

УДК 547.814.1

УСПЕХИ ХИМИИ ИЗОХРОМАНА

Маркарян Э. А., Самодурова А. Г.

Рассмотрены и систематизированы данные по синтезу, химическим и биологическим свойствам изохромена и его производных с 1923 г. (начало исследований в этой области) по 1985 г. включительно.

Библиография — 235 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	812
II. Способы получения изохромена и его производных	813
III. Химические свойства изохромена и его производных	825
IV. Биологическая активность производных изохромена	832

I. ВВЕДЕНИЕ

Синтез кислородсодержащей гетероциклической системы изохромена (3,4-дигидро-1Н-бензо[с]пирана) известен давно, однако интенсивные работы с целью изучения химии этого гетероцикла, а также изыскания биологически активных соединений (БАС) в изохромановом ряду относятся к 70-тым гг. Увеличивающееся количество публикаций и патентных данных последних 10—15 лет свидетельствуют о несомненной ценности изохроманового кольца в качестве структурной основы большого числа БАС.

Изохромановое ядро входит в состав многих веществ природного происхождения: соединений, полученных культивированием микроорганизмов [1]; антибиотика изохроманхинона [2, 3]; различных метаболитов [4—15]; соединений, выделенных из *Oidiodendron rhodogenum* [16], и других веществ растительного происхождения [17—23]. Некоторые из указанных соединений [1] представляют практическую ценность (например, при лечении язв и отеков).

Производные изохромена являются структурными аналогами биогенных аминов и производных тетрагидроизохинолина. В частности, N-замещенные изохроман-1-алкиламины можно представить как циклические аналоги арилалканоламинов, включающие в себя фенилэтиламинный фрагмент в жестко закрепленной структуре, что представляет определенный интерес, так как может способствовать более направленному взаимодействию с биорецепторным участком [24]. Аналогия между производными изохромена и тетрагидроизохинолина обусловлена не только структурой, но и их взаимными превращениями. Опубликован ряд работ, посвященных трансформации производных тетрагидроизохинолина в производные изохромена [25—32] и наоборот [33, 34].

Производные изохромена, в частности, изохроманоны, служат, в свою очередь, синтонами в синтезе азотсодержащих би- и полициклических соединений: галантамина [35], фталазонов [36], иохимбина и его производного [37, 38], селеноаналога иохимбина [39], гетероциклических стероидов [40, 41] и других соединений [42—44]. Кроме того, производные изохромена можно использовать также для получения иридоидов [45], аналогов простагландина [46], производных индола [47], трициклических систем [48] и дибензотрополона [49]. Соединения, подобные последнему, и особенно его производные по карбонильной группе, обладают ярко выраженной биологической активностью, что объяс-

няется их структурным родством с природным алкалоидом — колхицином.

Несмотря на столь значительный интерес к производным изохромана, в литературе почти нет обобщенных сведений о них (за исключением кратного обзора [50]).

В настоящем обзоре обобщены методы синтеза, химические и биологические свойства изохромана и его производных, в основном синтетического происхождения, с различным положением заместителей в бензольном и дигидропирановом кольцах. В работу не включены производные изохроманона, которые ввиду обширности материала могут быть объектом отдельного обзора.

II. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОХРОМАНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

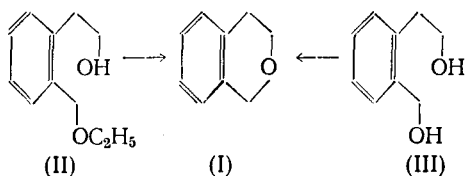
В способах получения изохромана и его производных много общего, однако в зависимости от положения заместителей и необходимости использования различных исходных продуктов имеется также своя специфика в синтетическом подходе. Поэтому целесообразно производные изохромана подразделить на следующие группы: а) с заместителями в дигидропирановом ядре; б) с заместителями в ароматическом цикле; в) с заместителями как в дигидропирановом, так и в бензольном кольцах.

1. Способы получения изохромана

Изохроман (I) синтезирован впервые в 1923 г. [51] нагреванием 2-(2-этоксиметилфенил)этанола (II) с четырехкратным избытком дымящей бромистоводородной кислоты в течение 32 ч при 100° С. Одновременно образующийся гомоксилилендибромид может быть превращен в (I) нагреванием с водой или с разбавленным раствором углекислого калия. Исходный спирт (II) получен многостадийным синтезом. Этот метод имеет лишь историческое значение.

Одним из путей получения изохромана является циклизация 2-(2-оксиметилфенил)этанола (III), для получения которого исходили из гомофталевого ангидрида [52, 53]. Циклизация при 45° С в присутствии бисульфата калия [52] или при действии смесью бромистоводородной и уксусной кислот [53] приводит к изохроману с выходом 50%. Во втором случае наряду с изохроманом образуется и гомоксилилендибромид.

Наиболее эффективный метод, который обеспечивает почти количественный выход (I), является непосредственная перегонка диола (III) при температуре 70° С и давлении 3 мм в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты [54]. Осуществлен синтез изохромана с 80%-ным выходом взаимодействием 2-фенилэтанола с формалином в присутствии концентрированной серной кислоты [55].



В дальнейшем были разработаны пути синтеза (I), основанные на хлорметилировании 2-фенилэтанола с последующей циклизацией. Впервые этот метод описан в 1935 г. [56, 57]. Действием параформальдегида и хлористого водорода на 2-фенилэтанол образуется хлорметильное производное, которое превращается затем в изохроман с 50%-ным выходом при обработке неорганическими кислотами, предпочтительно при 100° С. При этом получен (I) с т. пл. +3° С. В 1954 г. методика была улучшена, выход изохромана достиг 90% [58]. Циклизация промежуточного продукта хлорметилирования в этом случае проводилась при самонагревании реакционной смеси до 45—50° С после добавления

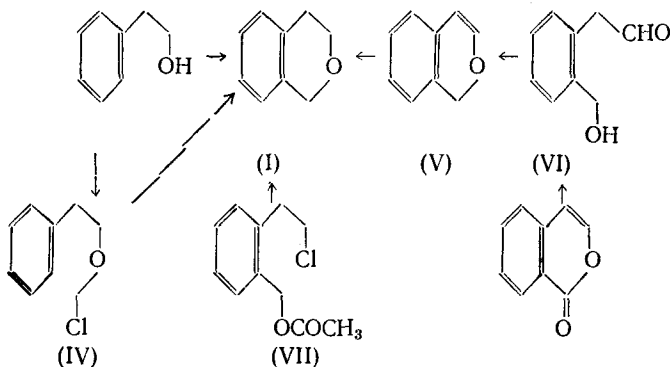
концентрированной соляной кислоты. Следовательно, понижение температуры циклизации приводит к значительному увеличению выхода (I).

До 1956 г. считали, что при хлорметилировании 2-фенилэтанола образуется 2-(2-хлорметилфенил)этанол, который в дальнейшем циклизуется до изохромана. Однако при подробном изучении химизма этой реакции показано [59], что на первой стадии реакции образуется хлорметил-2-фенилэтиловый эфир (IV), циклизующийся далее до изохромана. Проводя реакцию в интервале температур $-5 \div 0^\circ\text{C}$ удается выделить промежуточное соединение (IV) с 76%-ным выходом. Нагреванием эфира (IV) с соляной кислотой при $20-40^\circ\text{C}$ получен продукт циклизации — изохроман, с 67%-ным выходом. Выход (I) значительно повышается (на 30%) при кипячении промежуточного продукта (IV) в сероуглероде в присутствии треххлористого алюминия [59]. В работах [60, 61] проводили циклизацию эфира (IV) в присутствии щелочи или без нее, обеспечивающую высокий выход (I) в обоих случаях (выход (I) в первом случае на 10% выше, чем во втором).

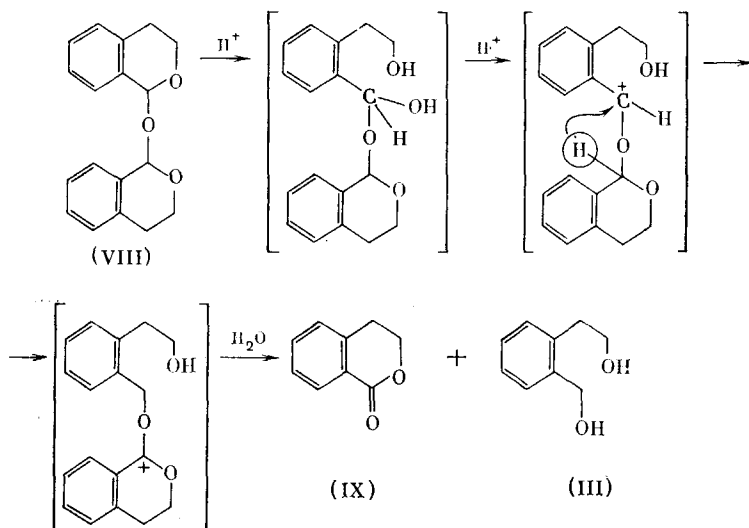
Заслуживает также внимания с точки зрения повышения выхода (до 95%) синтез изохромана из 2-фенилэтанола и формальдегида в присутствии смеси соляной кислоты и треххлористого фосфора [62].

Описано получение изохромена гидрированием изохромена (V) в уксусной кислоте в присутствии 10%-ного палладия на угле [63]. Изохромен синтезирован из изокумарина через оксиальдегид (VI).

Изохроман можно получить с 70%-ным выходом из ацетильного производного (VII) действием спиртовой щелочи [64].



Изохроман выделен при расщеплении ди-1-изохроманилового эфира (VIII) в присутствии серной кислоты [65]. При этом указанный эфир диспропорционирует на диол (III) и 1-изохроманон (IX).

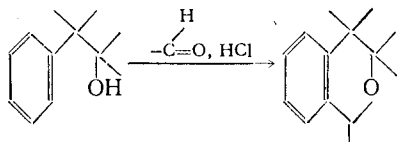


Образующийся 2-(2-оксиметилфенил)этанол (III) в условиях реакции легко циклизуется в изохроман.

Таким образом, наиболее эффективными способами получения изохромана являются методы [58, 62], заключающиеся в циклизации хлорметил-2-фенилэтилового эфира в интервале температур $45 \div 50^\circ \text{C}$.

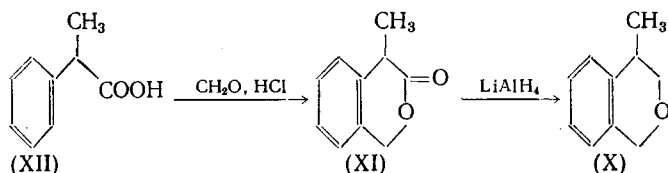
2. Производные изохромана с заместителями в дигидропирановом кольце

Для получения производных изохромана, содержащих один или несколько заместителей в положениях 1-, 3-, 4-, имеется несколько методов. Одним из них является хлоралкилирование 2-фенилалканола, аналогично хлорметилированию, описанному в предыдущем разделе.

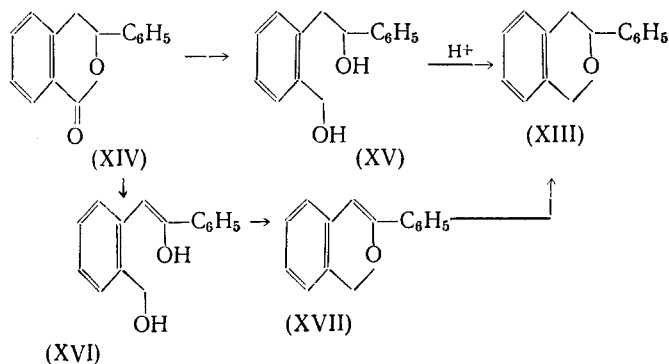


Однако хлоралкилирование, и тем более хлораралкилирование, идет с низкими выходами. Так, 1-метилизохроман получен с 50%-ным, а 1-фенилизохроман даже с 7%-ным выходом [60, 66].

Хлорметилированием замещенных в цепи 2-фенилэтанолов синтезированы 3-метил- [59, 67—70], 3-этил- и 3-бензил- [68], 4-метил- [57, 67, 68], 4-нитро- [57], 4,4-диметилизохроман [71]. 4-Метилизохроман (X) был получен также восстановлением 4-метил-3-изохроманона (XI) [66]. Последний образуется при хлорметилировании гидратроповой кислоты (XII).

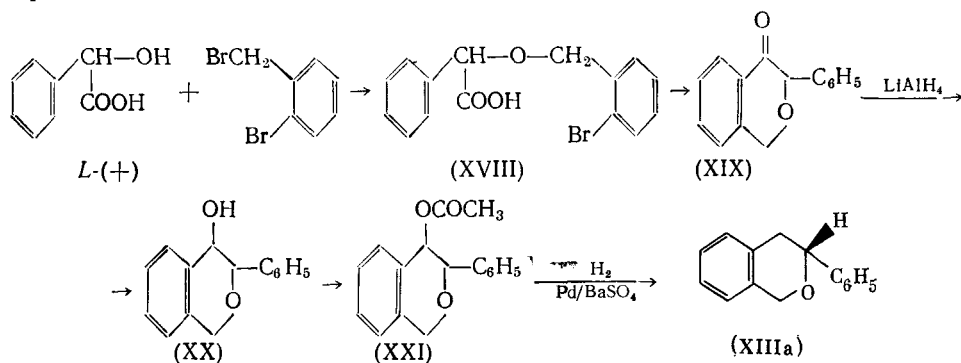


3-Фенилизохроманон (XIII) синтезирован из 3-фенилизокумарина (XIV) [52]. Восстановлением последнего алюмогидридом лития (АГЛ) получен 2-(2-оксиметилфенил)-1-фенилэтанол (XV), который в кислой среде циклизуется в (XIII). Восстановление 3-фенилизокумарина (XIV) АГЛ изучено более детально рядом исследователей. Так, в работе [72], наряду с основным продуктом, получено другое легкоокисляемое соединение — ендиол (XVI). Проводя восстановление (XIV) при 0°C удалось выделить (XVI) в качестве основного продукта с 86%-ным выходом. Ендиол (XVI) циклизуется при перегонке с образованием 3-фенилизохромана (XVII), который восстанавливается водородом в этилацетате в присутствии палладия на угле до (XIII).

