

Г. Е. Мариничева^а, Т. И. Губина

**4,7-ДИГИДРО-, 4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО- И ОКТАГИДРОИЗО-
(И МЕТАНОИЗО)ИНДОЛЫ**

(ОБЗОР)

В обзоре обобщены и систематизированы данные по методам синтеза и биологическим свойствам гидрированных изо(и метаноизо)индолов.

Ключевые слова: изоиндолы, биологическая активность, механизм, синтез.

4,7-Дигидро-, 4,5,6,7-тетрагидро- и октагидроизо(и метаноизо)индолы впервые получены Г. О. Шенком полвека назад [1]. С тех пор о синтезе и свойствах изоиндолов с гидрированным карбоциклом накоплен значительный объем информации, который однако не вошел ни в одну из обзорных работ по химии изоиндола [2–6]. Не рассматривались эти соединения и среди 3,4-дизамещенных пирролов. Разрозненные сведения о "мостиковых" аналогах изоиндола также не систематизированы.

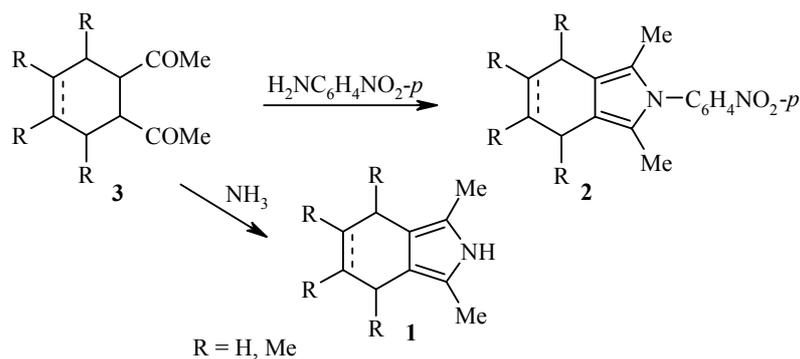
Между тем гидрированные изо(и метаноизо)индолы, известные как вещества с выраженным физиологическим действием [7–10], являются основой для создания современного высокоэффективного гипотензивного средства – трипамида [11–13]. Фрагмент 4,5,6,7-тетрагидроизоиндола входит в состав молекул ЛСД-25 [14] и циклопродигозина [15, 16]. Единственный обнаруженный в природе изоиндол [17] имеет 4,7-дигидро-строение.

Цель настоящего обзора – систематизация и обобщение данных по методам синтеза и биологическим свойствам изо(и метаноизо)индолов с частично или полностью гидрированным карбоциклом, а также их октагидропроизводных. Анализ биологической активности названных соединений представляет интерес для направленного синтеза веществ этого типа с заданными физиологическими свойствами.

**1. Синтез 4,7-дигидро- и 4,5,6,7-тетрагидроизо-
(и метаноизо)индолов**

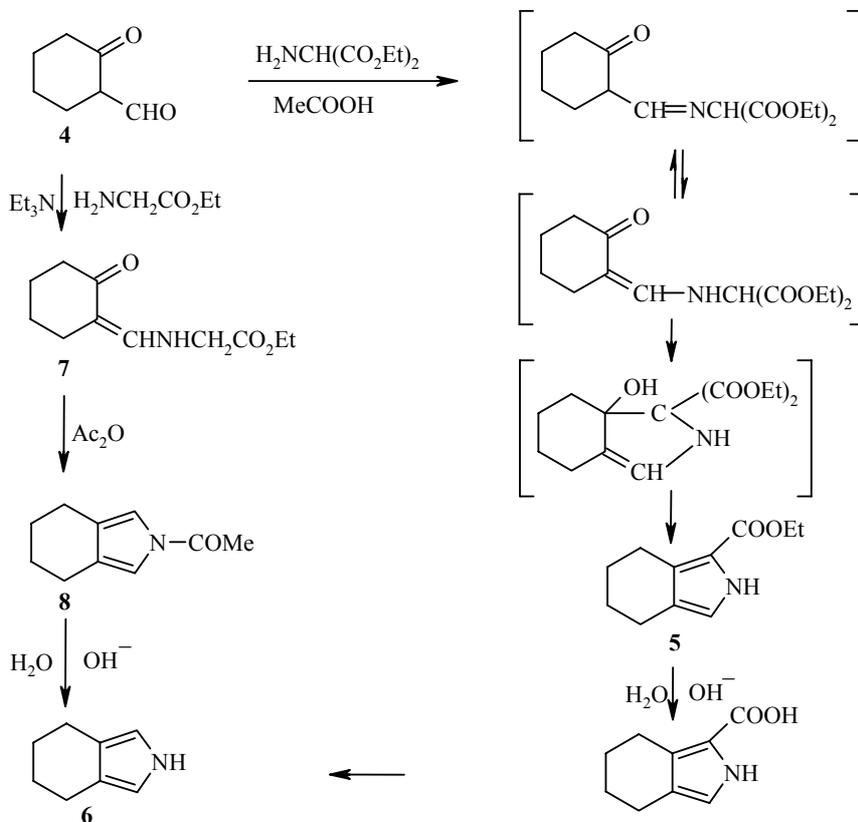
**1.1. Межмолекулярная циклизация 1,2-дизамещенных
циклогексенов и циклогексанов**

Первые представители изоиндолов с гидрированным карбоциклом **1**, **2** получены при взаимодействии 1,2-бифункциональных производных циклогексена и циклогексана **3** с азотистыми реагентами – аммиаком [1] и *n*-нитроанилином [18, 19] в кислой среде.

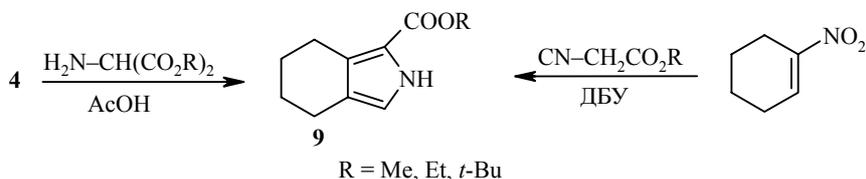


Соединения **1** оказались неустойчивыми, а соединения **2** были выделены с выходом 80–90%.

В работе [20] рассмотрена реакция Кнорре применительно к синтезу 4,5,6,7-тетрагидроизоиндолов. В результате реакции 2-формилциклогексана (**4**) с аминомалоновым эфиром в уксусной кислоте образуется 2-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидроизоиндол (**5**), строение которого помимо спектральных методов доказано химическими превращениями: омылением с последующим декарбокисированием до незамещенного тетрагидроизоиндола (**6**). При конденсации соединения **4** с гидрохлоридом этилового эфира глицина в спирте в присутствии триэтиламина образуется енамин **7**, который под действием уксусного ангидрида циклизуется в 2-ацетил-4,5,6,7-тетрагидроизоиндол (**8**). Последний в щелочной среде с выходом 6% превращается в соединение **6**.

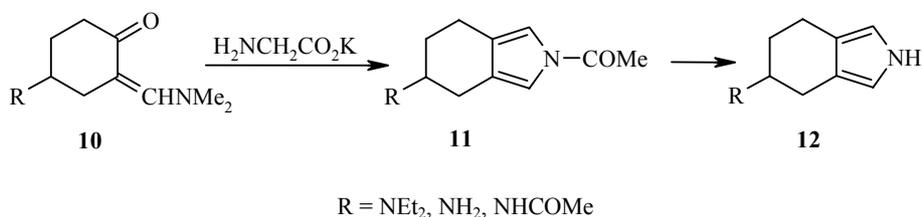


Синтез не замещенных при атоме азота тетрагидроизоиндолов **9** взаимодействием соединения **4** с аминомалонатами используется для получения симметричных порфиринов [21].



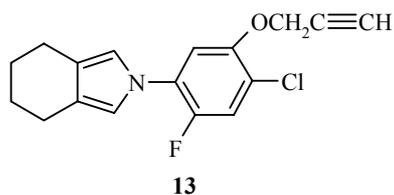
Тетрагидроизоиндолы **9** получают также реакцией 1-нитроциклогексена с изоцианоацетатами в присутствии 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ) [21].

Синтез тетрагидроизоиндолов **11** и **12** из аминометилпроизводных 2-формилциклогексанона (**10**) успешно осуществляют в присутствии солей глицина [22].

