

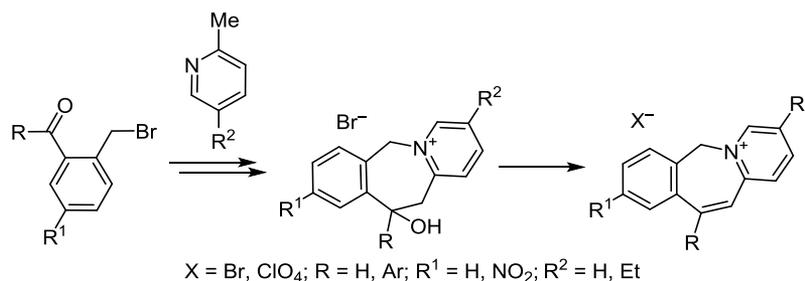
Новый метод синтеза пиридо[1,2-*b*][2]бензазепинов на основе 2-(бромметил)бензофенонов и 2-(бромметил)бензальдегида

Людмила М. Потиха^{1*}, Владимир В. Сыпченко¹, Владимир А. Ковтуненко¹

¹ Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 64, Киев 01033, Украина; e-mail: potikha.l.m@gmail.com

Поступило 28.03.2020

Принято 20.04.2020



Новый метод синтеза производных пиридо[1,2-*b*][2]бензазепинов основан на реакции 2-(бромметил)бензофенонов и 2-(бромметил)бензальдегида с 2-метилпиридинами. Схема синтеза солей 6*H*-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния включает несколько стадий с возможностью выделения промежуточных продуктов – бромидов 1-бензил-2-метилпиридиния и 11-гидрокси-11-арил-11,12-дигидро-6*H*-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния. Эффективность дегидратации промежуточных карбинолов возрастает при использовании протонных растворителей, увеличении времени нагревания и при наличии акцепторных заместителей в бензазепиновом фрагменте. Строение продуктов реакций доказано методами масс-спектрометрии, спектроскопии ИК и ЯМР с использованием корреляционной двумерной спектроскопии ЯМР.

Ключевые слова: 2-(бромметил)бензальдегид, 2-(бромметил)бензофенон, 2-метилпиридин, пиридо[1,2-*b*][2]бензазепин, винилология.

2-Бензазепиновый фрагмент присутствует во многих природных соединениях и в лекарственных средствах с широким диапазоном биологических свойств,¹ что вызывает постоянный интерес к поиску новых методов введения 2-бензазепинового фрагмента в более сложные структуры.² Пиридо[1,2-*b*][2]бензазепины на сегодняшний день мало изучены, однако полученные данные об их биологической активности указывают на актуальность исследований в этой области. В частности, тетрагидропроизводные пиридо[1,2-*b*][2]бензазепинов показали значительные цитопротекторные свойства, сравнимые или даже превосходящие таковые радиозащитного агента амифостина,³ а арилзамещенные пиридо[1,2-*b*][2]бензазепины оказались эффективными в качестве транквилизаторов.⁴

Все известные методы построения системы пиридо[1,2-*b*][2]бензазепина базируются на достройке бензазепинового фрагмента к пиридинам, при этом в большинстве работ описаны методы синтеза частично гидрированных производных. Чаще других для форми-

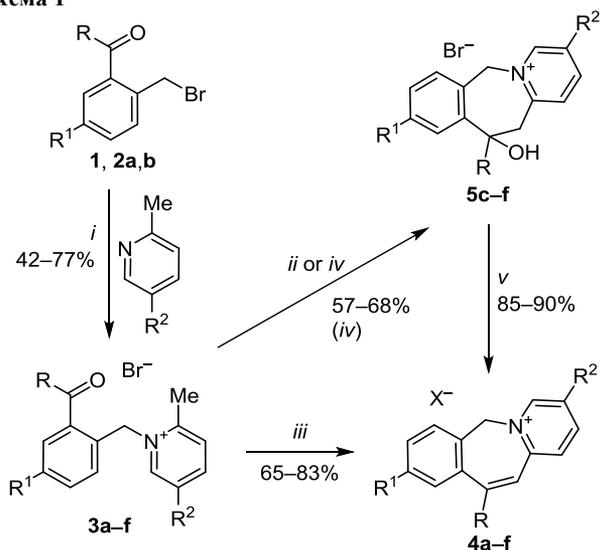
рования гетероциклического каркаса используются методики, основанные на внутримолекулярной реакции Хека подходящих производных пиридина или пиперидина.^{3,5} Также применялись фотохимические трансформации *N*-(4-пентенил)фталимидов,⁶ циклизации 2-диенаминов пиперидинов,⁷ биполярных интермедиатов на основе 1-(2-этиленбензил)пиперидина,⁸ производных 2-[2-(2-метилфенил)этил]пиридина^{4,9} и 1-бензил-2-(2-оксо-2-*R*-этил)пиридиниевых солей.¹⁰

В данной работе мы предлагаем новый подход к построению системы пиридо[1,2-*b*][2]бензазепина, основанный на схеме гетероциклизаций по Чичибабину. В классической схеме для синтеза разнообразных би(три)циклических систем с конденсированным пиррольным циклом используются реакции α -метилазинов и -азолов с α -галогенкетонами. Согласно принципу винилогии подобная последовательность гетероциклизаций может быть реализована с участием соответствующих винилогов – α,β -ненасыщенных γ -бромкетонов, и открывает путь к конденсированным системам с азепиновым

циклом, как было показано нами на примере синтезов производных азоло[*b*][2]бензазепинов и (азоло)пиридо[*b*][2]бензодиазепинов.¹¹

На первом этапе разработанной схемы было проведено алкилирование α -пиколинов 2-(бромметил)бензальдегидом (**1**) и 2-(бромметил)бензофенонами **2a,b** (схема 1). Реакции протекали в безводном Me₂CO при комнатной температуре и привели к образованию четвертичных солей пиридиния **3a–f** с хорошими выходами (42–77%) и высокой степенью чистоты. Исключением стала реакция с 2-амино-6-метилпиридином, который, независимо от условий, взаимодействовал как основание, что привело к дегидробромированию исходных бензилбромидов.

