

ГЛАВА 16

КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ РОСТОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА¹

А.Ф. Пожарский

16.1. Введение. Начало кафедры

Появление классического университета в Ростове-на-Дону — во многом результат причудливых поворотов истории. Его можно рассматривать как далеко отложенное следствие Отечественной войны 1812 г. Стремительно тесня французов на Запад, Россия захватила Польшу. Понимая, что новой огромной территорией надо управлять не только кнутом, но и пряником, Александр I уже в 1816 г. повелевает создать **Варшавскую главную школу** — прообраз будущего университета. Школа набирала силы более 50 лет, и уже указом Александра II была преобразована в 1869 г. в Императорский Варшавский университет. За это время в заведении сформировался сильный коллектив учёных, среди которых выделялись такие знаменитые химики-органики, как Е. Вагнер, А. Прилежаев, А. Попов. В 1914 г. разразилась Первая мировая война, вынудившая Варшавский университет эвакуироваться вглубь России. Он оказался сначала в Москве, а затем в Ростове, где стал Донским университетом. К сожалению, никто из известных учёных не доехал до Ростова, поэтому заниматься химией здесь было уже некому. После многочисленных мытарств и переименования университета в 1925 г. в **Северо-Кавказский** в самом начале 1930-х гг. произошли крупные события. Университет разделился на медицинский, педагогический, экономический и строительный институты, отдельно был сформирован Ростовский государственный университет (РГУ). В нём возник химический факультет, которого не было как отдельной структурной единицы даже в Варшавском университете. В те же годы правительство издало постановление о развитии химии, вызванное нуждами пищевой, медицинской и оборонной промышленности. Первый набор на химфак произошёл в 1932 г. и состоял из 80 человек. На фото 16.1 представлена часть этого набора, когда он был уже на втором курсе. По мере перехода студентов на следующий курс открывались новые кафедры: вначале неорганической, затем аналитической, органической, физической и технической химии. Последняя сразу после войны была ликвидирована. Первое поколение заведующих не было готово для руководства.

¹344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7.
E-mail: Apozharskii@sfedu.ru.



Фото 16.1. Группа студентов первого набора химического факультета РГУ (1933 г.)

Так, кафедру органической химии, ведущую свое начало с 1934 г., возглавил доцент **Павел Иосифович Медведчук** (на фото 16.1 он в центре, см. также фото 16.2), не имевший даже степени кандидата наук и занимавшийся технологией резины и жиров. В 1941 г. он погиб при бомбардировке Ростова немецкой авиацией. Кафедру возглавил профессор **Дмитрий Емельянович**



Фото 16.2. Первые заведующие кафедрой органической химии РГУ.

Слева: доцент П.И. Медведчук (заведовал кафедрой в 1934—1941 гг);
справа: профессор Д.Е. Дионисьев (заведовал кафедрой в 1941—1956 гг.)

Дионисьев (фото 16.2), между прочим, выпускник Варшавского университета. Он также получил учёную степень и научное звание без защиты диссертаций. В годы Великой Отечественной войны ДЕД, как его называли по первым буквам имени и фамилии, будучи также деканом факультета, возглавил его двухлетнюю эвакуацию в киргизский город Ош. По окончании войны ДЕД создал на кафедре органической химии научное направление, которое в те годы называли *физико-химическим анализом органических систем*. В основном это было изучение диаграмм плавкости и растворимости смесей двух-трёх органических веществ, например фенолов, арилгидразинов, нитросоединений, мочевины, с целью установить по ряду признаков, образуют ли они между собой какие-либо продукты взаимодействия. Эта архаичная тематика, в рамках которой на кафедре было защищено пять кандидатских диссертаций, мало отвечала уровню развития органической химии.

16.2. Поворот к синтетической химии

Начиная с 1950-х гг. на кафедре происходит крутой поворот в сторону органического синтеза. Его зачинателями стали доценты **Борис Иванович Ардашев** (1903—1973) и **Зинаида Николаевна Назарова** (1909—1995), специалисты по химии хинолина и фурана (фото 16.3). Они приехали в Ростов соответственно с Урала и Средней Азии, где органическая химия по ряду причин получила основательное развитие. В Ростове учениками Б.И. Ардашева стали будущие доктора наук В.И. Минкин и Б.И. Тертов, а учениками З.Н. Назаровой, правда, на уровне дипломников, такие замечательные в дальнейшем химики, как А.Д. Гарновский и В.А. Анисимова (см. фото 16.7). Однако решающую роль в становлении органического синтеза сыграли два других человека — выпускники Московского университета **Юрий Андреевич Жданов** (1919—2006) и **Андрей Михайлович Симонов** (1903—1993). Первый из них появился на Донских берегах в конце 1953 г. под давлением обстоятельств, связанных со смертью И.В. Сталина. Дело в том, что Юрий Андреевич был мужем дочери Сталина — Светланы Аллилуевой. Молодая семья поселилась в Ростове вместе с дочерью Катей, однако спустя непродолжительное время их брак распался.



Фото 16.3. Доценты Б.И. Ардашев и З.Н. Назарова

Во время обучения в МГУ Ю.А. Жданов выполнил дипломную работу по гомологии органических соединений под руководством академика А.Н. Несмиянова. Парадоксально, но по этой тематике Юрий Андреевич защитил в конце 1940-х гг. диссертацию на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук. Оказавшись в Ростове без учёной степени по химии, Юрий Андреевич, тем не менее, стал ассистентом кафедры органической химии РГУ, где читал спецкурс «Теоретические основы органической химии» и организовал свое научное направление, связанное с изучением углеродного скелета сахаров. Одновременно большое место в его деятельности занимала организационно-партийная работа. Вскоре по прибытии в Ростов он стал заведующим отделом науки и учебных заведений области, а в 1958 г. и ректором РГУ, пребывая в этой должности 30 лет. Юрий Андреевич был страстным поборником развития науки в университете, формирования демократической (насколько позволяла обстановка в то время) академической среды. Он прекрасно понимал главенствующую роль фундаментальной науки, а применительно к органической химии — значение органического синтеза и теории. Будучи эрудированным и ярким человеком и хорошим оратором, обладая острым чувством нового, он в конце 1950-х годов с разрывом в один год защитил кандидатскую (в РГУ), а затем и докторскую (в МГУ) диссертацию по химии углеводов. В 1960 г. он организует под своим руководством кафедру природных и высокомолекулярных соединений, пригласив на нее часть молодых сотрудников кафедры органической химии, в частности, Владимира Исааковича Минкина и своего ученика Геннадия Николаевича Дорофеенко (фото 16. 4). Оба они в 1966 г. защищили докторские диссертации.

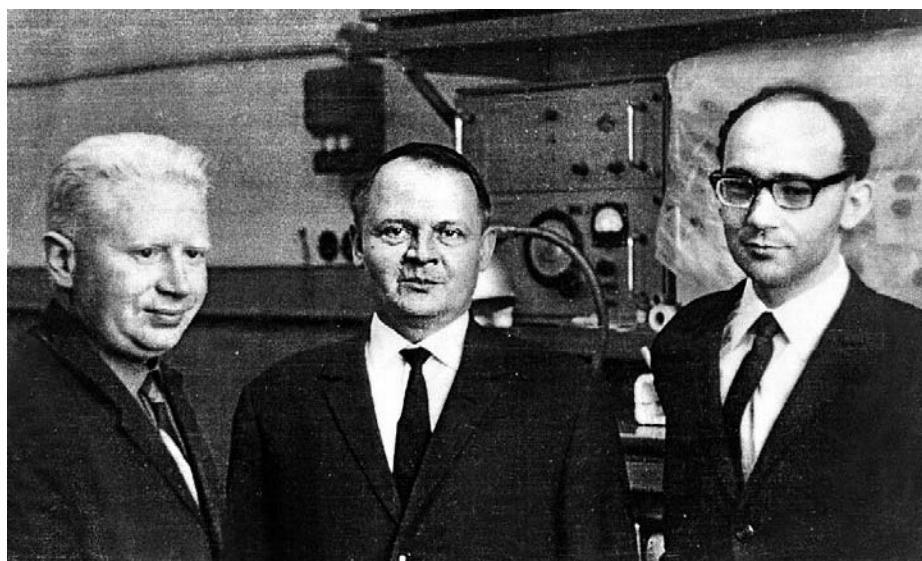


Фото 16.4. «Стержневая ось» кафедры природных соединений, слева направо: Г.Н. Дорофеенко, Ю.А. Жданов, В.И. Минкин (1963 г.)

16.3. Профессор А.М. Симонов и химия бензимидазола

Обратимся теперь к профессору А.М. Симонову. Он родился в 1903 г. в селе Большево Мытищенского района Московской области в семье инженера красильной фабрики. В 1929 г. окончил химический факультет II-го Московского государственного университета, после чего преподавал и занимался научной деятельностью в Московском педагогическом институте им. К. Либкнехта (1932—1943), в Московском фармацевтическом институте (1944—1945), в Московском текстильном институте (1945—1957). Будучи студентом, А.М. Симонов слушал лекции академика А.Е. Чичибабина, впоследствии в разные годы работал с такими выдающимися учёными, как В.А. Измайльский, М.М. Шемякин и В.М. Родионов. После кончины профессора Д.Е. Дионисьева в октябре 1956 г. Андрей Михайлович был приглашен, тогдашним деканом химического факультета, позже проректором РГУ Петром Ивановичем Проценко (фото 16.5) на освободившуюся должность заведующего кафедрой органической химии.

В начале 1957 г. Андрей Михайлович принял приглашение, после чего возглавлял кафедру до февраля 1981 г. На протяжении 1950—1960-х гг. большую помочь ему в учебной и особенно организационной работе оказывал доцент Фёдор Тихонович Пожарский (1914—1976), о котором также необходимо сказать несколько слов. Фёдор Тихонович был в первом наборе студентов на химфак РГУ (фото 16.1, стоит справа от доцента П.И. Медведчука, см. также



Фото 16.5. Ректор РГУ Ю.А. Жданов (справа) и проректор по науке П.И. Проценко (1959 г.)

(фото 16.6). Участвовал в финской кампании 1939—1940 гг. (был тяжело ранен) и Великой Отечественной войне, имел боевые правительственные награды. На протяжении ряда лет — преподаватель школы ВВС, с 1948 по 1972 гг. — ассистент, затем доцент кафедры органической химии, в 1952 г. защитил кандидатскую диссертацию под руководством проф. Д.Е. Дионисьева. В 1952—1953 гг. по поручению правительства СССР работал научным советником в ГДР. Как преподаватель кафедры был любим сотрудниками и студентами за экспериментальное мастерство, лекторское искусство, чувство юмора и доброжелательность. Его научная работа после 1953 г. была посвящена химии антрахиноновых красителей, фурановых соединений и индазолов. Под его руководством защищено две кандидатские диссертации.

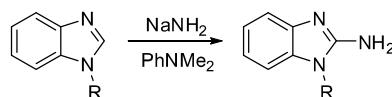
Приезд А.М. Симонова в Ростов оказал огромное влияние на развитие органического синтеза и формирование кадров не только в РГУ, но и на всём Северном Кавказе, поскольку к нему в аспирантуру потянулась молодёжь из Дагестана, Калмыкии, южных областей Российской Федерации. Сам Андрей Михайлович на протяжении ряда лет выезжал в молодой Элистинский университет, где читал лекции по органической химии, помогал в организации кафедры химии. За короткий срок на кафедре органической химии РГУ им были созданы лаборатории микроанализа, физических методов исследования и органического синтеза, выбрано перспективное научное направление, связанное с химией гетероциклов, организована широкая подготовка кадров через аспирантуру. Его первым аспирантом был харизматичный Николай Дмитриевич Виткович (фото 16.6) — участник Великой Отечествен-



Фото 16.6. Слева направо: Н.Д. Виткович, А.М. Симонов, В.И. Минкин, Ф.Т. Пожарский

ной войны и школьный друг А.И. Солженицына (оба они по одному делу провели с 1944 по 1954 гг. в северных лагерях).

Ещё до приезда в Ростов Андрей Михайлович заинтересовался химией бензимидазола — гетероциклической системой, входящей в структуру витамина В₁₂, и перспективной, как ему казалось, для создания лекарственных препаратов (позднее это предвидение блестяще сбылось). В 1951 г. он первым показал на примере 1-метил-5-метоксибензимидазола, что знаменитая реакция Чичибабина (аминирование пиридинов амидом натрия) может быть применена не только в азиновом ряду, но и с ещё большим эффектом в ряду пятичленных азотистых гетероциклов, прежде всего бензимидазолов (схема 1) [1].



R = Me, Et, Pr, i-Pr, Bu, *tert*-Bu, cyclohexyl, PhCH₂, Ph etc.

Схема 1

На протяжении 1959—1972 гг. его многочисленными учениками (Н.Д. Виткович, А.Д. Гарновский, А.Н. Ломакин, А.Ф. Пожарский, Ю.М. Ютилов, Б.К. Марцова, В.Г. Саяпин, В.М. Марьяновский, В.В. Кузьменко, И.С. Кашпаров, В.Н. Дороныкин, Э.А. Звездина, М.М. Медведева) была изучена и существенно расширена область применения реакции Чичибабина, исследована её кинетика, выдвинуты новые идеи относительно механизма, обнаружен так называемый орто-диметокси-эффект, определён ряд активности гетероциклов по отношению к амиду натрия. В частности, совместно с автором этих строк было установлено, что аминированию благоприятствует оптимальное сочетание достаточно высокой основности азогруппы и электронодефицитности реакционного центра, куда вступает аминогруппа. Роль основности связана с необходимостью предварительной координации гетероатома азота с ионом натрия — разновидности кислотного (в данном случае льюисового) катализа. По этой причине реакция не протекает в ряду таких соединений, как неконденсированные имидазолы, фенантроимидазол, бензимидазолы с сильными акцепторными группами, пиразолы и индазолы, но хорошо идёт в ряду многих других производных бензимидазола, нафто[1,2-d]имидазола, нафто[2,3-d]имидазола и перимидина (см. обзоры [2, 3]). Было также впервые показано, что все эти гетероциклы с высоким выходом подвергаются прямому гидроксилированию плавленой порошкообразной щелочью, образуя соответствующие имидазолоны-2 [4]. Этот важный в препартивном отношении метод представляет собой кислородный аналог реакции Чичибабина.