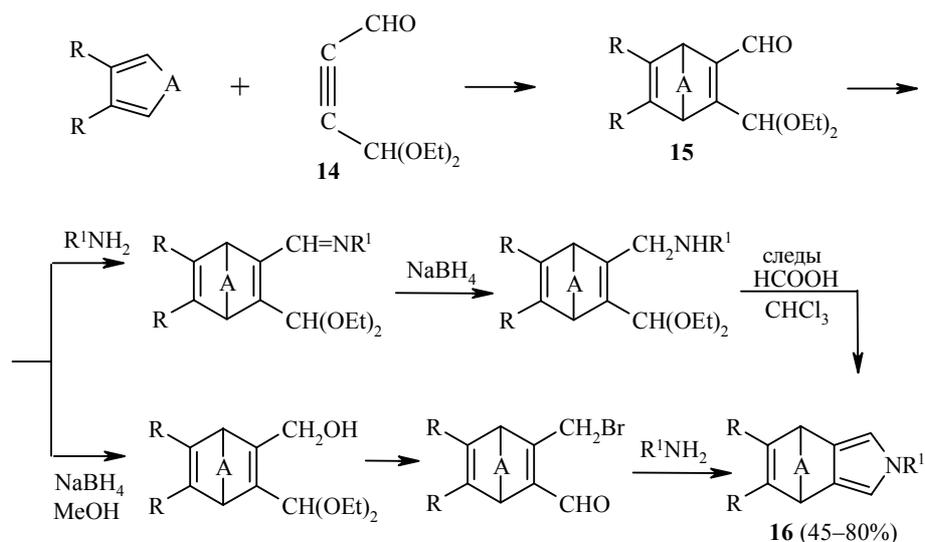


Использование глицината тетраметиламмония позволяет получать с высокими выходами N-ацетилпроизводные изоиндолов (**11**), которые при омылении легко превращаются в не замещенные при атоме азота аналоги **12** [23].

В работе [24] описано получение тетрагидроизоиндола (**13**) реакцией 1,2-диформилциклогексана с 5-пропаргилокси-2-фтор-4-хлоранилином. Соединение **13** отличается высокой гербицидной активностью против сорняков риса.



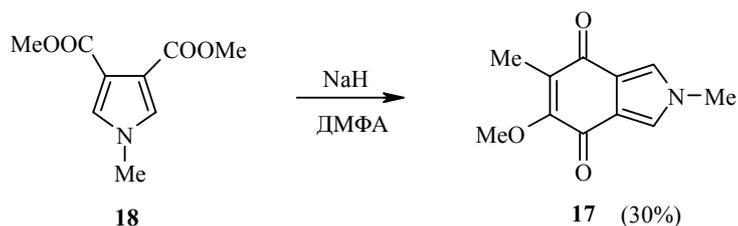
К одному из типов межмолекулярной циклизации 1,2-бифункциональных производных циклогексена с первичными аминами относится способ синтеза 4,7-дигидроизоиндолов, в том числе с "мостиком", основанный на превращениях аддуктов **15** диеновой конденсации 2,3-диметил-1,3-бутадиена и 1,3-циклогексадиена с моноацеталем ацетилендикарбальдегида (**16**) [25].



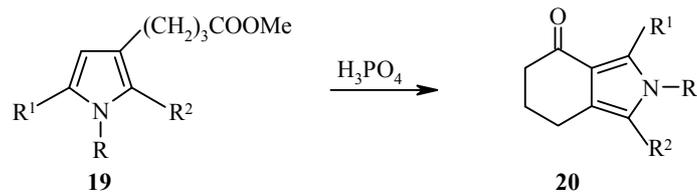
Вышеописанные способы синтеза гидрированных изоиндолы являются многостадийными и основаны на малодоступных реагентах.

1.2. Внутримолекулярная циклизация пирролов

Одним из методов конструирования карбоцикла в изоиндолах является внутримолекулярная циклизация 3-замещенных и 3,4-дизамещенных пирролов. Таким путем легче всего получать синтетические аналоги природного 2,5-диметил-6-метокси-4,7-дигидроизоиндол-4,7-диона (**17**), выделенного из губки вида *Reniera* в 1982 г. [17]. Строение соединения **17** подтверждено независимыми синтезами из 1-метил-3,4-диметоксикарбонилпиррола. Последний был превращен в дикетон **18**, который в присутствии гидроксида натрия циклизовался в соединение **17**.

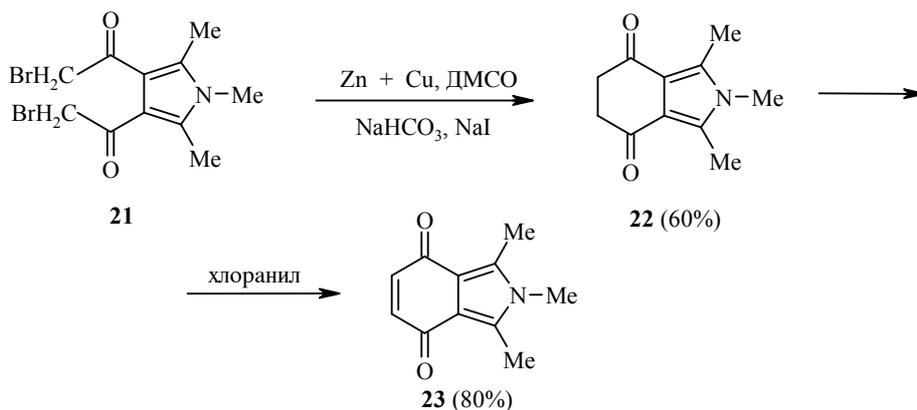


При нагревании 3-пирролпропанкарбоновых кислот (**19**) в присутствии фосфорной кислоты образуются 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроизоиндолы (**20**) [26].

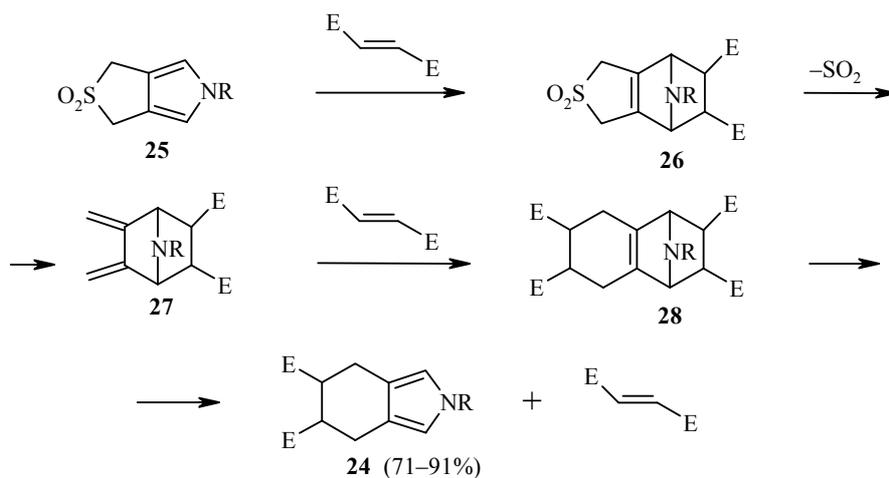


R, R¹, R² = H, Me, Ph

Циклизация 3,4-ди(бромацетил)-1,2,5-триметилпиррола (**21**) в ДМСО при 50 °С приводит к 4,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидроизоиндолу **22**, который при действии хлоранила превращается в 4,7-диоксо-4,7-дигидроизоиндол **23** [27].



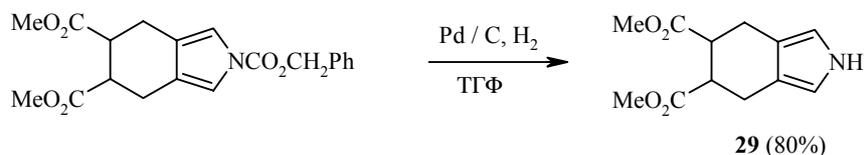
В работе [28] описан способ синтеза 4,5,6,7-тетрагидроизоиндолов (**24**) через диеновую конденсацию оксида тиенопиррола **25** с диметилфумаратом, диметилмалеатом, *транс*-1,2-бис(фенилсульфонил)этиленом. Аддукт **26** при отщеплении SO₂ превращается в диен **27**, который вступает в диеновую конденсацию с еще одной молекулой диенофила. Ретродиеновая перегруппировка образовавшегося аддукта **28** приводит к отщеплению диенофила и образованию соединений **24**:



R = Me, CH₂Ph, CPh, CO₂CH₂Ph, Ts; E = CO₂Me; SO₂Ph

Реакция длится 10–38 ч при нагревании в запаянной трубке при 170–240 °С.

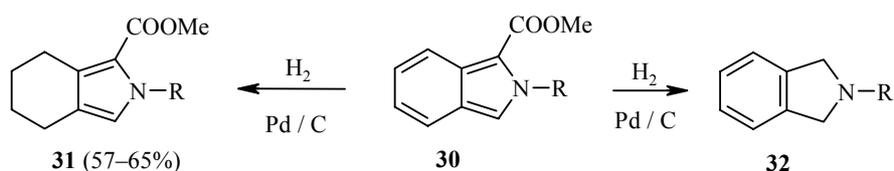
В случае R = CO₂CH₂Ph и E = SO₂Ph реакцией дебензилоксикарбонилирования получен изоиндол **29**.



