

Баранин Сергей Викторович

докторская диссертация по теме: «Хелатные комплексы бора и никеля в конструировании азотных гетероциклов»

02.00.03

химические науки

Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Предполагаемая дата защиты диссертации: 20 мая 2014 года

Дата размещения автореферата: 14 февраля 2014 года

Дата приёма к защите: 27 декабря 2013 года, протокол № 28

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



БАРАНИН
Сергей Викторович

ХЕЛАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ БОРА И НИКЕЛЯ В КОНСТРУИРОВАНИИ
АЗОТНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ. НОВАЯ СТРАТЕГИЯ

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук

Москва – 2014

Работа выполнена в лаборатории органических лигандов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской Академии наук (ИОХ РАН).

Научный консультант: профессор Дорохов Владимир Алексеевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: Юровская Марина Абрамовна

доктор химических наук, профессор
МГУ имени М.В. Ломоносова
ведущий научный сотрудник

Пржевальский Николай Михайлович

доктор химических наук, профессор
Российский Государственный аграрный университет
профессор

Бутин Александр Валерианович

доктор химических наук, профессор
Пермский государственный национальный
исследовательский университет
профессор

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт элементоорганических
соединений имени А.Н. Несмеянова Российской
академии наук (ИНЭОС РАН)

Защита состоится **20 мая 2014 г.** в 11 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской Академии наук по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН. Автореферат размещён на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <http://vak2.ed.gov.ru/catalogue>.

Автореферат разослан ”_15_”_апреля_2014 г.

Учёный секретарь Диссертационного совета Д 002.222.01
доктор химических наук



Л.А. Родиновская

Актуальность темы: Одним из наиболее динамично развивающихся направлений современной органической химии является химия азотсодержащих гетероциклов. Они применяются как реагенты или субстраты в фундаментальном органическом синтезе и в качестве хелатообразующих лигандов в координационной химии, входят в состав молекул очень многих природных соединений, медицинских препаратов, фунгицидов, инсектицидов, регуляторов роста растений и других полезных веществ, используемых в промышленности и сельском хозяйстве. Успехи химии азотных гетероциклов тесно связаны с развитием медицинской химии. Только за последние 2 десятилетия на рынке лекарств появился целый ряд новых фармацевтических препаратов – в частности, производных пиразола, пиридина и пиримидина, обладающих различными полезными видами воздействия на организм. В связи с этим, поиск новых подходов и методологий конструирования азотсодержащих гетероциклических соединений, в особенности, с использованием простых и доступных реагентов продолжает оставаться актуальной задачей синтетической органической химии. С другой стороны, по-прежнему, актуальны исследования превращений органических молекул, участвующих в координационном взаимодействии с соединениями переходных металлов и бора. Работы в этом направлении демонстрируют эффективную взаимосвязь координационной и органической химии, способствуют развитию методологии синтеза новых комплексных и гетероциклических соединений, позволяют вести направленный поиск веществ, обладающих ценными в практическом отношении свойствами.

В лаборатории органических лигандов ИОХ РАН в последние годы целенаправленно использовались хелатные комплексы бора и переходных металлов в качестве исходных соединений и интермедиатов для получения различных типов гетероциклов. Применение такого подхода позволяет активировать как традиционные, так и нехарактерные реакционные центры лигандов, что делает возможным существенно расширить область их использования в синтезе различных гетероциклических соединений, в том числе азотсодержащих.

Цели данной работы, которая является частью этих актуальных исследований, заключаются в следующем:

- изучение новых реакций β -дикарбонильных и монокарбонильных соединений (β -дикетонов, эфиров β -оксокарбоновых кислот, β -кетосульфонов (сульфонилкетонов), N-(пирид-2-ил)амидов циануксусной и ацетоуксусной кислот), протекающих по реакционным центрам, которые активируются в результате хелатообразования с соединениями никеля и бора;
- получение новых хелатирующих лигандов и их комплексов с никелем и бором;
- создание новых путей конструирования функционализированных азотсодержащих гетероциклических соединений рядов пиридина, пиримидина, пиридопиримидина, пиразола, нафтиридина и др. и исследование их дальнейших превращений.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Полученные результаты являются существенным вкладом в методологию синтеза N-содержащих гетероциклов, основанную на применении комплексов бора и никеля в качестве реагентов и интермедиатов.

Открыта катализируемая ацетилацетонатом никеля реакция ароилацетонитрилов с эфирами ацетоуксусной кислоты, в результате которой были впервые синтезированы 2,7-диарил-4-метил-3-цианопирано[4,3-*b*]пиридин-5-оны. В качестве побочных продуктов выделены и идентифицированы 6-арил-4-метил-5-цианопиран-2-оны и таким образом

подтверждено, что $Ni(acac)_2$ способен катализировать реакцию Кневенагеля. Указанные пираноны также были получены препаративно с применением 1,8-диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ена (DBU) в качестве катализатора.

Разработаны оригинальные схемы синтеза новых производных никотиновой кислоты и функционализированных 1,6- и 2,7-нафтиридинов на основе синтезированных в работе 3-цианопирано[4,3-*b*]пиридин-5-онов.

Предложен способ получения этиловых эфиров 7-арил-4,5-(1*H*,5*H*)-диоксопирано[4,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот из ранее неописанных 4-амино-6-арил-3-ацетилпиран-2-онов, синтезированных из ароилацетонитрилов и никелевого комплекса ацетоуксусного эфира.

Эфиры 3-амино-5-арил-2-бензоил-5-оксо-2-пентеновых кислот, полученные из ароилацетонитрилов и никелевых комплексов эфиров бензоилуксусной кислоты, предложены в качестве новых хелатирующих лигандов и перспективных строительных блоков гетероциклического синтеза. На их основе разработан метод синтеза этиловых эфиров 4-амино-6-арил-2-фенилпиридин-3-карбоновых кислот.

Реакцией *N,S*-ацеталей диацетилкетена и изотиоцианатов получены функционализированные 2-пиримидинтионы, использованные для синтеза новых представителей пиримидо[4,5-*d*]пиримидиновой системы.

Открыта реакция присоединения β -кетосульфонов по связи $C\equiv N$ бензоилцианамиды, катализируемая $Ni(acac)_2$, в результате которой впервые синтезированы незамещённые по атомам азота диаминометиленовые производные β -кетосульфонов; на основе последних и аналогичных производных β -кетозэфиров разработаны способы получения недоступных ранее производных эфиров 1-арилцитозин-5-карбоновых кислот, 5-арилсульфонил-1-фенилцитозинов и новых представителей конденсированных пиримидинов – пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4,7-(1*H*,3*H*,6*H*)-трионов.

N-(Пирид-2-ил)- и *N*-(пиколил-2)амиды циануксусной кислоты предложены в качестве хелатирующих лигандов и реагентов для гетероциклического синтеза. Впервые изучено их координационное взаимодействие с эфирами и тиоэфирами бора; исследовано строение полученных хелатных комплексов и выявлен новый тип таутомерных превращений координированных амидов.

Найден способ получения димеров *N*-(пирид-2-ил)амидов циануксусной кислоты, способных к образованию трёхъядерных комплексов бора. Разработан простой метод синтеза содимеров *N*-(пирид-2-ил)амидов и этилового эфира циануксусной кислоты, также представляющих интерес как хелатообразователи и синтетические реагенты.

Из *N*-(пирид-2-ил)амидов циануксусной и ацетоуксусной кислот получены ранее неизвестные производные *N*-(пирид-2-ил)амидов 4,4,4-трихлор-3-аминокротоновой кислоты, борилирование которых приводит к конденсированным биядерным комплексам бора.

Автором внесён существенный вклад в химию пиридо[1,2-*a*]пиримидинов – класса соединений с широким спектром биологической активности. Предложены способы синтеза ранее неизвестных 4-амино-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-онов и 3-циано-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-онов на основе 2-аминопиридинов и этилового эфира циануксусной кислоты.

Продемонстрированы новые примеры использования хелатных соединений бора в органическом синтезе (получение димеров *N*-(пирид-2-ил)амидов циануксусной кислоты и 3-(2-этоксикарбонил-2-циано-1-аминовинил)-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-онов).

Дифторборные хелаты ароилацетонов, ацетилацетона и 2-ацетилциклоалканонов впервые эффективно использованы в синтезах моно-, би- и трициклических азотсодержащих соединений, которые нельзя получить непосредственно из β -дикетонов.

Установлено, что продукты конденсации ацеталей амидов с дифторборными хелатами ароилацетонов под действием арил- и гетарилгидразинов превращаются в 5-ароилметилпиразолы и их гидразоны, а под действием гидразингидрата в мягких условиях получают этаноназины, содержащие пиразольные фрагменты. На основе реакций указанных продуктов конденсации с тиосемикарбазидом или аминогуанидином предложена новая схема построения производных 6*H*-пиразоло[1,5-*c*]пиримидин-7-тиона и 7-аминопиразоло[1,5-*c*]пиримидина.

Синтезирован 9-диметиламино-4*H*,9*H*-дипиразоло[1,5-*c*:5',1'-*f*]пиримидин – первый представитель новой трициклической системы.

Впервые в реакцию с дифторборными хелатными комплексами ароилацетонов в качестве электрофилов были введены О-метиллактимы. Доказано, что конденсация последних проходит по терминальной метильной группе бор-хелатного цикла, и в результате разработаны способы синтеза производных 6,7,8,9-тетрагидро-2*H*-хинолизин-2-она и 7,8,9,10-тетрагидро-6*H*-пиридо[1,2-*a*]азепин-2-она.

Установлено, что два эквивалента соли диазония вступают в реакцию по метильной группе дифторборных хелатов ацетилацетона и ароилацетонов. На основе продуктов конденсации разработан способ синтеза серии 6-*R*-3-арилазо-1*H*-пиридазин-4-онов.

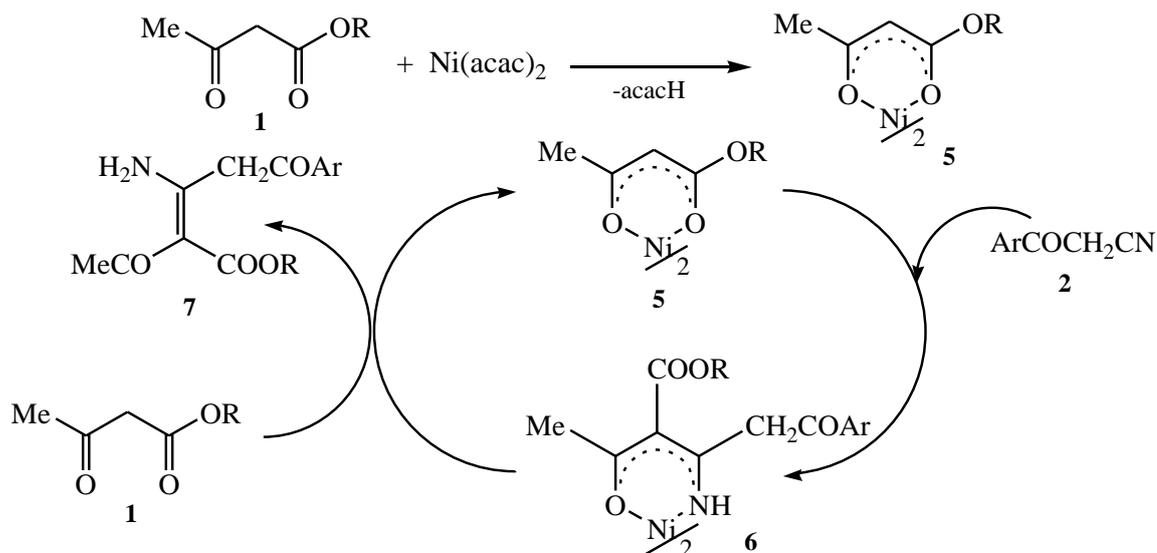
Результаты испытаний на биологическую активность ряда синтезированных в работе производных пиразола выявили выраженное вирулицидное действие в отношении вируса миксоматоза кроликов в культуре клеток у трёх соединений: 2-метил-5-(2-нафтил)-, 5-(2-нафтил)-6*H*-пиразоло[1,5-*c*]пиримидин-7-тионов и [2-(пиразол-3-ил)-1-(4-хлорфенил)]-этаноназина. Два последних соединения обладают умеренной бактериостатической активностью в отношении возбудителей колибактериоза и стафилококкоза.

Апробация работы и публикации. Основные результаты работы были представлены на 15 международных (8 устных и 7 стендовых докладов автора), 3 всероссийских, 4 всесоюзных и 4 региональных конференциях. Результаты, полученные в работе, изложены в 53 публикациях, из которых 27 статей в рецензируемых научных журналах, включённых в Перечень ВАК, и сборниках тезисов докладов (26 тезисов) на международных и всероссийских конференциях.

Личный вклад автора. Все выводы работы базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии (совместно с аспирантами и сотрудниками: А. Дибом, А.В. Васильевым, И.В. Кравцовым, В.А. Воронковой; А.В. Комковым) и опубликованы с соавторами в научных статьях, перечисленных в списке публикаций автора по теме диссертации. В работе развиты некоторые идеи профессора В.А. Дорохова, опубликованные совместно с ним. Основные статьи по работе подготовлены автором лично или при его непосредственном участии. По тематике представленной работы под руководством автора была подготовлена и защищена одна диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 304 страницах и состоит из введения, обсуждения результатов в сопоставлении с литературными данными, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (286 наименований) и приложения.

Схема 2.



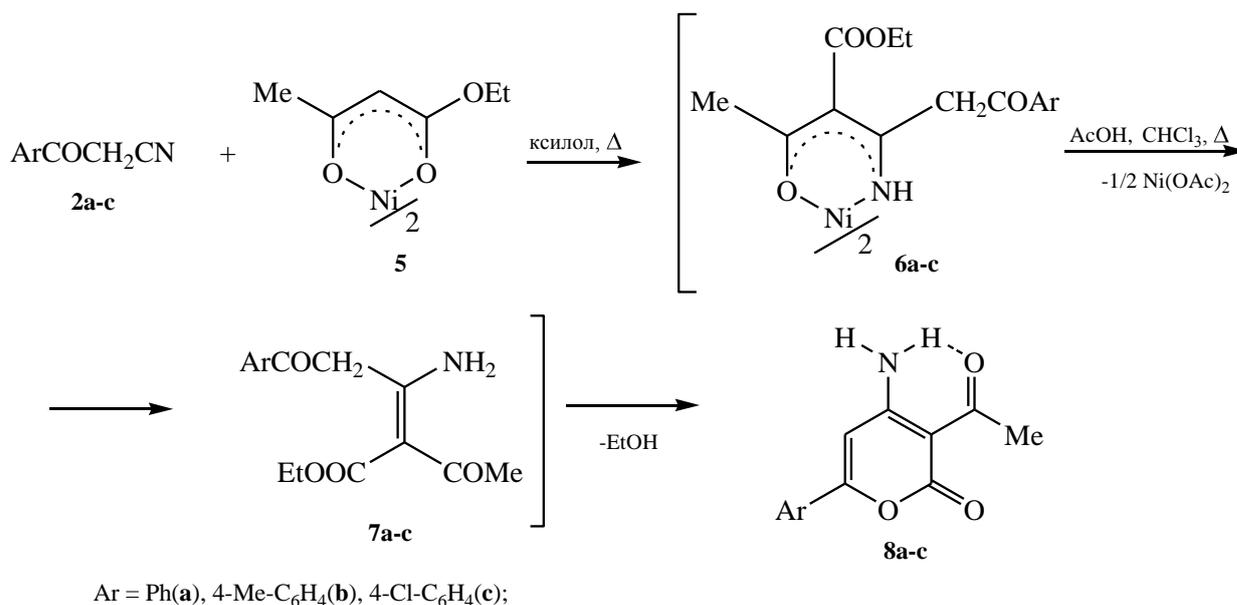
Выделить промежуточные аддукты **7** не удаётся. Поэтому с целью подтверждения их участия в синтезе пиранопиридинов **3a-c** мы применили подход, основанный на использовании в качестве исходного реагента вместо ацетоуксусного эфира его никелевого хелата.

2.2. Реакции ароилацетонитрилов с никелевыми комплексами эфиров β -оксокарбоновых кислот

В результате нагревания ароилацетонитрилов **2a-c** с Ni-комплексом ацетоуксусного эфира **5** и последующего деметаллирования образовавшихся хелатов **6** уксусной кислотой получена серия пиранонов **8a-c** – продуктов лактонизации лигандов **7a-c** (схема 3).

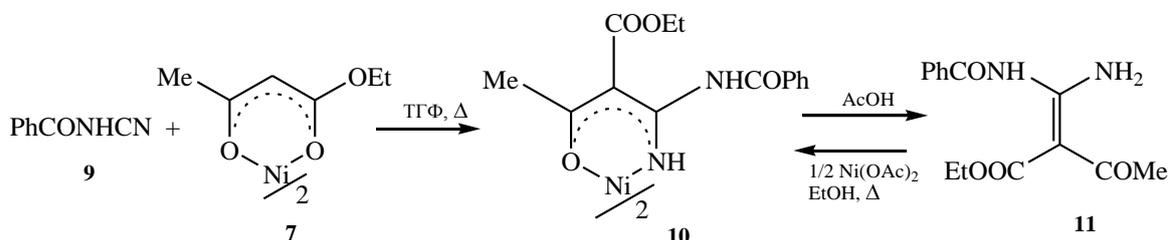
Строение соединений **8a-c** подтверждено физико-химическими методами. Данные ЯМР ^1H и ИК-спектров свидетельствуют о наличии в молекулах **8a-c** внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) $\text{N-H}\cdots\text{O}$.

Схема 3.



Тогда в качестве модельного процесса присоединения Ni-хелата ацетоуксусного эфира **5** по активированной связи C≡N была изучена его реакция с бензоилцианамидом (**9**), которая привела к образованию аддукта комплексного строения **10**. При действии на последний AcOH был выделен свободный лиганд – кетенаминаль **11**. Хелат **10** синтезирован также из соединения **11** и ацетата Ni(II) (схема 4).

Схема 4.

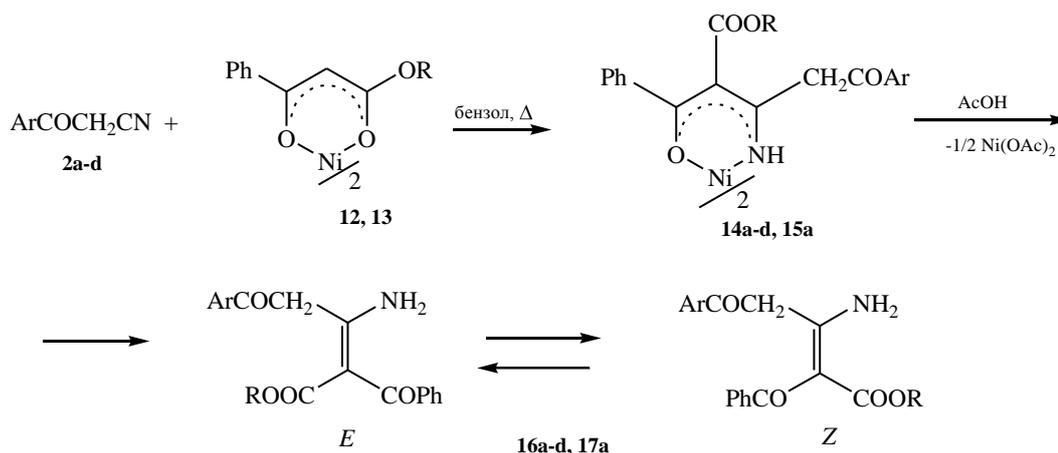


Предположительно, в случае ароилацетонитрилов **2a-c** хелатные аддукты имеют структуру **6**, близкую к структуре охарактеризованного нами хелата **10**, однако исследование строения хелатов **6** существенно затруднено из-за их крайне низкой растворимости.

Аналогичный подход был применён и в случае эфиров бензоилуксусной кислоты, поскольку, как отмечалось выше, из последних и ароилацетонитрилов не удалось получить какие-либо идентифицируемые продукты в условиях катализа с Ni(acac)₂. В качестве реагентов вместо указанных эфиров мы использовали их никелевые хелаты **12**, **13**, аналогично комплексу **5**.

При кипячении в бензоле нитрилов **2a-d** и соединений **12**, **13** образуются комплексы **14a-d**, **15a** (ср. с хелатами **6**), из которых действием AcOH удалось получить свободные лиганды – эфиры 3-амино-5-арил-2-бензоил-5-оксо-2-пентеновых кислот **16a-d**, **17a** (выходы 40-75%, в расчёте на исходный нитрил). Последние, по данным спектров ЯМР ¹H и ¹³C, получают в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 1:1 (схема 5).

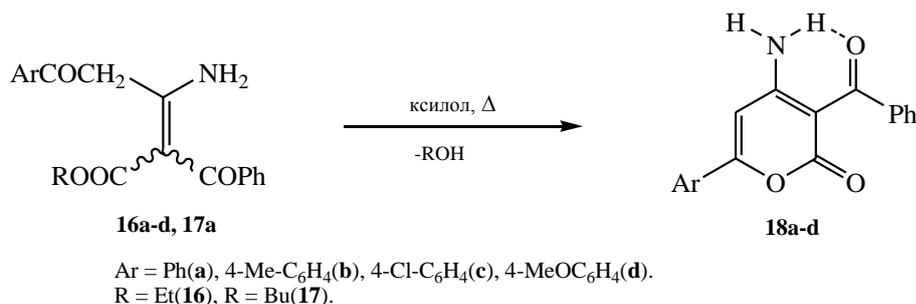
Схема 5.



Ar = Ph(**a**), 4-Me-C₆H₄(**b**), 4-Cl-C₆H₄(**c**), 4-MeOC₆H₄(**d**).
R = Et(**12**,**14**,**16**), R = Bu(**13**,**15**,**17**).

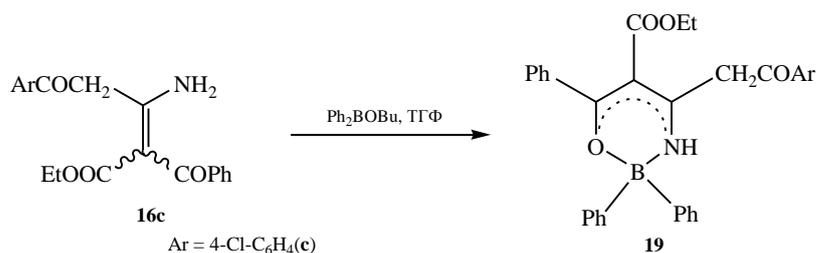
Таким образом, соединения **16a-d**, **17a** оказались гораздо более доступными, чем их метильные аналоги **7a-c**, получающиеся при демеаллировании комплексов **6a-c** – аддуктов никелевого хелата ацетоуксусного эфира **5** с ароилацетонитрилами. Циклизация кетоэфиров **16** и **17** в соответствующие пираноны **18a-d** происходит лишь при кипячении в ксилоле (схема 6).

Схема 6.



Кетозфиры **16a-d** и **17a** являются новыми хелатирующими лигандами. Из них получены Ni-комплексы **14**, **15**, а из соединения **16c** был синтезирован также дифенилборный хелат **19** (схема 7).

Схема 7.