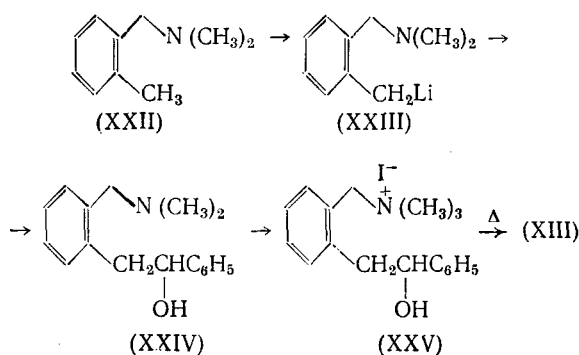


Стереоселективный синтез *R*-(+)-3-фенилизохромана (XIIIa) осуществлен с помощью последовательных реакций: конденсации *L*-(+)-

миндальной кислоты с *o*-бромбензилбромидом; циклизации образующегося карбоксиэфира (XVIII) в присутствии бутиллития до 3-фенил-4-изохроманона (XIX); восстановления последнего алюмогидридом лития до соответствующего спирта (XX); превращения спирта в ацетильное производное (XXI); гидрирования (XXI) до (XIIIa) [74].



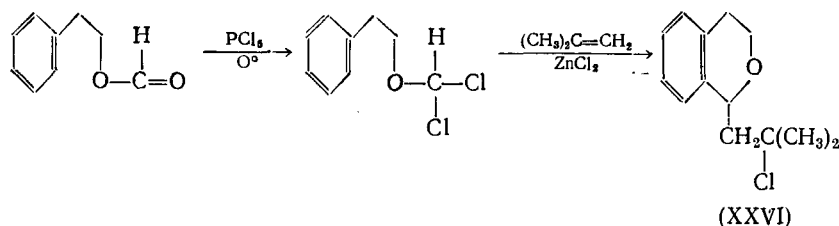
Своеобразием отличается синтез 3-фенилизохромана из диметил-(*o*-метилбензил) амина (XXII) [72].



Действием *n*-бутиллития на (XXII) получается литиевое производное (XXIII), которое при конденсации с бензальдегидом дает аминокислот (XXIV). Далее через стадию образования иодметилата (XXV) и последующего его разложения нагреванием получается 3-фенилизохроман (XIII). Аналогично получены 1,3-дифенил- и 3,3-дифенилизохроманы [72]. 1,3-Дифенилизохроман получен при восстановлении озонида 2,3-дифенилиндена боргидридом натрия в трифторуксусной кислоте [75]. В качестве побочного продукта 1,3-дифенилизохроман был выделен при взаимодействии бензальдегида с бензилмагнийхлоридом [76].

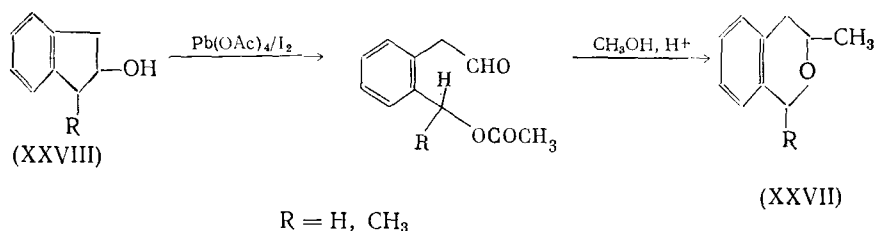
Облучением 2-(2-метил-1-фенилпропенил)бензофенона ультрафиолетовым светом в метиловом спирте получен 4,4-диметил-1,3-дифенил-1-метоксизохроман [77].

Интересно отметить синтез 1-β-хлоризобутилизохромана (XXVI) по схеме [78]:



Это же соединение можно получить из 1-хлоризохромана и изобутилена в присутствии катализатора Фриделя — Крафта [79].

Замещенные изохромы (XXVII) синтезированы из производных индана (XXVIII), согласно схеме [80]:



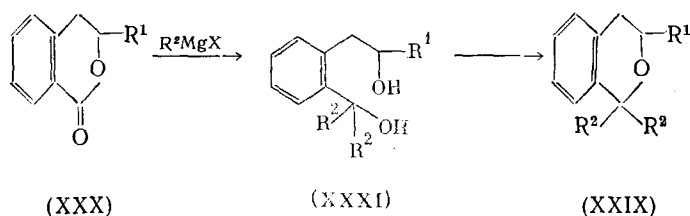
Циклизация аллил-*о*-бромбензильового эфира при действии триэтил-амина в присутствии ацетата палладия и три-*о*-толилфосфина приводит к смеси изомерных производных 2-бензопирана. Одним из них является 4-метиленизохроман (21%) [81].

При фотоокислении 1,1-диметилиндена в метиловом спирте, наряду с другими продуктами, образуется 3-гидрокси-4,4-диметил-1-метоксиизо-хроман [82].

Описана циклизация *о*-полиензамещенного β-фенилэтанола в присутствии кислоты Льюиса, приводящая к производному изохромана с тетрациклическим заместителем в положении 1 [83]. Следует отметить, что циклизуемое соединение получено многостадийным синтезом.

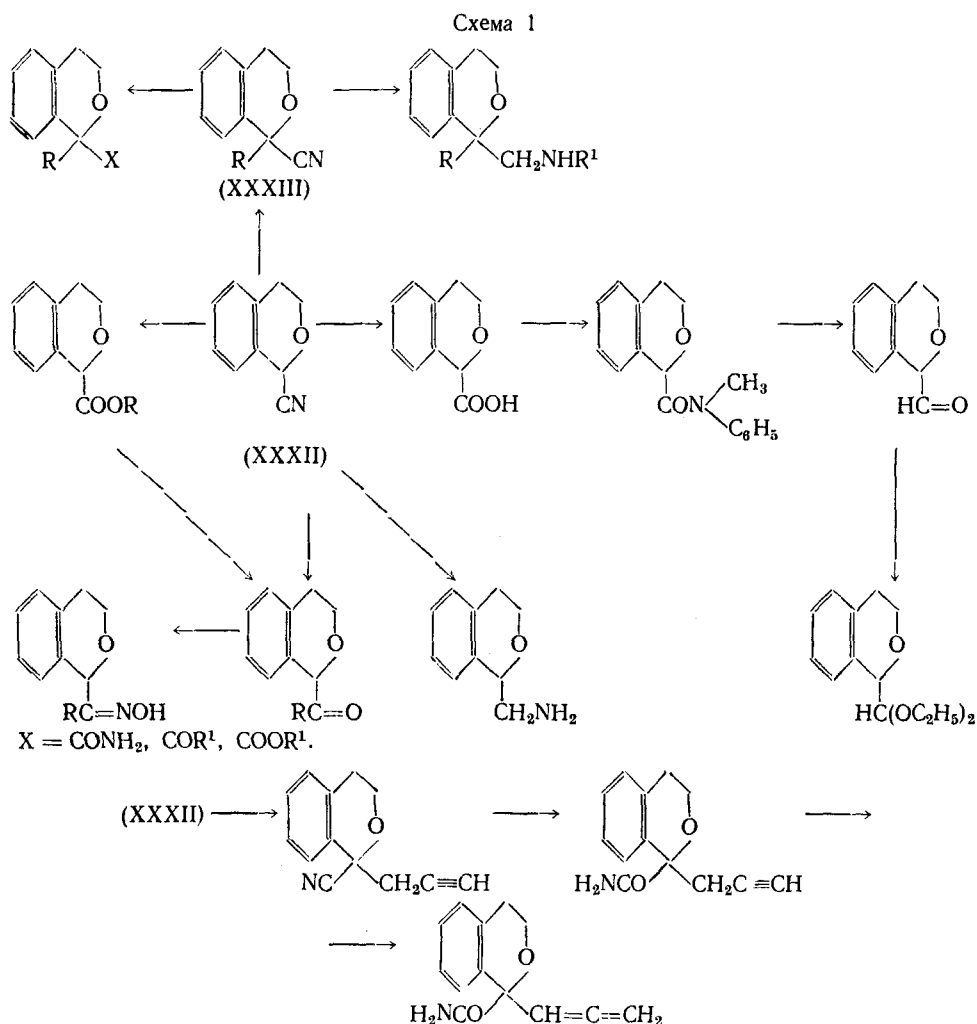
Еще один своеобразный метод синтеза производных изохромана — циклизация *о*-меркуразамещенных бензильовых спиртов с сопряженными или несопряженными диенами в присутствии палладиевого катализатора [84].

1,1-Ди- и 1,1,3-тризамещенные производные изохромана (XXIX) получены из замещенных 1-изохроманонов (дигидроизокумаринов) (XXX) [59, 66]. Действием четырехкратного избытка реактива Гриньяра на лактоны (XXX) получены диолы (XXXI). Последние циклизуются в конечные соединения (XXIX) при температуре 100°С в присутствии эквивалентного количества фосфорной кислоты.

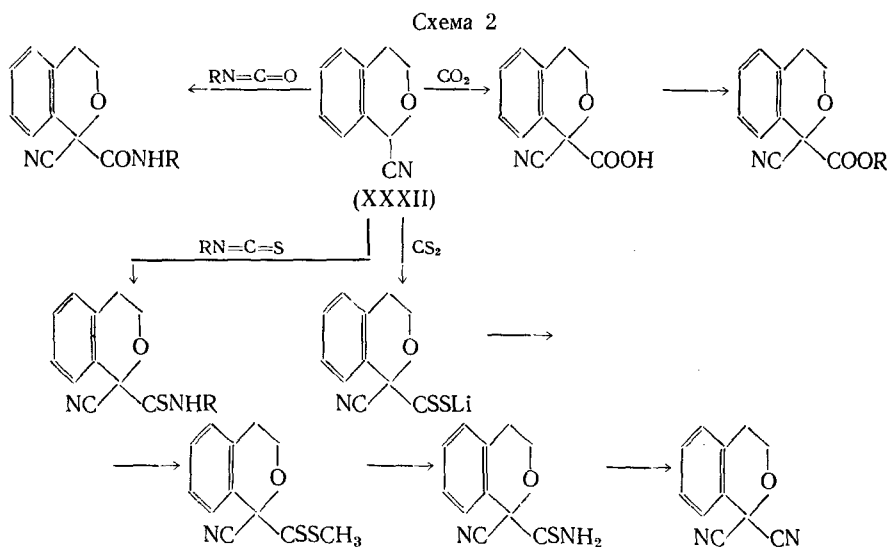


Большое практическое значение имеют методы синтеза 1-моно- и 1,1-дизамещенных производных изохромана, основанные на реакционной способности метиленовой группы в положении 1 изохромана (схема 1). Так, галогенированием изохромана получены 1-галогензамещенные изо-хроманы, которые при взаимодействии с цианидом меди [58] или ртути [85] образуют 1-цианизохроман (XXXII). Последний превращен в различные 1-замещенные изохроманы: кетоны [85, 86], альдегиды [87], оксимы [24, 86], амин [24, 88, 89], карбоновую кислоту [85, 88], эфиры [86, 89] и т. п. (схема 1).

1-Цианизохроман (XXXII) в присутствии сильных оснований (амида или гидрида натрия, натрийорганических соединений), благодаря высокой реакционной способности водорода в α-положении к нитрильной группе, действием различных галогенидов превращен в разнообразные 1,1-дизамещенные изохроманы (XXXIII) [85, 90—95]. Последние подвергнуты далее многочисленным трансформациям, приведенным на схеме 1.

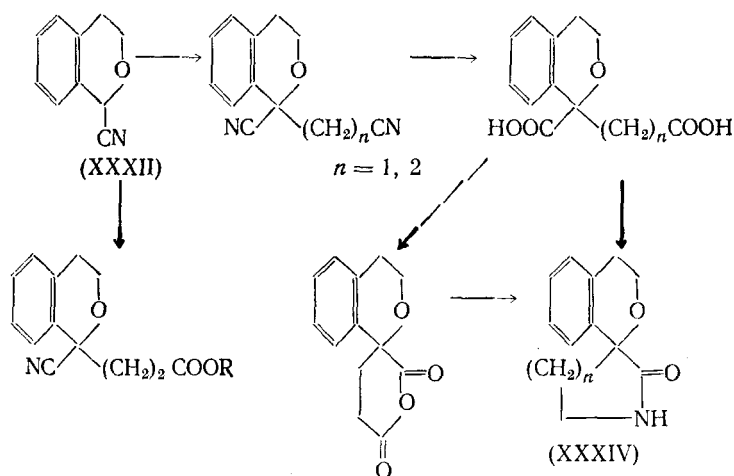


В положение 1,1-дицианохромана (XXXII) в присутствии фениллития введены дитиоэфирная, карбоксильная, нитрильная и тиокарбамидная группы (схема 2) [96, 97]. Так же, как и в предыдущем случае, с полученными конечными соединениями были проведены некоторые превращения [96, 97].



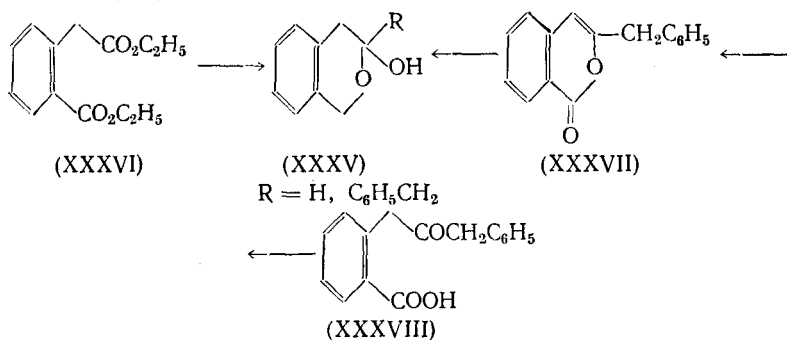
Осуществлено также цианэтилирование 1-цианизохромена [98, 99]. Показано, что конденсация идет лучше в присутствии гидроксида тетраэтиламмония [99]. Ряд превращений полученных дифункционально-замещенных производных изохромена приводит к спироциклическим продуктам (XXXIV), $n=2$ [98, 99] (схема 3). Аналогично получены (XXXIV), $n=1$ [91].

Схема 3

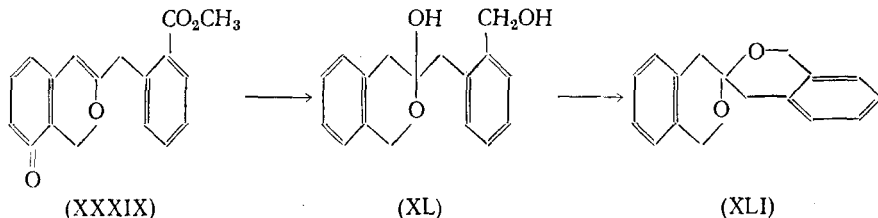


Таким образом, синтезы на основе 1-цианизохромена открывают широкие возможности для получения большого круга разнообразных 1,1-дизамещенных производных изохромена.

