

Е. В. Болтухина, Ф. И. Зубков, А. В. Варламов

**МЕТОДЫ ПОСТРОЕНИЯ
[1,2]ИЗОИНДОЛОКОНДЕНСИРОВАННЫХ БЕНЗАЗЕПИНОВ,
БЕНАЗОЦИНОВ, ХИНОЛИНОВ И ИЗОХИНОЛИНОВ**

1. ИЗОИНДОЛОБЕНЗАЗЕПИНЫ, ИЗОИНДОЛОБЕНАЗОЦИНЫ

(ОБЗОР)

В обзоре обобщены данные о методах построения тетрациклических систем, в которых изоиндольный цикл конденсирован по стороне [1, 2] с бензазепинами и бензазацинами. Рассмотрены условия реакций и подходы, приводящие к изоиндолобензазепинам и изоиндолобензазацинам. Приведены примеры синтеза физиологически активных природных алкалоидов, обладающих строением упомянутых конденсированных изоиндолов. Обобщены данные за 1959–2004 гг.

Ключевые слова: алкалоиды, изоиндолобензазепины, изоиндолобензазацины, методы синтеза.

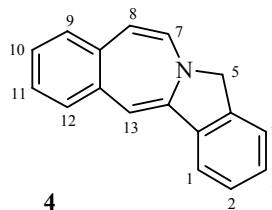
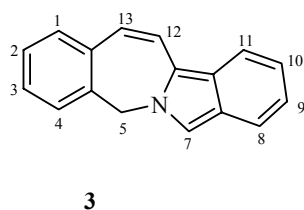
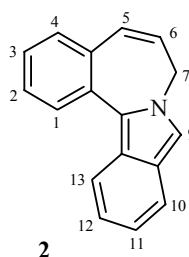
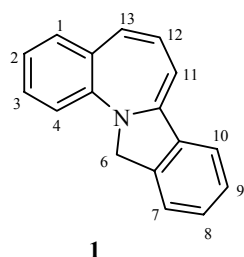
Интерес к разработке удобных методов синтеза тетрациклических структур, в которых изоиндольный фрагмент аннелирован с хинолиновым, изохинолиновым или бензазепиновым, обусловлен широким спектром физиологической активности и распространенностью подобных структур в природе.

Несмотря на значительный экспериментальный материал, отсутствуют работы, обобщающие подходы к построению таких структур.

В настоящем обзоре последовательно систематизированы сведения, касающиеся синтеза изоиндолобенз-3- и -2-азепинов, изоиндолоазоцинов, изоиндолохинолинов и изоиндолоизохинолинов. Подобная структура обзора обусловлена тем, что изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепины являются основным структурным фрагментом большого числа алкалоидов, а сведения, касающиеся их синтеза, наиболее обширны. Помимо методов синтеза, в обзор включены некоторые данные о нахождении в природе и физиологической активности указанных выше конденсированных изоиндолов.

1. ИЗОИНДОЛОБЕНЗАЗЕПИНЫ

Теоретически при сочленении бензазепинового и изоиндольного циклов возможно образование четырех конденсированных гетероциклических систем, содержащих изоиндолобензазепиновый фрагмент: 6Н-изоиндоло[2,1-*a*]бенз-1-азепин (**1**), 7Н-изоиндоло[1,2-*a*]бенз-2-азепин (**2**), 5Н-изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепин (**3**), 5Н-изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепин (**4**).



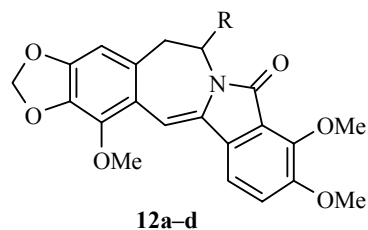
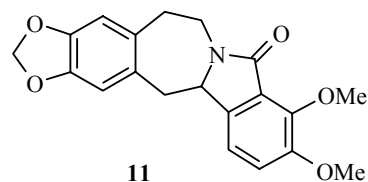
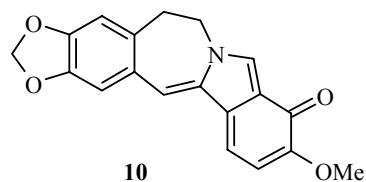
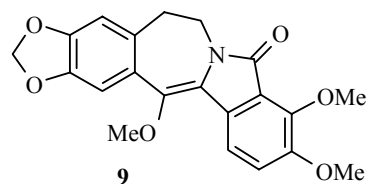
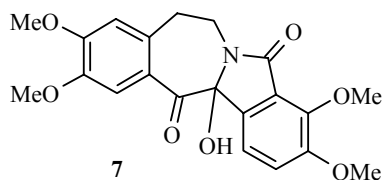
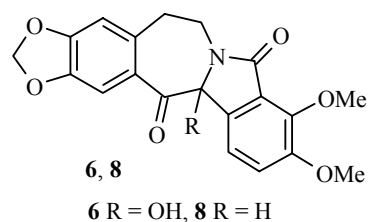
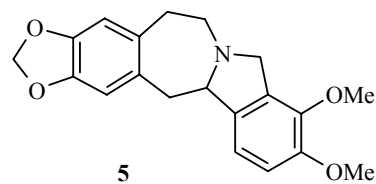
Из гетероциклов **1–4** в настоящее время достаточно изучены только соединения **4**. Сведения о путях построения и химических свойствах полициклов **1, 2** можно почерпнуть из ограниченного числа публикаций [1–4]. Упоминание о производных изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепинов **3** нам удалось встретить лишь в девяти работах [5–13], четыре из которых [10–13] являются патентами.

1.1. Синтез изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов

Впервые соединение, имеющее изоиндолобензазепиновый скелет, было синтезировано в 1965 г. К. Шопф и М. Швайкерт [14] и получило название "основание Шопф–Швайкерт VI" **5**. Позднее [15] этот амин был выделен из растения семейства барбарисовых (*Berberis darwinii*) и назван чиленамином.

В 1980-х гг. из того же семейства растений (*B. empetrifolia*, *B. actinacantha* Mart. ex Schult., *B. darwinii* Hook и *B. valdiviana* Phil.) был выделен ряд изоиндолобензазепиновых алкалоидов: (±)-чиленин **6**, (±)-пальманин **7**, (±)-деоксичиленин **8**, пиктонамин **9**, чиленинон **10** и (±)-ленноксамин **11** [15–17].

В те же годы [18, 19] было обнаружено, что замещенные по положению **7** изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепин-5-оны **12** проявляют цитотоксическую активность в отношении клеток, пораженных лейкемией.



12 a R = OH, **b** R = OMe, **c** R = OEt, **d** R = NMe₂

Последний факт, а также уникальная структура делают эти соединения интересными объектами для синтеза различных биологически активных соединений. Все это, наряду с открытием большого числа природных алкалоидов, стимулировало интерес химиков к системе изоиндолобензазепина, что, в свою очередь, привело к разработке методов построения изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинового скелета.

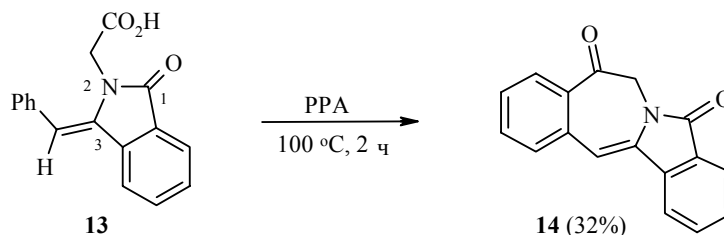
Основные методы синтеза изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов можно разделить на три группы: аннелирование азепинового фрагмента к уже имеющемуся изоиндольному фрагменту или наоборот и синтез изоиндолобензазепинов на основе природного сырья – доступных бербериновых алкалоидов. В последние годы появились оригинальные методы синтеза изоиндолобензазепинов из десятичленных лактамов, диазокетамидов, перегруппировкой изоиндолохинолинов, обобщенные в разделах 1.1.5–1.1.7.

1.1.1. Синтез изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов

из производных изоиндола

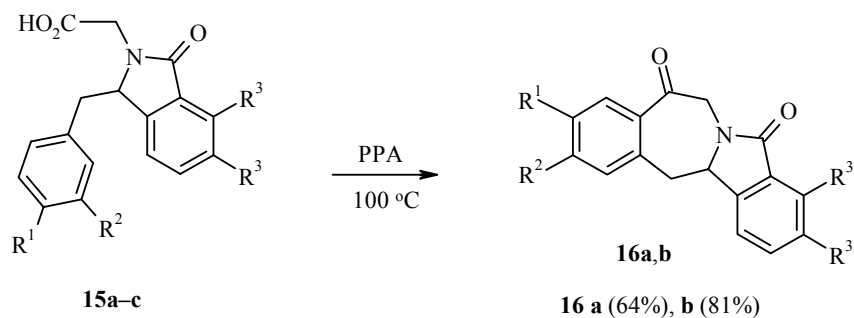
Широкое применение благодаря простоте, относительно небольшой стадийности и высоким выходам находят синтезы изоиндолобензазепинов на основе различных фталимидинов.

При нагревании в ПФК *Z*-2-карбоксиметил-3-бензилиденфталимидина **13**, синтезированного из 3-бензилиденфталимидина и глицината натрия, образуется дигидроизоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепин **14** [20].



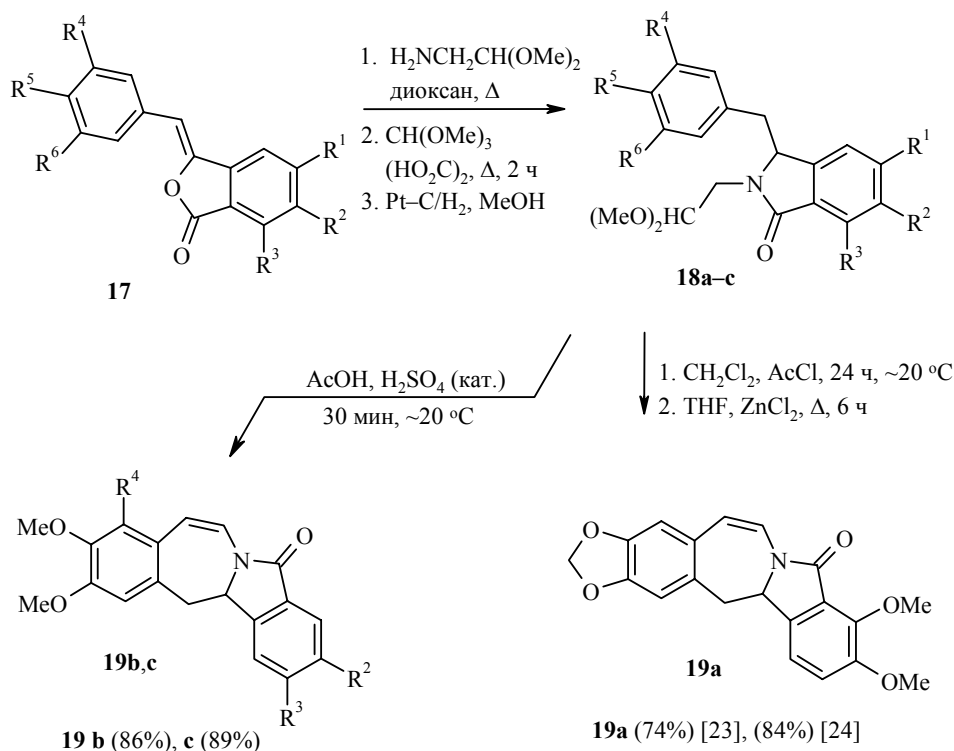
Для синтеза тетрагидроизоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов **16** можно использовать замещенные 2-карбоксиметил-3-бензилфталимидины **15**, которые получают каталитическим восстановлением соответствующих 2-карбоксиметил-3-бензилиденфталимидинов [21, 22].

В случае соединения **15c** условия циклизации подобрать не удалось: во всех экспериментах либо были получены смеси неидентифицируемых соединений, либо возвращалась исходная кислота **15c**.



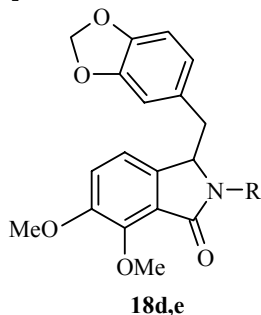
a $R^1 = R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{H}$; **b** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{OMe}$; **c** $R^1 + R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^3 = \text{OMe}$

Дигидроизоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепин **19a** был получен из *N*-2,2-диметоксиэтил-3-бензилфталимидина **18a** в присутствии хлорида цинка [23]. Позднее циклизация аналогичных ацеталей **18b,c** была осуществлена под действием каталитических количеств серной кислоты [24].



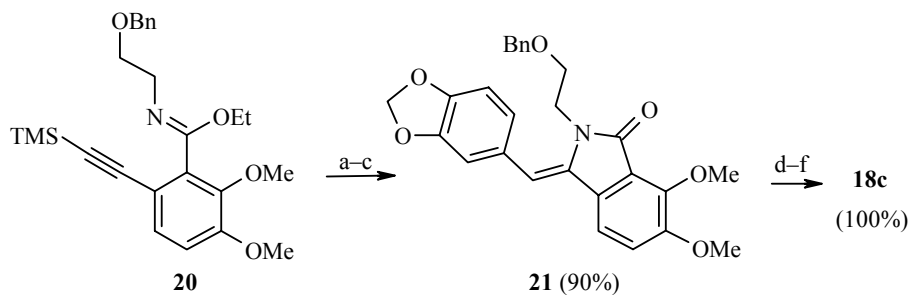
19 a $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OMe}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 + \text{R}^6 = \text{OCH}_2\text{O}$; b $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{OMe}$;
c $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 + \text{R}^3 = \text{OCH}_2\text{O}$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{OMe}$

Следует отметить, что в обычных для циклизации амидоацеталей условиях (обработка муравьиной или серной кислотой в ацетоне) наблюдается лишь гидролиз ацетальной группировки соединения **18a**. При повышении температуры или использовании эфирата трехфтористого бора происходит осмоление. Лишь при использовании в качестве катализатора TsOH с низким выходом образуется целевое соединение **19a**. Приемлемого выхода изоиндолоазепина **19a** удалось достичь только при последовательном взаимодействии исходного ацетала **18a** с ацетилхлоридом и хлоридом цинка. Авторы предполагают, что при взаимодействии изоиндолона **18** с ацетилхлоридом образуется смесь хлорметокси- и винильного производных **18d,e**, которые затем циклизуются под действием кислоты Льюиса [23].