1.3. Превращения изоиндольного ядра

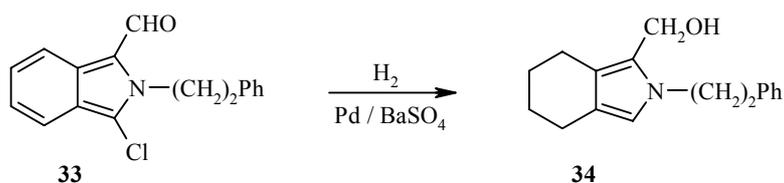
Изоиндолы с частично или полностью насыщенным карбоциклом получают при восстановлении ароматических изоиндолов либо при дегидрировании или окислении октагидропроизводных изоиндола.

Восстановление 1-карбометоксиизоиндолов (**30**) в присутствии 10% Pd/C при повышенном давлении водорода и температуре 50 °С в зависимости от заместителя при атоме азота протекает либо по карбоциклическому фрагменту до соединений **31**, либо по пиррольному ядру с образованием изоиндолина **32** [29].

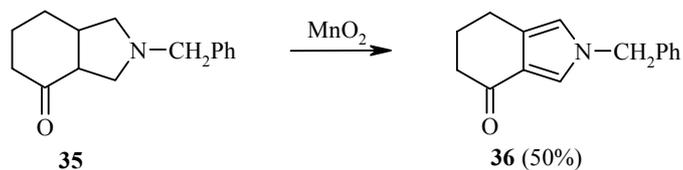


31 R = H, Me, CH₂Ph; **32** R = Ph

При гидрировании 2-(β-фенэтил)-3-формил-1-хлоризоиндола (**33**) на Pd/BaSO₄ через стадии восстановления карбонильной группы до спиртовой и отщепления хлора образуется 4,5,6,7-тетрагидроизоиндол **34** [30].

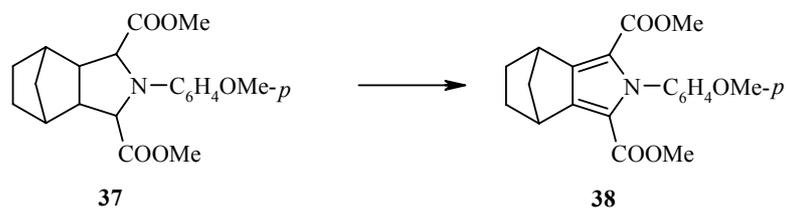


Дегидрированием 4-оксооктагидроизоиндола (**35**) диоксидом марганца в кипящем ТГФ получают 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроизоиндол **36** [31].



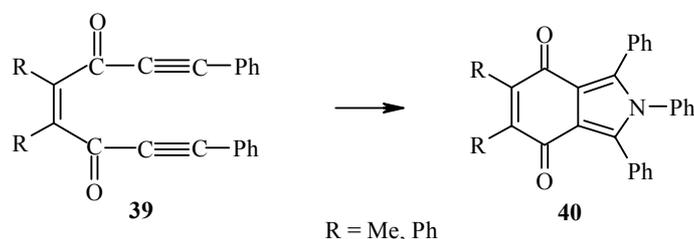
4,7-Метано-4,5,6,7-тетрагидроизоиндол **38** выделяют с выходом 67%

при окислении хлоранилом в *n*-цимоле замещенного октагидро-4,7-метаноизоиндола **37**, предварительно полученного реакцией норборнена с производным азиридина [32]:

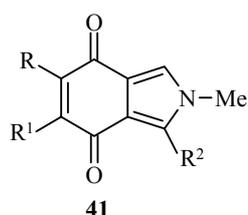


1.4. Другие синтезы

Аналоги природного 4,7-дигидроизоиндола **17** получают азациклизацией диацетиленов **39** нитробензолом в кипящем бензоле. Выход соединений **40** составляет 5–15% [33]:



Иной подход к синтезам подобных соединений предложен в работах [34–36]. Нагреванием α -аминокислот с карбонильными соединениями получают азометинилиды, которые в результате циклоприсоединения к хинонам образуют 4,7-диоксо-4,7-дигидроизоиндолы (**41**).

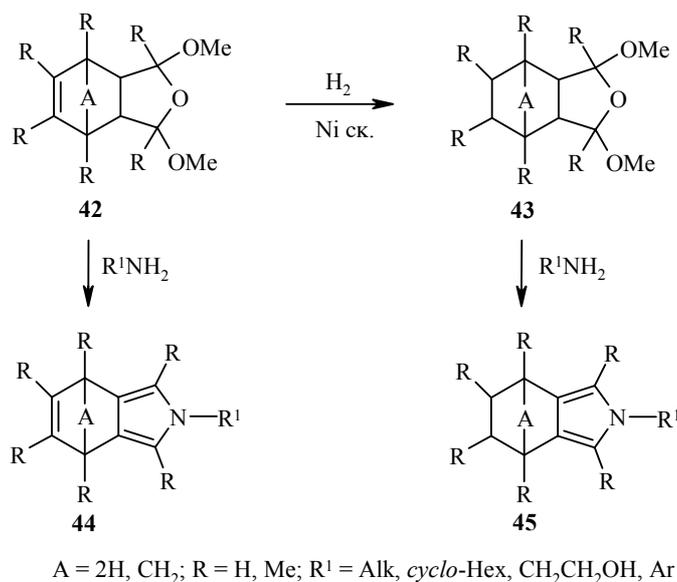


В качестве полупродуктов для синтеза более сложных молекул упоминаются 1-ацетил-3-иод-4,5,6,7-тетрагидроизоиндол [37] и 1,3-дифенил-4,7-дигидро-4,7-метаноизоиндол [38]. С выходом до 0.5% получен 2-фенил-1,3-ди(цианометил)-4,5,6,7-тетрагидроизоиндол [39] из 2-фенилгексагидрофталимида и Ph₃P=CHCN.

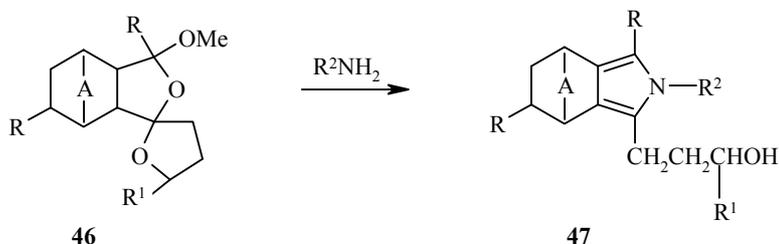
Таким образом, большинство вышеописанных путей синтеза изоиндолов с частично или полностью гидрированным карбоциклом проведено на немногочисленных примерах и не имеют препаративного значения.

1.5. Рециклизация первичными аминами аддуктов диенового синтеза на основе метоксидигидрофуранов

Одним из нас совместно с соавторами разработан удобный метод синтеза 2-замещенных 4,7-дигидро- и 4,5,6,7-тетрагидроизо(и метаноизо)-индолов. Полученные на основе 2,5-диметокси-2,5-дигидрофуранов аддукты **42** реакции Дильса–Альдера, а также их гидрированные аналоги **43** при нагревании с первичными аминами в условиях кислотного катализа превращаются в соединения ряда изоиндола **44**, **45** [40–42]:



Использование в реакции аддуктов со спироацетальной структурой **46** приводит к образованию спиртов изоиндольного ряда **47** [43, 44].



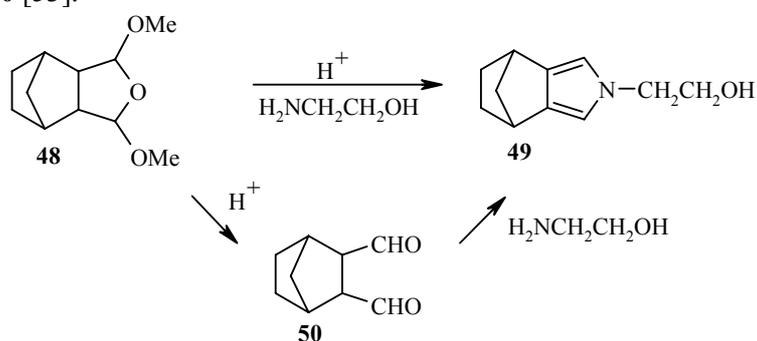
Метод прост в исполнении, основан на достаточно доступных реагентах – продуктах электролитического метоксилирования фурановых соединений [45–51], обеспечивает в подавляющем большинстве получение гидрированных изоиндолов с высокими выходами (до 97%). Реакцию с аминами проводят в уксусной или пропионовой кислоте в течение 0.5–6 ч при 70–120 °С. Для аддуктов со спироацетальной структурой предпочтительнее проведение синтеза в инертной атмосфере.

Важное значение для данной реакции имеет основность амина. Аليفатические амины, легко образующие соли в кислой среде, в условиях реакции частично пассивируются и реагируют с аддуктами только при

повышенной температуре и длительном нагревании (3–5 ч, 100–120 °С). Наиболее легко с высокими выходами образуются 2-арилзамещенные дигидро- и тетрагидроизо(и метаноизо)индолы: ароматические амины взаимодействуют с аддуктами при 70–100 °С в течение 0.5–1 ч. Потенциометрическим методом установлено, что важным условием присоединения аминов к аддуктам является слабокислая среда (рН 6.8) [52].