Успехи в изучении реакции Чичибабина сделали доступными 2-аминопроизводные бензимидазола и других конденсированных имидазольных систем. Закономерно, что они также стали предметом всесторонних исследований (см. обзор [5]). В качестве иллюстрации выделим три особенно значимых достижения. Так, было показано, что 1-алкил-2-амиnobензимидазолы

золы из-за низкой основности аминогруппы не диазотируются азотистой кислотой, но образуют соль диазония при действии нитрозилсерной кислоты (схема 2). В этих экстремально кислых условиях соль диазония существует в виде дикатиона **1**, способного вступать в реакцию азосочетания даже с толуолом и бензолом (схема 2). Интересно, что если положения 5 и 6 в соли диазония свободны, она подвергается самосочетанию с образованием изомерных азосоединений **3**. В 1-арилбензимидазол-2-диазониевых солях азосочетание протекает внутримолекулярно, приводя к образованию производного 1,2,4-бензотриазина **4**. Нередко в учебниках по органической химии утверждается, что реакция азосочетания типична лишь для фенолов и ариламинов, но не для аренов. Данная разработка, особый вклад в которую внесли аспиранты и позднее научные сотрудники С.Н. Колодяжная и Л.Н. Диваваева, фактически поколебала эту точку зрения [6].

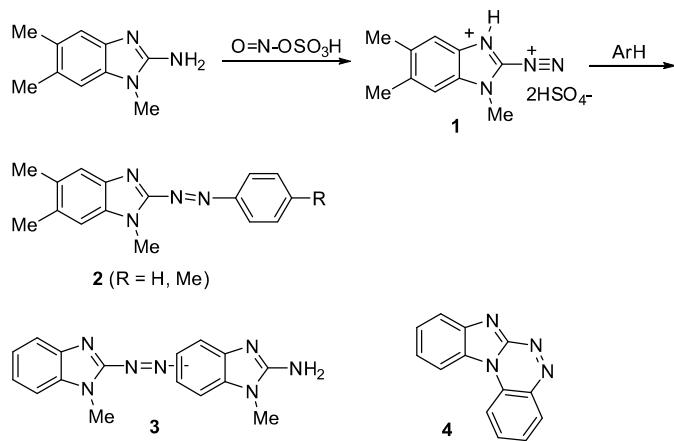


Схема 2

Второе важное открытие в этой области связано с тем, что с помощью реакции Чичибабина нельзя получать 2-аминобензимидазолы без заместителя в положении 1, поскольку амид-ион вначале ионизирует кислую N-H-связь в имидазольном кольце, превращая субстрат в неактивный по отношению к нуклеофилам анион. Однажды для решения этой проблемы был поставлен эксперимент по восстановительному дебензилированию весьма доступного 1-бензил-2-аминобензимидазола натрием в жидким аммиаке (схема 3). Неожиданно, когда весь натрий был добавлен и пробки в колбе открыли для испарения аммиака, реакционная смесь окрасилась в красно-оранжевый цвет, хотя исходное вещество и целевой 2-аминобензимидазол — бесцветные соединения. Выяснилось, что появление окраски обусловлено образованием двух ранее неизвестных и легко разделяемых соединений — жёлтого 2-нитробензимидазола **6** и красного 2,2'-азобензимидазола **7** с выходом около 40 и 60 % соответственно. Было высказано предположение, что в качестве промежуточных и высокореакционных частиц

в этой реакции образуются полianiоны 2-аминобензимидазола, подвергающиеся быстрому автоокислению. При этом из трианиона **4** получается 2-нитробензимидазол, а из дианиона **5** — азосоединение. Это превращение до сих пор остаётся непревзойдённым примером столь лёгкого окисления аминогруппы до нитрогруппы [7]. Следует заметить, что 2-нитробензимидазол — близкий аналог природного антибиотика «Азомицина» (2-нитроимидазола), выделенного незадолго до этого японскими учеными. Необычное поведение N-анионов **4** и **5** инициировало ещё ряд исследований и публикаций на эту тему, обобщённых в обзоре [8].

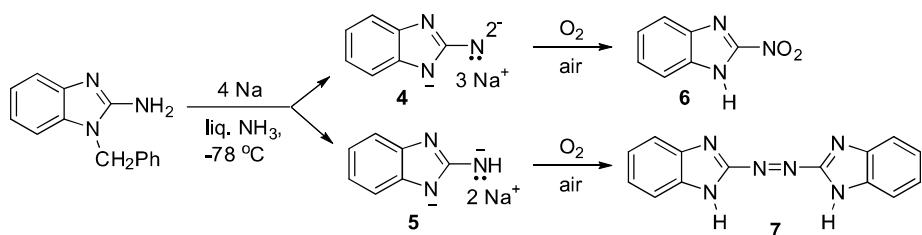


Схема 3

Весьма плодотворным стало использование 2-аминобензимидазолов для получения многочисленных мостиковых гетеросистем, в особенности имидазо[1,2-*a*]бензимидазолов **9** (схема 4). Первая работа в этой области была выполнена А.М. Симоновым совместно с профессором ВНИХФИ П.М. Кочергиным [9]. Большой вклад в дальнейшее развитие этого направления внесли кандидаты химических наук В.А. Анисимова и Т.А. Кузьменко.



Фото 16.7. Выпускники кафедры, работавшие на ней в разное время.
 Слева: проф. Борис Андреевич Тертов (1928—1995); в центре — проф.,
 засл. деятель науки РФ Александр Дмитриевич Гарновский (1932—2010);
 справа: Вера Алексеевна Анисимова (род. в 1939)

Имидазо[1,2-а]бензимидазолы оказались чрезвычайно перспективными соединениями с точки зрения медицинской химии. Для проведения биологических испытаний были наложены тесные контакты с фармакологами Москвы, Волгограда, Ростова, а позднее и других стран. Среди многих сотен подвергнутых скринингу препаратов были выявлены сердечно-сосудистые, антидиабетические, адаптогенные, противораковые и др. Результаты этих исследований закреплены в десятках патентов и авторских свидетельств, опубликованы более чем в 100 статьях. Необходимо отметить, что А.М. Симонов всегда уделял большое внимание прикладным исследованиям. Помимо биологических испытаний, на кафедре по заказу различных предприятий проводились работы по синтезу антистатических препаратов, отвердителей эпоксидных смол, аналитических реагентов для определения опасных газов в шахтах и т.д.

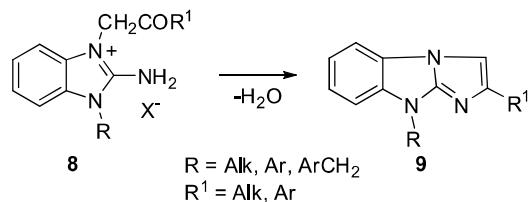


Схема 4

В шестидесятые—семидесятые годы на кафедре велись работы и по химии других гетероциклов: имидазола, пиразола, индазола, имидазо[4,5-*f*]хинолина, фурана и др. В них участвовали преподаватели Ф.Т. Пожарский, Б.И. Христич, Е.Б. Цупак, И.И. Попов, аспиранты Б.И. Марцоха, Д.Д. Долгатов, М.А. Казанбиева, Ю.В. Кощенко, И.Г. Юрюкина, Л.М. Ситкина, Ю.П. Андрейчиков, В.Г. Полудненко, Т.Н. Чеголя, М.М. Ельчанинов. Так, был впервые разработан метод прямого N-арилирования пятичленных гетероциклов, включая имидазолы, бензимидазолы, индазолы и индол [10]. Это сделало N-арилазолы весьма доступными соединениями и позволило исследовать такие вопросы, как взаимное влияние азольного и N-фенильного ядер [11], а также осуществить ряд интересных внутримолекулярных циклизаций. Например, ранее считалось, что в реакцию азосочетания вступают только имидазолы со свободной группой NH, поскольку для этого необходимо участие имидазольного аниона, более активного, чем нейтральная молекула. Однако на примере солей диазония **10** на кафедре было показано, что это условие не является обязательным. Реакция, ведущая к образованию бензо-1,2,4-триазинов **11**, протекает в этом случае внутримолекулярно по положению 5 (схема 5) [12]. Если оно занято, как в 1-арилтетрагидробензимидазолах, процесс идет по положению 2 с образованием соединений **12**.

Сотрудники кафедры одними из первых в мире начали проводить исследования металлоорганических производных имидазолов. Эти работы возглавлял профессор **Борис Андреевич Тертов** (фото 16.7, обзор [13]). Совместно со своими учениками А.В. Коблик, Ю.В. Кошиенко, А.С. Морковниковом,

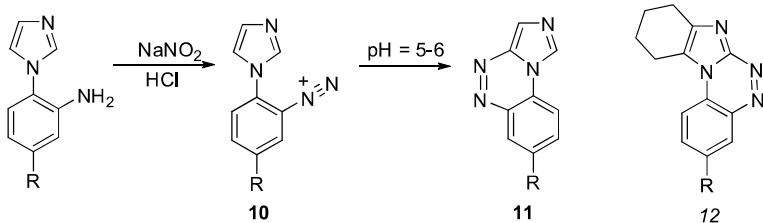


Схема 5

В.В. Бурыкиным, П.П. Онищенко, В.В. Бессоновым им разработаны способы металлирования гетерокольца и синтезировано множество труднодоступных соединений, в частности бензимидазол-2-альдегиды **13**, 2-аминоимидазолы **14** и 2-нитроимидазолы **15**, являющиеся простейшими производными антибиотика «Азомицина» (см. выше).

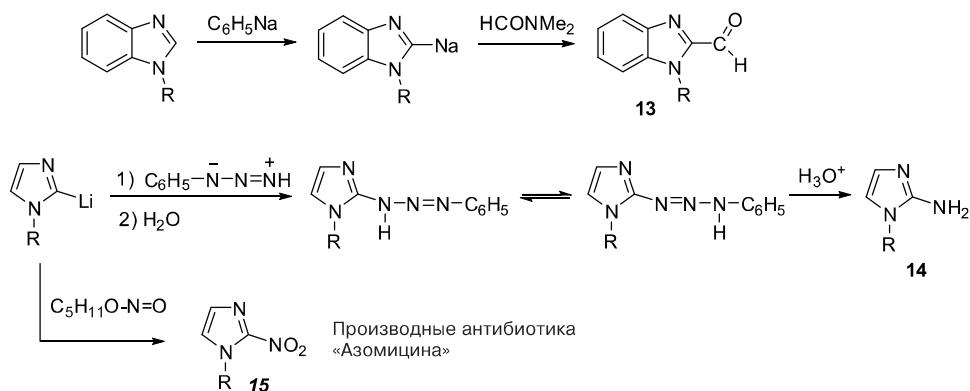


Схема 6

Таким образом, за несколько лет А.М. Симонову удалось обновить коллектив кафедры (фото 16.8), создать условия для творческой работы и заложить основу интересного и современного научного направления. Молодёжь, вдохновлённая его энтузиазмом и компетентностью, стала самоотверженно и целеустремленно работать, производя принципиально новую и востребованную научную продукцию. В общей сложности ученики А.М. Симонова защитили под его руководством 30 кандидатских и одну докторскую диссертацию. На кафедре появились стажёры из других городов и стран, за консультациями с предложениями о сотрудничестве регулярно обращались представители химических заводов, медицинских организаций и других предприятий. Андрей Михайлович вошёл в состав редколлегии журнала «Химия гетероциклических соединений», который начал выходить в Риге в 1965 г. под редакторством академика С.А. Гиллера. В 1962 и 1966 гг. по инициативе Андрея Михайловича в Ростове были проведены две всесоюзные научные конференции по химии пятичлененных



азотистых гетероциклов. Это были едва ли не первые столь масштабные форумы по органической химии после окончания войны 1941—1945 гг. Неудивительно, что они привлекли множество ведущих и молодых учёных из Москвы, Ленинграда, Свердловска (ныне Екатеринбург), Риги, Еревана, Киева, Донецка, Харькова, Кишинёва, Саратова и других городов страны (см. информацию в ссылках [14а, б]). Через несколько лет подобные конференции стали проводиться под эгидой Академии наук СССР. Одна из них ещё раз состоялась в Ростове в 1983 г.



Фото 16.8. Коллектив кафедры органической химии (1969 г). Верхний полукруг слева направо: Е.Б. Цупак, Б.И. Христич, В.Н. Новиков, И.И. Попов, Н.К. Чуб, Ю.П. Андрейчиков, В.М. Марьяновский, Ю. Габараева. Средний полукруг: Б.А. Тертов, Л.Д. Бабешкина, А.И. Тертова (Дорофеенко), Н.И. Авдюнина, возможно В.Ц. Бухаева, В.А. Анисимова, Э.А. Звездина. Впереди: А.М. Симонов, А.Ф. Пожарский, Л.М. Ситкина, П.П. Онищенко. За первым рядом: З.Н. Назарова, возможно Палеха, Н.В. Магакьян

Много внимания уделял Андрей Михайлович и организации учебного процесса. Сам он постоянно читал курс лекций по органической химии для студентов химического факультета. Под его руководством были разработаны методические основы практикума по органическому синтезу, написан разошедшийся тремя изданиями «Практикум по органической химии», отличающийся повышенной детализацией препаративных процедур.

Сразу после ухода на пенсию в феврале 1981 г. Андрей Михайлович переехал в Москву, где умер 24 февраля 1994 г. на 91-м году жизни. До последних дней он сохранил интерес к жизни, много читал, работал в библиотеке, интересовался новостями театральной и общественной жизни, жизнью кафедры, принимал дома бывавших в столице учеников.

16.4. Постсимоновский период. Эволюция направлений



Фото 16.9. В.В. Кузьменко, кандидат химических наук, старший научный сотрудник

В 1970-е годы научная тематика кафедры постепенно эволюционировала в сторону других типов азотистых гетероциклов и их производных. Так, незадолго до ухода на пенсию Андрей Михайлович инициировал исследования по N-аминоазолам. Их возглавил замечательный химик и человек **Валерий Васильевич Кузьменко** (фото 16.9), безвременно ушедший из жизни в 1996 г. Вместе с ним в этой области работала его жена **Татьяна Андреевна Кузьменко**, аспиранты И.М. Нанавян, А.В. Гулевская и О.В. Дябло. Двою последних в 1990-е годы стали преподавателями кафедры и постепенно переключились на другие исследования (см. далее). Я также, сменив А.М. Симонова на посту заведующего кафедрой органической химии, проявил интерес к N-аминоазолам, продолжая одновременно развивать и собственные направления, о которых расскажу ниже.

Со временем число объектов исследований расширилось и помимо 1-аминобензимидазолов в них вошли N-аминопурины, N-аминоперимидины, N-аминоиндазолы и N-аминотриазолы. Вот наиболее важные итоги работы, проделанной за примерно 15 лет.