Схема 1



i: Me₂CO, rt, 72 h; *ii*: (From **3c,d**) Et₃N, *i*-PrOH, Δ , 1.5 h
iii: Et₃N, *i*-PrOH, Δ , 2–5 h; *iv*: (From **3c,e,f**) Et₃N, Me₂CO, Δ , 3 h
v: (From **5c,e,f**) EtOH, HBr, Δ , 2 h

1 R = R¹ = H; **2 a** R = Ph, R¹ = NO₂; **b** R = 4-ClC₆H₄, R¹ = H;
3–5 a R = R¹ = R² = H; **b** R = R¹ = H, R² = Et;
c R = Ph, R¹ = NO₂, R² = H; **d** R = Ph, R¹ = NO₂, R² = Et;
e R = 4-ClC₆H₄, R¹ = H, R² = H; **f** R = 4-ClC₆H₄, R¹ = H, R² = Et;
4 a,b X = ClO₄; **c–f** X = Br

При нагревании солей α -пиколиния **3a–f** в присутствии избытка Et₃N происходит внутримолекулярная конденсация в производные пиридо[1,2-*b*][2]бензазепина. Строение продукта и его выход зависят от строения четвертичной соли **3a–f** и используемого растворителя. При продолжительном (2–5 ч) нагревании в *i*-PrOH во всех случаях образуются соли 6*H*-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния **4a–f**.

Продукты циклизации производных бензальдегида, соединения **4a,b**, получены с наивысшими выходами и были выделены в виде перхлоратов поскольку их бромиды оказались гигроскопичными.

Превращение соединений **3a–f** в циклические продукты **4a–f** является двустадийным процессом. При этом условия проведения реакции и природа заместителей в трицикле системы пиридо[1,2-*b*][2]бензазепина влияют на эффективность дегидратации в

промежуточном продукте альдольной конденсации. Выделение таких карбинолов в индивидуальном состоянии – солей 11-гидрокси-11-арил-11,12-дигидро-6*H*-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния **5c–f**, стало возможным при проведении реакции в апротонном растворителе (Me₂CO) и в случаях, когда в положении 11 целевого пиридо[1,2-*b*][2]бензазепина присутствует арильный заместитель. Присутствие соединений **5c–f** в реакционной смеси при проведении циклизации солей **3c–f** в *i*-PrOH наблюдалось только при сокращении времени нагревания (до 1.5 ч): методом спектроскопии ЯМР ¹H зафиксировано образование соединений **5c,d**. Очевидно, повышенная устойчивость карбинолов **5c,d** является следствием снижения основности гидроксильной группы при наличии акцепторных заместителей в бензазепиновом фрагменте (9-NO₂, 11-Ar) и, в свою очередь, – причиной снижения выходов соответствующих дегидратированных продуктов **4c–f** в сравнении с перхлоратами **4a,b**. Эффективность дегидратации соединений **5c–f** повышается в кислой среде: при нагревании солей **5c,e,f** с 48% водной HBr продукты **4c,e,f** получают с высокими выходами (85–90%).

Структуры синтезированных производных пиридо[1,2-*b*][2]бензазепинов установлены на основании данных ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. Протон группы OH в спектрах ЯМР ¹H карбинолов **5c–f** наблюдается в виде достаточно узкого синглета (обменивающегося с D₂O) в области 6.34–6.61 м. д. А характерной особенностью их спектров является присутствие сигналов двух метиленовых групп 6-CH₂ и 12-CH₂ в виде АВ-спиновых систем с геминальными КССВ 14.4–15.6 Гц в области 3.64–6.82 м. д. Это указывает на образование достаточно жесткой циклической структуры, в которой конформационные преобразования фиксированные. В спектрах дегидратированных продуктов 11-арилпроизводных **4c–f** разница в химических сдвигах геминальных протонов групп 6-CH₂ закономерно выше, чем эта разница в спектрах соединений **5c–f**, и составляет >1.0 м. д. В то же время для незамещенных производных **4a,b**, вследствие уменьшения стерических ограничений конформационным преобразованиям, происходит коалесценция указанных сигналов, которые при 25 °C наблюдаются в виде одного сильно уширенного мультиплета.

Подтверждение выводов о структуре соединений **4a–f** получено в двумерных экспериментах (COSY, NOESY, ¹H–¹³C HMQC, ¹H–¹³C HMBC), выполненных для соединения **4e** (рис. 1), на основании которых сделано точное отнесение сигналов в их спектрах ЯМР.