Для установления механизма предложенной рециклизации аддуктов диметоксидигидрофуранов или метоксиспирононенов в дигидро- и тетрагидроизо(и метаноизо)индолы проведена серия исследований [53–55].

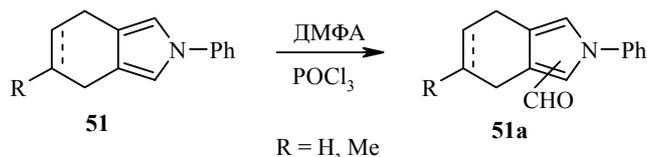
На примере синтеза 2-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-4,7-метаноизоиндола (**49**) с помощью данных ГЖХ и ТСХ показано, что взаимодействие аддукта **48** и амина начинается с расщепления тетрагидрофуранового кольца в кислой среде с образованием 1,4-дикарбонильного соединения **50** [53].



Для подтверждения данной схемы реакции синтезирован бициклогептандиаль-1,2 (**50**) и методом спектроскопии ЯМР установлена его *цис*-конфигурация [56]. С помощью ГЖХ установлено, что он является основным интермедиатом данной реакции. Таким образом, в основе процесса предложенной рециклизации в соответствии с общепринятой схемой подобных процессов [57] лежит первоначальное расщепление тетрагидрофуранового кольца до диальдегида с последующей нуклеофильной атакой по одной карбонильной группе с образованием амина с последующими стадиями внутримолекулярной азациклизации и дегидратации. Важную роль играет характер среды: в апротонной среде синтезировать изоиндолы не удается [53].

Разработанный нами метод синтеза гидрированных изоиндолов имеет широкую область применения и может быть распространен на различные соединения ацетальной структуры, в том числе со спироатомами [48–51], что позволяет получать изоиндолы с функциональными группами в боковой цепи в α -положении пиррольного цикла.

4,7-Дигидро- и 4,5,6,7-тетрагидроизоиндолы проявляют все свойства, характерные для 3,4-дизамещенных пирролов, в том числе способность к реакциям электрофильного замещения по α -положению пиррольного цикла. В работах [58, 59] описано формилирование 2-фенил-4,7-дигидро- и 4,5,6,7-тетрагидроизоиндолов (**51**) по методу Вильсмайера–Хаака.



Получены альдегиды **51a** с выходами 52–75% и их функциональные производные – семикарбазоны и 2,4-динитрофенилгидразоны с количественными выходами.

Метод рециклизации первичными аминами аддуктов диеновой конденсации на основе метоксилигидрофуранов нашел применение в синтезе биологически активных соединений с заданными свойствами [43, 59–69], а также для получения 4,5,6,7-тетрагидроизоиндолных фрагментов порфиринов [70].

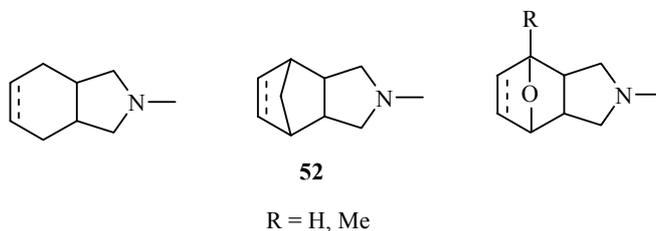
2. Методы получения гекса- и октагидроизо(и метаноизо)индолов

Многие производные октагидроизо(и метаноизо)индола синтезированы как аналоги резерпина [71–73], допамина [74], субстанции антагонистов P [75–77]. Описаны препаративные способы синтеза октагидроизоиндолов восстановлением карбонильных групп фталимидов и фталимидинов, внутри- и межмолекулярной гетероциклизацией ациклических систем по схеме диеновой конденсации, каталитическим гидроаминированием 1,2-производных циклогексана, каталитическим гидрированием ненасыщенных изоиндолов.

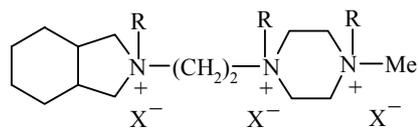
2.1. Восстановление карбонильных групп во фталимидах и фталимидинах

Фталимиды и фталимидины структурно близки к изоиндолам, легко доступны, поэтому часто используются в синтезе изоиндолов [2, 3, 5] и их изологов [7–10, 78–86].

Наиболее часто применяется восстановление алюмогидридом лития карбонильных групп в гидрированных фталимидах и фталимидинах. Л. Райс с сотр. [7, 8, 78–80] получили ряды гекса- и октагидроизоиндолов и их "мостиковых" производных **52** с различными заместителями при азоте.



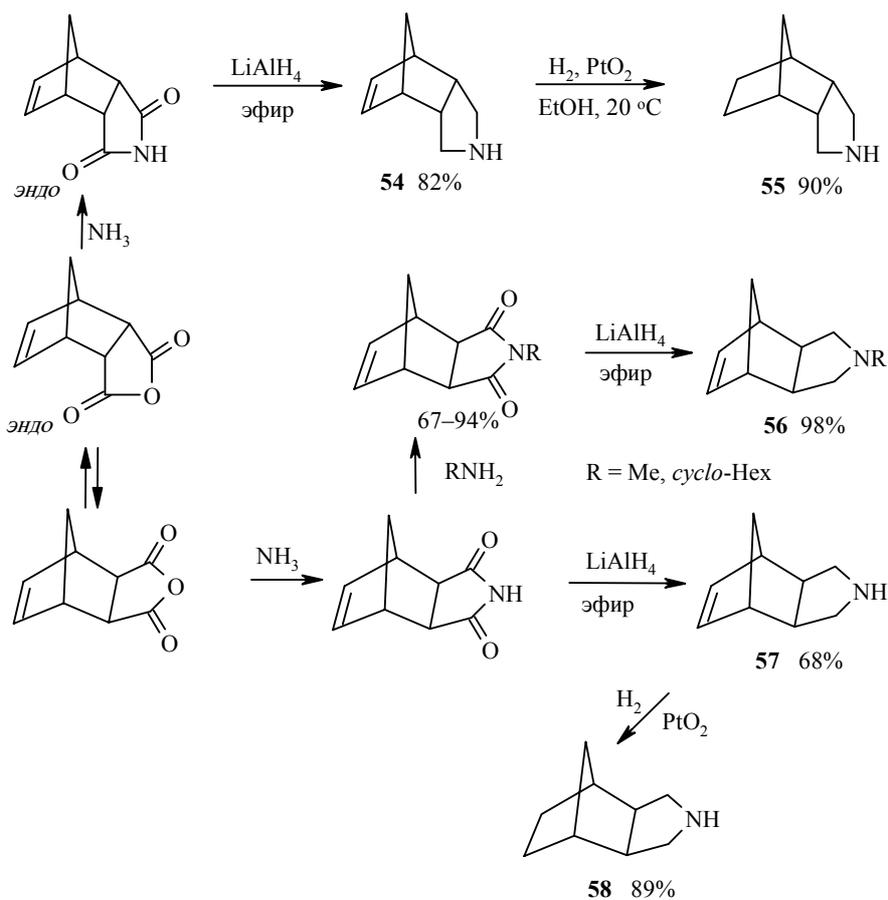
На основе этих соединений были получены четвертичные соли **53** с выраженной биологической активностью, например [7].



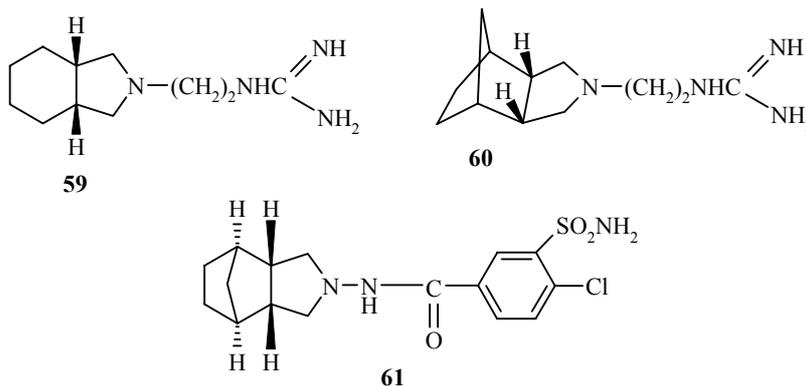
53

R = Alk; X = Cl, Br, I

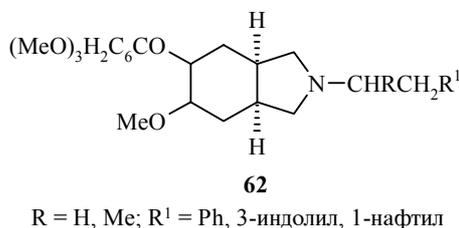
В работах [81, 82] был использован подход Райса применительно к мостиковым гекса- и октагидроизоиндолам, причем особое внимание было обращено на пространственное строение не замещенных при атоме азота метаноизоиндолов **54–58**.