Кроме вышеописанных соединений из функциональнозамещенных представляют интерес и гидроксипроизводные изохромена. 3-Гидроксизохромен (XXXV), $\text{R}=\text{H}$, синтезирован восстановлением диэтилового эфира гомофталевой кислоты (XXXVI) тремя эквивалентами гидроксида диизобутилалюминия [100]. 3-Гидроксизохромен (XXXV), $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, получен восстановлением 3-бензилизокумарина (XXXVII) алюмогидридом лития [73]. Изокумарин (XXXVII) синтезирован внутримолекулярной конденсацией бензил-2-карбоксибензилкетона (XXXVIII) в присутствии хлористого ацетила.

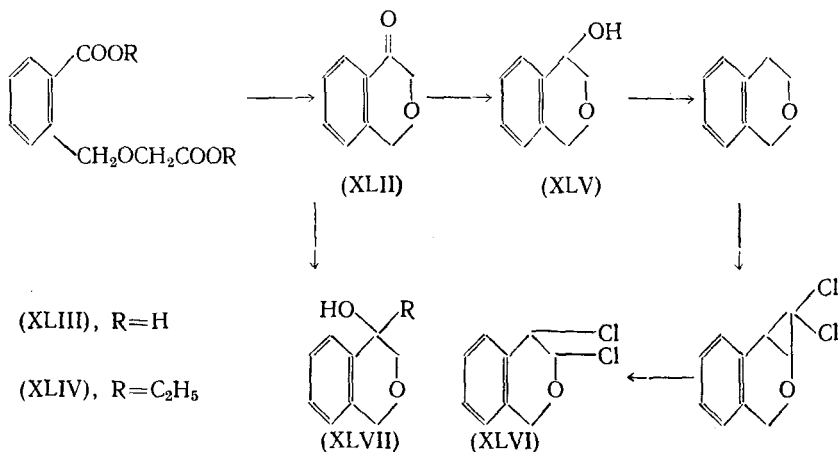


Восстановлением 3-(2-карбометоксибензил)изокумарина (XXXIX) алюмогидридом лития получен 3-гидроксизохромен (XL) [101]. Последний под действием хлорной или серной кислоты превращается в спирокеталь (XLI).



Восстановление производных 3,4-дигидроизокумарина борогидридом натрия в присутствии трехфтористого бора (гидроборирование) приводит к элиминированию карбонильной группы в положении 1 [102].

Исходным продуктом для синтеза 4-гидроксипроизводных является 4-изохроманон (XLII), полученный с 40%-ным выходом как по реакции Перкина из (2-карбоксифенил)метоксиуксусной кислоты (XLIII), так и по реакции Дикмана из этилового эфира (2-карбоэтоксифенил)метоксиуксусной кислоты (XLIV). Восстановлением кетона (XLII) алюмогидридом лития был получен 4-гидроксиизохроман (XLV) [103, 104], который был далее трансформирован в 3,4-дихлоргомоизохроман (XLVI). Тот же кетон превращен в 4-гидрокси-4-R-замещенный изохроман (XLVII) взаимодействием с реактивом Гриньяра [105].



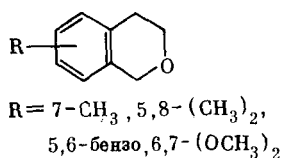
Интересна реакция *DL*-глицеринового альдегида с бензолом в присутствии жидкого фтористого водорода. Результатом взаимодействия является 3-гидроксиметил-1-(1,2-дигидроксиэтил)-4-фенилизохроман [106].

При действии пятихлористого фосфора на 3,3,4,4-тетрахлоризокумарин синтезирован 1,1,3,3,4,4-гексахлоризохроман [107]. Производное изокумарина получено при реакции гомофталевой кислоты с тем же хлорирующим агентом.

Итак, наиболее удобным методом для получения производных изохромана с различными заместителями в дигидропирановом кольце является хлоралкилирование 2-фенилэтанола и его производных, замещенных в этильной цепочке. Этот метод позволяет вводить заместители в положения 1, 3 и 4 в любой комбинации, обычно с хорошими выходами замещенных изохроманов, за исключением 1-замещенных. Для последних заслуживают большого внимания синтезы на основе 1-цианизохромана.

3. Производные изохромана с заместителями в ароматическом кольце

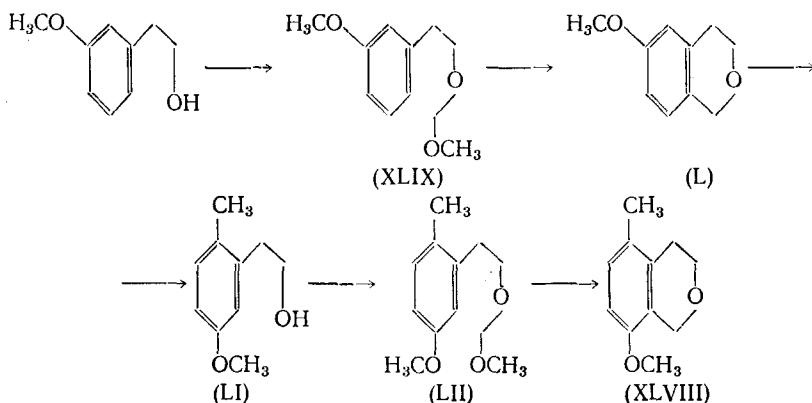
Соединения с заместителями в ароматическом кольце можно получить по реакции хлорметилирования с использованием арилэтанолов [59, 67, 108, 109].



При продолжительном пропускании хлористого водорода, а также в присутствии избытка формальдегида хлорметильная группа входит так-

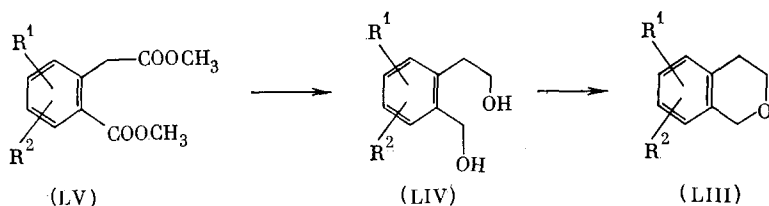
же в пара-положение бензольного ядра по отношению к хлорметилокси-этильному заместителю. Так были получены 7-хлорметил- и 5-метил-7-хлорметилизохромы, соответственно, при синтезе изохромы и его 5-метилпроизводного [56, 110]. Дальнейшими превращениями 7-хлорметилизохромы были синтезированы различные производные — нитрил, амид и эфиры [110].

Разработан метод получения 5,8-замещенных производных изохромы (XLVIII) [111]. По реакции типа Вильямсона синтезирован 2-(3-метоксифенил)этилметоксиметилловый эфир (XLIX). Последний циклизуется в 6-метоксиизохроман (L) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты и далее превращается в 5-метил-8-метоксиизохроман (XLVIII). Введение метильной группы в положение 5 достигается за счет последовательных реакций: расщепляющего восстановления 6-метоксиизохромы в присутствии гидрида алюминия, конденсации 2-(2-метил-5-метоксифенил)этанола (LI) с метилхлорметилловым эфиром, циклизации 2-(2-метил-5-метоксифенил)этилметоксиметиллового эфира (LII).



Итак, своеобразие этого метода заключается в том, что можно ввести метильную группу в положение 5 в комбинации с различными заместителями в положении 8 изохромы ядра.

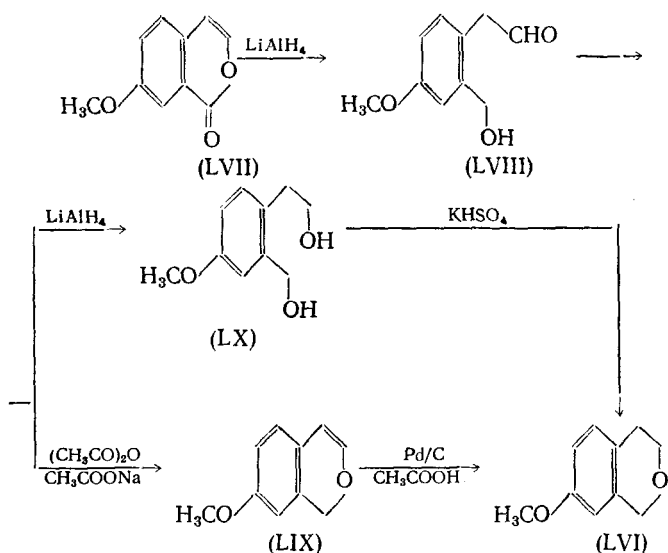
Осуществлен синтез ряда метоксильных производных изохромы (LIII) циклизацией арилэтанолов (LIV) действием пятиокиси фосфора или бисульфата калия [112—116]. Арилгликоли (LIV) синтезированы восстановлением сложных диэфиров (LV).



$R^1 = \text{H}, 5\text{-OCH}_3, 6\text{-OCH}_3;$

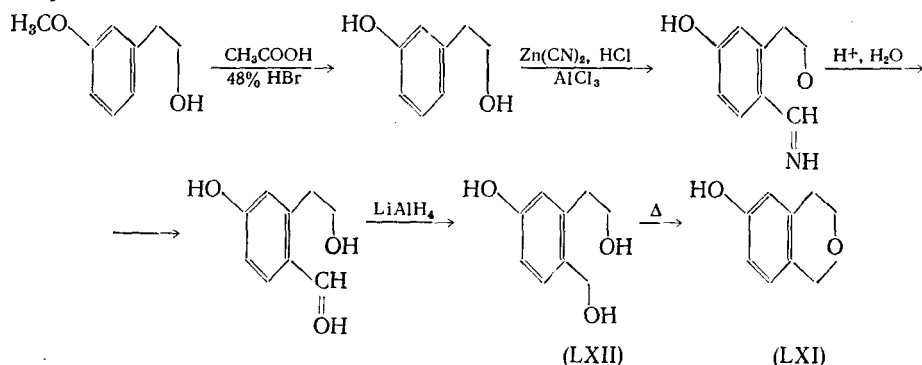
$R^2 = \text{H}, 6\text{-OCH}_3, 7\text{-CH}_3, 7\text{-OCH}_3, 7\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5; R^1 R^2 = 6, 7\text{-OCH}_2\text{O}$

7-Метоксиизохроман (LVI) получен также согласно схеме [117]:



Восстановлением 7-метоксиизокумарина (LVII) алюмогидридом лития получен (2-гидроксиметил-4-метоксифенил)ацетальдегид (LVIII). Последний был превращен в 7-метоксиизохроман (LVI) двумя путями — дегидратацией в 6-метоксиизохромен (LIX) и каталитическим гидрированием последнего либо восстановлением до диола (LX), а затем дегидратацией с замыканием цикла. Оба варианта синтеза интересны с точки зрения выделения промежуточных продуктов (LVIII), (LIX). Для получения же целевого продукта можно было бы сразу провести восстановление 7-метоксиизокумарина (LVII) до диола (LX) с последующей его дегидратацией.

Гидроксильное производное — 6-гидроксиизохроман (LXI) синтезирован через диол (LXII) с использованием формилирования по Гаттерману [118].



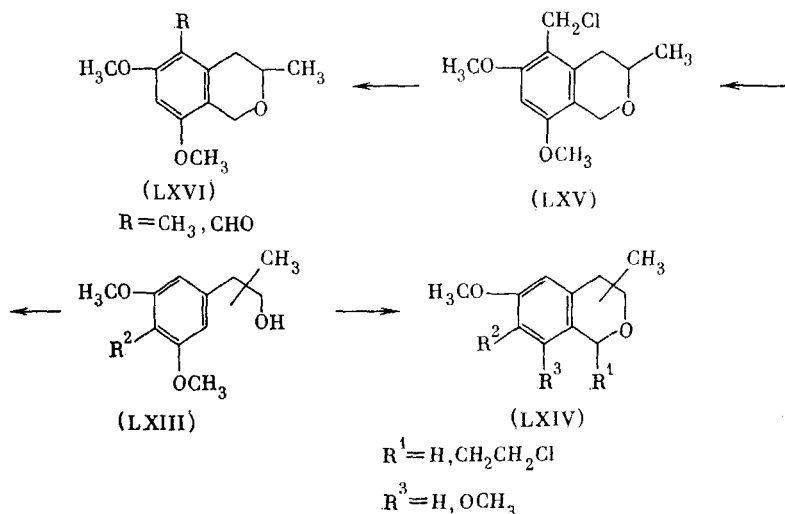
Указанные пути синтеза метокси- и гидроксипроизводных, в основном, сводятся к получению замещенных диолов (LIV), (LX), (LXII) с последующей их циклизацией, описанной выше для синтеза незамещенных производных.

4. Производные изохромана с заместителями в ароматическом и дигидропирановом ядрах

Для получения производных изохромана с заместителями в обоих циклах применяются те же реакции циклизации, что и для синтеза предыдущих структур, и подчас вопрос сводится к получению соответствующих исходных арилалканолов.

Хлорметилированием 1-метил-2-(3,4,5-триметокси)- и 1-метил-2-(3,5-диметокси)фенилэтанола (LXIII) получены 3-метил-6,7,8-триметокси- и 3-метил-6,8-диметоксиизохромы (LXIV) [119, 120]. Последнее

соединение синтезировано с низким выходом вследствие частичной полимеризации типа фенол-формальдегидной. Более высокий выход достигается при хлорметилировании арилалканола (LXIII), $R^2=H$, монохлорметилметилловым эфиром в присутствии хлористого цинка. При определенном соотношении эфира и хлористого цинка образуется хлорметильное производное (LXV), трансформированное далее в соединения (LXVI).

