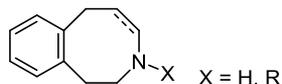


1 Синтез бензо[*d*]азоцинов (микрообзор)

2 Алиса А. Невская¹, Леонид Г. Воскресенский^{1*}

3 ¹ Российский университет дружбы народов,
4 ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия
5 e-mail: voskresenskiy_lg@pfur.ru

Поступило 26.04.2016
Принято 14.06.2016



В настоящем микрообзоре рассматриваются эффективные методы синтеза бензо[*d*]-азоцинов, относящиеся к двум типам: реакции расширения цикла и внутримолекулярные циклизации.

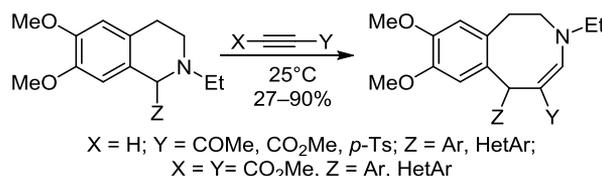
6 Введение

7 Бензо[*d*]азоциновый фрагмент входит в состав многих
8 алкалоидов и биологически активных соединений, обла-
9 дающих полезными фармакологическими свойствами.
10 Известны препараты, являющиеся ингибиторами ацетил-
11 холинэстеразы,¹ а также проявляющие обезболивающий
12 эффект.² У ряда соединений, содержащих бензо[*d*]-
13 азоциновый фрагмент, было обнаружено высокое сред-

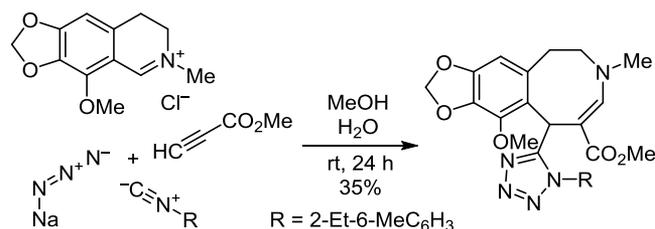
ство к опиоидным рецепторам, что делает возможным
использование таких соединений в качестве лекарства
против кокаиновой зависимости.³
Несмотря на то, что использование реакций циклизации
с получением средних циклов является невыгодным с
точки зрения энтальпийных и энтропийных факторов, суще-
ствует несколько подходов к синтезу бензо[*d*]азоцинов.⁴

14 Реакция расширения цикла

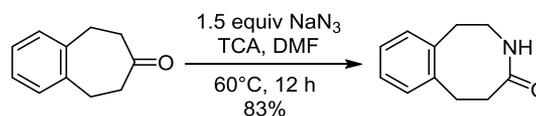
15 Реакции производных тетрагидроизохинолина с раз-
16 личными замещенными пропиолатами приводят
17 к региоселективному Михаэлевскому присоединению
18 с последующим расширением цикла, в результате чего
19 образуются бензо[*d*]азоцины с выходами от умеренных
20 до высоких.^{5–7}



21 Недавно была описана основанная на этом превраще-
22 нии новая многокомпонентная домино-реакция, начи-
23 нающаяся с азидо-реакции Уги. Вследствие четырех-
24 компонентной конденсации гидрохлорида котарнина,
25 метилпропиолата, азиды натрия и изонитрила образуется
26 тетразолзамещенный бензо[*d*]азоцин с выходом 35%.⁸



27 Необычный подход к синтезу бензоазоцинов основан
28 на реакции Шмидта.⁹ Бензосуверон реагирует с азидом
29 натрия в кислых условиях, что приводит к образо-
30 ванию лактама.



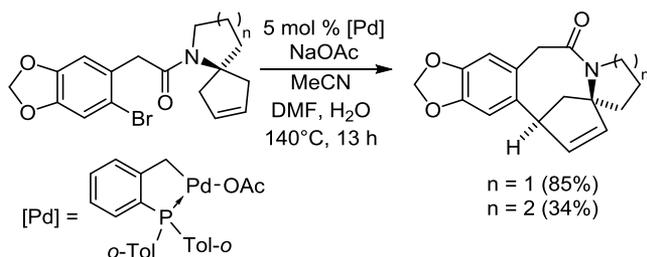
Алиса Александровна Невская родилась в 1992 г. в Москве, Россия. В настоящее время обучается в магистратуре по направлению "Органическая химия" в Российском университете дружбы народов (РУДН). Область научных интересов: разработка новых методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, направленный синтез биологически активных соединений.



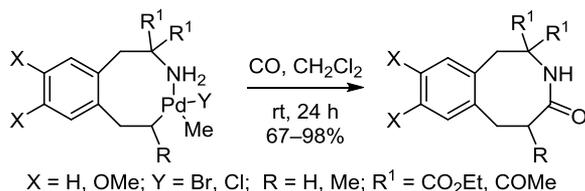
Леонид Геннадьевич Воскресенский родился в 19?? г. в Москве, Россия. Декан факультета физико-математических и естественных наук РУДН, профессор РАН, доктор химических наук. Область научных интересов: разработка новых методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, многокомпонентные реакции, синтез биологически активных соединений.

1 Внутримолекулярная циклизация

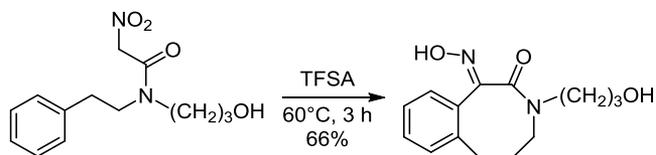
2 Распространенным методом синтеза бензо[*d*]азоцинов
3 является циклизация С–С-сочетанием в условиях
4 металлокомплексного катализа.¹⁰ Один из примеров –
5 реакция Хека с применением палладиевого катализа-
6 тора.^{11,12} Авторами при попытке синтеза алкалоида
7 цифалотоксина была обнаружена новая реакция,
8 приводящая к образованию бензо[*d*]азоцин-2-она.