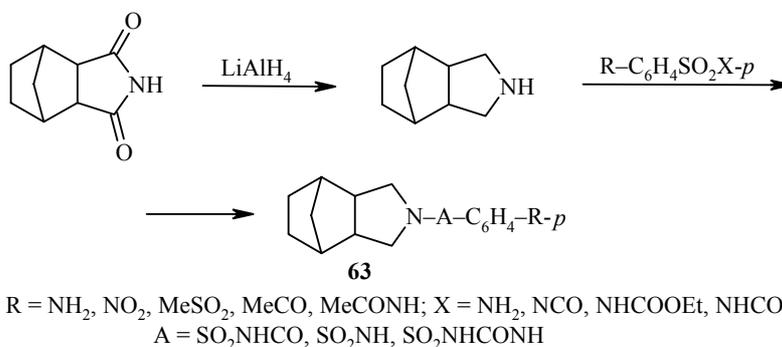
Стереоспецифические синтезы гидрированных изо(и метаноизо)индолов сыграли огромную роль в разработке способов получения высокоактивных лекарственных препаратов, подобных уже известным в медицине. Основу их синтезов составляет восстановление литийалюминий-гидридом групп C=O в имидах и имидинах тетра- и гексагидрофталевой кислот и их "мостиковых" производных. Так были получены гуанизолин **59** [83] и препарат "865-123" **60** [9, 84, 85] – аналоги гуанетидина, проявляющие свойства адrenoблокаторов и гипотензивных агентов, а также трипамид **61** – современный гипотензивный препарат и эффективный диуретик [11–13, 86–92].



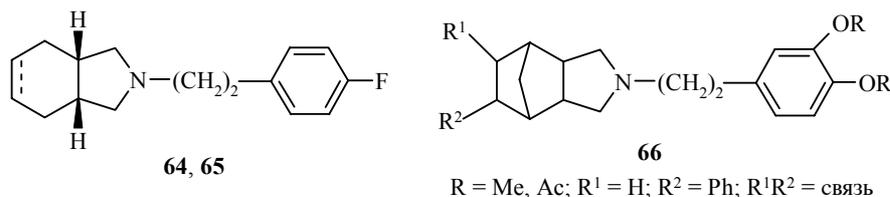
В работе [71] описаны стереоспецифические синтезы "резерпино-подобных" производных *cis*-октагидроизоиндола **62** из N-замещенных тетрагидрофталимидов через эпоксидирование последних:

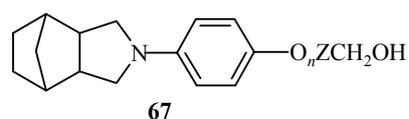


Запатентованы [10, 93–95] способы получения высокоактивных диуретических и психотропных агентов на основе гекса- и октагидроизо(и метаноизо)индолов **63**, исходными соединениями для которых являются фталимиды и фталимидины, например [10]:



Подобным образом синтезированы нейропсихотропные средства – аналоги допамина **64**, **65** [74, 96], анальгетики **66** [97], антидепрессанты **67** [98] и препараты для лечения диабета **68** [99–103]:



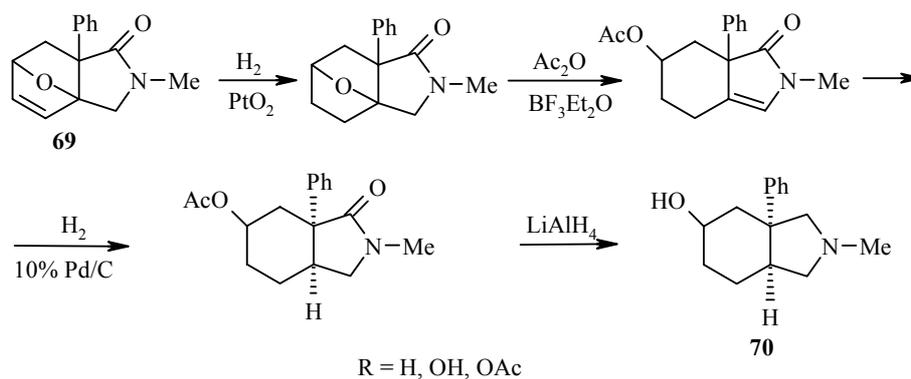


$n = 0, 1$; Z = связь, CH₂, CHMe, CH₂CH₂



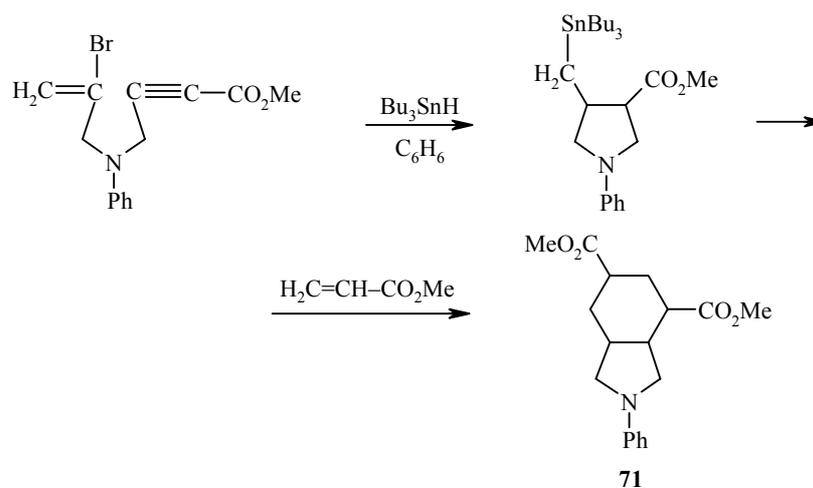
$n = 0, 1$; R = Ac, AcNH, NO₂, MeSO₂

Способ получения аналогов анальгетика профадола **70** основан на превращениях 2-метил-7*a*-фенил-3*a*,6-эпокси-2,3,6,7-тетрагидроизоиндол-1-она (**69**) [104], одной из стадий которых является восстановление карбонильной группы алюмогидридом лития:



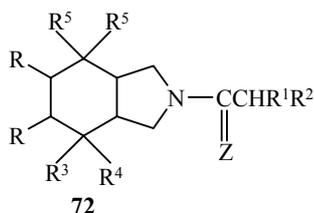
2.2. Внутри- и межмолекулярная гетероциклизация ациклических и алициклических систем

Оригинальный метод построения октагидроизоиндольного кольца **71** с применением олово- и палладийорганических реагентов описан в работе [105].



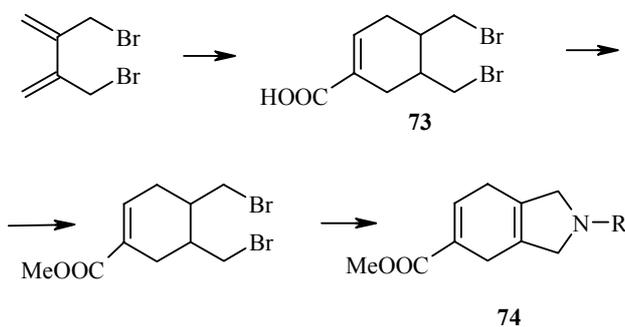
В процессе изучения стереоселективности реакции Дильса–Альдера в ряду 4-азанатриенов [106] и 1-*R*-2,3-метоксикарбонилазиридинов с норборненом [32] были получены тетра- и октагидроизо(и метаноизо)индолы. В работе [32] выход октагидрометаноизоиндола **37** составил 94%.

В основе синтеза большой группы энантиомерно чистых октагидроизоиндолов, полученных как антагонистов субстанции P [75–77, 107–110], лежит циклоконденсация 4,4-дифенилциклогексена-2 с PhCH₂N(CH₂OBu)CH₂SiMe₃. Дальнейшие превращения приводят к разнообразным изоиндолам общей формулы **72**.



R = H, RR = связь; R¹ = Ph, циклогексил, нафтил, гетероцикл;
 R² = H, Hal, OH, алкил, alkNH, alkO-, алкил-S-, ацилокси, карбокси, NH₂, AcNH,
 бензилоксикарбонил; R³ = Hal, OH; R⁴ = H, Hal; R⁵ = Hal, Me, Ph; Z = O, NH

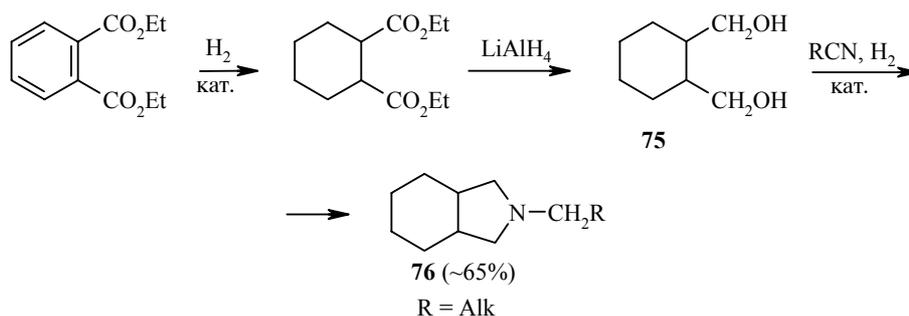
Аддукт 2,3-бис(бромметил)бутадиена-1,3 (**73**) с пропиоловой кислотой может быть превращен в гидрированные *N*-замещенные изоиндолы **74** [111].