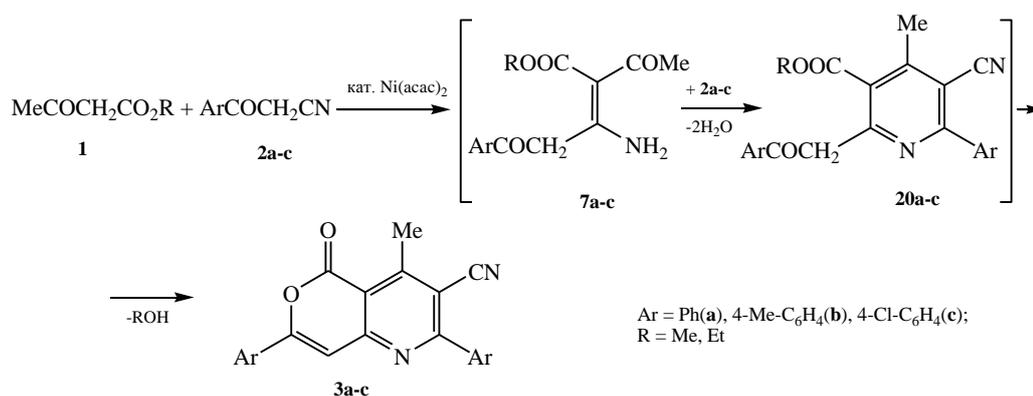


В спектре ЯМР ¹¹B хелата **19** наблюдается сигнал в области четырёхкоординированного бора (δ 5.46 м.д.). Спектральные данные свидетельствуют также в пользу того, что в хелатировании **16c** бутоксиdifенилбораном участвует енаминовый фрагмент.

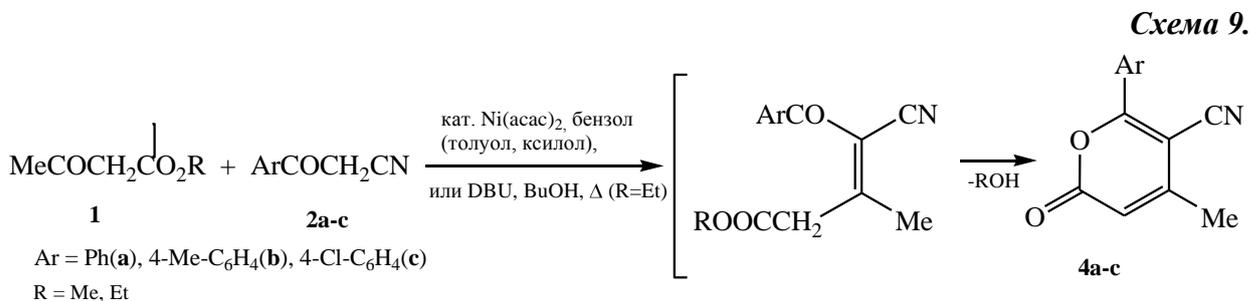
2.3. Вероятная схема образования 2,7-диарил-4-метил-3-цианопирано[4,3-*b*]пиридин-5-онов

В результате, возвращаясь к схеме образования пиранопиридинов **3** из нитрилов **2** можно предположить, что в условиях конденсации соединения **7**, содержащие енаминовый фрагмент, в момент их образования вступают в реакцию с ароилацетонитрилами **2**, и построение пиранопиридиновой системы завершается внутримолекулярной циклизацией образующегося функционально замещённого пиридина **20** (схема 8). В пользу такого предположения свидетельствует тот факт, что при кипячении в ксилоле смеси пиранона **8a** и нитрила **2a** получить соответствующий бициклический продукт не удалось.

Схема 8.



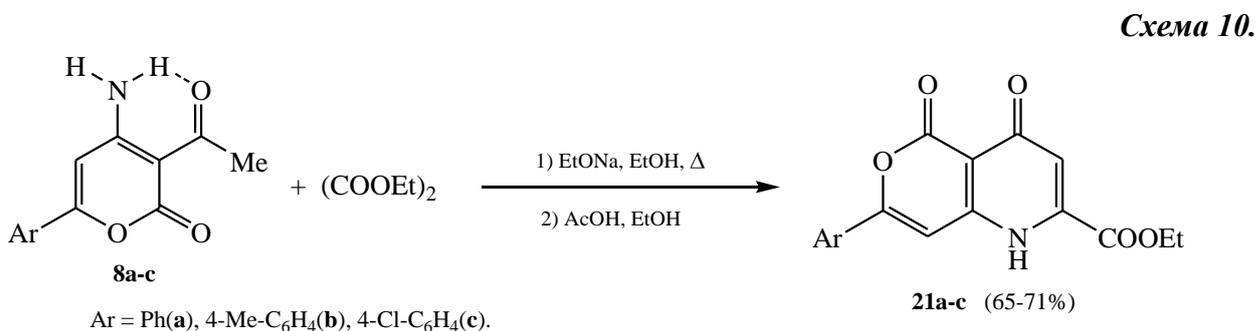
Образование же пиранонов **4** в качестве побочных продуктов реакции свидетельствует о том, что взаимодействие эфиров **1** и нитрилов **2**, очевидно, проходит не только как присоединение метиленактивного эфира по $C\equiv N$ связи нитрила, но и как конденсация по типу реакции Кневенагеля, причём нитрилы **2** выступают в качестве метиленактивной компоненты. Получающиеся при этом промежуточные кетоэфиры, по видимому, циклизируются в условиях реакции в пираноны **4** (схема 9).



Попытки получить пираноны **4a-c** препаративно путём использования таких традиционных катализаторов реакции Кневенагеля, как триэтиламин, пиперидин и пиридин, оказались безрезультатными. Тем не менее, при кипячении нитрилов **2a-c** с ацетоуксусным эфиром в бутаноле в присутствии каталитического количества DBU удалось получить пираноны **4a-c** с выходами 45-47%; в этих условиях не обнаружено даже следов бициклических продуктов **3a-c**.

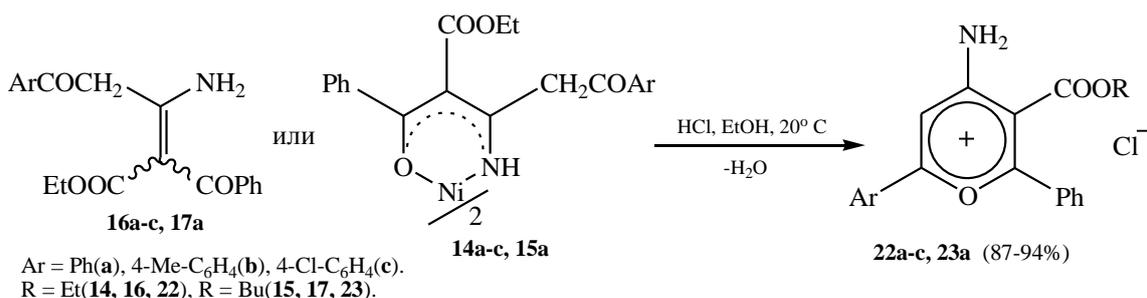
2.4. Синтезы новых гетероциклических соединений на основе 4-амино-6-арил-3-ацетилпиран-2-онов и эфиров 3-амино-5-арил-2-бензоил-5-оксо-2-пентеновых кислот

Пираноны **8** и эфиры **16**, **17** следует рассматривать как перспективные многофункциональные реагенты органического синтеза. Так, пираноны **8a-c** (см. раздел 2.2), содержащие в молекуле вициально расположенные группы NH₂ и Ac, могут быть использованы для аннелирования пиридинового цикла. Мы нашли, что при нагревании смеси соединений **8a-c** и диэтилоксалата в этанольном растворе EtONa и последующей нейтрализации уксусной кислотой получают этиловые эфиры 7-арил-4,5-(1*H*,5*H*)-диоксопирано[4,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот **21a-c** с выходами 65-71% (схема 10).



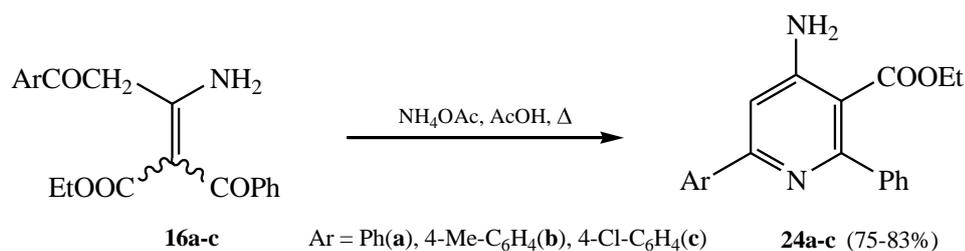
В результате обработки кетоэфиров **16** и **17** спиртовым раствором HCl синтезированы кислородсодержащие гетероциклические соединения – соли пирилия **22a-c**, **23a** (схема 11). Для синтеза последних вместо соединений **16**, **17** удобнее применять их Ni-хелаты **14a-c**, **15a** получаемые из Ni-комплексов эфиров бензоилуксусной кислоты **12**, **13** (см. предыдущий раздел).

Схема 11.



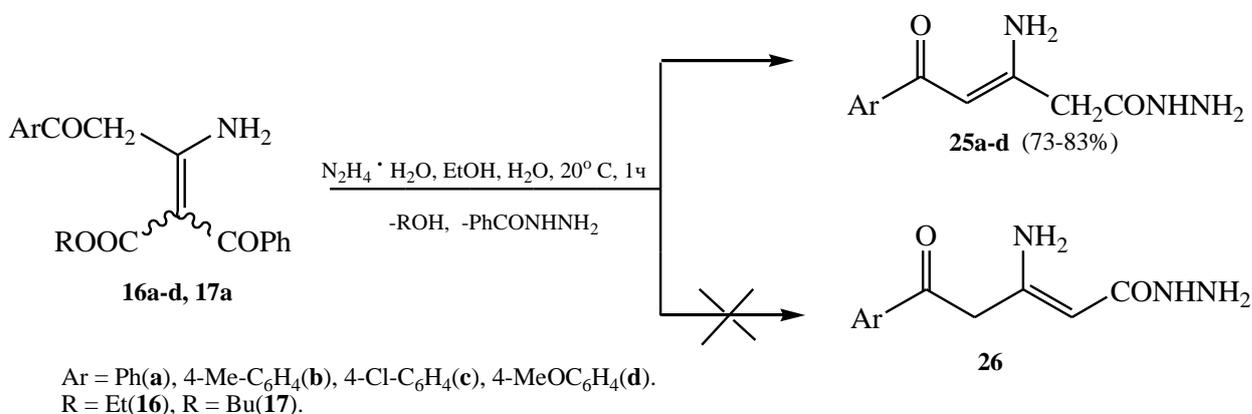
Нагреванием соединений **16a-c** с ацетатом аммония в AcOH были получены эфиры 4-амино-6-арил-2-фенилпиридин-3-карбоновых кислот **24a-c** с выходами 75-83% (схема 12).

Схема 12.



Реакция кетоэфиров **16** и **17** с избытком гидразингидрата в этаноле неожиданно привела к гидразидам 3-амино-5-арил-5-оксо-3-пентеновых кислот **25a-d** с выходами 73-83% (схема 13).

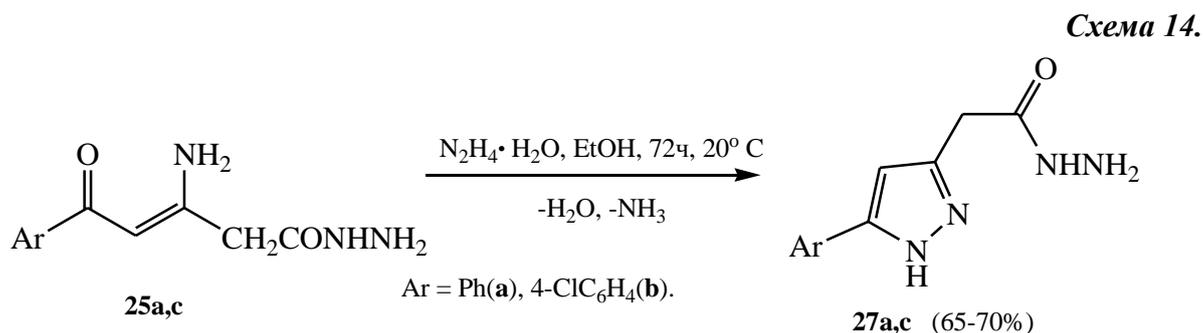
Схема 13.



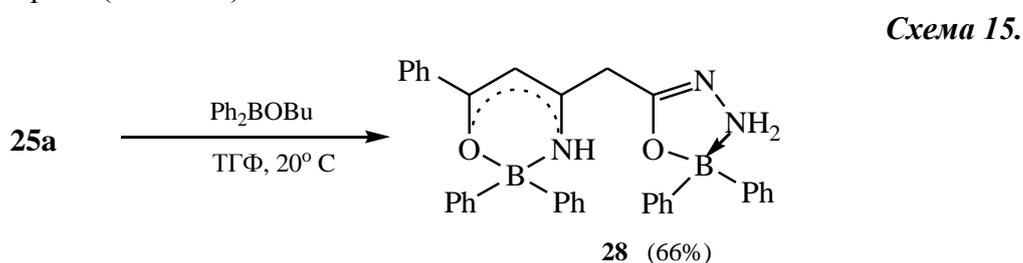
Превращение эфиров **16** и **17** в гидразиды **25** сопровождается дебензоилированием. Следует отметить, что полученные продукты являются производными 3-пентеновой кислоты, а не 2-пентеновой **26**, как исходные кетоэфиры **16** и **17**. Структура **26** была отвергнута на основании данных спектров ЯМР ¹H и ¹³C. Так, для синтезированного из соединения **16a** гидразида **25a** ядерный эффект Оверхаузера (NOE) наблюдается при облучении протонов с δ 3.05 м.д. (H₂C(2)) только у протона с δ 5.75 м.д. (HC(4)). Напротив, при облучении протона HC(4) наблюдается NOE как у протонов с δ 3.05 м.д. (H₂C(2)), так и у орто-протонов фенильной группы (δ 7.80 м.д.). Данные гетероядерной корреляционной спектроскопии ЯМР ¹H/¹³C также соответствуют структуре **25**.

При существенно более длительной обработке эфиров **16a,c** избытком гидразингидрата при комнатной температуре было зафиксировано образование продуктов

циклизации соединений **25** – гидразидов 5(3)-арилпиразол-3(5)-илуксусной кислоты **27a,c** (схема 14).



Соединения **25** являются тетрадентатными лигандами, что подтверждается образованием биядерного хелата **28** (66%) в результате обработки гидразида **25a** избытком буюксиdifенилборана (схема 15).

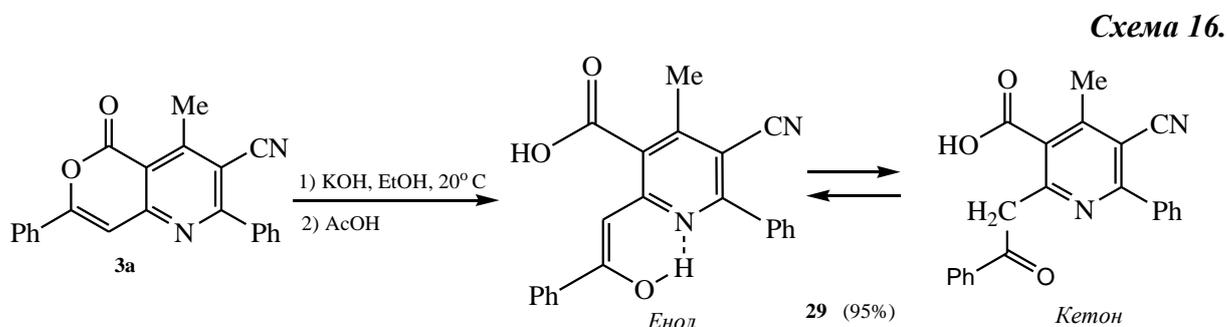


При использовании одного эквивалента борилирующего реагента были выделены тот же комплекс **28** и не вступивший в реакцию гидразид **25a**.

2.5. Синтезы производных пиридина, 1,6- и 2,7-нафтиридинов из 2,7-диарил-4-метил-3-цианопирано[4,3-*b*]пиридин-5-онов

Получение пиранопиридинонов **3a,b** представляет собой несложную задачу, учитывая доступность исходных соединений и фактическую одностадийность процесса, поэтому нами были исследованы химические свойства **3a,b** с целью их трансформации в другие гетероциклические системы.

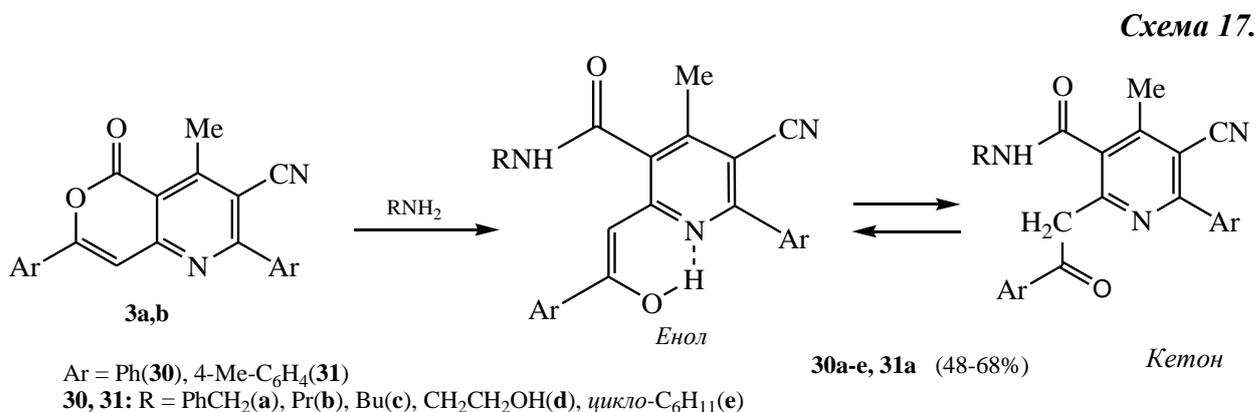
При обработке соединения **3a** спиртовым раствором KOH происходит раскрытие пиранового цикла, а последующая нейтрализация реакционной смеси уксусной кислотой приводит к образованию замещённой 2-фенацилникотиновой кислоты **29** с выходом 95% (схема 16).



По данным спектров ЯМР ¹H кислота **29** (при 20° С в ДМСО-d₆) существует в виде смеси кето- и енольного таутомеров в соотношении 1:1. Для кето-формы характерно наличие

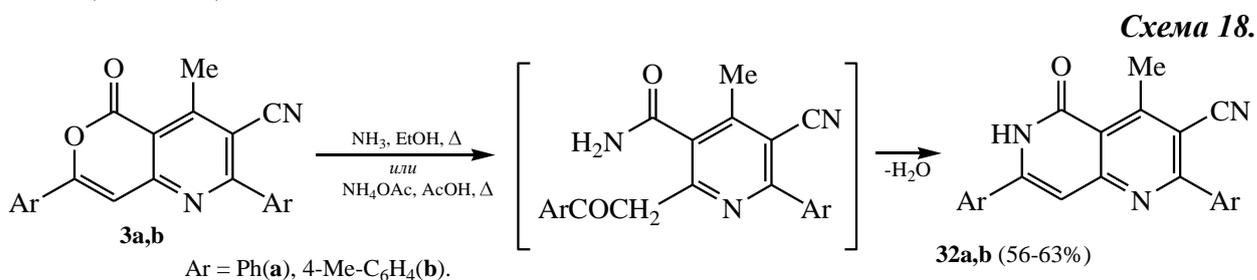
синглета при 4.80 м.д. (CH₂), а для енольной, стабилизированной ВМВС – синглетов при 15.51 м.д. (OH··N) и 6.31 м.д. (HC=).

Реакция пиранопиридионов **3a,b** с первичными алифатическими аминами приводит к амидам замещённых пиридин-3-карбоновых кислот **30a-e** и **31a** с выходами 48-68% (схема 17).



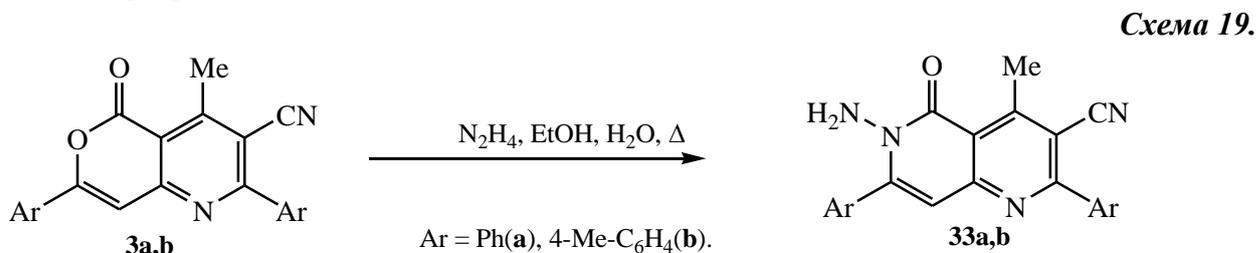
Согласно данным спектров ЯМР ¹H для амидов **30a-e** и **31a** так же, как и для кислоты **29**, характерна кето-енольная таутомерия в растворах ДМСО-d₆ и CDCl₃, причём в более полярном растворителе (ДМСО-d₆) преобладает енольная форма (71-85%), дополнительно стабилизированная за счёт ВМВС.

Амиды **30a-e** и **31a** не циклизуются в производные нафтиридина даже при длительном нагревании в пиридине или ксилоле. В то же время при нагревании соединений **3a,b** с ацетатом аммония в уксусной кислоте (или с этанольным раствором аммиака в запаянной ампуле) получают функционально замещённые 1,6-нафтиридины **32a,b** (схема 18).



Строение нафтиридинов **32a,b** подтверждено спектральными методами.

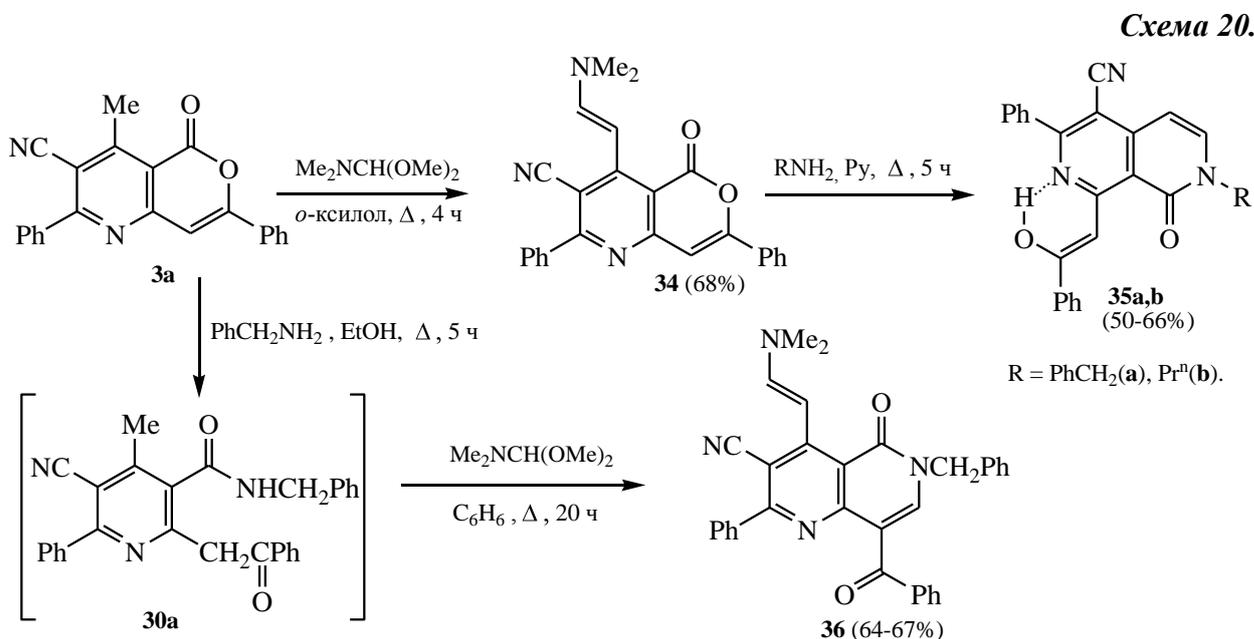
Аналогично реакцией пиранопиридионов **3a,b** с гидразином синтезированы N-аминонафтиридины **33a,b** с выходами 59 и 63% соответственно (схема 19).



