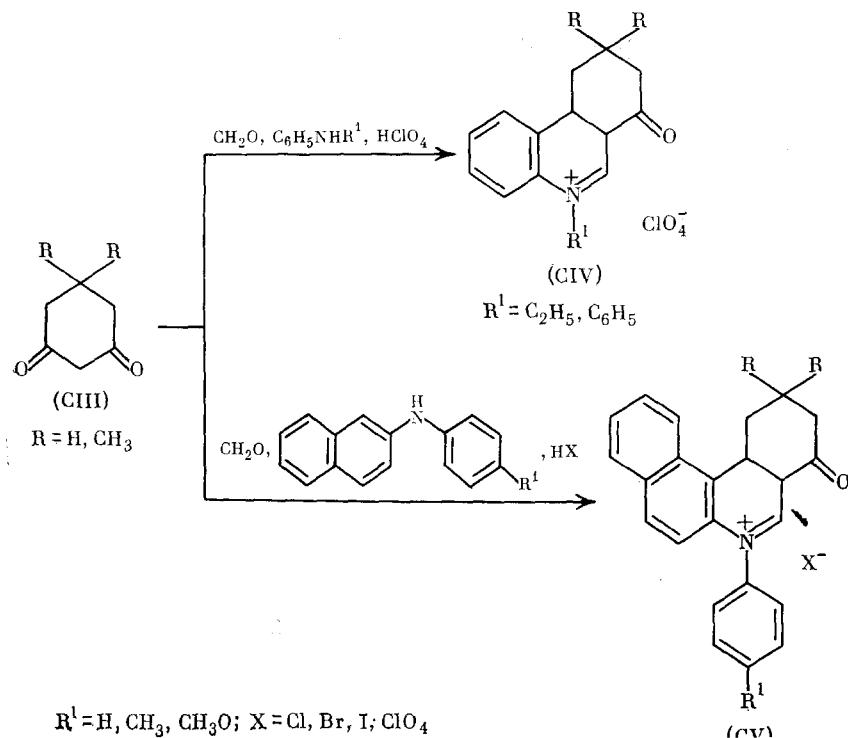
При проведении реакции Манниха с бутандионом-2,3 характер полученного продукта зависит от природы аминного компонента [213]. Так, при конденсации бутандиона-2,3 (C) с параформальдегидом и диметиламином продуктом реакции является 2,4-бис-диметиламинометил-2-метилфуран-3-он (CI) с 18%-ным выходом, образование которого можно представить следующим образом:



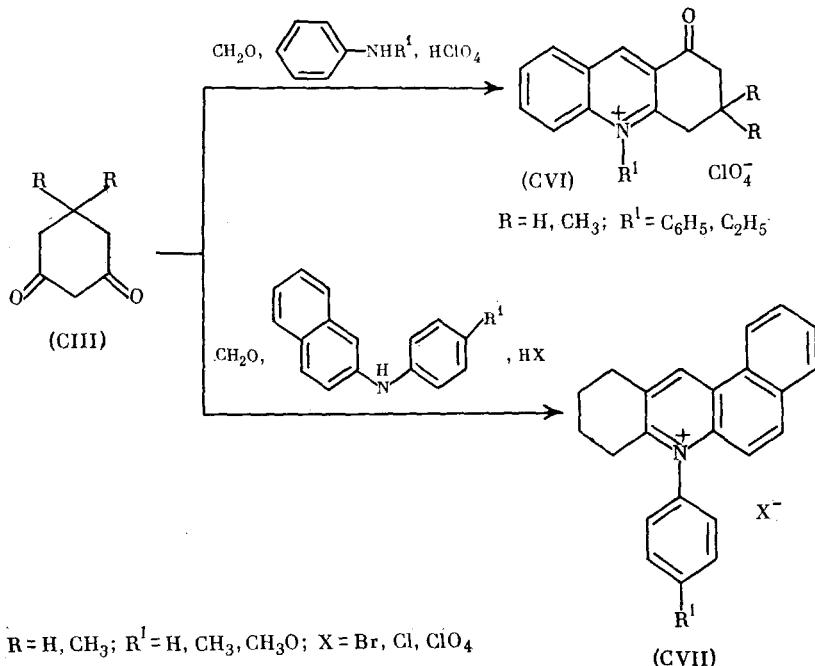
При взаимодействии (С) с пирролидином образуется диаминодикетон (СII) с 44 %-ным выходом.



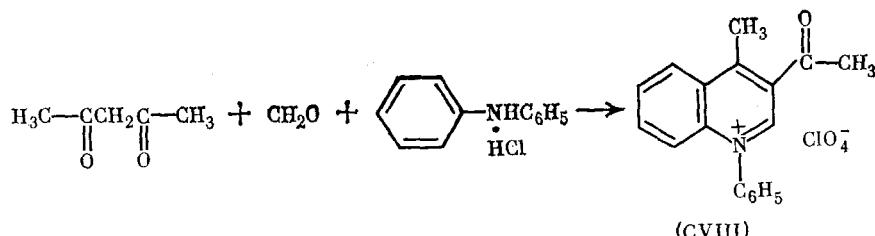
Вторичные ароматические амины бензольного ряда циклизуются с параформальдегидом и димедоном (CIII),  $R=CH_3$ , в присутствии хлорной кислоты, образуя N-замещенные четвертичные соли 7-оксо-9,9-диметил-7,8,9,10-тетрагидрофенантридиния (CIV). Фенил(*n*-замещенные-фенил)-2-нафтиламины циклизуются в присутствии соляной, бромистоводородной и хлорной кислот, образуя N-арилзамещенные соли 4-оксо-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[а]фенантридиния (CV).



