

В. И. Поткин, Р. В. Кабердин

БЕНЗАЗЕТИНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

(ОБЗОР)

Обобщены и систематизированы литературные данные по методам получения и химическим превращениям бензазетинов, а также их дегидропроизводных – бензазетов. Рассмотрены особенности синтеза указанных соединений. Отмечено, что бензазетины с незамещенной группой NH малоустойчивы, а их стабильные представители стали доступны лишь в последние годы. Показана склонность бензазетинов к реакциям с раскрытием четырехчленного гетероцикла и процессам изомеризации. Продемонстрированы широкие синтетические возможности бензазетинов и бензазетов.

Ключевые слова: бензазетиноны, бензазетины, бензазеты, бензотриазины, гетероциклизация, изомеризация, термолиз, фотолиз, циклоприсоединение.

В ряду азотсодержащих гетероциклических соединений бензазетины – 7-азабицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триены – составляют небольшую и мало изученную группу, что связано с нестабильностью ряда их производных, а также достаточно сложными методами синтеза большинства их представителей. Они стали известны около 40 лет назад, когда были впервые зафиксированы в качестве реакционноспособных интермедиатов в процессах фотолиза 3-фенилбензо-1,2,3-триазина и его 4-оксопроизводного [1, 2]. Позже были разработаны пути их синтеза из сультамов, солей антранилия и других соединений, способных при термолизе, под действием УФ облучения или химических реагентов элиминировать N₂, SO₂ или иные малые молекулы. Во всех описанных случаях были получены, как правило, малоустойчивые бензазетины, содержащие заместитель при атоме азота гетероцикла. Их N-незамещенные аналоги до недавнего времени оставались недоступными. Все это сдерживало исследования химии бензазетинов и препятствовало выяснению возможностей их практического использования. Следует отметить, что не содержащие бензолного цикла азетидины, впервые полученные еще в конце XIX века [3], интенсивно изучаются, что обусловлено, прежде всего, их высокой биологической активностью. Четырехчленный гетероцикл таких соединений является фрагментом молекул антибиотиков группы пенициллина и цефалоспорины [4–6]. Это позволяет предположить, что и бензазетины могут проявлять биологическую активность.

Ранние немногочисленные работы по синтезу бензазетинов обобщены в монографии [7] и частично в двух обзорах [8, 9]. В последние годы появились новые сообщения о получении соединений этой группы,

в частности, найден принципиально новый удобный подход к синтезу устойчивых N-незамещенных бензазетиновых систем на основе доступных азолильных производных нитрогалогенбутадиенов [10, 11]. Изучены некоторые химические свойства синтезированных бензазетинов, среди которых обнаружены соединения с противоопухолевой активностью [12] и вещества, проявляющие свойства резистов в процессах плазмохимического травления кремния и его диоксида [13].

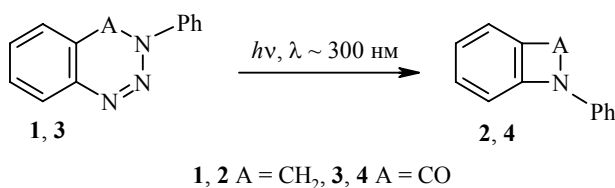
С целью привлечения внимания к разработке новых путей получения бензазетинов и их производных, изучению их превращений и выявлению полезных свойств в настоящем обзоре систематизированы и проанализированы данные по этим соединениям, а также их дегидропроизводным – бензазетам, опубликованные до 2006 г.

1. Методы синтеза бензазетинов

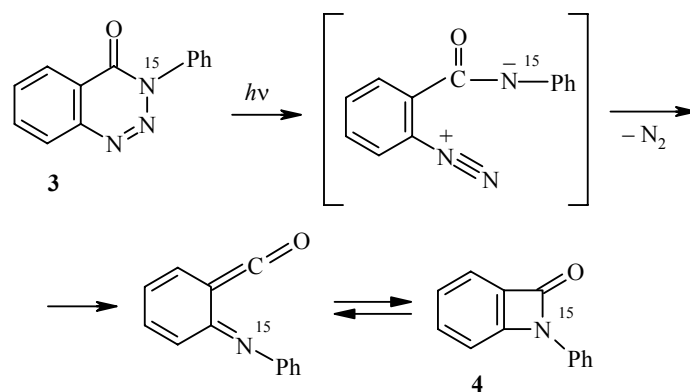
Большинство методов синтеза бензазетинов основано на элиминировании N_2 , SO_2 , NH_3 , H_2O , C_2H_4 , CO , CO_2 или аминов молекулами исходных веществ под действием облучения, нагревания или химических реагентов, а также на изомеризации соединений с перестройкой углеродного скелета. Обе реакции могут сочетаться в одном процессе образования бензазетиновой системы.

1.1. Синтез бензазетинов путем фотолиза производных бензо-1,2,3-триазинов

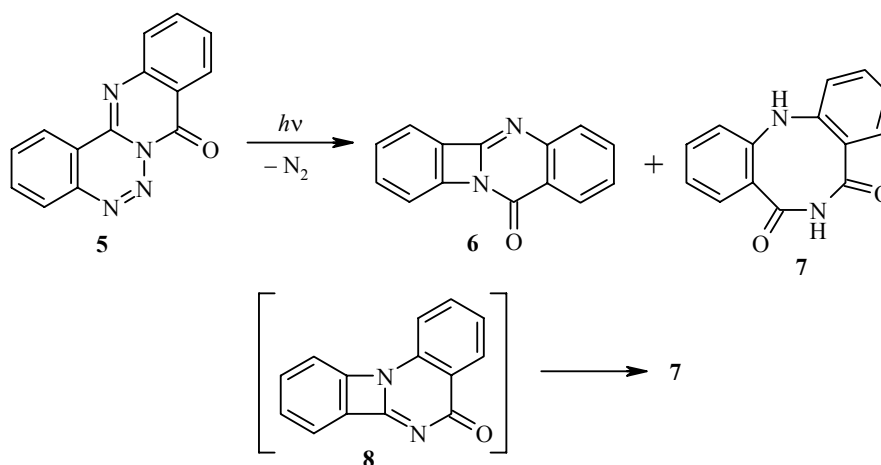
Впервые образование бензазетиновой системы было обнаружено Бургесом с сотрудниками при УФ облучении производных фенилбензо-1,2,3-триазина в бензоле. Из 3-фенил-4Н-бензо-1,2,3-триазина (**1**) был получен с выходом 50% N-фенилбензазетин (**2**) [2], а из его 4-оксопроизводного **3** – с высоким выходом N-фенилбензазетинон (**4**) [1].



В дальнейшем на основании результатов детального исследования фотолиза изотопно-меченого соединения **3** с использованием масс-спектрометрии был предложен механизм образования бензазетинона **4**, включающий первоначальный разрыв связи $N_{(2)}-N_{(3)}$ и последующее элиминирование молекулы азота [14, 15].



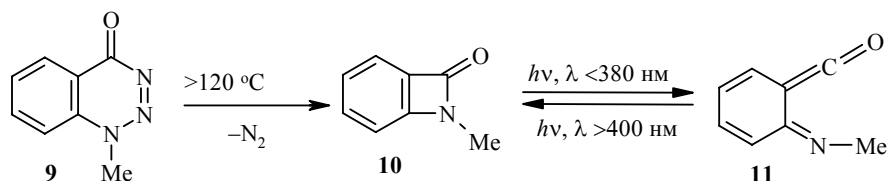
Более сложные конденсированные молекулы, содержащие бициклический фрагмент бензотриазина, также способны при облучении элиминировать N_2 с образованием соединений, включающих бензезетиновую структуру. В частности, продуктами фотолиза 8-оксо-8Н-хиназолино[3.2-с]-1,2,3-бензотриазина (**5**) в тетрагидрофуране и дихлорметане являются 11-оксо-11Н-бенз[3.4]азето[2.1-*b*]хиназолин (**6**) (выход 38%) и дифениламин-2,2'-дикарбоксимид (**7**) (выход 47%) [16]. Соединение **7**, вероятно, образуется из промежуточного 5-оксо-5Н-бенз[3.4]азето[1.2-*a*]хиназолина (**8**), изомерного продукту **6**.



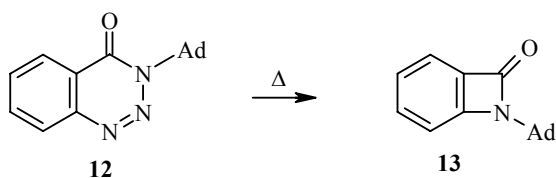
1.2. Синтез бензезетинов термолизом производных бензо-1,2,3-триазинов или действием на них химических реагентов

Фотолиз связи $N_{(2)}-N_{(3)}$ триазинового цикла с отщеплением молекулы азота не является единственно возможным, поскольку 1,2,3-бензотриазин-4-оны, замещенные по атомам $N_{(1)}$ или $N_{(3)}$, при термическом разложении также превращаются в соответствующие бензезетиноны [17, 18]. Так, пиролиз 1-метил-1,2,3-бензотриазин-4-(1H)-она (**9**) при температуре выше

120 °С привел к образованию весьма лабильного N-метилбензазетинона (**10**), который был стабилизирован в матрице твердого аргона при –258 °С. Под действием УФ света ($\lambda < 380$ нм) продукт **10** частично изомеризовался в иминокетен **11**, обратное превращение которого в азетинон **10** происходило при более длинноволновом облучении ($\lambda > 400$ нм) [17].