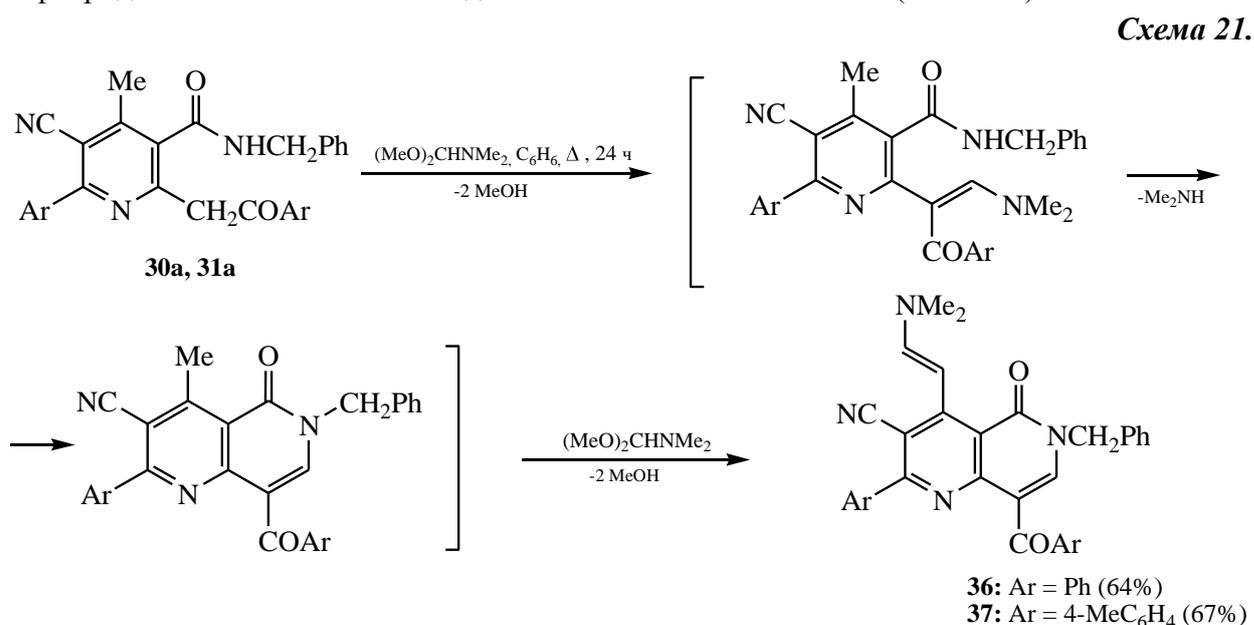
Новая схема построения 2,7-нафтиридиновой системы разработана на основе реакции конденсации пиранопиридионов **3** с диметилацеталем диметилформамида. Продукт конденсации – енамин **34** при обработке первичными аминами в результате рециклизации превращается в 2,7-нафтиридин-1-оны **35a,b** (схема 20). По данным спектроскопии ЯМР

^1H (в CDCl_3), фенольная группа находится более чем на 90% в енольной форме, стабилизируемой ВМВС.

Если изменить порядок действия реагентов на пиранопиридин **3**, т.е. сначала обработать бензил(алкил)амином, а затем провести его конденсацию с ДМА ДМФА, то вместо 2,7-нафтиридинов **35** получается 1,6-нафтиридин – 6-бензил-8-бензоил-4-(2-диметиламиновинил)-2-фенил-3-циано-1,6-нафтиридин-5-он **36** (схема 20).



К образованию производных 1,6-нафтиридина приводит также конденсация пиридинов **30a**, **31a** с диметилацеталем диметилформаида. При этом аннелирование пиридинового цикла сопровождается реакцией второго эквивалента ацеталь по метильной группе в положении 4 исходного пиридина. Таким образом, из соединений **30a**, **31a** нами синтезированы 2-арил-8-ароил-6-бензил-4-(диметиламиновинил)-3-циано-1,6-нафтиридин-5-оны **36** и **37** с выходами 64 и 67% соответственно (схема 21).



Данные ИК, ЯМР ^1H и масс-спектров подтверждают строение синтезированных нафтиридинов. Кристаллическая и молекулярная структура соединения **36** была определена методом РСА в ИНЭОС РАН О.В. Шишкиным (см. рис. 1).

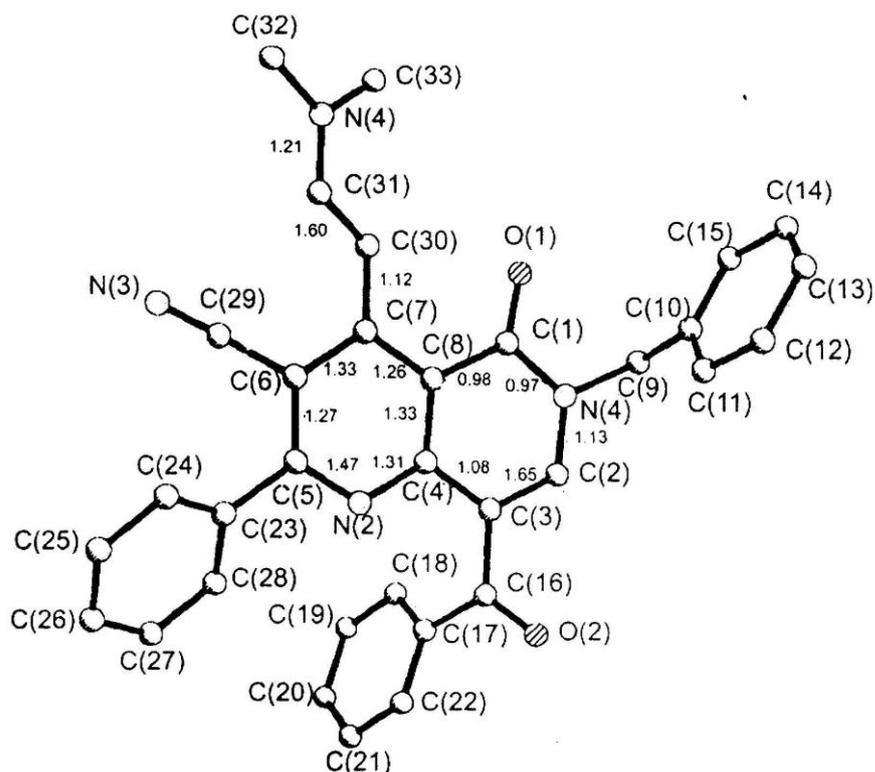


Рис.1. Общий вид молекулы соединения **36** и длины некоторых связей в Å по данным РСА

В молекуле нафтиридина **36** бензильная группа повернута практически перпендикулярно к плоскому бициклическому фрагменту. Бензоильная группа некопланарна и в значительной степени выведена из сопряжения с π -электронной системой бицикла. В кристалле молекулы образуют димеры за счёт слабых межмолекулярных связей $\text{PhC}=\text{O} \cdots \text{HC}(7)$.

Таким образом, исследование взаимодействия ароилацетонитрилов с эфирами β -оксокарбоновых кислот или их Ni-хелатами позволило разработать серию оригинальных методов синтеза новых производных пирана, пиридина, пирано[4,3-*b*]пиридина, пиразола и 1,6- и 2,7-нафтиридинов.

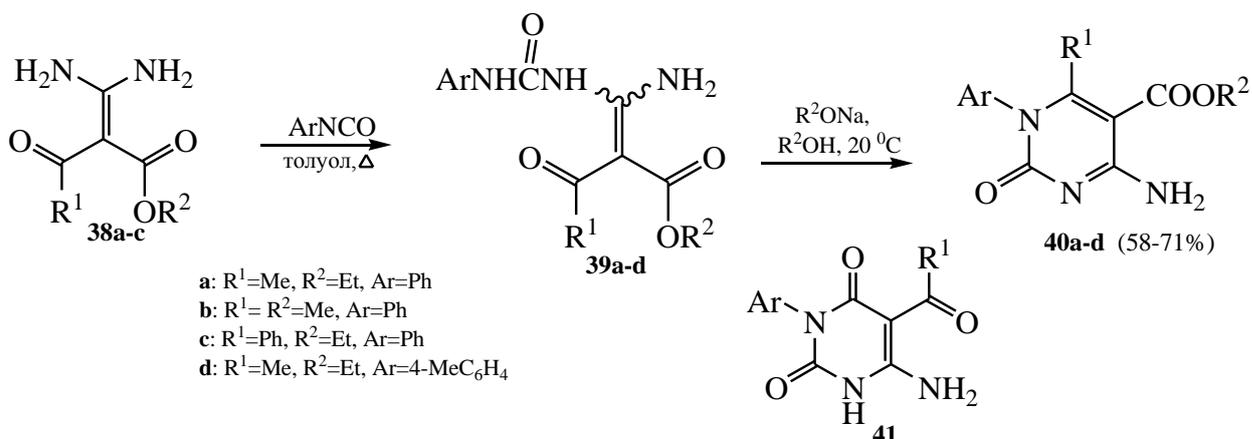
2.6. Реакция диаминометиленовых производных эфиров β -оксокарбоновых кислот с арилизоцианатами. Синтезы функционализированных пиримидинов и пиримидо[4,5-*d*]пиримидинов

Незамещённые по атомам азота диаминометиленовые производные β -кетоефиров типа **11** (раздел 2.2) также являются удобными синтетическими блоками для получения N-содержащих гетероциклов, что было продемонстрировано на примерах синтеза функционально замещённых пиримидинов.

Мы нашли, что при кипячении аминалей **38a-c** (готовятся из β -кетоефиров и бензоилцианамид) с арилизоцианатами в толуоле образуются соответствующие мочевины **39a-d** с выходами 69-90% (схема 22). В этом случае соединения **38** ведут себя как N-нуклеофилы, тогда как их N-бензоильные производные типа **11** с изоцианатами не реагируют. При обработке алкоголятами натрия соединения **39a-d** с отщеплением воды превращаются в эфиры 1-арилцитозин-5-карбоновых кислот **40a-d** с выходами 58-70%

(схема 22). Следует отметить, что при обработке мочевины **39a** раствором MeONa в MeOH в результате переэтерификации вместо этилового эфира **40a** гладко образуется метиловый эфир **40b**.

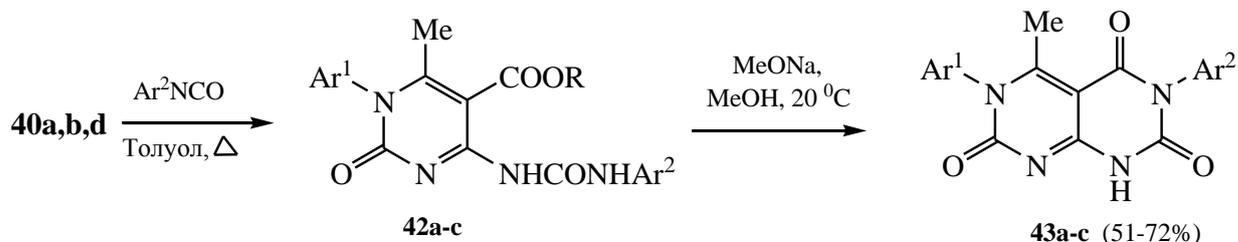
Схема 22.



Таким образом, в гетероциклизации участвует ацильная группа соединений **39a-d**, хотя к замыканию пиримидинового кольца могло, в принципе, привести и отщепление спирта из алкоксикарбонильного фрагмента. Однако, образование соответствующих альтернативных продуктов – урацилов типа **41** – не наблюдалось.

Наличие в положениях 4 и 5 соединений **40a-d** вицинальных амино- и алкоксикарбонильной групп благоприятно для аннелирования второго пиримидинового кольца. Кипячением эфиров **40a,b,d** с арилизоцианатами в толуоле были получены с хорошими выходами соответствующие пиримидинилмочевины **42a-c**, которые действием MeONa в MeOH были превращены в 3,6-диарил-5-метилпиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4,7(1*H*,3*H*,6*H*)-трионы **43a-c** (схема 23).

Схема 23.



42, 43: a: Ar¹ = Ar² = Ph, R = Me; b: Ar¹ = Ph, Ar² = 4-ClC₆H₄, R = Et; c: Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = Ph, R = Et

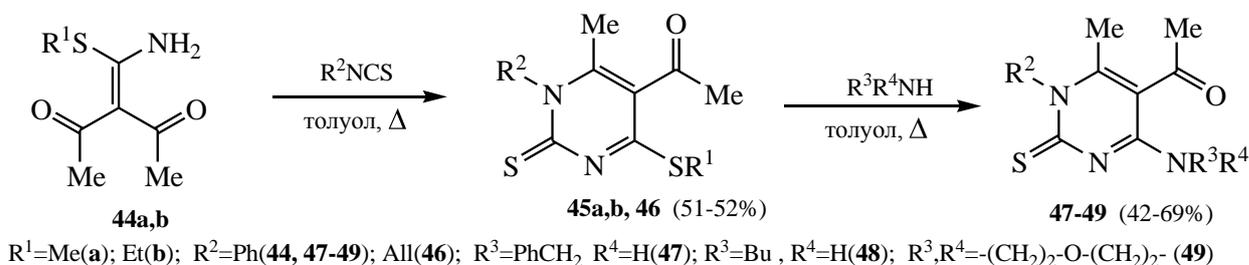
Следует отметить, что пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4,7(1*H*,3*H*,6*H*)-трионы изучены мало. Отдельные представители этого типа соединений были синтезированы ранее из производных урацила.

2.7. Реакция N,S-ацеталей диацетилкетена с изотиоцианатами. Получение 2-(1*H*)-пиримидинтионов, пиримидо[4,5-*d*]пиримидинов и пиридо[2,3-*d*]пиримидинов

На основе реакции N,S-ацеталей диацетилкетена и изотиоцианатов нами был разработан новый метод получения функционализированных 2-пиримидинтионов. Последние были использованы для синтеза новых представителей пиримидо[4,5-*d*]пиримидинов.

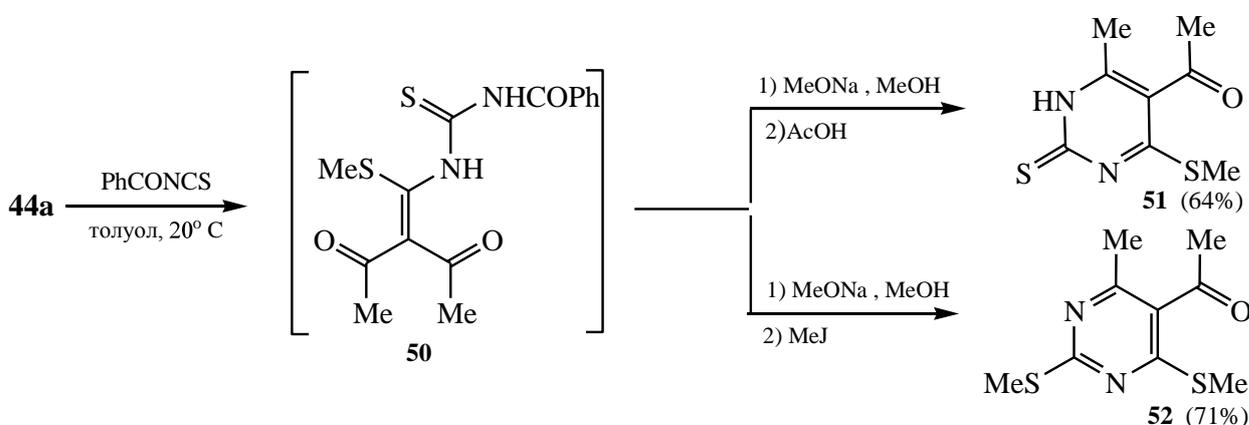
Мы нашли, что реакция N,S-ацеталей **44a,b** с фенил- и аллилизотиоцианатами протекает также, как и с изоцианатами (без основных катализаторов), и приводит к N-замещённым 4-алкилтио-5-ацетил-6-метил-2(1*H*)-пиримидинтионам **45a,b** и **46a**. Группа MeS в пиримидинтионах **45**, **46** замещается на аминогруппу под действием первичных и вторичных аминов, и таким путём из **45a** были получены соответствующие производные 4-амино-2(1*H*)-пиримидинтионов **47-49** (схема 24).

Схема 24.



Реакция ацетала **44a** с бензоилизотиоцианатом в толуоле при комнатной температуре даёт тиомочевину **50**, выделенную в качестве промежуточного соединения. Последняя, при действии MeONa в MeOH, циклизуется, и, в зависимости от дальнейшей обработки AcOH или MeJ, образуются пиримидинтион **51** или его S-метильное производное **52** соответственно (схема 25).

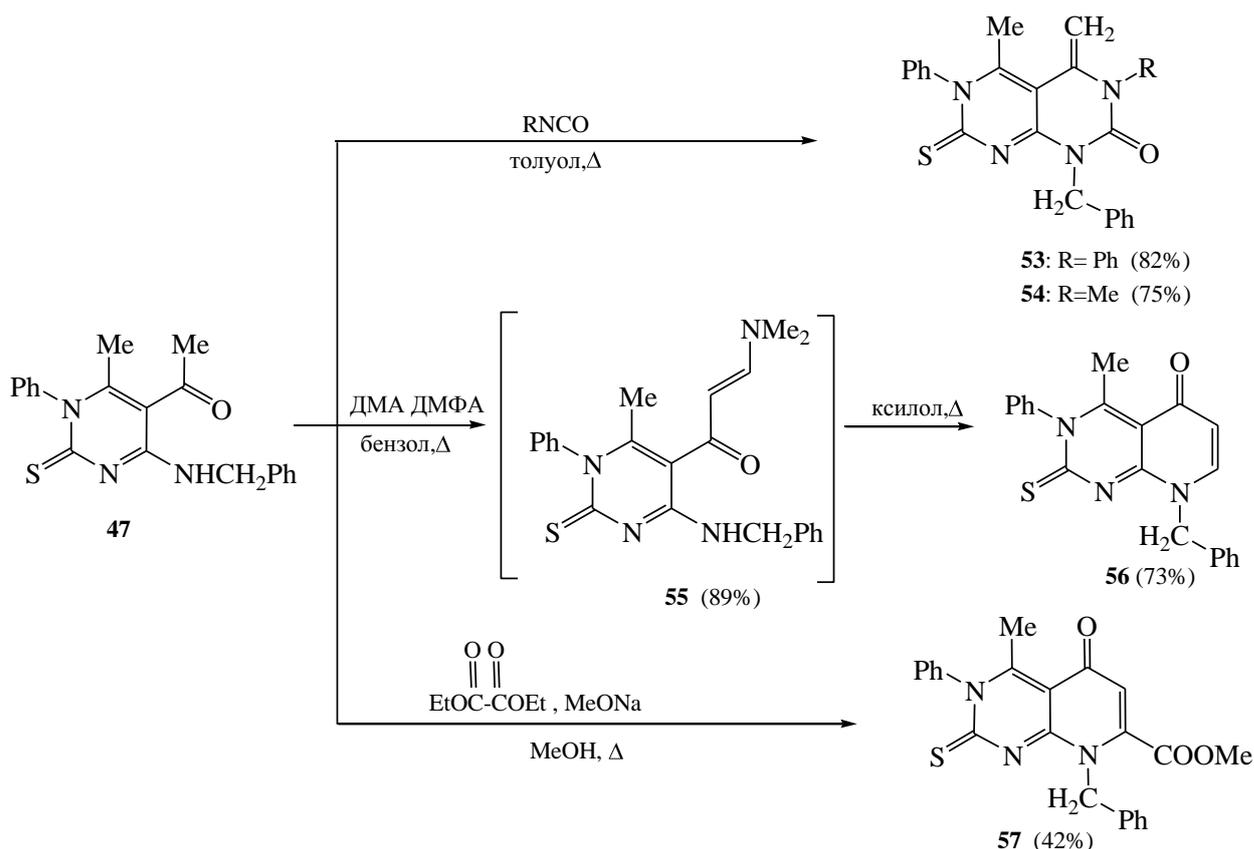
Схема 25.



Возможность использования соединений **47-49** в синтезе конденсированных гетероциклов была показана нами на примере пиримидинтиона **47** (схема 26). Реакцией последнего с изоцианатами через промежуточно образующуюся мочевину, были получены новые представители пиримидо[4,5-*d*]пиримидиновой системы **53** и **54**, содержащие оксо-, тио- и экзо-метиленовые заместители. А конденсация пиримидина **47** с ДМА ДМФА привела к аддукту **55**, который при кипячении в ксилоле претерпевает внутримолекулярную циклизацию, превращаясь в функционализированный пиридо[2,3-*d*]пиримидин **56**.

Действием диэтилоксалата на соединение **47** в присутствии MeONa был синтезирован эфир **57** с выходом 42%.

Схема 26.

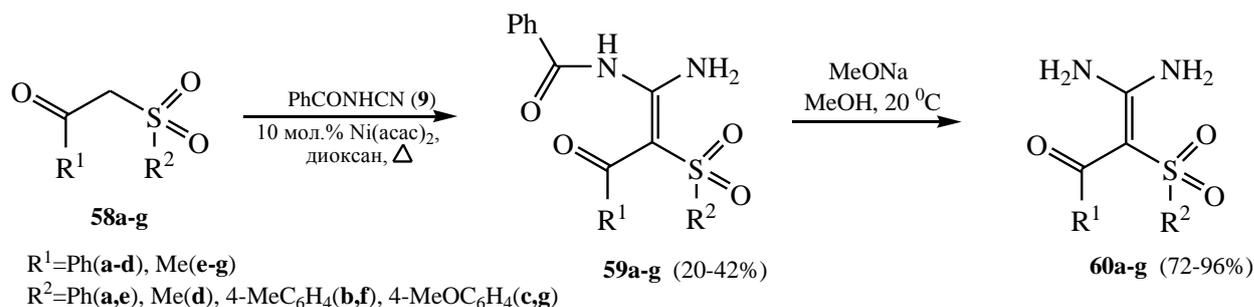


Очевидно, в процессе образования эфира **57** происходит переэтерификация, что подтверждается отсутствием следов этилового эфира согласно данным спектров ЯМР ^1H .

2.8. Синтезы гетероциклических соединений, содержащих сульфонильную группу

С целью синтеза новых полифункциональных реагентов, содержащих наряду с ацильной группой сульфонильную, мы изучили взаимодействие β -кетосульфонов **58a-g** с бензоилцианамидом. Оказалось, что при кипячении этих соединений в диоксане в присутствии $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (10 мольн.%) с умеренными выходами (20-42%) образуются *N*-бензоилкетенаминали **59a-g**, обработка которых MeONa в MeOH приводит к незамещенным по атомам азота диаминометиленовым производным кетосульфонов **60a-g** (выходы 72-96%) (схема 27). Следует отметить, что без $\text{Ni}(\text{acac})_2$ β -кетосульфоны **58a-g** с бензоилцианамидом не реагируют.

Схема 27.

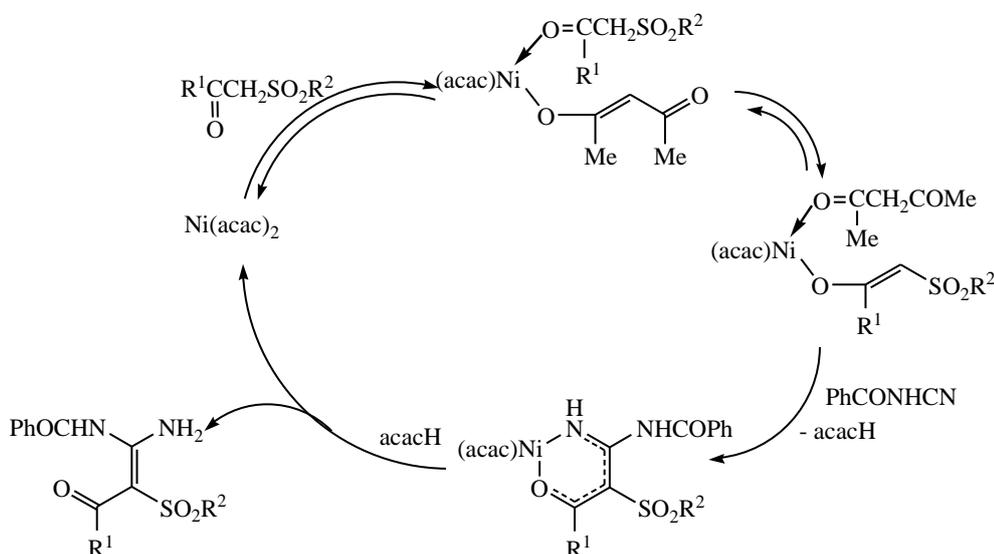


Как известно, каталитический цикл в реакции присоединения цианамидов к нециклическим β -дикетонам и β -кетозэфирам включает образование соответствующих

никелевых хелатов, но в случае реакции β -кетосульфонов с бензоилцианамидом мы не смогли зафиксировать какие-либо хелатные интермедиаты.