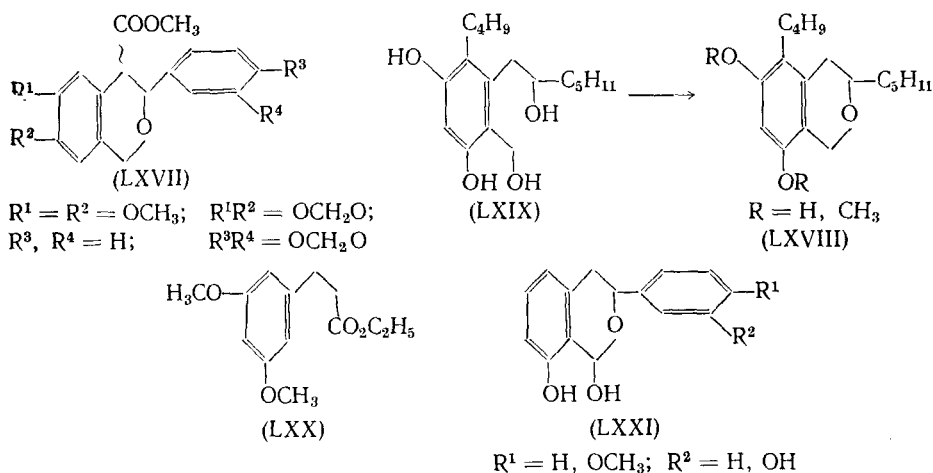


В присутствии трехфтористого бора проведена конденсация между 2-метил-2-(3,4-диметокси)фенилэтанолом и хлорацеталем с образованием 6,7-диметокси-4-метил-1-(2-хлорэтил)изохромана (LXIV), $R^1=CH_2CH_2Cl$, $R^2=OCH_3$, $R^3=H$, и изучена его стереохимия [121].

Диастереоизомерные изохроманы (LXVII) получены из метиловых эфиров *эритро*- и *трео*-3-гидрокси-2,3-диарилпропионовой кислоты и формальдегида в метаноле в присутствии серной кислоты [122].

Способ получения (\pm) -5-бутил-6,8-дигидрокси-3-пентилизохроманов (LXVIII) основан на циклизации соединения (LXIX). Последнее получено многостадийным синтезом из этилового эфира β -(3,5-диметоксифенил)пропионовой кислоты (LXX) [123].

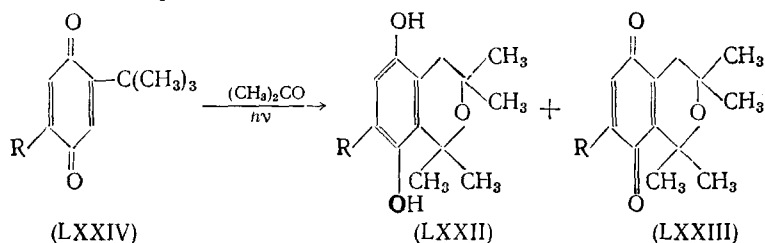
8-Гидрокси-4,4,7-триметил-1,3-дифенилизохроман получен ступенчатой ароматизацией 4а-хлор-4,4,7-триметил-1,3-дифенил-4а,5,6,7,8а-гексагидроизохроман-8-она. Последний получен конденсацией лимонена с бензальдегидом [124, 125]. 4,5,6,7-Тетраметил-8-гидроксиизохроман получен при восстановлении склерина — 4,5,6,7-тетраметил-8-гидроксиизохроман-1,3-диона [10].



Из гидроксипроизводных известны также 1,8-дигидрокси-3-арилизохромы (LXXI), полученные восстановлением 8-гидроксиизокумаринов комплексными гидридами [126].

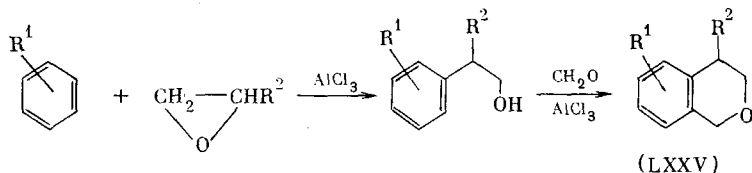
4-Гидроксизамещенные изохромы получены из производных 4-изохроманона как восстановлением [127], так и по реакции Реформатского [128].

Представляет интерес с химической точки зрения образование производных изохромана (LXXII) и (LXXIII) при фотоллизе хинона (LXXIV) в ацетоне [129] (кроме того, получают еще и другие соединения).



Своеобразием отличаются методы получения производных изохромана, основанные на циклизации *o*-алкилбензиловых спиртов [130, 131] и каталитическом восстановлении озонидов индена [132].

Одним из распространенных методов синтеза производных изохромана (LXXV) с заместителями в ароматическом и дигидропирановом ядрах является конденсация арилалканолов с формальдегидом в присутствии хлористого алюминия [133, 134]. Арилалканолы можно синтезировать различными путями. Так, в работах [133, 134] их получают взаимодействием аренов с окисями алкенов в присутствии хлористого алюминия. Соединения (LXXV) получены также оксиметилированием и циклизацией в присутствии смеси соляной кислоты и треххлористого фосфора [62].

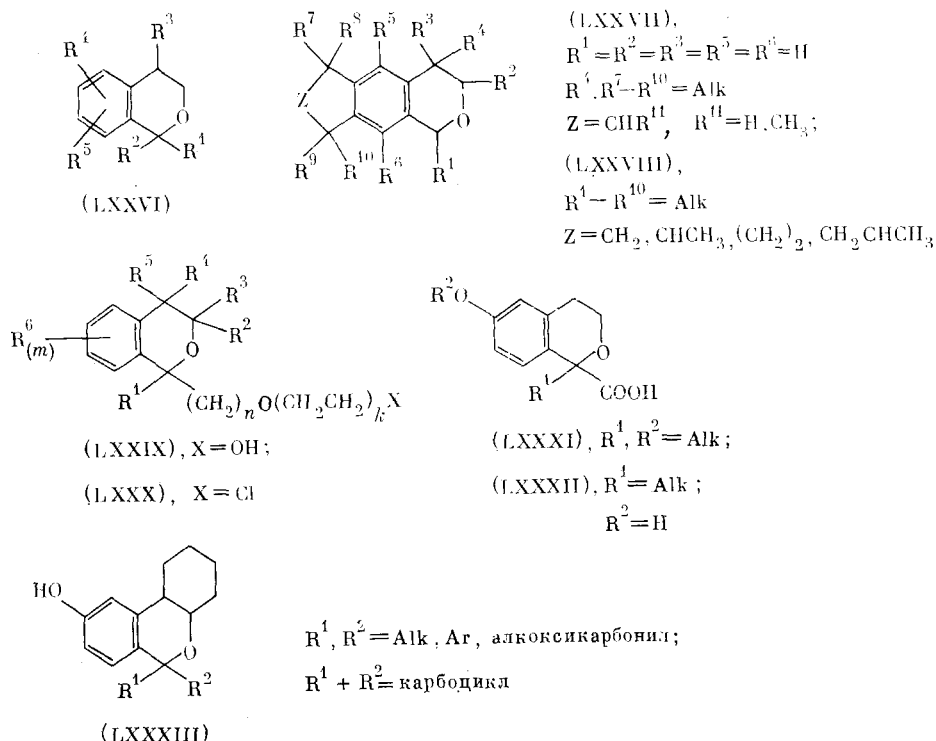


Рядом исследователей [135—141] получены 1,1,6,7-тетразамещенные изохромы (LXXVI) конденсацией арилэтанола с карбонильными соединениями (кетонами, альдегидами или их ацетальми, кетокислотами). В качестве кислотного катализатора использованы 3%-ная трихлоруксусная кислота, *n*-толуолсульфокислота и хлористый водород.

Аналогичная конденсация была использована для синтеза 1- и 1,4-замещенных производных изохромана (LXXVI) с различным положением заместителей в ароматическом ядре (включая и конденсированные фрагменты по положениям 6, 7) в присутствии полифосфорной кислоты или *n*-толуолсульфокислоты [142—145]. Следует отметить, что в результате вышеуказанной конденсации получены трициклические изохромы (LXXVII), которые можно применять в парфюмерной промышленности [146—149]. Таким же свойством обладают подобные соединения (LXXVIII), полученные взаимодействием производных изохроманов с дихлоралканами в присутствии хлористого алюминия [150]. Известны также 1-алкоксиалкильные производные изохромана (LXXIX), (LXXX) с разнообразными заместителями в различных положениях как ароматического, так и дигидропиранового кольца [151—153]. Указанные соединения являются полупродуктами в синтезе гипотензивных и психотропных препаратов.

Получен ряд производных изохромана (LXXXI)—(LXXXIII) конденсацией соответствующих арилалканолов с кетонами или кетокислотами [154—157].

При гидрогенолизе древесины образуется 4-(3-метокси-4-гидроксibenзил)-7-метокси-6-гидрокси-1-этихизохроман [158, 159]. Каталитическим восстановлением метаболита *Chrysodin* получен 6,8-дигидрокси-3-гексил-7-метилизохроман [160].



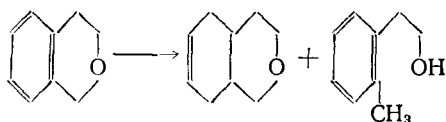
Таким образом, используя циклоконденсацию арилалканолов с различными карбонильными соединениями в присутствии как протонсодержащих кислот, так и кислот Льюиса можно получить производные изохромана с заместителями как в ароматическом, так и в дигидропирановом цикле. Вариация заместителей в положении 1 зависит от типа карбонилсодержащего компонента. Следует отметить, что предпочтение нужно отдать методам, основанным на применении полифосфорной или *n*-толуолсульфокислоты. При использовании хлористого алюминия в качестве катализатора необходимо соблюдать определенные предосторожности, так как разложение образующихся комплексов сопровождается бурным выделением хлористого водорода.

III. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИЗОХРОМАНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

1. Гидрирование

При каталитическом гидрировании изохромана и его производных наряду с восстановлением бензольного ядра может протекать и гидрогенолиз, сопровождающийся раскрытием циклического эфира. Следует отметить, что гидрогенолиз производных изохромана имеет практическое значение, в частности, в парфюмерной промышленности [161—164].

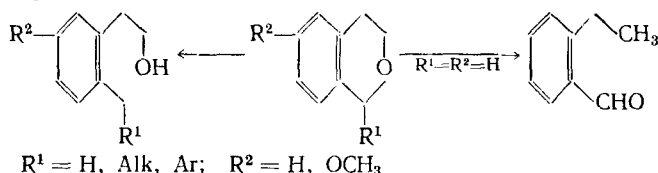
При каталитическом гидрировании изохромана в присутствии скелетного никелевого катализатора при температуре 200° и давлении 150 атм, кроме нормального продукта восстановления — тетрагидроизохромана, выделен продукт гидрогенолиза — 2-(2-толил)этанол [58].



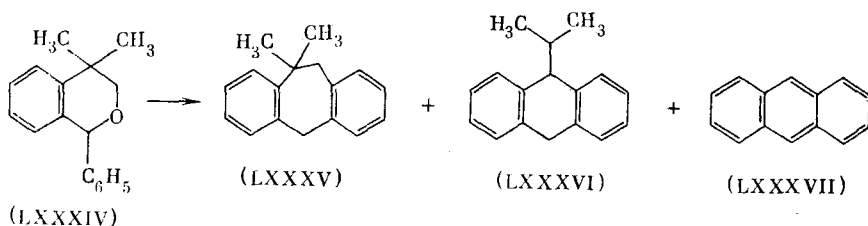
В результате аналогичной реакции, но при нормальном давлении, после перегонки на колонке были выделены четыре фракции: 1) *цис*- и *транс*-1,2-диметилциклогексан, 1,2-диметилбензол и 1-метил-2-этилбензол; 2) *транс*-гексагидроизохроман; 3) *цис*-гексагидроизохроман; 4) неидентифицированная высококипящая фракция [165].

Интересно отметить, что тетра- и гексагидропроизводные изохромена получают не гидрированием соответствующих изохроменов, а специальными методами, включающими в себя реакции циклоконденсации Дикмана, Робинсона и т. д. [166—168].

Действие водорода в присутствии скелетного никеля на изохроман при комнатной температуре в течение 10 минут приводит к продукту перегруппировки — 2-этилбенальдегиду [58]. Каталитическое восстановление 1-алкил- или 1-арилзамещенных изохроменов в присутствии скелетного никелевого катализатора при температуре 200° С и давлении 200 атм приводит к раскрытию цикла с образованием 2-арилэтанолов [58]. Восстановление бензольного ядра при этом не наблюдается. Радикал, находящийся в положении 1, очевидно, повышает устойчивость ароматического кольца к гидрированию. Восстановление с раскрытием дигидропиранового кольца протекает при взаимодействии 6-метоксиизохромена с гидридом алюминия [111].



Интересно с химической точки зрения восстановление 4,4-диметил-1-фенилизохромена (LXXXIV) иодистоводородной кислотой в присутствии красного фосфора [169]. Результатом реакции является перегруппировка с раскрытием гетероцикла, приводящая к образованию трех трициклических соединений — 10,10-диметил-10,11-дигидро-5H-дibenzo[*a,d*]-циклопента (LXXXV), 9-изопропил-9,10-дигидроантрацена (LXXXVI) и антрацена (LXXXVII).