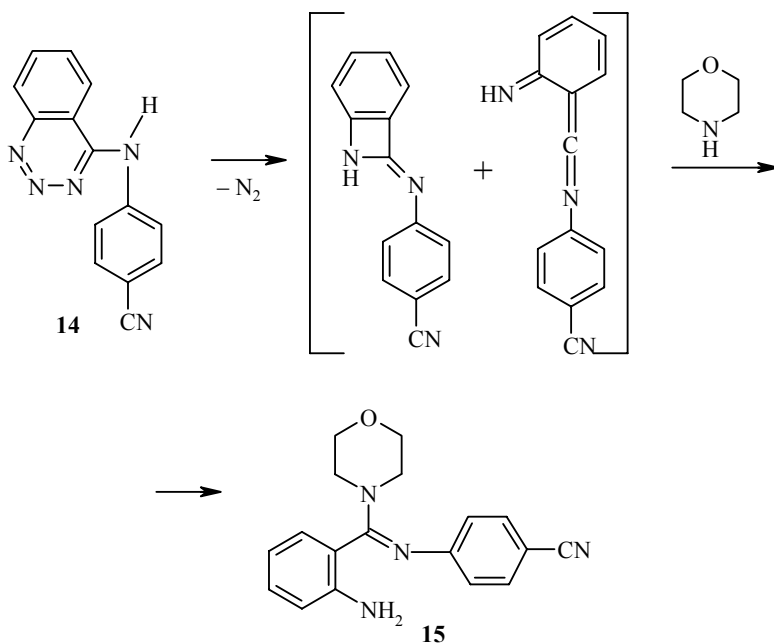


Аналогично, при пиролизе 3-(1-адамантил)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-она (**12**) с выходом 30% получен N-(1-адамантил)бензазетинон (**13**) [18].



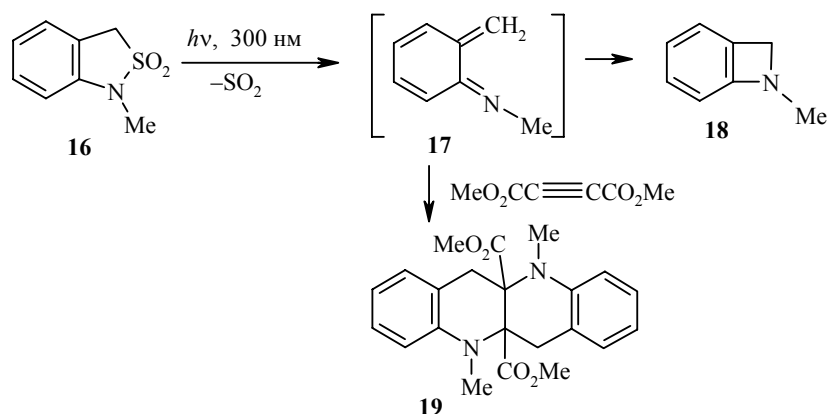
Здесь и далее Ad = 1-адамантил

Подробно исследован термолиз замещенных бензотриазинов в среде различных вторичных аминов. Основными продуктами этой реакции были замещенные бензамидины, образующиеся в результате взаимодействия с аминами реакционноспособных интермедиатов: бензазетинов и иминов [19–21]. Так, при термолизе 4-(4-цианофениламино)-1,2,3-бензотриазина (**14**) в морфолине образование амидина **15** возможно по приведенной ниже схеме [19].



1.3. Синтез бензазетинов из сульфамов

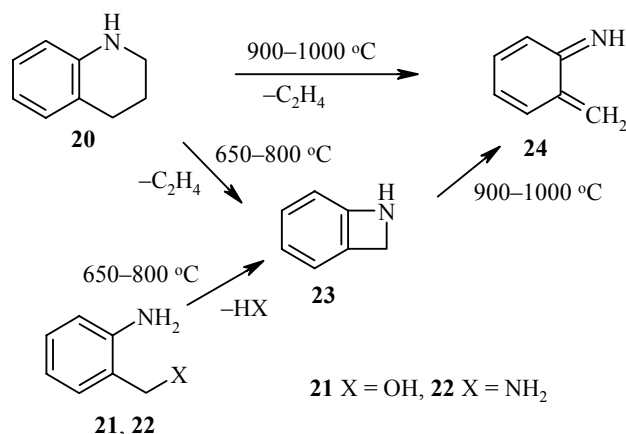
Получение бензазетиновых структур из сульфамов в практическом отношении достаточно перспективно. Показано [22], что при фотолизе 1-метил-2,1-бензизотиазолин-2,2-диоксида (бензосультама **16**) отщепляется диоксид серы и через промежуточный имин – аза-*орто*-ксилилен (**17**) – с выходом 62% образуется N-метилбензазетин (**18**). Наличие в реакционной смеси имина **17** подтверждено образованием его аддуктов с диенофилами. Так, при фотолизе сультама **16** в присутствии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты было выделено тетрациклическое производное **19**.



Работа [23] посвящена исследованию продуктов флеш-вакуумного термолитического разложения различных замещенных бензосульфамов с помощью УФ фотоэлектронной спектроскопии. Показано, что образование некоторых конечных продуктов этой реакции – альдиминов – возможно как путем 1,5-миграции атома водорода в первоначально образующихся аза-*орто*-ксилиленах, так и с участием соответствующих бензазетинов. Методам генерации аза-*орто*-ксилиленов и их реакциям посвящены обзоры [8, 9].

1.4. Образование системы бензазетина путем флеш-вакуумного пиролиза

В процессе флеш-вакуумного пиролиза (ФВП) некоторых *орто*-гетерозамещенных бензолов и тетрагидрохинолина образуются системы с бициклом бензазетина. В препаративном отношении этот метод не пригоден, однако интересен тем, что приводит к бензазетинам с незамещенной группой NH. Методом фотоэлектронной спектроскопии исследованы продукты ФВП 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**20**), *о*-аминобензилового спирта (**21**) и *о*-аминобензиламина (**22**) в широком интервале температур. Реакции протекали путем элиминирования молекул C_2H_4 , NH_3 и H_2O соответственно. При этом оказалось, что при температуре 650–800 °C образуется бензазетин (**23**), а при более высокой температуре продуктом реакции является 6-метилен-2,4-циклогексадиен-1-имин (**24**) [24, 25].

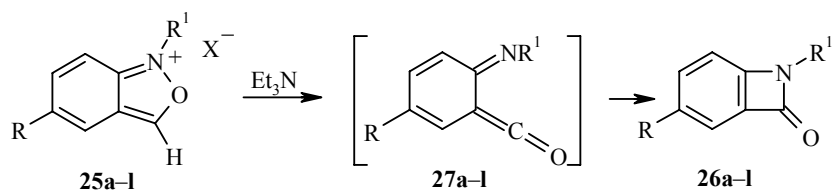


Последующие более детальные исследования ФВП и низкотемпературного фотолиза в матрице 2-(диазометил)фениламина, 1-азидо-2-метилбензола (2-толилазида), *o*-аминобензилового спирта и 2-индолинона с помощью ИК и УФ спектроскопии в сочетании с квантово-химическими расчетами *ab initio* показали, что эти реакции протекают более сложно. В частности, установлено, что имин **24** представляет собой смесь *E*- и *Z*-изомеров, а изомерный ему бензазетин **23** образуется не во всех случаях [26, 27].

1.5. Синтез производных бензазетина из солей антралилия

Достаточно детально разработан метод получения *N*-замещенных бензазетинонов на основе солей антралилия **25a–d**. При обработке последних триэтиламином (дихлорметан, 25 °С) целевые соединения **26a–d** образуются с выходами 73–97% [28]. Интересно отметить, что указанные продукты существенно различаются по устойчивости при комнатной температуре: *N*-*tert*-бутилбензазетинон **26d** – стабильное соединение, метил- и этилзамещенные бензазетиноны **26a,b** разлагаются в течение 1 ч, а их гомолог **26c** (R = *i*-Pr) устойчив в течение 1 сут.

Предложен возможный механизм протекания реакции, включающий отрыв протона от атома C₍₃₎ исходного соединения **25** с разрывом цикла и образованием промежуточного иминокетенового производного **27**, которое далее подвергается циклизации в бензазетинон **26** [28].