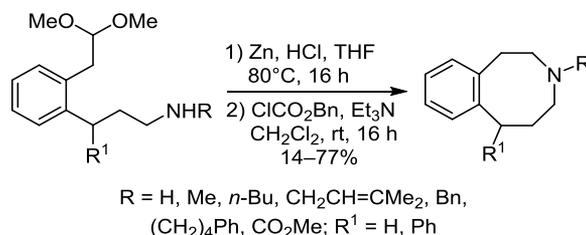
9 Реакцией внедрения монооксида углерода по связи
10 Pd–C в палладиевых комплексах с хорошими выходами
11 были получены бензо[*d*]азоцин-4-оны.¹³



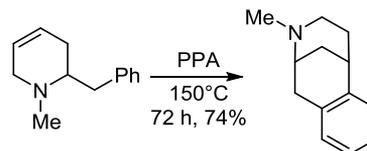
12 Еще одним способом получения бензо[*d*]азоцинов
13 является восстановительная внутримолекулярная цикли-
14 зация *N*-(3-гидроксипропил)-2-нитро-*N*-фенилэтилацет-
15 амида при кипячении в трифторметансульфокислоте.¹⁴



Аналогичным образом может проходить циклизация **36**
соответствующих ацеталей в присутствии Zn/HCl.¹⁵ **37**
С помощью данной отработанной методики удалось **38**
получить ряд *N*-замещенных бензо[*d*]азоцинов. **39**



Описан еще один интересный подход к синтезу бензо- **40**
азоцинов из коммерчески доступного 2-бензилпири- **41**
дина. После алкилирования и восстановления бензил- **42**
пиридина, полученный 6-бензилтетрагидропиридин **43**
вводят в реакцию с горячей полифосфорной кислотой **44**
(PPA). Результатом становится реакционноспособный **45**
интермедиат, который впоследствии превращается в **46**
гексагидро-1,5-метанобензо[*c*]азоцин.¹⁶ **47**

**16 Список литературы**

- 17 1. Worayuthakarn, R.; Thasana, N. *Org. Lett.* **2006**, 25, 5845.
18 2. Sromek, A. W.; Provencher, B. A.; Russell, S.; Chartoff, E.;
19 Knapp, B. I.; Bidlack, J. M.; Neumeyer, J. L. *ACS Chem.*
20 *Neurosci.* **2014**, 5, 93.
21 3. Wentland, M. P.; Jo, S.; Gargano, J. M.; VanAlstine, M. A.;
22 Cohen, D. J.; Bidlack, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**,
23 22, 7340.
24 4. (a) Voskressensky, L. G.; Kulikova, L. N.; Borisova, T. N.;
25 Varlamov, A. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2008**, 96, 106.
26 (b) Perlmutter, H. D.; Trattner, R. B. *Adv. Heterocycl. Chem.*
27 **1982**, 31, 1157
28 5. Voskressensky, L. G.; Listratova, A. V.; Borisova, T. N.;
29 Alexandrov, G. G.; Varlamov, A. V. *Eur. J. Org. Chem.*
30 **2007**, 36, 6106.
31 6. Voskressensky, L. G.; Borisova, T. N.; Listratova, A. V.;
32 Kulikova, L. N.; Titov, A. A.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron*
33 *Lett.* **2006**, 47, 4585.
34 7. Zubkov, F. I.; Ershova, J. D.; Orlova, A. A.; Zaytsev, V. P.;
35 Nikitina, E. V.; Peregodov, A. S.; Gurbanov, A. V.; Borisov, R. S.;
Khrustalev, V. N.; Maharramov, A. M.; Varlamov, A. V. **48**
Tetrahedron **2009**, 65, 3789. **49**
8. Borisov, R. S.; Voskressensky, L. G.; Polyakov, A. I.; **50**
Varlamov, A. V. *Synlett* **2014**, 25, 955. **51**
9. Glover, S. A.; Rosser, A. A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5492. **52**
10. Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Donets, P. A.; Mehta, V. P. **53**
Eur. J. Org. Chem. **2010**, 4861. **54**
11. Kuznetsov, N. Y.; Zhuk, I. V.; Khrustalev, V. N.; Bubnov, Y. N. **55**
Russ. Chem. Bull. **2005**, 54, 2229. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2005**, **56**
2160.] **57**
12. Kuznetsov, N. Y.; Khrustalev, V. N.; Bubnov, Y. N. *Russ. Chem. Bull.* **2010**, 59, 1393. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2010**, 1363.] **59**
13. Garcia-Lopez, J.-A.; Oliva-Madrid, M.-J.; Saura-Llamas, I.; **60**
Bautista, D.; Vicente, J. *Organometallics* **2012**, 31, 6351. **61**
14. Fante, B.; Soro, Y.; Siaka, S.; Marrot, J.; Coustard, J.-M. **62**
Synlett **2014**, 25, 969. **63**
15. Hasebein, P.; Aulinger, K.; Schepmann, D.; Wunsch, B. **64**
Tetrahedron **2013**, 69, 4552. **65**
16. Coe, J. W.; Brooks, P. R.; Vetelino, M. G.; Bashore, C. G.; **66**
Bianco, K.; Flick, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 953. **67**