

## Недавние успехи в синтезе дибенз[*c,e*]азепинов (микрообзор)

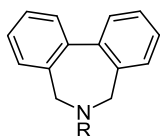
Максим А. Бойченко<sup>1</sup>, Алексей О. Чагаровский<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: alex.chagarovskiy@gmail.com

Поступило 17.08.2017

Принято 22.09.2017



В микрообзоре обобщены методы синтеза дибенз[*c,e*]азепинов, опубликованные в последние годы.

### Введение

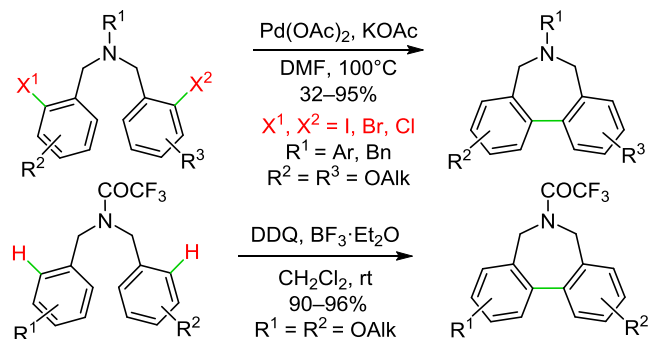
В последнее время все большее внимание уделяется разработке методов синтеза дибенз[*c,e*]азепинов (ДБА), так как соединения, содержащие этот структурный фрагмент, проявляют противораковую,<sup>1–3</sup> противовоспалительную<sup>4</sup> и другие виды физиологической активности,<sup>5</sup> а также активно используются в качестве

катализаторов и лигандов в энантиоселективном синтезе.<sup>6–8</sup> Методы получения этих соединений разбиты на группы по типам образующихся связей (C–C или C–N) и типам процессов, используемых для их образования (межмолекулярные и внутримолекулярные процессы, многокомпонентные реакции).

### Внутримолекулярные реакции с образованием связи C–C

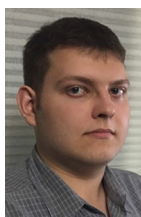
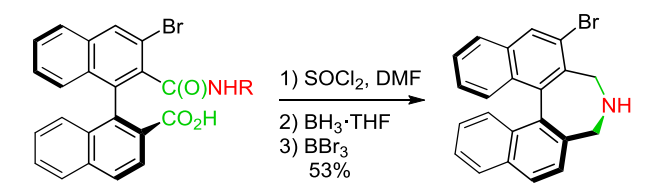
Важным методом синтеза ДБА является реакция внутримолекулярного кросс-сочетания двух ароматических фрагментов при катализе соединениями палладия. В частности, этот метод был использован Ли с соотр. для получения широкого круга производных ДБА.<sup>9</sup>

Альтернативным подходом к получению ДБА через образование связи арил–арил является окислительное кросс-сочетание *N,N*-дибензилтрифторацетамидов, в каждом из ароматических циклов которых содержится по две или более донорных алкоксирупп.<sup>10</sup>



### Внутримолекулярные реакции с образованием связи C–N

Маруока с соотр. предложили метод синтеза производных ДБА из бифенил-2,2'-дикарбоновых кислот, включающий получение моноамида, бромирование по *орто*-положению к амидной группе (необходимое для дальнейшей функционализации) и обработку бромированного амида тионилхлоридом, бораном и  $\text{BBr}_3$ .<sup>11</sup>



**Максим Анатольевич Бойченко** родился в 1996 г. в Москве, Россия. В 2014 г. поступил на химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова и проходит обучение по программе специалитета. Область научных интересов: гетероциклы, органические азиды, стратегии органического синтеза.