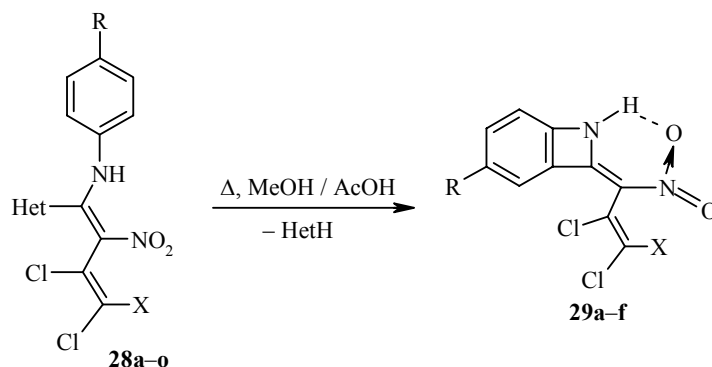
25–27 a–g X = ClO₄, **a–e** R = H, **a** R¹ = Me, **b** R¹ = Et, **c** R¹ = *i*-Pr, **d** R¹ = *t*-Bu, **e** R¹ = Ad;
f, g R = Br, **f** R¹ = *t*-Bu, **g** R¹ = Ad; **h–j** X = BF₄, R = H, **h** R¹ = Me, **i** R¹ = Et, **j** R¹ = *i*-Pr;
k X = CF₃SO₃, R = H, R¹ = Me, **l** X = FSO₃, R = H, R¹ = Et

В дальнейшем эта реакция была распространена на соли антрали-

лия **25e–l**, при этом структура синтезированных бензазетинонов **26e–l** была надежно подтверждена данными РСА на примере N-(1-адамантил)-бензазетинона (**26g**) [29].

1.6. Синтез функциональнoзамещенных бензазетинонов на основе азолильных производных нитрогалогенбутадиенов

Недавно авторами настоящего обзора был найден удобный метод получения бензазетинонов с незамещенной аминогруппой на основе доступных 1-азолил-1-ариламино-2-нитро-3,4,4-тригалогензамещенных бутадиенов **28a–o**. Так, при нагревании последних в протонодонорных растворителях (метанол, уксусная кислота, 55–60 °С, 10 ч) легко отщепляется соответствующий азол и образуются 2-(1-нитротригалогенпропенилиден)-4-R-бензазетины **29a–f** [10, 11, 30–32].



28 a–g Het = 1,2,3-бензотриазол-1-ил, **h–m** Het = 3,5-диметилпиразол-1-ил,
n, o Het = 1,2,4-триазол-1-ил; **28 a–d, h–j, 29a–d** X = Cl, **28e–g, k–o, 29e, f** X = Br;
28a, 29a R = OEt; **28b, c, e, h, k, n, 29b, e** R = OEt; **28c, f, i, l, 29c, f** R = OMe,
28d, g, j, m, o, 29d R = Me

При проведении реакции в любом из указанных растворителей выходы алкоксизамещенных продуктов **29a–c, e, f** составляют 70–91%. Выход метилзамещенного бензазетина **29d** зависит от выбора растворителя: при использовании AcOH он достигает 60%, а в случае MeOH – не более 25%, и при этом имеет место значительное смолообразование. В эфире рассматриваемая реакция не протекает, а в бензоле реакционная смесь осмолется.

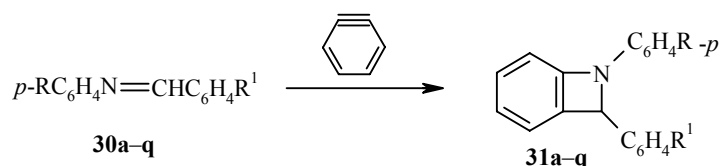
Установлено, что природа азолильного остатка в исходных **28a–o** не оказывает существенного влияния на протекание реакции. Напротив, большое значение имеет характер замещения во фрагменте ArNH: в тех случаях, когда этот фрагмент представлял собой остаток анилина, *n*- и *m*-броманилинов, *m*-толуидина, *n*-аминобензойной кислоты и 2,4-диаминотолуола попытки получить бензазетины оказались безуспешными. Замена терминального атома галогена на остаток амина приводила к осмолению и образованию сложной смеси веществ.

Методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а также ТСХ было показано, что бензазетины **29a–f** существуют в одной изомерной форме и имеют, по-

видимому, *Z*-конфигурацию диенового заместителя: в этом случае происходит стабилизация молекулы за счет реализации внутримолекулярной водородной связи между нитро- и аминогруппами с делокализацией π -электронов и образованием шестичленного цикла [33], как это показано на приведенной выше формуле 29.

1.7. Синтез бензазетинов путем [2+2]-циклоприсоединения

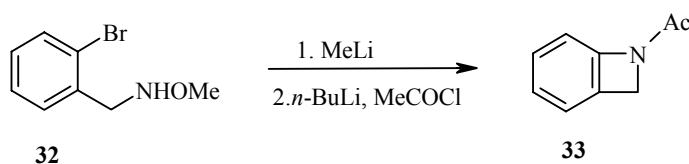
Недавно путем [2+2]-циклоприсоединения к азометинам **30a–q** дегидробензола, генерируемого *in situ*, осуществлен региоселективный синтез 1,2-диарилбензазетинов **31a–q** [34]. Выходы этих продуктов составляют 55–68%.



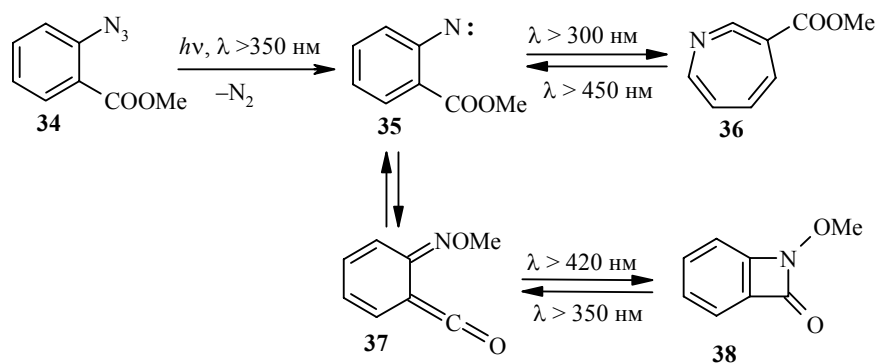
30, 31 a–e R = H, **a** R¹ = H, **b** R¹ = 4-Me, **c** R¹ = 4-OMe, **d** R¹ = 4-OEt, **e** R¹ = 4-NO₂;
f–k R = OMe, **f** R¹ = H, **g** R = Me, **h** R¹ = OMe, **i** R¹ = OEt, **j** R¹ = 4-Cl, **k** R¹ = NO₂;
l–q R = Cl, **l** R¹ = H, **m** R¹ = 4-Me, **n** R¹ = 4-OMe, **o** R¹ = 4-OEt, **p** R¹ = 4-Cl,
q R¹ = 3-NO₂

1.8. Другие методы синтеза бензазетинов

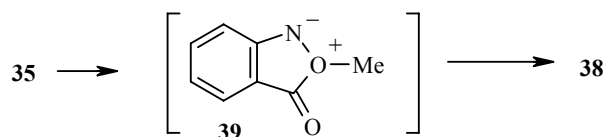
Из *N*-(*o*-бромбензил)метоксиамин (32) с выходом 21% получен *N*-ацетилбензазетин (33). Ключевой стадией реакции является двойное литиирование исходного амина 32, приводящее к (*o*-литийфенил)алкиллитийметоксиамиду, который в результате циклизации образует бензазетин 33. Строение последнего подтверждено методом РСА [35].



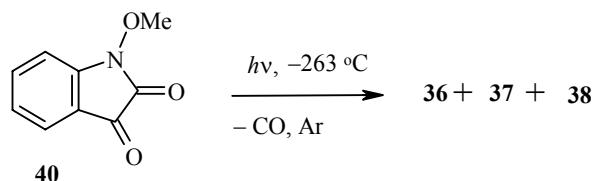
На основании анализа данных УФ спектров показано, что при облучении 2-(метоксикарбонил)фенилазида **34** ($\lambda > 350$ нм, аргон, -263 °С) возникают по крайней мере пять основных способных к интерконверсии продуктов: нитрен **35**, аза-1,2,4,6-циклогептатетраен **36**, два геометрических изомера карбонил(метоксиимино)бензола **37** и бензазетинон **38** [36].