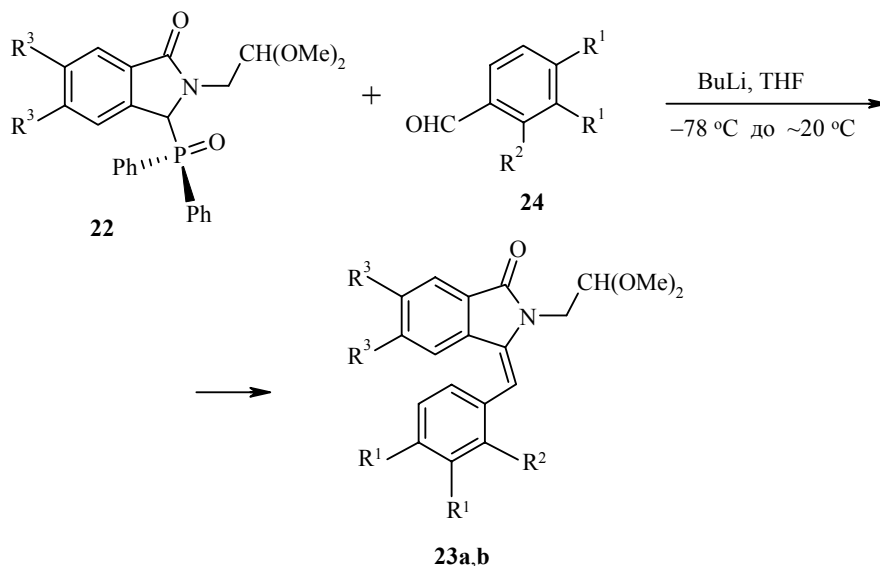
d $\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{OMe}$, e $\text{R} = -\text{CH}=\text{CH}_2$

Исходные диметилацетали **18** получают из замещенного 3-бензилиденфталида **17** [23]. Позднее был предложен другой метод синтеза фталимидинов **18** [25], ключевой стадией которого является внутримолекулярная циклизация алкинов **20**, протекающая через промежуточный алкилиденлактам **21**.



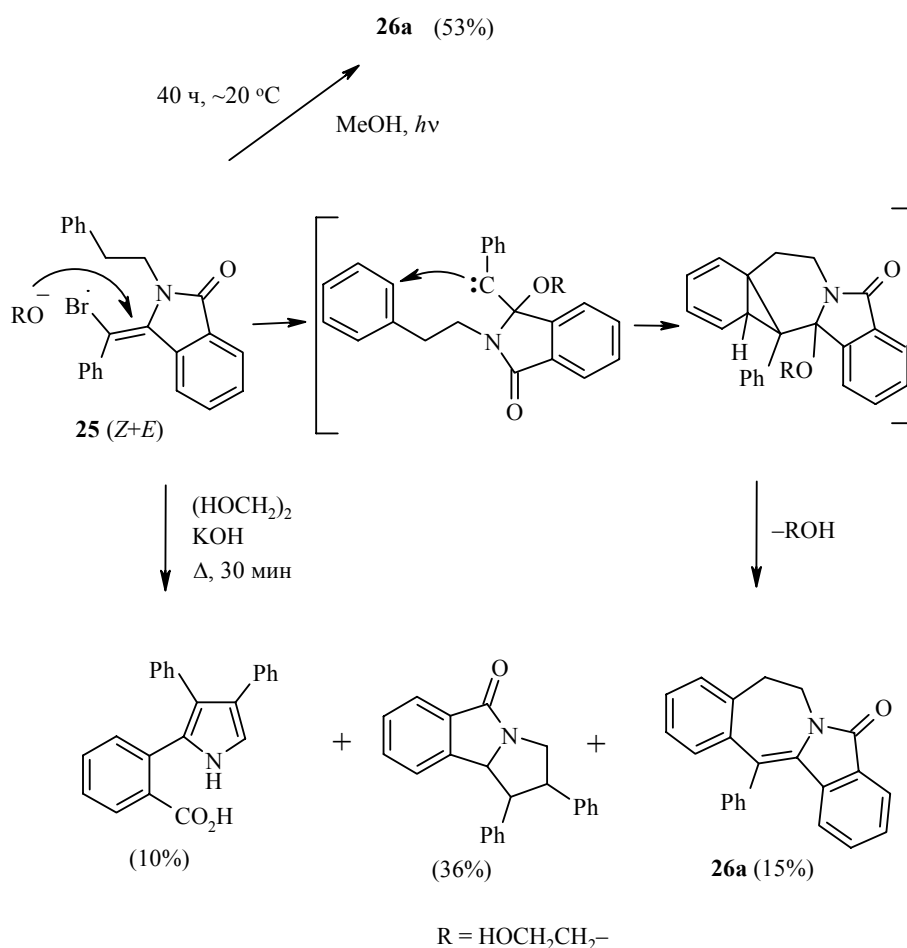
а) триметилхлорсилан, NaI, MeCN, 0 → ~20 °С, 12 ч; б) Pd(OAc)₂, PPh₃, Ag₂CO₃, Et₃N, 1-*I*-2,3-(OCH₂O)C₆H₃, Bu₄NCl, ТГФ, ~20 °С, 3 ч; в) гексаметилдисилазанилитий, ТГФ, 0 → ~20 °С, 1 ч; д) Pd-C/H₂, ТГФ–MeOH–AcOH, ~20 °С, 36 ч; е) (COCl)₂, ДМСО, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 → 0 °С; ф) TsOH, CH(OMe)₃, MeOH, Δ

3-Бензилиденфталимидины **23** могут быть также получены по реакции Хорнера [24] из доступных замещенных бензальдегидов **24** и фосфорилированных изоиндолинонов **22**, содержащих диметилацетальную группировку.

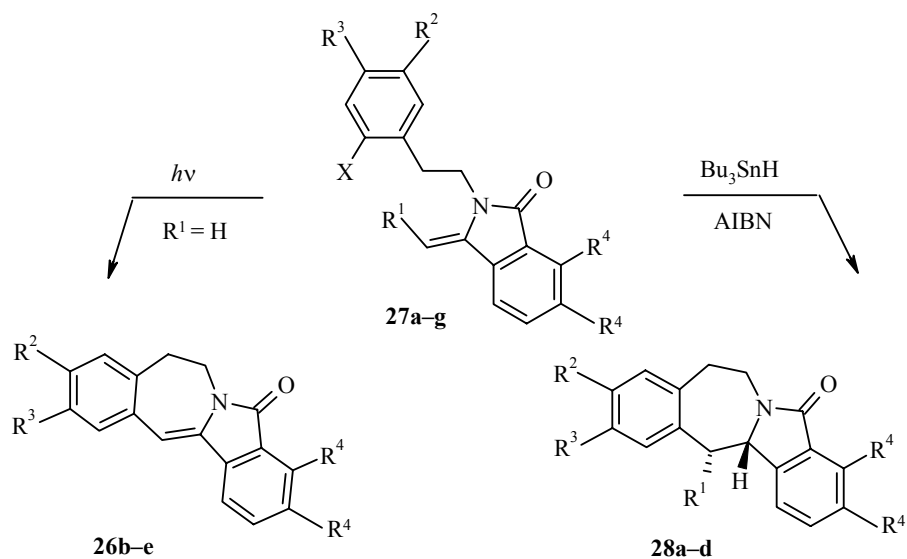


23 a R¹ = OMe, R² = R³ = H (89%); **b** R¹ = R² = OMe (95%), 2R³ = OCH₂O

При нагревании 3-(α -бромбензилен)-2-фенэтилфталимида (25) в этиленгликоле в присутствии щелочи образуются три соединения, одним из которых является дигидроизоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепин 26a (15%), при облучении метанольного раствора фталимида 25 ртутной лампой – только изоиндолобензазепин 26a (53%) [26]. Авторами предложен механизм перегруппировки фталимида 25 в щелочных условиях.



При облучении бензольных растворов N-[α -(2-галогенофенэтил)]фталимида 27a–e в присутствии триэтиламина [27] или в условиях реакции Хека [28] образуются дигидроизоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепины 26b–e. Радикальная циклизация N-[α -(2-бромфенэтил)]фталимида 27a,b,f,g приводит к тетрагидроизоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинам 28a–d [29, 30].



AIBN – азобис(изобутиронитрил)

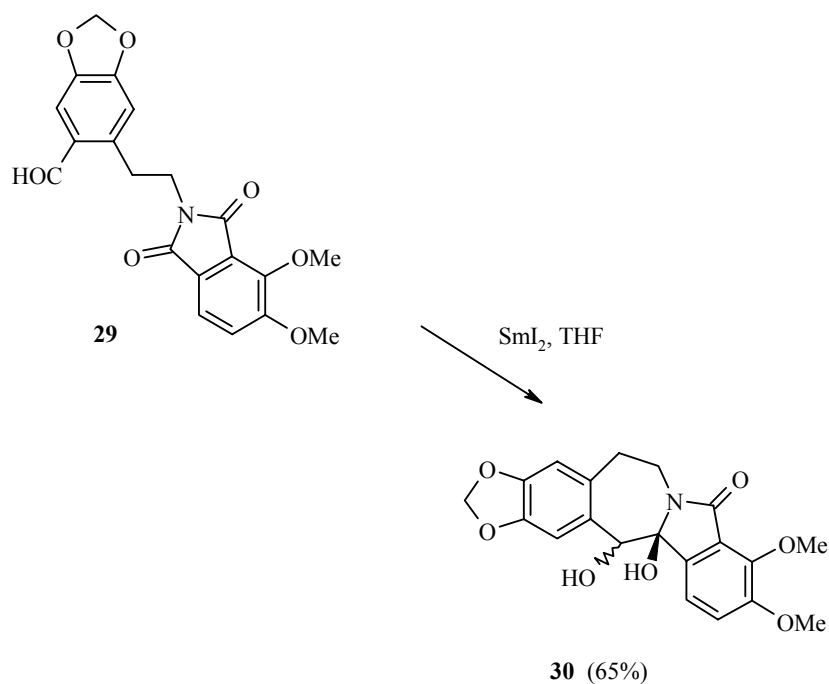
Условия получения и выходы соединений 26 и 28*

27	R²	R³	R⁴	Условия циклизации	Продукт	Выход, %
a	OMe	OMe	H	<i>hν</i> , 2537 Å, PhH, NEt ₃	26b	20
				Bu ₃ SnH, AIBN, PhH, Δ	28a	81
b	OCH ₂ O	OMe	OMe	<i>hν</i> , 2537 Å, PhH, NEt ₃	26c	22
				Bu ₃ SnH, AIBN, PhH, Δ	28b	61
c	OMe	OMe	OMe	<i>hν</i> , 2537 Å, PhH, NEt ₃	26d	Не указан
d	H	H	H	Pd(OAc) ₂ , K ₂ CO ₃ , LiCl, 120 °C, ДМФА	26e	70
e	OCH ₂ O	OMe	OMe	Pd(OAc) ₂ , K ₂ CO ₃ , LiCl, 120 °C, ДМФА	26c	10
				Pd(OAc) ₂ , Bu ₄ NCl, NaHCO ₃ , ДМФА, 110 °C, 18 ч		50
				Pd(OAc) ₂ , Bu ₄ NCl, NaHCO ₃ , 3 Å MS**, MeCN, Δ, 16 ч		28
				Pd(OAc) ₂ , Bu ₄ NCl, KOAc, 3 Å MS, ДМФА, 110 °C, 18 ч		34
				Pd(OAc) ₂ , Bu ₄ NCl, KOAc, ДМФА, 110 °C, 18 ч		54
f	OMe	OBn	H	Bu ₃ SnH, AIBN, PhH, Δ, 6 ч	28c	40
g	OMe	OMe	H	Bu ₃ SnH, AIBN, PhH, Δ	28d	93

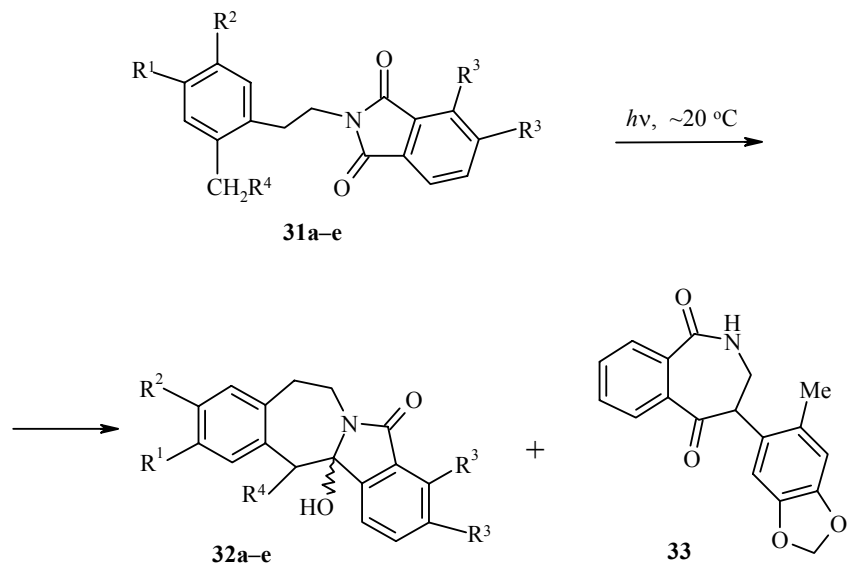
* **27 a** R¹ = H, **g** R¹ = Ph; **a-c, f, g** X = Br, **d, e** X = I.

** MS – молекулярные сита.

В 2002 г. японскими химиками [31] был предложен новый подход к синтезу изоиндоло[1,2-*b*]бенз-2-азепинов, ключевой стадией которого является внутримолекулярная циклизация N-[α -(2-формилфенэтил)]фталимида **29** в присутствии иодида самария(II). Реакция протекает стереоселективно, при этом образуется смесь *цис*- и *транс*-диастереомеров изоиндолобензазепина **30** в соотношении 3:1.