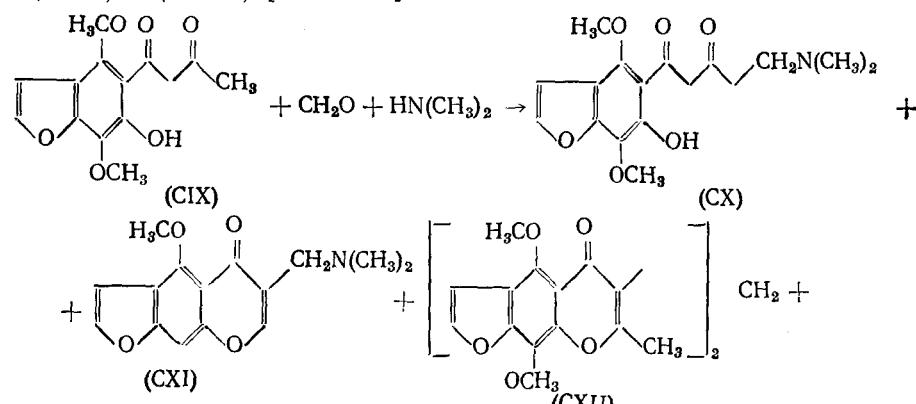
При конденсации дифениламина и N-этиланилина с формальдегидом и циклическими  $\beta$ -дикетонами (CIII) образуются N-замещенные соли 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроакридиния (CVI). Проведенные авторами более детальные исследования продуктов реакции с 2-ариламинонафталинами показали, что циклизация протекает по наиболее реакционноспособному  $\alpha$ -положению нафталинового ядра, что приводит к образованию четвертичных солей 11-оксо-8,9,10,11-тетрагидробензо[а]акридиния (CVII) [215].

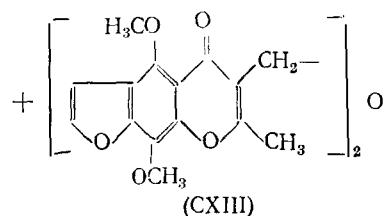


Ацетилацетон с формальдегидом и дифениламином в присутствии хлорной кислоты образует 1-фенил-3-ацетиллепидинийперхлорат (CVIII) [216].



Аминометилирование  $\omega$ -ацетилкеллиона (CIX) кроме основного продукта (CX) приводит к продуктам циклизации (CXI) и димеризации (CXII) и (CXIII) [217—219].

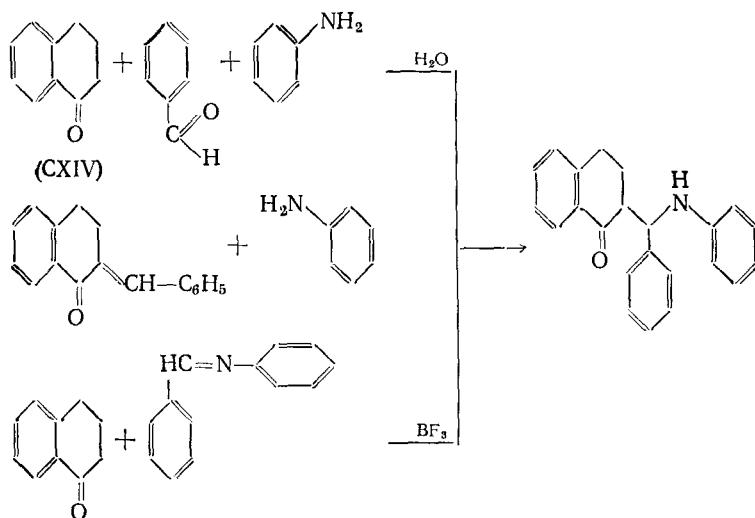




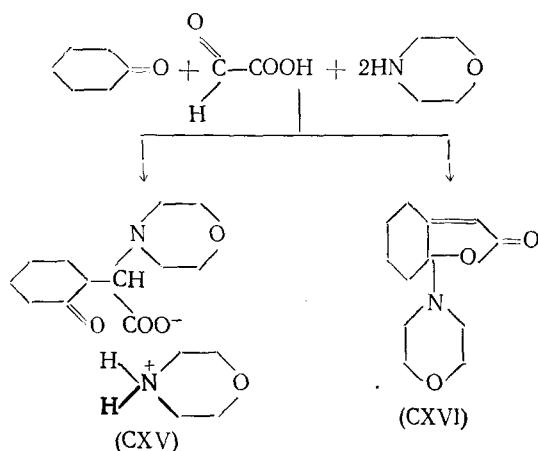
### III. РЕАКЦИЯ МАННИХА С АЛЬДЕГИДАМИ

Ряд работ посвящен аминометилированию кетонов различными альдегидами [111, 166, 222—226] (табл. 16).

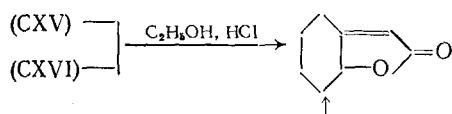
В частности, при конденсации  $\alpha$ -тетралона (C XIV) с бензальдегидом и аминами замещение идет в положение 2, что доказано встречным синтезом [218].

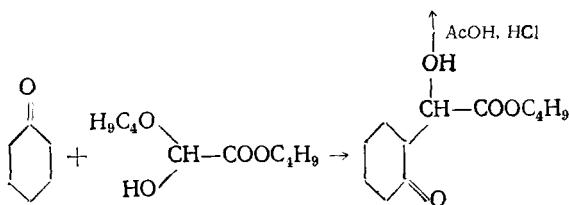


В то же время при конденсации циклогексанона, морфолина и глиоксалевого альдегида образуется смесь продуктов (CXV) и (CXVI) [24].