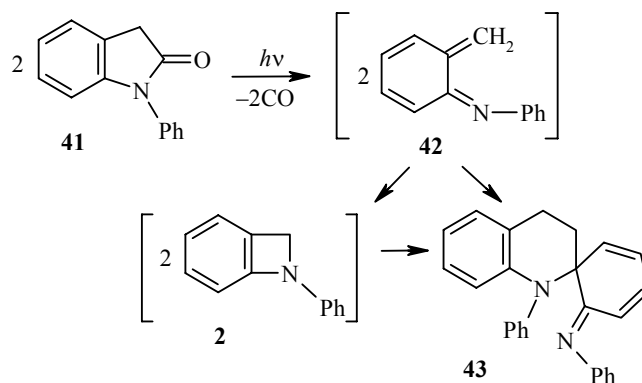
Вероятно, промежуточные изомеры **37** образуются за счет 1,4-миграции метоксигруппы в нитрене **35**, приводящей к возникновению оксоний-имида **39** – предшественника бензазетина **38**.



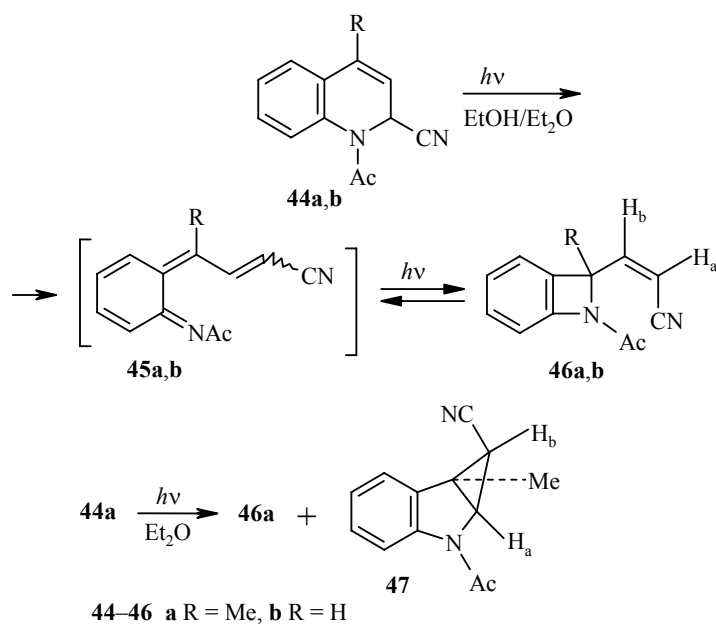
В той же работе образование продуктов **36–38** было зафиксировано при декарбосилировании в аналогичных условиях N-метоксиизатина **40**.



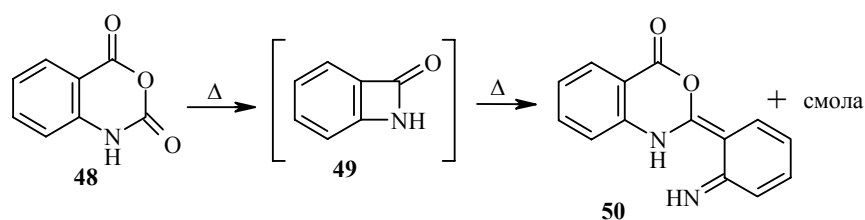
Фотодекарбонилирование N-фенилоксиндола **41** в гексане приводит через промежуточные анил **42** и азетин **2** к спиросоединению **43** [37]. Соединение **2** обнаружено в незначительных количествах в реакционной смеси с помощью ТСХ, а в отдельном опыте с его заведомым образцом показано, что оно при облучении очень легко превращается в продукт **43**.



При облучении 1-ацетил-2-циано-1,2-дигидрохинолинов **44a,b** в эфире или этаноле (лампа высокого давления, 350 Вт) наблюдается их изомеризация предположительно через интермедиаты **45a,b**, приводящая к образованию N-ацетилбензазетинов **46a,b** [38]. Так, хинолин **44a** превращается в соединения **46a** и **47**, выходы которых зависят от продолжительности процесса и растворителя: при проведении реакции в эфире в течение 5 ч выходы продуктов **46a** и **47** были 30 и 54% соответственно; при непродолжительном облучении (~1 ч) соединение **46a** было основным продуктом, а после облучения в течение 10 ч оно полностью исчезало [38], но увеличивалось количество продукта **47** и полимера. Показано, что соединение **46a** имеет *цис*-форму, по данным ЯМР ^1H .

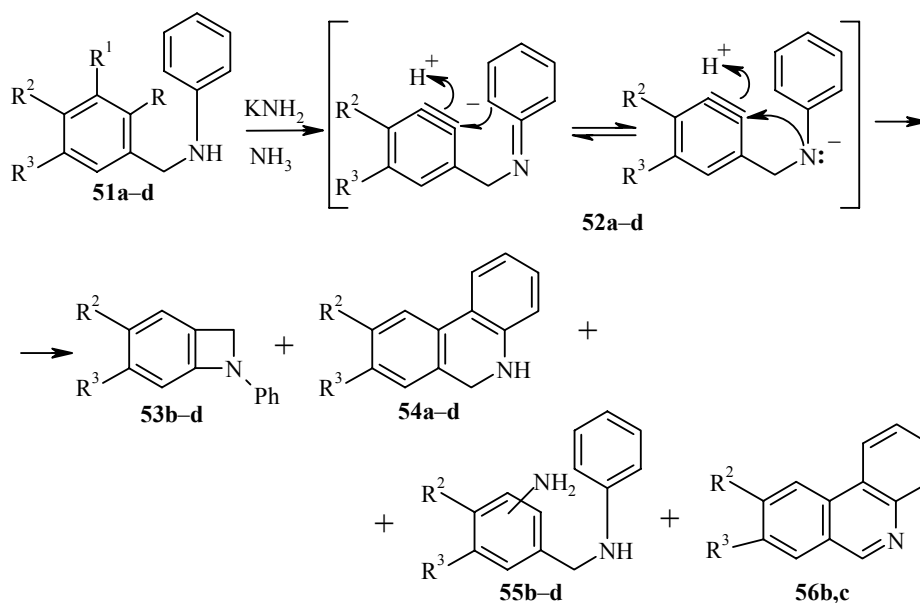


При термоллизе изатового ангидрида **48** спектроскопическими методами было установлено образование в качестве интермедиата бензазетинона **49**. Он оказался весьма неустойчивым в условиях реакции и превращался в димер **50** и смолообразные продукты [39].



Авторами работы [40] были изучены возможности синтеза N-замещенных бензазетинов обработкой N-замещенных бензиламинов KNH_2 в жидком аммиаке. Показано, что в случае 1-фенилбензиламинов **51a-d**, предположительно через промежуточные арины **52a-d**, получают смеси продуктов **53-55**, состав которых определяется характером заместителей

бензильного фрагмента (R^2 , R^3). Так, из незамещенного амина **51a** соответствующий бензазетин **53a** не образуется и главным продуктом является дигидрофенантридин **54a** (выход >90%).



51 a $R = Cl$, $R^1 = H$, **b** $R = Br$, $R^1 = H$; **c**, **d** $R = H$, $R^1 = Br$; **51–56 a** $R^2 = R^3 = H$,
b $R^2 = R^3 = OCH_2O$, **c** $R^2 = R^3 = OMe$, **d** $R^2 = OMe$, $R^3 = H$

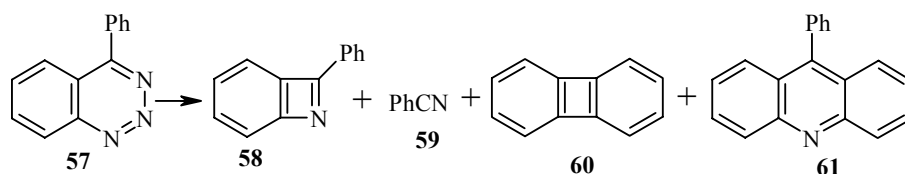
Из аминов **51b–d** получены бензазетины **53b** (28%), **53c** (6%) и **53d** (1%), соответственно, причем наряду с соединениями **53b,c** были выделены также фенантридины **56b,c**. Тщательное изучение состава реакционных смесей (во избежание дальнейших превращений лабильных продуктов реакции проводили под азотом и полученные смеси обрабатывали уксусным ангидридом для последующего разделения устойчивых продуктов ацелирования) показало, что из соединений **51b–d** образуются также дигидрофенантридины **54b–d** (выходы ~13–30%) и бензиланилины **55b–d** (53–84%), а выделенные фенантридины **56b,c** являются продуктами окисления на воздухе их неустойчивых дигидропроизводных **54b,c**.

Следует отметить, что в той же работе 1-алкилбензазетины (алкил: Et, CH_2Ph , $CH_2C_6H_4Me-p$) получить не удалось: исходные N-алкилбензиламины в указанных выше условиях превращались либо в продукты замещения атома галогена на группу NH_2 (типа **55**), либо в имины – продукты отщепления водорода в фрагменте $NHCH_2$.