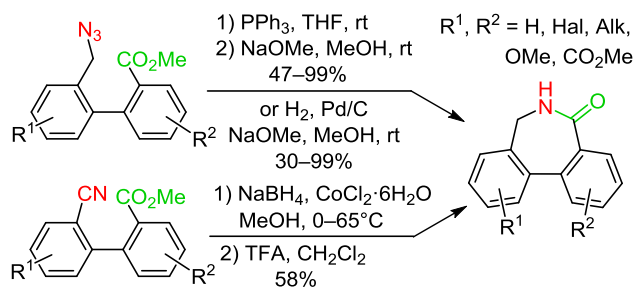
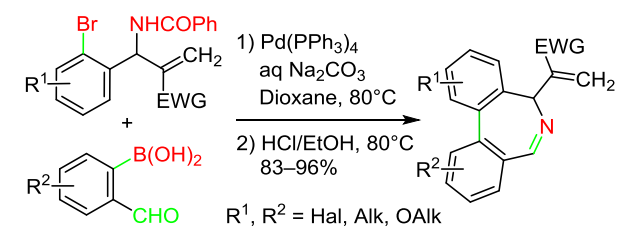
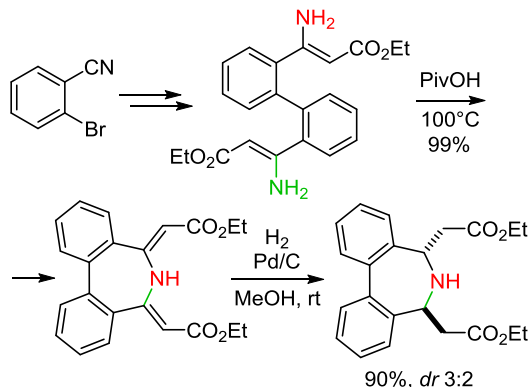
**Алексей Олегович Чагаровский** родился в 1985 г. в Москве, Россия. В 2008 г. окончил химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова. В 2011 г. защитил кандидатскую диссертацию. С 2016 г. по настоящее время – участник программы 5-100 на кафедре органической химии РУДН. Научные интересы: химия малых циклов, гетероциклы, реакции циклоприсоединения.

### Внутримолекулярные реакции с образованием связи C–N (окончание)

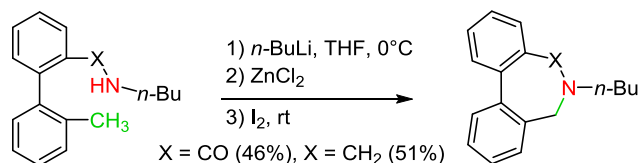
В группе Батра<sup>12</sup> был предложен подход к синтезу ДБА, основанный на реакции 2-формилфенилборных кислот с *N*-(2-бромбензил)бензамидами с последующей обработкой солянокислым этанолом, которая приводит к внутримолекулярному замыканию семичленного цикла. Двойная связь C=N в семичленном цикле может быть легко восстановлена при помощи цианборгидрида натрия.

Хео с сотр. замыкали азепиновый цикл в результате взаимодействия азидной и сложноэфирной групп через восстановление азида или в условиях реакции Штаудингера.<sup>2</sup> Хадден с сотр. для синтеза аналогичных лактамов восстанавливали нитрильную группу боргидридом натрия в присутствии хлорида кобальта.<sup>5</sup>

Ли с сотр. описали оригинальный способ получения ДБА, основанный на циклизации енаминоэфира, содержащего бифенильный фрагмент. Они показали также, что экзоциклические связи C=C в полученных продуктах могут быть эффективно восстановлены.<sup>13</sup>



Сарпонг с сотр. разработали необычный метод синтеза азагетероциклов, основанный на внутримолекулярном окислительном сочетании бензильного аниона с амидионом, и показали, что этот метод может быть использован для получения производных ДБА.<sup>14</sup>



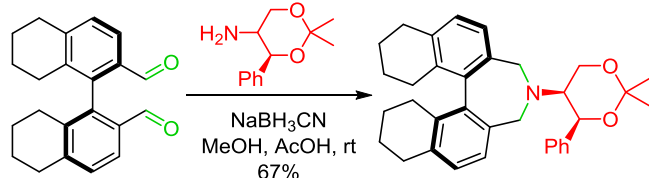
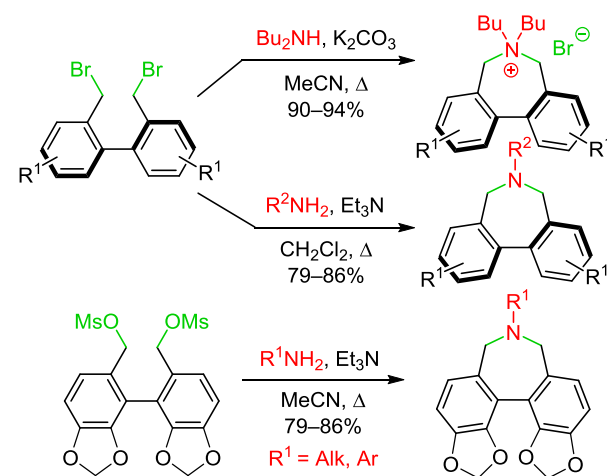
### Межмолекулярные реакции с образованием двух связей C–N