Ранее В.А. Дороховым и сотр. [Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1989. – № 8. – С. 1806-1812] было показано, что циклические β -дикетоны, не способные выступать в качестве хелатирующих лигандов, в присутствии эквимольных количеств $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ могут также эффективно присоединяться по связи $\text{C}\equiv\text{N}$ цианамидов; вероятно, в этой реакции участвуют никелевые производные енольной формы дикетона. Однако наши попытки использовать $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ в качестве промотора реакции соединений **58a-g** с бензоилцианамидом не дали положительных результатов. По-видимому, образование енолятов никеля при использовании $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ затруднено из-за выделения свободной уксусной кислоты. Тем не менее, можно предположить, что соединения **58** способны давать с $\text{Ni}(\text{acac})_2$ енольные интермедиаты, присоединяющиеся к бензоилцианамиду, как показано на схеме каталитического цикла (схема 28):

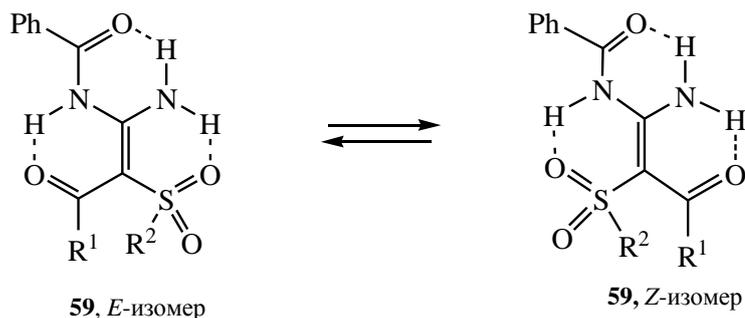
Схема 28.



В масс-спектрах соединений **59** и **60** наблюдаются интенсивные пики $[\text{M} - \text{SO}_2]^+$. Данные ИК-спектров (KBr) и спектров ЯМР ^1H (CDCl_3 , DMCO-d_6) полностью соответствуют структурам **59** и **60**.

Соединения **59** относятся к так называемым пушпульным системам с очень малым барьером вращения вокруг связи $\text{C}=\text{C}$, поэтому в их спектрах ЯМР ^1H в DMCO-d_6 наблюдается один набор сигналов. Однако в нейтральных растворителях, например CDCl_3 , образование $\text{VMBC N-H}\cdots\text{O}$ способствует заторможенности вращения, и в результате было зафиксировано наличие *E*- и *Z*-изомеров, находящихся в динамическом равновесии (схема 29).

Схема 29.



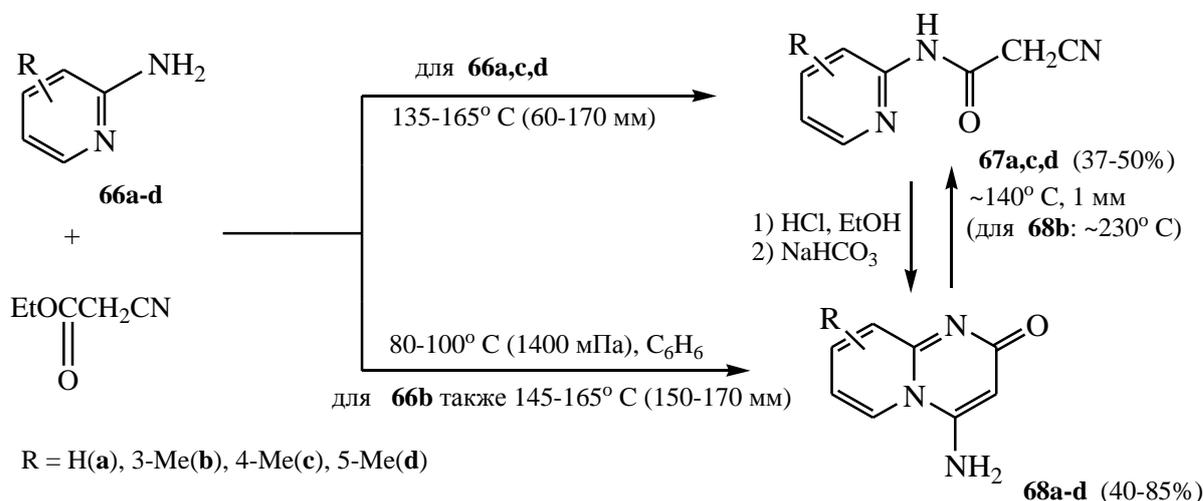
лиганды, но и как реагенты гетероциклического синтеза, причём как в свободном, так и в координированном состоянии.

3.1. N-(Пирид-2-ил)амиды циануксусной кислоты и их циклизация в 4-амино-2H-пиридо[1,2-a]пиримидины

Если реакцию 2-аминопиридина (**66a**) или 2-амино-4(5)-метилпиридинов (**66c,d**) с этиловым эфиром циануксусной кислоты (ЭЭЦК) проводить при нагревании (135-165° С) и пониженном давлении (60-170 мм рт.ст.) с отгонкой образующегося этанола, то удаётся получить соответствующие N-(пирид-2-ил)амиды циануксусной кислоты (**67a,c,d**) с выходами 37-50% (схема 32).

Неожиданно обнаружилось, что взаимодействие 2-амино-3-метилпиридина и ЭЭЦК в аналогичных условиях не приводит к образованию соответствующего амида, а даёт продукт его внутримолекулярной циклизации – 4-амино-8-метил-2H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-он (**68b**) с выходом 60% (схема 32).

Схема 32.



С применением техники высоких давлений (совместно с В.М. Жулиным и Г.А. Сташиной, ИОХ АН СССР) из аминопиридинов (**66a-d**) и ЭЭЦК удаётся непосредственно синтезировать производные пиридо[1,2-a]пиримидин-2-она (**68a-d**) с выходами 40-85%. Вероятно, при этом промежуточно образуются амиды **67**, способность которых к циклизации под давлением 1400 МПа подтверждена специальными экспериментами. Выбор бензола в качестве растворителя играет существенную роль. Следует полагать, что в условиях реакции бензол находится в твёрдом состоянии, и образование **68** происходит в микропорах твёрдой фазы. Строение соединений **67** и **68** подтверждено спектральными данными (ИК, ЯМР ¹Н и ¹³С, масс-спектрометрия) (спектральные исследования проводились совместно с В.С. Богдановым, И.П. Яковлевым и М.Н. Бочкарёвой, ИОХ АН СССР, 1990-1992).

Изучение термической устойчивости бициклических соединений **68a-d** показало, что они являются термодинамически менее стабильными, чем амиды **67**, и превращаются в последние при возгонке в вакууме. Методом ИК-спектроскопии с применением терморегулируемых кювет установлено, что изомеризация **68a** (в KBr) начинается уже при 120° С, а протекает с заметной скоростью при 140° С и выше. Существенно

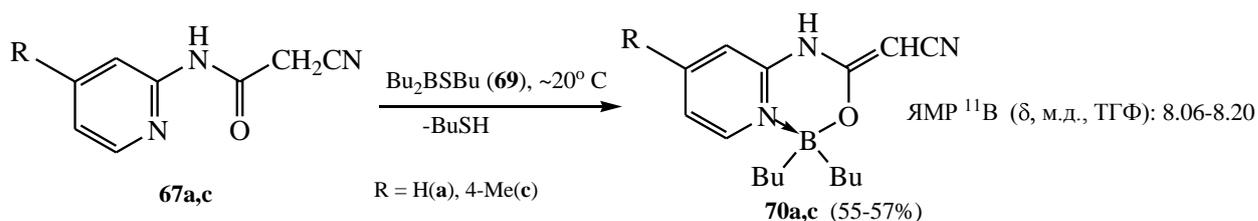
устойчивее соединение **68b**, для превращения которого в **67b** требуется нагревание до 230° С.

Соединения **68a-d** при хранении в кристаллическом состоянии практически не претерпевают каких-либо изменений. Однако, в растворах в ДМСО-d₆, по данным спектров ЯМР ¹H, имеет место медленное раскрытие пиримидинового кольца с образованием **67a-d**. Например, соединения **68a,c,d** изомеризируются полностью при ~20° С в течение 5-6 недель, а при 100° С процесс заканчивается уже через 1 ч. Обратное превращение – циклизацию **67a-d** в **68a-d** удаётся осуществить обработкой первых раствором HCl в этаноле с последующим подщелачиванием водным раствором NaHCO₃. Таким образом, ранее неизвестные 4-амино-2H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-оны легко могут быть получены из 2-аминопиридина (2-аминопиколинов) и ЭЭЦК как с применением высокого давления, так и простой химической циклизацией.

3.2. Синтез хелатов бора из N-(пирид-2-ил)амидов циануксусной кислоты и их таутомерные превращения

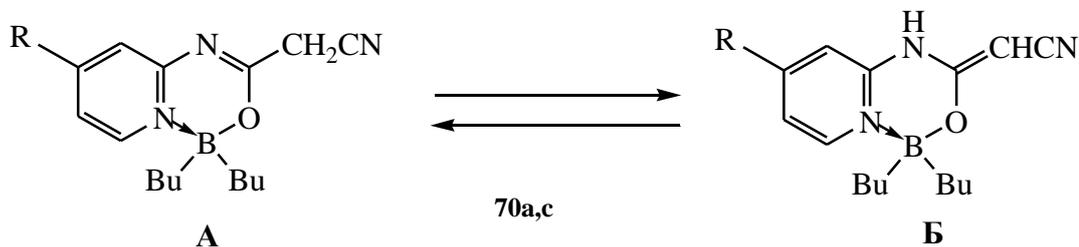
Как и следовало ожидать, реакции N-(пирид-2-ил)амидов циануксусной кислоты с бутилтиодибутилбораном (**69**) протекают в мягких условиях и приводят к хелатам **70a-c**, с выходом 55-57% (схема 33).

Схема 33.



Исследование их ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектров показало, что для этих соединений характерен своеобразный вид имин-енаминной таутомерии. В растворах они способны существовать в двух таутомерных формах **A** и **B**. Таутомер **A** можно рассматривать как производное ацетимидовой кислоты, а таутомер **B** (его структура идентична **70**) – как соответствующий N,O-ацеталь кетена (схема 34).

Схема 34.



По данным спектров ЯМР ¹H хелаты в CDCl₃ практически полностью существуют в форме **A**, но в их растворах в ДМСО-d₆ существенно преобладает таутомер **B**. В растворах CD₃OD количества таутомеров близки между собой (табл.1). По данным ИК-спектров в твёрдом состоянии хелаты **70a,c** существуют в форме **B**. Вероятно, сдвиг таутомерного равновесия в сторону формы **B** у хелатов в твёрдом состоянии и растворах в ДМСО-d₆ и CD₃OD вызван образованием межмолекулярных водородных связей с участием группы NH.

Таблица 1. Состав таутомерной смеси хелатов **70a,c** в различных растворителях при 20°С по данным спектров ЯМР ¹H.

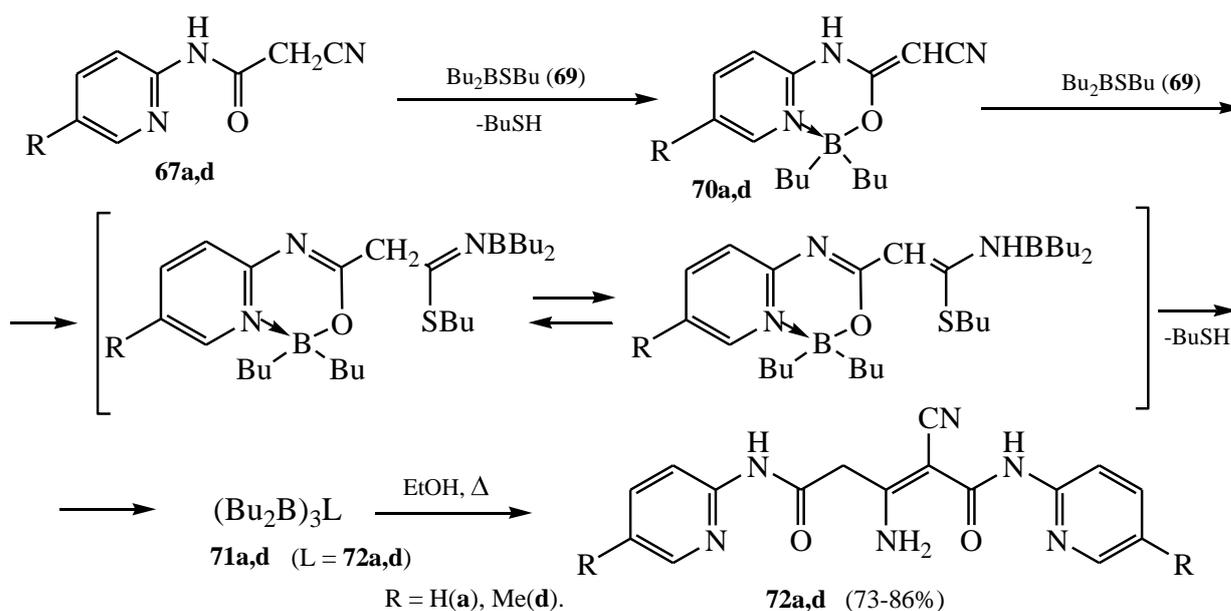
Соединение	Растворитель	% формы А	% формы Б
70a	DMCO-d ₆	21	79
	CDCl ₃	100	0
	CD ₃ OD	54	46
70c	DMCO-d ₆	11	89
	CDCl ₃	100	0
	CD ₃ OD	59	41

3.3. Димеры N-(пирид-2-ил)- и N-(5-метилпирид-2-ил)амидов циануксусной кислоты и их хелатные комплексы с бором.

Легко доступные “димеры” малонитрила и эфиров циануксусной кислоты, а также “содимеры” указанных соединений, уже много лет успешно применяются для получения гетероциклических соединений. В то же время, попытки синтезировать “димер” цианацетамида ранее не приводили к успеху. Нам также не удалось осуществить димеризацию соединений **67** действием щелочных агентов.

Однако, при исследовании борилирования амидов **67** посредством Bu₂BSBu (**69**) мы установили, что образующиеся при соотношении реагентов 1:1 хелаты **70** способны вступать в дальнейшие превращения с избытком **69**. В результате кипячения в бензоле **67a,d** и тиоборана **69** в соотношении 2:3 получены комплексы **71a,d**, молекулы которых содержат три группы Bu₂B, связанные с трёхкратно депротонированным лигандом – димером исходного амида, т.е. формально продуктом присоединения молекулы **67**, содержащей активную CH₂-группу, по связи C≡N второй молекулы **67**. При кипячении с этиловым спиртом хелаты **71a,d** распадаются с выделением свободных димеров **72a,d**. Вероятно, превращение **67** в **72** можно, в общем, представить схемой 35 (комплексы **71** на схеме для простоты обозначены как (Bu₂B)₃L, при **72** = H₃L):

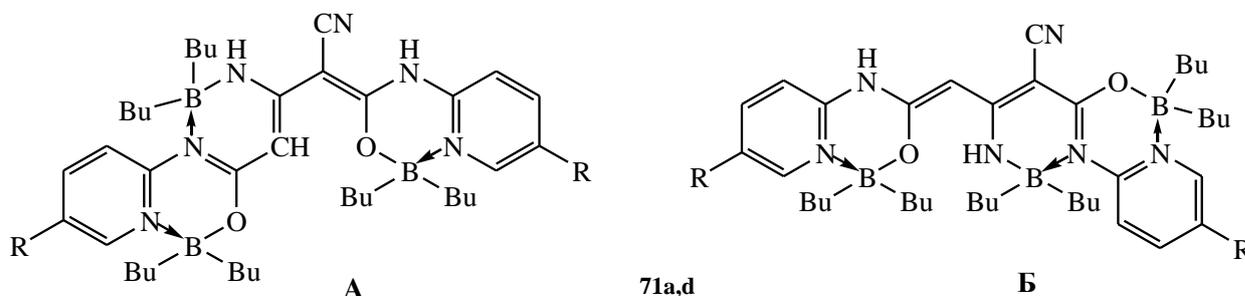
Схема 35.



По-видимому, димеры **72a,d** в твёрдом состоянии и в растворах представляют собой *Z*-изомеры, стабилизирующиеся благодаря образованию $\text{VMBC NH}\cdots\text{O}=\text{C}$.

Хелатное строение соединений **71a,d** подтверждено спектрами ЯМР ^{11}B , в которых наблюдается один уширенный сигнал в области четырёхкоординированного бора (6-8 м.д.), а сигналы трёхвалентного бора отсутствуют. Все спектральные данные полностью соответствуют одной из структур **A** или **B** (схема 36), окончательный выбор между которыми затруднителен.

Схема 36.

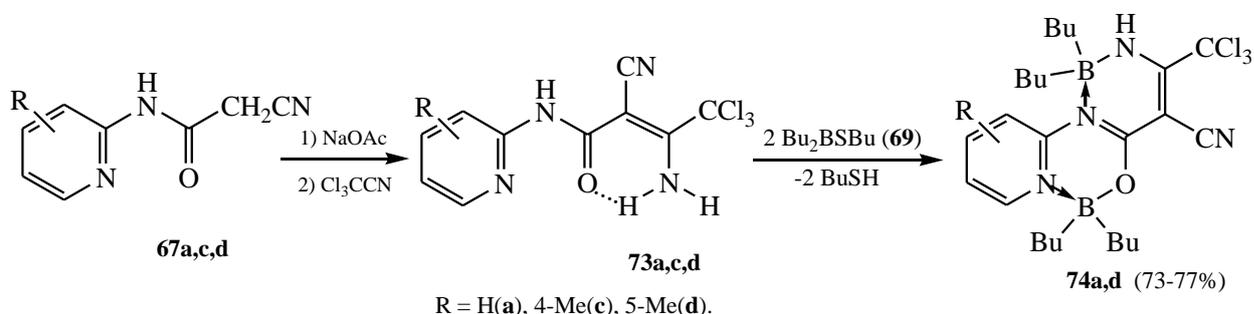


Таким образом, соединения **72a,d** способны вести себя как гексадентатные хелатирующие лиганды. Следует отметить, что получение соединений **72** является своеобразным примером применения хелатного органического синтеза, т.е. использования хелатов, обладающих более высокой реакционной способностью по сравнению со свободными лигандами.

3.4. Производные *N*-(пирид-2-ил)амидов 3-аминокротоновой кислоты как хелатирующие лиганды.

Ациламинопиридины типа **67** имеют активную метиленовую группу и поэтому могут быть использованы как *S*-нуклеофилы в реакциях с соединениями, содержащими активированные кратные связи. Нами найдено, что амиды **67a,c,d** легко присоединяются к трихлорацетонитрилу в присутствии ацетата Na с образованием соответствующих амидов 4,4,4-трихлор-3-амино-2-цианокротоновой кислоты **73a,c,d** (схема 37), также относящихся к ряду ациламинопиридинов.

Схема 37.



Функционализированные 2-ациламинопиридины типа **73** являются новым типом хелатирующих лигандов, потенциально способных к различным вариантам координации. Оказалось, что их реакция с Bu_2BSBu (**69**) протекает в соотношении 1:2 с образованием биядерных хелатных комплексов **74a,d** и даже при использовании эквимольного количества борилирующего агента выделить моноядерные хелаты не удаётся.

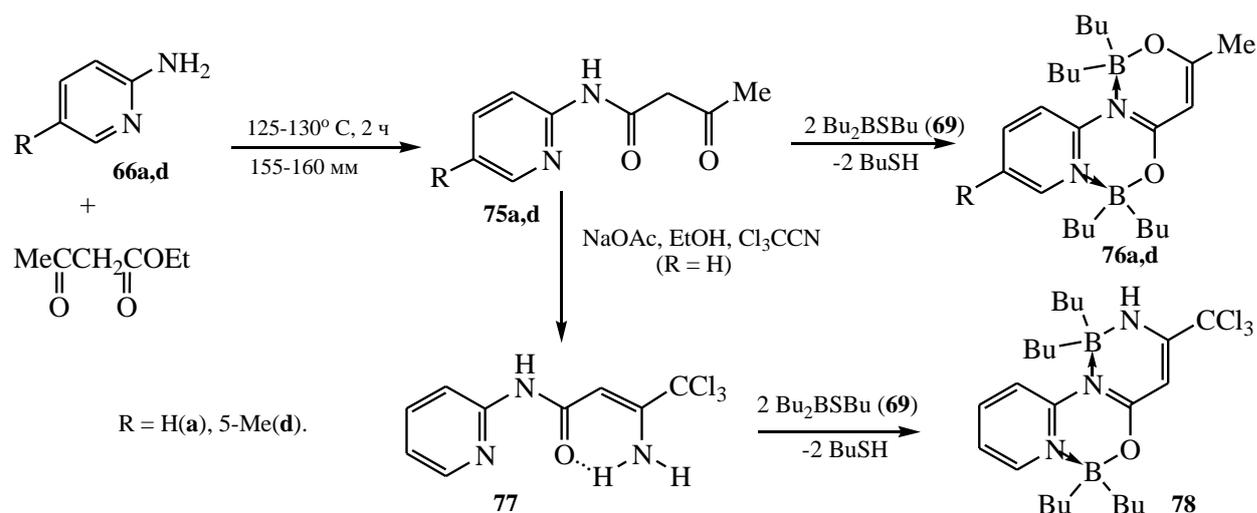
Кристаллические соединения **74a,d** в атмосфере инертного газа хранятся без разложения, но на воздухе гидролизуются с образованием свободных лигандов **73a,d**.

В масс-спектрах комплексов **74a,d** наблюдаются интенсивные пики ионов $[M-Bu]^+$, причём интенсивность изотопного пика с ^{10}B соответствует наличию в ионе двух атомов бора. Для ИК-спектров **74a,d** в растворах характерно наличие интенсивной полосы поглощения в области $\sim 1400\text{ см}^{-1}$, указывающей на делокализацию кратных связей.

Следует отметить, что эти соединения относятся к новому типу соединений четырёхкоординированного бора, отличающемуся наличием конденсированной системы борсодержащих хелатных колец (в предыдущем разделе описаны трёхъядерные комплексы бора **71**, в структуре которых имеется бициклическая система подобного типа).

Структурные аналоги координационных соединений **74** синтезированы нами также на основе N-(пирид-2-ил)амидов ацетоуксусной кислоты **75**. При этом предложена модификация метода получения исходных амидов **75a,d** из 2-аминопиридинов **66a,d** и этилового эфира ацетоуксусной кислоты – нагревание реагентов при пониженном давлении (155-160 мм рт.ст.) с отгонкой образующегося этанола. Выходы соединений **75a,d** составили 60-80%. Под действием тиоборана **69** соединения **75a,d**, подобно **73**, дают кристаллические биядерные хелатные комплексы **76a,d** (схема 38).

Схема 38.