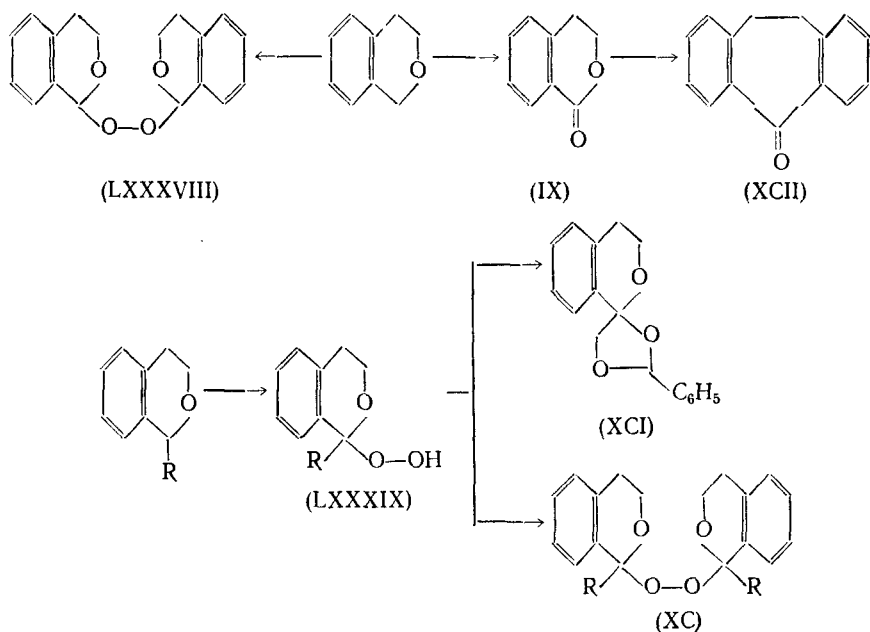


2. Окисление

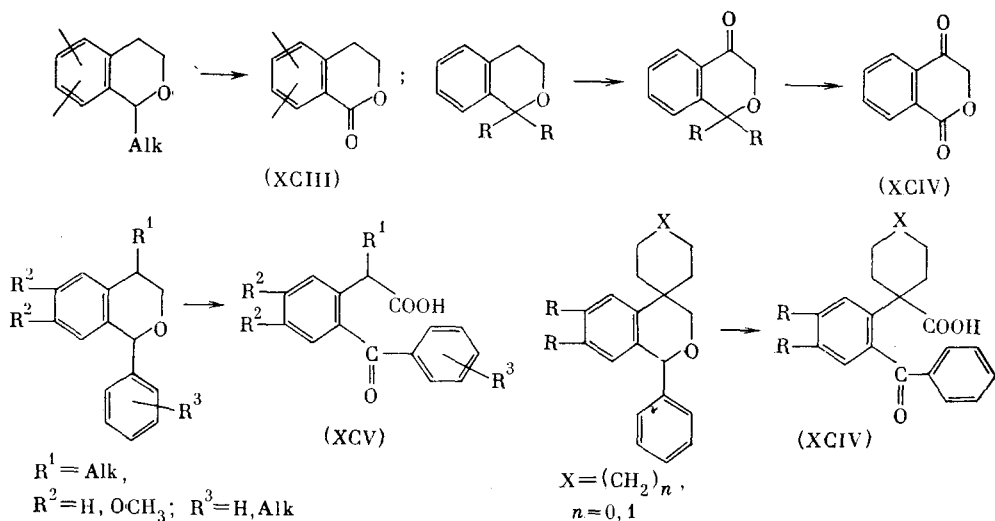
При стоянии изохромена на воздухе в течение нескольких дней при комнатной температуре образуется кристаллическая перекись 1-изохроманила (LXXXVIII), разлагающаяся при 78° (2 мм) [52]. Удаётся выделить диастереоизомеры перекиси (*мезо*-изомер и *рацемат*) из изохромена при стоянии его на свету в течение месяца [170]. При окислении изохромена и его 1-замещенных производных кислородом воздуха при комнатной температуре и ультрафиолетовом облучении образуются соответствующие гидроперекиси (LXXXIX) [61, 170]. Последние под действием разбавленных минеральных кислот легко превращаются в симметричные перекиси (XC). Гидроперекись (LXXXIX), R=CH₃, при взаимодействии с бензальдегидом в присутствии гидроксида калия образует 2-фенилспиро[1,3-диоксолан-4,1'-изохроман] (XCI).

Окисление изохромена азотной кислотой приводит к 1-изохроманону (3,4-дигидроизокумарину) [66, 171]. Интересно отметить образование трициклической системы 10,11-дигидро-5H-дibenzo[*a,d*]циклопентан-5-она (XCII) из последнего при проведении с ним реакции Фриде-

ля — Крафтса в присутствии хлористого алюминия в среде бензола [171].

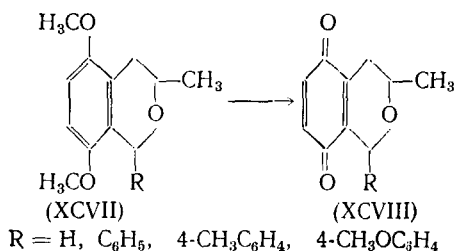


Проведено окисление изохромана, а также его производных, имеющих заместитель как в ароматическом, так и в дигидропирановом кольце, хромовым ангидридом, двуокисью селена, перекисью водорода, хлорохроматом пиридиния, хлорноватистоокислым натрием [58, 59, 67, 112—114, 172—177]. Показано, что окисление идет в 1-е положение с образованием дигидроизокумаринов (XCIII). Если же первое положение занято двумя алкильными радикалами, то окисление идет в положение 4, а более длительное окисление приводит к кетолактону (XCIV) [172]. Интересно отметить влияние арильных радикалов в 1-ом положении изохромана на процесс окисления. В этом случае реакция сопровождается раскрытием дигидропиранового кольца и приводит к (2-бензоилфенил)-уксусной кислоте (XCV), $R^2=R^3=H$ [172] и ее производным (XCV), $R^2=OCH_3$, $R^3=Alk$ [178] или (XCVI) [179].



Окисление изохромана на аноде в присутствии N-гидроксифталимида также направляется в 1-е положение [180]. Электрохимическое окисление 6,7-диметокси-1-(3,4-диметоксибензил)изохромана приводит к тетра-

циклической системе, содержащей в своей структуре окисленное ароматическое кольцо изохромана, и к 6,7-диметокси-1-(4,5-диметокси-2-оксibenзил)изохроману (окисление арильной части боковой цепочки) [181]. Следует отметить окисление изохромана при ультрафиолетовом облучении в присутствии хлорного железа в среде ацетон — вода. В этом случае образуется 9% 3,4-дигидроизокумарина и 23% *o*-карбоксит-β-фенилэтанол [182]. При окислительном диметилировании 5,8-диметоксиизохроманов (XCVII) окисью серебра образуется хиноидная структура (XCVIII) [138].

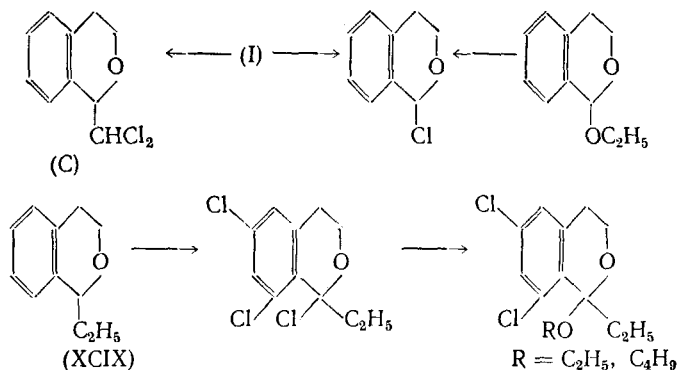


Таким образом, окисление изохромана и его производных направляется, в основном, в положение 1. Кроме того, в некоторых случаях, как и при восстановлении, окисление сопровождается раскрытием дигидропиранового кольца.

3. Галогенирование

Для галогенирования изохромана и его производных используются как молекулярные галогены, так и бромсукцинимид. Установлено, что галогенирование идет предпочтительно в 1-ое положение, как наиболее реакционноспособное. Впервые 1-хлоризохроман был получен хлорированием изохромана при температуре -5°C [58]. Тот же продукт синтезирован с выходом 60—80% при взаимодействии 1-этоксиизохромана с хлористым ацетилем [60, 61, 183]. Хлорирование 1-этилизохромана (XCIX) при 0°C направляется в положения 1, 6 и 8 изохроманового кольца [66, 84]. Под действием алкоголята замещается алкоксильной группой лишь атом хлора, находящийся в положении 1.

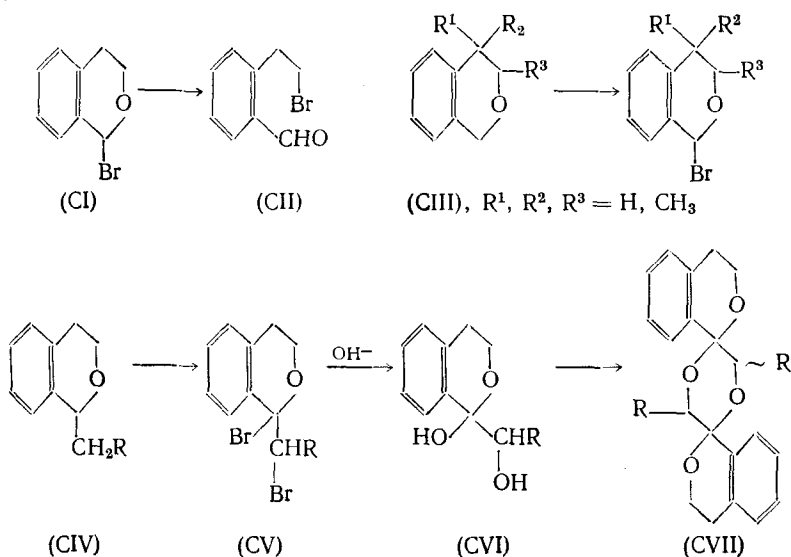
Изохроман способен трансформироваться в 1-дихлорметилизохроман (C) при действии хлороформа в щелочной среде в присутствии хлорида бензилтриэтиламмония, присоединяя дихлоркарбен [87].



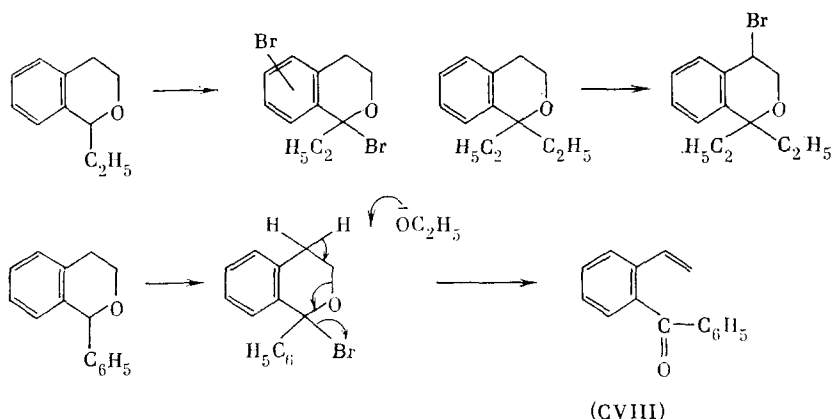
1-Бромизохроман (CI) получен бромированием изохромана в бензоле или четыреххлористом углероде при ультрафиолетовом облучении [58, 60, 61, 71, 89]. Как циклический аналог α-галогенэфиров этот бромид вследствие высокой реакционной способности [184] перегруппировывается в структурный изомер — *o*-(β-бромэтил)бензальдегид (CII) [60, 185]. Изохроман в положениях 3 или 4 (CIII) бромруются в тех же условиях также в 1-ое положение [70, 71, 90].

Бромирование 1-алкил- и 1-бензилизохроманов (CIV) не останавливается на стадии получения монобромпроизводного, а приводит к про-

дуктам замещения боковой цепи, например дибромпроизводных (CV). Последние трансформированы в диолы (CVI), которые циклизируются в кислой среде в *цис-транс*-изомерные спироциклические производные (CVII) [61].

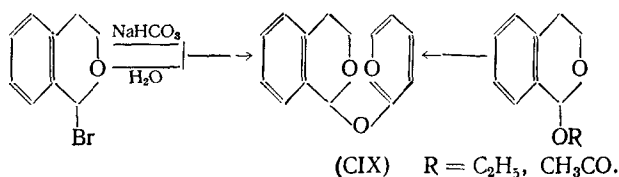


Изучено бромирование изохромана и его 1-замещенных N-бромсукцинимидом. Показано, что если изохроман превращается в 1-бромизохроман [58, 84], то его 1-этилпроизводное бромируется как в положение 1, так и в ароматическое кольцо [84]. Далее, если первое положение в изохромане занято двумя алкильными радикалами, то бромирование идет в положение 4 [84]. Бромирование 1-фенилизохромана N-бромсукцинимидом в присутствии этилата натрия приводит к 2-винилбензофенону (CVIII) [68].

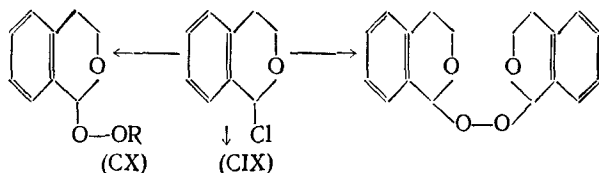


4. Некоторые реакции замещения в производных изохромана

Хотя 1-хлор- и 1-бромизохроман в определенных условиях перегруппировываются в структурные изомеры [60], тем не менее они представляют особый интерес с точки зрения перевода их в разнообразные производные изохромана. Так, при действии на 1-бромизохроман раствором бикарбоната натрия или просто водой получается ди-1-изохроманиловый эфир (CIX) [60]. Последний образуется также из 1-этокси- или 1-ацетоксиизохромана с количественным выходом при стоянии их на возду-