1) Разработаны методы синтеза многочисленных N-аминоазолов, основанные на реакциях циклизации, прямого N-аминирования и функционализации.

2) Изучены основные физико-химические свойства N-аминоазолов, необходимые для понимания их природы: стереохимия (с помощью рентгеноструктурного анализа), основность и NH-кислотность, потенциалы электрохимического окисления, дипольные моменты, спектральные характеристики. Сделан вывод о преимущественно индукционной природе электронного взаимодействия азольного ядра и N-аминогруппы и об отсутствии между ними заметного сопряжения.

3) Изучена реакционная способность N-аминогруппы в реакциях гетероциклизации, алкилирования, нитрозирования и окисления. Впервые получены 1-диалкиламинобензимидазолы и на их примере также впервые осуществлено металлизирование N-аминоазолов. Проведено арилирование N-аминогруппы фенилбороновыми кислотами. В синтетическом отношении наиболее интересными оказались реакции окисления. Именно с их помощью был выявлен ряд новых закономерностей, получены соединения с практической значимостью и необычной структурой. Так, выяснилось, что 7-аминотеофиллин и его 8-метилзамещённое **16** ($R = H, Me$) при действии тетраацетата свинца и других окислителей превращаются в пирами-

до [4,5-*e*]-1,2,4-триазин-6,8-дионы **18**, являющиеся структурными изомерами антибиотика «Фервенулина» (см. ниже). 7-Амино-8-галогенотеофиллины **16** (*R* = Cl, Br) в аналогичных условиях образуют 1,3-диметилдиазабарбитуроющую кислоту **19**, а 7,8-диаминотеофиллин **16** (*R* = NH₂) даёт её цианиминопроизводное **20**. По-видимому, многие из этих реакций протекают через N-нитреновый интермедиат **17** (схема 7а). При окислении 9-аминоксантинов **21** перекисью водорода были синтезированы и сами антибиотики «Реумицин» **22** и «Фервенулин» **23** (схема 7б).

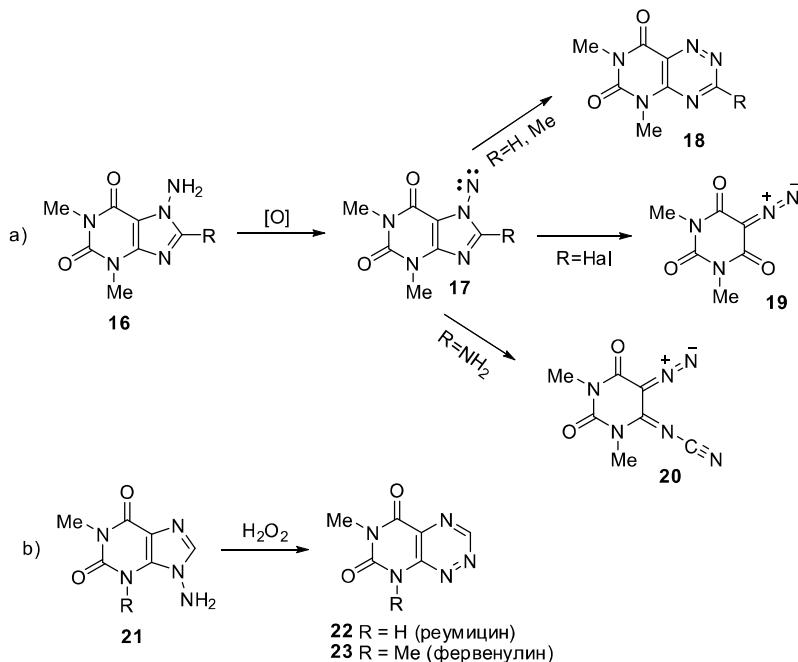


Схема 7

При окислении N-амиnobензимидазолов **24** было обнаружено два принципиально различных направления реакции (схема 8). Сам 1-амиnobензимидазол и его производные, не содержащие протонодонорных групп в положении 2, образуют преимущественно 1,1'-азобензимидазолы **26**. С другой стороны, 1,2-диамиnobензимидазолы или 1-амиnobензимидазолон дают 3-амино- или 3-гидроксибензо-1,2,4-триазины **25**.

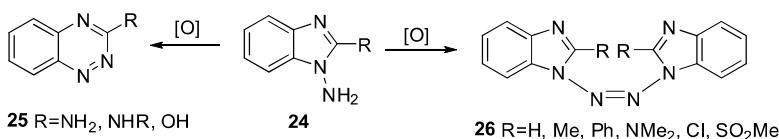


Схема 8

По-видимому, предшественником тетразенов **26** служит соответствующий N-нитрен, подвергающийся димеризации, тогда как бензотриазины

образуются в результате окисления 2-заместителя с последующей рециклизацией через открыто-цепной диазеновый интермедиат типа **29** (схема 9). Необходимым условием такой трансформации может быть отщепление протона из 2-заместителя и появление в положении 2 радикального, в частности нитрнового, центра. Эта гипотеза подтверждена способностью 1-амино-2-азидобензимидазола **27** при термолизе отщеплять молекулу азота, генерируя С-нитрен **28**, который гладко превращается в 3-аминобензо-1,2,4-триазин **25**. Реакция применима и к другим аминоазидам. Так, из 9-амино-8-азидотеофиллина получается 3-аминофервенулин [15].

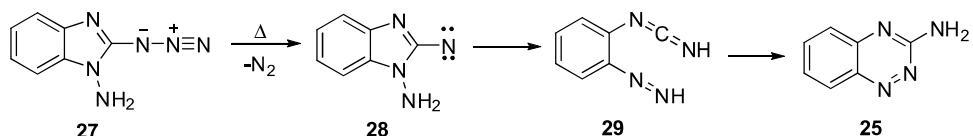


Схема 9

Ещё одна любопытная окислительная трансформация (схема 10) была открыта **В.А. Озерянским** (в настоящее время профессор кафедры) ещё в студенческие годы. Он заметил, что бесцветные растворы N-амино-3-галогеноиндазолов **30** в CHCl_3 или CCl_4 при стоянии окрашиваются в тёмно-жёлтый цвет, принадлежащий, как выяснилось позднее, 4-(3-галогеноиндазолил-1)аминобензо-1,2,3-триазинам **32**, существующим в иминоформе, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью (BBC). Реакция возможна благодаря высокой подвижности галогена в первоначально образующихся 4-галогенотриазинах **31**, которые гетарилируют N-аминогруппу исходного соединения. Необычно здесь то, что окислителями служат хлороформ и четырёххлористый углерод [16]. Позднее ссылка на эту работу неоднократно использовалась компанией «Олдрич» в рекламе выпускаемых ею соединений индазольного ряда.

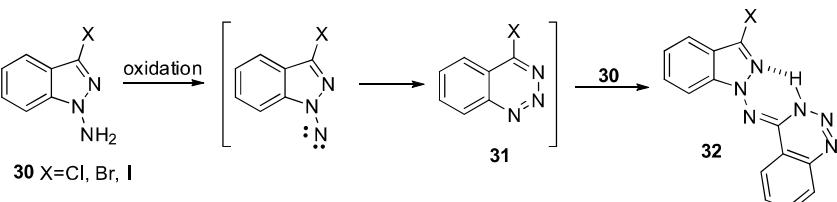


Схема 10

Учитывая лёгкость элиминирования N-аминогруппы при действии азотистой кислоты, было предложено использовать её как защитную функцию. Так, весьма важные для лекарственной химии несимметричные 1,3-диалкилксантины **36** до конца 1980-х годов были почти неизвестны. На кафедре разработан метод их синтеза на основе коммерчески доступного 3-метилксантинида **33**, который сначала аминируют до 3-метил-7-аминоксантинида **34**, затем

алкилируют по положению 1 с образованием **35**, после чего аминогруппу снимают (схема 11). Эти и другие примеры подобных превращений описаны нами в обзоре [17].

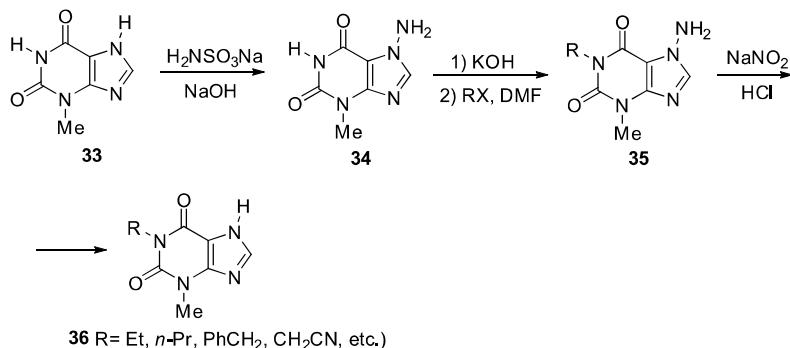


Схема 11

В начале 1980-х годов по предложению ВНИИ антибиотиков кафедра подключилась к разработке удобного метода синтеза антибиотика «Реумицина» **22** (схема 7). Реумицин — один из немногих природных антибиотиков, открытых и исследованных отечественными учёными. Биологические испытания показали наличие у него противораковой активности, особенно в отношении опухолей мозга. Совместная работа оказалась достаточно плодотворной. Во-первых, лаборатория в НИИ антибиотиков, возглавляемая Станиславом Емельяновичем Есиповым, была прекрасно оснащена приборами. Их обслуживали настоящие научные энтузиасты и квалифицированные специалисты: Алексей Иванович Чернышев и Сергей Владимирович Шоршнев (ЯМР-спектроскопия), Николай Алексеевич Клюев (масс-спектроскопия), Григорий Григорьевич Александров (рентгеноструктурный анализ). Во-вторых, кафедра получила возможность проверить себя в новой области, которую можно назвать «Химия пуринов, пиримидинов и конденсированных систем на их основе». Это удалось связать с другой кафедральной тематикой, о которой говорилось выше, — химией N-аминоазолов. Со стороны кафедры в работе участвовали В.В. и Т.А. Кузьменко, А.В. Гульевская и М.И. Руднев.

В ходе этих исследований выявился большой синтетический потенциал изофервенулина **18** ($R = H$, схема 7а). Было обнаружено, что при действии енаминов и винилалкиловых эфиров изофервенулин ведет себя как азадиен, легко вступая в реакцию обращённого диенового синтеза, в результате чего с высоким выходом образуются пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4-дионы [18, 19]. Так, нагревание **18** с ацетоном и диэтиламином (*in situ* генерируется енамин $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{NEt}_2$) в хлороформе дает пиридоурацил **37** (схема 12а). Одновременно было сделано ещё одно интересное наблюдение. При съёмке спектра ЯМР соединения **37** в нём постоянно присутствовала примесь, похожая на деметилированное соединение **38**. В это вначале было трудно поверить, так как его образование требовало присутствия в реакционной смеси двухуглеродной

диенофильной компоненты, но откуда ей было взяться? Оставалось предположить, что её источником мог быть только сам диэтиламин, окисляющийся хлороформом до енамина $\text{CH}_2=\text{CH-NHEt}$ (минорная таутомерная форма этилидендиэтиламина $\text{CH}_3\text{CH}=\text{N}(\text{Et})_2$). Это предположение подтвердилось, причём выяснилось, что с таким же успехом диэтиламин можно заменить на триэтиламин, образующий при окислении винилдиэтиламин $\text{CH}_2=\text{CH-NEt}_2$. В результате сфера применения реакции [4+2]-циклоприсоединения изофервенулинов существенно расширилась. Варьируя кетоны и амины, используя енамины и винилалкиловые эфиры или одни алкиламины, удалось синтезировать множество различных аналогов соединений **37** и **38**.

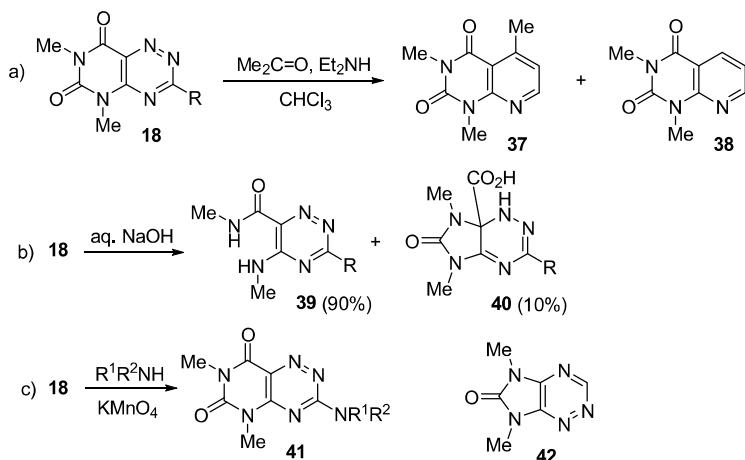


Схема 12

Если в реакции азадиенового синтеза в изофервенулинах глубокому изменению подвергалось триазиновое ядро, то при действии щелочей затрагивался только урацильный цикл, что приводило к соединениям **39** и **40** (схема 12b). На фоне этих деструктивных трансформаций хотелось найти такие реакции, в которых изофервенулиновая система сохранялась бы неизменной. Было высказано предположение, что достижению данной цели может способствовать использование мягких нуклеофилов и низких температур. Например, шанс могла дать разработанная в начале 1980-х гг. голландским учёным X. Ван-дер-Пласом удобная процедура окислительного аминирования азинов в среде жидкого аммиака или алкиламина в присутствии перманганата калия. Первый же опыт привёл к желаемому результату: при перемешивании изофервенулина с жидким диэтиламином в присутствии KMnO_4 с высоким выходом был получен 3-диэтиламиноизофервенулин. В течение короткого времени этим способом была получена целая серия таких аминов **41** (схема 12c) [20]. Интересно, что сам антибиотик «Фервенулин» в этих условиях не аминировался, образуя при действии амида калия в жидким аммиаке продукт суужения урацильного цикла **42**.