Таким образом, N-(пирид-2-ил)амиды ацетоуксусной кислоты как хелатирующие лиганды ведут себя в комплексообразовании с дибутилтиобутилбораном (**69**) иначе, чем с переходными металлами (O,O-координация с Cu^{2+} [P. Iliopoulos, *et.al*, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1986]; C,N-координация с Pd^{2+} [В.А. Дорохов и др., Всесоюзное Черняевское совещание по химии, анализу и технологии платиновых металлов. Новосибирск, 1989]).

Реакция **75a** с трихлорацетонитрилом в присутствии ацетата Na сопровождается деацилированием получающегося аддукта и в результате приводит к образованию N-(пирид-2-ил)амида 4,4,4-трихлоро-3-аминокротоновой кислоты **77**, который при борилировании тиобораном **69** даёт биядерный хелат **78** (схема 38). По спектральным характеристикам последний близок к комплексам **74**.

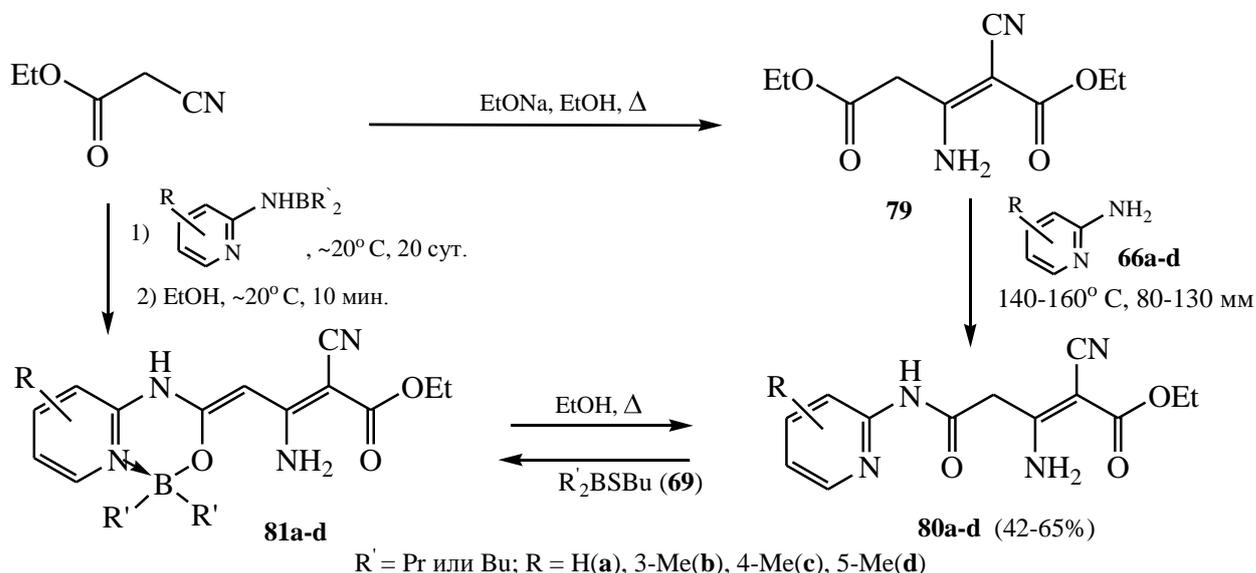
3.5. Содимеры N-(пирид-2-ил)амидов и этилового эфира циануксусной кислоты

Наряду с димерами N-(пирид-2-ил)амидов циануксусной кислоты **76**, описанными в разделе 3.3, в качестве потенциальных полиидентатных лигандов и синтетических реагентов представлялись интересными “содимеры” N-(пирид-2-ил)амидов и этилового эфира циануксусной кислоты, т.е. соединения, формально соответствующие продуктам присоединения указанного эфира по связи C≡N амида, или, напротив, амида по связи C≡N эфира.

Мы предложили нестандартный способ синтеза содимеров этого типа, основанный на конденсации 2-диалкилбориламинопиридинов с ЭЭЦК. При этом было установлено, что реакция протекает через хелатные комплексы бора **81a-d** (схема 39).

Найденный нами более удобный метод основан на взаимодействии димера ЭЭЦК **79** с 2-амино-R-пиридинами при 140-160° С и 80-130 мм с отгонкой выделяющегося этанола. Таким путём содимеры **80a-d** получены с выходами 42-65% (схема 39).

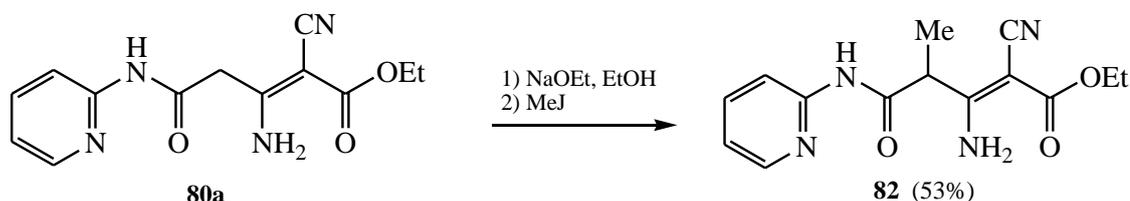
Схема 39.



Наличие различных функциональных групп у ациламинопиридинов **80a-d** позволяет рассматривать эти соединения как перспективные реагенты органического синтеза, хотя они проявляют в ряде случаев неожиданную стабильность. Так, содимеры **80a-d** перекристаллизовываются (без изменений) из уксусной кислоты и её ангидрида, а также из ацетилацетона. При нагревании **80a** в 10%-ной HCl получается его гидрохлорид, кристаллизующийся при охлаждении.

Наибольший интерес представляют реакции соединений **80** по активной метиленовой группе. Так, алкилирование **80a** в присутствии оснований проходит по метиленовой группе, и в результате образуется его C-метильное производное **82** (схема 40).

Схема 40.

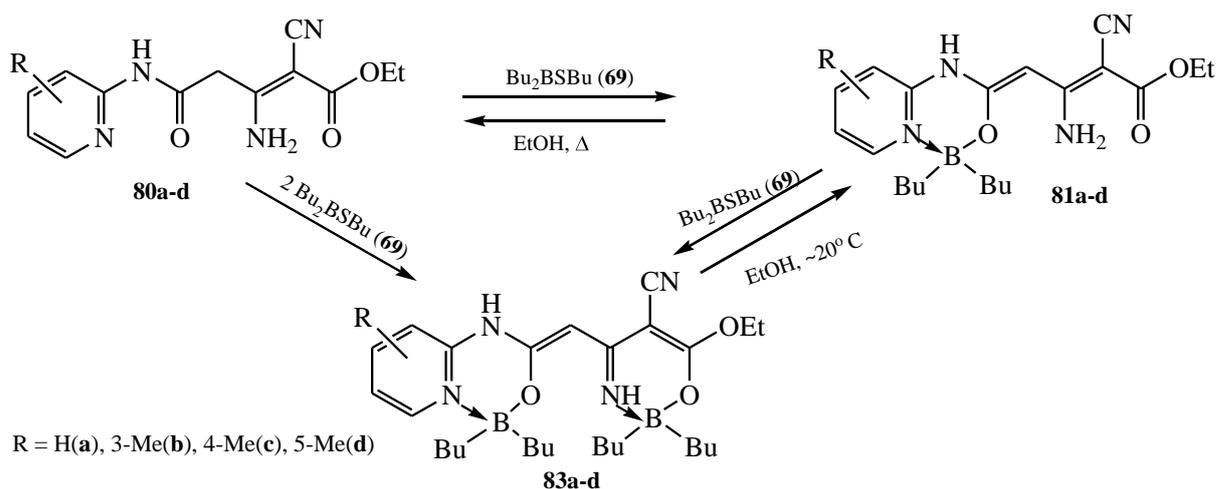


3.6. Хелатные комплексы бора с эфирами 4-[N-(R-пирид-2-ил)карбамоил]-3-амино-2-цианобутен-2-овых кислот (содимерами N-(R-пирид-2-ил)амидов и этилового эфира циануксусной кислоты)

Содимеры N-(R-пирид-2-ил)амидов циануксусной кислоты и этилового эфира циануксусной кислоты также являются новыми лигандами из группы ациламинопиридинов. Для соединений этого типа возможны различные варианты координационного взаимодействия с R_2B . Наиболее благоприятно, по-видимому, образование шестичленных хелатов с N,O-координацией пиридиламидной группы или аминovinилкарбонильного фрагмента.

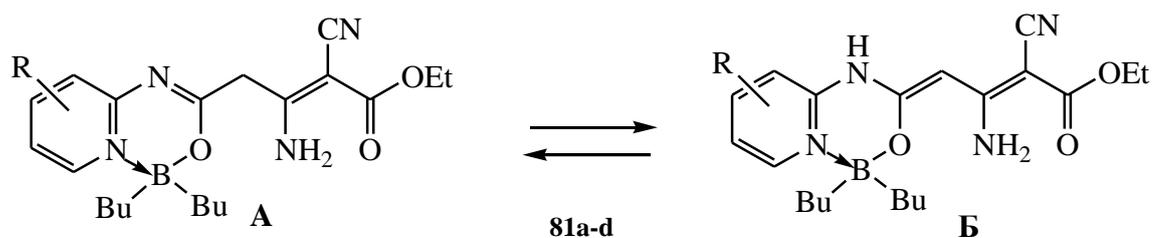
Мы изучили борилирование соединений **80** тиобораном **69** (схема 41). При действии одного эквивалента **69** на **80a-d** происходит выделение BuSH и получают моноядерные хелатные комплексы **81a-d**. Согласно данным спектроскопии ЯМР, в хелатообразовании участвует пиридиламидный фрагмент. При соотношении реагентов 2:1 удаётся получить биядерные комплексы **83a-d**. Уже при 20° С хелаты **83a-d** разрушаются этиловым спиртом, превращаясь в более устойчивые монохелаты **81a-d**, из которых получить свободные лиганды **80a-d** можно лишь продолжительным кипячением в EtOH.

Схема 41.



Исследование ИК, ЯМР 1H и ^{13}C спектров комплексов **81a-d** показало, что эти соединения, подобно хелатам N-(пирид-2-ил)амидов циануксусной кислоты (раздел 3.2), существуют в двух таутомерных формах А и Б. Таутомер А можно рассматривать как производное ацетимидовой кислоты, а таутомер Б – как N,O-ацеталь соответствующего кетена (схема 42).

Схема 42.



Состав таутомерной смеси соединений **81a-d** в растворах, установленный по спектрам ЯМР 1H , приведён в табл.2. Соотношение А:Б зависит от природы растворителя, а также от наличия и положения заместителя (Me) в пиридиновом кольце. Так, содержание “кетенацетальной” формы Б в $DMCO-d_6$ существенно выше, чем в $CDCl_3$, и для **81a,c,d**

достигает 90%. Из исследованных соединений выделяется хелат с 3-Ме-пиридиновой группой **81b**, который в CDCl₃ практически полностью существует в “имидатной” форме **А**. По-видимому, стабилизации таутомера **Б** должно способствовать образование группой NH водородной связи с молекулами протоноакцепторного растворителя (например, ДМСО). При наличии заместителя в положении 3 пиридинового кольца взаимодействие NH с растворителем может быть затруднено.

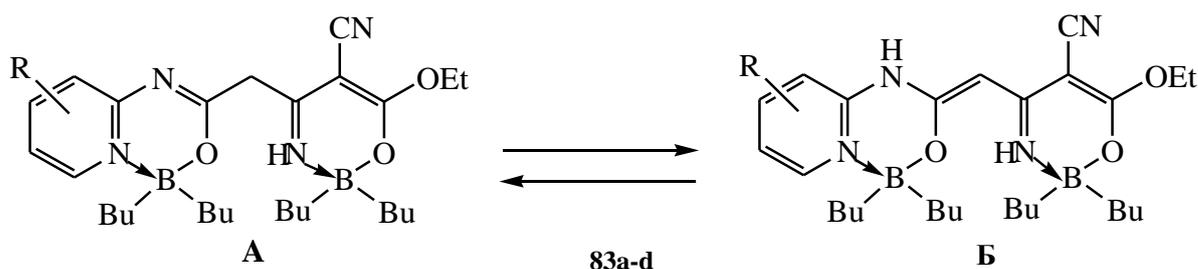
Таблица 2. Состав таутомерной смеси в растворах соединений **81a-d** по данным спектров ЯМР ¹H.

Соединение	Растворитель	% формы А	% формы Б
81a	CDCl ₃	50	50
	ДМСО-d ₆	10	90
81b	CDCl ₃	100	-
	ДМСО-d ₆	50	50
	C ₆ D ₆	100	-
81c	CDCl ₃	50	50
	ДМСО-d ₆	10	90
81d	CDCl ₃	80	20
	ДМСО-d ₆	10	90

Сходство ИК-спектров **81a-d** в твёрдом состоянии и в полярных растворителях, в частности, наличие интенсивной полосы поглощения ~3440 см⁻¹, позволяет сделать заключение, что в кристаллах эти соединения существуют в форме **Б**.

В масс-спектрах биядерных комплексов **83a-d** наблюдаются характерные пики ионов [M-Bu]⁺, причём интенсивность изотопного пика ¹⁰B соответствует наличию в ионе двух атомов бора. В спектрах ЯМР ¹¹B оба атома В дают один уширенный сигнал в области 7-8 м.д. В образовании второго бор-хелатного цикла принимает участие аминovinилкарбонильный фрагмент моно-борных комплексов **81**. Участие карбонильной группы в координационном взаимодействии с атомом бора подтверждается данными ИК-спектроскопии. В спектрах соединений **83a-d** отсутствует полоса поглощения 1670 см⁻¹, которая наблюдается в случае моноядерных хелатов **81a-d** и соответствует валентным колебаниям С=О этоксикарбонильной группы. Кроме того, способность к комплексообразованию аминovinилкарбонильного фрагмента лигандов **80** или моноборных комплексов **81** была подтверждена специальными экспериментами. Для комплексов **83a-d** обнаружена таутомерия того же типа (схема 43), что и для моноядерных хелатов **81a-d**.

Схема 43.



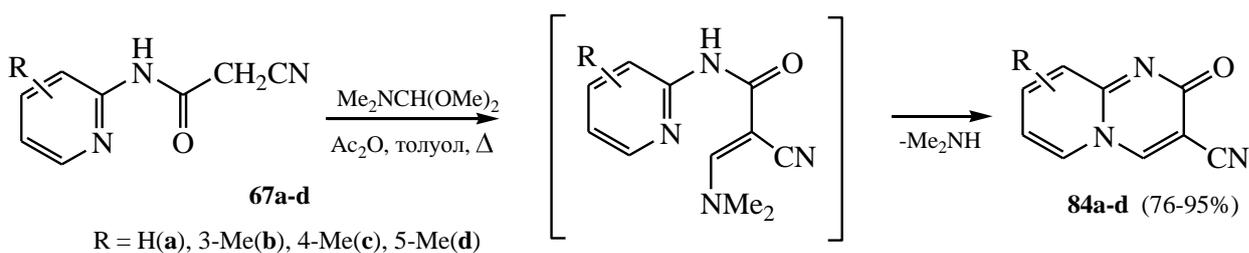
Однако, по данным спектров ЯМР ^1H у хелатов **83** равновесие в большей степени, чем у **81**, сдвинуто в сторону “кетенацетальной” формы **Б**, и в полярных растворителях (ДМСО- d_6 , ТГФ- d_8) содержание последней достигает 90-100%. Преобладание таутомера **А** отмечено лишь в случае раствора хелата **83b** ($R=3\text{-Me}$) в CDCl_3 или C_6D_6 .

3.7. Синтез производных пиридо[1,2-*a*]пиримидина из *N*-(пирид-2-ил)амидов циануксусной кислоты и их содимеров с этиловым эфиром циануксусной кислоты.

Полифункциональные содимеры **80a-d** как и *N*-(пирид-2-ил)амиды циануксусной кислоты **67a-d**, обладая активной метиленовой группой, представляют собой удобные исходные соединения для синтеза производных пиридо[1,2-*a*]пиримидина путём аннелирования пиридинового кольца к пиридиновому с помощью одноуглеродных синтонов.

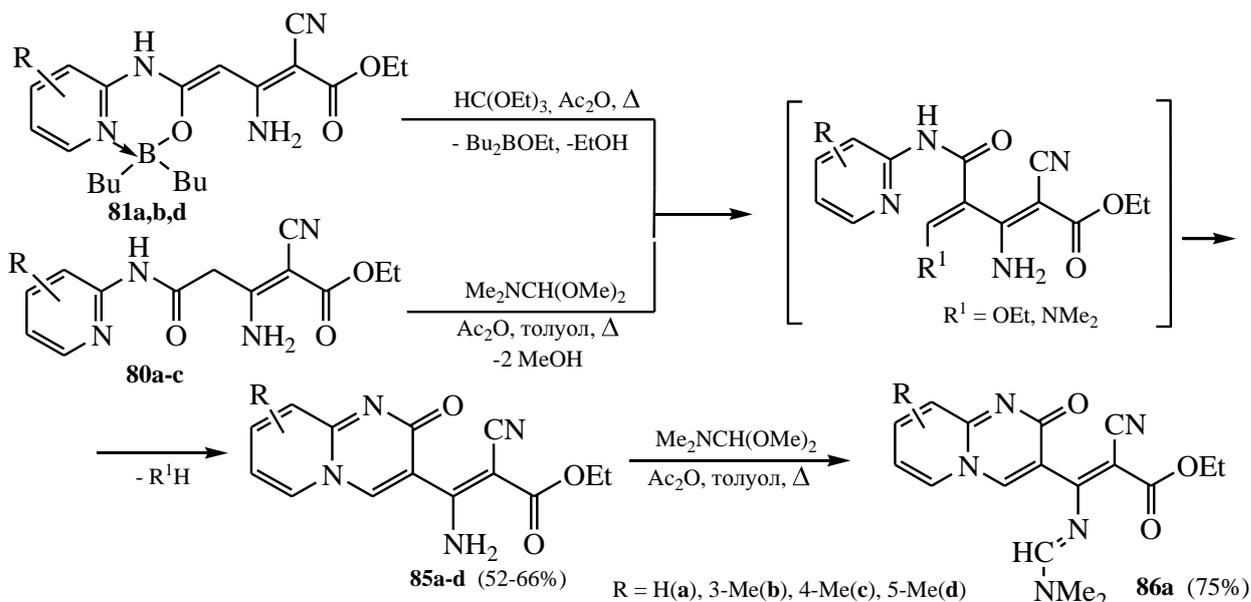
Так, реакцией амидов **67a-d** с диметилацеталем диметилформаида (ДМА ДМФА), гладко протекающей при кипячении в толуоле в присутствии уксусного ангидрида, получены ранее неописанные 3-циано-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-оны **84a-d** с выходами 76-95% (схема 44). Следует отметить, что попытки применить для синтеза последних ортомуравьиный эфир вместо ДМА ДМФА к успеху не привели.

Схема 44.



Реакция дибутилборных хелатов **81a,b,d** с HC(OEt)_3 протекает гладко с образованием 3-(2-этоксикарбонил-2-циано-1-аминовинил)-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-онов **85a,b,d** с выходом 56-63% (схема 45), тогда как при обработке свободных лигандов **80** этилортоформиатом получить удовлетворительные результаты не удаётся.

Вместо моноядерных хелатов **81** для получения бициклических соединений **85** могут быть также применены комплексы с двумя борильными группами **83**. Очевидно, эта методология хелатного синтеза удобна в том случае, если хелаты **81** или **83** получать не из свободных лигандов, а непосредственно из ЭЭЦК, т.е. конденсацией последнего с 2-диалкилбориламинопиридинами.



Пиридо[1,2-*a*]пиримидины **85a-d** наиболее удобно получать из содимеров **80a-d** кипячением с ДМА ДМФА в толуоле. При этом необходимо строго соблюдать соотношение реагентов 1:1. Таким путём синтезированы пиридопиримидины **85a-c** с выходами 52-66%. При действии двух эквивалентов ДМА ДМФА на соединение **80a** образуется амидин **86a** (схема 45).

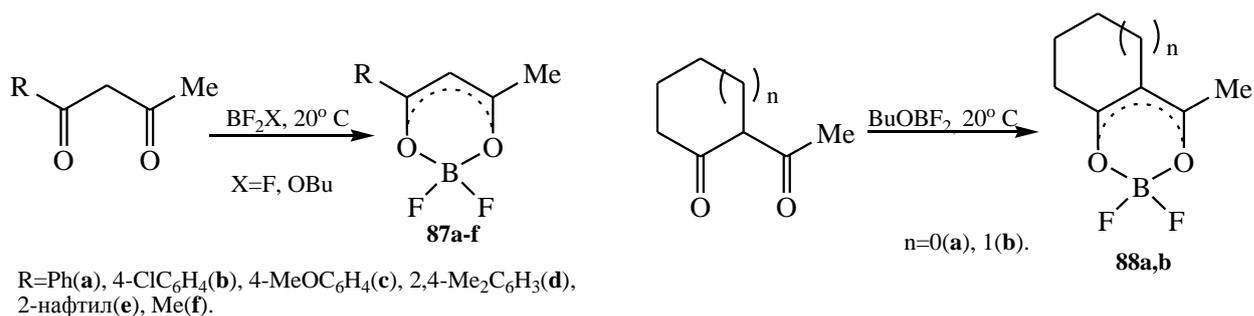
Глава 4. Синтезы гетероциклических соединений на основе дифторборных хелатов β-дикетонатов

4.1. Получение дифторборных хелатов β-дикетонатов

Методология хелатного синтеза, оказалась полезной и в приложении к β-дикетонам, традиционно популярным реагентам, которые часто применяются для конструирования гетероциклических соединений. Использование β-дикетонатов в виде их бор-хелатов существенно расширило их синтетический потенциал и открыло новые пути построения гетероциклических систем.

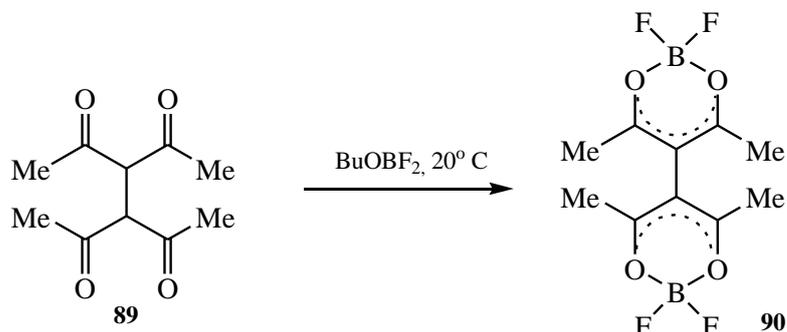
Наиболее доступными среди β-дикетонатов бора являются стабильные дифторборные (ДФБ) хелаты β-дикетонатов, легко получающиеся из эфирата трёхфтористого бора и β-дикетонатов в апротонном растворителе. Мы исследовали ДФБ хелаты ароилацетонатов **87a-e**, ацетилацетона **87f** и 2-ацетилциклоалканонатов **88a,b**, синтезированные по известным или модифицированным нами методикам (схема 46).

Схема 46.



Аналогично из тетраацетилэтана **89** был получен биядерный хелатный комплекс **90** (схема 47).

Схема 47.

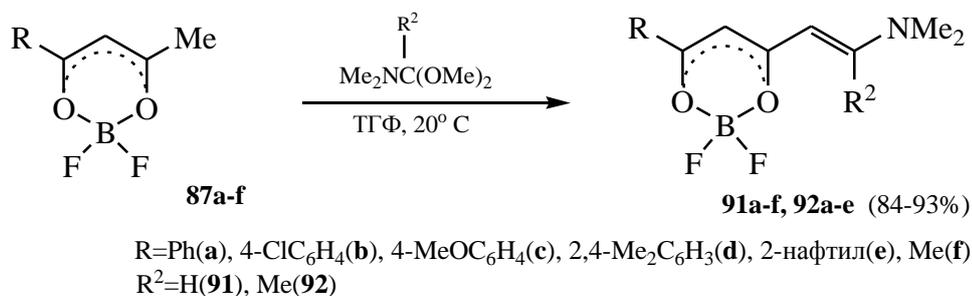


В этой части работы приведены результаты наших исследований конденсации электрофильных реагентов (ацеталей амидов, О-метиллактимов и др.) по метильным группам β -дикетонатов, процессов деборирования и гетероциклизации модифицированных таким образом хелатов под действием азотсодержащих нуклеофилов.