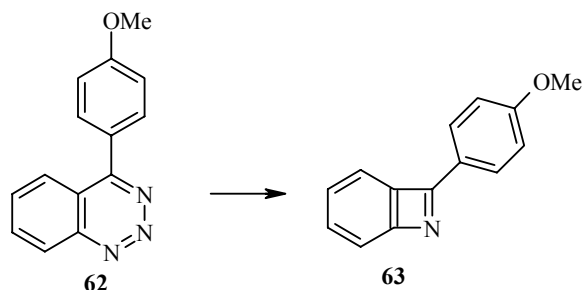
2. Методы синтеза бензазетов

Менее доступные до последнего времени дегидропроизводные бензазетинов – бензазеты, получают пиролизом замещенных триазинов. Так, при газофазном пиролизе ($t \leq 400$ °C) 4-фенил-1,2,3-триазина **57** в 1973 г. был получен первый представитель бензазетов – 2-фенилбензазет **58** [41].

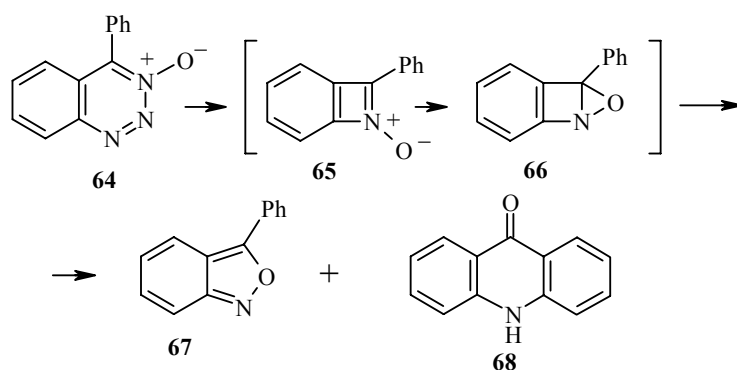
Флеш-вакуумный пиролиз триазина **57** в оптимальных условиях (420–450 °С, давление 10^{-3} мм рт. ст.) также привел к образованию с выходом 60% азета **58**. Кроме того, в продуктах реакции были обнаружены бензонитрил **59**, бифенилен **60** (продукт димеризации промежуточного дегидробензола) и 9-фенилакридин **61** [42]. Азет **58** – весьма нестабильное, легко димеризующееся соединение, устойчивое лишь при температуре ниже –40 °С [42, 43] (более подробно свойства азета **58** представлены в разделе 3.3).



Из 4-(*n*-метоксифенил)-1,2,3-бензотриазина **62** с выходом 21% был получен более устойчивый 2-(*n*-метоксифенил)бензазет **63** [42].

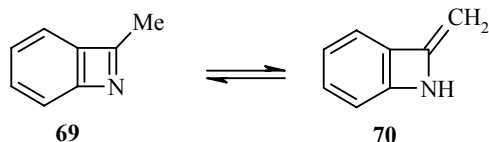


Пиролиз при 420 °С 4-фенил-6-хлор-1,2,3-бензотриазина привел к образованию с низким выходом (6%) димера 4-хлор-2-фенилбензазета [43], а из 4-фенил-1,2,3-бензотриазин-3-оксида **64**, предположительно через 2-фенилбензазет-1-оксид **65** и его трициклический изомер **66** [43], получены 3-фенил-2,1-бензизоксазол **67** (выход 25%) и акридон **68** (выход 25%).

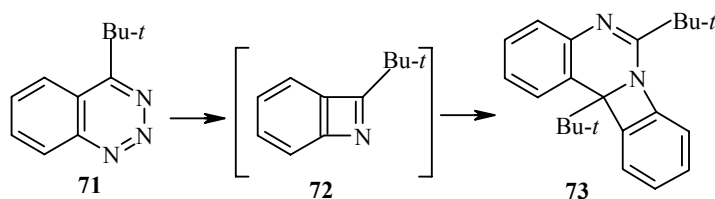


Следует отметить, что попытки получить бензазеты с другими заместителями в положении 2, отличными от арильных групп, не были успешными. Так, пиролиз 4-метил-1,2,3-бензотриазина привел к образованию сложной смеси продуктов, однако убедительных доказательств

наличия в реакционной смеси 2-метилбензазета **69** получить не удалось [44]. Можно предположить, что благодаря подвижности водородных атомов метильной группы, он быстро изомеризуется в менее стабильный таутомер **70**, который легко полимеризуется.



При пиролизе 4-*tert*-бутил-1,2,3-бензотразина **71** вместо (2-*tert*-бутил)бензазета **72** среди продуктов реакции обнаружен его димер **73**, что указывает на легкость димеризации указанного азета [44].

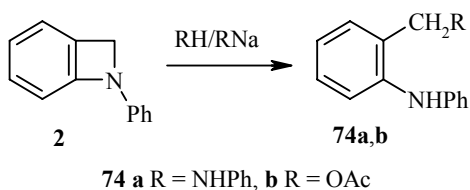


Более ранние сведения о получении и химии бензазетов изложены в обзоре [45].

3. Химические превращения бензазетинов и бензазетов

3.1. Реакции бензазетинов

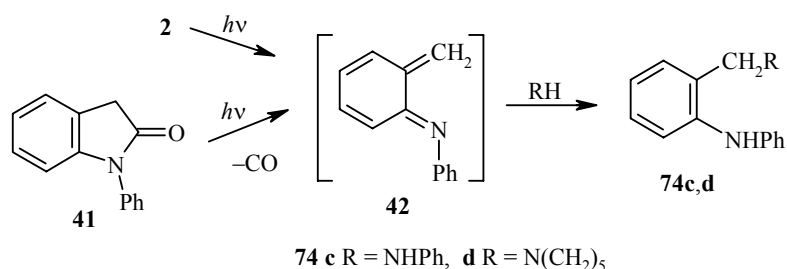
Отмеченная выше нестабильность ряда бензазетинов связана с их высокой реакционной способностью, которая впервые была продемонстрирована на примере *N*-фенилбензазетина **2**. При его взаимодействии с анилином (бензол, 30–80 °С) с высоким выходом был получен продукт раскрытия цикла **74a**. Кипячение азетина **2** с уксусной кислотой или ацетатом натрия в бензоле привело к образованию соединения **74b** [2].



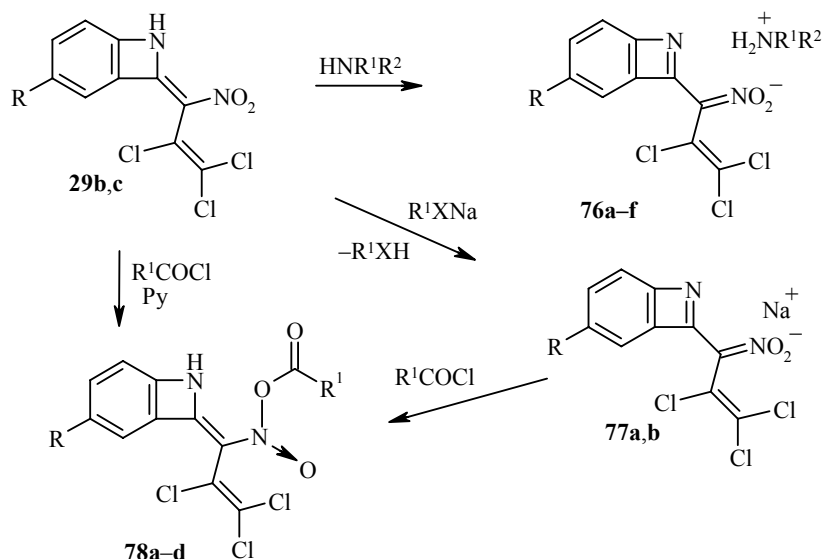
Аналогичные продукты **74c,d** были получены и при облучении соединения **2** в присутствии анилина или пиперидина соответственно. В работе [46] при фотохимическом декарбонилировании *N*-фенилиндола **41** в присутствии аминов были получены идентичные соединения. Эти результаты указывают на то, что в обоих случаях имеет место раскрытие цикла

исходного гетероциклического соединения с образованием промежуточ-

ного анила **42**, взаимодействие которого с реагентом RH приводит к продуктам **74**.