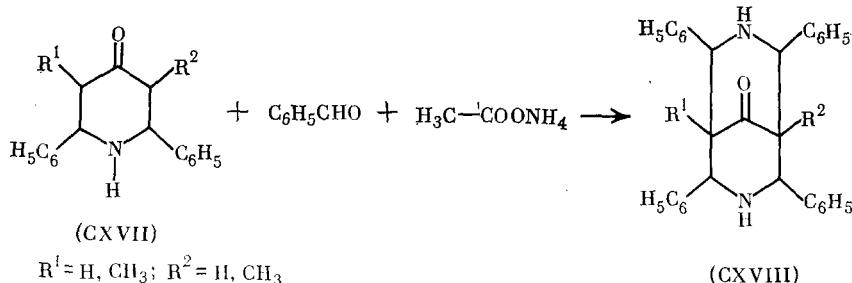


Образование (CXV) и (CXVI) доказано следующим образом:



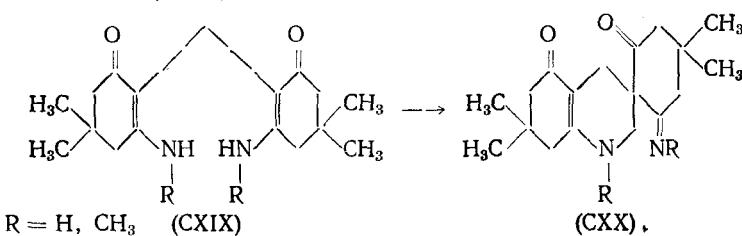


При использовании в реакции Манниха бензальдегида вместо формальдегида замещенные пиперидоны (C XVII) превращаются в аза- и диазабицикло[3,3,1]нонан-9-оны (C XVIII) [226].

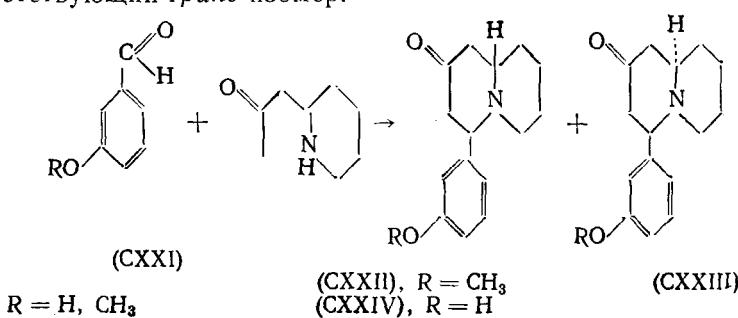


Показано [226], что (CXVII),  $R^1=R^2=CH_3$ , не образует бициклического продукта, несмотря на наличие двух аксиальных  $\alpha$ -водородов. Здесь вступают в силу стерические препятствия, создаваемые третичным углеродным атомом (C(3) и C(5)).

В реакцию Манниха могут вступать не три, а два компонента, один из которых играет роль как аминного, так и СН-кислого компонента. Подобным конденсациям, т. е. внутримолекулярной реакции Манниха, посвящены работы [227—229]. В частности, метилен-бис-енаминоны (СXIX) подвергаются конденсации с формальдегидом с образованием спиро-соединения (СXX) [227].



Конденсация изопельтьерина (CXXI) с 3-метоксибензальдегидом в водной среде приводит к образованию *транс*- и *цикло*-хинолизидинов (CXXII) и (CXXIII) в соотношении 1:6, в то время как реакция с 3-оксибензальдегидом — почти исключительно к *транс*-хинолизидину (CXXIV) [229]. С другой стороны, в метаноле реакция идет с образованием соединений (CXXII) и (CXXIII) в соотношении 5:1. Показано, что при взаимодействии (CXXI) с арилальдегидом в щелочной среде образуется *цикло*-4-арилхинолизидин-2-он, который затем изомеризуется в соответствующий *транс*-изомер.



## Реакция Манниха с различными альдегидами

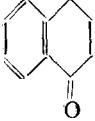
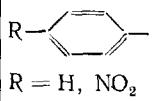
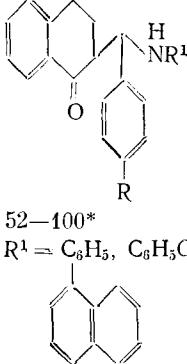
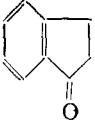
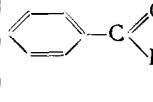
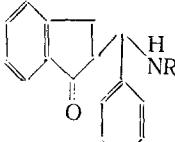
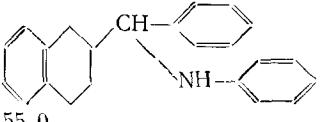
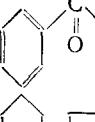
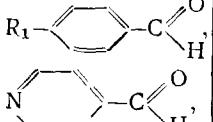
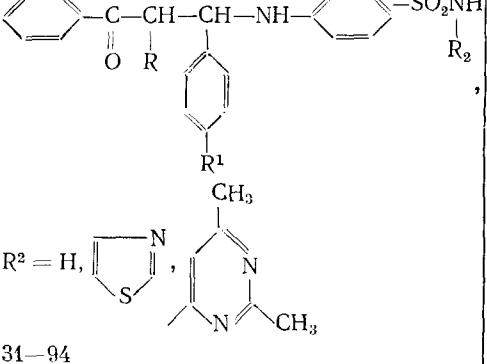
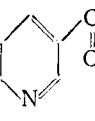
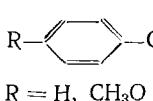
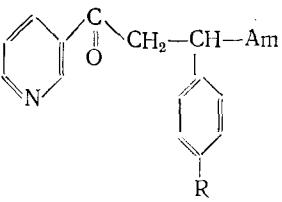
Исходный		Продукт аминометилирования, [выход, %]	Ссылки
кетон	альдегид		
	 R = H, NO <sub>2</sub>	 52–100* R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>3</sub> ·n	[222]
		 93,97* R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ·n	[222]
	То же	 55,0	[166]
 R = H, CH <sub>3</sub>	 R <sup>1</sup> = H, CH <sub>3</sub> O, NO <sub>2</sub>	 31–94	[111]
	 R = H, CH <sub>3</sub> O	 20–400 Am = NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , NC <sub>6</sub> H <sub>10</sub> , NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O, NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	[223]

ТАБЛИЦА 16 (окончание)

Исходный		Продукт аминометилирования, [% выход, %]	Ссылки
кетон	альдегид		
		$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{SOCH}_3)-\text{CH}-\text{CH}-\text{Am} \\    \qquad   \\ \text{O} \qquad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ 74–91 Am = NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> , NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	[224]

\* Реакция проводилась в присутствии катализатора (BF<sub>3</sub>).