4.2. Конденсация дифторбор- β -дикетонатов с ацеталами амидов.

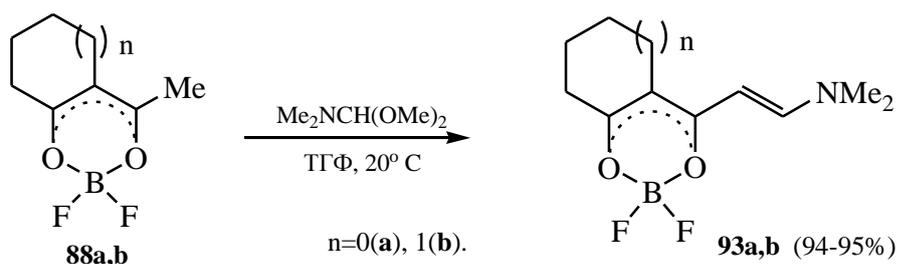
Известно, что ацетали амидов реагируют с β -дикарбонильными соединениями по активной метиленовой группе. Напротив, ДМА ДМФА или диметилацеталь диметилацетамида (ДМА ДМАА) реагируют с β -дикетонатами **87a-f** по метильной группе хелатов в ТГФ при комнатной температуре с образованием хелатов **91a-f** и **92a-e** с выходом 84-93% (схема 48).

Схема 48.



В аналогичных условиях реагируют с ДМА ДМФА и дифторбор- β -дикетонаты **88a,b**, причём атака ацетала направляется исключительно по метильной группе борилированного лиганда, и получают соединения **93a,b** (схема 49).

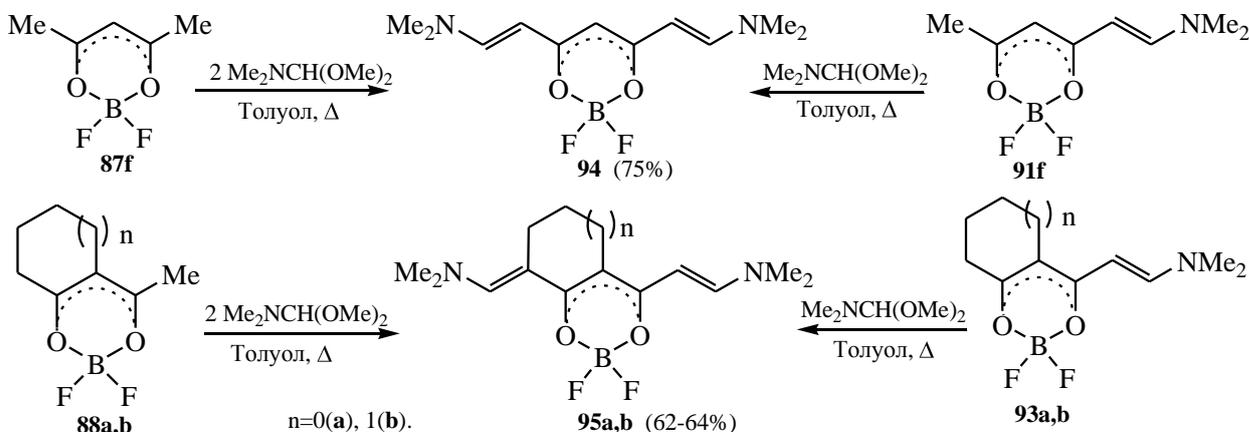
Схема 49.



Нами установлено, хелаты **91f** и **93a,b** реагируют со второй молекулой ДМА ДМФА и по другой метильной или метиленовой группе хелата, но в более жёстких условиях, с

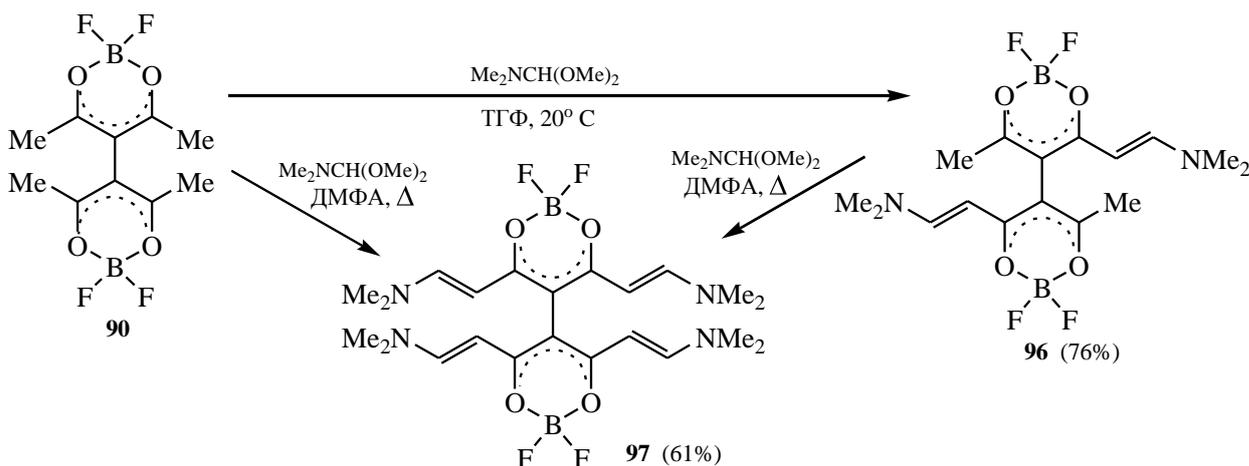
образованием соединений **94** и **95a,b** соответственно. Более того, хелаты **94** и **95a,b** получают непосредственно из комплексов **87f** и **88a,b**, если в реакцию вводить 2 эквивалента ацетала (схема 50).

Схема 50.



Наличие в молекуле биядерного хелата **90** четырёх метильных групп позволяет синтезировать на его основе симметрично построенные соединения **96** и **97** (схема 51).

Схема 51.



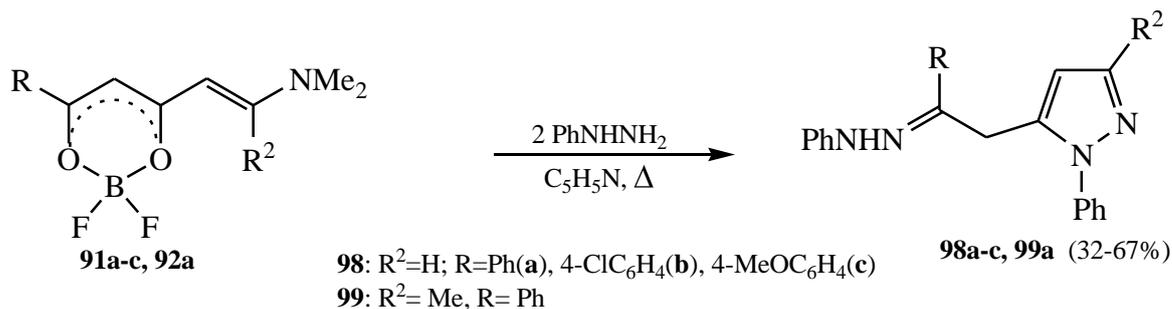
Хелаты **91-97**, выделенные с выходами 61-95%, представляют собой устойчивые на воздухе кристаллические вещества. В их спектрах ЯМР ^{11}B наблюдаются сигналы в области ~ 0 м.д., соответствующие четырёхкоординированному атому В, а в масс-спектрах присутствуют пики молекулярных ионов $[\text{M}]^+$ и ионов $[\text{M-NMe}_2]^+$. В спектрах ЯМР ^1H соединений **91**, **93**, **94** и **95** в CDCl_3 КССВ дублетов от протонов диметиламиновинильной группы составляет ~ 12 Гц, что соответствует *E*-конфигурации этих енаминов.

4.3. Хелатный синтез гетероциклических соединений с пиразольным фрагментом

4.3.1. Реакция дифторбор- β -дикетонатов, содержащих диметиламиновинильный фрагмент, с арил(гетарил)гидразинами

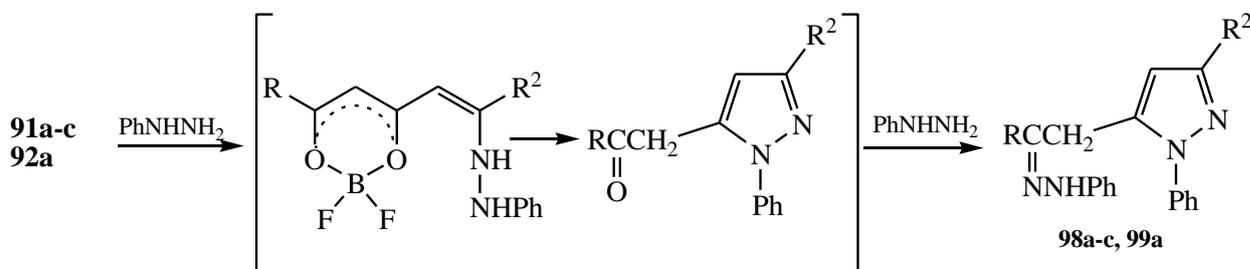
Мы нашли, что хелатные комплексы **91a-c** реагируют с 2 эквивалентами фенилгидразина в кипящем пиридине с образованием гидразонов ароилметилпиразолов **98a-c**. Аналогично из соединения **92a** был получен 3-метилпиразол **99a** (схема 52).

Схема 52.



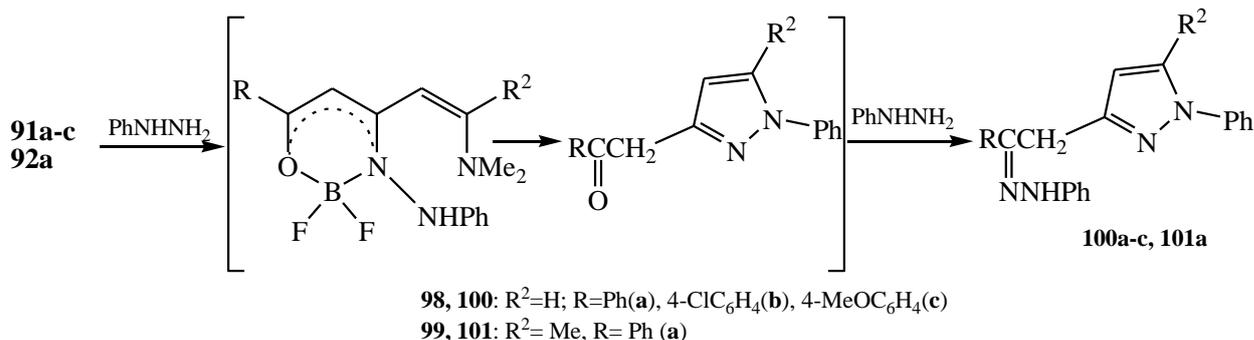
Вероятно, первоначально происходит замещение группы Me_2N на фенилгидразиновую группу. Дальнейший процесс включает внутримолекулярную циклизацию с разрушением хелатного кольца и реакцию второй молекулы фенилгидразина по карбонильной группе ароилметильного заместителя с образованием гидразона (схема 53).

Схема 53.



Однако, можно представить альтернативный вариант циклизации (схема 54), когда первоначально фенилгидразин атакует хелатное кольцо. В этом случае могли бы получиться соединения **100a-c** и **101a**, изомерные пиразолам **98a-c** и **99a**.

Схема 54.

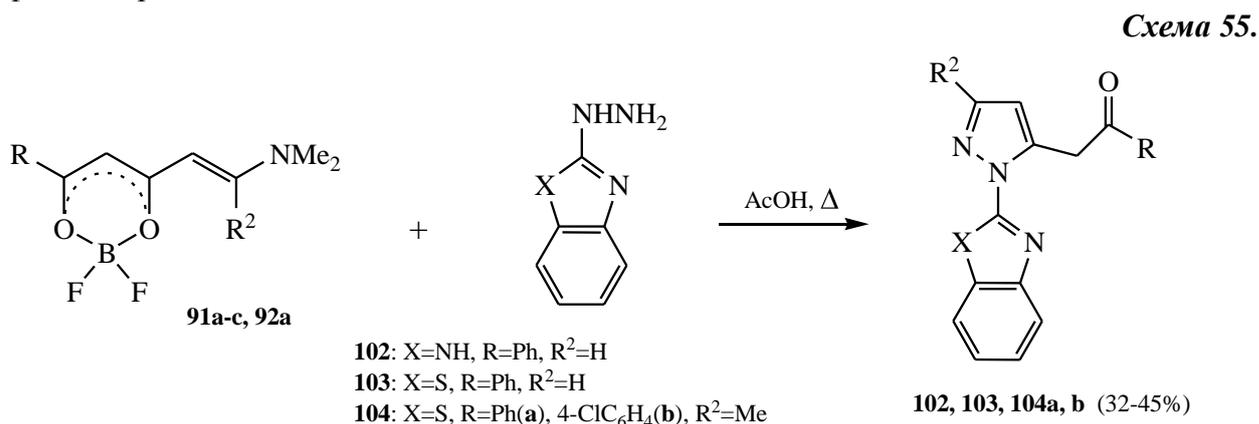


Поэтому было проведено исследование полученных пиразолов методом двумерной спектроскопии ЯМР ^1H , и в результате было доказано, что образуются исключительно 5-ароилметилпиразолы **98a-c** и **99**, т.е. превращения хелатов **91** и **92** идут региоселективно. В спектре NOESY соединения **98a** наблюдаются кросс-пики, соответствующие взаимодействию протона NH -группы с ароматическими протонами только одного бензольного кольца. При этом ни с одним из *орто*-протонов двух других бензольных циклов пространственного взаимодействия протона NH -группы не наблюдается. Следовательно, к группе CH_2 пространственно близки два бензольных кольца, ни одно из

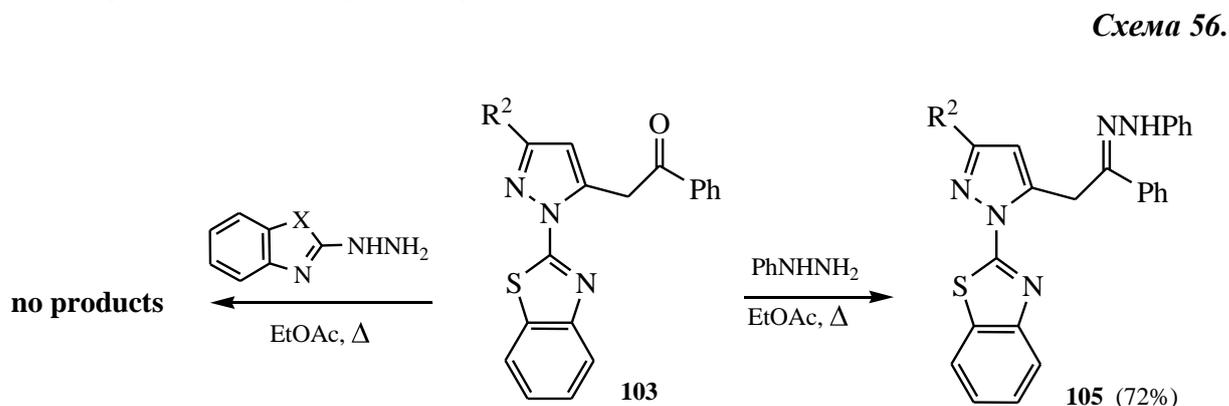
которых не связано с NH-группой. Это соответствует структуре **98a** и фактически исключает структуру **100a**.

При использовании 1 эквивалента фенилгидразина в реакциях с хелатами **91** и **92** также получают гидразоны **98**, **99**, а промежуточно образующиеся ароилметилпиразолы зафиксировать не удаётся.

Оказалось, однако, что взаимодействие комплексов **91a**, **92a,b** с бензимидазолил-, и бензотиазолилгидразинами останавливается на стадии образования 5-ароилметил-1-бензатолилпиразолов **102**, **103**, **104a,b** (схема 55). По-видимому, это связано с меньшей нуклеофильностью группы NH₂ у этих гетероциклических гидразинов, по сравнению с фенилгидразином.



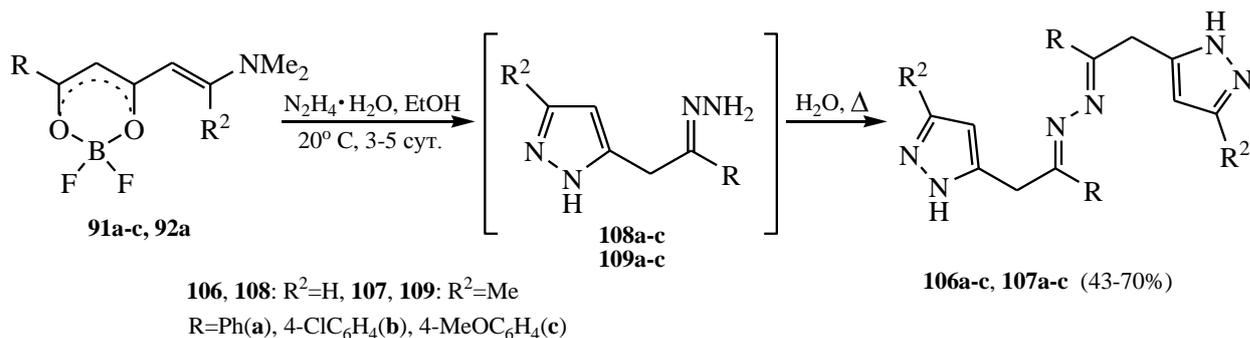
Действительно, нам не удалось получить соответствующий гидразон при кипячении фенацилпиразола **103** с избытком бензотиазолилгидразина в этилацетате в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты. Напротив, при обработке соединения **103** фенилгидразином был получен гидразон **105** (схема 56).



4.3.2. Реакция дифторбор-β-дикетонатов, содержащих диметиламиновинильный фрагмент, с гидразингидратом

Действием избытка гидразингидрата на комплексы **91a-c**, **92a-c** в мягких условиях были синтезированы ранее неизвестные производные [1-арил-2-(пиразол-3-ил)]этаноназинов **106a-c** и **107a-c** (схема 57).

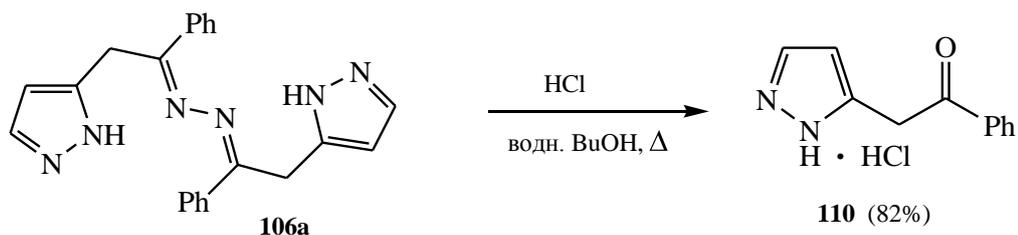
Схема 57.



Промежуточными продуктами этой реакции являются гидразоны **108a-c** и **109a-c**, что было зафиксировано с помощью спектроскопии ЯМР ¹H, и, в результате последующей их быстрой самоконденсации, получают соответствующие бис-продукты **106a-c** и **107a-c**. Гидразон **109b** мы смогли выделить в кристаллическом виде. По данным спектроскопии ЯМР ¹H, это соединение содержит лишь незначительные примеси, однако даже при умеренном (до ~40° C) нагревании оно полностью превращается в азин **107b**. Соединения **106** и **107** являются потенциальными полиидентатными лигандами для получения координационных соединений с металлами.

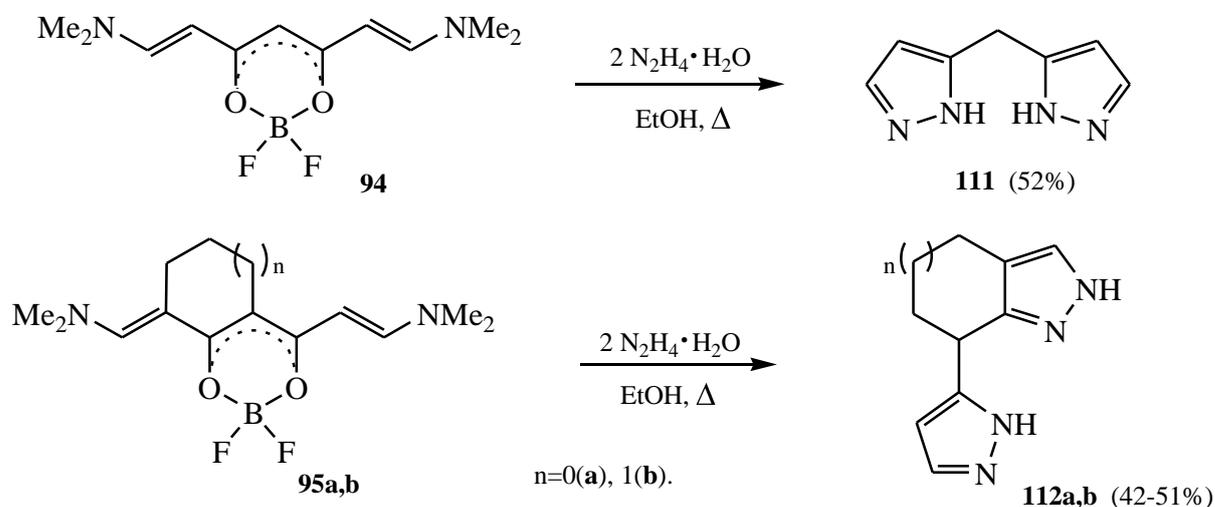
При нагревании соединения **106a** с HCl в бутаноле получается гидрохлорид 3(5)-фенацилпиразола **110** с выходом 82% (схема 58).

Схема 58.



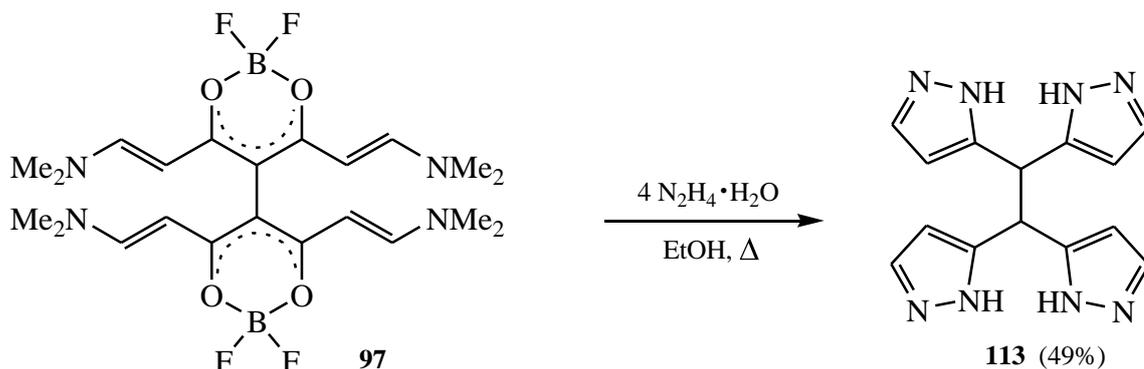
Хелатные комплексы **94** и **95a,b**, содержащие два диметиламиновинильных заместителя, реагируют с двумя эквивалентами гидразингидрата с образованием дипиразолилметана **111**, пиразолил-триметиленпиразола **112a** и пиразолил-тетраметиленпиразола (7-(пиразол-3(5)-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазола) **112b** с выходами 42-51% (схема 59).

Схема 59.



Аналогично из биядерного хелата **97** было получено гетероциклическое соединение **113**, в молекуле которого содержатся четыре пиразольных цикла (схема 60).