R = CH₂Ph, CH₂CH₂OH, NHCO₂Me

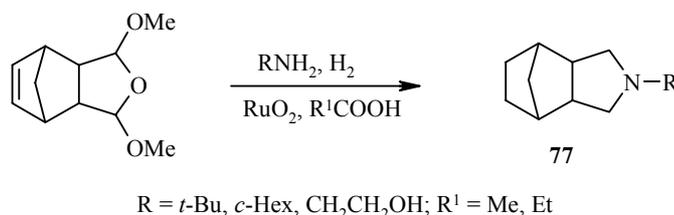
2.3. Каталитическое восстановительное аминирование и гидрирование

Удобный способ синтеза октагидроизоиндолов **76** предложен в работе [112]: каталитическое восстановительное аминирование 1,2-бис(гидроксиметил)циклогексана (**75**) алифатическими нитрилами на медномагниевом промышленном катализаторе. Способ основан на использовании доступного исходного сырья – диэтилового эфира фталевой кислоты.



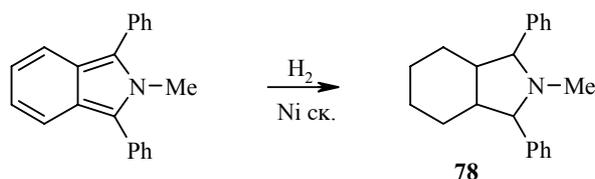
Оптимальные условия процесса восстановления: 240 °С, давление водорода 1.5 МПа, объемная скорость подачи реакционной смеси 0.5 ч⁻¹. Строение соединений **76**, представляющих собой смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 1:1.5, подтверждено данными ИК, ЯМР ¹Н и масс-спектров.

Каталитическое восстановительное аминирование использовано в синтезе октагидро-4,7-метаноизоиндолов **77** [68] на основе аддуктов **40**, **41**, полученных по [45].

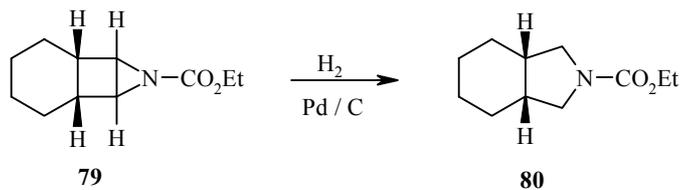


Соединения **77** выделены в виде смесей изомеров с суммарным выходом 51–55%. *эндо-экзо*-Изомеры октагидроизоиндола (R = *t*-Bu) выделены в чистом виде, их строение подтверждено данными спектров ЯМР ¹Н.

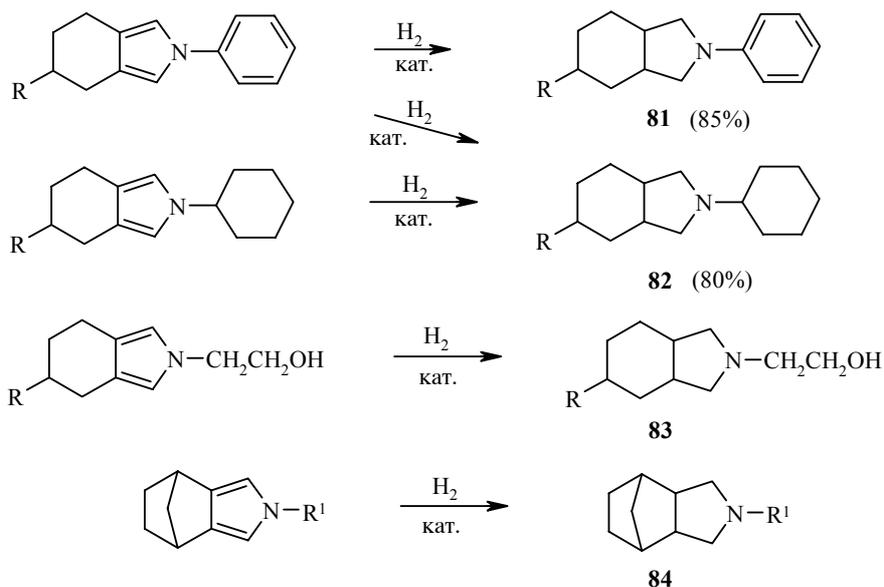
Каталитическое гидрирование изоиндолов, как правило, приводит к изоиндолинам [2]. В жестких условиях продуктами реакции могут быть октагидроизоиндолы [113]. Так, гидрогенизация 2-метил-1,3-дифенилизиндола на скелетном никеле в диоксане дает октагидропроизводное **78**.



Каталитическое восстановление N-этоксикарбонил-8-азатрицикло-[4,3,0,0^{7,9}]нонана (**79**) приводит к расщеплению цикла и образованию октагидроизоиндола **80** [114].



В результате гидрогенизации (начальное давление водорода 10 МПа) 4,5,6,7-тетрагидроизоиндолов **43**, синтезированных по методикам [40–42], для фармакологического изучения получены октагидроизоиндолы **81–84** [65, 115].



R = H, Me; R¹ = *t*-Bu, CH₂CH₂OH, Ph

Определено влияние температуры, типа катализатора (Ni Реня, RuO₂, PtO₂, Rh/Al₂O₃), природы растворителя (AcOH, EtOH, *i*-PrOH), характера заместителя при атоме азота на направление реакции и выход продуктов.

На рутениевом и родиевом контактах при 60 °С происходит одновременное восстановление пиррольного и бензольного циклов. В этих условиях в "мостиковом" изоиндоле **84** фенильный заместитель сохраняется неизменным даже при 100–120 °С. Диоксид платины проявляет селективность при комнатной температуре, позволяя восстанавливать пиррольный цикл, не затрагивая бензольное кольцо. Соединения **82** в присутствии PtO₂ образуются только при температуре 100 °С. Влияние растворителя на выход конечных продуктов незначительно, однако от него зависит изомерный состав октагидроизоиндолов. Природа заместителя при атоме азота определяет продолжительность восстановления: в одинаковых условиях соединения с оксиэтильной группой гидрируются медленнее, чем циклогексил- и фенилпроизводные. По данным ГЖХ и спектров ЯМР ¹H определен изомерный состав продуктов реакции.

3. Биологические свойства гидрированных изоиндолов

К настоящему времени накоплен большой фактический материал по изучению биологических свойств гидрированных изоиндолов. В предыдущих разделах упоминались типы их физиологической активности и применение в медицине. Среди них соединения, обладающие комплексом важных свойств: гипотензивные средства с мощным диуретическим эффектом [10, 93–95], психотропные [74, 96] и антидиабетические агенты [29, 103], ингибиторы фосфодиэстеразы и антитромботические вещества [116], противораковые и одновременно антибактериальные соединения [117]. Для природного изоиндола и его аналогов характерна высокая бактерицидная активность [17]. Гидрированные изоиндолы, конденсированные с бензольным, хинолиновым, циклогексановым и другими фрагментами обнаруживают значительную активность против риновирусов [118, 119], среди них найдены также анальгетики и антидепрессанты [120, 121].

Нами проведено систематическое фармакологическое изучение биологических свойств гидрированных изоиндолов [43, 59–67, 69]. В результате испытаний найдены вещества с нейротропными, гипотензивными, радиопротекторными, диуретическими, бактерицидными, антигельминтными и фунгицидными свойствами. Отмечена малая токсичность гидрированных изоиндолов. Их биологическое действие определяется степенью насыщенности цикла и природой заместителя при атоме азота [61]. Особо следует выделить метаноизоиндолы, которые проявляют значительный диуретический эффект в опытах на мышах, крысах и собаках [62–64]. Некоторые соединения, выводя натрий, одновременно уменьшают выделение калия, что выгодно отличает их от применяемых диуретиков.