Приведенный в обзоре материал по синтезу  $\beta$ -аминокетонов демонстрирует перспективность работ по углубленному изучению реакции Манниха. Это обусловлено широкими возможностями ее применения в органическом синтезе и, в частности, в целенаправленном синтезе потенциальных биологически активных соединений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Блик Ф. Ф. В сб.: Органические реакции, т. 1/Под ред. Адамса Р. М.: Изд-во Ин. лит., 1948, с. 399.
2. Alexander E. R., Underhill E. J. J. Amer. Chem. Soc., 1949, v. 71, p. 4014.
3. Lieberman S. V., Wagner E. C. J. Org. Chem., 1949, v. 14, p. 1001.
4. Karbe H. Arch. Pharm., 1950, B. 283, S. 38.
5. Wagner E. C. J. Org. Chem., 1954, v. 19, p. 1862.
6. Hellmann H., Opitz G. Angew. Chem., 1956, B. 68, S. 265.
7. Cummings T. F., Shelton J. R. J. Org. Chem., 1960, v. 25, p. 419.
8. Roth H. J. Arch. Pharm., 1961, B. 294, S. 623.
9. Беликов В. М., Белоконь Ю. Н., Долгая М. М., Мартинкова Н. С. Изв. АН ССР. Сер. хим., 1967, с. 1721.
10. Thompson B. B. J. Pharm. Sci., 1968, v. 57, p. 715.
11. Nobles W. L., Potti N. D. Ibid., 1968, v. 57, p. 1097.
12. Belikov V. M., Belokon Ju. N., Dolgaja M. M., Martinkova N. S. Tetrahedron, 1970, v. 26, p. 1199.
13. Neidlein R. Apoteker-Zeitung, 1977, B. 117, S. 1215.
14. Reichert B. Die Mannich Reaktion. Berlin: Springer-Verlag, 1959.
15. Hellman H., Opitz G.  $\alpha$ -Aminoalkylierung, Weinheim: Verlag-Chemie, 1960.
16. Tramontini M. Synthesis, 1973, v. 12, p. 705.
17. Агаджян А. Г., Геворгян Г. А., Мнջоян О. Л. Успехи химии, 1982, т. 51, с. 678.
18. Кудрин А. Н., Воробьев В. Г. Аминокетоны. М.: Медицина, 1970.
19. Profft E. Die Falikaine, ihre Chemie, Pharmakologie, Sowie Anwendung in der Medizin. Berlin, 1954.
20. Abrew B. E., Richards A. B. J. Pharm. Exp. Ther., 1955, v. 155, p. 419.
21. Florestano H. J., Tahler M. E. J. Amer. Pharm. Assoc., 1956, v. 45, p. 320.
22. Porszasz J., Nador K., Gibiszer-Porszasz K., Barankay T. Acta Physiol. Sci. Hung., 1960, v. 18, p. 149; C. A., v. 55, 13637 (1961).
23. Авакян О. М. Вещества, действующие на симпто-адреналовую систему. Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1980, с. 129.
24. Крылов С. С., Старых Н. Т. Фармакол. и токсикол., 1973, т. 36, с. 396.
25. Schönenberger H., Bastug T., Bindl L., Adam A., Adam D., Petter A., Zwez W. Pharm. Acta Helv., 1969, v. 44, p. 691.
26. Dimmock J. R., Nyathi C. B., Smith P. J. J. Pharm. Sci., 1978, v. 67, p. 1543.
27. Schönenberger H., Bastug T. Arzneimittel-Forsch., 1970, B. 20, S. 386.
28. Schönenberger H., Bastug T. Ibid., 1971, B. 21, S. 68.
29. Schönenberger H., Lippert P. Pharmazie, 1970, B. 25, S. 617.
30. Пат. ФРГ 2241578 (1974); C. A., 1974, v. 80, 108064.
31. Аноян Н. А., Саядан Ж. Б., Саркисян В. Г. Биол. ж. Армении, 1974, т. 27, с. 37.
32. Werner W., Jungstand W., Gutsche W. Arzneim-Forsch., 1970, B. 20, S. 246.
33. Jungstand W., Gutsche W., Wohlrabe K. Ibid., 1971, B. 21, S. 404.
34. Nyathi C. B., Gupta V. S., Dimmock J. R. J. Pharm. Sci., 1979, v. 68, p. 1383.
35. Werner W., Jungstand W., Gutsche W., Wohlrabe K. Pharmazie, 1977, B. 32, S. 341.
36. Dimmock J. R., Taylor W. G. J. Pharm. Sci., 1975, v. 64, p. 241.
37. Власенко Э. В., Мкртчян З. С., Эдильян А. С. Биол. ж. Армении, 1972, т. 25, с. 125.
38. Геворгян Г. А. Автореферат дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук, Ереван: ИТОХ АН АрмССР, 1972.
39. Schut R. N., Ward F. E., Rodriguez R. J. Med. Chem., 1972, v. 15, p. 301.
40. Chawla H. P. S., Gautam B. C., Kapil R. S., Anand N., Patnak G. K., Vohra M. M., Schrivastava O. P. Ibid., 1970, v. 13, p. 480.