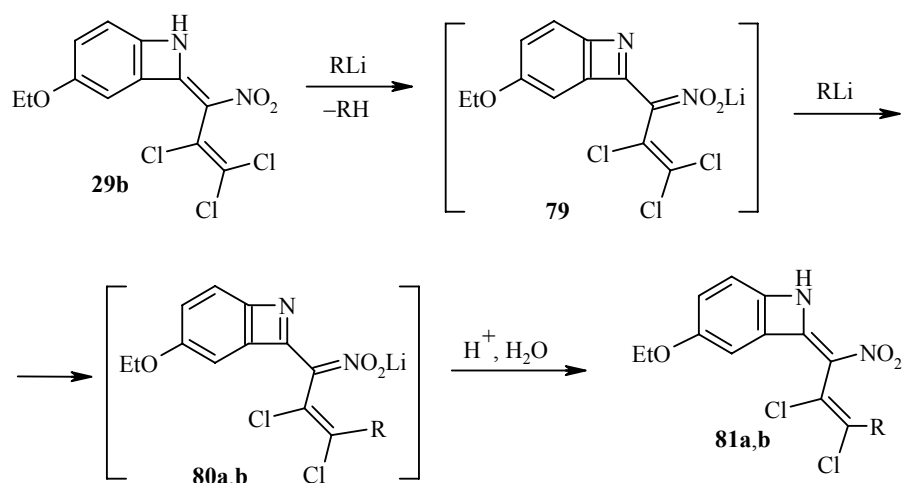
Установлено, что при действии на азетины **29b,c** *tert*-бутиламина, диэтиламина, пиперидина, алколятов и тиолатов натрия RXNa (X = O, R = Me, Et; X = S, R = Ph, CH₂Ph) происходит трансформация бензазетиновой системы в бензазетовую, а нитрогруппы – в *аци*-форму с образованием соответствующих солей нитроновых кислот **76a-f** и **77a,b** с выходами 70–80%. Квантово-химическими расчетами реакции бензазетина **29b** с диэтиламином подтверждено, что образование нитроновой соли **76b** является термодинамически наиболее выгодным направлением протекания процесса [47]. При реакции азетинов **29b,c** с хлорангидридами бензойной и хлоруксусной кислот в присутствии пиридина с выходами 60–65% получены соответствующие смешанные ангидриды нитроновых кислот **78a-d**. Эти ангидриды синтезированы также действием хлорэтилхлорида и хлористого бензоила на соответствующие натриевые соли **77a,b**, что является дополнительным подтверждением строения последних [30].



29 b R = OEt, **c** R = OMe; **76 a-c** R = OEt, **d-f** R = OMe, **a, d** R¹ = H, R² = Bu-*t*,
b, c R¹ = R² = Et, **f** R¹+R² = (CH₂)₅; **77 a** R = OEt, **b** R = OMe; **78 a, b** R = OEt,
c, d R = OMe, **a, c** R¹ = Ph, **b, d** R¹ = CH₂Cl

Изучено взаимодействие бензазетина **29b** с метил- и фениллитием в эфире при 20–25 °С и различном соотношении реагентов. Если соотно-

шение **29b** : RLi равно 1:2, то реакция, как и в случае образования солей **76**, **77** протекает через стадию обратимой трансформации нитрогруппы в *аци*-форму, а бензазетинового цикла – в бензазетовый и первоначальное образование литиевой соли нитроновой кислоты **79**. Далее имеет место замещение терминального хлора, приводящее к промежуточным солям **80a,b**. При обработке реакционной смеси водой или слабым раствором соляной кислоты эти соли превращаются в бензазетины **81a,b** с выходами 45 и 52% соответственно [48].

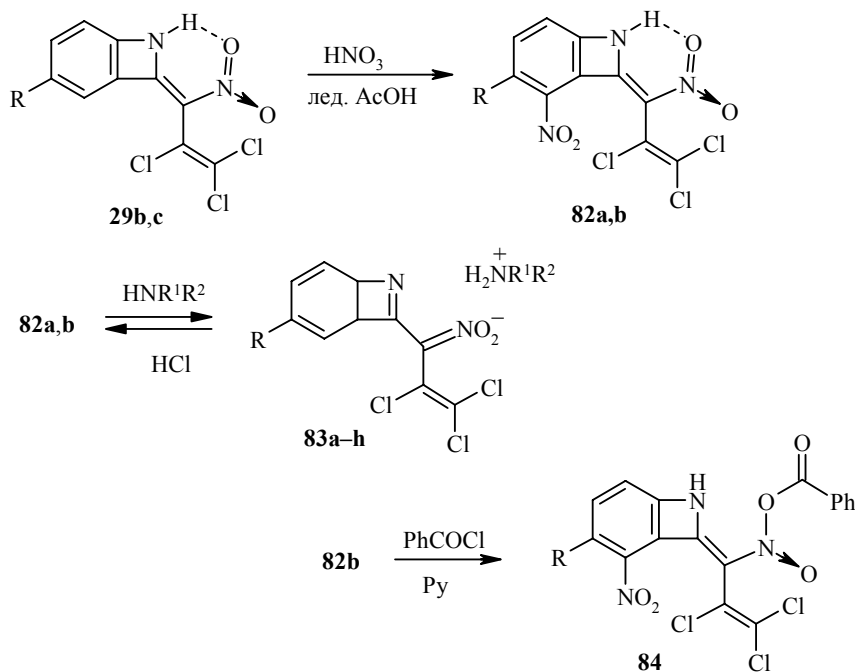


80, 81 a R = Me, **b** R = Ph

В случае пятикратного избытка фениллития образуется смесь продуктов замещения одного, двух и трех атомов хлора в азетине **29b** на фенильные группы, а обработка азетина **29b** пятикратным избытком метиллития приводит к образованию сложной смеси продуктов и сопровождается значительным смолообразованием [48].

Изучено нитрование бензазетинов **29b,c** безводной азотной кислотой в среде ледяной уксусной кислоты при 10–15 °С. Показано, что в этих условиях с выходами 95–97% образуются продукты замещения по положению 3 бензольного кольца – 3-нитрозамещенные бензазетины **82a,b** соответственно [49].

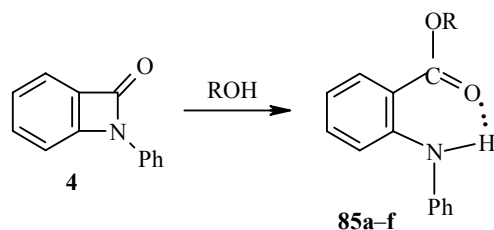
В той же работе осуществлено взаимодействие синтезированных азетинов **82a,b** с аминами (пиперидином, морфолином, *трет*-бутил- и диэтиламинами), при котором, как и в случае соединений **29b,c**, происходила трансформация бензазетиновой системы в бензазетовую, а нитрогруппы – в *аци*-форму, что приводило к образованию с выходами 79–97% солей нитроновых кислот **83a–h** [49]. Реакцией бензазетина **82b** с бензоилхлоридом в присутствии пиридина с выходом 72% получен смешанный ангидрид **84** [49].



29 b R = OEt, **c** R = OMe; **82a, 83a–d** R = OEt, **82b, 83e–h** R = OMe, **83a, e** R¹ = H, R² = Bu-*t*,
b, f R¹ = R² = Et, **c, g** R¹+R² = (CH₂)₅; **d, h** R¹+R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂

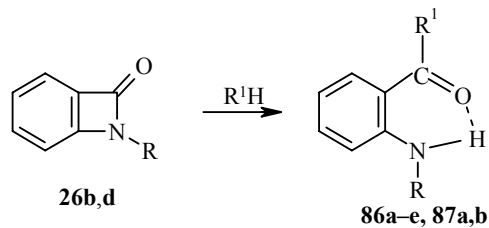
3.2. Химические превращения бензазетинонов

Впервые реакции бензазетинонов были изучены на примере N-фенил-азетинаона **4**. При его взаимодействии со спиртами (метиловым, этиловым, изопропиловым и *tert*-бутиловым), а также фенолом и β-нафтолом реакции протекали с раскрытием четырехчленного гетероцикла и образованием с препаративными выходами соответствующих эфиров **85a–f** [14, 15].



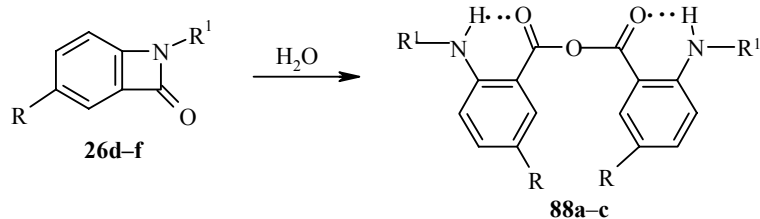
85 a R = Me, **b** R = Et, **c** R = Pr-*i*, **d** R = Bu-*t*, **e** R = Ph, **f** R = β-C₁₀H₇

Позже Олофсоном с сотрудниками [29, 50, 51] было подробно изучено взаимодействие N-алкиламещенных бензазетинонов **26b, d** с различными нуклеофилами. Из N-(*tert*-бутил) бензазетинаона **26d** и спиртов с выходами 74–95% получены соответствующие ароматические аминоэфиры **86a–d**. При обработке малоустойчивого N-этилбензазетинаона **26b** метанолом выход эфира **86e** составил 61%. Реакции азетинаона **26d** с диэтиламино и пиразолом привели к амидам **87a** (выход 87%) и **87b** (выход 85%) [29].