Таким образом, суммируя все вышеизложенное, можно сделать вывод о значимости исследований в данной области и целесообразности всестороннего изучения биологических и других полезных свойств гидрированных изоиндолов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. O. Shenck, *Chem. Ber.*, **80**, 226 (1947).
2. Ф. С. Бабичев, В. А. Ковтуненко, *Химия изоиндола*, Наукова Думка, Киев, 1983.
3. J. D. White, M. E. Mann, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **10**, 113 (1960).
4. R. Bounett, R. F. C. Brown, R. J. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1432 (1973).
5. Ф. С. Бабичев, В. А. Ковтуненко, А. К. Тылтин, *Успехи химии*, **50**, 2073 (1981).
6. R. J. Sunberg, V. N. Phuoc, *Progr. Heterocycl. Chem.*, **5**, 110 (1993); *Chem. Abstr.*, **120**, 269951 (1994).
7. L. M. Rice, C. H. Grogan, E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 616 (1955).
8. L. M. Rice, C. H. Grogan, *J. Org. Chem.*, **20**, 1687 (1955).
9. T. Hosotani, Y. Misu, *Brit. J. Pharmacol.*, **64**, 37 (1978); *Chem. Abstr.*, **90**, 132610 (1979).
10. S. Hamano, T. Nakamura, S. Kuriyama, S. Yamanaka, Pat. US 3787440; *РЖХим.*, 4073 (1975).
11. *The Merk Index*, USA, Rahway, N. Y., 12th Ed., 6800 (1996).
12. T. Kawamura, K. Nishi, *Arch. Int. Pharmacol. Ther.*, **269**, 187 (1984); *Chem. Abstr.*, **101**, 65882 (1984).
13. D. C. Brater, S. Anderson, *Clin. Pharmacodyn. Ther.*, **34**, 79 (1983); *Chem. Abstr.*, **99**, 99043 (1983).
14. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1978, **1**, 462.
15. H. Laatsch, R. H. Thomson, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2701 (1983).

16. N. N. Gerber, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2797 (1983).
17. J. M. Frincke, D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 265 (1982).
18. M. Fetizon, P. Baranger, *Compt. Rend.*, **236**, 1428 (1953).
19. M. Fetizon, P. Baranger, H. Fritel, J. Levisalles, *Compt. Rend.*, **242**, 2014 (1956).
20. С. И. Завьялов, Т. И. Скоблик, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2768 (1977).
21. D. A. May, T. D. Lash, *J. Org. Chem.*, **57**, 4820 (1992).
22. N. Bach, E. C. Kornfeld, Can. Pat. 1117955; *Chem. Abstr.*, **97**, 23622 (1982).
23. M. A. Ansari, J. C. Craig, *Synth. Commun.*, **21**, 1971 (1991).
24. T. Kume, T. Soto, A. Kamochi, A. Yanagi, H. Miyauchi, T. Asami, EP Pat. 351641; *Chem. Abstr.*, **113**, 97446 (1990).
25. D. Stephan, A. Gorgues, A. Le Coq, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1025 (1988).
26. Endo Laboratories Inc., Fr. Pat. 95806; *Chem. Abstr.*, **76**, 113063 (1972).
27. E. Ghera, Y. Gaoni, D.H. Pery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1034 (1974).
28. K. Ando, M. Kankake, T. Suzuki, H. Takayama, *Synlett.*, 741 (1994).
29. G. Cignarella, R. Cerri, G. Grella, P. Sanna, *Gazz. Chim. Ital.*, **106**, 65 (1976).
30. H. Von Dobeneck, T. Messerschmitt, *Liebigs Ann. Chem.*, **751**, 32 (1971).
31. B. Bonnaud, D. C. H. Bigg, *Synthesis*, 465 (1994).
32. R. Huisgen, W. Scheer, G. Szeimies, H. Huber, *Tetrahedron Lett.*, **7**, 397 (1966).
33. J. Hambrecht, H. Straub, E. Mueller, *Tetrahedron Lett.*, **17**, 1789 (1976).
34. W. Likussar, A. Michelitsch, M. Schubert-Zsilavec, D. Gusterhuber, *Monatsh. Chem.*, **122**, 987 (1991).
35. M. Schubert-Zsilavec, A. Michelitsch, W. Likussar, *Monatsh. Chem.*, **123**, 1223 (1992).
36. M. Schubert-Zsilavec, A. Michelitsch, W. Likussar, *Liebigs Ann. Chem.*, 147 (1993).
37. P. A. Yacobi, S. Rajeswari, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6235 (1992).
38. T. Kobayashi, K. Ono, H. Suda, Y. Yamashita, H. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 2707 (1993).
39. W. Flitsch, F. Kappenberg, *Chem. Ber.*, **111**, 2396 (1978).
40. А. А. Пономарев, И. А. Маркушина, Г. Е. Мариничева, А. с. СССР 253806; *Б. И.*, № 31, 30 (1969).
41. А. А. Пономарев, И. А. Маркушина, Г. Е. Мариничева, *ХТС*, 1443 (1970).
42. И. А. Маркушина, Г. Е. Мариничева, А. с. СССР 563415; *Б. И.*, № 24, 66 (1977).
43. Г. Е. Мариничева, И. А. Маркушина, А. А. Лебедев, Т. Б. Меркулова, А. П. Родин, А. с. СССР 550384; *Б. И.*, № 10, 60 (1977).
44. Г. Е. Мариничева, И. А. Маркушина, в кн. *Химия и технология фурановых соединений. Межвуз. сб. науч. тр. Краснодар. политех. ин-та*, Краснодар, 1982, с. 60.
45. А. А. Пономарев, Г. Е. Мариничева, И. А. Маркушина, *ХТС*, 1591 (1970).
46. Г. Е. Мариничева, И. А. Маркушина, А. с. СССР 527428; *Б. И.*, № 33, 74 (1976).
47. Г. Е. Мариничева, И. А. Маркушина, А. с. СССР 478832; *Б. И.*, № 28, 57 (1975).
48. И. А. Маркушина, Т. И. Губина, Г. Е. Мариничева, в кн. *Химия и технология фурановых соединений. Межвуз. сб. науч. тр. Краснодар. политех. ин-та*, Краснодар, 1979, с. 45.
49. В. Г. Харченко, И. А. Маркушина, Т. И. Губина, Г. Е. Мариничева, в кн. *Химия и технология ацеталей и их гетероаналогов*, Уфа, 1981, с. 124.
50. В. Г. Харченко, Т. И. Губина, Т. Д. Казаринова, Г. Е. Мариничева, Л. И. Маркова, в кн. *Тез. докл. III Всерос. совещ. по хим. реактивам*, Ашхабад, 1989, с. 116.
51. В. Г. Харченко, Г. Е. Мариничева, Т. И. Губина, Л. И. Маркова, Н. Г. Коробочкина, Т. Н. Сердюкова, Н. А. Бунтякова, в кн. *Тез. докл. VIII Междунар. совещ. по хим. реактивам*, Уфа, 1995, с. 21.
52. И. А. Маркушина, Г. Е. Мариничева, в кн. *Исследования в области синтеза и катализа органических соединений*, СГУ, Саратов, 1983, с. 73.
53. Г. Е. Мариничева, И. А. Маркушина, Саратов, г. ун-т. 1986, деп. в ОНИИТЭХим. г. Черкассы 28.05.86. -№702-хп-86, Деп. Научные работы, № 10, 140 (1986).
54. Т. И. Губина, В. Г. Харченко, *ХТС*, 1034 (1995).
55. В. Г. Харченко, И. А. Маркушина, Т. И. Губина, Г. Е. Мариничева, в сб. *Перспективы использования пентозансодержащего сырья*, Зинатне, Рига, 1981, с. 89.
56. K. Alder, H. Betzing, K. Heimbach, *Liebigs Ann. Chem.*, **638**, 187 (1960).
57. П. Сайкс, *Механизмы реакций в органической химии*, Химия, М., 1991.
58. Г. Е. Мариничева, И. А. Маркушина, А. с. СССР 401666; *Б. И.*, № 41, 92 (1973).
59. И. А. Маркушина, Г. Е. Мариничева, Л. К. Куликова, *Хим.-фарм. журн.*, **10**, № 9, 56 (1976).
60. А. А. Лебедев, И. А. Маркушина, Г. Е. Мариничева, М. Ю. Бажмина, Т. Б. Меркулова,