Ранее^{11a} нами было проведено рентгеноструктурное исследование структурно родственной обсуждаемым в данной работе соединениям **4c–f** соли 6-хлорфенил-11*H*-пиридо[1,2-*b*][2,4]бензодиазепиния. Ряд подобий в спектрах ЯМР ¹H указанной соли и солей **4c–f**, зарегистрированных в одинаковых условиях, а именно: положение, степень расщепления и разница в химических сдвигах протонов метиленовых групп 6-CH₂, дает основание сделать предположение о пространственном строении соединений **4c–f**. Очевидно, молекулы солей

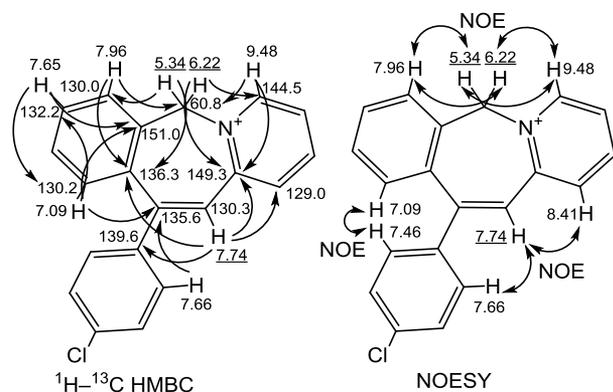


Рисунок 1. Структурно значимые корреляции в спектрах ^1H - ^{13}C HMBC и NOESY соединения **4e**.

11-*Ar*-6*H*-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния **4c–f** не являются плоскими, а 1*H*-2-бензазепиновый фрагмент также имеет твист-конформацию "искаженная ванна". Следствием такого строения в сочетании с торможением конформационных превращений также является частичное экранирование бензольным циклом протона Н-10 заместителя 11-*Ar*, который в случае 11-(4-хлорфенил)производных **4e, f** наблюдается как самый сильно-полюсный ароматический дублет при 7.09–7.10 м. д.

Следует указать, что единственный метод получения солей 6*H*-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния, предложенный ранее Брадшером,¹⁰ базируется на циклизации 2-ацил-1-бензил-пиридиновых солей с общим невысоким выходом (<33%) продукта, при этом – с наименьшим выходом (8%) для 11-фенилзамещенного производного.

Таким образом, нами разработан новый метод аннелирования 2-бензазепинового цикла к пиридинам, позволяющий получать ранее труднодоступные производные пиридо[1,2-*b*][2]бензазепинов с высокими выходами. Метод основан на использовании легкодоступных реагентов и допускает возможность более широкого варьирования структуры целевого продукта.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе PerkinElmer Spectrum BX в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Varian VXR-400 (400 МГц) в растворе ДМСО-*d*₆. Спектры ЯМР ^{13}C записаны на приборе Varian VXR-400 (100 МГц) в растворе ДМСО-*d*₆ или ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:1. Внутренний стандарт ТМС. Сигналы атомов ^{13}C (метилные, метиленовые, метиновые и четвертичные атомы углерода) отнесены с использованием метода АРТ с учетом известного диапазона химических сдвигов атомов углерода, входящих в функциональные группы. Температуры плавления определены в пирексовых капиллярах в приборе Тиле и не исправлены. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлен масс-спектрометрическим методом ВЭЖХ на приборе Agilent 1100 с селективным детектором Agilent LC/MSDSL (ввод образца в матрице CF₃CO₂H, ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементные анализы выполнены на универсальном CHNS-анализаторе vario MICRO cube,

для определения галогенов использован метод Шенигера.

Исходные 2-(бромметил)бензальдегид (**1**),¹² [2-(бромметил)-5-нитрофенил](фенил)метанон (**2a**) (смесь с содержанием соединения **2a** 70%)¹³ и [2-(бромметил)-фенил](4-хлорфенил)метанон (**2b**)¹⁴ получены по известным методикам.

Получение бромидов 1-бензил-2-метилпиридиния 3a–f (общая методика). К раствору 5.0 ммоль 2-(бромметил)бензальдегида (**1**) или 2-(бромметил)бензофенона **2a, b** в 10 мл безводного Me₂CO добавляют 5.5 ммоль 2-метилпиридина или 2-метил-5-этилпиридина и выдерживают в течение 3 сут при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, промывают Me₂CO.

Бромид 1-(2-формилбензил)-2-метилпиридиния (3a). Выход 0.75 г (51%), бесцветные кристаллы, т. пл. 161–163 °С (*i*-PrOH–гексан, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 760, 778, 882, 1155, 1197, 1297, 1476, 1496, 1576, 1630, 1695 (C=O), 2770, 2992, 3054. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.76 (3H, с, CH₃); 6.25 (2H, с, N⁺CH₂); 6.83 (1H, д, ³*J* = 7.2, Н-6'); 7.69–7.77 (2H, м, Н-4',5'); 8.03 (1H, т, ³*J* = 7.2, Н-5); 8.18–8.22 (2H, м, Н-3,3'); 8.61 (1H, т, ³*J* = 8.0, Н-4); 8.87 (1H, д, ³*J* = 6.0, Н-6); 10.17 (1H, с, CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 212 [M–Br]⁺ (80), 92 (100). Найдено, %: С 57.62; Н 4.80; Br 27.37; N 4.76. C₁₄H₁₄BrNO. Вычислено, %: С 57.55; Н 4.83; Br 27.35; N 4.79.