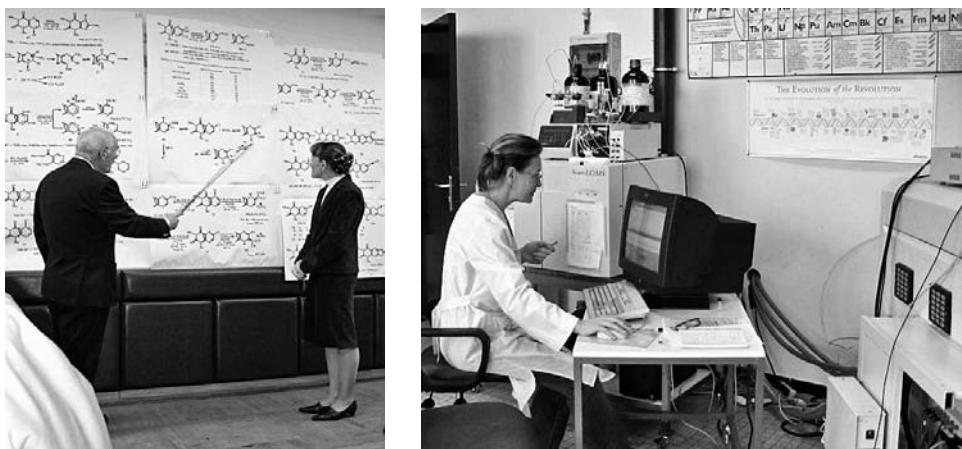


Фото 16.10. Анна Васильевна Гулевская: слева: защита докторской диссертации (2003 г., вопрос профессора Х. Ван дер Пласа),
справа: в лаборатории масс-спектроскопии Антверпенского университета

Эти и последующие эксперименты по аминированию азиноурацилов проводились под руководством Анны Васильевны Гулевской, защитившей в 1989 г. кандидатскую диссертацию (её оппонентом был В.Н. Чарушин, ставший вскоре академиком РАН), а в 1991 г. зачисленной в штат преподавателем кафедры. Вместе с аспирантами Д.В. Беседином, В.А. Горюненко и О.В. Сердюк она синтезировала также амины пиразинового **43**, пириимидинового **44** и пиридазинового **46** ряда, причем для пиридазинов оказалось возможным и диаминирование с образованием соединений типа **47** и **48**. Это был первый пример тандемного нуклеофильного замещения сразу двух атомов водорода в ряду нейтральных гетероциклов (схема 13) [21].

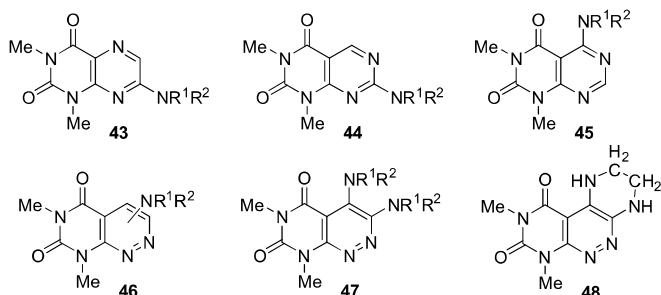


Схема 13

Одним из вскоре последовавших новых открытий в этой области стала реакция аннелирования пиррольного цикла к азиновому ядру, также основанная на тандемном $S_N^H-S_N^H$ -замещении [22]. Выяснилось, что при действии на пиридазиноурацил вторичных алкиламинов в присутствии окислителя в соот-

ветствии с гипотетической схемой 14 образуются конденсированные пирролы **50**. Основное требование к диалкиламину — наличие в его молекуле хотя бы одной гибкой алкильной цепочки, что обеспечивает генерирование енамина **49**, выступающего далее в качестве бифункционального C,N-нуклеофила.

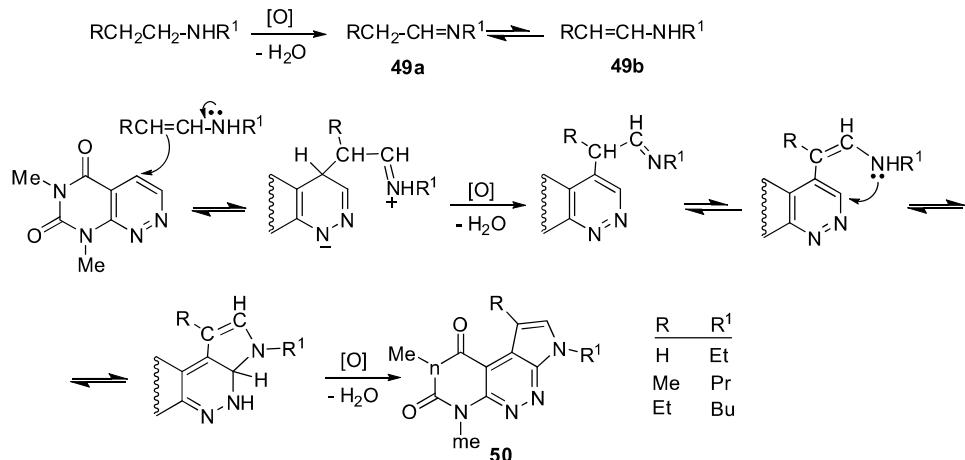


Схема 14

Ещё ряд оригинальных превращений наблюдался при аминировании N-оксида **51**. При действии на него аммиака, первичных и вторичных алкиламинов обычно образовывалась ожидаемая смесь дезоксидированного **52** и оксидированного **53** 3-аминопроизводного (схема 15). Однако в случае циклогексил- и изопропиламинов неожиданно с небольшим выходом получался также имидазолин **54**. Было показано, что предшественником последнего является амин **52**. Непосредственное использование аминов **52** в качестве исходных соединений наряду с модификацией условий реакции позволило существенно повысить выход имидазолинов, а для первичных аминов направить процесс в сторону образования имидазольных систем **55** и **56**. Особенно следует упомянуть образование в реакции 3-алкиламинопиридазинов **52** с циклогексил- и циклогептиламиналами в качестве побочных продуктов ярко-красных гептациклических соединений **57** и **58** (схема 16). Их мизорный выход (5–7%) вскоре удалось поднять до 40–50%, но установление далеко не тривиальной структуры потребовало немалых усилий. Пожалуй, на сегодняшний день ведущая к соединениям **57** и **58** многоступенчатая каскадная трансформация — наиболее яркая иллюстрация возможностей S_NH-реакций для решения сложных синтетических задач. При использовании циклооктил- и циклопентиламинов были выделены лишь конденсированные пирролы **59** и **60**.

В большой степени успех работ по алкиламинированию азиноурацилов определялся использованием в качестве окисляющего агента, необходимого для ароматизации промежуточного гидридного комплекса, вместо перманганата калия комплекса перманганата серебра и пиридина AgPy₂MnO₄. Эта идея,

предложенная первоначально В.В. Кузьменко и возникшая из-за плохой растворимости KMnO_4 в алкиламинах, оказалась плодотворной и была специально исследована на примере алкиламинирования хиназолина и 1,3,5-триазина А.В. Гулевской во время её стажировки в Антверпенском университете [23, 24]. Полная сводка данных о реакциях окислительного аминирования и алкиламинирования азиноурацилов содержится в обзорах [25–27].

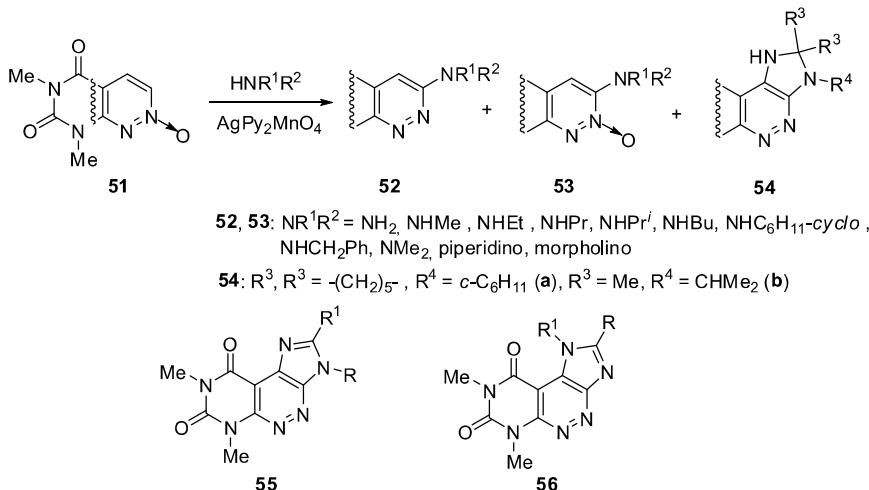


Схема 15

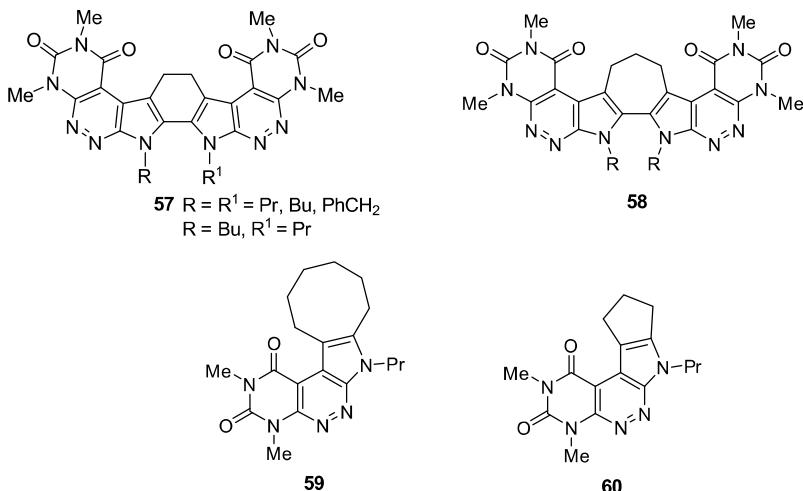


Схема 16

16.5. Перимидины

Логика повествования заставляет вернуться к концу 1960-х годов, так как события того времени помогают понять, как сложилась современная тематика кафедры. К началу 1970-х появилось чувство, что более чем десятилетняя и очень продуктивная работа с бензимидазолами и реакцией Чичибабина (в её классическом, т.е. неокислительном варианте) стала утрачивать свежесть. Возникла потребность взяться за новый и желательно малоисследованный гетероциклический субстрат. После размышлений и литературной проработки выбор пал на перимидин **61**. Хотя сам перимидин и несколько его простых производных были получены Саксом в Германии ещё в начале 20 века, химия этих соединений и тем более физико-химические свойства оставались совершенно неисследованными. Например, интриговал уже жёлтый цвет перимидина, резко отличающий его от большинства других гетероциклов.

Для начала нужен был помощник, желательно способный студент с перспективой поступления в аспирантуру. Им оказался Игорь Сергеевич Кашпаров — неразговорчивый и внешне флегматичный человек, отличавшийся, однако, незаурядным упорством, трудолюбием и целеустремленностью (фото 16.8). Его сотрудничество с А.Ф. Пожарским началось, когда он был ещё студентом 2-го курса. Первые два года мало что получалось: всё время уходило на трудоемкую наработку 1,8-диаминонафталина и перимидина.

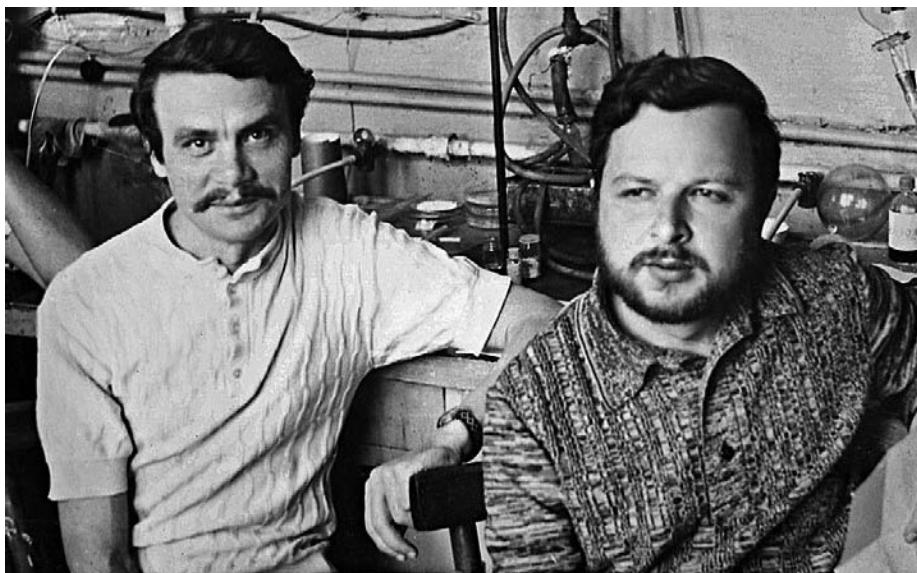


Фото 16.11. И.С. Кашпаров (слева) и А.Ф. Пожарский (1972—1974 гг.)

В первом же простом эксперименте с перимидином, а именно в реакции алкилирования, он повёл себя совершенно иначе, чем привычные имидазолы. Сразу же после прибавления щёлочи с целью получить анион, который следо-

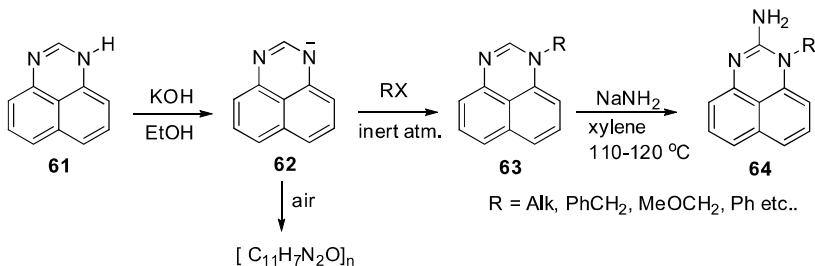
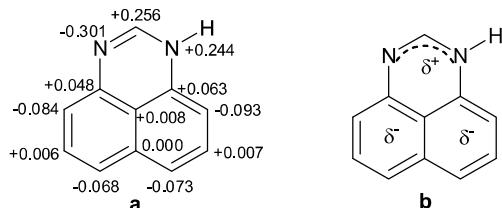


Схема 17

вало далее алкилировать, смесь резко потемнела и выпало чёрное порошкообразное вещество состава $(\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_2\text{O})_n$. Сразу возникло предположение, что N-анион перимидина **62** подвергается быстрому автоокислению и реакцию надо проводить без доступа воздуха. Это подтвердилось и в серии следующих опытов (уже в инертной атмосфере): получились ожидаемые и также жёлтые N-замещённые перимидины **63**. Их вскоре удалось проаминировать амидом натрия до аминов **64**, а затем и подвергнуть прямому гидроксилированию плавленой щёлочью, получив 1-замещённые перимидоны, причём оказалось, что по лёгкости аминирования и гидроксилирования перимидины превосходят все другие вступающие в данные реакции гетероциклы.