- Хим.-фарм. журн.*, **14**, № 8, 44 (1980).
61. А. А. Лебедев, Г. Е. Мариничева, И. А. Маркушина, в кн. *Фармакология почек*, Изд-во Куйбышевского мед. ин-та, Куйбышев, 1981, с. 90.
 62. Г. Е. Мариничева, Н. А. Додонова, Ю. Н. Живайкин, в кн. *Фармакология почек*, Изд-во Куйбышевского мед. ин-та, Куйбышев, 1985, с. 16.
 63. Н. А. Додонова, И. А. Маркушина, Г. Е. Мариничева, в кн. *Фармакологическая регуляция функции почек*, Изд-во Куйбышевского мед. ин-та, Куйбышев, 1981, с. 48.
 64. Т. Б. Меркулова, Г. Е. Мариничева, в кн. *Фармакологическая регуляция функции почек*, Изд-во Куйбышевского мед. ин-та, Куйбышев, 1981, с. 51.
 65. А. А. Лебедев, И. А. Маркушина, Г. Е. Мариничева, Т. Б. Меркулова, М. Ю. Бажмина, *Хим.-фарм. журн.*, **11**, № 9, 59 (1977).
 66. А. А. Лебедев, И. А. Маркушина, Г. Е. Мариничева, Т. Б. Меркулова, М. Ю. Бажмина, *Хим.-фарм. журн.*, **15**, № 4, 38 (1981).
 67. Г. Е. Мариничева, Н. А. Додонова, Ю. Н. Живайкин, В. Н. Соляниченко, в кн. *Тез. докл. Всесоюз. семинара "Химия фармакологически активных соединений"*, Черно-голова, 1989, с. 159.
 68. Г. Е. Мариничева, в кн. *Нуклеофильные реакции карбонильных соединений*, СГУ, Саратов, 1985, с. 27.
 69. В. Г. Харченко, Г. Е. Мариничева, в кн. *Тез. докл. респуб. конф. "Синтез, фармакология и клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых веществ"*, Волгоград, 1989, с. 60.
 70. J.-H. Fuhrhop, D. Hosseinpour, *Liebigs Ann. Chem.*, **4**, 689 (1985).
 71. A. P. Gray, D. E. Heitmeier, H. Kraus, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 89 (1962).
 72. Irwin, Neisler and Co., Brit. Pat. 937218; *Chem. Abstr.*, **60**, 15835 (1964).
 73. A. P. Gray, US Pat. 3127413; *Chem. Abstr.*, **60**, 15836 (1964).
 74. K. Rhese, G. Mattern, W. Kehr, G. Paschelke, *Arch. Pharm.*, **312**, 982 (1979); *Chem. Abstr.*, **92**, 163771 (1980).
 75. D. Achard, S. Grisoni, S. Hanessian, C. Moutonnier, J.-F. Peyronel, M. Tabart, Eur. Pat. Appl. 514273; *Chem. Abstr.*, **118**, 212884 (1993).
 76. J.-F. Peyronel, A. Truchon, C. Moutonnier, C. Garret, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 37 (1992).
 77. M. Tabart, J.-F. Peyronel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 673 (1994); *Chem. Abstr.*, **121**, 9086 (1994).
 78. L. M. Rice, C. H. Grogan, E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4911 (1953).
 79. L. M. Rice, C. H. Grogan, E. E. Reid, *J. Org. Chem.*, **19**, 884 (1954).
 80. L. M. Rice, US Pat. 3084167; *Chem. Abstr.*, **59**, 9991 (1963).
 81. C. F. Culberson, J. H. Seward, P. Wilder, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2541 (1960).
 82. C. F. Culberson, P. Wilder, *J. Org. Chem.*, **25**, 1358 (1960).
 83. M. Protiva, M. Rajsner, V. Trcka, M. Vaneccek, J. Nemecek, Z. Sedivy, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **40**, 3904 (1975).
 84. Y. Misu, H. Nishio, T. Hosotani, S. Hamano, *Jpn. J. Pharmacol.*, **26**, 367 (1976); *Chem. Abstr.*, **85**, 103983 (1977).
 85. Y. Misu, T. Matsuda, K. Fujie, *Jpn. J. Pharmacol.*, **30**, 125 (1980); *Chem. Abstr.*, **93**, 433 (1980).
 86. T. Horie, T. Ohno, K. Kinoshita, *Jpn. J. Pharmacol.*, **32**, 1041 (1982); *Chem. Abstr.*, **98**, 46389 (1983).
 87. T. Satoh, H. Yokote, H. Kitagawa, *Oyo Yakuri*, **21**, 607 (1981); *Chem. Abstr.*, **96**, 28414 (1982).
 88. T. Horie, T. Ohno, K. Kinoshita, H. Kitagawa, M. Kitada, *Xenobiotica*, **11**, 693 (1981); *Chem. Abstr.*, **96**, 192848 (1982).
 89. H. Asada, T. Iton, H. Suzuki, Y. Ito, H. Kuriyama, *Gen. Pharmacol.*, **13**, 215 (1982); *Chem. Abstr.*, **97**, 49470 (1982).
 90. T. Horie, T. Ohno, K. Kinoshita, *J. Chromatogr.*, **231**, 111 (1982); *Chem. Abstr.*, **97**, 103764 (1982).
 91. Eisai Co., LTD, Jpn. Pat. 5835,173; *Chem. Abstr.*, **99**, 53625 (1983).
 92. T. Nakamura, S. Hamano, T. Horie, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **14**, 191 (1978); *Chem. Abstr.*, **89**, 108917 (1978).
 93. S. Hamano, T. Nakamura, T. Kuriyama, S. Yamanaka, US Pat. 2155660; *Chem. Abstr.*, **77**, 48227 (1972).

94. S. Hamano, T. Nakamura, T. Kuriyama, S. Yamanaka, Jpn. Pat. 7305,585; *Chem. Abstr.*, **78**, 136070 (1973).
95. A. Bartovic, P. Netchitailo, A. Daich, B. Decroix, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2117 (1999).
96. E. Ciganek, US Pat. 5216018; *Chem. Abstr.*, **119**, 225816 (1993).
97. M. Takaya, K. Ozeki, H. Tanizawa, M. Sato, Jpn. Pat. 79,103,864; *Chem. Abstr.*, **92**, 146595 (1980).
98. T. C. VcKenzie, W. J. Fanshawe, J. W. Epstein, EP Pat. 100426; *Chem. Abstr.*, **100**, 191735 (1984).
99. S. Toyoshima, J. Hiroyuki, Jpn. Pat. 7204456; *Chem. Abstr.*, **76**, 153581 (1972).
100. S. Toyoshima, H. Hamano, Jpn. Pat. 7205,540; *Chem. Abstr.*, **76**, 140518 (1972).
101. F. Sato, H. Oonoda, H. Hokari, T. Yanagi, T. Kamijio, Jpn. Pat. 06,107,635; *Chem. Abstr.*, **121**, 133972 (1994).
102. F. Sato, A. Tsubaki, H. Hokari, N. Tanaka, M. Saito, K. Akahane, M. Kobayashi, EP Pat. 507534; *Chem. Abstr.*, **118**, 59584 (1993).
103. T. Kamijio, T. Yanagi, H. Hokari, J. Oda, Jpn. Pat. 06,340,622; *Chem. Abstr.*, **122**, 213925 (1995).
104. H. W. Gschwend, M. J. Hillman, B. Kisis, R. K. Rodebaugh, *J. Org. Chem.*, **41**, 104 (1976).
105. A. Guy, J.-F. Barbetti, *J. Chem. Res., Synop.*, 278 (1994); *Chem. Abstr.*, **121**, 179444 (1994).
106. P. J. Parsons, M. Stefinovic, P. Willis, F. Meyer, *Synlett*, 864 (1992); *Chem. Abstr.*, **118**, 124215 (1993).
107. M. C. Dubroucq, C. Moutonnier, J.-F. Peyronel, M. Tabart, A. Truchon, EP Pat. 429366; *Chem. Abstr.*, **116**, 83536 (1992).
108. D. Achard, S. Grisoni, S. Hanessian, C. Moutonnier, J.-F. Peyronel, M. Tabart, A. Truchon, EP Pat. 514277; *Chem. Abstr.*, **118**, 168985 (1993).
109. D. Achard, S. Grisoni, J. L. Malleron, J.-F. Malleron, M. Tabart, PCT Int. Appl. Pat. 9321155; *Chem. Abstr.*, **120**, 270102 (1994).
110. J. L. Malleron, J.-F. Peyronel, P. Desmazeau, M. C. Houmadi, C. Planiol, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 543 (1995).
111. A. Commercon, Y. Ponsinet, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4093 (1985).
112. С. И. Козинцев, А. С. Жаврид, А. И. Сержанин, Н. С. Козлов, *ХТС*, 1619 (1990).
113. W. Theilacker, W. Schidt, *Liebigs Ann. Chem.*, **597**, 95 (1955).
114. P. A. Tardella, L. Pellacani, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 449 (1975).
115. И. А. Маркушина, Г. Е. Мариничева, в кн. *Гетерогенный катализ в химии гетероциклических соединений*, Зинатне, Рига, 1981, 137.
116. T. Ono, M. Eda, T. Takemoto, M. Hihara, T. Fukaya, K. Yokoyama, Y. Uchida, Jpn Pat. 0466570; *Chem. Abstr.*, **117**, 131075 (1992).
117. A. Okura, T. Yoshinari, H. Arakawa, S. Nakagawa, E. Mano, R. Usujima, PCT Int. Appl. WO Pat. 9212146; *Chem. Abstr.*, **118**, 147465 (1993).
118. G. H. Berezin, W. E. Meyer, Fr. Pat. 2263769; *Изобр. за рубежом*, **18**, № 21, 21 (1975).
119. G. H. Berezin, W. E. Meyer, US Pat. 2147255; *Chem. Abstr.*, **77**, 88296 (1972).
120. R. Achini, W. Oppolzer, E. Pfenninger, Швейц. пат. 574409; РЖХим., 23О119П (1976).
121. R. Achini, K. Hasspacher, W. Oppolzer, E. Pfenninger, Fr. Pat. 2265369; *Изобр. за рубежом*, **18**, № 22, 14 (1975).

Саратовский государственный технический
университет, Саратов 410054, Россия
e-mail: smro13@land.ru

Поступило в редакцию 06.06.2001
После доработки 01.12.2004

^aНИИ химии Саратовского государственного
университета, Саратов 410026, Россия
e-mail: eco@sstu.saratov.ru