Межмолекулярные реакции синтеза ДБА основаны на взаимодействии аминов с электрофильными группами, находящимися в положениях 2 и 2' замещенных бифенилов. Так, хиральные производные ДБА получали реакцией соответствующих бензилбромидов с дибутиламином<sup>6</sup> и 1-(2-аминоэтил)пролинамидами.<sup>15</sup> Маруока с сотр. получили незамещенный по азоту ДБА, проведя циклизацию дибензилбромида с *трет*-бутилкарбаматом с последующим удалением защиты с помощью трифторуксусной кислоты.<sup>8</sup>

В работе Гу с сотр. для синтеза перспективных противоопухолевых препаратов вместо дибромидов использовались димезилаты.<sup>3</sup>

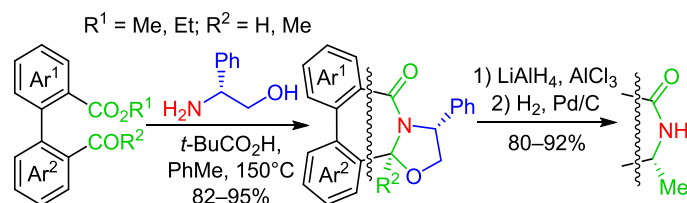
Те же авторы для синтеза дибенз[*c,e*]азепин-5-онов предложили альтернативный метод, основанный на использовании 2'-хлорметилбифенил-2-карбоксилатов.<sup>16</sup>

Родственные подходы использовали Пейдж с сотр., вводящие в циклизацию с аминами бифенилы с двумя альдегидными группами,<sup>17</sup> и Абдель-Азиз с сотр., использовавшие ангидрид бифенил-2,2'-дикарбоновой кислоты.<sup>4</sup>



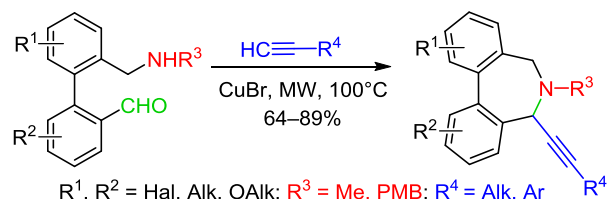
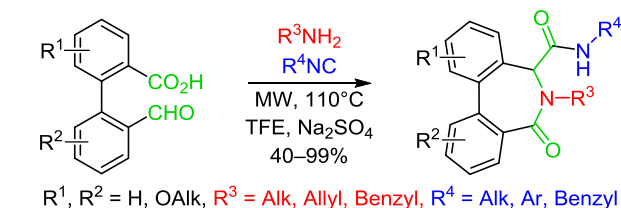
**Межмолекулярные реакции с образованием двух связей C–N (окончание)**

В исследовании Леваше с сотр.<sup>18</sup> для построения цикла ДБА была использована реакция лактамизации по Мейеру. ДБА могут быть получены с помощью восстановления хиральных лактамов алюмогидридом лития.



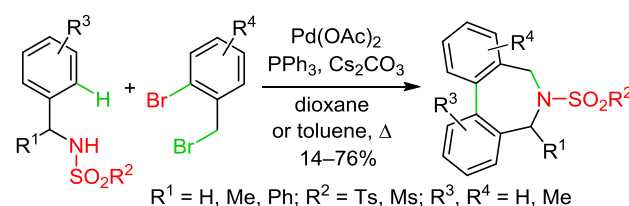
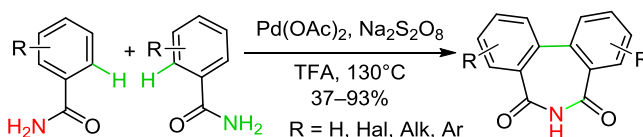
Эта же группа исследователей предложила другой интересный подход к построению каркаса ДБА. Они нашли, что при микроволновом облучении смеси 2-алкиламинометил-2'-формилбифенила, генерированного *in situ* из *N*-Вос-производного, и терминального алкина в присутствии  $\text{CuBr}$  образуются алкинилзамещенные ДБА.<sup>20</sup>