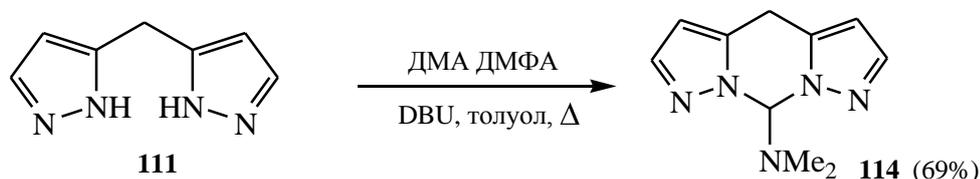
Схема 60.



Следует отметить, что дипиразолметан **111** был получен в 1959 г. из ацетилена и бис(диазо)пропана с выходом 40%. Однако, к существенным недостаткам этого метода следует отнести необходимость использования ядовитых и взрывоопасных соединений. Кроме того, таким способом нельзя получить соединения **112a,b** и **113**.

Соединения типа **111-113** представляют собой перспективные блоки для конструирования новых гетероциклических систем. Так, реакцией **111** с ДМА ДМФА в присутствии DBU мы получили 9-диметиламино-4*H*,9*H*-дипиразоло[1,5-*c*:5',1'-*f*]пиримидин **114** – первый представитель ранее неизвестной трициклической системы (схема 61).

Схема 61.



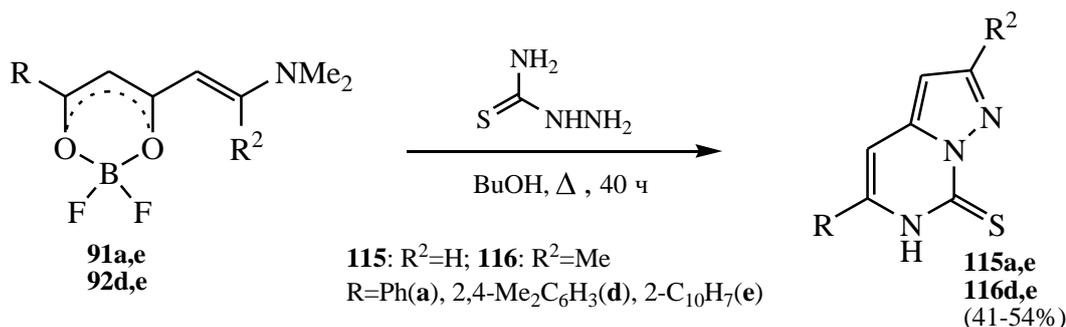
Строение соединения **114** подтверждено данными масс-спектрометрии, ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии и двумерной спектроскопии ЯМР $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$.

4.3.3. Реакция дифторбор-β-дикетонатов, содержащих диметиламиновинильный фрагмент, с тиосемикарбазидом и аминокванидином.

С целью расширения сферы дальнейшего применения дифторборных хелатов β-дикетонильных соединений в синтезе конденсированных гетероциклических систем, мы исследовали реакции хелатов **91** и **92** с реагентами, в молекулах которых имеется более двух нуклеофильных центров.

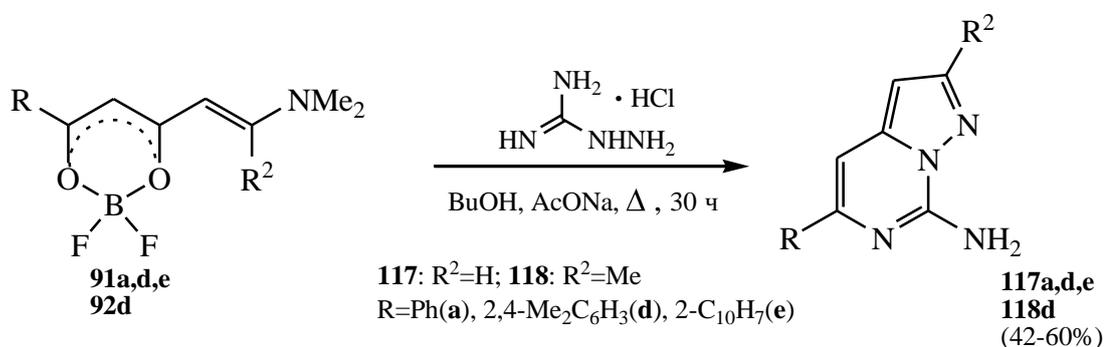
Оказалось, что хелатные комплексы **91a,e** и **92d,e** реагируют с тиосемикарбазидом при длительном кипячении в бутаноле с образованием соответствующих замещённых 6*H*-пиразоло[1,5-*c*]пиримидин-7-тионов **115a,e** и **116d,e** (схема 62).

Схема 62.



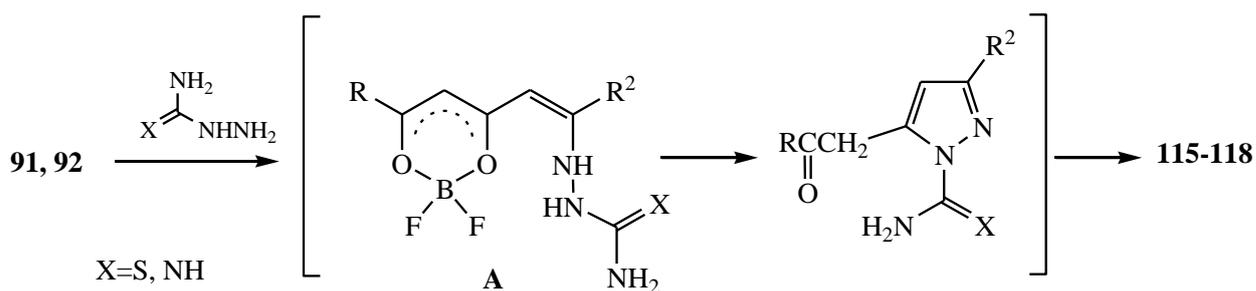
Реакцией хелатов **91a,d,e** и **92d** с гидроклоридом амингуанидина в присутствии эквимолярного количества ацетата Na получены 7-аминопиразоло[1,5-с]пиримидины **117a,d,e** и **118d** (схема 63).

Схема 63.



Механизм реакций борных комплексов **91** и **92** с тиосемикарбазидом или амингуанидином, по-видимому, как и в случае реакции с гидразинами, включает первоначальное замещение группы NMe_2 тиосемикарбазидом или амингуанидином с образованием интермедиатов **A**, и последующую каскадную гетероциклизацию (с разрушением хелатного кольца) в пиразолопиримидины **115-118** (схема 64).

Схема 64.

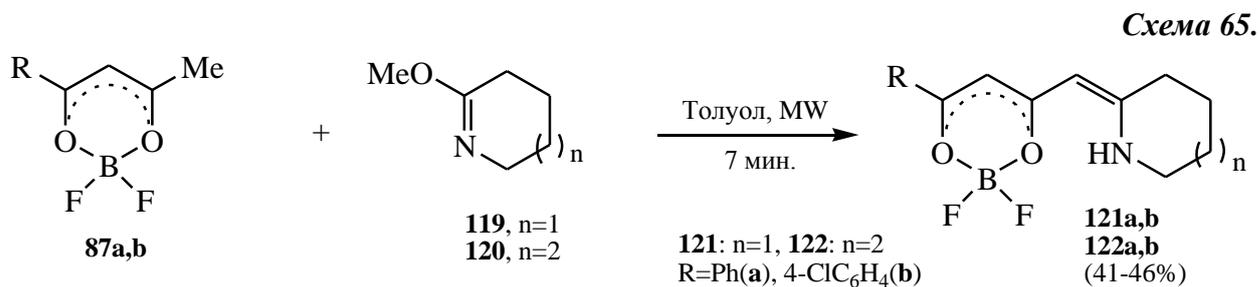


Следует отметить, что из различных типов пиразолопиримидинов именно производные [1,5-с]-системы наименее изучены. Разработанная нами новая методология построения пиразоло[1,5-с]пиримидинов, в отличие от ранее известных методов, позволяет получать тионы **115**, **116** и амины **117**, **118**, не имеющие заместителя в положении 2 бицикла.

4.4. Взаимодействие дифторбор-β-дикетонатов с другими электрофильными реагентами

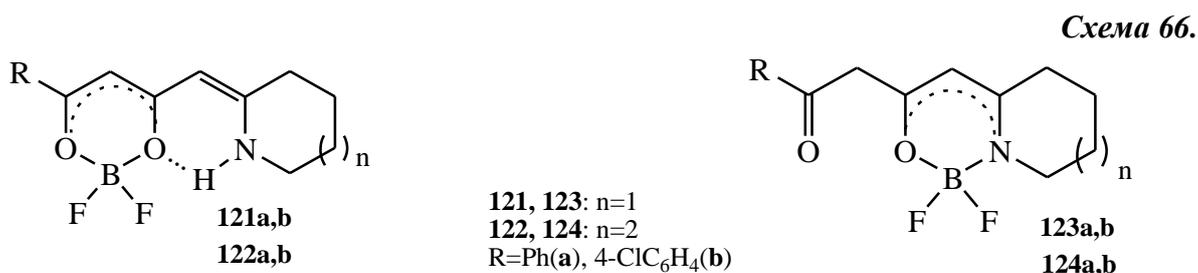
4.4.1. Реакция дифторбор-β-дикетонатов с О-метиллактимами.

Далее мы изучили реакции дифторборных хелатов ароил- и ацетилацетона с другими электрофильными реагентами. Известно, что О-метиллактимы способны реагировать с метиленактивными соединениями. Реакция свободных β-дикарбонильных соединений с О-метиллактимами протекает по активной метиленовой группе, причём этот процесс в ряде случаев прототируется ацетилацетонатом никеля. Нами впервые установлено, что О-метиллактимы **119** и **120** вступают в конденсацию с дифторборными хелатами ароилацетонов **87a,b** по метильной группе последних, с образованием новых хелатных комплексов **121a,b** и **122a,b** (схема 65).



Следует отметить, что при кипячении смеси реагентов в толуоле эти реакции протекают медленно (50-60 ч), тогда как они завершаются за 7 мин. в условиях микроволнового облучения. Масс-спектры синтезированных хелатов характеризуются наличием пика молекулярного иона $[M]^+$ и пика $[M-F]^+$. Спектры ЯМР 1H , ^{11}B и ИК-спектры также соответствуют указанным выше структурам.

Очевидно, что для полученных продуктов возможны альтернативные структуры с конкурентной N,O-координацией атома В (соединения **123a,b** и **124a,b**, схема 66).

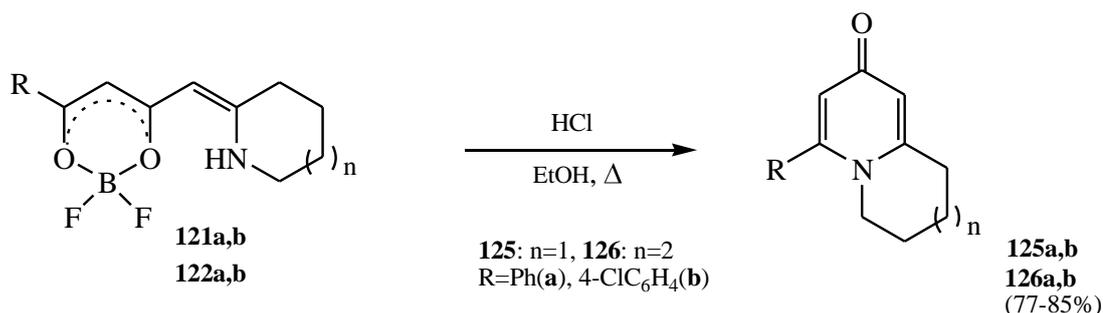


На примере комплекса **121a** с помощью ЯМР ^{13}C и ИК-спектроскопии нами было однозначно установлено, что у синтезированных хелатов сохраняется О,О-координация бора. В ИК-спектрах соединений **121a,b** и **122a,b** в КВг наблюдается узкая полоса поглощения в области 3300 см^{-1} , которая не исчезает при съёмке спектра в разбавленных растворах ТГФ, что свидетельствует о наличии внутримолекулярной водородной связи $NH\cdots O$.

При действии на хелаты **121a,b** и **122a,b** концентрированной соляной кислоты в кипящем этаноле, происходит деборирование и последующая гетероциклизация свободного лиганда в производные 6,7,8,9-тетрагидро-2H-хинолизин-2-она **125a,b** и

7,8,9,10-тетрагидро-6*H*-пиридо[1,2-*a*]азепин-2-она **126a,b**, которые были выделены с выходами 77-85% (схема 67).

Схема 67.

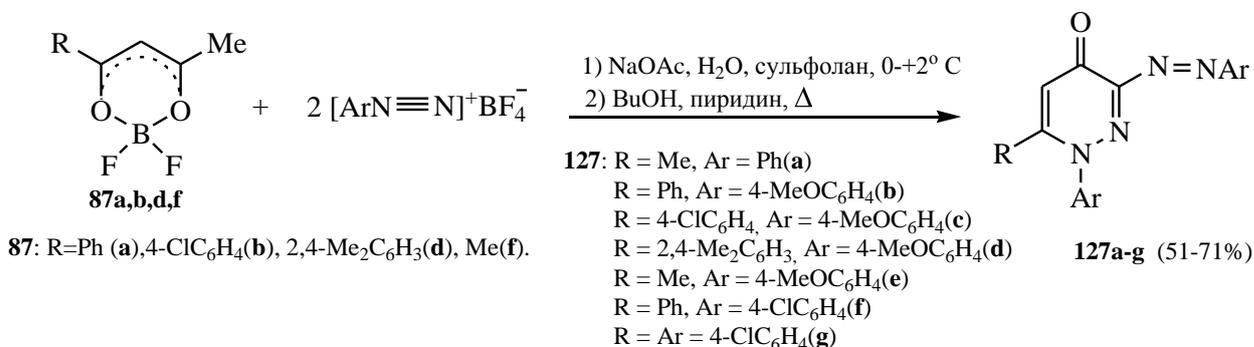


4.4.2. Азосочетание дифторбор-β-дикетонатов с солями диазония.

Хорошо известно, что соли диазония реагируют с ацетилацетоном по положению 3 с образованием 3-арилгидразопентан-2,4-диона. Аналогично проходит азосочетание с ароилацетонами.

Нами установлено, что в конденсации с дифторборными комплексами ароилацетонов участвуют 2 эквивалента соли диазония, и в результате образуются тёмно-красные кристаллические комплексные соединения, которые при кипячении в смеси пиридина и бутанола (3:1) превращаются в производные 3-арилазо-1*H*-пиридазин-4-она **127a-g** (схема 68).

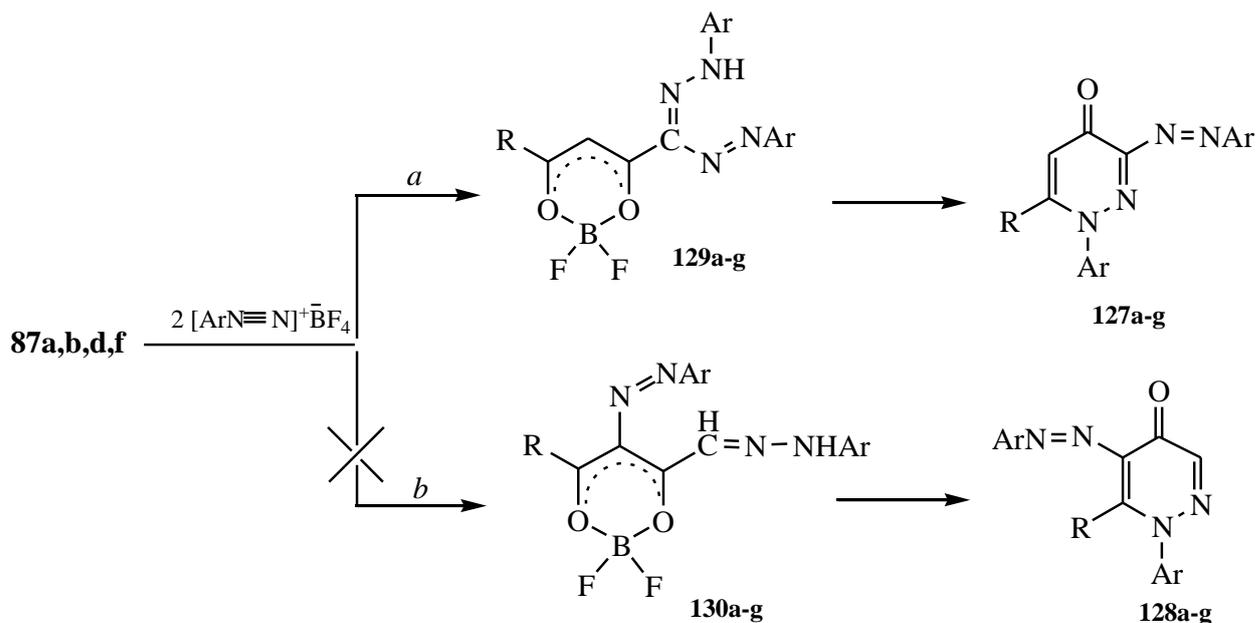
Схема 68.



Важно отметить, что при использовании одного эквивалента соли арилдиазония выделить продукт моносочетания не удастся, и половина исходного хелата **87** не вступает в реакцию.

В масс-спектрах синтезированных пиридазинов **127** наблюдаются пики молекулярных ионов [M]⁺.

Реакция азосочетания может протекать двумя путями (*a* и *b*), с образованием структурных изомеров **127a-g** - арилазо-4-пиридазинов **128a-g**, отличающихся расположением арилазо-группы (схема 69).



Первоначально предполагалось, что взаимодействие хелатов **87a,b,d,f** с тетрафторборатом арилдиазония проходит как по метильной группе, так и по атому С метиновой группы хелатного кольца, т.е. по пути *b* и получаются пиридазины, имеющие структуру **128**.

Действительно, в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных пиридазинов присутствуют сигналы, которые по количеству, соотношению интегральных интенсивностей и положению в спектре не противоречат структурам обоих изомеров **127** и **128**.

Однако, с применением методов двумерных протон-протонных и протон-углеродных корреляций удалось показать, что, в действительности, реакция идёт по пути *a* и образуются изомеры **127a-g**. В спектре NOESY (CDCl_3) пиридазинов, полученного из хелата **87f** и тетрафторбората фенилдиазония, наблюдаются два интенсивных кросс-пика, соответствующие пространственным взаимодействиям протонов метильной группы при 2.19 м.д. с протоном группы СН гетероцикла при 6.66 м.д., а также с *орто*-протонами только одного из бензольных колец при 7.39 м.д., что соответствует структуре **127a**. Следует отметить, что в спектре HMBC наблюдаются протон-углеродные взаимодействия между протонами метильной группы и атомом углерода СН-группы гетероцикла, а также взаимодействие СН-протона гетероцикла с атомом углерода метильной группы. Такие корреляции также возможны только для структуры **127a** и исключают изомерную структуру **128a**.

Исходя из этих данных, можно было полагать, что промежуточно образующиеся комплексы бора имеют структуру **129a-g**, а не **130a-g** (хелаты **129a,b,e** были получены в аналитически чистом виде с выходами 73-85%, а остальные комплексы использовались далее без дополнительной очистки). Соединения **129a,b,e**, характеризуются наличием в масс-спектрах пиков молекулярных ионов $[\text{M}]^+$. В их спектрах ЯМР ^{11}B наблюдается сигнал в области ~ 0 м.д., соответствующий четырёхкоординированному атому бора. ИК-спектры комплексов **129a,b,e** в таблетках KBr характеризуются отсутствием полос поглощения карбонильных групп в области $1620\text{-}1700\text{ см}^{-1}$ (что соответствует O,O-координации атома бора).

В спектре HMBC хелата **129e** ($\text{R}=\text{Me}$) в CDCl_3 наблюдаются кросс-пики, соответствующие дальнему взаимодействию между протонами экзоциклической

метильной группы при 2.37 м.д. и атомом С группы СН хелатного кольца при 97.1 м.д., а также взаимодействию протонов метильной группы и СН-протона хелатного кольца с одним и тем же атомом С карбонильной группы при 179.2 м.д.. Протон СН-группы хелата при 6.83 м.д. взаимодействует с двумя атомами С карбонильных групп, а NH-протон при 16.57 м.д. - с двумя четвертичными атомами углерода. Наблюдаемые корреляции подтверждают структуру **129**.

Таким образом, хелатирующими лигандами в комплексах **129** являются соответствующие производные 3-(1,3-диоксопропил)формазана – нового тетрадентатного лиганда.

Применение метода ИК-спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО), в случае хелата **129e**, позволило исключить валентные колебания воды и зарегистрировать набор полос поглощения в области 2844-3199 см^{-1} , одна из которых соответствует валентным колебаниям связи NH. Для установления наличия водородной связи нами были проведены квантово-химические расчёты частот и энергий колебаний связей в молекуле соединения **129e**. Для линейной структуры расчётная величина частоты валентных колебаний связи NH составляет 3255 см^{-1} , тогда как для циклической структуры она составляет 2893 см^{-1} . Следовательно, формазановый фрагмент хелата **129e** имеет циклическое строение с внутримолекулярной водородной связью. Наличием внутримолекулярной водородной связи можно также объяснить значительное смещение сигнала NH-протона в слабое поле в спектре ЯМР ^1H . Хотя метод ЯМР представил довольно убедительные данные о структуре пиридазинов **127**, однозначное подтверждение их строения было получено методом РСА на примере соединения **127b** (см. рис.2)*.

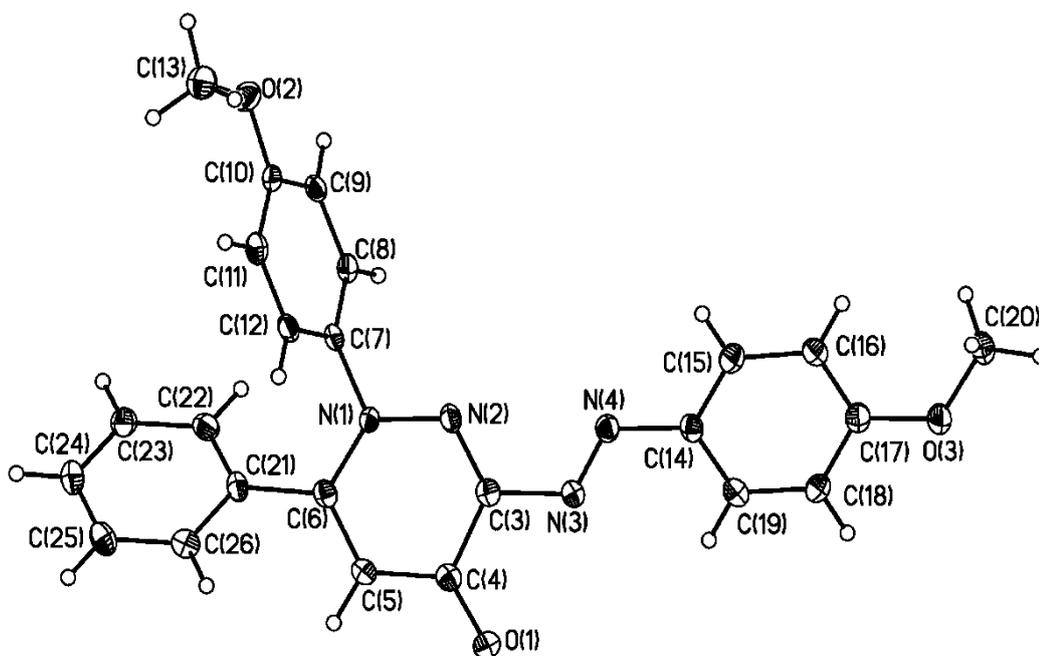
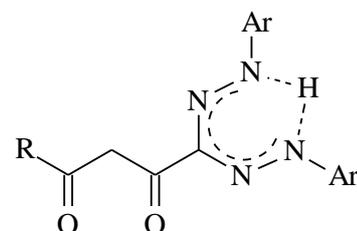


Рис.2. Общий вид молекулы **127b** по данным РСА.