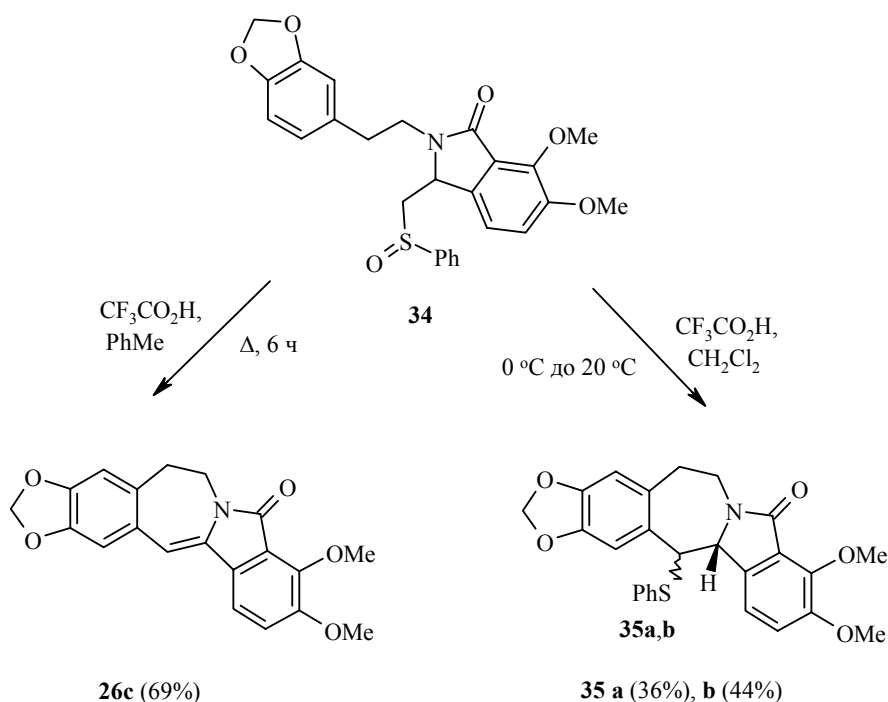
Фотоциклизация фталимидов **31**, имеющих *o*-метилфенильный заместитель в N-боковой цепи, приводит к образованию изоиндоло[1,2-*b*]-бенз-3-азепинов **32** [32, 33]. В случае соединения **31c** побочно образуется бенз-2-азепин **33**, выход которого зависит от условий проведения реакции. Сульфид **32e** неустойчив, и в процессе выделения подвергается дегидратации. Исходные фталимидины **31a–d** синтезируют взаимодействием соответствующих фталевых ангидридов и β -фенилэтиламина при 150 °С. Тиоэфир **31e** легко образуется из соединения **31b** под действием *t*-BuSH (HOAc, HClO₄).



Условия получения и выходы соединений 32 и 33

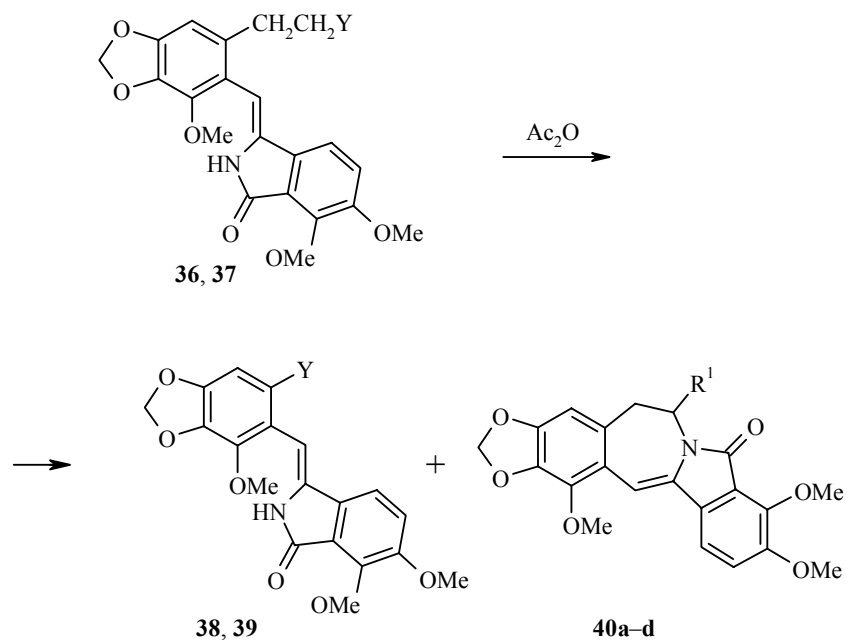
31	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Условия (облучение ртутной лампой)	Выход, %		
						32	33	31 (возврат)
a	H	H	H	H	MeCN, 500 Вт, 7 ч	5	–	29
b	OMe	OMe	H	H	Me ₂ CO, 500 Вт, 2 ч 30 мин	19	–	41
c	OCH ₂ O	H	H	H	Me ₂ CO, 1 кВт (пирекс), 1 ч 30 мин	27	–	55
					Me ₂ CO, 500 Вт, 35 мин	9	10	30
d	OMe	OMe	OMe	H	Me ₂ CO, 500 Вт	17	14	19
					Me ₂ CO, 1 кВт (пирекс), 45 мин	24	–	8
e	OMe	OMe	H	<i>t</i> -BuS	Me ₂ CO	35	–	21
					Me ₂ CO	Не выделялся	–	–

Взаимодействие сульфоксида **34** с трифторуксусной кислотой в дихлорметане приводит к образованию 13-фенилтиоизоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепина **35** в виде смеси диастереомеров **35a** (*цис*-SPh) и **35b** (*транс*-SPh). Авторы предполагают, что это превращение протекает через перегруппировку Паммерера и последующее внутримолекулярное электрофильное замещение образующегося α -трифторацетоксисульфида. При проведении реакции в кипящем толуоле был выделен дигидроизоиндолобензазепин **26с**. По-видимому, реакция также протекает через образование фенилсульфанилпроизводного **35**, который в условиях реакции элиминирует тиофенол [34, 35].



Изоиндолобензазепины могут быть получены из метилиодида или N-оксида *Z*-нарцеинимида [36–38]. Так, при термическом разложении метилиодида *Z*-нарцеинимида **36** [36] помимо ожидаемых *Z*- и *E*-нарцеонимидов **38** ($R = -\text{CH}=\text{CH}_2$) с выходом 2% был выделен дигидроизоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепин **40a**.

При обработке N-оксида *Z*-нарцеинимида **37** уксусным ангидридом состав продуктов реакции зависит от условий ее проведения. При нагревании N-оксида **37** в уксусном ангидриде [37] вместо ожидаемого продукта дезалкилирования образуется дигидроизоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепин **40b** с выходом 54%. В хлороформе при комнатной температуре [38] образуются смеси изоиндолобензазепинов **40b,c** и имида **39**. При проведении же реакции в присутствии пиридина [38] образуются изоиндолобензазепины **40b,d**.

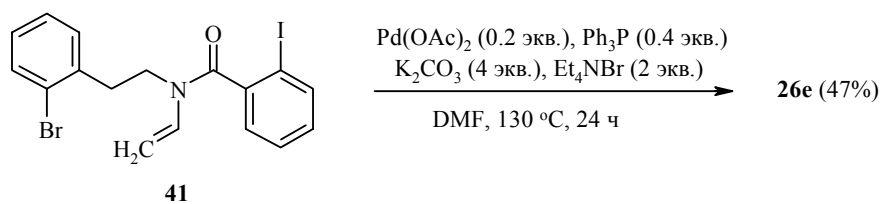


36 Y = NMe₃I; **37** Y = N(O)Me₂; **38** Y = -CH=CH₂; **39** Y = -CH₂N(Me)Ac;
40 a R¹ = H, **b** R¹ = NMe₂, **c** R¹ = OH, **d** R¹ = OAc

Условия получения и выходы соединений 40

Исходное соединение	Условия реакции	Продукт реакции	Выход, %
36	30% KOH, Δ, 7 ч	38	92
		40a	2
37	Ac ₂ O, 40–70 °C	40b	54
		39	23
	Ac ₂ O, CHCl ₃ , 20 °C, 50 ч	40b	19
		40c	5
	Ac ₂ O, PyH, CHCl ₃ , 20 °C, 50 ч	40b	22
		40d	7

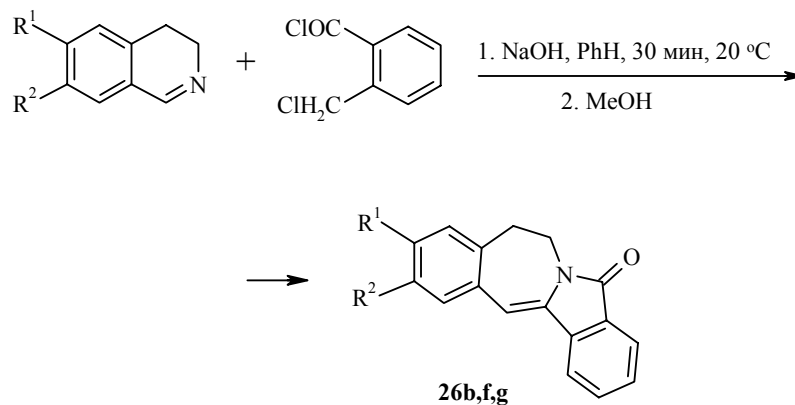
Енамид **41** последовательно циклизуется в условиях реакции Хека в дигидроизоиндолобензазепин **26e** [39].



1.1.2 Синтез изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов из замещенных

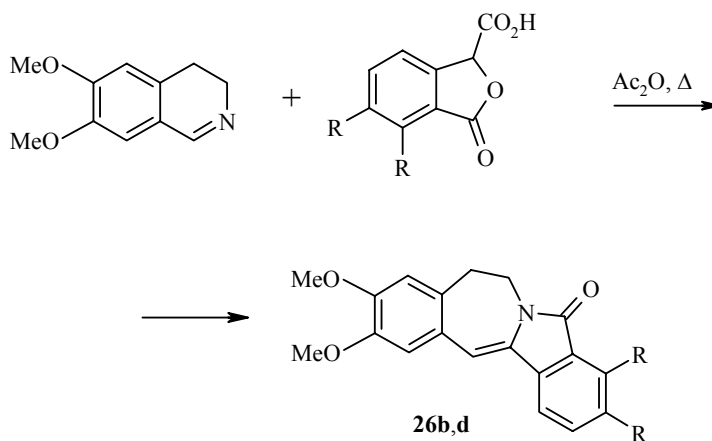
ИЗОХИНОЛИНОВ

На основании ретросинтетического анализа в 1984 г. был предложен оригинальный одностадийный метод синтеза изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов **26b,f,g** [40]. Установлено, что для осуществления реакции необходимо наличие атома кислорода в положении 6 изохинолина.



26 b $R^1 = R^2 = \text{OMe}$ (59%); **f** $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{H}$ (32%); **g** $R^1 + R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$ (27%)

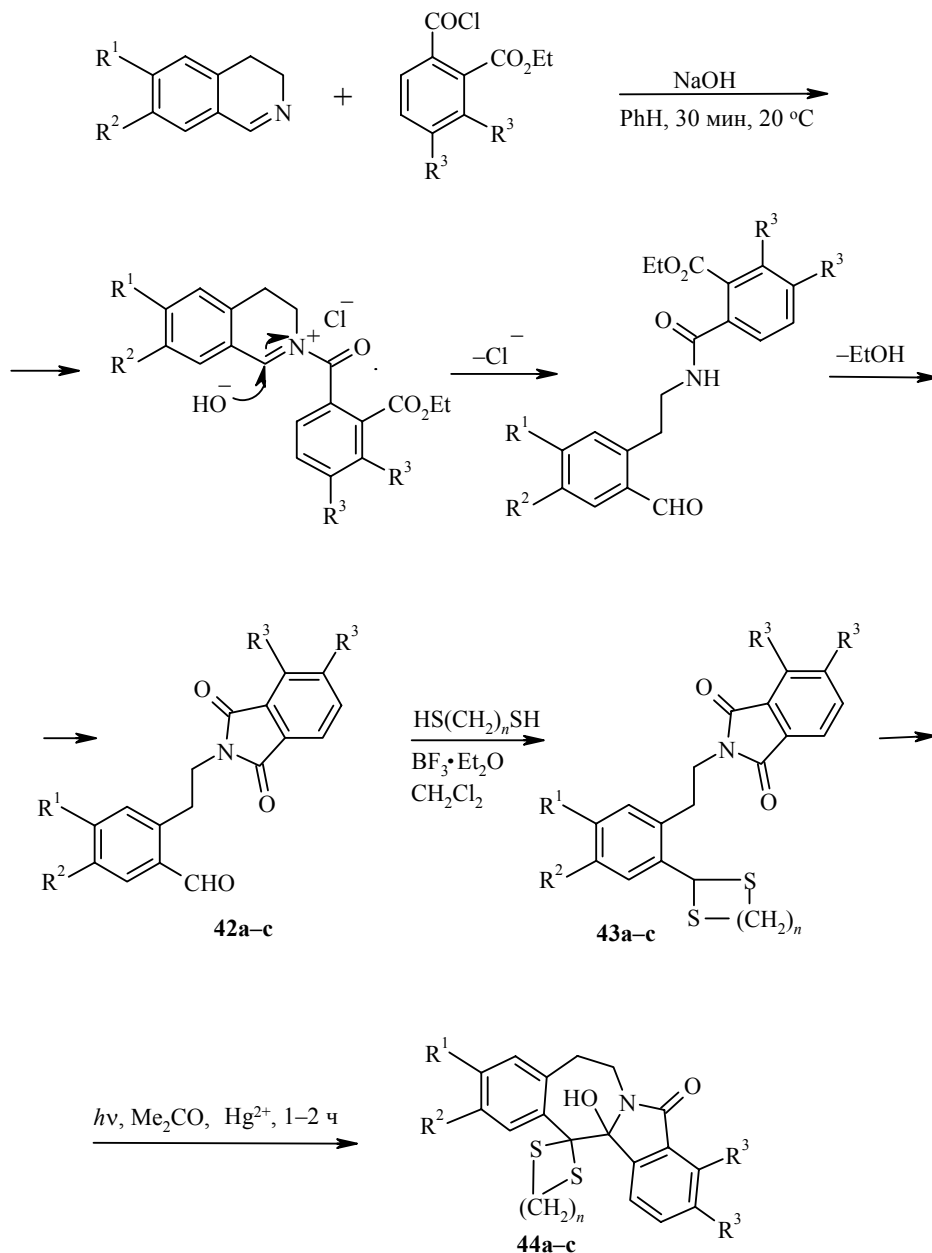
По аналогичной схеме протекает образование дигидроизоиндоло[1,2-*b*]-бенз-3-азепинов **26b,d** при ацилировании 3,4-дигидроизохинолинов фталид-3-карбоновыми кислотами [41, 42].