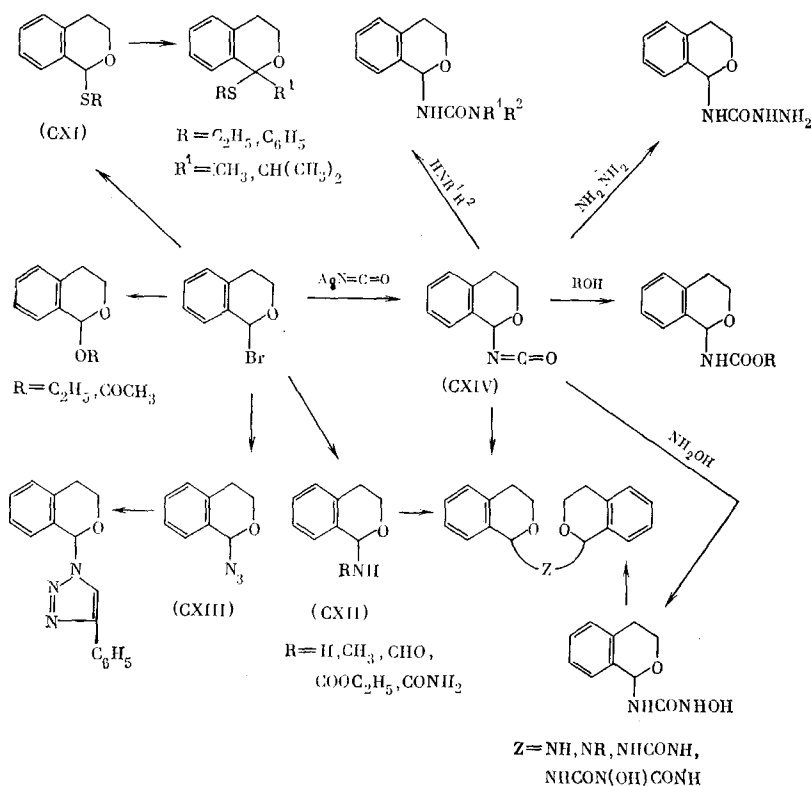


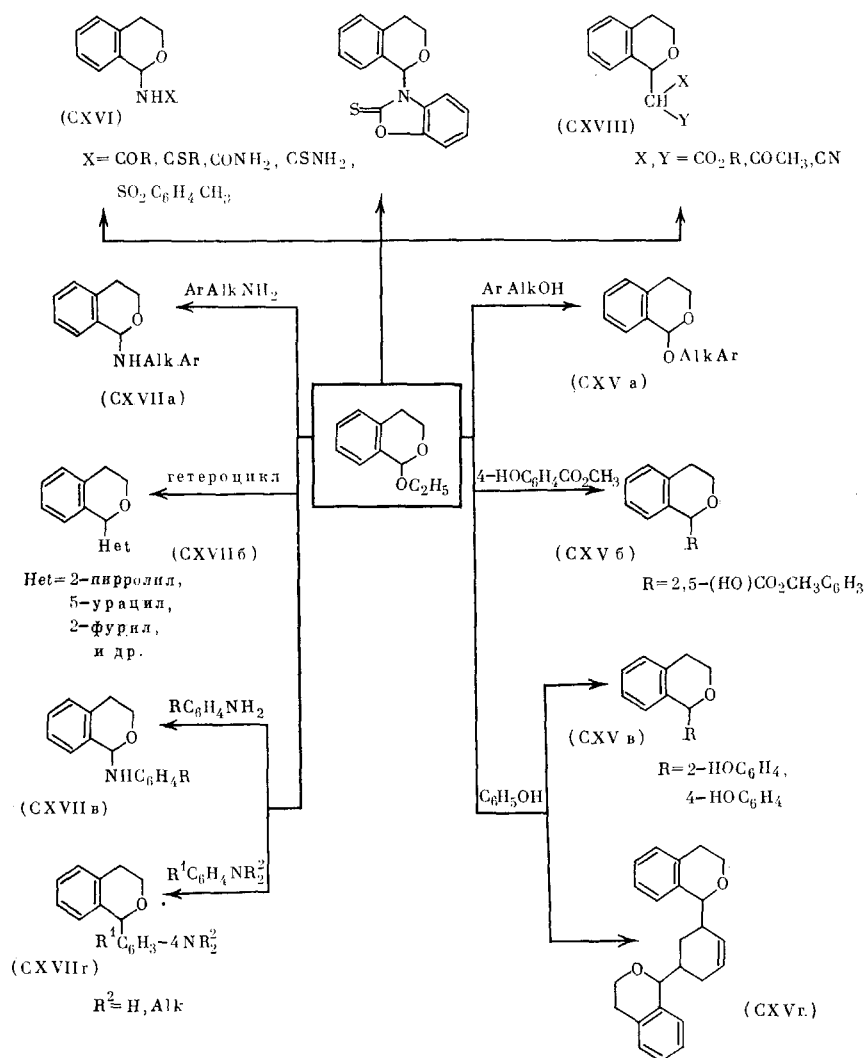
1-Хлоризохроман при обработке водой ведет себя аналогично 1-бром-изохроману, образуя ди-1-изохроманиловый эфир (CIX) [58]. Осу-ществлена конденсация 1-хлоризохромана с гидроперекисями, приводя-щая к соответствующим перекисям (CX) (выход 80—85%) [183]. Дей-ствием 30%-ной перекиси водорода на 1-хлоризохроман получается перекись 1-изохроманила [186]. С 5,3%-ной перекисью водорода образу-ется гидроперекись 1-изохроманила.



О реакции 1-галогенизохроманов с цианидами см. гл. II. Отметим лишь получение 1-циано-4,4- R_2 -замещенных изохроманов из соответ-ствующих 1-бром-4,4- R_2 -производных и цианида двухвалентной ртути [90]. Взаимодействием реактива Гриньяра и 1-галогенизохромана, а также его 4,4-дизамещенных производных синтезированы с хорошими выходами соединения с различными заместителями в положении 1 [58, 60, 61, 66, 165]. Такие 1-замещенные производные изохромана получа-ются с низкими выходами при хлоралкилировании или хлоралкилиро-вании фенолалканолов. Реакцией 1-бромизохромана с этилатом натрия и ацетатом калия были получены 1-этокси- и 1-ацетоксиизохроман [58].

Схема 4





1-Ацетоксиизохроман трансформирован в 1-цианизохроман при действии на него триметилсилилцианида в присутствии кислоты Льюиса [187]. 1-Этоксиизохроман может быть получен и при действии этилового спирта на 1-бромизохроман [60]. По аналогии получены также и 1-алкилтионизохромы (CXI), которые затем превращены в 1,1-дизамещенные изохромы [188].

На основе 1-бромизохромана получен ряд азотсодержащих соединений. Так, при действии на него аминами, аминокспиртами, амидами, азидом натрия, изотиоанатом серебра получены соответствующие производные (CXII) — (CXIV) [189, 190]. Полученные соединения подвергнуты ряду превращений, приведенных на схеме 4.

Производные изохромана, содержащие в положении 1 такие заместители, как алкокси, ацил, ацилокси и т. д., способны также к реакциям нуклеофильного замещения. Осуществлено взаимодействие 1-этоксиизохромана с бисульфитом натрия, с уксусным ангидридом [60], со спиртами ароматического и алифатического рядов [191], с азотсодержащими соединениями — амидами, тиоамидами, сульфоамидами, мочевиной, тиомочевиной [192] и аминами (ароматическими, алифатическими и гетероциклическими) [33, 192], а также с бензоксазолин-2-тионом [193]. Конечные продукты взаимодействия (CXVa—г), (CXVI) и (CXVIIa—в) представлены на схеме 5 [33, 191—193]. Следует отметить, что реак-

ция 1-этоксиизохромана со спиртами и аминами протекает различно в зависимости от их структуры (типа).

1-Этоксиизохроман был использован также как исходное соединение для синтеза ряда функциональнозамещенных производных изохромана (СХVIII) взаимодействием с соединениями, имеющими активные метиленовые группы: диэтиловым эфиром малоновой кислоты, α -тетралоном, ацетилацетоном, малононитрилом, ацетоуксусным эфиром [191, 194]. Следует отметить, что производные изохромана (СХVIII), $\text{XY} = (\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$, или $\text{SNXY} = \text{циклогексанон-2-ил}$, в присутствии алколятов щелочных металлов превращаются в нафталиновое или антраценовое производные [194].

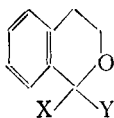
IV. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХРОМАНА

Наиболее изученными с фармакологической точки зрения являются производные изохромана, содержащие аминные заместители в дигидропирановом кольце, так как именно эти соединения представляются в качестве «жесткозакрепленных» аналогов арилалкиламинов. Причем для всех них характерен широкий спектр биологического действия: антидепрессивное, диуретическое, психотропное, противовоспалительное, сосудорасширяющее и др.

Изучение влияния изохроман-1-метиламинов (СХIX) (соединения (СХIX) — (СХХХI) представлены в таблице) на сердечно-сосудистую систему [24] показало, что соединение (СХIX), $\text{R} = \text{H}$, проявляет гипертензивную активность. Соответствующий N-метильный аналог (СХIX), $\text{R} = \text{CH}_3$, обладает значительным адреноблокирующим свойством, а N-этил- и N-изопропилизохроман-1-метиламины (СХIX), $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, *изо*- C_3H_7 , имеют уже слабое гипотензивное действие. По данным некоторых авторов, исследующих действие фенилэтиламинов на адренорецепторы, замена водорода у атома азота в 2-фенилэтиламинах высшими алкильными радикалами приводит к переходу от адреномиметических свойств к адренолитическим. Аналогичные производные изохромана, хотя и проявляют слабую активность, демонстрируют такую же картину. Замена же атома водорода у атома азота в изохроман-1-метиламине на арилалкильные радикалы, а также введение дополнительной метиленовой группы между атомом азота и изохромановым кольцом приводит к соединениям (СХХ), обладающим в той или иной степени симпатическою и адренолитической активностью и действием на ЦНС [195]. Указанная активность сохраняется и у изохроман-1-алкиламинов (СХХI), содержащих алкильный заместитель у углеродного атома, связанного с изохромановым кольцом [196]. Осуществлен синтез большого ряда соединений (СХХII), в которых два изохроман-1-метиламинных фрагмента или изохроман-1-метиламинный и другой основной остаток удалены друг от друга на различное число метиленовых групп [197, 198]. Установлено, что все они обладают холинолитической активностью, а соединения (СХХII), $n = 8$, обладают выраженным блокирующим действием на симпатические нервные волокна и адренорецепторы [198]. 1-Пиперидино- и 1-пиперазинозамещенные изохроманы (СХХIII) обладают антигистаминными свойствами [199, 200].

Интересно отметить, что одновременное введение в положение 1 изохромана фенильного и аминопропильного радикалов (СХХIV) приводит к веществам с сильно выраженным адреномиметическим эффектом, которые могут быть применены в психотерапии, особенно при лечении эндогенной депрессии [200—202]. Изучены фармакологические свойства и других 1,1-дизамещенных производных изохромана. Так, 1-морфолинометил-1-цианизохроман (СХХV), $\text{NR}_2 = \text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$, $n = 1$, обладает спазмолитическим действием, а 1-(2-диэтиламино)- и (2-пиперидиноэтил)-1-цианизохроманы (СХХV) $\text{NR}_2 = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ или $\text{N}(\text{CH}_2)_5$, $n = 2$, не обладая спазмолитической активностью, проявляют противокашлевое действие [94]. Последнее соединение в дозе 2 мг/кг показало такой же эффект, что и известное средство силومات в дозе 5 мг/кг [89]. Производное ди-

Соединение (CXIX)–(CXXXI)



Соединение	X	Y	Соединение	X	Y
(CXIX)	CH_2NHR ($\text{R}=\text{H}, \text{Alk}$)	H	(CXXVI)	$\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CMe}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
(CXX)	$(\text{CH}_2)_n\text{NHR}$ ($\text{R}=\text{Ar}, \text{Alk}, n=1,2$)	H	(CXXVII)	COCH_3	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
(CXXI)	R^1CHNHR^2 ($\text{R}^1=\text{Alk}, \text{R}^2=\text{ArAlk}$)	H	(CXXVIII)	R	
(CXXII)	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ ($\text{R}=\text{H}, \text{Alk}, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), изохроман-1-метил; $\text{NR}_2=\text{Het}; n=2\div 8$)	H		H	
(CXXIII)	 ($\text{Z}=\text{CH}_2, \text{N}; \text{R}=\text{H},$ $\text{Alk}, \text{аллил}, \text{Ar}, \text{ArAlk}$)	H	(CXXXI)	H	
(CXXIV)	$(\text{CH}_2)_3\text{NHR}$ ($\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3$)	C_6H_5	X + Y		
(CXXV)	$(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5; \text{NR}_2=\text{Het};$ $n=1,2$)	CN	(CXXIX)	$\begin{array}{l} -\text{CH}_2\text{NH} \\ -\text{CH}_2\text{O} \end{array} \text{CHR}$	($\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3$)
			(CXXX)	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{C}-\text{N}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	

амин — 1-(β-диэтиламиноэтил)-1-[N-(β-метилкротонил)аминометил]-изохроман (CXXVI) является мышечным релаксантом [89].

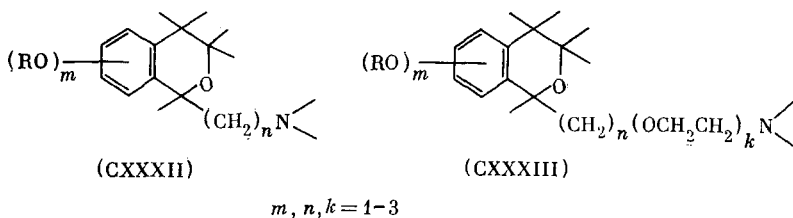
1-(2-Диэтиламиноэтил)-1-ацетилизохроман (CXXVII) обладает спазмолитическим действием типа папаверина и на изолированной кишке проявляет равную ему по силе активность [89].

Производные изохромана (CXXVIII), имеющие в положении 1 азотсодержащие циклические фрагменты (имидазолилалкильный, тетрагидропириимидильный), в больших дозах являются пестицидами, а в малых действуют угнетающе на ЦНС [185]. Эти соединения лучше гексобарбитала снимают судороги, вызванные электрошоком и являются антагонистами коразола. Они же оказывают и местное противовоспалительное действие при каррагениновом отеке. Биологическая активность найдена и в ряду спиропроизводных изохромана. Спирооксазинизохромы (CXXIX) обладают психотропной активностью [203], а 1-метил-2,5-диокспирролидин-3-спиро-1'-изохроман (CXXX) проявляет ярковыраженное противовоспалительное действие [91].

С целью изучения противоопухолевых свойств синтезирована гидроперекись 1-изохроманила, которая, однако, не проявила выраженной активности [204]. Известно соединение изохроманового ряда — 3-(1-изохроманил)-6-изопропилтрополон (CXXXI) [205], обладающее значи-

тельной противоопухолевой активностью [206]. Введение различного рода заместителей (арильного, гетерильного) в положение 1 изохромана приводит к значительному снижению вышеуказанной активности [207].

Дальнейшее расширение исследований в области биологически активных производных изохромана заключалось в одновременном введении аминного фрагмента в 1-ое положение и гидроксид- или различных алкоксигрупп в ароматическое кольцо изохромана. Так, запатентованы многочисленные 1-(аминоалкил)замещенные производные изохромана (СХХХII) [141, 208—217]. Заместителями у атома азота являются алкильные, арилалкильные и гетерильные. В частности, описано много соединений, содержащих фрагменты замещенных пиперазинов. Спектр биологического действия весьма широк: антидепрессивная, антиконвульсивная, гипотензивная, противовоспалительная, анальгетическая, сосудорасширяющая, миорелаксирующая, антикоагуляционная и другая активность. Интересными являются также соединения (СХХХIII) [218, 219]; присутствие полиэтиленоксидной цепочки в них не повлияло на избирательность действия.