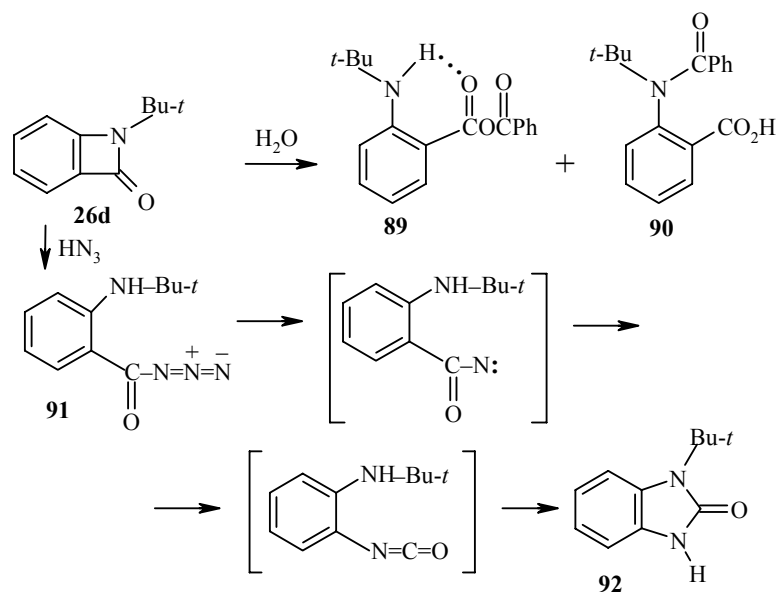
86 a-d R = Bu-*t*, **a** R¹ = OMe, **b** R¹ = OEt, **c** R¹ = OPr-*i*, **d** R¹ = OBu-*t*;
e R = Et, R¹ = OMe; **87 a,b** R = Bu-*t*, **a** R¹ = NEt₂, **b** R¹ = 1-пиразолил

Необычно взаимодействуют бензазетиноны **26d-f** с водой. Реакция протекает также с раскрытием гетероцикла, но сопровождается димеризацией, и в результате образуются соответствующие ангидриды. Так, при обработке раствора соединения **26d** в ацетонитриле водой с выходом 75% получен *N*-(*трет*-бутил)антраниловый ангидрид **88a**. Азетиноны **26e,f** в аналогичных условиях образуют ангидриды **88b** и **88c** с выходами 81 и 85% соответственно [29].



88 a R = H, R¹ = Bu-*t*, **b** R = H, R¹ = 1-адамантил, **c** R = Br, R¹ = Bu-*t*

Реакция азетинона **26d** с бензойной кислотой приводит к неустойчивому смешанному ангидриду **89**, который при кипячении в ацетонитриле превращается в амид **90**. При обработке азетинона **26d** эфирным раствором HN₃ образуется неустойчивый ацилазид **91**, претерпевающий при нагревании перегруппировку в бензимидазолон **92** [29].

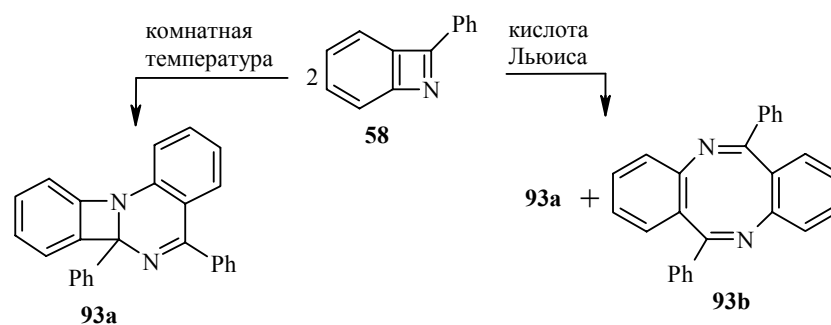


3.3. Синтезы на основе бензазетов

Превращения бензазетов относительно подробно представлены в литературе лишь на примере 2-фенилбензазета **58**.

Выше уже отмечалось (см. раздел 2), что при газофазном пиролизе триазина **57** с выходом ~60% образуется азет **58**, достаточно стабильный лишь при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. При более высокой температуре он превращается в димер **93a** [41], строение которого установлено методом РСА [42]. Мономер **58** может быть зафиксирован в виде продуктов, получающихся при введении в охлажденный пиролизат ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ и ниже) нуклеофилов или сопряженных диенов. Так, при добавлении к пиролизату 2 н. раствора серной кислоты в тетрагидрофуране при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ с выходом 64% образуется *o*-аминобензофенон [43]. Обработка пиролизата при той же температуре раствором фенилгидразина в дихлорметане приводит к фенилгидразону *o*-аминобензофенона [41, 43].

Изучено разложение триазина **57** в условиях флеш-вакуумного пиролиза, в этом случае выход азета **58** достигал 64% [43]. Фотолиз ($\lambda = 300\text{ nm}$) триазина **57** в тетрагидрофуране при комнатной температуре давал димер **93a** с более низким выходом (43%), но при этом заметно возрастала конверсия. При фотолизе при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ выход указанного димера составлял только 21% [42]. Показано, что реакция димеризации азета **58** чувствительна к катализаторам. Так, в присутствии кислот Льюиса (AlCl_3 , AgBF_4 или $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$) кроме ангулярного димера **93a** образуется также линейный димер **93b** с выходом 20% [42].

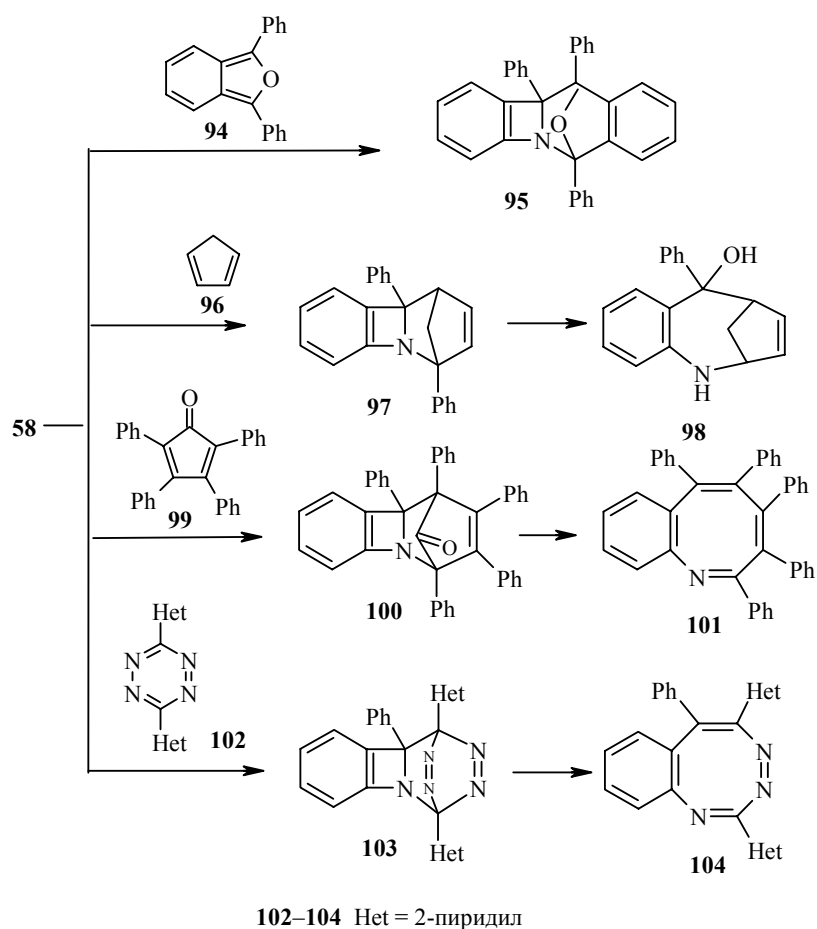


С сопряженными диенами азет **58** вступает в реакции Дильса–Альдера, приводящие к продуктам циклоприсоединения. Известные примеры таких реакций представлены ниже на общей схеме. Так, при прибавлении раствора дифенилизобензофурана **94** в дихлорметане к пиролизату при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ с выходом 54% образуется производное изохинолина **95** [43]. В других случаях первичные аддукты в условиях реакции превращались в более устойчивые соединения. Например, образующийся из азета **58** и циклопентадиена **96** (растворитель – дихлорметан, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) тетрациклический продукт **97** при его хроматографическом выделении на силикагеле подвергался гидратации и превращался с выходом 36% в трициклический спирт **98** [43].