26 b $R = \text{H}$ (59%), **d** $R = \text{OMe}$ (50%)

При взаимодействии 3,4-дигидроизохинолинов с замещенными 2-эток-

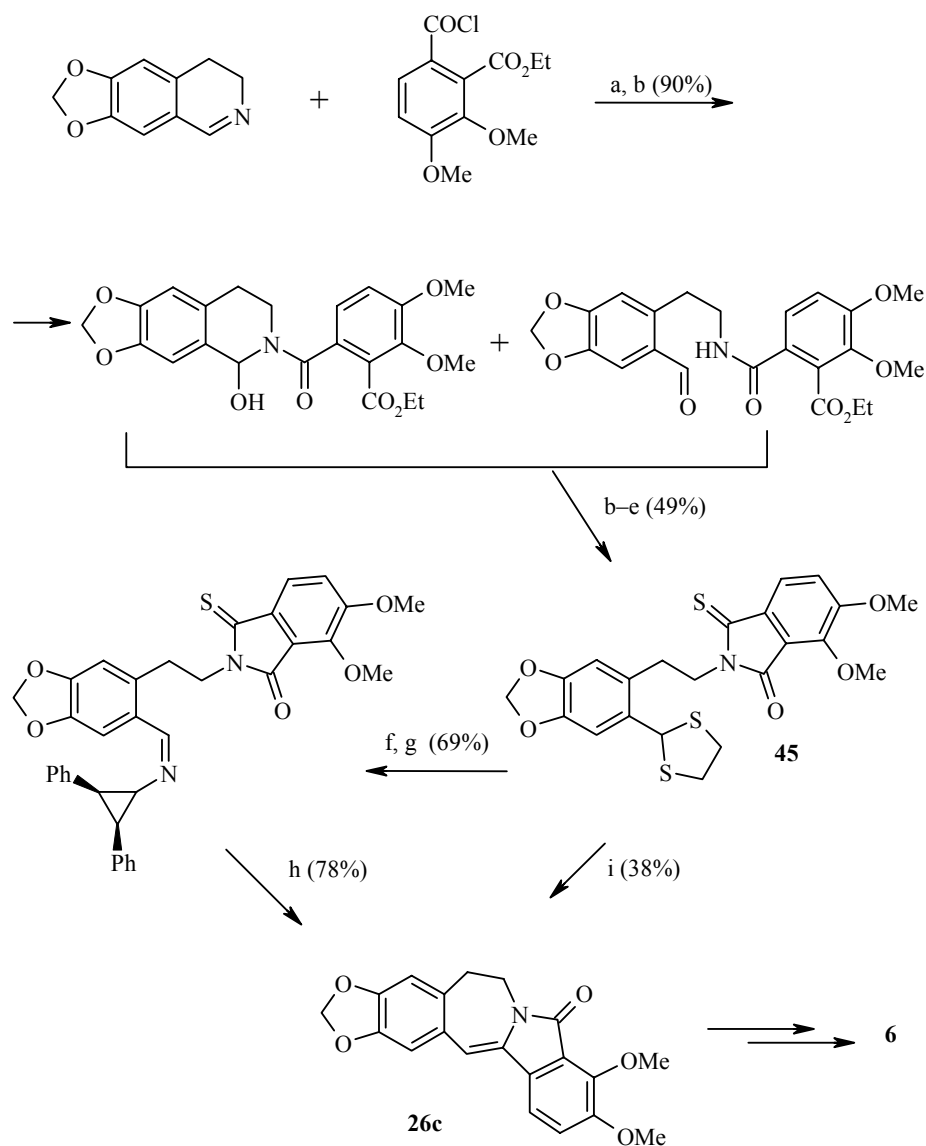
сикарбонилбензоилхлоридами в присутствии NaOH образуются альдегиды **42**, тиоацетальная защита и последующая фотоциклизация последних дают тетрагидроизоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепины **44** [43, 44]. В случае сульфидов **43d,e** циклизацию осуществить не удалось [44].



42 a $R^1 = R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{H}$ (78%); **b** $R^1 + R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^3 = \text{H}$ (79%); **c** $R^1 + R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^3 = \text{OMe}$ (80%); **43 a** $R^1 = R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{H}$, $n = 2$ (86%); **b** $R^1 = R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{H}$, $n = 3$ (85%); **c** $R^1 + R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^3 = \text{H}$, $n = 3$ (86%); **d** $R^1 + R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^3 = \text{OMe}$, $n = 2$ (87%); **e** $R^1 + R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^3 = \text{OMe}$, $n = 3$ (89%); **44 a** $R^1 = R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{H}$, $n = 2$ (50%); **b** $R^1 = R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = \text{H}$, $n = 3$ (30%); **c** $R^1 + R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^3 = \text{H}$, $n = 3$ (55%)

В 1989 г. был предложен метод синтеза чиленина **6** из 6,7-метилен-

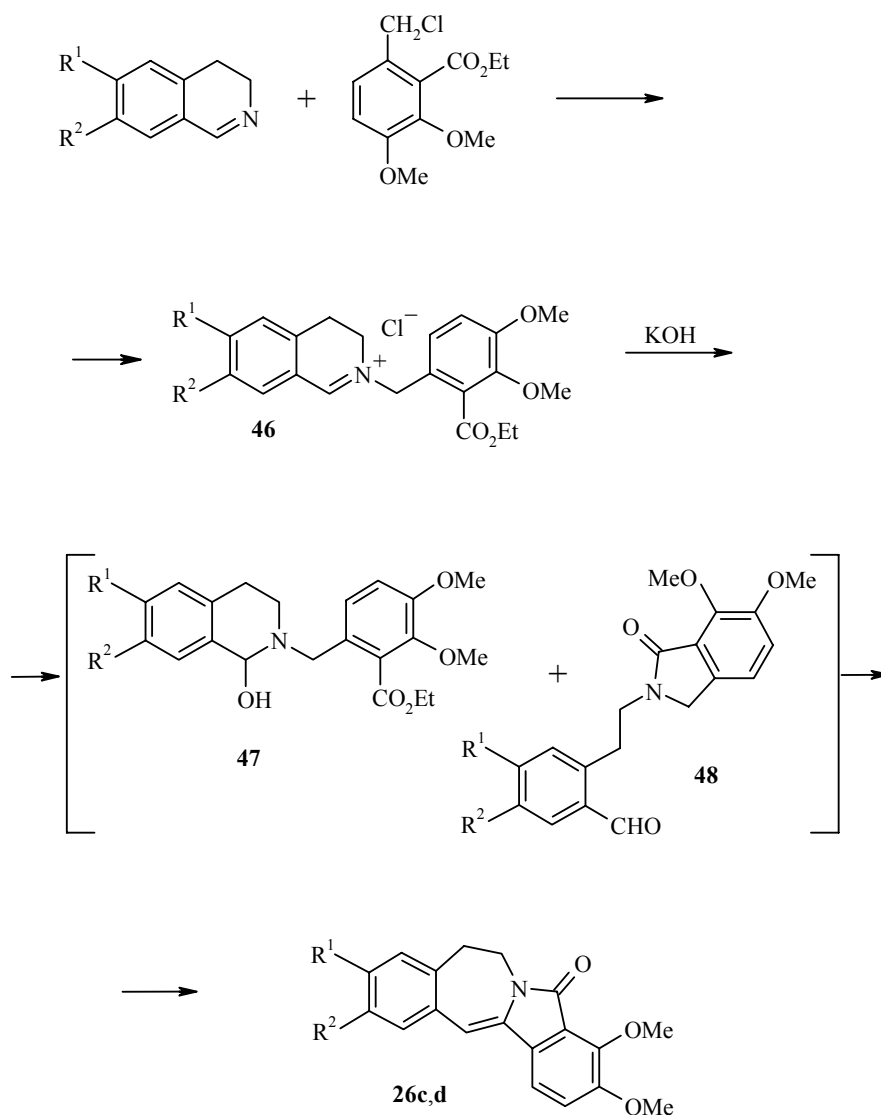
диокси-3,4-дигидроизохинолина и 3,4-диметокси-2-этоксикарбонилбензоилхлорида [45]. Ключевой стадией синтеза является ранее не описанная реакция карбеноидмонофталимидного сочетания. Изоиндолобензазепин **26c** получен с меньшим выходом непосредственно из тиоацетала **45** взаимодействием с гексакарбониллом вольфрама.



- a) CH_2Cl_2 , 0 °C; b) NaHCO_3 ; c) $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$, 0 °C, CH_2Cl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; d) ТГФ, NaN (кат.);
 e) P_2S_5 , PhH , Δ ; f) CHOCO_2H , AcOH , HCl (кат.); g) *транс*-2,3-дифенил-1-аминоазирин;
 h) $\text{Rh}(\text{OAc})_2$ (кат.), PhMe , Δ ; i) $\text{W}(\text{CO})_6$, *о*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$

Алкилирование 6,7-метилendiокси- или 6,7-диметокси-3,4-дигидроизо-

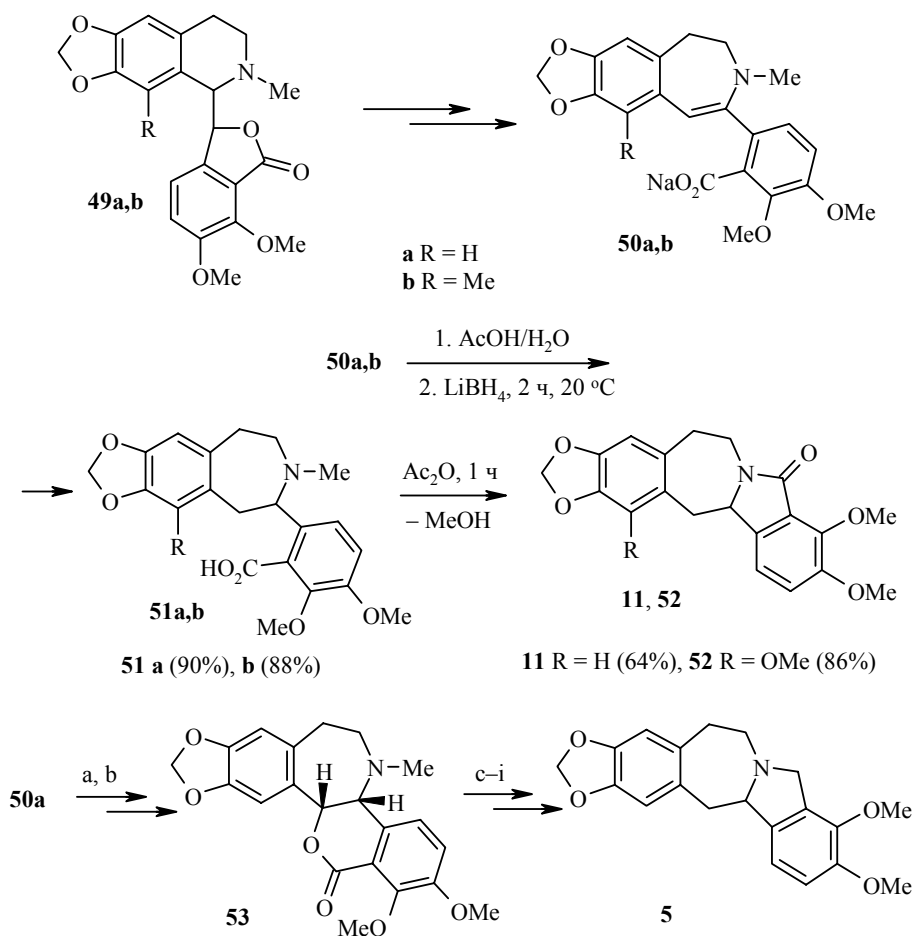
хинолина 2,3-диметокси-6-хлорметилэтилбензоатом в ацетонитриле приводит к образованию иминийхлоридов **46**, которые под действием основания циклизируются в дигидроизоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепины **26c** или **26d** соответственно [46]. Предполагаемые интермедиаты – псевдооснование **47** и лактам **48** – не выделялись.