* Рентгеноструктурное исследование выполнено д.х.н. К.А. Лысенко в ИНЭОС РАН.

Важно, ещё раз подчеркнуть, что образование хелатов **129** и далее - пиридазинонов **127** возможно только в случае двукратной атаки арилдиазония по одной и той же экзоциклической метильной группе хелата. Этим, очевидно, объясняется и тот факт, что дифторборный хелат дибензоилметана в реакцию азосочетания с тетрафторборатом фенилдиазония не вступает. Следует подчеркнуть, что именно применение бор-хелатов позволило нам разработать простой и эффективный метод синтеза ранее неизвестных 3-арилазо-1*H*-пиридазин-4-онов **127**. В отличие от производных пиридазин-3-она, изомерные пиридазин-4-оны, по-видимому, менее доступны и, соответственно, менее изучены.

4.5. Исследования биологической активности полученных соединений

Исследования антивирусного и антибактериального действия ряда синтезированных в работе соединений – производных пиразола, было проведено во Всероссийском научно-исследовательском институте ветеринарной вирусологии и микробиологии Россельхозакадемии (г. Покров).

В результате испытаний было установлено, что 5-(2-нафтил)-6*H*-пиразоло[1,5-*c*]пиримидин-7-тион (**115e**), 2-метил-5-(2-нафтил)-6*H*-пиразоло[1,5-*c*]пиримидин-7-тион (**116e**) и [2-(пиразол-3-ил)-1-(4-хлорфенил)]этаназин (**116b**) обладают выраженным вирулицидным действием в отношении вируса миксомы кроликов в концентрации 500 мкг/мл. У соединений **115e** и **116b** была обнаружена умеренная бактериостатическая активность в отношении возбудителей колибактериоза и стафилококкоза при концентрации 1.25 мг/мл.

* * *

Таким образом, развиваемая нами «методология хелатного органического синтеза» наглядно демонстрирует новые грани применения в гетероциклическом синтезе таких популярных соединений как β-дикетоны, β-кетозфиры, β-кетосульфоны, ароилацетонитрилы, цианамиды, тиоцианаты, ациламинопиридины и позволяет получать на их основе новые азотсодержащие гетероциклические соединения, как моно-, би-, так и трициклического ряда.

Несомненно, что предложенные нами схемы имеют общий характер и могут быть существенно дополнены и расширены в сравнении с представленным экспериментальным материалом. Большинство синтезированных нами гетероциклических систем содержит функциональные группы, что открывает возможности модификации этих соединений. Полученные новые вещества представляют определённый интерес для биологического скрининга.

Многие синтезированные соединения, как указывалось выше, могут быть использованы в качестве лигандов в координационной химии.

Основные результаты и выводы.

1. Создано новое направление в химии β -дикарбонильных соединений, основанное на разработанной стратегии применения их хелатных комплексов с бором и никелем для конструирования моно-, би- и полициклических азотсодержащих систем.
2. Установлено, что продукты конденсации дифторборных хелатов β -дикетонатов с ацетальными амидами являются удобными стартовыми веществами для получения соединений пиразольного ряда: 5-арилметилпиразолов, их гидразонов, азинов 1-арил-2-(пиразол-3(5)-ил)этанонов, дипиразолилметана, тетрапиразолилэтана, производных 7-аминопиразоло[1,5-*c*]пиримидина и 6*H*-пиразоло[1,5-*c*]пиримидин-7-тиона. Получен первый представитель новой гетероциклической системы – 9-диметиламино-4*H*,9*H*-дипиразоло[1,5-*c*:5',1'-*f*]пиримидин.
3. Впервые в конденсации с дифторборными хелатами ароилацетонатов в качестве электрофильных реагентов использованы *O*-метиллактимы и соли арилдиазония. В результате разработаны способы получения ранее неизвестных производных 6,7,8,9-тетрагидро-2*H*-хинолизин-2-она и 7,8,9,10-тетрагидро-6*H*-пиридо[1,2-*a*]азепин-2-она и 3-арилазо-1*H*-пиридазин-4-онов.
4. Открыта катализируемая ацетилацетонатом никеля реакция ароилацетонитрилов с эфирами β -оксокарбоновых кислот, на основе которой разработаны оригинальные способы получения функционализированных кислород- и азотсодержащих гетероциклов: пиранов, солей пирилия, пиридинов, пирано[4,3-*b*]пиридинов и 1,6- и 2,7-нафтиридинов.
5. Найдена новая реакция присоединения метиленактивных β -кетосульфонов к бензоилцианамиду, катализируемая ацетилацетонатом никеля и приводящая к ранее неизвестным диаминометиленовым производным β -кетосульфонов. На основе последних и аналогичных диаминометиленовых производных эфиров β -оксокарбоновых кислот разработаны способы синтеза замещённых 5-арилсульфонил-1-фенилцитозинол, 1-арилцитозин-5-карбоновых кислот, 2-амино-3-арилсульфонилпиридин-4(1*H*)-онов, а также ряда конденсированных пиримидинов – производных пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4,7(1*H*,3*H*,6*H*)-триона, пиримидо[4,3-*d*]пиримидинов и пиридо[2,3-*d*]пиримидинов.
6. Синтезированы хелатные комплексы бора с *N*-(пирид-2-ил)амидами циануксусной и ацетоксусной кислот, впервые использованными в качестве лигандов с соединениями бора. Выявлен новый тип имин-енаминных таутомерных превращений координированных амидов (производные ацетимидовой кислоты \leftrightarrow *N,O*-ацетали кетена). Впервые получены димеры *N*-(пирид-2-ил)амидов циануксусной кислоты, их содимеры с этиловым эфиром цианоксусной кислоты и производные *N*-(пирид-2-ил)амидов 4,4,4-трихлоро-3-аминокротоновой кислоты – новые хелатирующие лиганды, способные к образованию моно- и биядерных комплексов бора ранее неизвестного типа и потенциальные реагенты гетероциклизации.
7. Разработаны новые способы синтеза функционализированных пиридо[1,2-*a*]пиримидинов на основе *N*-(пирид-2-ил)амидов циануксусной кислоты. Найдено, что 4-амино-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-оны образуются непосредственно из этилового эфира цианоксусной кислоты и 2-аминопиридинов при высоких давлениях.

8. Обнаружено, что производные пиразоло[1,5-*c*]пиримидиновой системы – 2-метил-5-(2-нафтил)-, 5-(2-нафтил)-6*H*-пиразоло[1,5-*c*]пиримидин-7-тионы и [2-(пиразол-3-ил)-1-(4-хлорфенил)]этаноназин – проявляют выраженное вирулицидное действие в отношении вируса миксоматоза кроликов в культуре клеток, а два последних из указанных соединений обладают умеренной бактериостатической активностью в отношении возбудителей колибактериоза и стафилококкоза.

Основные публикации по теме диссертации.

1. В.А. Дорохов, С.В. Баранин / Конденсация этилового эфира циануксусной кислоты с диалкилборильными производными 2-аминопиридина // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1987**, № 4, 954-955.
2. В.А. Дорохов, С.В. Баранин, Г.А. Сташина, В.М. Жулин / Синтез 4-амино-2-оксо-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидинов из этилового эфира циануксусной кислоты при высоких давлениях // *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1989**, № 1, с.211-212.
3. В.А. Дорохов, С.В. Баранин, А. Диб / Хелатный метод синтеза производных 2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-она // *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1990**, № 1, с.229.
4. В.А. Дорохов, С.В. Баранин, А. Диб, В.С. Богданов, И.П. Яковлев, Г.А. Сташина, В.М. Жулин / Синтез *N*-(пирид-2-ил)цианацетамидов и 4-амино-2*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-онов из этилового эфира циануксусной кислоты и 2-аминопиридинов // *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1990**, № 9, с.2107-2113.
5. В.С. Богданов, С.В. Баранин, А. Диб, И.П. Яковлев, В.А. Дорохов / Синтез хелатов бора из *N*-(пирид-2-ил)- и *N*-(4-метилпирид-2-ил)амидов циануксусной кислоты и их таутомерные превращения // *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1991**, № 1, с.164-168.
6. В.А. Дорохов, С.В. Баранин, А. Диб, В.С. Богданов / Димеризация *N*-(пирид-2-ил)- и *N*-(5-метилпирид-2-ил)амидов циануксусной кислоты под действием бутилтиодибутилборана // *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1991**, № 1, с.168-173.
7. М.Г. Курелла, Л.Г. Воронцова, С.В. Баранин, А. Диб, В.А. Дорохов / Молекулярная и кристаллическая структура внутрикмплексного 2-[(дибутилборилокси)(бутил)бориламино]-4-метилпиридина, содержащего атомы бора различной гибридизации в хелатном цикле // *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1991**, № 1, с.173-177.
8. В.А. Дорохов, С.В. Баранин, А. Диб, К.Л. Черкасова, М.Н. Бочкарёва, В.С. Богданов / Производные *N*-(пирид-2-ил)амидов 3-аминокроотоновой кислоты как хелатирующие лиганды // *Изв. АН. Сер. хим.* **1992**, № 4, с.974-979.
9. В.А. Дорохов, С.В. Баранин, А. Диб, В.С. Богданов / Содимеры *N*-(пирид-2-ил)амидов и этилового эфира циануксусной кислоты // *Изв. АН. Сер. хим.* **1992**, № 2, с.371-377.
10. В.С. Богданов, С.В. Баранин, А. Диб, И.П. Яковлев, В.А. Дорохов / Хелатные комплексы бора с эфирами 4-[*N*-(*R*-пирид-2-ил)карбамоил]-3-амино-2-цианобутен-2-овых кислот (содимерами *N*-(*R*-пирид-2-ил)амидов и этилового эфира циануксусной кислоты) // *Изв. АН. Сер. хим.* **1992**, № 9, с.2162-2170.
11. В.А.Дорохов, С.В.Баранин, А.Ю.Ягодкин, В.С.Богданов, З.К.Демьянец / Конденсация ацетоуксусного эфира с бензоилацетонитрилом, катализируемая ацетилацетонатом никеля // *Изв. АН. Сер. хим.* **1995**, № 11, с.2295-2296.

12. В.А. Дорохов, А.Ю. Ягодкин, В.С. Богданов, С.В. Баранин / Новый подход к функционально замещенным нафтиридинам: синтез производных 5-циано-2,7-нафтиридин-1-она из ацетоуксусного эфира и бензоилацетонитрила // *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, № 5, с.1079-1080.
13. В.А. Дорохов, А.В. Васильев, С.В. Баранин, В.С. Богданов / Конденсация 2-аминобензотиазолов с диметилцианамидом // *Изв. АН. Сер. хим.* **1998**, № 8, с.1670-1671.
14. В.А. Дорохов, А.В. Васильев, С.В. Баранин / Синтез 4-амино-6-арил-3-ацетилпиран-2-онов и эфиров 7-арил-4,5-(1*H*,5*H*)-диоксопирано[4,3-*b*]-пиридин-2-карбоновых кислот // *Изв. АН. Сер. хим.* **2002**, № 3, с.467-469.
15. В.А. Дорохов, А.В. Васильев, С.В. Баранин, О.В. Афанасьев, А.С. Ворушилов / О взаимодействии ароилацетонитрилов и эфиров ацетоуксусной кислоты // *Изв. АН. Сер. хим.* **2002**, № 8, с.1422-1426.
16. В.А. Дорохов, А.В. Васильев, С.В. Баранин, А.С. Ворушилов / Эфиры 3-амино-5-арил-2-бензоил-5-оксо-2-пентеновых кислот – новые хелатирующие лиганды и реагенты гетероциклического синтеза // *Изв. АН. Сер. хим.* **2003**, № 9, с.1947-1952.
17. V. Dorokhov, A. Komkov, S. Baranin / Diacetylketene N,S-acetals in synthesis of new functionalized 2(1*H*)-pyrimidinethiones // *ARKIVOC*, 2003 (XIV), www.arcata-usa.org, vol. **2003**, XIV, 178-186.
18. В.А. Дорохов, И.В. Кравцов, П.А. Беляков, С.В. Баранин / Синтез 5-ароилметилпиразолов и их гидразонов из дифторборных хелатов ароилацетонов // *Изв. АН. Сер. хим.* **2006**, № 5, с.867-871.
19. А.В. Васильев, С.В. Баранин, П.А. Беляков, В.А. Дорохов / Взаимодействие эфиров 3-амино-5-арил-2-бензоил-5-оксопент-2-еновых кислот с гидразином // *Изв. АН. Сер. хим.* **2006**, № 7, с.1175-1177.
20. В.А. Дорохов, И.В. Кравцов, П.А. Беляков, С.В. Баранин / Синтез производных пиразоло[1,5-*c*]пиримидина из дифторборных хелатов ароилацетонов // *Изв. АН. Сер. хим.* **2007**, № 5, с.992-994.
21. И.В. Кравцов, П.А. Беляков, С.В. Баранин, В.А. Дорохов / Синтез 3-арилазо-1*H*-пиридазин-4-онов из дифторборных хелатов 1,3-дикетонов // *Изв. АН. Сер. хим.* **2007**, № 8, с.1502-1506.
22. И.В. Кравцов, С.В. Баранин, В.А. Дорохов / Синтез борных хелатов 6-диметиламиногекс-5-ен-2,4-диона // В сб. 3 "Синтезы органических соединений" под ред. академика М.П.Егорова. Изд-во "МАКС-ПРЕСС", Москва 2008, стр.139-142. ISBN 978-5-317-02484-0.
23. I.V. Kravtsov, S.V. Baranin, P.A. Belyakov and V.A. Dorokhov / Boron-chelate assisted synthesis of di[pyrazol-3(5)-yl]methane and 1,1',2,2'-tetra[pyrazol-3(5)-yl]ethane // *Mendeleev Commun.* **2009**, 19, 27-29.
24. И.В. Кравцов, С.В. Баранин, В.А. Дорохов / Синтез новых хелатирующих лигандов с двумя пиразольными фрагментами // *Изв. АН. Сер. хим.* **2009**, № 2, с.387-389.
25. В.А. Дорохов, В.А. Воронкова, А.В. Комков, С.В. Баранин, Л.С. Васильев / Синтез эфиров 1-арилцитозин-5-карбоновых кислот // *Изв. АН. Сер. хим.* **2010**, № 5, с.1012-1016.
26. В.А. Воронкова, С.В. Баранин, М.А. Президент, Л.С. Васильев, В.А. Дорохов / Диаминометилиденовые производные β-кетосульфонов – потенциальные реагенты

гетероциклического синтеза и хелатирующие лиганды // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2010**, № 10, с.1887-1895.

27. И.В. Кравцов, С.В. Баранин, П.А. Беляков, В.А. Дорохов / Синтез производных хинолизин-2-она и пиридо[1,2-а]азепин-2-она из дифторборных комплексов ароилацетонов и *O*-метиллактимов // *Изв. АН. Сер. хим.* **2011**, № 10, с.1990-1992.

Публикации в сборниках тезисов научных конференций

28. В.А. Дорохов, С.В. Баранин, А. Диб / Хелатообразование с 2-ациламино-*N*-гетероциклами // VI-е Всесоюзное совещание по химии неводных растворов неорганических и комплексных соединений. Ростов-на-Дону, 1987. Тезисы докладов, с.17 // стендовый доклад.
29. И.П. Яковлев, С.В. Баранин, А. Диб, В.С. Богданов, В.А. Дорохов / ИК-спектроскопическое исследование комплексов бора с производными α -ациламинопиридина и их таутомерных превращений // Конференция «Применение колебательных спектров к исследованию неорганических и координационных соединений». Минск, 1989. Тезисы докладов, с.188 // стендовый доклад.
30. V.A. Dorokhov, S.V. Baranin, A. Deeb, K.L. Cherkasova, V.S. Bogdanov, I.P. Yakovlev / Cyanoacetic acid *N*-(pyrid-2-yl)amides and some possibilities of their synthetic using // Xth Symposium on the Chemistry of Heterocyclic compounds. Košice, Chechoslowakia, 1990. Theses of papers, part II, p.238-239 // стендовый доклад.
31. К.Л. Черкасова, О.Г. Болдырева, С.В. Баранин, А. Диб / *N*-(Пирид-2-ил)амид ацетоуксусной кислоты в синтезе гетероциклических и хелатных соединений // VII-я Всесоюзная конференция «Химия дикарбонильных соединений». Рига, 1991. Тезисы докладов, с.188 // стендовый доклад.
32. В.А. Дорохов, К.Л. Черкасова, С.В. Баранин, А. Диб, В.С. Богданов, И.П. Яковлев / Борилирование и циклопалладирование *N*-(пирид-2-ил)цианацетамида // V-я Всесоюзная конференция по металлоорганической химии. Рига, 1991. Тезисы докладов, с.313 // стендовый доклад.
33. В.А. Дорохов, С.В. Баранин, К.Л. Черкасова, А. Диб / Синтез новых функционализированных пиридо[1,2-а]пиримидинов // V-я Всесоюзная конференция по химии азотсодержащих гетероциклических соединений. Черногоровка, 1991. Тезисы докладов, ч.1, с.55 // стендовый доклад.
34. S. Baranin, A. Vasilyev, Z. Demyanets, V. Dorokhov / Cyclic compounds of tetracoordinated boron from α -amino-*N*-heterocycles and cyanamides // IXth International Meeting on Boron Chemistry. Heidelberg, Germany, 1996. Programm and Abstracts, p.114 // устный доклад.
35. S.V. Baranin, A.M. Deeb, A.A. Prishchenko, V.A. Dorokhov / Polynuclear boron chelates // European Conference on Boron Chemistry, Euroboron I. Platya d'Aro (Girona) Catalunya, Spain. September 20-24, 1997. Abstracts, p.39 // устный доклад.
36. S.V. Baranin, A.V. Vasilyev, A.Yu. Yagodka, V.A. Dorokhov / New schemes of heterocyclic synthesis based on ethyl acetoacetate condensation with aroylacetonitriles // 8th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry. Bled, Slovenia, 2000. Abstracts of Papers, p.58 // устный доклад.

37. A.S. Vorushilov, A.V. Vasilyev, O.V. Afanas'ev, S.V. Baranin, V.A. Dorokhov / Synthesis of oxygen heterocycles from ethyl benzoylacetate and benzoylacetoneitrile // 8th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry. Bled, Slovenia, 2000. Abstracts of Papers, p.156 // стендовый доклад.
38. В.А. Дорохов, А.В. Васильев, М.А. Презент, С.В. Баранин, А.С. Ворушилов, О.В. Афанасьев, М.М. Серебряков / Хелатные комплексы Ni(II) как ключевые промежуточные соединения в реакциях присоединения метиленактивных карбонильных соединений к цианамидам, тиоцианатам и ароилацетонитрилам // Тезисы докладов XX Международной Чугаевской конференции по координационной химии, г. Ростов-на-Дону, 2001. Тезисы докладов, с. 29 // стендовый доклад.
39. И.В. Кравцов, С.В. Баранин / Синтез новых функционально замещённых пиразолов // Материалы Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2005». Москва, 2005. Секция химия. Том 1, с.156 // устный доклад.
40. И.В. Кравцов, С.В. Баранин / Новый подход к синтезу фенацилпиразолов // Материалы 4-ой Международной конференции молодых учёных по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования». Россия, Санкт-Петербург, 2005. Тезисы докладов, с.169 // устный доклад.
41. С.В. Баранин, М.А. Презент, И.В. Кравцов, В.А. Дорохов / Синтез функционально замещённых пиразолов с использованием «бор-хелатной методологии» // Сборник тезисов международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста. Россия, Москва, 2005. Сборник тезисов докладов, с.119 // стендовый доклад.
42. И.В. Кравцов, С.В. Баранин, В.А. Дорохов / Новый подход к синтезу пиразоло[1,5-с]пиримидин-2-тионовой системы // International Conference on Organic Chemistry "Organic Chemistry since Butlerov and Belstein until Present". Россия, Санкт-Петербург, 2006. Сборник тезисов докладов, стр.518 // стендовый доклад.
43. И.В. Кравцов, С.В. Баранин, В.А. Дорохов / Новые синтезы гетероциклических соединений на основе дифторборных хелатов 1,3-дикетонов // IX^я Научная школа-конференция по органической химии. Москва, 2006. Тезисы докладов, стр.212 // стендовый доклад.
44. А.В. Васильев, С.В. Баранин, Д.Б. Нилов, В.А. Дорохов / Дифенилборные хелаты гидразидов карбоновых кислот и некоторые их превращения // IX^я Научная школа-конференция по органической химии. Москва, 2006. Тезисы докладов, стр.99 // стендовый доклад.
45. С.В. Баранин, И.В. Кравцов, В.А. Дорохов / Using of Boron β -diketonates in the Synthesis of Nitrogen Containing Heterocyclic Compounds // Европейская международная конференция "EUROBORON IV", Германия, г.Бремен, 2007. Thesis of papers, p.14 // устный доклад.
46. И.В. Кравцов, С.В. Баранин, В.А. Дорохов / Взаимодействие дифторбор- β -дикетонатов с ацетальными амидами // В сб. научн. трудов Всероссийской конференции, посвящённой 100-летию Саратовского государственного университета им. Н.Г.Чернышевского, Саратов, 2008. "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов" под ред. проф. А.П.Кривенько. Саратов. Изд-во "Научная

- книга", 2008. – 329 с. (стр.148-149). ISBN 978-5-9758-0886-8 // устный доклад.
47. И.В. Кравцов, С.В. Баранин, В.А. Дорохов / Синтез ди(пиразол-3(5)-ил)метана и родственных соединений // В сб. научн. трудов Всероссийской конференции, посвящённой 100-летию Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, Саратов, сентябрь 2008 г., "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов" под ред. проф. А.П.Кривенько. Саратов. Изд-во "Научная книга", 2008. – 329 с. (стр.150-151). ISBN 978-5-9758-0886-8 // стендовый доклад.
48. A.V. Komkov, S.V. Baranin, V.A. Dorokhov / Synthesis of 6-functionalized 4-aminothieno[2,3-d]pyrimidines // Международная конференция: 23rd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur. Moscow. Russia, 2008. Abstracts, p.92 // стендовый доклад.
49. V.A. Voronkova, A.V. Komkov, I.V. Kravtsov, S.V. Baranin, V.A. Dorokhov / Derivatives of 5-acetyl-4-methylthio-2(1H)-pyrimidinethione in the synthesis of fused pyrimidines // Международная конференция: 23rd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur. Moscow. Russia, 2008. Abstracts, p.150 // устный доклад.
50. S.V. Baranin, I.V. Kravtsov, V.A. Dorokhov / A new approach to the synthesis of nitrogen heterocycles from β -diketones // Международная конференция: 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry. Bled, Slovenia, 2009. Abstracts of papers, p.46 // устный доклад.
51. В.А. Воронкова, С.В. Баранин, В.А. Дорохов / Синтез эфиров 1-арилцитозин-5-карбоновых кислот и производных пиримидо[4,5- d]пиримидинтриона // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ: материалы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармобразование 2010», 2010 г., Воронеж. Сб. тез. докл. Ч. II. Научные основы создания новых лекарственных средств. с. 113 // стендовый доклад..
52. В.А. Воронкова, С.В. Баранин, М.А. Презент, В.А. Дорохов / Диаминотилиденовые производные β -кетосульфонон – новые синтетические реагенты и лиганды // IV-я Молодежная конференция ИОХ РАН, 2010 г., Москва. Сб. тез. докл. с. 98 // стендовый доклад.
53. С.В. Баранин, И.В. Кравцов, В.А. Дорохов / Новый метод синтеза производных хинолизин-2-она и пиридо[1,2-*a*]азепин-2-она // В сб. научных трудов 5-го Международного симпозиума "Химия и химическое образование". Владивосток: Изд-во Дальневост. Федерал. ун-та, 2011. – 316 с. (стр. 26-27). ISBN 978-5-7444-2568-5.