41. Cazin J. C., Lesieur D., Lespagnol Ch., Cazin M., Lemaire P., Brunet C. *Europ. J. Med. Chem. Chim. Therap.*, 1976, v. 11, p. 33.
42. Welch W. M., Harbert C. A., Sarges R., Stratten P., Weissman A. *J. Med. Chem.*, 1977, v. 20, p. 699.
43. Koechel D. A., Rankin O. G. *Ibid.*, 1978, v. 21, p. 764.
44. Brunet C., Cazin M., Cazin J. C. *Arzneim-Forsch.*, 1980, B. 30, S. 1285.
45. Воробьев В. Г., Максимова Н. Г., Геворгян Г. А., Каторгина И. Ф. Кровообращение, 1975, т. 8, с. 8.
46. Delacourte A., Boutteau F., Biserte G., Cazin M., Cazin J. C., Brune C. C., Lesieur J., Luycx M. *Acta Therap.*, 1980, v. 6, p. 121.
47. Gilder D. A., Fain W., Simpson L. L. *J. Pharm. Exptl. Ther.*, 1976, v. 198, p. 255.
48. Фарберов М. И., Миронов Г. С. Кинетика и катализ, 1963, т. 4, с. 526.
49. Buchanan G. L., Curran A. C. W., Wall T. R. *Tetrahedron*, 1969, v. 25, p. 5503.
50. Hentin F., Pele J. P. *Synthesis*, 1980, № 11, p. 895.
51. Мнджоян О. Л., Геворгян Г. А. Арм. хим. ж., 1973, т. 26, с. 219.
52. Агаджанян Ц. Е., Григорян Р. Т., Григорян Е. Б. Там же, 1971. т. 24, с. 213.
53. Komeda K., Chang T., Ichimoto I., Ueda H. *J. Agr. Chem. (Japan)*, 1972, v. 46, p. 289.
54. Hooz J., Bridson J. N. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, v. 95, p. 602.
55. Jasor Y., Luche M. J., Gaudry M., Marguet A. *Chem. Commun.*, 1974, p. 253.
56. Jasor Y., Luche M. J., Gaudry M., Marguet A. *Tetrahedron*, 1977, v. 33, p. 295.
57. Gaudry M., Jasor Y., Trung B. K. *Org. Synth.*, 1980, v. 59, p. 153.
58. Пат. ФРГ 2251976 (1974); С. А., 1074, v. 81, 25087.
59. Dimmock J. R., Kowal D. K., Turner W. A., Smith P. J., Noble L. M., Pannekoek W. K. *J. Pharm. Sci.*, 1978, v. 67, p. 401.
60. Акопян Ж. Г., Папаян Г. Л. Арм. хим. ж., 1977, т. 30, с. 963.
61. Пат. Великобритании 1199731 (1970), С. А., v. 73, 120344 (1970).
62. Astik J. K., Thaker K. A. *J. Inst. Chemists (India)*, 1975, v. 47, p. 69.
63. Пат. США 3637597 (1972); С. А., 1972, v. 76, 128959.
64. Hahn W. E., Bartnik R. *Roczn. Chem.*, 1973, v. 47, p. 2089.
65. Hahn W. E., Bartnik R. *Ibid.*, 1974, v. 48, p. 475.
66. Hahn W. E., Bartnik R. *Ibid.*, 1974, v. 48, p. 345.
67. Bartnik R., Hahn W. E., Orłowska B. *Ibid.*, 1976, v. 50, p. 1875.
68. Lettau H. Z. *Z. Chem.*, 1970, B. 10, S. 211.
69. Lettau H. Z. *Ibid.*, 1970, B. 10, S. 338.
70. Lettau H. Z. *Ibid.*, 1970, B. 10, S. 431.
71. Lettau H. Z. *Ibid.*, 1970, B. 10, S. 462.
72. Lettau H. Z. *Ibid.*, 1971, B. 11, S. 10.
73. Геворгян Г. А., Пахлеванян М. З., Асратян С. Н., Мнджоян О. Л. Арм. хим. ж., 1971, т. 24, с. 32.
74. Геворгян Г. А., Пахлеванян М. З., Асратян С. Н., Мнджоян О. Л. Там же, 1971, т. 24, с. 333.
75. Геворгян Г. А., Петросян Л. М., Пахлеванян М. З., Власенко Э. В., Эдильян А. С., Мнджоян О. Л. Там же, 1973, т. 26, с. 584.
76. Геворгян Г. А., Апоян Н. А., Подольская Л. П., Цургариан Л. К., Мнджоян О. Л. Хим.-фарм. ж., 1979, т. 13, № 7, с. 68.
77. Геворгян Г. А., Азабабян А. Г., Апоян Н. А., Подольская Л. П., Мнджоян О. Л. Хим.-фарм. ж., 1977, т. 11, № 4, с. 20.
78. Геворгян Г. А., Азабабян А. Г., Азлиян А. С., Власенко Э. В., Мнджоян О. Л. Там же, 1979, т. 13, № 10, с. 32.
79. Геворгян Г. А., Власенко Э. В., Апоян Н. А., Мнджоян О. Л. Тезисы докл. IV Всесоюз. симпоз. по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Рига, 1981, с. 84.
80. Хажакян Л. В., Хачатрян С. К., Геворгян Г. А. Тезисы XVI республиканской научно-технической конф. аспирантов общественной аспирантуры, Ереван, 1979.
81. Фарберов М. И., Миронов Г. С. Ж. прикл. химии, 1962, т. 35, с. 2483.
82. Schrötter E. Z. *Chem.*, 1970, B. 10, S. 183.
83. Schrötter E., Schubert H. *Pharmazie*, 1970, B. 25, S. 395.
84. Schrötter E., Högel E. *Ibid.*, 1973, B. 28, S. 189.
85. Högel E., Schrötter E. *Ibid.*, 1973, B. 28, S. 636.
86. Schrötter E., Tschäpe M. *Ibid.*, 1976, B. 31, S. 21.
87. Schrötter E., Weuffen W. *Ibid.*, 1976, B. 31, S. 314.
88. Делчев Д., Тодорова-Абрамова П. Фармация, 1970, т. 20, с. 6.
89. Strekowski L. *Synth. Struct.*, 1975, p. 287.
90. Пат. ФРГ 236357 (1957); С. А., 1975, v. 83, 148305.
91. Grizard G., Cronenberger L., Pacheco H. *Bull. Soc. chim. France*, 1973, p. 1070.
92. Back W. *Arch. Pharm.*, 1970, B. 303, S. 465.
93. Back W. *Ibid.*, 1970, B. 303, S. 491.
94. Back W. *Ibid.*, 1971, B. 304, S. 27.
95. Makino K., Takahashi H. *J. Biochem. (Tokyo)*, 1955, v. 42, p. 559; С. А., 1956, v. 50, 1183.
96. Joh Y. J. *Biochem. (Tokyo)*, 1965, v. 58, p. 248; С. А., 1966, v. 64, 631.
97. Mann N., Back W., Mutschler H. *Arch. Pharm.*, 1973, B. 306, S. 625.
98. Вейнберг Ю. П., Якобсон И. Е., Гринштейн В. Я. Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим., 1974, с. 724.
99. Werner W. *Arch. Pharm.*, 1976, B. 309, S. 1011.