Бромид 5-этил-1-(2-формилбензил)-2-метилпиридиния (3b). Выход 1.23 г (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 175–177 °С (*i*-PrOH–гексан, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 773, 861, 1202, 1297, 1414, 1530, 1574, 1690 (C=O), 2765, 2868, 2925, 2992. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.26 (3H, т, ³*J* = 7.6, CH₂CH₃); 2.66 (3H, с, 2-CH₃); 2.81 (2H, к, ³*J* = 7.6, CH₂CH₃); 6.26 (2H, с, N⁺CH₂); 6.67 (1H, д, ³*J* = 7.6, Н-6'); 7.66–7.74 (2H, м, Н-4',5'); 8.12 (1H, д, ³*J* = 8.0, Н-3); 8.18 (1H, д, ³*J* = 7.2, ⁴*J* = 1.6, Н-3'); 8.55 (1H, д, ³*J* = 8.0, Н-4); 8.93 (1H, с, Н-6); 10.20 (1H, с, CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 240 [M–Br]⁺ (78), 120 (100). Найдено, %: С 60.19; Н 5.64; Br 24.98; N 4.35. C₁₆H₁₈BrNO. Вычислено, %: С 60.01; Н 5.67; Br 24.95; N 4.37.

Бромид 1-(2-бензоил-4-нитробензил)-2-метилпиридиния (3c). Выход 1.55 г (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 210–212 °С (MeNO₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 693, 786, 959, 1083, 1261, 1313, 1349 (NO₂), 1447, 1471, 1525 (NO₂), 1610, 1667 (C=O), 2848, 2982, 3018, 3054. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.71 (3H, с, CH₃); 6.16 (2H, с, CH₂); 7.37 (1H, д, ³*J* = 8.4, Н-6'); 7.61 (2H, т, ³*J* = 8.0, Н-3',5'"); 7.78 (1H, т, ³*J* = 8.0, Н-4'"); 7.85 (2H, д, ³*J* = 8.0, Н-2',6'"); 8.05 (1H, т, ³*J* = 7.2, Н-5); 8.21 (1H, д, ³*J* = 8.0, Н-3); 8.33 (1H, д, ⁴*J* = 2.4, Н-3'); 8.44 (1H, д, ³*J* = 8.8, ⁴*J* = 2.4, Н-5'); 8.58 (1H, т, ³*J* = 8.0, Н-4); 9.01 (1H, д, ³*J* = 6.4, Н-6). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 333 [M–Br]⁺ (75), 105 (100). Найдено, %: С 58.21; Н 4.18; Br 19.30; N 6.76. C₂₀H₁₇BrN₂O₃. Вычислено, %: С 58.13; Н 4.15; Br 19.33; N 6.78.

Бромид 1-(2-бензоил-4-нитробензил)-2-метил-5-этилпиридиния (3d). Выход 1.48 г (67%), бесцветные кристаллы, т. пл. 213–215 °С (MeNO₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 796, 874, 1264, 1308, 1349 (NO₂), 1525 (NO₂), 1659

(C=O), 2976, 2997, 3059. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (3H, т, $^3J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.66 (3H, с, 2- CH_3); 2.79 (2H, к, $^3J = 7.6$, CH_2CH_3); 6.16 (2H, с, N^+CH_2); 7.34 (1H, д, $^3J = 8.4$, H-6"); 7.60 (2H, т, $^3J = 8.0$, H-3",5"); 7.77 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-4"); 7.83 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2",6"); 8.04 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-3); 8.30 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-3"); 8.40–8.46 (2H, м, H-4,5"); 8.97 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:1), δ , м. д.: 14.9 (CH_2CH_3); 20.1 (2- CH_3); 25.3 (CH_2CH_3); 58.9 (N^+CH_2); 125.5; 127.1; 129.6 (2C); 130.5; 131.0 (3C); 135.2; 136.3; 138.1; 140.1; 142.7; 146.6; 147.5; 154.0; 195.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 361 [$\text{M}-\text{Br}$] $^+$ (70), 105 (100). Найдено, %: C 59.92; H 4.78; Br 18.14; N 6.32. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 59.87; H 4.80; Br 18.11; N 6.35.

Бромид 1-[2-(4-хлорбензоил)бензил]-2-метил-пиридиния (3e). Выход 1.03 г (51%), бесцветные кристаллы, т. пл. 192–193 °С (MeNO₂). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 741, 929, 1088, 1155, 1273, 1301, 1491, 1583, 1664 (C=O), 2930, 3042. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (3H, с, CH_3); 6.00 (2H, с, CH_2); 7.10 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6"); 7.61–7.69 (5H, м, H-3',4',5',3",5"); 7.77 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2",6"); 8.03 (1H, т, $^3J = 7.0$, H-5); 8.12 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-3); 8.55 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-4); 8.85 (1H, д, $^3J = 6.5$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:1), δ , м. д.: 20.6 (CH_3); 59.1 (CH_2); 126.5; 129.4; 129.6 (3C); 129.7; 130.8; 131.6; 132.7 (2C); 133.2; 133.3; 136.0; 136.9; 139.4; 146.5; 156.4; 196.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 [$\text{M}+2-\text{Br}$] $^+$ (21), 322 [$\text{M}-\text{Br}$] $^+$ (66), 139 (100). Найдено, %: C 59.49; H 4.29; Br 19.82; Cl 8.81; N 3.45. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrClNO}$. Вычислено, %: C 59.65; H 4.25; Br 19.84; Cl 8.80; N 3.48.