26 c $R^1 = R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$ (73%), **d** $R^1 = R^2 = \text{OMe}$ (75%)

1.1.3. Синтез изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов из замещенных бенз-3-азепинов

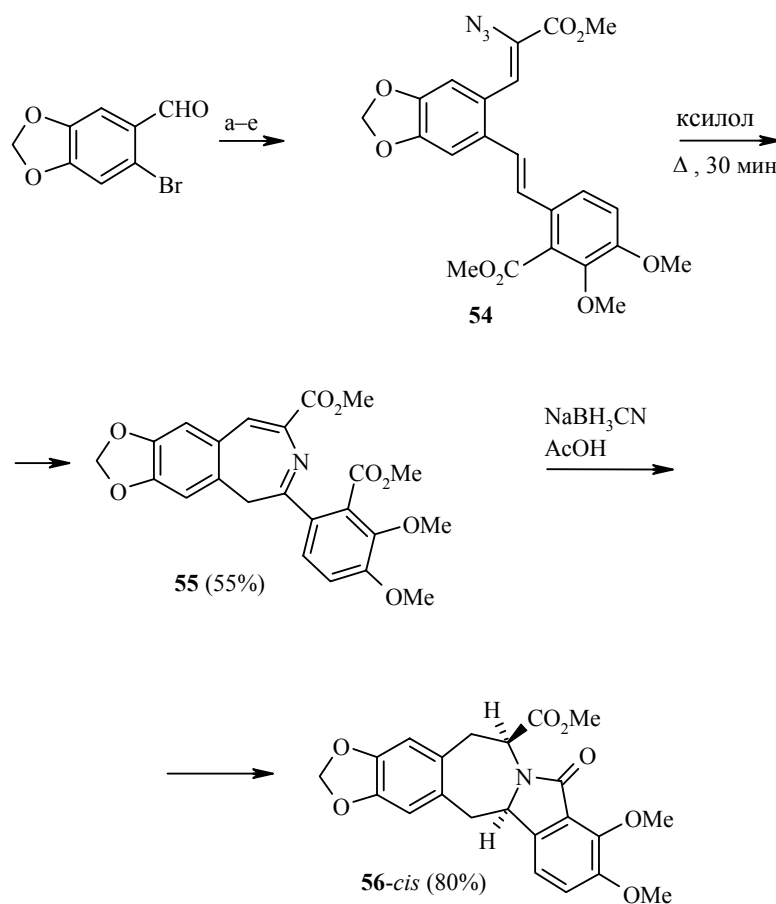
При последовательной обработке натриевых солей 2'-[2-(бенз-3-азепин)]бензойных кислот **50a,b**, полученных из (-)-β-гидрастина **49a** или (-)-α-наркотина **49b** [47–49], уксусной кислотой и боргидридом лития образуются насыщенные 2'-[2-(бенз-3-азепин)]бензойные кислоты **51a,b**, которые под действием уксусного ангидрида [50] претерпевают N-деметилирование и внутримолекулярную циклизацию, превращаясь в изоиндолобензазепины **11** и **52** соответственно. По более сложной схеме, включающей циклизацию натриевой соли 2'-[2-(бенз-3-азепин)]бензойной кислоты **50a** [49] в (-)-*цис*-6-оксо-11-метилроеадан **53**, чиленамин **5** получают с хорошим суммарным выходом.



a) H₂O, AcOH, CH₂Cl₂, затем EtOH, Ph₂CO, *hν* (46%); b) ТГФ, LiBH₄, 20 °С, 6 ч, затем AcOH/Ac₂O, 20 °С, 16 ч (85%); c) CHCl₃, *m*-хлорнадбензойная кислота, 20 °С, 14 ч, затем 15% K₂CO₃, 0 °С, 1 ч (99%); d) CHCl₃, (CF₃CO)₂O (49%); e) ТГФ, *n*-толилсульфонилоцианат, 30 °С, 15 мин (99%); f) ТГФ, 70% Red-al[®] (раствор бис(2-метоксиэтокси)алюминийдигидрида натрия NaAlH₂(OCH₂CH₂OMe)₂), 15 мин, затем CHCl₃/H₂O, H₂SO₄, -10 °С (83%); g) MeOH, HC(OMe)₃, H₂C₂O₄, 0 °С, 14 ч (57%); h) MeOH, N₂, затем NaOH, 0 °С, 10 мин (99%); i) EtOH, HCl, N₂, 95 °С, 10 мин, затем EtOH, PtO₂/H₂ (80%)

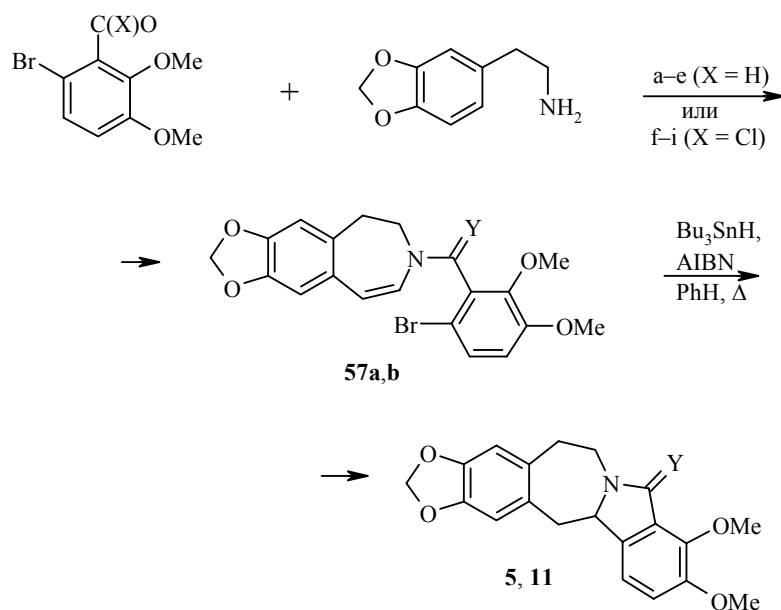
Азидоциннамат **54** при кипячении в ксилоле циклизуется в 2-арилбенз-3-азепин **55**, восстановление которого цианоборгидридом натрия в уксус-

ной кислоте с последующей нуклеофильной атакой атома азота на сложноеэфирную группу приводит к образованию изоиндолобензазепина **56** [51, 52]. Исходный азидоциннамат **54** получают путем последовательных превращений из 2-бромпиперонала.



- a) $(\text{HOCH}_2)_2$, TsOH (кат.), PhMe, Δ ; b) BuLi, Et₂O, -60°C , затем ДМФА;
 c) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})$ -2-карбометокси-3,4-метоксифенил, *t*-BuOK, ТГФ; d) HCl, CH₂Cl₂;
 e) MeO₂CCH₂N₃, NaOMe, MeOH/ТГФ, 5°C

Замещенный N-бензил-4,5-дигидробенз-3-азепин **57a**, полученный из 2-бром-5,6-диметоксибензальдегида и β-(3,4-метилендиоксифенил)этиламина, под действием Bu₃SnH в присутствии азобисизобутиронитрила превращается в чиленамин **5** с выходом 95% [53]. Аналогичный подход был использован для синтеза ленноксамина **11** (58%) исходя из хлорангидрида 2-бром-5,6-диметоксибензойной кислоты [54].

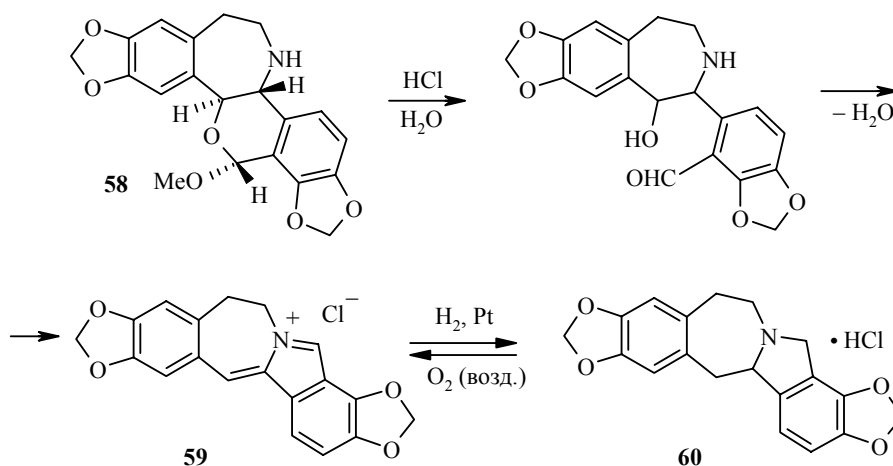


57 a Y = 2H, **b** Y = O; **5** Y = 2H; **11** Y = O

AIBN – азобисизобутиронитрил

a) CH_2Cl_2 , MS (молекулярные сита); b) NaBH_4 , MeOH; c) α -хлор- α -метилтиоацетилхлорид, SnCl_2 , CH_2Cl_2 ; d) Zn, AcOH, Δ ; e) диизобутилалюминийгидрид, ТГФ, -78°C ; f) 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-он, PhMe, MS, затем основание Хьюнига (N,N-диизопропилэтиламин), 20°C , 18 ч; g) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, MeCN, 20°C ., 12 ч; h) NaClO_2 , 0°C , 1 ч; i) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, ДМФА, 105°C

При обработке папаверрубина А **58** разбавленной соляной кислотой образуется интенсивно-красная иминиевая соль **59**. Каталитическое восстановление этой соли приводит к образованию лейкооснования **60**, которое на воздухе легко окисляется обратно в соединение **59** [55, 56].

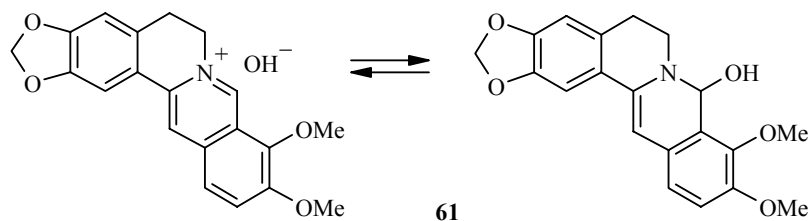


Такие окрашенные иминиевые соли образуют все папаверрубиновые алкалоиды. Это их свойство использовалось как тест на опиум, так как в опиуме всегда присутствуют папаверрубиновые алкалоиды [56].

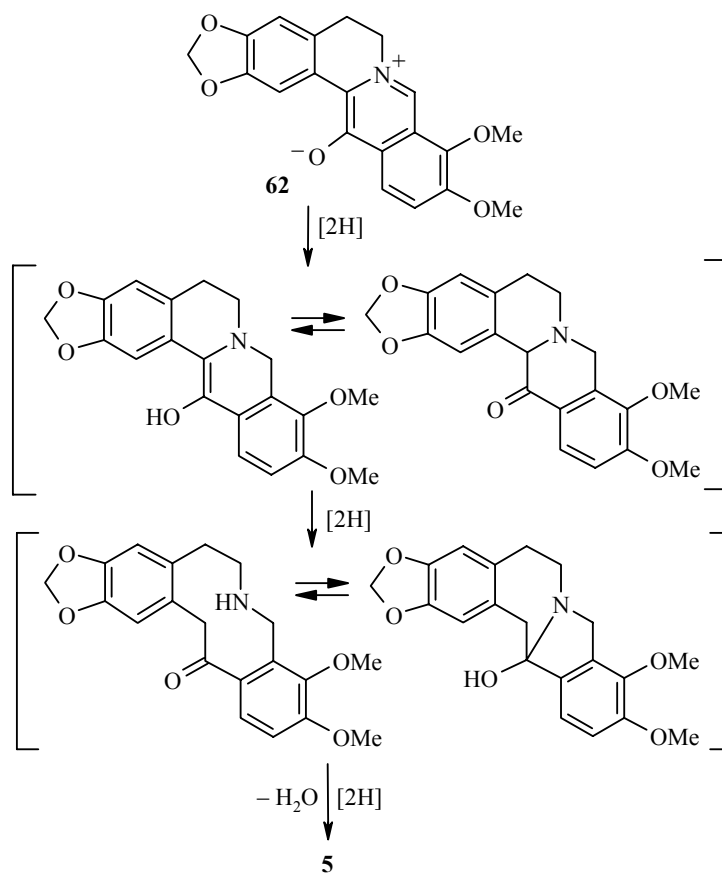
1.1.4. Синтез изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов из производных берберина

Различные производные берберина являются коммерчески доступными веществами и потому могут служить удобными исходными для синтеза изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов.

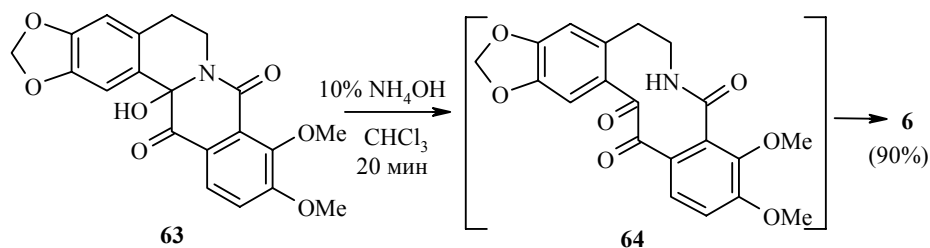
Важнейшим представителем этого класса алкалоидов является берберин **61**, в значительных количествах содержащийся в растениях семейств *Ranunculaceae* (лютиковых), *Berberidaceae* (барбарисовых) и *Rutaceae* (рутовых) [56].



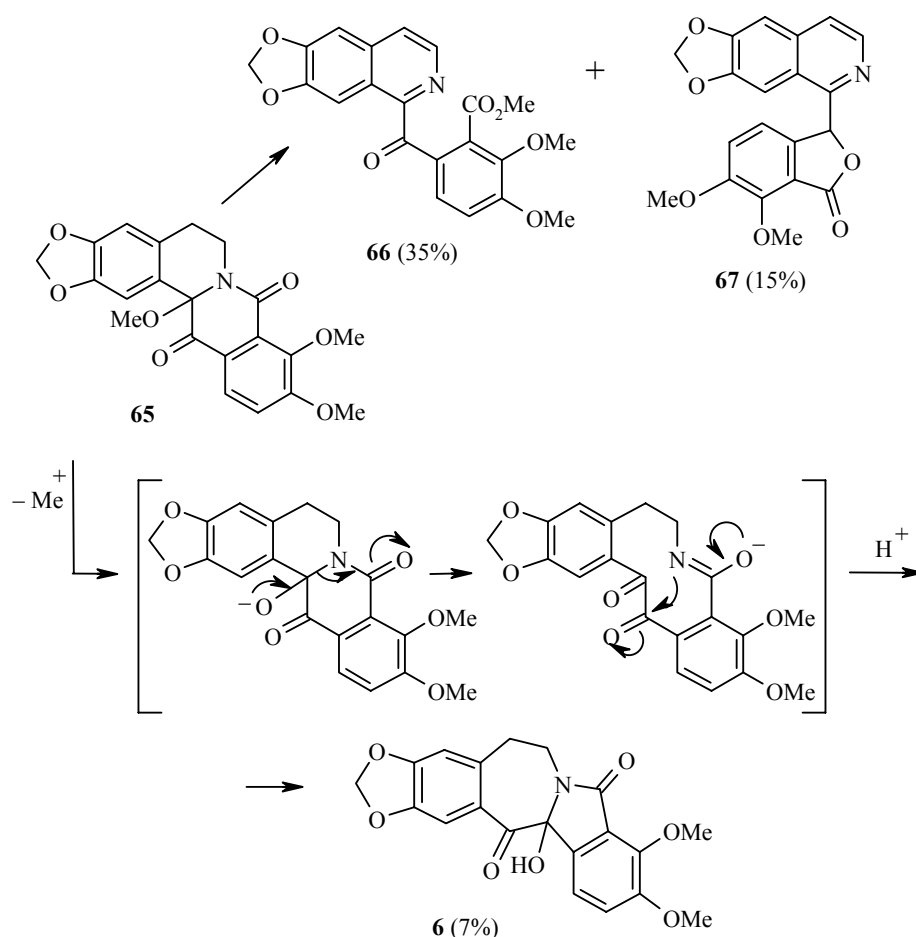
Как упоминалось выше [14], в 1965 г. восстановлением берберин-фенолбетаина **62** был получен первый представитель класса изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов – "основание Шопф–Швайкерт VI" **5**.