100. *Kurihara T., Takeda H., Sato H.* Tohoku Yakka Daigaku kenkyu Nempo, 1978, p. 63; C. A., 1980, v. 92, 15480.

101. *Arya V. P., Kaul C. L., Grewal R. S.* Arzneim-Forsch., 1977, B. 27(II), S. 1648.

102. Пат. США 3888901 (1975); C. A., 1975, v. 83, P193359.

103. *Magarian R. A., Sorenson W. G.* J. Med. Chem., 1976, v. 19, p. 186.

104. Пат. Великобритания 1181520 (1970); C. A., 1970, v. 72, 110902.

105. *Parimoo P., Nobles W. L.* J. Pharm. Sci., 1970, v. 59, p. 1038.

106. *Eirin A. M., Santana L., Ravina E., Fernandes F., Sanchez-Abarca E., Calleja J. M.* Europ. J. Med. Chem., Chim. Therap., 1978, v. 13, № 6, p. 533.

107. *Dimmock J. R., Smith L. M.* J. Pharm. Sci., 1980, v. 69, p. 575.

108. Пат. Франции 2138488 (1973); C. A., 1973, v. 79, 5170.

109. *Hagen H. E., Frahm A. W., Brandes R., Roth H. R.* Arch. Pharm., 1970, B. 303, S. 988.

110. *Böhme H., Clement B.* Ibid., 1979, B. 312, S. 527.

111. *Roth H. J., Allmer I.* Ibid., 1970, B. 303, S. 275.

112. *Narayan R., Kulkarni R. A.* Indian J. Pharm. Sci., 1979, v. 41, p. 176.

113. Пат. США 3992313 (1976); C. A., 1977, v. 87, 1394496.

114. *Морозова Л. В., Опарина Т. Н.* Материалы X научной итоговой конференции, т. 110. Пермь: Тр. Пермского гос. мед. ин-та, 1972, с. 39.

115. *Werner W.* J. Prakt. Chem., 1972, v. 314, p. 577.

116. *Ison R. R., Hassan M. M. A.* J. Pharm. Sci., 1973, v. 62, p. 1388.

117. *Dimmock J. R., Turner W. A.* Canad. J. Pharm. Sci., 1974, v. 9, p. 33; C. A., 1974, v. 81, 25242.

118. *Dimmock J. R., Taylor W. G.* J. Pharm. Sci., 1974, v. 63, p. 69.

119. *Dimmock J. R., Wong W. C. L., Marjorie L. C.* Canad. J. Pharm. Sci., 1976, v. 11, p. 35; C. A., 1976, v. 84, 173447.

120. *Dimmock J. R., Hamon N. W., Hindmarsh K. W., Mills D. G., Negrave L. E., Rank G. H., Robertson A. J.* J. Pharm. Sci., 1976, v. 65, p. 482.

121. *Dimmock J. R., Smith P. J., Noble L. M., Pannekoek W. J.* Ibid., 1978, v. 67, p. 1536.

122. *Hamon N. W., Bassendowski D. L., Wright D. E., Dimmock J. R., Noble L. M.* Ibid., 1978, v. 67, p. 1539.

123. *Dimmock J. R., Hamon N. W., Noble L. M., Wright D. E.* Ibid., 1979, v. 68, p. 1033.

124. *Palekar A. D., Kulkarni R. A.* J. Indian Chem. Soc., 1971, v. 48, p. 354.

125. *Rao R. P., Kulkarni R. A.* Curr. Sci., 1972, v. 41, p. 603.

126. Пат. ФРГ 2193616 (1974); C. A., 1974, v. 80, 133242.

127. *Psarrea-Sandris A.* Ann. pharm. (France), 1974, v. 32, № 12, p. 685.

128. *Kamogawa H., Kubota K., Nanusawa B.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1978, v. 51, № 2, p. 561; C. A., 1978, v. 88, 137013.

129. *Fisnerova L.* и др. Coll. Czech. Chem. Commun., 1974, v. 39, p. 624.

130. *Suci D.* J. Prakt. Chem., 1971, B. 313, S. 193.

131. *Soliman E. A., Abdalla M. M., Mohammed M. M., Elgindy A. M.* Indian J. Chem., B, 1978, v. 16, p. 505.

132. Пат. ФРГ, 2204989 (1973); C. A., 1973, v. 79, 115429.