Бромид 1-[2-(4-хлорбензоил)бензил]-2-метил-5-этил-пиридиния (3f). Выход 0.90 г (42%), бесцветные кристаллы, т. пл. 214–216 °С (MeNO₂). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 756, 925, 1087, 1263, 1533, 1586, 1669 (C=O), 2974. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (3H, т, $^3J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.61 (3H, с, CH_3); 2.76 (2H, к, $^3J = 7.6$, CH_2CH_3); 5.99 (2H, с, N^+CH_2); 6.98 (1H, д, $^3J = 8.4$, H-6"); 7.59–7.67 (5H, м, H-3',4',5',3",5"); 7.76 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2",6"); 8.01 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-3); 8.44 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 8.87 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:1), δ , м. д.: 15.0 (CH_2CH_3); 20.1 (CH_3); 25.3 (CH_2CH_3); 59.3 (N^+CH_2); 128.8; 129.1; 129.6 (2C); 130.5; 131.3; 132.6 (2C); 133.1; 133.5; 135.9; 136.6; 139.4; 142.5; 145.7; 146.2; 153.8; 196.1 (C=O). Найдено, %: C 61.30; H 4.95; Br 18.52; Cl 8.25; N 3.24. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrClNO}$. Вычислено, %: C 61.34; H 4.91; Br 18.55; Cl 8.23; N 3.25. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 352 [$\text{M}+2-\text{Br}$] $^+$ (21), 350 [$\text{M}-\text{Br}$] $^+$ (66), 139 (100).

Получение перхлоратов 6H-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния 4a,b (общая методика). К раствору 1.0 ммоль соли 3a,b в 15 мл *i*-PrOH добавляют 0.3 мл Et₃N. Реакционную смесь кипятят в течение 2 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 10 мл EtOH. К полученному раствору добавляют 1.5 мл насыщенного водного раствора NaClO₄ и оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают *i*-PrOH, перекристаллизовывают из MeOH.

Перхлорат 6H-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния (4a). Выход 0.24 г (83%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 211–213 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 745, 804, 1086 (ClO₄⁻), 1437, 1506, 1558, 1630 (C=N), 3085. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.55 (2H, уш. с, 6- CH_2); 7.45 (1H, д, $^3J = 11.6$, H-11); 7.55 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-9); 7.64–7.69 (2H, м, H-7,8); 7.78–7.81 (2H, м, H-10,12); 8.08 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-3); 8.22 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-1); 8.53 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-2); 9.28 (1H, д, $^3J = 6.0$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:1), δ , м. д.: 61.3 (CH_2); 124.8; 127.4; 128.4; 130.0; 130.6 (2C); 132.0; 133.5; 135.5; 141.6; 145.1; 145.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 194 [$\text{M}-\text{ClO}_4$] $^+$ (95), 92 (100). Найдено, %: C 57.17; H 4.15; Cl 12.04; N 4.74. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: C 57.25; H 4.12; Cl 12.07; N 4.77.

Перхлорат 3-этил-6H-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния (4b). Выход 0.25 г (78%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 219–221 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 755, 867, 1088 (ClO₄⁻), 1312, 1522, 1633 (C=N), 2972, 3080. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $^3J = 7.6$, CH_3); 2.84 (2H, к, $^3J = 7.6$, CH_2); 5.56 (2H, уш. с, 6- CH_2); 7.41 (1H, д, $^3J = 12.0$, H-11); 7.56 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-9); 7.62–7.66 (2H, м, H-7,8); 7.74 (1H, д, $^3J = 12.0$, H-12); 7.78 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-10); 8.15 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-1); 8.43 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-2); 9.26 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:1), δ , м. д.: 14.8 (CH_2CH_3); 25.6 (CH_2CH_3); 61.4 (N^+CH_2); 124.6; 127.9; 129.9; 130.2; 130.6; 131.9; 133.4; 135.5; 140.8; 143.8; 143.9; 144.1; 144.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 222 [$\text{M}-\text{ClO}_4$] $^+$ (73), 120 (100). Найдено, %: C 59.61; H 5.03; Cl 11.04; N 4.32. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: C 59.73; H 5.01; Cl 11.02; N 4.35.

Получение бромидов 11-арил-6H-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния 4c–f (общая методика). Метод I. К суспензии 1.0 ммоль соли 3c–f в 20 мл *i*-PrOH добавляют 0.5 мл Et₃N. Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч (в случае солей 3e,f) или 4.5–5 ч (в случае солей 3c,d). Оставляют на ночь при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают Me₂CO, перекристаллизовывают из MeOH.

Метод II. К суспензии 0.8 ммоль соли 5c,e,f в 15 мл EtOH добавляют 1.5 мл 48% водной HBr и нагревают в течение 2 ч при интенсивном перемешивании. После охлаждения отфильтровывают осадок, промывают Me₂CO, перекристаллизовывают из MeOH.

Бромид 9-нитро-11-фенил-6H-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния (4c). Выход 0.27 г (69%, метод I), 0.27 г (85%, метод II), светло-желтые кристаллы, т. пл. >300 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 786, 1349 (NO₂), 1525 (NO₂), 1561, 1628 (C=N), 2977, 3018. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.48 (1H, д, $^2J = 14.0$, 6- CH_2); 6.31 (1H, д, $^2J = 14.0$, 6- CH_2); 7.59–7.61 (3H, м, H-3',4',5'); 7.67–7.69 (2H, м, H-2',6'); 7.83 (1H, д, $^4J = 2.0$, H-10); 7.87 (1H, с, H-12); 8.14 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-3); 8.23 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7); 8.43 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-1); 8.51 (1H, д, $^3J = 8.0$, $^4J = 2.0$, H-8); 8.60 (1H, т, $^3J = 8.4$, H-2); 9.40 (1H, д, $^3J = 5.6$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:1), δ , м. д.: 59.9 (CH_2); 124.7 (2C); 126.2; 127.6; 129.2; 129.7 (2C); 130.3 (2C); 130.9; 131.8; 137.9; 139.9; 141.3; 144.9;

145.3; 148.5; 149.3; 150.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 315 $[M-Br]^+$ (90), 77 (100). Найдено, %: С 60.62; Н 3.85; Br 20.18; N 7.11. $C_{20}H_{15}BrN_2O_2$. Вычислено, %: С 60.78; Н 3.83; Br 20.22; N 7.09.