При обработке раствора 8,13-диоксо-14-гидроксиканадина **63**, содержащегося в растениях семейства барбарисовых [57–62], в хлороформе гидроксидом аммония происходит скелетная перегруппировка, приводящая к образованию (\pm)-чиленина **6**. Предполагается [57], что перегруппировка происходит через образование интермедиата **64**.



Нагревание (175 °С, 20 мин) при пониженном давлении 8,13-диоксо-14-метоксиканадина **65** дает три вещества [62], одним из которых является (\pm)-чиленин **6**. В работе [62] был предложен механизм образования тетрацикла **6**.

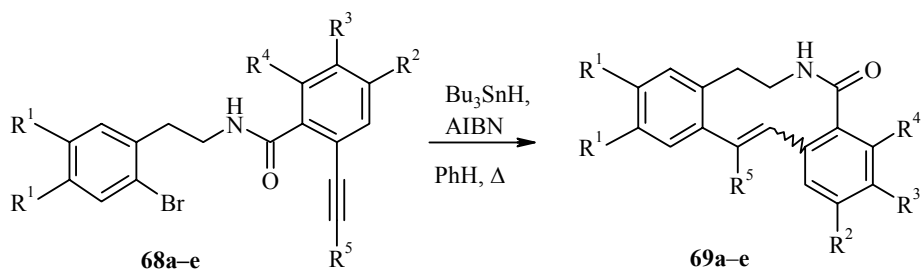


1.1.5. Синтез изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов из десятичленных лактамов

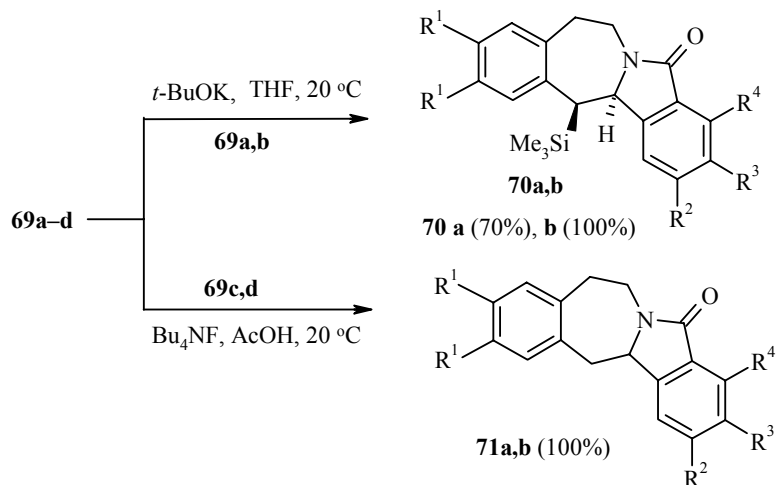
Изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепины **70**, **71** могут быть получены [7,5]-транс-аннулярной циклизацией десятичленных лактамов **69a–e**. Исходные макролактамы **69** синтезируют из *o*-(триметилсилилэтинил)бензамидов **68a–d** [29, 63, 64] или незамещенного *o*-этинилбензида **68e** [65] путем радикальной 10-*эндо*-макроциклизации.

В случае алкинов **68a–d** циклизация протекает стереоселективно с образованием только *Z*-изомера, в случае соединения **68e** получается смесь *Z*- и *E*-изомеров (47:24) полициклов **69**.

В зависимости от условий реакции из амидов **69a–d** могут быть получены 13-триметилсилилзамещенные **70** либо 13-незамещенные **71** изоиндоло-[1,2-*b*]бенз-3-азепины.

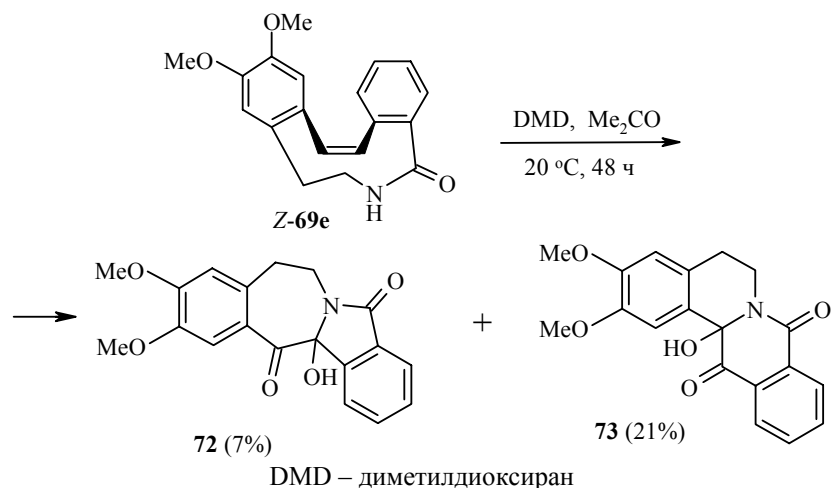


69 a (60%), **b** (74%), **c** (75%), **d** (70%), **e** (*Z* + *E*) (71%)



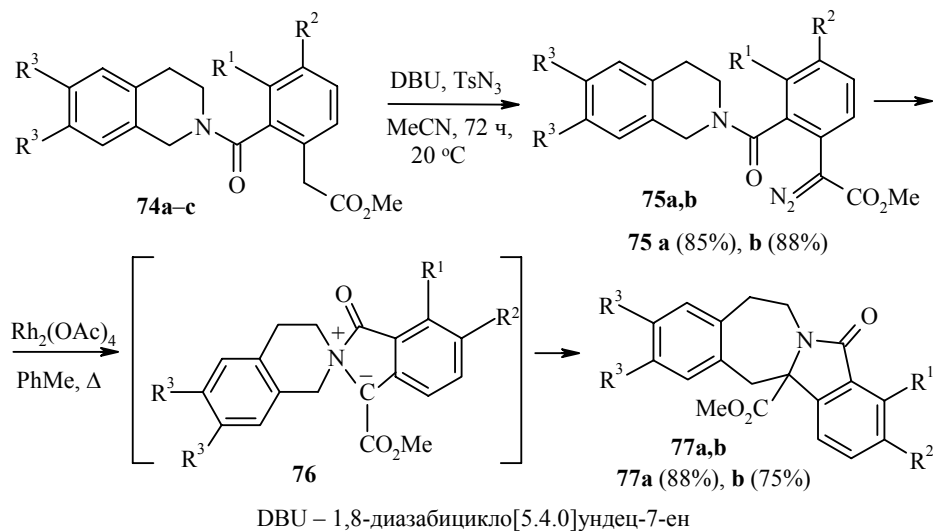
69, **70 a** $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{SiMe}_3$; **b** $R^1 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = R^4 = \text{OMe}$, $R^5 = \text{SiMe}_3$; **69c**, **71a** $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, **69d**, **71b** $R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{OMe}$, **69 c, d** $R^5 = \text{SiMe}_3$; **69e** $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$

Обработка *E*-изомера **69e** диметилдиоксираном приводит к смеси 13-гидрокси-2,3-диметокси-6,8,13,13*a*-тетрагидро-5*H*-изохино[3,2-*a*]изохинолин-8-она и 2,3-диметокси-5,6-дигидро-8*H*-изохино[3,2-*a*]изохинолин-8-она. Из *Z*-изомера **69e** в этих условиях наряду с изохино[3,2-*a*]изохинолином **73** в качестве побочного продукта реакции образуется изоиндолобензазепин **72** [65].



1.1.6. Синтез изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов из диазокетамидов

В 2001 г. было предложено использовать для построения изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов последовательность реакций, включающую образование аммонийида и последующую перегруппировку Стивенса [66]. Взаимодействие диазокетамидов **75** с ацетатом родия(II) приводит к образованию изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов **77**. Механизм реакции предполагает образование промежуточного спироциклического аммонийида **76**, который претерпевает [1,2]-сдвиг бензильного атома углерода по Стивенсу.



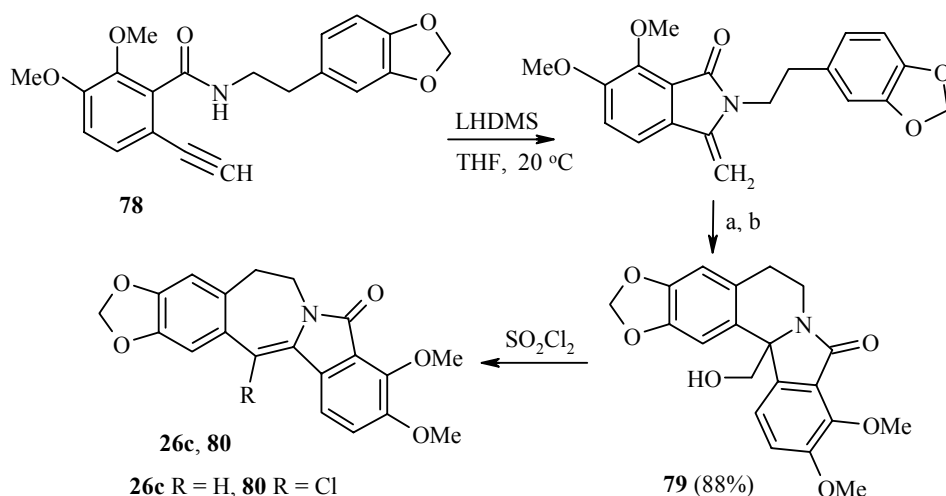
74–77 a $R^1 = R^2 = R^3 = H$; **b** $R^1 = OMe, R^2 = H, R^3 = OCH_2O$; **c** $R^1 = R^2 = OMe, R^3 = OCH_2O$

Исходные диазокетамиды **75a,b** получают из соответствующих сложных эфиров **74a,b**. В случае **74c** диазокетамид получен не был, что связано с сильным электронодонорным влиянием метоксигруппы в положении 5, которое приводит к снижению кислотности бензильных протонов.

1.1.7. Синтез изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинов

ИЗ ИЗОИНДОЛОИЗОХИНОЛИНОВ

Новый метод построения изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепинового скелета [67, 68] включает получение изоиндоло[1,2-*a*]изохинолина **79** из *o*-этинилбензамида **78** и его последующую перегруппировку под действием SO_2Cl_2 . Для расширения цикла соединения **79** были опробованы различные реагенты (HBr/AcOH , H_2SO_4 (конц.), ПФК, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$), однако желаемый результат был достигнут только с сульфонилхлоридом. В зависимости от условий проведения реакции может быть получен либо изоиндолобенз-азепин **26с**, либо его хлоропроизводное **80**.



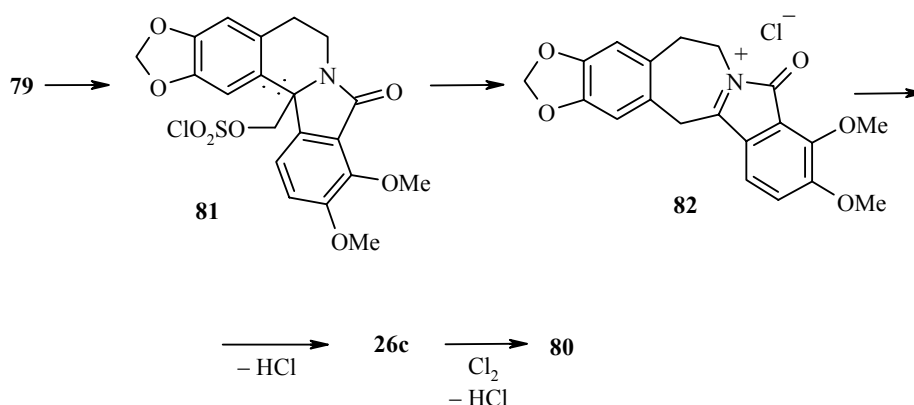
LHDMS – гексаметилдисилазанилитий

а) DMD, $\text{MeOH}/\text{Me}_2\text{CO}$ (2:1), $-78 \rightarrow -30$ °C, затем 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$
или DMD, Me_2CO , $-70 \rightarrow -35$ °C; б) 2 экв. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , $-45 \rightarrow 0$ °C

Условия реакции и выходы соединений **26с** и **80**

Молярный избыток SO_2Cl_2	Условия реакции	Выход, %	
		26с	80
1.5	CHCl_3 : PyH (1:1)	0	Следы
1.5	DMFA : Et_3N (1:1)	Реакция не идет	
3.0	CHCl_3 : Et_3N (4:1)	45	0
3.0	CHCl_3 : PyH (4:1), Et_3N (5 экв.)	75	0
3.0 + 1.5	CHCl_3 : PyH (4:1), Et_3N (5 экв.)	0	76

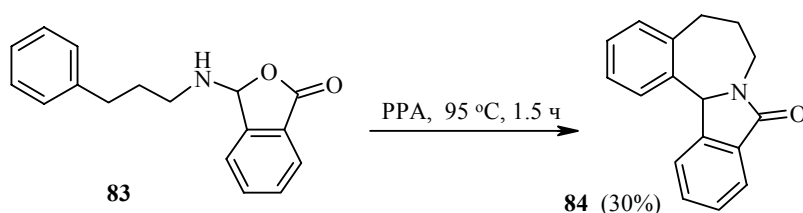
Механизм расширения цикла изохинолина **79** включает хлорсульфо-нирование гидроксильной группы с образованием эфира **81**, который в результате миграции 2,3-метилендиоксифенильного фрагмента превращается в иминиевую соль **82**, таутомерную гидрохлориду **26c** [67, 68].



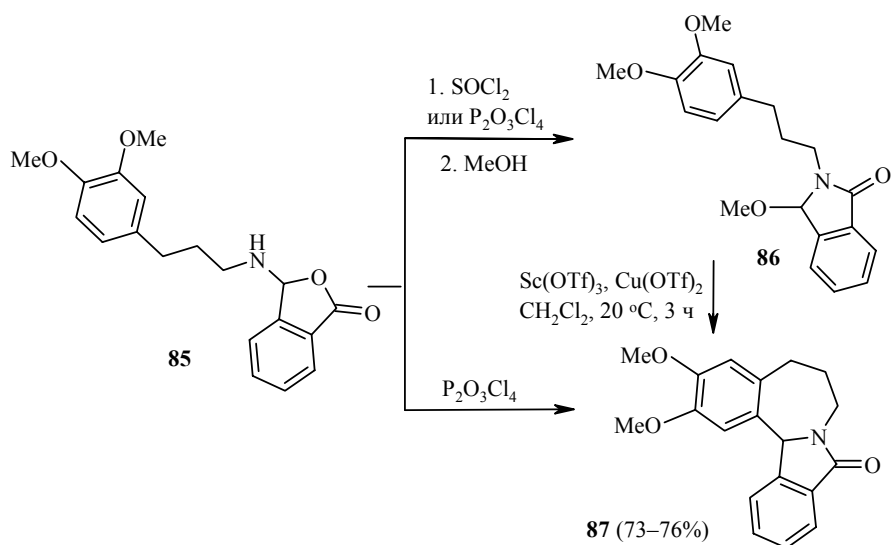
1.2. Синтез изоиндоло[1,2-*a*]бенз-2-азепинов

Лишь в четырех публикациях [2–4, 69] имеются сведения о методах синтеза изоиндоло[1,2-*a*]бенз-2-азепинов.