При размышлении над этими результатами обращало на себя внимание, что перимидин — необычный гетероцикл с точки зрения π -электронной структуры. В его молекуле пиррольный гетероатом, донирующий в циклический π -ансамбль два электрона, входит в состав шестичленного цикла, а не пятичленного, как в пирролах или имидазолах. Вследствие этого в гетерокольце перимидина находятся формально семь π -электронов и очевидно лишний (сверххюккелевский) электрон должен частично выталкиваться в нафталиновую систему. В результате атомы последней приобретают значительный отрицательный π -заряд, в то время как шестичленный гетероцикл становится π -дефицитным. Другими словами, молекула перимидина состоит как бы из двух фрагментов — отрицательно заряженного нафталинового кольца и высокоэлектронодефицитного C-2 атома (диаграмма **1a, b**).

Диаграмма 1. Распределение π -электронной плотности в молекуле перимидина **61**

Далее внимание было обращено на то, что, как и в других пуш-пульных π -электронных системах, верхняя занятая MO перимидина лежит необычайно высоко, тогда как нижняя свободная — относительно низко, т.е.

энергетический зазор между ними весьма мал. Это сразу позволило объяснить многие аномальные физические свойства перимидина: жёлтую окраску, заметный парамагнетизм (частичная заселённость триплетного уровня уже в основном состоянии), особенности спектра ЯМР ^1H , низкие ионизационные потенциалы, высокую электронодонорность (например склонность образовывать глубокоокрашенные молекулярные комплексы с электроноакцепторами) и, конечно, лёгкую окисляемость перимидиновых N-анионов. В молекулах последних верхняя занятая MO, по данным теоретических расчётов, оказалась разрыхляющей. Все эти и многие другие физические характеристики перимидинов были изучены и обсуждены в специальной статье [28].

13 октября 1972 г. я защитил в РГУ докторскую диссертацию на тему «Исследование в области N-гетероароматических аминов». Значительное место в ней занимали не только амины, но и перимидины, в особенности их физико-химические особенности. Моими оппонентами были легендарный профессор МГУ Алексей Николаевич Кост, заведующий кафедрой органической химии Киевского университета Федор Семёнович Бабичев, вскоре ставший президентом Украинской АН, и ректор РГУ Ю.А. Жданов. Юрий Андреевич, несмотря на занятость, нередко соглашался оппонировать диссертации и всегда относился к этому с большой ответственностью. К сожалению, за несколько дней до защиты вышло постановление ВАК, запрещающее ректорам вузов оппонировать диссертации своих сотрудников. В связи с этим вместо Ю.А. Жданова оппонентом стал профессор Олег Юрьевич Охлобыстин, но отзыв Юрия Андреевича был также зачитан на защите и приобщён к официальному делу.

Начиная работу с перимидинами, группа А.Ф. Пожарского не предполагала заниматься ими долго. Однако неожиданности, которые преподнесла эта интригующая гетеросистема, заставили изменить планы. В полном соответствии с теоретическими расчётами перимидины оказались чрезвычайно активными не только по отношению к нуклеофилам, но и в реакциях электрофильного замещения. В большой серии работ было осуществлено их нитрование, сульфирование, галогенирование, ацилирование, формилирование, кислотный дейтерообмен. Некоторые из этих реакций протекали весьма необычно. Например, оказалось, что перимидины при действии азотистой кислоты не нитрозируются, как можно было ожидать, а нитруются, причём этим способом удаётся ввести в молекулу до трёх нитрогрупп. Такое поведение свойственно высокоэлектронодонорным полиядерным ароматическим системам типа фенотиазина или порфирина. Оно обусловлено лёгкостью их окисления до катион-радикалов, реагирующих затем с нитрит-ионом или с диоксидом азота.

Весьма плодотворным оказалось исследование реакции ацилирования перимидинов, проведённое Иваном Васильевичем Боровлевым — аспирантом, а впоследствии профессором Ставропольского университета (фото 16.12). Он не только синтезировал *орт*- и *пара*ацилпроизводные перимидинов, перимидонов и 2,3-дигидроперимидинов, но и получил на их основе феналеноны **65** и почти неизвестные в то время 1,3-диазапирены **66** (схема 18).



Фото 16.12. Слева направо: И. В. Боровлев, В. В. Дальниковская, Л. Санчес-Каррион (инженер кафедры), Л. П. Першина и А. А. Константинченко (середина 1970-х гг.)

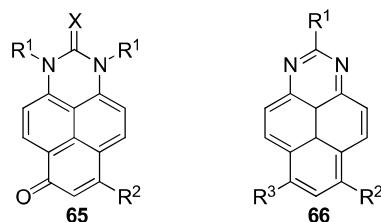


Схема 18

Однако больше всего сюрпризов преподнесли реакции с нуклеофилами. Ещё на ранних стадиях работы было показано, что соли 1,3-диалкилперимидиния **67** без заместителя в положении 2 при обработке водными щелочами дают смесь соответствующего перимидона **69** и 2,3-дигидроперимидина **70** (схема 19). Подобное окислительно-восстановительное диспропорционирование первоначально образующихся псевдооснований **68** было известно для солей акридиния, но в ряду азолов оно ранее не встречалось. Так, например, соли 1,3-диалкилбензимидазолия при действии щелочей дают только раскрытые формы псевдооснований.

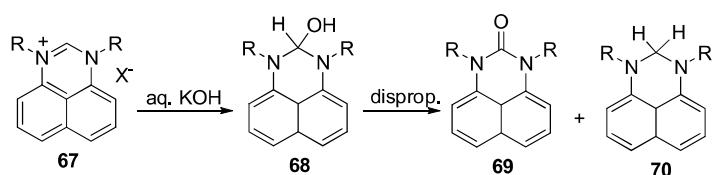


Схема 19

Проблема псевдооснований ещё раз возникла через несколько лет при открытии весьма изящной и синтетически полезной реакции рециклизации солей 1-R-3-ацилперимидиния (схема 20) [29]. Эта работа была начата по инициативе профессора Донецкого университета **Абраама Кивовича Шейнкмана** (фото 16.13), замечательного человека и известного учёного, занимавшегося (по совету и при участии проф. А.Н. Коста) так называемыми реакциями гетарилирования. Суть их в том, что на предварительно генерируемые N-ацилазиниевые соли действуют разнообразными электроноизбыточными субстратами: ариламинами, пирролами, индолами, фуранами и т.п., которые ковалентно присоединяются к солям, после чего N-ацильную группу удаляют гидролизом. Абраам Кивович, глядя на данные по перимидинам, спрашивалось посчитал, что соли 1-алкил-3-ацилперимидиния должны вступать в эти превращения особенно легко. Когда ему передали образец 1-метилперимидина и получили обратно для подтверждения структуры синтезированные его учениками вещества, оказалось, что они представляют собой неожидаемые продукты гетарилирования, т.е. 2,3-дигидроперимидины с заместителем в положении 2, а раскрытые формы псевдооснований **73**. Легко было представить, что они получались в результате действия следов влаги на высокоэлектрофильные соли N-ацилперимидиния **71**. Но самым интересным оказалось то, что соединения **73** при непродолжительном нагревании с водной щелочью вновь циклизовались, но уже в 1,2-дизамещённые перимидины **74**. Обе стадии, раскрытие и циклизация, протекали быстро и с высоким выходом, став прекрасным методом введения в положение 2 1-R-перимидинов различных ароматических и гетероароматических заместителей. Реакция, по-видимому, не имеет аналогов в азольном ряду и реализуется в перимидинах благодаря стечению двух обстоятельств: высокой электроно-дефицитности положения 2 (**71**→**72**) и лёгкости *peri*-циклизаций в нафталинах (**73**→**74**).

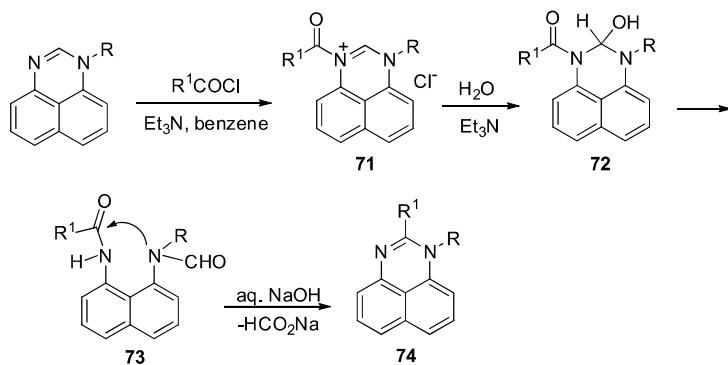


Схема 20

Вторая реакция была обнаружена одним из лучших в истории кафедры аспирантов **Людмилой Павловной Першиной** (по мужу Смирновой, фото 16.12). Темой её диссертации было взаимодействие перимидинов с металлоорга-



Фото 16.13. Справа налево: А.К. Шейнкман, А.Ф. Пожарский
и аспирант А.Ф. Пожарского В.И. Соколов
(Донецк, Всесоюзная конференция по углехимии, осень 1973 г.)

ническими реагентами. Как-то, желая проверить, будут ли 1-R-перимидины вступать в реакцию Эммерта, она подействовала на них дилитийбензофеноном в тетрагидрофуране. С хорошим выходом образовались вещества, расшифровка структуры которых оказалась непростым делом. В конце концов выяснилось, что они образуются в результате димеризации первоначально образующегося анион-радикала перимидина (**75**→**76**), вслед за чем дианион **76** претерпевает окислительно-восстановительное диспропорционирование с перемещением гидрид-иона. Как видно из схемы 21, в ходе этого процесса одно из гетероколец ароматизируется, тогда как другое раскрывается [30].

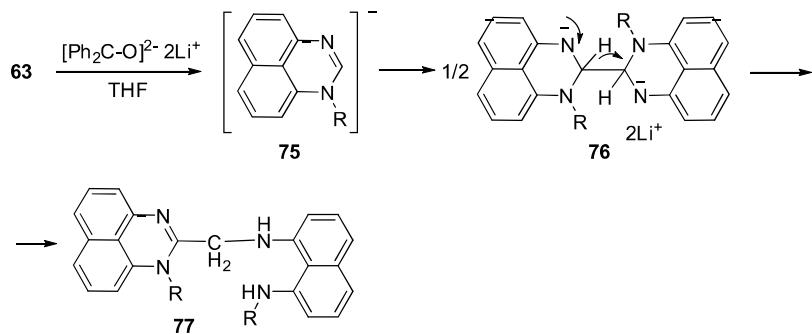


Схема 21

Ещё одна интересная реакция, также сопровождающаяся раскрытием перимидинового гетерокольца, была открыта другим аспирантом, а впоследствии научным сотрудником Александром Андреевичем Константинченко (фото 16.12). Как-то он подействовал на 1-метилперимидин **63** ($R=Me$) натриевой солью 1,8-диаминонафталина **78**, рассчитывая провести ариламинирование гетерокольца по типу реакции Чичибабина. К его удивлению, с хорошим выходом образовались два легко разделяемых продукта — перимидин **61** и N-метил-1,8-диаминонафталин **72** (схема 22). Реакция была распространена на 1-этил- и 1-бензилперимидины и одно время использовалась в нашей лаборатории для получения труднодоступных N-монозамещённых 1,8-нафтилендиаминов **82**. Формально процесс выглядит как «экструзия» из перимидинового кольца группы $2-\text{CH}=$ с помощью высоконуклеофильного аниона **78**, причем последний замыкается при этом в перимидин. Реакция, как и предполагалось, очевидно, начинается с присоединения аниона **78**, но не заканчивается образованием целевого 1-R-2-(8-аминонафтил-1-амино)перимидина, а развивается дальше из-за наличия в аддукте **79** второй аминогруппы и лёгкости его рециклизации через открытую формулу **80**. Весь процесс необратим, поскольку образующийся в конечном итоге перимидин находится в смеси в виде аниона **62**, который не может быть атакован исходным N-анионом **78**. В любом случае это был первый случай ариламинирования гетерокольца по Чичибабину. В дальнейшем соль **78** была использована для получения 1,8-бис(алкиламино)нафталинов путём элиминирования группы $\text{C}=\text{O}$ в 1,3-дизамещённых перимидонах.

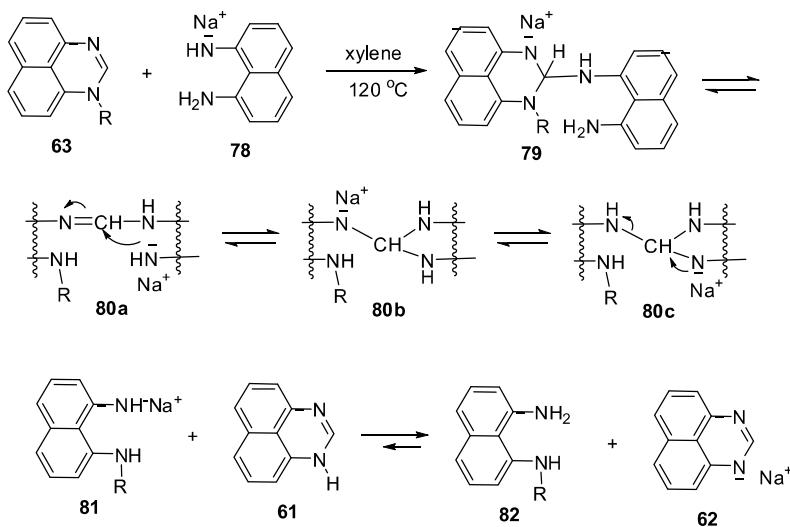


Схема 22

Оценивая электронодонорные свойства перимидинов и их аналогов, помимо прочего были исследованы их молекулярные комплексы с π -акцепторами. В качестве стандартного π -акцептора обычно использовался

1,3,5-тринитробензол (ТНБ). Весьма неожиданным стало наблюдение, что при прибавлении ТНБ к 1,3-диалкил-2,3-дигидроперимидинам процесс шёл как-то необычно и вслед за первоначально образующимся π -комплексом постепенно выпадали красивые красно-фиолетовые кристаллы. Они оказались солями **83**, имевшими в качестве аниона гидридный σ -комплекс ТНБ, который и придавал солям глубокую окраску (схема 23). Эта простая, но изящная реакция, обнаруженная совместно с аспирантом Александром Николаевичем Сусловым (фото 16.14), была распространена на бензимидазолины, нафтоимидазолины и 1,4-дигидропиридины, включая кофермент НАД-Н [31].