Изучены также биологические свойства производных изохромана (СХХХIV), (СХХХV), содержащих основной фрагмент в положениях 3 и 4. Среди них, например, 1-арилизохроманы (СХХХIV) с аминоалкильной цепочкой в положении 3 могут быть применены при лечении нарушений деятельности центральной нервной системы: в частности, они проявляют антиконвульсивную, антидепрессивную и анорексигенную активность [220, 221]. Наиболее активные соединения — 3-(N-метиламино-метил- и 3-N,N-диметиламинометил)-1-фенилизохроман — обладают большей анорексигенной активностью, чем известный депрессант аппетита *d*-амфетамин. Кроме того, они лишены недостатков последнего — возбуждения ЦНС [222]. Введение атома фтора как в ароматическое кольцо изохромана, так и в фенильный радикал в положении 1 не приводит к изменению активности. Следует отметить, что при изучении фармакодинамики 3-аминометил-1-фенил-7-фторизохромана установлено, что указанное соединение в противоположность анорексигенным препаратам не вызывает повышения легочного кровяного давления [223].

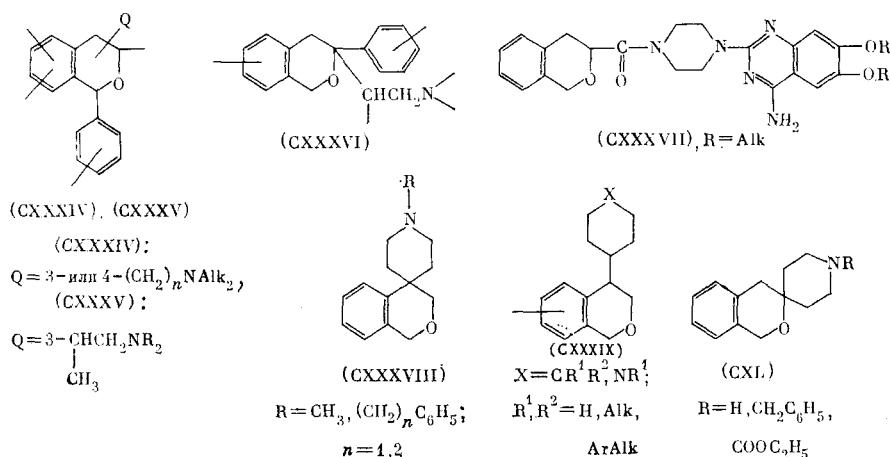
Известны производные изохромана (СХХХVI), содержащие в положении 3 одновременно арильный и аминоалкильный радикалы; в отличие от соединений (СХХХIV), (СХХХV), они являются эффективными средствами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (проявляют гипотензивную и диуретическую активность) [224, 225]. Гипотензивными свойствами обладают также и производные изохромана строения (СХХХVII) [226]. 1-Метил- и 1-фенилизохроманы с диалкиламинным или пиперазинильным радикалами в положении 4 проявляют антигистаминные свойства [227]. Этой же активностью обладают и пиперидин-4-спиро-4'-изохроманы (СХХХVIII) [228]. Интересно отметить, что соединения (СХХХIX), также содержащие пиперидиновый цикл, но связанный С—С-связью с изохромановым кольцом, проявляют антиаллергические свойства [229, 230].

N-Замещенные пиперидин-4-спиро-3'-изохроманы (СХL) обладают гипотензивной и антидепрессивной активностью [231].

Среди полусинтетических цефалоспоринов выявлено вещество с изохроманильным остатком, обладающее бактерицидной активностью [232].

Из более сложных структур (три- и тетрациклических) известны дибензопирановые и морфиноподобные вещества, обладающие жаропони-

жающими, болеутоляющими и противовоспалительными свойствами [233, 234]. Противовоспалительным и антибактериальным действием обладают кислоты изохроманового ряда [140, 235].



Обобщая, следует отметить, что пока рано делать выводы о связи между структурой и действием соединений изохромана, однако наличие значительного числа веществ с различной биологической активностью позволяет считать перспективным целенаправленный поиск препаратов среди отдельных групп производных изохромана. Доступность исходных продуктов и методов синтеза позволяет широко использовать ряд производных изохромана в качестве синтонов для получения биологически активных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. 2476085 1981 Франция//Б. И. 1982. № 1. С. 40.
2. Floss H. G.//Antibiotics, 4 (Biosynthesis). 1981. P. 215.
3. Krone B., Zeeck A., Floss H. G.//J. Org. Chem. 1982. V. 47. P. 4721.
4. Priers E., Britton R. W., De Waal N.//Can. J. Chem. 1969. V. 47. P. 831.
5. Warren H. H., Dougherty G., Wallis E. S.//J. Amer. Chem. Soc. 1949. V. 71. P. 3422.
6. Steyn P. S., Holzapfel C. W.//Tetrahedron. 1967. V. 23. P. 4449.
7. Tokoroyama T., Maeda S., Nishikama T., Kubota O.//Ibid. 1969. V. 25. P. 1047.
8. Roberts J., Woollven P.//J. Chem. Soc. C. 1970. P. 278.
9. Yamazaki M., Maebayashi Y., Miyaki K.//Tetrahedron Lett. 1971. P. 2301.
10. Kubota T., Tokoroyama T., Kamitawa T., Satomura V.//Ibid. 1966. P. 5205.
11. Curtis R. F., Hassall C. H., Nazar M.//J. Chem. Soc. C. 1968. P. 85.
12. Tokoroyama T., Kanikawa T., Kubota T.//Tetrahedron. 1968. V. 24. P. 2345.
13. Cox R. H., Hernandez O., Dorner J. W. et al.//J. Agric. Food Chem. 1979. V. 27. P. 999.
14. Afzal Sh. M., Pike R., Rama N. H. et al.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1978. P. 81.
15. Vleggaar P., Steyn P. S., Nagel D. W.//Ibid. 1974. P. 45.
16. Пат. 4346039 (1982) США//Б. И. 1983. № 10. С. 39.
17. Nukina M., Marumo Sh.//Tetrahedron Lett. 1977. № 30. P. 2603.
18. Boutibonnes P., Auffray Y., Malherbe C. et al.//Mycopathologia. 1984. V. 87. № 1—2. P. 43.
19. Crawley G. C.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1981. P. 221.
20. Nakada Y., Ohno Sh., Yashimoto M., Yura Y.//Agric. Biol. Chem. 1978. V. 42. P. 1365.
21. Roensch H.//Symp. Pap. IUPAC Int. Symp. Chem. Nat. Prod. XI. 1978. V. 2. P. 38.
22. Пат. 4256866 США//С. А. 1981. V. 94, 209514.
23. Karayannis N. M., Lee S. S.//Macromol. Chem. 1983. V. 184. P. 2275.
24. Neyyarappally A. T., Bindra J. S., Anand N., Srimal R. C.//Indian J. Chem. 1971. V. 9. P. 89.
25. Wiegreb W., Friecke J., Budzikiewicz P. L.//Tetrahedron. 1972. V. 28. P. 2849.
26. Wiegreb W., Reinhart H., Friecke J.//Pharm. Acta Helv. 1973. B. 48. № 6—7. S. 420.
27. Stephan H. M., Langer G., Wiegreb W.//Ibid. 1976. B. 51. № 6. S. 164.
28. Wiegreb W., Prior S.//Chimia. 1978. B. 32. N 7. S. 256.
29. Wiegreb W., Prior S., Mayer K. K.//Arch. Pharm. 1982. B. 315. S. 262.
30. Prior S., Wiegreb W., Sariyar G.//Ibid. 1982. B. 315. S. 273.
31. Ambros R., Prior S., Wiegreb W.//Sci. Pharm. 1982. V. 51. N 2. P. 179.
32. Prior S., Wiegreb W.//Arch. Pharm. 1981. B. 314. S. 577.
33. Yamato M., Ishikawa T., Kobayashi T.//Chem. Pharm. Bull. 1981. V. 29. P. 720.
34. Rothenberg A. S., Yayalilake G. S., Hussain S. F.//Heterocycl. 1976. V. 5. P. 41.

35. *Belgaonkar V. H., Usgaonkar R. N.*//J. Heterocycl. Chem. 1975. V. 15. P. 257.
36. Заявка 8059171 Япония//С. А. 1981. V. 94, 15758.
37. *Meise W., Pjisterer H.*//Arch. Pharm. 1977. B. 310. S. 501.
38. *Meise W., Pjisterer H.*//Ibid. 1977. B. 310. S. 495.
39. *Laitem L., Christiaens L., Welter A.*//Heterocycl. 1976. V. 4. P. 1107.
40. *Ramadas S. R., Chaudhuri A. P., Prakash G. K.*//Steroids. 1976. V. 28. N 2. P. 197.
41. *Ramadas S. R., Chaudhuri A. P.*//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974. P. 521.
42. *Elliot Y., Nesley Y.*//J. Org. Chem. 1982. V. 47. P. 5398.
43. *Narasimhan N. S., Mali R. S., Kulkarni B. K.*//Tetrahedron. Lett. 1981. V. 22. P. 2797.
44. *Yeganathan S., Kuila D., Srinivasan M.*//Synthesis. 1980. P. 469.
45. *Sisk S. A., Hutchinson C. R.*//J. Org. Chem. 1979. V. 44. P. 3500.
46. *Kienzle F., Minder R. E.*//Helv. chim. acta. 1980. V. 63. P. 1425.
47. *Somei M., Shoda T.*//Heterocycl. 1982. V. 17. Spec. Issue. P. 417.
48. *Kometani T., Yoshil E.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1981. P. 1191.
49. *Бичеров А. В., Дорофенко Г. Н., Кузнецов Е. В.*//Журн. орган. химии. 1979. Т. 15. С. 585.
50. *Yamato M.*//J. Synth. Org. Chem. (Japan). 1983. V. 41. P. 958.
51. *Braun J., Zobel F.*//Ber. 1923. B. 56B. S. 2142.
52. *Siegel S., Coburn S. K.*//J. Amer. Chem. Soc. 1951. V. 73. P. 5494.
53. *Anderson E. L., Holliman F. G.*//J. Chem. Soc. 1950. P. 1037.
54. *Warnell J. L., Schriener R. L.*//J. Amer. Chem. Soc. 1957. V. 79. P. 3165.
55. Пат. 915811 ФРГ//С. А. 1958. V. 52, 15593.
56. Пат. 614461 Германия//С. А. 1935. V. 29, 5861.
57. Пат. 617646 Германия//С. А. 1936. V. 30, 492.
58. *Maitte P.*//Ann. chim. (France). 1954. T. 9. P. 431.
59. *Colonge J., Boide P.*//Bull. Soc. chim. France. 1956. T. 10. P. 1337.
60. *Rieche A., Schmitz E.*//Chem. Ber. 1956. B. 89. S. 1254.
61. *Schmitz E., Rieche A.*//Ibid. 1956. B. 89. S. 2807.
62. Заявка 81 99467 Япония//С. А. 1981. V. 95, 203757.
63. *Chatterjee J. N.*//Chem. Ber. 1958. B. 91. S. 2636.
64. *Abramo J. G., Chapin E. C.*//J. Org. Chem. 1961. V. 26. P. 2671.
65. *Rieche A., Schmitz E.*//Chem. Ber. 1957. B. 90. S. 531.
66. *Maitte P.*//Colloq. int. CNRS. 1955. N 64. P. 197; С. А. 1961. V. 55, 10426.
67. *Colonge J., Boide P.*//C. r. Acad. sci. 1954. T. 239. P. 1047.
68. *Thibault J.*//Ann. chim. (France). 1971. T. 6. N 3—4. P. 263.
69. *Baxter C. A. R., Forward G. C., Whitting D. A.*//J. Chem. Soc. C. 1968. P. 1169.
70. *Singh R. P., Srivastava J. N.*//Indian J. Chem. 1982. V. 21B. P. 104.
71. *Van der Stelt C., Hofman P. S., Nauta N. Th.*//Rec. trav. chim. 1965. V. 84. P. 633.
72. *Vaulx R. L., Jones F. N., Hauser Ch. R.*//J. Org. Chem. 1964. V. 29. P. 1387.
73. *Schnekenburger J., Kaufman R.*//Arch. Pharm. 1970. B. 303. S. 760.
74. *Von Angerer E., Wiegerebe W.*//Ibid. 1979. B. 312. S. 385.
75. *Fujisaka T., Nojima M., Kusabayashi S.*//J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 275.
76. *Siegel S., Coburn S. K., Levering D. R.*//J. Amer. Chem. Soc. 1951. V. 73. P. 3163.
77. *Huffman R. K., Ullman E. F.*//Ibid. 1967. V. 89. P. 5629.
78. Пат. 141159 ГДР//С. А. 1981. V. 94, 174884.
79. Пат. 141160 ГДР//С. А. 1981. V. 94, 192146.
80. *Talekar D. G., Rao A. S.*//Synthesis. 1983. P. 595.
81. *Shi L., Narula C. K., Mak K. T. et al.*//J. Org. Chem. 1983. V. 48. P. 3894.
82. *Mattes S. L., Farid S.*//J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 1454.
83. *Gatrs M. E., Cheung Y.-F., Jonson W. S.*//Ibid. 1979. V. 101. P. 4404.
84. *Larock R. C., Harrison L. W., Hsu M. H.*//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 3662.
85. *Böhme H., Priesner P., Unterhalt B.*//Arch. Pharm. 1966. B. 299. S. 931.
86. *Самодурова А. Г., Вартамян С. О., Маркарян Э. А.*//Арм. хим. журн. 1979. Т. 32. С. 397.
87. *Böhme H., Sutoyo P.*//Liebigs Ann. Chem. 1982. S. 1643.
88. *Мнджоян А. Л., Бадалян В. Е., Садатиев А. Н., Самодурова А. Г.*//Арм. хим. журн. Т. 26. С. 486.
89. *Böhme H., Lindenberg K., Priesner R., Unterhalt B.*//Arch. Pharm. 1968. B. 301. S. 326.
90. *Böhme H., Schweizer R.*//Ibid. 1970. B. 303. S. 170.
91. *Böhme H., Sitorus U.*//Ibid. 1974. B. 307. S. 27.
92. Пат. 1215727 ФРГ//С. А. 1966. V. 65, 15337.
93. *Böhme H., Lindenberg K.*//Arch. Pharm. 1968. B. 301. S. 584.
94. *Böhme H., Ziegler F.*//Ibid. 1974. B. 307. S. 287.
95. *Böhme H., Sitorus U.*//Ibid. 1974. B. 307. S. 24.
96. *Böhme H., Ziegler F.*//Synthesis. 1973. P. 297.
97. *Böhme H., Sitorus F., Ziegler F.*//Arch. Pharm. 1974. B. 307. S. 218.
98. *Böhme H., Lindenberg K.*//Ibid. 1968. B. 301. S. 544.
99. *Мнджоян А. Л., Бадалян В. Е., Самодурова А. Г. и др.*//Арм. хим. журн. 1973. Т. 26. С. 591.
100. *Kraiss G., Povarny M., Nador K.*//Acta chim. Acad. sci. Hung. 1976. V. 88. N 1. P. 93.
101. *Knabe J., Schaller K.*//Arch. Pharm. 1968. B. 301. S. 457.
102. Пат. 3880885 США//С. А. 1975. V. 83, 58658.
103. *Normant-Chefnay C.*//Bull. Soc. chim. France. 1971. P. 1362.
104. *Normant-Chefnay C., Thibault J., Maitte P.*//Compt. rend. 1968. V. 267C. P. 547.
105. *Thibault J.*//Ann. chim. (France). 1971. V. 6. P. 381.