Бромид 9-нитро-11-фенил-3-этил-6H-пиридо[1,2-*b*]-[2]бензазепиния (4d). Выход 0.28 г (65%, метод I), 0.30 г (89%, метод II), светло-желтые кристаллы, т. пл. >300 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 701, 773, 1346 (NO_2), 1520 (NO_2), 1631 ($C=N$), 2966, 3028. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $^3J = 7.6$, CH_3); 2.86 (2H, к, $^3J = 7.6$, CH_2); 5.47 (1H, д, $^2J = 13.2$, 6- CH_2); 6.44 (1H, д, $^2J = 13.2$, 6- CH_2); 7.56–7.59 (3H, м, Н-3',4',5'); 7.66–7.69 (2H, м, Н-2',6'); 7.83 (1H, д, $^4J = 1.6$, Н-10); 7.85 (1H, с, Н-12); 8.35 (1H, д, $^3J = 8.5$, Н-7); 8.40 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-1); 8.47 (1H, д, $^3J = 8.5$, $^4J = 1.6$, Н-8); 8.51 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-2); 9.62 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:1), δ , м. д.: 14.8 (CH_2CH_3); 25.8 (CH_2CH_3); 59.3 (N^+CH_2); 124.3; 124.5; 125.8; 128.8; 129.4 (2C); 130.1 (2C); 130.6; 132.2; 138.1; 139.8; 141.1; 143.7; 144.0; 144.9; 147.1; 148.5; 149.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 343 $[M-Br]^+$ (95), 77 (100). Найдено, %: С 62.31; Н 4.55; Br 18.82; N 6.64. $C_{22}H_{19}BrN_2O_2$. Вычислено, %: С 62.42; Н 4.52; Br 18.88; N 6.62.

Бромид 11-(4-хлорфенил)-6H-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния (4e). Выход 0.25 г (66%, метод I), 0.27 г (87%, метод II), светло-желтые кристаллы, т. пл. > 300 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 752, 775, 834, 1015, 1091, 1502, 1558, 1625 ($C=N$), 2986, 3059. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.34 (1H, д, $^2J = 12.4$, 6- CH_2); 6.22 (1H, д, $^2J = 12.4$, 6- CH_2); 7.09 (1H, д, $^3J = 7.6$, Н-10); 7.46 (1H, т, $^3J = 7.6$, Н-9); 7.59–7.67 (5H, м, Н-8,2',3',5',6'); 7.74 (1H, с, Н-12); 7.96 (1H, д, $^3J = 7.0$, Н-7); 8.10 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-3); 8.41 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-1); 8.55 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-2); 9.48 (1H, д, $^3J = 6.0$, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 60.8 (N^+CH_2); 123.1 (С-9); 127.2 (С-3); 129.0 (С-1); 129.5 (С-3',5'); 130.0 (С-7); 130.3 (С-10,12); 132.0 (С-2',6'); 132.2 (С-8); 135.3 (С-4'); 135.6 (С-11); 136.3 (С-10a); 139.6 (С-1'); 144.5 (С-4); 144.9 (С-2); 149.3 (С-12a); 151.0 (С-6a). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 $[M+2-Br]^+$ (23), 304 $[M-Br]^+$ (70), 111 (100). Найдено, %: С 62.37; Н 3.97; Br 20.74; Cl 9.25; N 3.66. Вычислено, %: С 62.44; Н 3.93; Br 20.77; Cl 9.22; N 3.64.

Бромид 11-(4-хлорфенил)-3-этил-6H-пиридо[1,2-*b*]-[2]бензазепиния (4f). Выход 0.28 г (68%, метод I), 0.30 г (90%, метод II), светло-желтые кристаллы, т. пл. > 300 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 775, 835, 865, 1013, 1087, 1517, 1554, 1626 ($C=N$), 2969. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $^3J = 7.6$, CH_3); 2.83 (2H, к, $^3J = 7.6$, 3- CH_2); 5.36 (1H, д, $^2J = 13.2$, 6- CH_2); 6.12 (1H, д, $^2J = 13.2$, 6- CH_2); 7.10 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-10); 7.48 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-9); 7.60–7.63 (5H, м, Н-8,2',3',5',6'); 7.71 (1H, с, Н-12); 7.95 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-7); 8.32 (1H, д, $^3J = 8.4$, Н-1); 8.47 (1H, д, $^3J = 8.4$, Н-2); 9.44 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:1), δ , м. д.: 14.6 (CH_2CH_3); 25.4 (CH_2CH_3); 60.1 (N^+CH_2); 122.4; 128.4; 129.0 (2C); 129.7 (2C); 129.9; 131.5 (2C); 131.6; 135.1; 135.2; 136.1; 139.1; 143.1; 143.2; 144.2; 146.9; 150.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 $[M+2-Br]^+$ (25), 304 $[M-Br]^+$ (75), 111

(100). Найдено, %: С 63.97; Н 4.61; Br 19.39; Cl 8.60; N 3.36. $C_{22}H_{19}BrClN$. Вычислено, %: С 64.02; Н 4.64; Br 19.36; Cl 8.59; N 3.39.