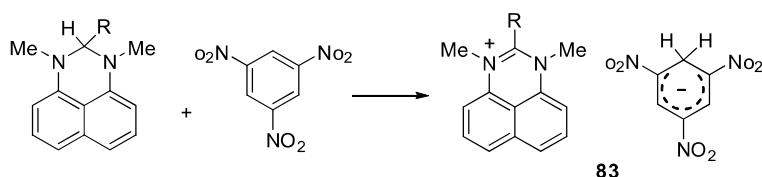


Схема 23

16.6. Протонные губки

Основные исследования по химии перимидинов были завершены на кафедре в начале 1980-х гг. и подытожены в обзоре [32]. При работе с перимидинами всегда проводились параллели с изомерными им системами нафто[1,2-d]- и нафто[2,3-d]имидазола или с такими структурными аналогами, как ацеперимидины, перимидоны-2, тиоперимидоны, 2,3-дигидроперимидины и 1,8-диаминонафталины. Этот подход нашёл наиболее полное отражение в статье [33], с которой начался переход в смежную и во многом новую область — химию протонных губок и сильных органических оснований. В 1968—1969 гг. автор этих строк в качестве постдока стажировался по физическим методам исследования в университете Восточной Англии (г. Норич) в лаборатории профессора А.Р. Катрицкого. Как-то, работая в библиотеке, я обратил внимание на статью Р. Алдера из Бристольского университета в свежем номере журнала *Chemical Communications*. В ней сообщалось об аномально высокой основности 1,8-бис(диметиламино)нафталина **84** (схема 24), в миллионы раз превосходящей основность обычных ариламинов и в сто раз — основность алкиламинов. За это и свою пониженную кинетическую активность (замедленное присоединение-отщепление протона и инертность к большинству кислот Льюиса, вызванные экранированием межазотного пространства NMe₂-группами) диамин **84** вскоре получил название «протонная губка» и стал выпускаться компанией «Олдрич».

Уже при чтении статьи Алдера возникло чувство, что пройдёт немного времени и химия «протонных губок» и химия перимидинов обязательно пересекутся. Это предчувствие удивительно быстро сбылось, и вскоре в Росто-

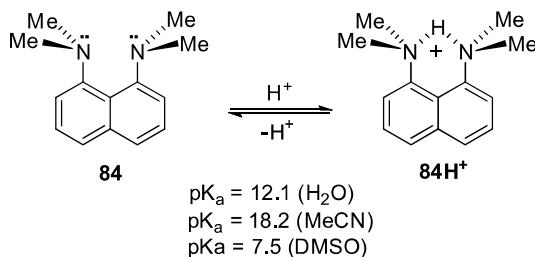


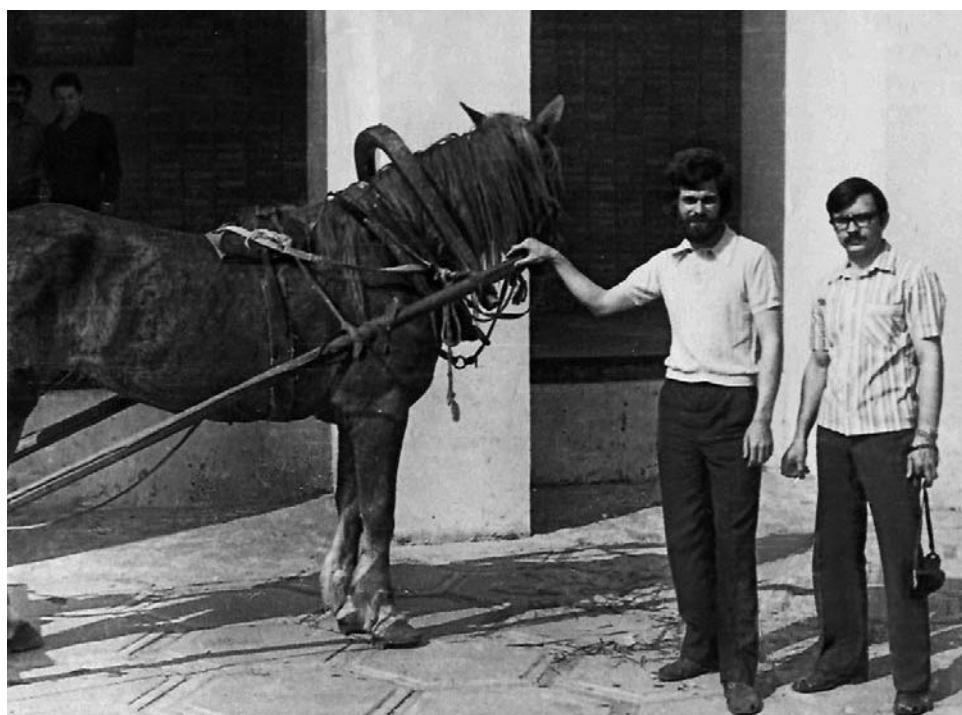
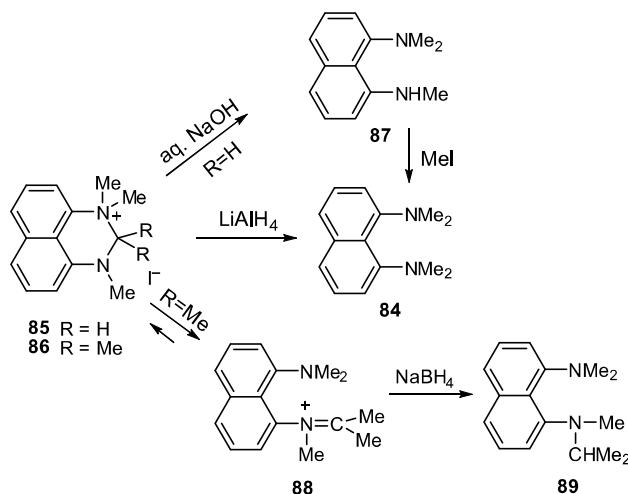
Схема 24

ве были разработаны практические методы получения всех типов N-замещённых 1,8-диаминонафтилинов, включая разнообразные протонные губки. Большинство разработанных методов было основано на элиминировании μ -углеродного атома в подходящих производных перимидина под действием различных нуклеофилов (см., например, схему 22).

Для синтеза протонных губок обычно исходили из солей 1,1,3-триалкил-2,3-дигидроперимидиния **85**, впервые полученных в лаборатории из 1,3-диалкилперимидонов. При обработке водной щёлочью соли **85** давали N,N,N'-триалкил-1,8-диаминонафтилины **87**, которые количественно метилировались до протонной губки. Этот подход оказался особенно ценным для получения протонных губок с различными заместителями при атомах азота. Например, с его помощью были синтезированы аналоги диамина **84** со всеми возможными комбинациями N-метильных и этильных групп. Ещё проще оказалось получать протонные губки восстановлением солей **85** алюмогидридом лития. О предрасположенности солей 2,3-дигидроперимидиния превращаться в протонные губки говорит и тот факт, что стерически напряженные соли, например **86**, существуют в основном в раскрытой форме **88**, которая легко восстанавливается до моноизопропильной губки **89** даже борогидридом натрия (схема 25). В дальнейшем в лаборатории были разработаны методы прямого метилирования 1,8-диаминонафтилина, позволившие получать протонную губку практически с количественным выходом.

На первом этапе импульс работе по протонным губкам придал **Алексей Васильевич Курасов** — энергичный и талантливый экспериментатор, начинавший её как студент-дипломник вечернего отделения, продолживший работу в аспирантуре, а затем как научный сотрудник и уже кандидат химических наук (фото 16.14).

Исследованиям способствовало то, что вплоть до начала 1980-х гг. протонная губка вызывала интерес в мире главным образом как химический реагент и отчасти как платформа для получения ещё более сильных нейтральных органических оснований. А.В. Курасов стал первым, кто показал, что это соединение исключительно активно в реакциях ароматического электрофильного замещения. Например, он нашёл, что нитрование протонной губки (далее ДМАН) в уксусной кислоте уже при комнатной температуре и даже при недостатке HNO_3 протекает до 2,4,5,7-тетранитропроизводного.



Это парадоксальный факт, не имевший аналогий в анилиновом ряду и обусловленный тем, что при вхождении каждой дополнительной нитрогруппы уменьшается основность субстрата и возрастает концентрация более активной по отношению к электрофилю нейтральной формы. Интересно, что полученный позднее совместно с В.А. Озерянским 3,6-динитро-1,8-бис(диметиламино)нафталин (первый представитель протонных губок с метазаместителями) также легко нитровался до 2,3,4,5,6,7-гексанитро-1,8-бис(диметиламино)нафталина.

Далее работы по электрофильному замещению в ряду протонных губок были продолжены аспирантом Николаем Васильевичем Висторобским, ставшим позднее преподавателем кафедры (фото 16.15). Он осуществил формирование, ацилирование, гидроксиметилирование и бромирование протонной губки, получил её 4-винилпроизводное и полимер на её основе, для исследования которого выезжал на месячную стажировку на кафедру высокомолекулярных соединений в МГУ. Им же впервые был получен 1,8-бис(диметиламино)нафталин-4,5-дикарбальдегид — первый устойчивый в обычных условиях *peri*-диальдегид нафталинового ряда, обладавший на тот момент рекордно высоким для нейтральных органических соединений дипольным моментом (9.2 D).

Главное достижение Н.В. Висторобского — открытие реакции [4+2]-циклодимеризации 1,8-бис(диметиламино)-4-нафтилметильных карбокатионов (схема 26). При попытке заместить гидроксигруппу в спирте **90** на хлор кипячением в соляной кислоте он наблюдал его быстрый и количественный переход в жёлтое кристаллическое соединение с неожиданно сложной спироструктурой **92**. Движущей силой процесса оказался сильный электронодонорный эффект двух *peri*-диметиламиногрупп в ДМАН, стабилизирующий промежуточно образующийся карбокатион **91**. Последний вёл себя как активный *экзо*-*эндо*-диен, моментально подвергающийся [4+2]-циклодимеризации, сопровождающейся после прибавления щёлочи заменой диметилиминиевой группы на карбонил. Информация об этой реакции была напечатана в самом первом номере журнала Mendeleev Communications [34], который стала выпускать Российская академия наук совместно с Британским королевским научным обществом в 1991 г. для срочной публикации лучших работ российских химиков.

Спустя несколько лет пришлось столкнуться с другой разновидностью этой реакции. Оказалось, что при обработке спирта **90** вместо протонных льюисовскими кислотами (Al_2O_3 , TiO_2 , SiO_2) он превращается в изомерное спирсоединение **93** (схема 26). Предположительно это проистекает из различного механизма двух реакций. Если несимметричный продукт **92** образуется в результате реакции Дильса — Альдера, его симметричный аналог **93** получается через две последовательные реакции электрофильного замещения, также заканчивающиеся гидролизом иминиевой группы.

Эти трансформации можно рассматривать в качестве отдельной и специфической страницы в нафталиновом ряду — химии резонансно-стабилизованных нафтилметильных карбокатионов. Действительно, вскоре на кафедре были найдены другие подобные превращения для 1-нафтилметильных

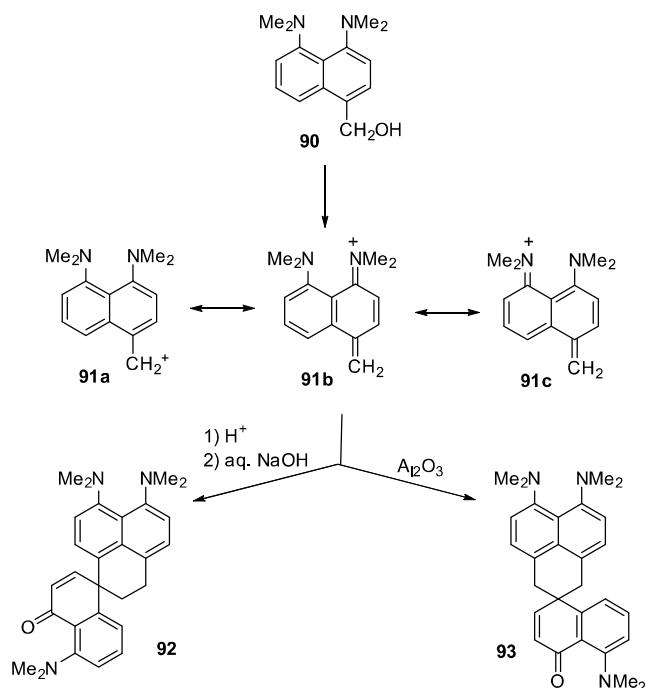


Схема 26

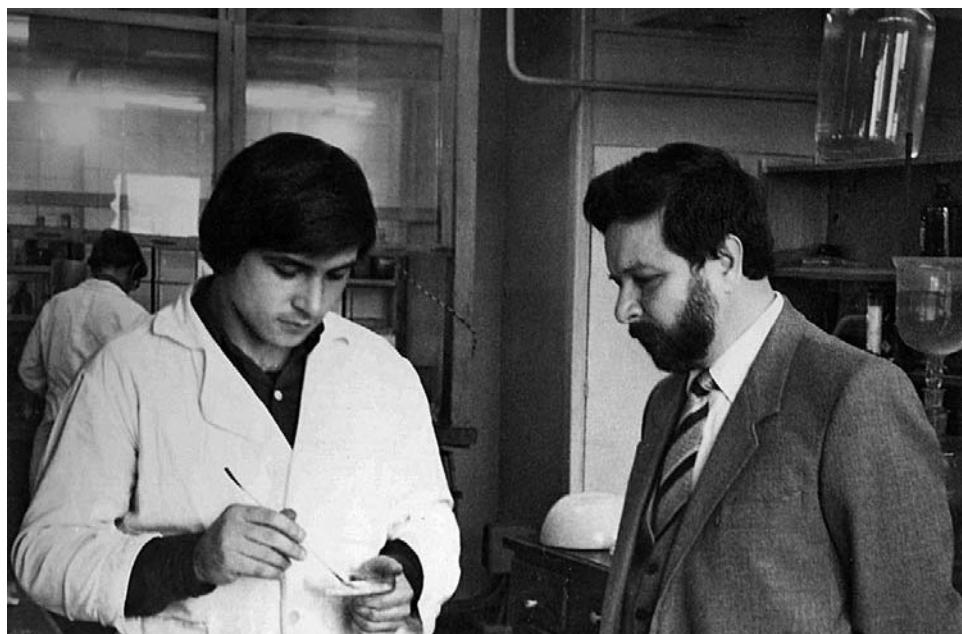


Фото 16.15. Н.В. Висторобский и А.Ф. Пожарский (1988 г.)

карбокатионов, стабилизированных двумя *peri*-метоксильными группами, комбинацией MeO и NMe₂-групп и даже только одной NMe₂-группой. Они были распространены на вторичные и третичные карбокатионы и основания Манниха, причём каждое превращение отличалось чем-то существенно новым. В какой-то мере с этими реакциями перекликается и история, связанная с трифторацетилированием ДМАН.