106. *Michel F., Schleifstein Z.-H.*//Chem. Ber. 1972. B. 105. S. 650.
107. *Милевская В. Б., Белинская Р. В., Ягупольский Л. М.*//Журн. орг. химии. 1973. Т. 9. С. 2145.
108. *Schneider W., Kaemmerer E.*//Arch. Pharm. 1966. B. 299. S. 817.
109. *Hazebroucq G.*//Ann. chim. (France). 1966. T. 1. P. 221.
110. Пат. 2701254 США//С. А. 1955. V. 50, 1088.
111. *Meyer A. L., Turner R. B.*//Tetrahedron. 1971. V. 27. P. 2609.
112. *Srivastava J. N., Chaudhury D. N.*//J. Org. Chem. 1962. V. 27. P. 4337.
113. *Mikhopadhyay D., Chaudhury D. N.*//J. Indian Chem. Soc. 1963. V. 40. P. 433.
114. *Srivastava J. N., Chaudhury D. N.*//Ibid. 1963. V. 40. P. 865.
115. *Prasad D., Chaudhury D. N.*//Ibid. 1962. V. 39. P. 672.
116. *Bose N. K., Chaudhury D. N.*//Ibid. 1964. V. 41. P. 103.
117. *Chatterjee J. N., Banerjee B. K., Jha H. Ch.*//Chem. Ber. 1965. B. 98. S. 3279.
118. *Schieler L., Sprenger R. D.*//J. Amer. Chem. Soc. 1951. V. 73. P. 4045.
119. *Chatterjee J. N., Bhakta C., Sinhe N. D.*//J. Indian Chem. Soc. 1975. V. 52. P. 158.
120. *Chatterjee J. N., Bhakta C., Mukherjee S. K.*//Ibid. 1981. V. 58. P. 888.
121. *McCall J. M., Tenbrink R. E., Kamder B. V., Childester C.*//J. Heterocycl. Chem. 1979. V. 16. P. 363.
122. *Palamareva M., Khaimova M., Kuriev B.*//Chem. Ber. 1976. B. 109. S. 274.
123. *Afzal S. M., Whalley W. B.*//Pak. J. Sci. Rec. 1981 (Publ. 1984). V. 33. № 1—4. P. 52.
124. *Baxter C. A. R., Forward G. C., Whiting D. A.*//J. Chem. Soc. C. 1968. P. 1162.
125. *Baxter C. A. R., Forward G. C., Whiting D. A.*//Tetrahedron Lett. 1967. P. 3997.
126. *Yamato M., Ishikawa T., Nagamatsu T. et al.*//Chem. Pharm. Bull. 1980. V. 28. P. 723.
127. *Card P. J.*//J. Org. Chem. 1982. V. 47. P. 2169.
128. *Trehan I. R., Kaul R. L., Sharma R. K., Singh J.*//Indian J. Chem. 1982. V. 21B. N 3. P. 197.
129. *Farid S.*//J. Chem. Soc. D. 1970. P. 303.
130. *Giles R. G., Green I. R., Pestana J. A. X.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1984. P. 2389.
131. *Larock R. C., Liu C. L., Lau H. H., Varepath S.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. P. 4459.
132. *Bringman G., Jansen J. R.*//Liebigs. Ann. Chem. 1985. S. 2116.
133. Пат. 3532719 США//РЖХим. 1971. 14P491.
134. Пат. 61267 Европа//С. А. 1983. V. 98, 71725.
135. *Satoh D., Hashimoto T., Aoyama K.*//Yakugaku Zasshi. 1974. V. 94. P. 774; С. А. 1974. V. 81, 105333.
136. *Satoh D., Hashimoto T., Aoyama K.*//Ibid. 1975. V. 95. P. 1183.
137. *Dobson Th. A., Humber L. G.*//J. Heterocycl. Chem. 1975. V. 12. P. 591.
138. *Retamal J. I., Ruiz V. M., Tapia R. A. et al.*//Synth. Commun. 1982. V. 12. P. 279.
139. Пат. 1049538 Великобритания//С. А. 1979. V. 91, 20326.
140. Пат. 4021451 США//С. А. V. 87, 102303.
141. *Miyake A., Itoh K., Tadu N., Oka Y.*//Takeda Kenkyushoho. 1982. V. 41. № 1—2. P. 24; С. А. 1982. V. 97, 215837.
142. Пат. 3910964 США//Б. И. 1975. № 22. С. 113.
143. Пат. 3978090 США//Б. И. 1977. № 4. С. 96.
144. Пат. 3306200 ФРГ//С. А. 1985. V. 102, 6204.
145. *Miyake A., Tada N., Oka Y.*//Takeda Kenkyushoho. 1982. V. 41. № 1—2. P. 14; С. А. 1982. V. 97, 215838.
146. Пат. 4250200 США//С. А. 1981. V. 95, 60183.
147. Пат. 4301076 США//Б. И. 1982. № 16. С. 136.
148. Пат. 4308412 США//С. А. 1982. V. 96, 142708.
149. Пат. 4315951 США//С. А. 1982. V. 97, 4915.
150. Пат. 1369595 Франция//С. А. 1965. V. 62, 530.
151. Пат. 4166062 США//Б. И. 1980. № 6. С. 114.
152. Пат. 4191665 США//Б. И. 1980. № 10. С. 113.
153. Пат. 77 105174 Япония//С. А. 1978. V. 88, 37614.
154. Заявка 60-20390 Япония//Б. И. 1985. № 23. С. 172.
155. *Kometani T., Kigasawa K., Hüragi M. et al.*//Heterocycl. 1975. V. 3. P. 521.
156. Заявка 60-11710 Япония//Б. И. 1985. № 19. С. 165.
157. Заявка 60-20391 Япония//Б. И. 1985. № 23. С. 172.
158. *Yasuda S., Sakakibara A.*//Mokazai Yakkaishi. 1976. V. 22. P. 606.
159. *Yasuda S., Sakakibara A.*//Ibid. 1975. V. 21. P. 639.
160. *Closse A., Hauser D.*//Helv. chim. Acta. 1973. V. 56. P. 2694.
161. Пат. 6546208 США//С. А. 1986. V. 104, 174385.
162. Пат. 4549983 США//С. А. 1986. V. 104, 192939.
163. Пат. 4512918 США//С. А. 1985. V. 103, 42415.
164. Пат. 4524021 США//С. А. 1985. V. 103, 128817.
165. *Birch S. F., Dean R. A., Whitehead E. V.*//J. Org. Chem. 1954. V. 19. P. 1449.
166. *Yoshida K., Grieco P. A.*//Ibid. 1984. V. 49. P. 5257.
167. *Godleski S. A., Willhauer E. B.*//Ibid. 1984. V. 49. P. 2246.
168. *Fraser-Reid B., Rahman M. A., Kelly D. R., Srivastava R. M.*//Ibid. 1984. V. 49. P. 1835.
169. *Van der Stelt C., Hofman P. S., Van der Vlies C., Blickehlaupt F.*//Rev. trav. chim. 1967. V. 86. P. 1316.
170. *Rieche A., Schmitz E.*//Chem. Ber. 1957. B. 90. S. 1082.
171. Пат. 28473 Венгрия//С. А. 1984. V. 101, 38225.
172. *Thibault J., Maitte P.*//Bull. Soc. chim. France. 1969. P. 915.

173. Balavoinea G., Eskenazi C., Meunier F.//J. Mol. Catal. 1985. V. 30. № 1—2. P. 125.
174. Bonadies F., Di Fabio R., Bonini C.//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 1647.
175. Afzal S. M., Ashraf M.//Pak. J. Sci. 1981 (Pub. 1984). V. 33. № 1—4. P. 80.
176. Narasimhan N. S., Bapat Ch. P.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1982. P. 2099.
177. Yamato M., Sato K., Taniguchi A. et al.//Chem. Pharm. Bull. 1978. V. 26. P. 1990.
178. Gatta F., Settini G.//Gazz. chim. ital. 1984. V. 114. P. 103.
179. Gatta F., Settini G.//J. Heterocycl. Chem. 1983. V. 20. P. 1267.
180. Masui M., Hara S., Ueshima T. et al.//Chem. Pharm. Bull. 1983. V. 31. P. 4209.
181. Palmquist U., Nilson A., Petterson T. et al.//J. Org. Chem. 1979. V. 44. P. 196.
182. Barbier M.//Helv. chim. acta. 1984. V. 67. P. 866.
183. Rieche A., Schmitz E.//Chem. Ber. 1957. B. 90. S. 1225.
184. Поконова Ю. В. Галоидэфиры. Л.: Химия, 1966.
185. Пат. 3438995//С. А. 1969. V. 71, 13126.
186. Rieche A., Schmitz E.//Chem. Ber. 1957. B. 90. S. 1094.
187. Reetz M. T., Chatziosifidis J., Kuenzer H., Mueller-Starke H.//Tetrahedron. 1983. V. 39. P. 961.
188. Böhme H., Sutoyo N.//Arch. Pharm. 1983. B. 316. S. 505.
189. Böhme H., Ziegler F.//Liebigs Ann. Chem. 1974. S. 734.
190. Böhme H., Ziegler F.//Ibid. 1974. S. 1474.
191. Yamato M., Ishikawa T., Kobayashi T.//Chem. Pharm. Bull. 1980. V. 28. P. 2967.
192. Yamato M., Ishikawa T., Yamada Sh.//Ibid. 1982. V. 30. P. 843.
193. Yamato M., Takeuchi Y., Hashigaki K. et al.//Ibid. 1983. V. 31. P. 1733.
194. Ishikawa T., Yamato M.//Ibid. 1982. V. 30. P. 1594.
195. Самодурова А. Г., Цатинян А. С., Застухова Ж. С., Маркарян Э. А.//Арм. хим. журн. 1984. Т. 37. С. 493.
196. Самодурова А. Г., Варганян С. О., Бархударян М. Р. и др.//Там же. 1979. Т. 32. С. 481.
197. Бадалян В. Е., Самодурова А. Г., Герасимян Д. А. и др.//Там же. 1977. Т. 30. С. 762.
198. Самодурова А. Г., Цатинян А. С., Герасимян Д. А. и др.//Там же. 1982. Т. 35. С. 391.
199. Заявка 57-159713 Япония//С. А. 1983. V. 98, 65460.
200. Пат. 1102762 Великобритания//РЖХим. 1969. 12Н367.
201. Заявка 6603603 Нидерланды//С. А. 1967. V. 66, 37770.
202. Заявка 6603606 Нидерланды//С. А. 1967. V. 66, 65392.
203. Böhme H., Lindenberg K.//Arch. Pharm. 1970. B. 303. S. 229.
204. Rieche A., Schulz M.//Z. Naturforsch. 1963. V. 18b. P. 583; С. А., 1964. V. 60, 2205.
205. Заявка 59-134754 Япония//С. А. 1984. V. 101, 210754.
206. Заявка 59-134720 Япония//С. А. 1985. V. 102, 17648.
207. Yamato M., Hashigaki K., Ishikawa Sh. et al.//J. Med. Chem. 1985. V. 28. P. 1026.
208. Пат. 1552004 Великобритания//Б. И. 1980. № 6. С. 81.
209. Пат. 76-125287 Япония//С. А. 1977. V. 87, 23045.
210. Пат. 2624693 ФРГ//С. А. 1977. V. 87, 152020.
211. Пат. 77-83846 Япония//С. А. 1978. V. 88, 37613.
212. Пат. 59-19549 Япония//Б. И. 1985. № 1. С. 203.
213. Пат. 4066648 США//РЖХим. 1978, 17О155.
214. McCall J. M., McCall R. B., TenBrink R. E. et al.//J. Med. Chem. 1982. V. 25. P. 75.
215. Пат. 4247553 США//С. А. 1981. V. 95, 42940.
216. Пат. 2846043 ФРГ//С. А. 1979. V. 91, 74447.
217. Kumar A., Khana J. M., Jain P. C., Anand N.//Indian J. Chem. 1978. V. 16B. P. 793.
218. Пат. 4206123 США//РЖХим. 1981, 16О104.
219. Пат. 4179510 США//С. А. 1980. V. 92, 146636.
220. Пат. 3840561 США//РЖХим. 1975, 17О160.
221. Пат. 3840562 США//РЖХим. 1975, 16О189.
222. Пат. 3851062 США//РЖХим. 1975, 18О147.
223. Seiler K. U., Wasserman O., Wensky H.//Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1976. V. 3. N 4. P. 323.
224. Пат. 1374337 Великобритания//РЖХим. 1975. 21О136.
225. Пат. 2178718 Франция//С. А. 1974. V. 80, 95735.
226. Пат. 3015676 ФРГ//С. А. 1981. V. 94, 139832.
227. Ram S., Saxena A. K., Jain P. C., Patnacic G. K.//Indian J. Chem. 1984. V. 23B. P. 1261.
228. Yamato M., Hashigaki K., Ikeda M. et al.//J. Med. Chem. 1981. V. 24. P. 194.
229. Пат. 60-97975 Япония//С. А. 1985. V. 103, 123369.
230. Yamato M., Hashigaki K., Hiromatsu K., Tasaka K.//Chem. Pharm. Bull. 1983. V. 31. P. 521.
231. Пат. 3686186 США//С. А. 1972. V. 77, 164534.
232. Alexandrescu G., Ungureanu M., Cojocaru Z., Zvoristeanu V.//Rev. Med. Chir. 1984. V. 88. P. 715.
233. Пат. 76-138681 Япония//С. А. 1977. V. 87, 39282.
234. Заявка 52-105936 Япония//РЖХим. 1980. 7О136.
235. Пат. 76 138680 Япония//С. А. 1977. V. 87, 23046.

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