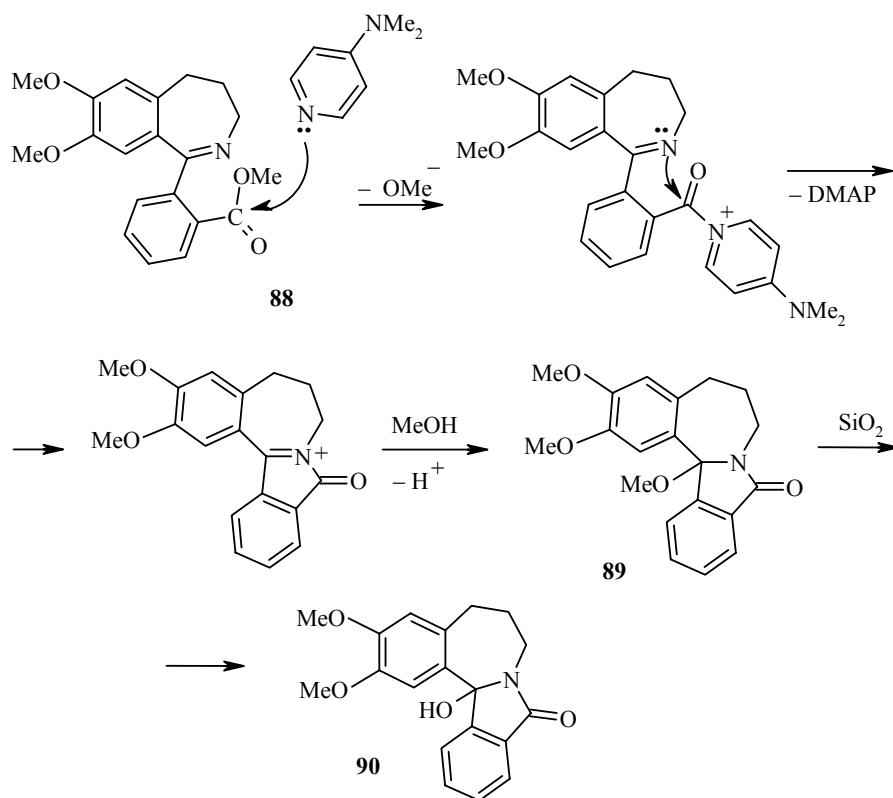
Изоиндоло[1,2-*a*]бенз-2-азепины могут быть получены из 3-(γ -арилпропиламино)фталидов [2–4]. Так, 3-(γ -фенилпропиламино)фталид **83** под действием ПФК [2] циклизуется в соответствующий изоиндоло[1,2-*a*]бенз-2-азепин **84**.



Аналогичный путь включает взаимодействие 3-[γ -(3,4-диметокси-фенил)пропиламино]фталида (**85**) с тионилхлоридом или пирофосфорилхлоридом с образованием фталимида **86**. Последний под действием трифлата скандия или меди циклизуется в изоиндоло[1,2-*a*]бенз-2-азепин **87**. Соединение **85** может быть в одну стадию превращено в изоиндоло[1,2-*a*]бенз-2-азепин **87** действием пирофосфорилхлорида в более жестких условиях [3, 4].



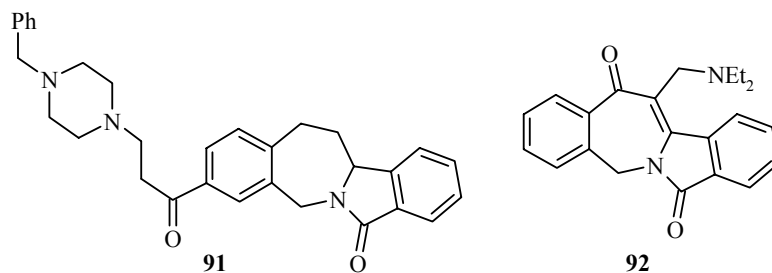
Для синтеза изоиндоло[1,2-*a*]бенз-2-азепинов могут быть использованы производные бенз-2-азепина [69]. Бенз-2-азепин **88** при нагревании в метаноле в присутствии 4-*N,N*-диметиламинопиридина превращается в оксоиндоло[1,2-*a*]бенз-2-азепин **89**. Последний при хроматографировании на силикагеле деметилируется, превращаясь в изоиндолобензазепин **90**.



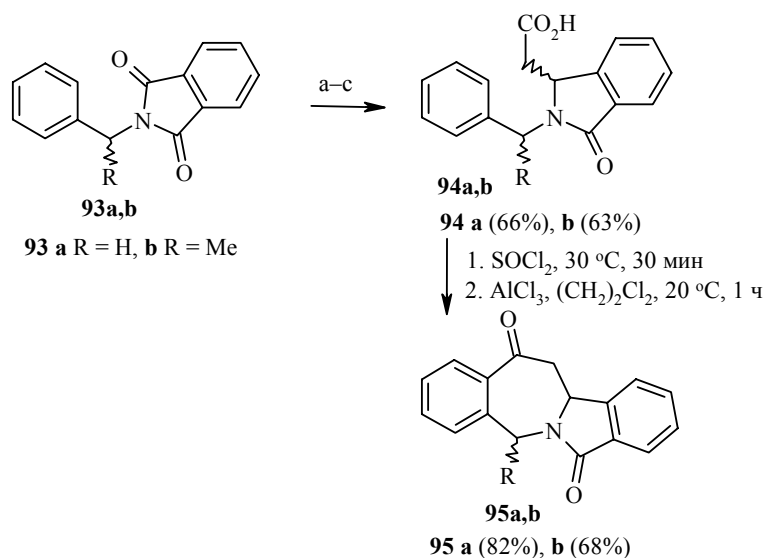
DMAP – 4-*N,N*-диметиламинопиридин

1.3. Синтез изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепинов

Соединения этого класса представляют интерес с точки зрения проявляемой ими физиологической активности [6, 10–13]. Например, 5,11*b*,12,13-тетрагидро-3-[1-оксо-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]пропил]-7Н-изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепин-7-он **91** является ингибитором ацетилхолинэстеразы [10], а 12-диэтиламинометил-5Н-изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепин-7,13-дион **92** обладает защитным действием против азотной гипоксии [6].



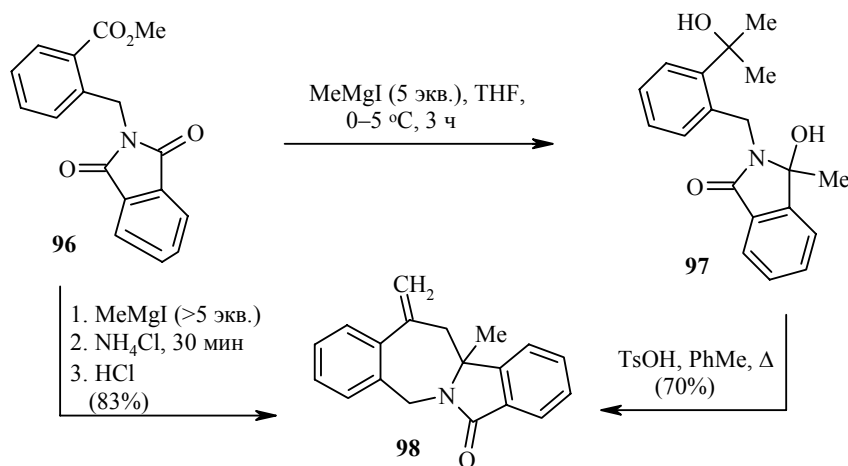
Все описанные в литературе подходы к синтезу изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепинов основаны на внутримолекулярной циклизации производных *N*-бензилизоиндола. Так, изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепины **95** могут быть получены из хлорангидридов 2-арил-2,3-дигидро-3-оксоизоиндоло-1-уксусных кислот **94** внутримолекулярной циклизацией по Фриделю–Крафтсу [6, 9]. Исходные кислоты **94** образуются из *N*-бензилфталимидов **93** после восстановления боргидридом натрия, реакции Виттига и щелочного гидролиза.



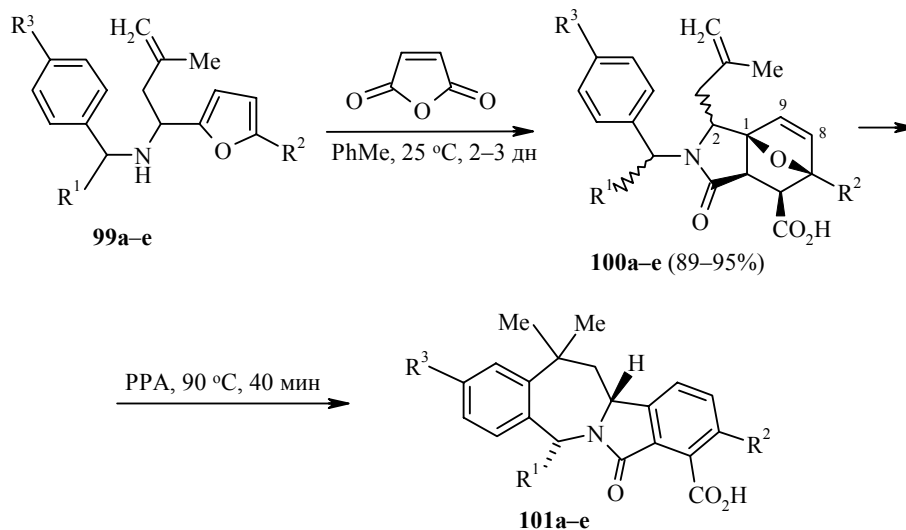
- a) NaBH₄, ТГФ, MeOH, 0–5 °C, 2 ч; b) Ph₃P=CHCO₂Et, PhMe, Δ, 1 ч;
c) K₂CO₃, H₂O–MeOH, Δ, 2 ч

Непредельный изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепин **98** может быть получен

из соответствующего фталимида **96**. В работе [7] предложены две методики этой циклизации – *one pot* и двухстадийная с выделением гидросилактама **97**. Взаимодействие имидоэфира **96** с метилмагниййодидом и последующий гидролиз приводят к образованию целевого соединения **98** (83%). Нагревание гидросилактама **97** в толуоле в присутствии TsOH также приводит к образованию азепина **98** (70%).



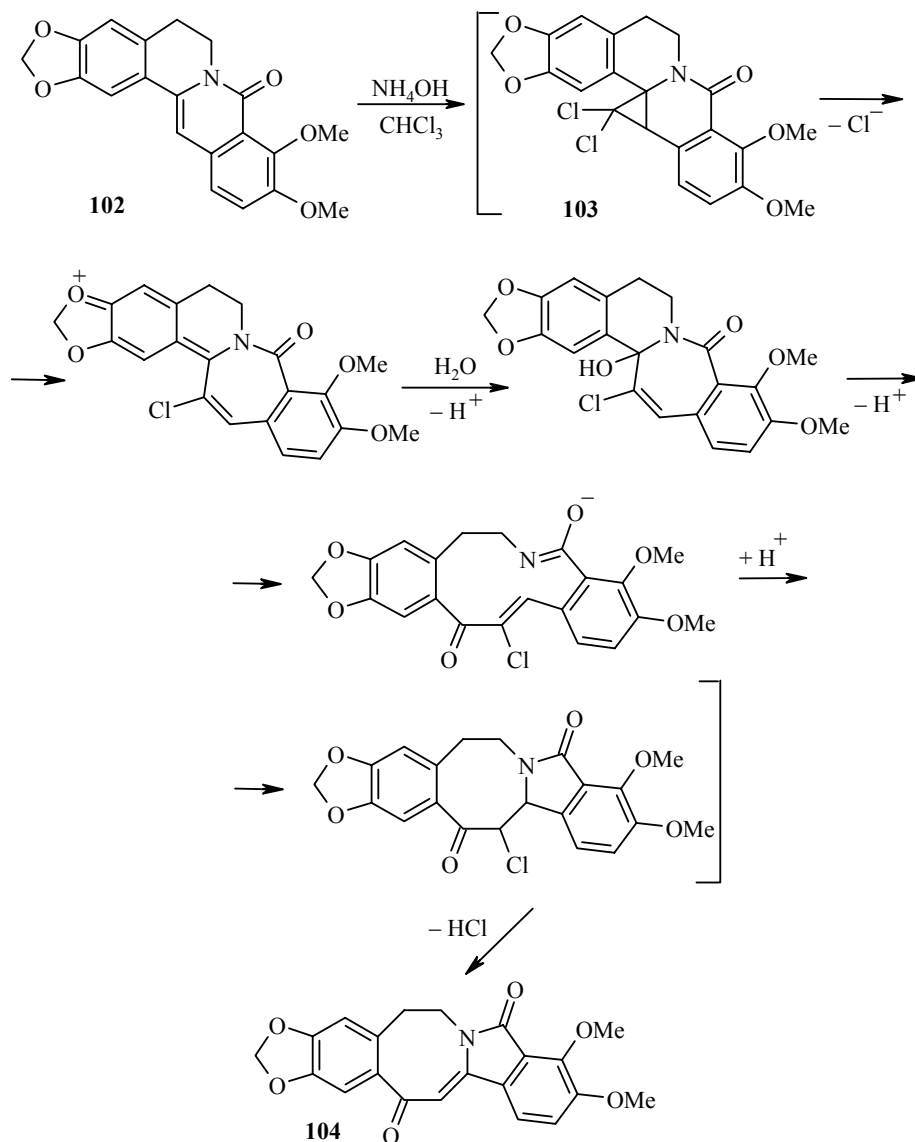
Недавно предложен [70, 71] одностадийный метод синтеза изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепинов **101** кислотно-катализируемой внутримолекулярной электрофильной циклизацией 2-алкенилзамещенных трициклодец-8-енов **100**. Исходные трициклодецены с количественным выходом получают взаимодействием фурилзамещенных гомоаллиламинов **99** с малеиновым ангидридом.