133. *Нуманов И. У., Узманов Р., Курбанов М.* Докл. АН ТаджССР, 1979, т. 22, с. 48.

134. *Faure R., Mattioda G.* Bull. Soc. chim. France, 1973, p. 3059.

135. *Ахрем А. А., Камерницкий А. В., Решетова И. Г., Чернюк К. Ю.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1973, с. 1633.

136. Пат. США 3733340 (1973); C. A., 1973, v. 79, P32182.

137. *Papadaki-Valiraki A.* Prakt. Acad. Athenon, 1977, v. 52(A—D), p. 474; C. A., 1980, v. 92, 181474.

138. *Roth H. J., Thaßler K.* Arch. Pharm., 1971, B. 304, S. 900.

139. *Sato K., Inoue S., Kitagawa T., Takahashi T.* J. Org. Chem., 1973, v. 38, p. 551.

140. *Tonari K., Ichimoto I.* и др. Nippon Nogu Kagaku Kaishi, 1970, v. 44, p. 55.

141. *Козлов Н. С., Ковалева В. И.* Изв. АН БССР. Сер. хим., 1979, с. 118.

142. *Felischacker W., Koehl B.* Montasch., 1978, v. 109, p. 1099.

143. *Holy N., Wang Y. J.* Amer. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 944.

144. *Holy N., Fowler R., Burnett E., Lorenz R.* Tetrahedron, 1979, v. 35, p. 613.

145. Авт. свид. СССР 537072 (1976); Бюл. изобр. № 44 (1976).

146. *Гуцуляк Б. М., Новицкий З. Л.* Ж. общ. химии, 1978, т. 48, с. 1872.

147. *Roth H. J., Thaßler K.* Arch. Pharm., 1971, B. 304, S. 824.

148. *Miller R. B., Smith B. F.* Synth. Commun., 1973, v. 3, p. 129.

149. *Roth H. J., Mühlbrach B.* Arch. Pharm., 1970, B. 303, S. 156.

150. *Озод Я. Я., Германе С. К., Пестунович В. А., Арен А. К.* Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим., 1972, с. 192.

151. *Hannig E., Heyde R., Matschiner H.* Pharmazie, 1973, B. 28, S. 217.

152. *Ravind E., Montanes J. M., Sieyro M. P., Tato F.* An. Quim., 1973, v. 69, p. 915.

153. *Roth H. J., Hagen H. E.* Arch. pharm., 1971, B. 30, S. 331.

154. *Roth H. J., Langer G.* Ibid., 1968, B. 301, S. 695.

155. *Roth H. J., Thaßler K.* Ibid., 1971, B. 304, S. 816.

156. *Krieger H., Kojo A., Oikarinen A.* Finn. Chem. Letters, 1978, p. 185.

157. *Danischefsky S., Prisbylla M., Lipisko B.* Tetrahedron Letters, 1980, v. 21, p. 805.

158. *Smissman E. E., Ruenits P. C.* J. Org. Chem., 1976, v. 41, p. 1593.

159. *Ruenits P. C., Smissman E. E.* J. Heterocycl., 1976, v. 13, p. 1111.

160. *Trigo G., Ruano G. E., M. Aguirre C.* An. Quim., 1979, v. 75, p. 894.

161. Пат. ФРГ 2428792 (1976); C. A., 1976, v. 84, 150675.

162. *Arya V. P.* Indian J. Chem., B, 1976, v. 14, p. 982.

163. *Thornber C. W.* Chem. Commun., 1973, p. 238.

164. *Pauson P. L., Kelly P. B., Porter R. J.* J. Chem. Soc., C, 1970, p. 1323.

165. Пат. Франции 2143551 (1973); С. А., 1973, в. 79, 53093.

166. *Roth H. J., Assadi F.* Arch. Pharm., 1970, B, 303, S. 149.

167. *Назаров И. Н., Головин Е. Т.* Ж. общ. химии, 1956, т. 26, с. 483.

168. *Головин Е. Т., Никифорова А. П.* Химия гетероциклических соединений, 1968, с. 268.

169. *Головин Е. Т., Глухов Б. М., Боцман Л. С., Бурделева Т. В.* Там же, 1975, с. 903.

170. *Коп А. К., Трумбулл Э. Р.* В сб.: Органические реакции, т. II. М.: Мир, 1965, с. 327.

171. *Вартанян С. А. и др.* Изв. АН АрмССР. Сер. хим. н., 1963, т. 16, с. 391.

172. *Головин Е. Т., Боцман Л. С., Соболь А. Ф.* Химия гетероциклических соединений, 1975, с. 1487.

173. *Головин Е. Т., Глухов Б. М., Унковский Б. В.* Там же, 1976, с. 617.

174. *Головин Е. Т., Глухов Б. М., Мамонтов В. М., Унковский Б. В.* Ж. орган. химии, 1973, т. 9, с. 614.

175. *Головин Е. Т., Глухов Б. М., Унковский Б. В.* Там же, 1973, т. 9, с. 619.

176. *Головин Е. Т., Глухов Б. М., Унковский Б. В.* Там же, 1971, т. 7, с. 2597.

177. *Головин Е. Т. и др.* Там же, 1973, т. 9, с. 810.

178. *Головин Е. Т., Глухов Б. М.* Там же, 1971, т. 7, с. 1727.

179. *Каган Е. Ш., Михайлов В. И., Павликов В. В., Розенцев Э. Г.* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1978, с. 2187.

180. *Sholle V. D., Kagan E. Sh., Mikhailov V. I., Rozantsev E. T., Frangopol P. T., Frangopol M., Pop V. I., Benga G.* Centr. Inst. Phys., 1980, в. 2; С. А., 1980, в. 93; 182216.

181. *Wiley P. F.* J. Amer. Chem. Soc., 1952, в. 74, p. 4326.