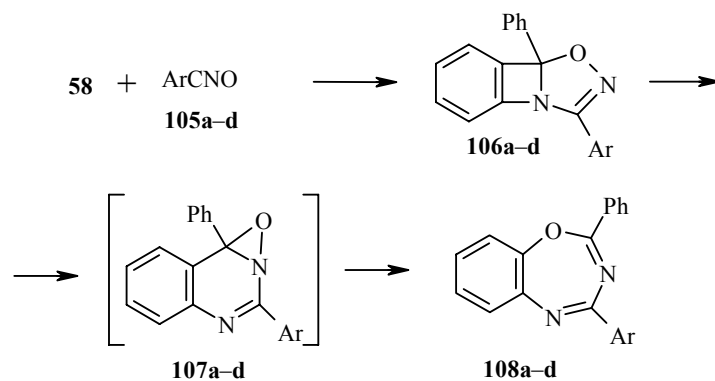
При обработке пиролизата, содержащего азет **58**, раствором тетрафе-

нилциклопентадиенона **99** в дихлорметане ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), последующем нагревании реакционной смеси до комнатной температуры, удалении растворителя и хроматографировании остатка на силикагеле (элюент эфир–петролейный эфир, 1:9) в результате отщепления CO от первоначально образующегося аддукта **100** с выходом 52% получен 2,3,4,5,6-пентафенилбензазотин **101** [43].

При использовании в аналогичных условиях другого диена – дипиридилзамещенного тетразина **102** – первоначально образующееся соединение **103** превращалось с выделением азота в бензотриазотин **104** (выход 25%) [43].



Известны также примеры взаимодействия бензазета **58** с 1,3-диполями. Так, при его реакциях с нитрилоксидами **105a–d** образуются весьма реакционноспособные соединения **106a–d**, которые через возможные промежуточные оксазиридины **107a–d** легко перегруппировываются в конечные продукты – 1,3,5-оксадиазепины **108a–d** [52].



105–108 a Ar = Ph, b Ar = *p*-C₆H₄Me, c Ar = *p*-C₆H₄Cl, d Ar = C₆H₄NO_{2-p}

Отметим, что бензазет **58** не реагирует с диенофилами – циклопентеном, бут-2-ином, N-фенилмалеинимидами, 1-диэтиламинопропином [43].

Из рассмотренного материала видно, что бензазетины и их производные являются высокореакционноспособными соединениями, которые вступают в различные химические превращения. При этом до сих пор их химические и особенно биологические свойства изучены недостаточно. Авторы полагают, что настоящий обзор будет способствовать привлечению внимания химиков и биологов к более интенсивному и глубокому исследованию этого интересного класса гетероциклических соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. M. Burgess, G. Milne, *Tetrahedron Lett.*, 93 (1966).
2. E. M. Burgess, L. McCullagh, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1580 (1966).
3. N. H. Cromwell, B. Phillips, *Chem. Rev.*, **79**, 331 (1979).
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая Волна, Москва, 2000, 2, с. 221.
5. Y. Deiaegher, N. M. Kuz'menok, A. M. Zvonok, N. D. Kimpe, *Chem. Rev.*, **102**, 29 (2002).
6. G. S. Singh, *Tetrahedron*, **59**, 7631 (2003).
7. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1985, т. 8, с. 704.
8. K. Wojciechowski, *Polish. J. Chem.*, **71**, 1375 (1997).
9. K. Wojciechowski, *Eur. J. Org. Chem.*, 3587 (2001).
10. В. И. Поткин, В. А. Запольский, В. А. Книжников, Р. В. Кабердин, А. А. Янучок, С. К. Петкевич, *ЖОрХ*, **37**, 727 (2001).
11. В. И. Поткин, Р. В. Кабердин, В. А. Запольский, Н. И. Нечай, в кн. *XVI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии.*, Москва, 1998, т. 1, с. 252.
12. В. И. Поткин, Р. В. Кабердин, В. А. Запольский, Н. И. Нечай, А. А. Янучок, в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. В. Г. Карцева, Г. А. Толстикова, Иридий-Пресс, Москва, 2001, т. 2, с. 239.
13. В. А. Азарко, В. И. Поткин, В. Е. Агабеков, Р. В. Кабердин, Е. В. Шарендо, Н. И. Нечай, *Весті НАН Беларусі. Сер. хім. навук*, № 4, 44 (2000).
14. G. Ege, *Chem. Ber.*, **101**, 3079 (1968).
15. G. Ege, F. Pasdach, *Chem. Ber.*, **101**, 3089 (1968).
16. G. Ege, E. Beisiegel, Ph. Arnold, *Chem. Ber.*, **105**, 2898 (1972).
17. R. Dunkin, M. A. Lynch, R. Withnall, A. J. Boulton, N. Henderson, *J. Chem. Soc., Chem.* 1782

- Commun.*, 1777 (1989).
18. N. Bashir, Th. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 868 (1973).
 19. M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 615 (1974).
 20. G. U. Baig, M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 999 (1984).
 21. G. U. Baig, M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2765 (1984).
 22. M. Lancaster, D. J. H. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 471 (1980).
 23. A. Chrotowska, F. Gracian, J.-M. Sotiropoulos, G. Pfister-Guillonzo, K. Wojciechowski, *Eur. J. Org. Chem.*, 313 (2000).
 24. M. Letulle, P. Guenot, J.-L. Ripoll, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2013 (1991).
 25. G. Pfister-Guillonzo, F. Gracian, A. Senio, M. Letulle, J.-L. Ripoll, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5753 (1992).
 26. W. Sander, J. Morawietz, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1913 (1993).
 27. J. Morawietz, W. Sander, M. Traubel, *J. Org. Chem.*, **60**, 6368 (1995).
 28. R. A. Olofson, R. K. Vander Meer, S. Stournas, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1543 (1971).
 29. R. A. Olofson, R. K. Vander Meer, D. H. Hoskin, M. Y. Bernheim, S. Stournas, D. S. Morrison, *J. Org. Chem.*, **49**, 3367 (1984).
 30. V. I. Potkin, V. A. Zapol'skii, R. V. Kaberдин, V. A. Knizhnikov, A. A. Yanuchok, in *Book of Abstracts 17th International Congress of Heterocyclic Chemistry*, Vienna, 1999, PO-218.
 31. В. И. Поткин, в кн. *Органическая химия Беларуси на рубеже XXI века, Программа и тезисы докладов*, Минск, 1999, с. 18.
 32. В. И. Поткин, В. А. Запольский, В. А. Книжников, Р. В. Кабердин, А. А. Янучок, С. К. Петкевич, в кн. *Органическая химия Беларуси на рубеже XXI века, Программа и тезисы докладов*, Минск, 1999, с. 128.
 33. В. В. Перекалин, А. С. Сопова, Э. С. Липина. *Непредельные нитросоединения*, Химия, Ленинград, 1982.
 34. K. K. Singal, J. Kaur, *Synth. Commun.*, **31**, 2809 (2001).
 35. P. Beak, G. W. Selling, *J. Org. Chem.*, **54**, 5574 (1989).
 36. H. Tomioka, N. Ichikawa, K. Komatsu, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8621 (1993).
 37. M. Fischer, F. Wagner, *Chem. Ber.*, **102**, 3486 (1969).
 38. M. Ikeda, S. Matsugashita, F. Tabusa, H. Ishibashi, I. Tamura, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 575 (1975).
 39. E. Ziegler, H. Sterk, *Monatsh. Chem.*, **99**, 1958 (1968).
 40. K. Krohn, D. Carboo, U. Puttfarcken, *Leibigs Ann. Chem.*, 608 (1978).
 41. B. M. Adger, M. Keating, Ch. W. Rees, R. C. Storr, *J. Chem. Soc.*, 19 (1973).
 42. Ch. W. Rees, R. C. Storr, P. J. Whittle, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 411 (1976).
 43. B. M. Adger, Ch. W. Rees, R. C. Storr, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 45 (1975).
 44. Ch. W. Rees, R. C. Storr, P. J. Whittle, *Tetrahedron Lett.*, 4647 (1976).
 45. Ch. W. Rees, *The Chemistry of Benzazetes, in New Trends in Heterocyclic Chemistry (Studies in Organic Chemistry)*, R. B. Mitra, N. R. Fyyangar, V. N. Gogte, R. M. Acheson, N. Cromwel (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 1979, vol. 3, p. 356.
 46. M. Fischer, *Chem. Ber.*, **102**, 3495 (1969).
 47. В. И. Поткин, В. М. Зеленковский, Р. В. Кабердин, А. А. Янучок, *Докл. НАН Беларуси*, **45**, 72 (2001).
 48. В. И. Поткин, В. А. Книжников, А. А. Янучок, Р. В. Кабердин, *ЖОрХ*, **37**, 680 (2001).
 49. В. И. Поткин, С. К. Петкевич, Н. И. Нечай, Р. В. Кабердин, *ЖОрХ*, **40**, 762 (2004).
 50. R. K. Vander Meer, R. A. Olofson, *J. Org. Chem.*, **49**, 3373 (1984).
 51. R. A. Olofson, R. K. Vander Meer, *J. Org. Chem.*, **49**, 3377 (1984).
 52. Ch. W. Rees, R. Somanathan, R. C. Storr, A. D. Woolhouse, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 740 (1975).

Институт физико-органической химии
Национальной академии наук Беларуси,
Минск, 220072
e-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

Поступило 21.09.2006
После доработки 26.09.2007