Получение бромидов 11-гидрокси-11-арил-11,12-дигидро-6H-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния 5c,e,f (общая методика). Метод I. К суспензии 1.0 ммоль соли **3c,d** в 20 мл *i*-PrOH добавляют 0.5 мл Et_3N . Реакционную смесь кипятят в течение 1.5 ч. Дальнейшее выделение продукта реакции проводят по методике синтеза соединений **4c-f** (метод I) и получают в случае соли **3c** смесь соединений **4c** и **5c** в соотношении 6:1, в случае соли **3d** – смесь соединений **4d** и **5d** в соотношении 3:1.

Метод II. К суспензии 1.0 ммоль соли **3c,e,f** в 10 мл Me_2CO добавляют 0.4 мл Et_3N и кипятят в течение 3 ч при интенсивном перемешивании. После охлаждения отфильтровывают осадок, промывают Me_2CO , перекристаллизовывают из MeOH.

Бромид 11-гидрокси-9-нитро-11-фенил-11,12-дигидро-6H-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния (5c). Выход 0.28 г (68%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. >300 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 739, 783, 1352 (NO_2), 1450, 1527 (NO_2), 1633 ($C=N$), 3034, 3189 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.79 (1H, д, $^2J = 14.4$, 12- CH_2); 4.50 (1H, д, $^2J = 14.4$, 12- CH_2); 6.29 (1H, д, $^2J = 15.6$, 6- CH_2); 6.61 (1H, с, ОН); 6.82 (1H, д, $^2J = 15.6$, 6- CH_2); 7.29–7.31 (1H, м, Н-4'); 7.36–7.39 (2H, м, Н-3',5'); 7.46–7.47 (2H, м, Н-2',6'); 7.84 (1H, с, Н-10); 7.99 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-7); 8.09–8.11 (2H, м, Н-3,8); 8.16 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-1); 8.56 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-2); 9.52 (1H, д, $^3J = 5.6$, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:1), δ , м. д.: 46.2 (С-12); 60.0 (С-6); 75.5 (С-11); 123.1; 126.4 (2C); 127.3; 127.4; 128.2; 128.9 (2C); 131.8; 132.5; 136.9; 145.6; 146.6; 146.7; 148.3; 148.7; 154.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 333 $[M-Br]^+$ (90), 77 (100). Найдено, %: С 58.20; Н 4.18; Br 19.29; N 6.76. $C_{20}H_{17}BrN_2O_3$. Вычислено, %: С 58.13; Н 4.15; Br 19.33; N 6.78.

Бромид 11-гидрокси-9-нитро-11-фенил-3-этил-11,12-дигидро-6H-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния (5d). Выход в смеси с соединением **4d** 0.25 г (25%, метод I). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, т, $^3J = 7.6$, CH_3); 2.85 (2H, к, $^3J = 7.6$, CH_2); 3.72 (1H, д, $^2J = 14.4$, 12- CH_2); 4.47 (1H, д, $^2J = 14.4$, 12- CH_2); 6.22 (1H, д, $^2J = 15.6$, 6- CH_2); 6.59 (1H, с, ОН); 6.81 (1H, д, $^2J = 15.6$, 6- CH_2); 7.30 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-4'); 7.38 (2H, т, $^3J = 8.0$, Н-3',5'); 7.46–7.48 (2H, м, Н-2',6'); 7.85 (1H, с, Н-10); 8.01–8.02 (2H, м, Н-7,8); 8.18 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-1); 8.45 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-2); 9.55 (1H, д, $^3J = 5.6$, Н-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 361 $[M-Br]^+$ (85), 77 (100).

Бромид 11-гидрокси-11-(4-хлорфенил)-11,12-дигидро-6H-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепиния (5e). Выход 0.24 г (59%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 226–228 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 765, 825, 1070, 1093, 1491, 1631 ($C=N$), 2956, 3039, 3245 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.67 (1H, д, $^2J = 14.4$, 12- CH_2); 4.45 (1H, д, $^2J = 14.4$, 12- CH_2); 6.04 (1H, д, $^2J = 15.2$, 6- CH_2); 6.36 (1H, с, ОН); 6.70 (1H, д, $^2J = 15.2$, 6- CH_2); 7.01 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-10); 7.27–7.31 (2H, м, Н-9,8); 7.35 (2H, д, $^3J = 8.4$, Н-3',5'); 7.45 (2H, д, $^3J = 8.4$, Н-2',6'); 7.61 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-7); 8.05–8.08 (2H, м, Н-1,3); 8.53 (1H, т,

$^3J = 8.0$, H-2); 9.50 (1H, д, $^3J = 6.0$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:1), δ , м. д.: 46.4 (C-12); 61.0 (C-6); 75.1 (C-11); 127.2; 128.4 (2C); 128.6 (3C); 130.3 (2C); 130.4; 131.8; 132.3; 133.0; 144.1; 145.4; 146.3; 148.4; 154.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 $[\text{M}+2-\text{Br}]^+$ (23), 322 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (69), 111 (100). Найдено, %: C 59.57; H 4.27; Br 19.80; Cl 8.77; N 3.50. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrClNO}$. Вычислено, %: C 59.65; H 4.25; Br 19.84; Cl 8.80; N 3.48.