Ещё в 1990 г. Н.В. Висторобский, обрабатывая протонную губку избыtkом трифтторуксусного ангидрида в хлористом метилене при -30 °C, получил в виде красно-оранжевой вязкой массы ожидаемое 4-трифторацетилприводное **95** с выходом 49%. Однако спустя несколько лет при попытке повторить этот синтез, но уже при комнатной температуре и в растворе хлороформа, научный сотрудник кафедры Наталия Григорьевна Трегуб выделила с хорошим выходом совсем другое вещество — жёлтое, высокоплавкое и дающее чрезвычайно простой ЯМР ¹H-спектр [35]. Оно оказалось производным 9-оксабицикло[3.3.1]нонана **97** с двумя конденсированными остатками ДМАН. Вероятный механизм его образования включает циклодимеризацию с участием двух трифторацетильных групп и свободных *peri*-положений нафтиловых колец (структура **95**) с последующей дегидратацией диола **96** (схема 27). Определённая с помощью рентгеноструктурного анализа красивая молекулярная структура этого соединения напоминает парящего орла, хотя в лаборатории её чаще именуют «бабочкой». «Бабочка» стала одним из первых представителей так называемых двойных протонных губок. Позднее на кафедре было синтезировано много других двойных и даже тройных протонных губок.

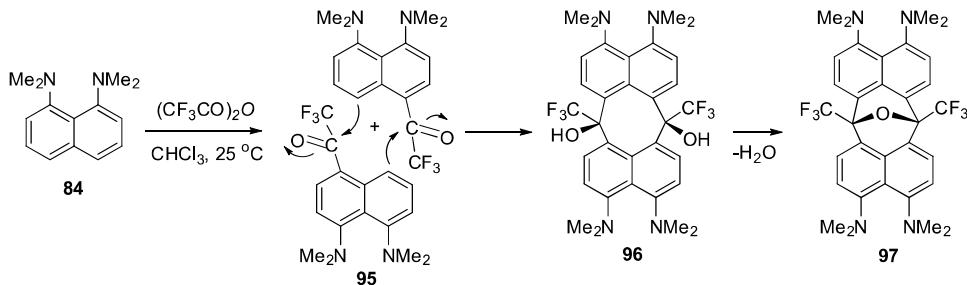


Схема 27

С момента открытия ДМАН исследователи, работавшие в этой области, стремились создать всё более сильные основания такого типа. Первым и долгое время непревзойденным достижением был 2,6-диметокси-1,8-бис(диметиламино)нафтилин **98**, полученный в четыре стадии из 2,7-дигидрокси-нафтилина (F. Hibbert, K.P.P. Hunte, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1895 (1983)). Величина pK_a диамина **98** составила 16.1 и была на четыре порядка выше, чем у родоначальника ряда **84**, что приписали «эффекту поддержки». Он трактовался как пространственное давление метоксигрупп на *peri*-NMe₂-группы, заставляющее их сблизиться, тем самым увеличивая дестаби-

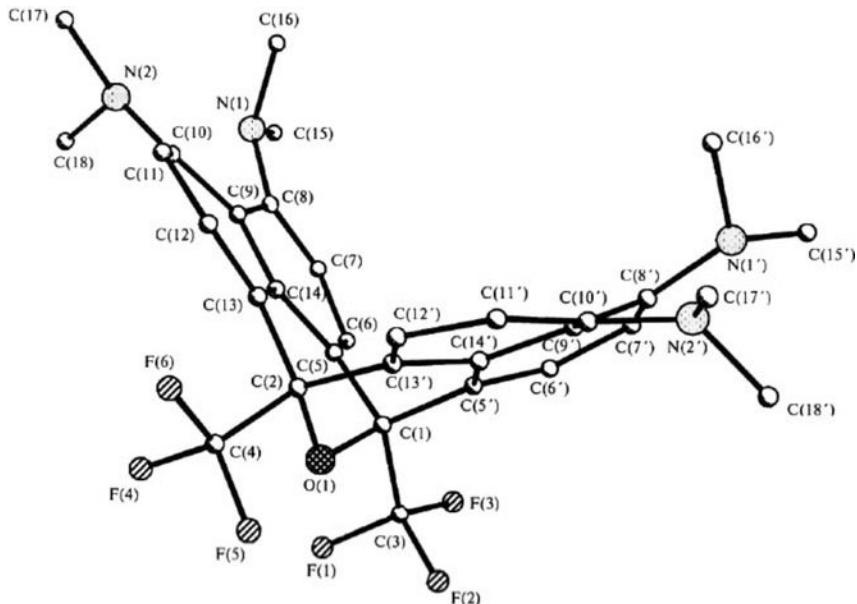


Рис. 1. Молекулярная структура соединения 97

лизацию основания. Соответственно, протонирование снимало возникающие напряжения, вызывая уменьшение свободной энергии. Отсюда возникла идея, что при введении в *ортоположения* к диметиламиногруппам ещё более объёмных заместителей следует ожидать дальнейшего увеличения основности. Однако проблема заключалась в том, что прямое введение каких-либо групп в положение 2 и 7 в то время казалось невозможным из-за их пространственной и особенно электростатической дезактивации в протонированной форме, в которую обычно переходит субстрат в случае использования, например, реакций электрофильного замещения.

Прорыв в этой области был совершен В.А. Озерянским, защитившим в 1997 г. кандидатскую, а в 2006 г. докторскую диссертацию (фото 16.16). Он показал, что при действии на протонную губку N-бромусукцинидом (NBS) в тетрагидроуране при низкой температуре бромирование с удивительной региоселективностью протекает по *ортоположениям*, приводя в зависимости от количества взятого NBS к образованию 2-бром- или 2,7-дибром-1,8-бис(диметиламино)нафталина. Это открыло путь к практически неограниченной функционализации *ортоположений* в ДМАН через металлорганический синтез, что было реализовано аспирантами **Оксаной Владимировной Рябцовой и Александром Васильевичем Легтиарёвым** (схема 28, фото 16.17).

Имея в руках множество различных 2,7-дизамещённых 1,8-бис(диметиламино)нафтилинов (**98–101**), мы подробно изучили эффект поддержки, и посвящённая этому публикация [36] вызвала наибольшее число цитирований (>70) в истории кафедры для чисто исследовательских статей. Основной вывод этой работы оказался неожиданным: эффект поддержки имеет пре-

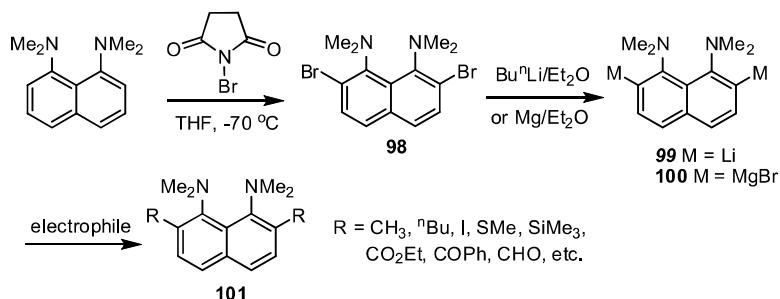


Схема 28

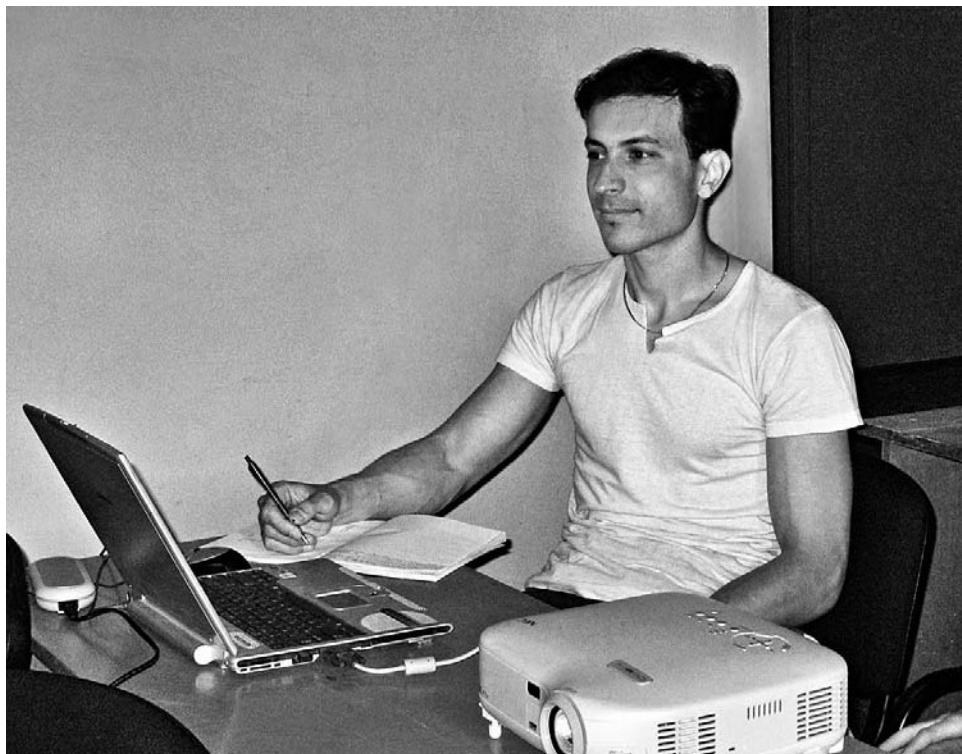


Фото 16.16. Валерий Анатольевич Озерянский (2004 г.)

мущественно электронную, а не пространственную природу, поскольку увеличению основности способствует не столько размер *ортоп*-заместителей, сколько их электроно-донорная способность. Например, основность 2,7-бис(триметилсилил)-1,8-бис(диметиламино)нафтилина **103**, имевшего в положениях 2 и 7 самый объёмный заместитель, оказалась даже ниже, чем у ДМАН (схема 29).

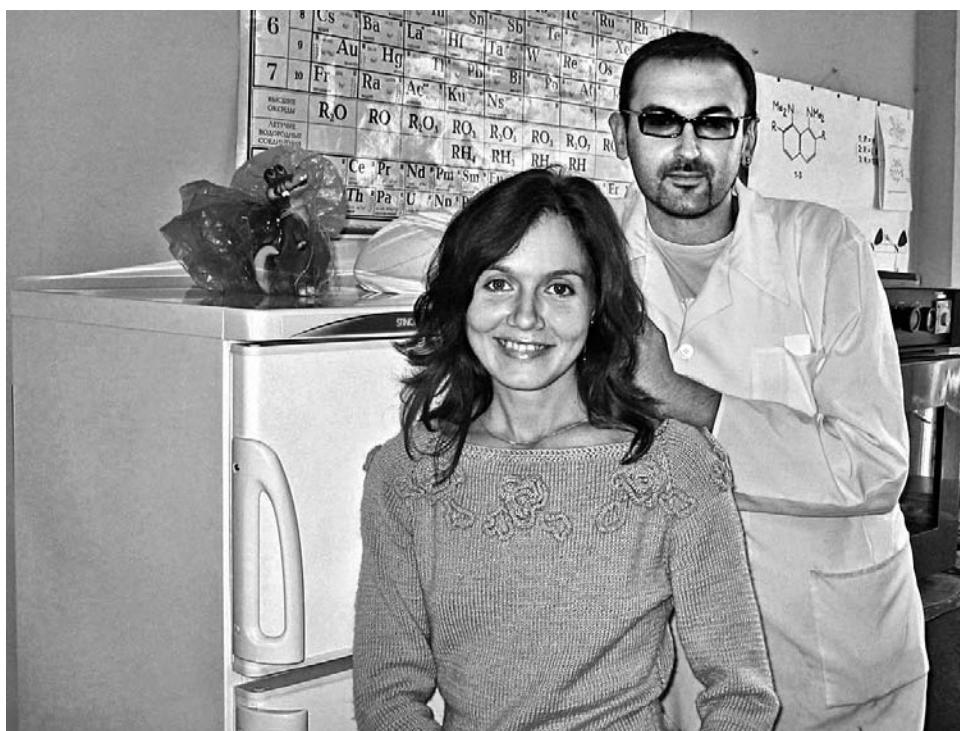
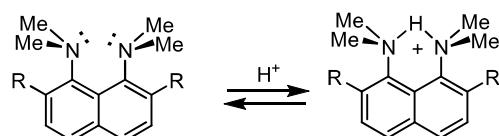


Фото 16.17. О.В. Рябцова и А.В. Дегтярев (2006 г.)



84 R = H : $pK_a = 12.1$ (H_2O)

102 R = MeO : $pK_a = 16.1$ (H_2O)

103 R = Me₃Si : $pK_a = (11.5)$ (H_2O)

104 R = O⁻ $pK_a > (30)$ (H_2O)

Схема 29

Руководствуясь этими данными, в 2006 г. в лаборатории получили нафтилин-2,7-диолят **104** и показали, что протон в нём хелатирован настолько прочно, что не удаляется даже гидридом лития в диметилсульфоксиде [37]. Это свидетельствует об основности **104**, превышающей 30 единиц рKa. На сегодняшний день это самое сильное основание не только в ряду ариламинов, но и среди нафтилиновых протонных губок. В попытке превзойти этот рекорд на кафедре путём нуклеофильного замещения атомов фтора в октафторнафтилине были получены аналоги ДМАН, содержащие в кольце от 4 до 7 NMe₂-групп. Однако их основность оказалась лишь на два порядка выше, чем у ДМАН, из-за неблагоприятной ориентации диметиламиногрупп относительно кольца и друг друга.

В синтетическом отношении крайне значимым оказался тот факт, что присутствие *ортого*-заместителей в протонных губках резко сказывается на реакционной способности. Так, гидразоны **105** и кетоксимины **107**, получаемые из соответствующего альдегида или кетона, при нагревании в условиях протонного катализа превращаются с хорошим выходом в производные нафто[1,2-d]пиразола **106** и нафто[1,2-d]изоксазола **108**, причём реакции сопровождаются нуклеофильным замещением 1-NMe₂ группы (схема 30а, б) [38]. Более сложные разновидности таких трансформаций, исходящие из 2-иминов **109** и 2,7-диминов протонной губки, привели к образованию конденсированных хиназолиновых систем **110** и **111** (схема 30с) [39]. Пионерами в этих исследованиях стали молодые сотрудники кафедры А.С. Антонов, М.А. Поваляхина, Е.А. Филатова, В.И. Микшиев, С.Г. Качалкина и др. (фото 16.18).