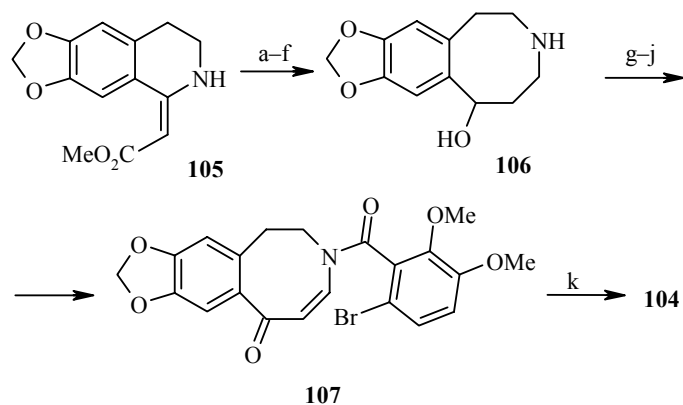
101 a R¹ = R² = R³ = H (75%); **b** R¹ = R³ = H, R² = Me (30%); **c** R¹ = Me, R² = R³ = H (31%);
d R¹ = R² = H, R³ = Me (48%); **e** R¹ = R² = H, R³ = OMe (48%)

2. СИНТЕЗ ИЗОИНДОЛО[2,1-*c*]БЕНЗ-3-АЗОЦИНОВ

В 1980-х гг. из растения *Berberis Darwinii* Hook впервые был выделен новый алкалоид с необычным скелетом – изоиндоло[2,1-с]бенз-3-азоцин, получивший название магаланезин **104** [72]. Этот кетолактам можно легко получить из оксоберберина **102** через промежуточное дихлорпроизводное **103** [73].

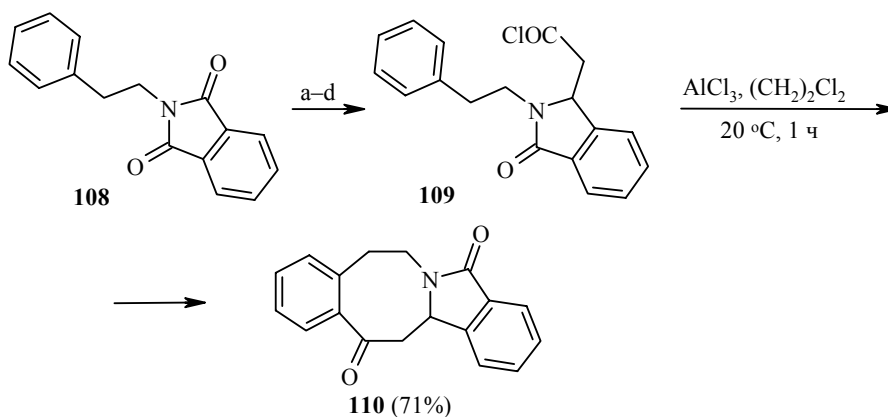


Полный синтез магаланезина был осуществлен из гидрированного изохинолина **105** [74]. Гидроксibenз-3-азоцин **106** (в пять стадий получен из эфира **105**) трансформируют в N-бензоилпроизводное **107**. Внутримолекулярная циклизация последнего в условиях модифицированной реакции Хека приводит к изоиндоло[2,1-с]бенз-3-азоцину **104**.



a) Pd-C/H₂ 4 кг/см², AcOH-MeOH, 20 °С (100%); b) LiAlH₄, ТГФ, 0 °С, 10 мин (93%); c) SOCl₂, CH₂Cl₂, Δ, 2 ч (97%); d) MeONa (1.5 экв.), MeOH, Δ, 1.5 ч (72%); e) 35% H₂O₂, MeOH-CHCl₃, 20 °С, 16 ч; PtO₂ (0.01 экв.), 20 °С, 5 ч, затем ТГФ, Δ, 1 ч (64%); f) Pd-C/H₂, MeOH, 1 кг/см², 20 °С (100%); g) 5-бром-2,3-диметоксибензоилхлорид (1.2 экв.), 10% NaOH, (CH₂OMe)₂, 20 °С (94%); h) реагент Десс-Мартина (1,1,1-триацетокси-1,2-дигидро-1,2-бензодоксол-3(1H)-он (15% мас. раствор в CH₂Cl₂) (1.5 экв.), CH₂Cl₂, 20 °С, 20 мин (95%); i) бистриметилсилиламид лития, ГМФТА, ТГФ, -78 °С, 20 мин, затем (PhS)₂ (2 экв.), -78→20 °С, 1 ч; j) *m*-хлорнадбензойная кислота, CH₂Cl₂, 20 °С, затем PhMe, 20 °С, 2 ч (67%); k) Pd(OAc)₂ (10 моль %), Ph₃P (0.2 экв.), TiOAc (1.2 экв.), ДМФА, 130 °С

7,8,14,14а-Тетрагидроизоиндоло[2,1-с]бенз-3-азоцин-5,13-дион **110** синтезирован из хлорангидрида 2-фенэтил-2,3-дигидро-3-оксоизоиндоло-1-уксусной кислоты (**109**) внутримолекулярной реакцией Фриделя-Крафтса [6]. Исходный хлорангидрид **109** был получен из N-фенэтилфталимида **108** аналогично соединению **95** (см. схему на с. 989).



a) NaBH₄, ТГФ, MeOH, 0-5 °С, 2 ч (93%); b) Ph₃P=CHCO₂Et, PhMe, Δ, 1 ч; c) K₂CO₃, H₂O-MeOH, 20 °С, 2 ч (54%); d) SOCl₂, 30 °С, 30 мин

Сведения об изоиндолобензазоцинах с сочленением циклов, отличным от описанного [2,1-с], в литературе отсутствуют.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 04-03-32433).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Pigeon, B. Decroix, *Synth. Commun.*, **28**, 2507 (1998).
2. G. N. Walker, A. R. Engle, R. J. Kempton, *J. Org. Chem.*, **37**, 3755 (1972).
3. H. Heaney, K. F. Shuhaibar, *Synlett*, 47 (1995).
4. M. T. El Gihani, H. Heaney, K. F. Shuhaibar, *Synlett*, 871 (1996).
5. P. Pigeon, B. Decroix, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1041 (1997).
6. Y. Ishihara, Y. Kiyota, G. Goto, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 3024 (1990).
7. A. Daïch, S. Marchalin, P. Pigeon, B. Decroix, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9187 (1998).
8. Y. Ishihara, T. Tanaka, S. Miwatashi, A. Fujishima, G. Goto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2993 (1994).
9. A. Chihab-Eddine, A. Daïch, A. Jilale, B. Decroix, *Heterocycles*, **58**, 449 (2002).
10. Y. Ishihara, T. Doi, H. Nagabukuro, Y. Ishichi, WO Pat. 00/18391; <http://v3.espacenet.com/origdoc?DB=EPODOC&IDX=WO0018391&F=0&QPN=WO0018391>
11. Y. Ishihara, Y. Fujisawa, N. Furuyama, WO Pat. 9846590; *Chem. Abstr.*, **129**, 330744 (1998).
12. G. Goto, Y. Ishihara, M. Miyamoto, EP Pat. 655451; *Chem. Abstr.*, **123**, 198832 (1995).
13. G. Goto, Y. Ishihara, JP Pat. 02042078; *Chem. Abstr.*, **113**, 40431 (1990).
14. C. Schöpf, M. Schweickert, *Chem. Ber.*, **99**, 2566 (1965).
15. E. Valencia, I. Weiss, S. Firdous, A. J. Freyer, M. Shamma, A. Urzúa, V. Fajardo, *Tetrahedron*, **40**, 3957 (1984).
16. V. Fajardo, V. Elango, B. K. Cassels, M. Shamma, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 39 (1982).
17. E. Valencia, A. J. Freyer, M. Shamma, V. Fajardo, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 599 (1984).
18. J. Fуска, A. Fusková, B. Proksa, *Pharmazie*, **37**, 443 (1982).
19. B. Proksa, J. Fуска, *Pharmazie*, **40**, 521 (1985).
20. V. Scartoni, R. Fiaschi, S. Catalano, I. Morelli, A. Marsili, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1547 (1979).
21. P. L. Barili, R. Fiaschi, E. Napolitano, L. Pistelli, V. Scartoni, A. Marsili, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1654 (1981).
22. E. Napolitano, R. Fiaschi, V. Scartoni, A. Marsili, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 781 (1986).
23. E. Napolitano, G. Spinelli, R. Fiaschi, A. Marsili, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 785 (1986).
24. A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, C. Hoarau, *Tetrahedron*, **56**, 1491 (2000).
25. Y. Koseki, T. Nagasaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1604 (1995).
26. A. Marsili, V. Scartoni, I. Morelli, P. Pierangeli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 959 (1977).
27. H. O. Bernhard, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, 4867 (1971).
28. G. Kim, J. H. Kim, W.-J. Kim, Y. A. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8207 (2003).
29. G. Rodríguez, M. M. Cid, C. Saá, L. Castedo, D. Domínguez, *J. Org. Chem.*, **61**, 2780 (1996).
30. M. M. Cid, D. Domínguez, L. Castedo, E. M. Vázquez-López, *Tetrahedron*, **55**, 5599 (1999).
31. H. Yoda, A. Nakahama, T. Koketsu, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4667 (2002).
32. P. H. Mazzocchi, C. R. King, H. L. Ammon, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2473 (1987).
33. M. Machida, M. Nakamura, K. Oda, H. Takechi, K. Ohno, H. Nakai, Y. Sato, Y. Kanaoka, *Heterocycles*, **26**, 2683 (1987).
34. H. Ishibashi, H. Kawanami, H. Iriyama, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6733 (1995).
35. H. Ishibashi, H. Kawanami, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 817 (1997).
36. J. Trojanek, Z. Koblicova, V. Suchan, J. Holubek, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **40**, 681 (1975).
37. B. Proksa, Z. Votický, M. Štefek, *Chem. Zvesti*, **34**, 248 (1980).
38. B. Proksa, J. Fуска, Z. Votický, *Pharmazie*, **37**, 350 (1982).
39. A. García, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, D. Domínguez, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1903 (2001).
40. S. Ruchirawat, W. Lertwanawatana, S. Thianpatanagul, J. L. Cashaw, V. E. Davis, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3485 (1984).
41. J. Chiefari, W. K. Janowski, R. H. Prager, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6119 (1986).
42. J. Chiefari, W. K. Janowski, R. H. Prager, *Aust. J. Chem.*, **42**, 49 (1989).

43. S. V. Kessar, T. Singh, R. Vohra, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5323 (1987).
44. S. V. Kessar, T. Singh, R. Vohra, *Ind. J. Chem.*, **30B**, 99 (1991).
45. F. G. Fang, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2747 (1989).
46. S. Ruchirawat, P. Sahakitpichan, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8007 (2000).
47. W. Klötzer, S. Teitel, J. F. Blount, A. Brossi, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 4321 (1971).
48. W. Klötzer, S. Teitel, A. Brossi, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 2057 (1971).
49. R. Hohlbrugger, W. Klötzer, *Chem. Ber.*, **107**, 3457 (1974).
50. S. Teitel, W. Klötzer, J. Borgese, A. Brossi, *Can. J. Chem.*, **50**, 2022 (1972).
51. C. J. Moody, G. J. Warreilow, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2929 (1990).
52. C. J. Moody, G. J. Warreilow, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6089 (1987).
53. S. Yasuda, Y.-I. Sugimoto, C. Mukai, M. Hanaoka, *Heterocycles*, **30**, 335 (1990).
54. J. R. Fuchs, R. L. Funk, *Org. Lett.*, **3**, 3923 (2001).
55. D. Walterová, F. Šantavý, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **35**, 1623 (1968).
56. M. Shamma, *The Isoquinoline Alkaloids*, Acad. Press, New York, 1972.
57. J. L. Moniot, D. M. Hindenlang, M. Shamma, *J. Org. Chem.*, **44**, 4343 (1979).
58. G. Manikumar, M. Shamma, *Heterocycles*, **14**, 827 (1980).
59. C. K. Dorn, F. J. Koszyk, G. R. Lenz, *J. Org. Chem.*, **49**, 2642 (1984).
60. J. L. Moniot, D. M. Hindenlang, M. Shamma, *J. Org. Chem.*, **44**, 4347 (1979).
61. M. Shamma, J. L. Moniot, D. M. Hindenlang, *Tetrahedron Lett.*, 4273 (1977).
62. V. Elango, M. Shamma, *J. Org. Chem.*, **48**, 4879 (1983).
63. C. Lamas, C. Saá, L. Castedo, D. Domínguez, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5653 (1992).
64. G. Rodríguez, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6551 (1998).
65. G. Rodríguez, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, W. Adam, C. R. Saha-Möllner, *J. Org. Chem.*, **64**, 877 (1999).
66. A. Padwa, L. S. Beall, C. K. Eidell, K. J. Worsencroft, *J. Org. Chem.*, **66**, 2414 (2001).
67. Y. Koseki, S. Kusano, H. Sakata, T. Nagasaka, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2169 (1999).
68. Y. Koseki, S. Katsura, S. Kusano, H. Sakata, H. Sato, Y. Monzene, T. Nagasaka, *Heterocycles*, **59**, 527 (2003).
69. H. Heaney, K. F. Shuhaibar, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2751 (1994).
70. Ф. И. Зубков, Е. В. Болтухина, А. П. Крапивко, А. В. Варламов, *XTC*, 1737 (2003). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **39**, 1534 (2003)]
71. F. I. Zubkov, E. V. Boltukhina, K. F. Turchin, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **60**, 8455 (2004).
72. E. Valencia, V. Fajardo, A. J. Freyer, M. Shamma, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 993 (1985).
73. M. Shamma, M. Rahimizadeh, *J. Nat. Prod.*, **49**, 398 (1986).
74. R. Yoneda, Y. Sakamoto, Y. Oketo, K. Minami, S. Harusawa, T. Kurihara, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3749 (1994).

Российский университет дружбы народов,
Москва 117198
e-mail: fzubkov@sci.pfu.edu.ru

Поступило 29.08.2005