Бромид 11-гидрокси-11-(4-хлорфенил)-3-этил-11,12-дигидро-6H-пиридо[1,2-b][2]бензазепиния (5f). Выход 0.25 г (57%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 271–273 °C (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 765, 851, 1058, 1491, 1530, 3018, 3204 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, т, $^3J = 7.6$, CH_3); 2.84 (2H, к, $^3J = 7.6$, CH_2); 3.64 (1H, д, $^2J = 14.8$, 12- CH_2); 4.39 (1H, д, $^2J = 14.8$, 12- CH_2); 5.96 (1H, д, $^2J = 15.2$, 6- CH_2); 6.34 (1H, с, OH); 6.66 (1H, д, $^2J = 15.2$, 6- CH_2); 7.02 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-10); 7.29–7.31 (2H, м, H-8,9); 7.33 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-3',5'); 7.43–7.44 (2H, м, H-2',6'); 7.59 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7); 7.96 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-1); 8.41 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-2); 9.47 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:1), δ , м. д.: 14.9 (CH_2CH_3); 25.6 (CH_2CH_3); 46.2 (12-C); 60.8 (6-C); 75.2 (11-C); 128.2 (3C); 128.3 (2C); 129.9; 130.2; 130.4; 131.2; 132.5; 133.0; 143.0; 144.1; 144.5; 145.5; 148.2; 152.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 352 $[\text{M}+2-\text{Br}]^+$ (23), 350 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (69), 111 (100). Найдено, %: C 61.41; H 4.94; Br 18.51; Cl 8.22; N 3.26. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrClNO}$. Вычислено, %: C 61.34; H 4.91; Br 18.55; Cl 8.23; N 3.25.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H соединений **3**, **4 a–f**, **5c,e,f** и спектры ЯМР ^{13}C соединений **3d–f**, **4a–f**, **5c,e,f**, а также спектры COSY, NOESY, ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC соединения **4e**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- (a) Heinrich, M.; Lee, T. H. *J. Ethnopharmacol.* **2004**, *92*, 147. (b) Zhang, Y.; Shen, S.; Fang, H.; Xu, T. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1244. (c) Li, S.; Li, X.; Zhang, T.; Kamara, M. O.; Liang, J.; Zhu, J.; Meng, F. *Bioorg. Chem.* **2020**, *94*, 103385. (d) Wang, L.; Yin, Z. Q.; Cai, Y.; Zhang, X. Q.; Yao, X. S.; Ye, W. C. *Biochem. Syst. Ecol.* **2010**, *38*(3), 444. (e) Hasebein, P.; Aulinger, K.; Schepmann, D.; Wunsch, B.
- (a) Zhao, R. Y.; Zhuo, X.; Yang, Q.; Zhao, L.; Huang, Yu.; Ye, H.; Yang, C.; Lei, J.; Gai, S.; Guo, H.; Jia, J.; Bai, L.; Xie, H.; Zhou, X.; Guo, Z.; Li, W.; Cao, M.; Zheng, J.; Ye, Z.; Yang, Y. WO Patent 202006722. (b) Wang, L.-L.; Han, H.-B.; Cui, Z.-H.; Zhao, J.-W.; Bu, Z.-W.; Wang, Q.-L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 873. (c) Meng, F.; Li, S.; Zhu, J.; Xu, H.; Li, X.; Wang, L.; Zhang, T.; Liang, J.; Sun, Q.; Zhao, N. CN Patent 110172058.
- Simic, M. R.; Stankovic, M.; Mandic, B. M.; Tesevic, V. V.; Savic, V. M. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2015**, *348*, 100.
- Houlihan W.; Nadelson J. US Patent 3892752; *Chem. Abstr.* **1975**, *83*, 178856.
- (a) Borsini, E.; Broggin, G.; Colombo, F.; Khansaa, M.; Fasana, A.; Galli, S.; Passarella, D.; Riva, E.; Riva, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 264. (b) Cleghorn, L. A. T.; Grigg, R.; Kilner, C.; MacLachlan, W. S.; Sridharan, V. *Chem. Commun.* **2005**, *24*, 3071. (c) Santos, L. S.; Pilli, R. A. *Synthesis* **2002**, 87. (d) Ikeda, M.; Akamatsu, S.; Kugo, Y.; Sato, T. *Heterocycles* **1996**, *42*, 155.
- (a) Maruyama, K.; Ogawa, T.; Kubo, Y.; Araki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2025. (b) Maruyama, K.; Kubo, Y. *Chem. Lett.* **1978**, 769.
- (a) Neumann, R.; Herz, H.-G.; Maas, G. *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **2002**, *57*(4), 427. (b) Reinhard, R.; Glaser, M.; Neumann, R.; Maas, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7744.
- Gorulya, A. P.; Tverdokhlebov, A. V.; Tolmachev, A. A.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1030.
- (a) Cheng, Y.; Yang, H.-B.; Wang, M.-X.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2821. (b) Li, X.; Zhou, G.; Du, X.; Wang, T.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5630.
- Bradsher, C. K.; Quin, L. D.; Le Bleu, R. E. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3278.
- (a) Kovtunen, V. A.; Potikha, L. M.; Sypchenko, V. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V. *J. Chem. Res.* **2012**, *6*, 312. (b) Potikha, L. M.; Sypchenko, V.; Davydov, V. *Fr.-Ukr. J. Chem.* **2019**, *7*(1), 96.
- Zhang, X. X.; Lippard, S. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*(17), 5298.
- Gobbi, S.; Cavalli, A.; Negri, M.; Schewe, K. E.; Belluti, F.; Piazzi, L.; Hartmann, R. W.; Recanatini, M.; Bisi, A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3420.
- Kim, D. H.; Santilli, A. A.; Sulkowski, T. S.; Childress, S. J. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3720.