Для получения ДБА использовались также многокомпонентные реакции. Так, Ван дер Эйкен с сотр. использовали реакцию Уги с участием 2'-формилбифенил-2-карбоновой кислоты, серии аминов и изонитрилов.<sup>19</sup>

**Многокомпонентные реакции с образованием связей C–C и C–N**

Бао с сотр. разработали элегантный метод синтеза ДБА, основанный на окислительном сочетании бензамидов при действии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ . На первой стадии амид выступает как направляющая группа, обеспечивая региоселективное кросс-сочетание двух молекул бензамида по *орто*-положению, на второй – взаимодействуют две амидные группы с образованием циклического имида.<sup>21</sup>

Наконец, Лаа с сотр. разработали реакцию кросс-сочетания *N*-сульфонилбензиламидами с 2-бромбензилбромидами, в которой также в одну синтетическую стадию происходит образование связей C–C и C–N.<sup>22</sup>



Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ по программе повышения конкурентоспособности РУДН среди ведущих мировых научно-образовательных центров в 2016–2020 гг. (соглашение № 02.а03.21.0008)

**Список литературы**

- Wu, L.; Aliev, A. E.; Caddick, S.; Fitzmaurice, R. J.; Tocher, D. A.; King, F. D. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 318.
- Goh, Y.-H.; Kim, G.; Kim, B. T.; Heo, J.-N. *Heterocycles* **2010**, 80, 669.
- Gu, X.; Ren, Z.; Tang, X.; Peng, H.; Zhao, Q.; Lai, Y.; Peng, S.; Zhang, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 51, 137.
- Abdel-Aziz, A. A.-M.; ElTahir, K. E. H.; Asiri, Y. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1648.
- Hadden, M.; Goodman, A.; Guo, C.; Guzzo, P. R.; Henderson, A. J.; Pattamana, K.; Ruenz, M.; Sargent, B. J.; Swenson B.; Yet, L.; Liu, J.; He, S.; Sebat, I. K.; Lin, L. S.; Tamvakopoulos, C.; Peng, Q.; Kan, Y. K.; Palyha, O.; Kelly, T. M.; Guan, X.-M.; Metzger, J. M.; Reitman, M. L.; Nargund, R. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2912.
- Wang, Y.-G.; Ueda, M.; Wang, X.; Han, Z.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 6042.
- Khong, S. N.; Kwon, O. *Molecules* **2012**, 17, 5626.
- Kan, S. B. J.; Maruyama, H.; Akakura, M.; Kano, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 9487.
- Yu, M.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3409.

- Sun, S.; Yang, J.; Li, F.; Lv, Z.; Li, W.; Lou, H.; Liu, L. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6899.
- Kano, T.; Takeda, M.; Sakamoto, R.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4240.
- Bhowmik, S.; Bhattacharyya, S.; Batra, S. *Tetrahedron* **2014**, 70, 4031.
- Xuan, Z.; Kim, J. H.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7824.
- Jeffrey, J. L.; Bartlett, E. S.; Sarpong, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 2194.
- Ao, C.; Men, J.; Wang, Y.; Shao, T.; Huang, Y.; Huo, J.; Gao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, 27, 589.
- Tang, X.; Gu, X.; Ren, Z.; Ma, Y.; Lai, Y.; Peng, H.; Peng, S.; Zhang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2675.
- Page, P. C. B.; Bartlett, C. J.; Chan, Y.; Allin, S. M.; McKenzie, M. J.; Lacour, J.; Jones, G. A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 4220.
- Postikova, S.; Sabbah, M.; Wightman, D.; Nguyen, I. T.; Sanselme, M.; Besson, T.; Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8191.
- Mehta, V. P.; Modha, S. G.; Ruijter, E.; Van Hecke, K.; Van Meervelt, L.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Orru, R. V. A.; Van der Eycken, E. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2828.
- Bariwal, J. B.; Ermolat'ev, D. S.; Glasnov, T. N.; Van Hecke, K.; Mehta, V. P.; Van Meervelt, L.; Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2774.
- Kondapalli, V.; Yu, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2288.
- Laha, J. K.; Dayal, N.; Jain, R.; Patel, K. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10899.