182. *Eiden F., Herdeis C.* Arch. Pharm., 1976, B, 309, S. 764.

183. *Devi Uma Y.* и др. Curr. Sci., 1972, в. 41, p. 773.

184. *Krishna Mohan Rao K. S. R.* и др. Proc. Indian Acad. Sci., A, 1976, в. 84, p. 79.

185. *Dorn H., Zubek A. J.* Prakt. Chern., 1971, B, 313, S. 211.

186. *Delta T. J., Scovill J. P., Munslow W. D.* J. Med. Chem., 1976, в. 19, p. 344.

187. *Kulkarni Y. D., Dwivedi V. K.* Indian Chem. Soc., 1976, в. 53, p. 1044.

188. *Schaefer M., Weber J., Faller P.* Bull. Soc. chim. France, 1978, p. 241.

189. *Bobarevic B., Trkovnik M.* Glas. Hem. Technol. Bosne Hercegovine, 1970, в. 18, p. 25.

190. *Asherson J. L., Young D. W.* J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1980, № 2, p. 512.

191. *Traynelis V. J., Sih J. C. J.* Org. Chem., 1973, в. 38, p. 2629.

192. *Sato A. и др.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, в. 46, p. 3530.

193. *Böhme H., Zigler F.* Arch. Pharm., 1974, B, 307, S. 287.

194. *Romussi G., Giarallo G.* Farmaco. Ed. Sci., 1977, в. 32, p. 635.

195. *Eiden F., Herdeis C.* Arch. Pharm., 1977, B, 310, S. 573.

196. *Ermili A., Massei M., Roma G., Cacciatore C.* Farmaco. Ed. Sci., 1977, в. 32, p. 375.

197. *Ermili A., Roma G.* и др. Ibid., 1974, в. 29, p. 225.

198. *Ermili A., Roma G., Mazzei M., Ambrosini R., Passerini N.* Ibid., 1974, в. 29, p. 237.

199. *Ermili A., Roma G., Babli A.* Ibid., 1974, в. 29, p. 247.

200. *Ermili A., Mazzei M., Roma G., Cuttuccia A., Passerini N.* Ibid., 1975, в. 30, p. 870.

201. *Ermili A., Mazzei M., Roma G., Ambrosini A., Passerini N.* Ibid., 1975, в. 30, p. 1001.

202. *Ermili A., Balbi A., Roma G., Ambrosini A., Passerini N.* Ibid., 1976, в. 31, p. 627.

203. *Roma G., Balbi A., Ermili A.* Ibid., 1977, в. 32, p. 393.

204. *Herzi S., Tanako H., Takao H.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1977, в. 50, p. 2823.

205. *Тиличенко М. Н., Павель Г. В.* Ж. орган. химии, 1965, т. 1, с. 1992.

206. *Павель Г. В., Тиличенко М. Н.* Там же, 1966, т. 2, с. 2262.

207. *Павель Г. В., Тиличенко М. Н.* Ж. орган. химии, 1968, т. 4, с. 1420.

208. *Павель Г. В., Тиличенко М. Н.* Химия гетероциклических соединений, 1968, с. 484.

209. *Тиличенко М. Н., Павель Г. В., Чумак А. Д.* Ж. орган. химии, 1971, т. 7, с. 704.

210. *Чумак А. Д., Павель Г. В., Тиличенко М. Н.* Химия гетероциклических соединений, 1973, с. 738.

211. *Павель Г. В., Тиличенко М. Н., Чумак А. Д.* Деп. ВИНИТИ, 4253:76 (1976).

212. *Tilicenco M. N.* Revista de Chimie, 1970, в. 21, p. 729.

213. *Greenhill J. V., Ingle P. H. B., Ramli M.* J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1972, p. 1667.

214. *Гущуляк Б. М., Мельник М. В.* Ж. орган. химии, 1979, т. 15, с. 558.

215. *Гущуляк Б. М. и др.* Там же, 1980, т. 16, с. 1875.

216. *Гущуляк Б. М., Романко П. Д.* Деп. ВИНИТИ, 3191-71 (1971).

217. *Abu-Shady H. N. U. A. R. J.* Pharm. Sci., 1970, в. 11, p. 295; С. А., 1971, в. 75, 151708.

218. *Abu-Shady H.* Ibid., 1971, в. 12, p. 285; С. А., 1972, в. 77, 152031.

219. *Rehse U.* Arch. Pharm., 1974, B, 307, S. 866.

220. *Ohashi M., Tokahashi T.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1975, в. 48, p. 1892.

221. *Amer E. H., Abdul Kadar F., El-Sayed A. Z.* Naturforschung B: Anorg. Chem. Org. Chem., 1979, B, 34, S. 867; С. А., 1980, в. 92, 41903.

222. *Roth H. J., Assadi F.* Arch. Pharm., 1970, B, 303, S. 29.

223. *Roth H. J., Kühn W.* Ibid., 1971, B, 304, S. 413.

224. *Böhme H., Clement B.* Ibid., 1979, B, 312, S. 531.

225. *Schreiber J., Wermuth C.-G., Meyer A.* Bull. Soc. chim. France, 1975, № 2, p. 625.

226. *Азербаев И. Н., Омаров Т. Т., Губашева А. Ш., Альмуханова К. А., Байсалбаева С. А.* Вестник АН КазССР, 1975, № 2, с. 47.

227. *Greenhill J. W.* J. Chem. Soc., C, 1971, p. 2699.

228. *Chaabani J., Greenhill J. V., Akhtar P. J.* Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1979, p. 1593.

229. *Hanaoka M., Ogawa N., Shimizu K., Arata J.* Chem. Pharm. Bull., 1975, в. 23, p. 1573.

Институт тонкой органической  
химии им. А. Л. Миндяяна  
АН АрмССР, Ереван