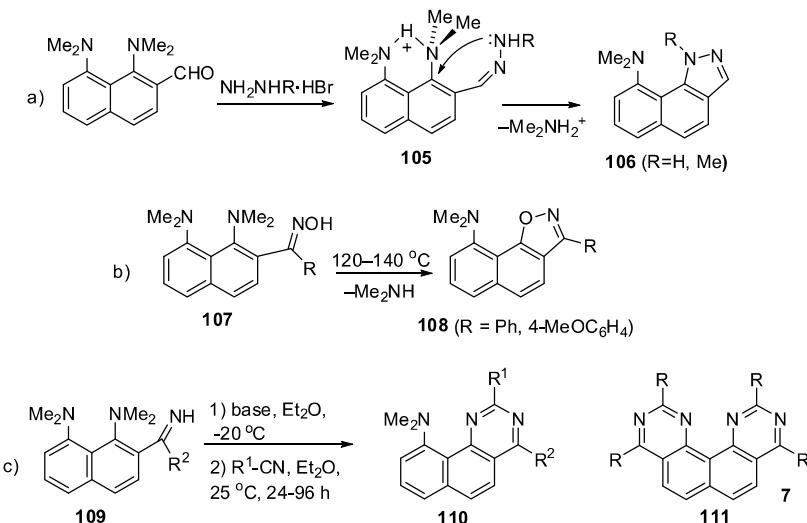


Схема 30

Диметиламиногруппа может и сами участвовать в циклизациях, выступая в качестве нуклеофила по отношению к подходящему *ортого*-заместителю. Так, доцент кафедры Екатерина Александровна Филатова наблюдала удивительное явление, когда реакция Соногашира между 2-иод-1,8-бис(диметиламино)нафтилином и терминальными арилацетиленами приводила к совершенно разным продуктам в зависимости от способа их выделения (схема 31) [41]. При нагревании всех реагентов в диметилформамиде (инертная атмосфера, 60–75 °C) с последующим выливанием реакционной массы на воду экстракцией и колоночной хроматографией единственным продуктом реакции был ожидаемый ацетилен **112**. Однако при выпаривании сырой реакционной смеси в открытой фарфоровой чашке на кипящей водяной бане главным продуктом становилось производное бензо[g]индола **113**. Дополнительная уникальность этой изомеризации ацетиленов **112** заключалась в том, что замыкание пиррольного цикла сопровождалось N→C миграцией в него метильной группы



Фото 16.18. Слева направо: кандидат хим. наук А.С. Антонов, доцент Е.А. Филатова, кандидат хим. наук М.А. Поваляхина, аспирант Л.З. Бойко

и требовало присутствия фарфора. Процесс циклизации, по-видимому, обеспечивается алюмосиликатной природой фарфора и наличием в его структуре множества микротрешин, служащих своего рода нанореакторами, внутри которых захват неустойчивой группы CH_3 внешними нуклеофилами типа иодид-аниона или воды сильно затруднен.

Ещё одной находкой, связанной с поведением *peri*- NMe_2 -групп, стало обнаружение у них повышенной гидридной активности. Она выражается

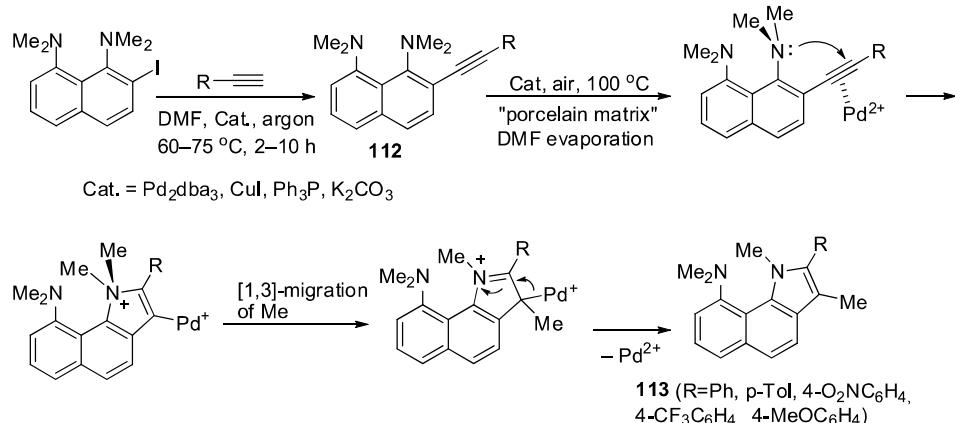


Схема 31

в циклизациях, основанных на так называемом Т-амино-эффекте. Было открыто [42] по меньшей мере четыре типа этих красивых проявлений анилиновой химии, два из которых показаны на схемах 32 и 33. В первом случае исходными веществами служили спирты **114**. Их обработка соляной кислотой приводит к образованию карбокатионов **115**, стабилизирующихся путём захвата гидрид-иона из ближайшей NMe₂-группы. Возникающая при этом метилениминиевая соль **116** сразу циклизуется на вторую диметиламино-группу с образованием дигидроперимидиниевой соли **117**. Последняя может быть восстановлена алюмогидридом лития до соответствующих *ортого*-бензилпроизводных протонной губки **118**. Течение этой реакции для соединения **114c** продемонстрировало, что гидридная активность протонной губки значительно выше, чем у N,N-диметиланилина (см. структуру **119**).

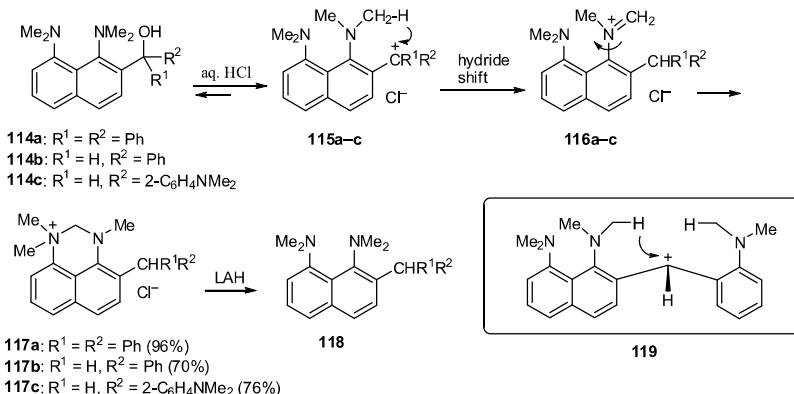


Схема 32

Другой пример более типичен для классических Т-аминореакций, когда гидрид-ион мигрирует на кратную связь с сильноэлектроноакцепторными группами с последующим замыканием частично гидрированного шестичленного гетерокольца (схема 33). Специфика протонных губок в этом случае заключается в возможности участия в процессе обоих NMe₂-групп, что позволяет получать не только производные бензо[h]хинолина **120**, но и хино[7,8;7',8']хинолина **121**.

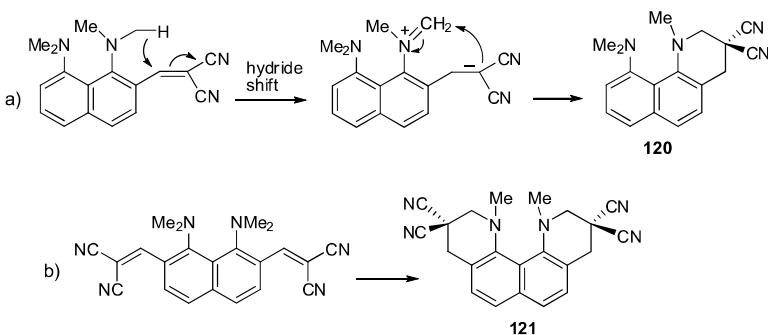


Схема 33

Удивительно, но C–H-связи метильных групп в некоторых случаях могут проявлять и кислотную активность, что создаёт дополнительные синтетические возможности [43]. Так, при действии сильных оснований на 2-трифтормоно-1,8-бис(диметиламино)нафталин было зафиксировано образование производного бензо[g]индола **124** (схема 34). Реакция, по-видимому, протекает через аминометильный карбанион **122**, нуклеофильно присоединяющийся к карбонильной группе с образованием сначала карбинола **123**, который может быть выделен, а затем и соединения **124**.

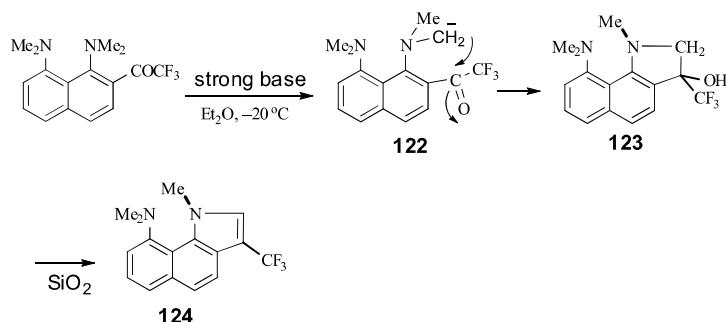


Схема 34

Профессором В.А. Озерянским предложен удобный метод монодеметилирования протонной губки при её нагревании в ДМФА со смесью иодистого калия и бромистоводородной кислоты. Предполагается, что реакция протекает по классическому S_N2 -механизму, где роль субстрата, нуклеофила и уходящей группы играют соответственно катион **84H⁺**, иодид-ион и 1-диметиламино-8-метиламинонафталин **87** (схема 35). С учетом коммерческой доступности протонной губки это лучший метод получения соединения **87**. Интересно, что N-этильная группа, например, в катионе **126** в этих условиях не элиминируется, а лёгкость удаления метила, находящегося при том же атоме азота, что и этил, выше, чем у метилов в NMe_2 -группе. Это обстоятельство использовано для исчерпывающего переалкилирования протонной губки, что позволило получить её тетраэтильный и тетрапропильный аналоги **125** и **126**. Эта реакция неизвестна в ряду других анилиновых соединений.

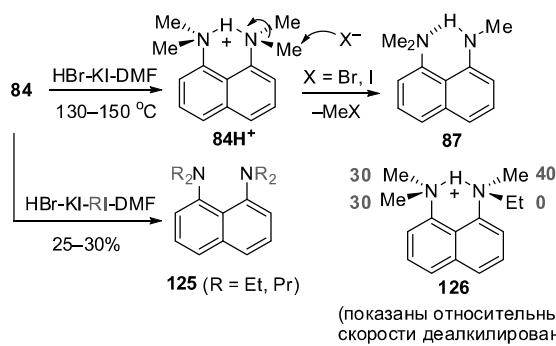


Схема 35

Практически все свойства протонной губки и особенно её 2,7-дизамещённых определяются высокой подвижностью *peri*-диметиламиногрупп. В этом направлении на кафедре выполнено немало пионерских исследований. Известно, что в молекуле ДМАН и большинстве её производных наиболее устойчива форма с N-метильными группами, вывернутыми наружу, что вынуждает оси неподеленных электронных пар ориентироваться внутрь межазотного пространства (конформация *in/in*), вызывая сильное электростатическое отталкивание. Теоретические расчёты для газовой фазы показали, что для ДМАН возможна и так называемая *in/out*-форма, которая примерно на 4 ккал/моль менее устойчива. Хотя в форме *in/out* из-за азотной инверсии одной NMe₂-группы отталкивание свободных электронных пар уменьшается, дестабилизация в целом возрастает из-за перемещения двух метильных групп в межазотное пространство и увеличения их отталкивания от метилов другой NMe₂-группы. На кафедре впервые зафиксировано существование некоторых производных протонной губки в растворе и в кристаллах в *in/out*-форме. Установлено, что её стабилизации способствует внутримолекулярная OHN водородная связь в третичных (но не первичных и вторичных) *ортого*-спиртах **127** [44]. В то же время в двухатомных *ортого*-спиртах происходит быстрая рехелатация **128a**↔**128b**, сопровождающаяся двойной азотной инверсией [44], тогда как в спиртах **129** похожая рехелатация не требует такой инверсии (схема 36) [45]. В последнем случае процесс рехелатации

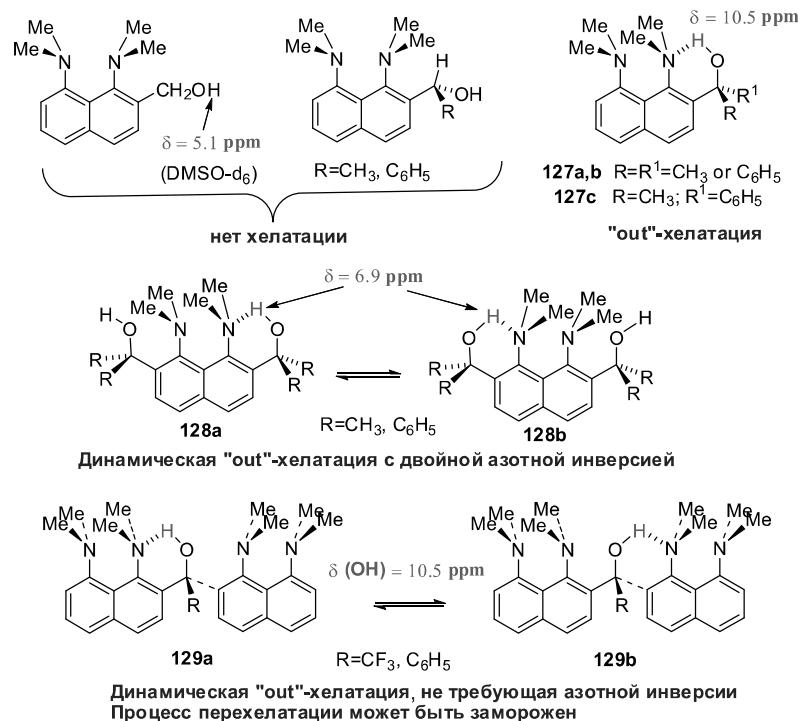


Схема 36

тации удаётся заморозить, наблюдая в спектре ЯМР ^{13}C десимметризацию двух фрагментов протонной губки. В других наших работах показано, что in/out-форма стабилизируется также путём координации атомов азота и лития в 2-литийпроизводных ДМАН [46], а также при введении в *ортого*-положение к NMe_2 -группе объёмных заместителей типа SiMe_3 [36].

На основании этих данных выдвинута гипотеза, что протонирование-депротонирование ДМАН, возможно, протекает не через межазотное пространство, а в два этапа. Вначале быстро протонируется out-инвертированный азот в in/out-форме, вслед за чем происходит более медленный поворот Me_2NH^+ -группы вокруг C(1)-N-связи и переход катиона в термодинамически более выгодную хелатированную форму: $84\text{H}^+(\text{out}) \rightarrow 84\text{H}^+(\text{in})$ (схема 37) [47].

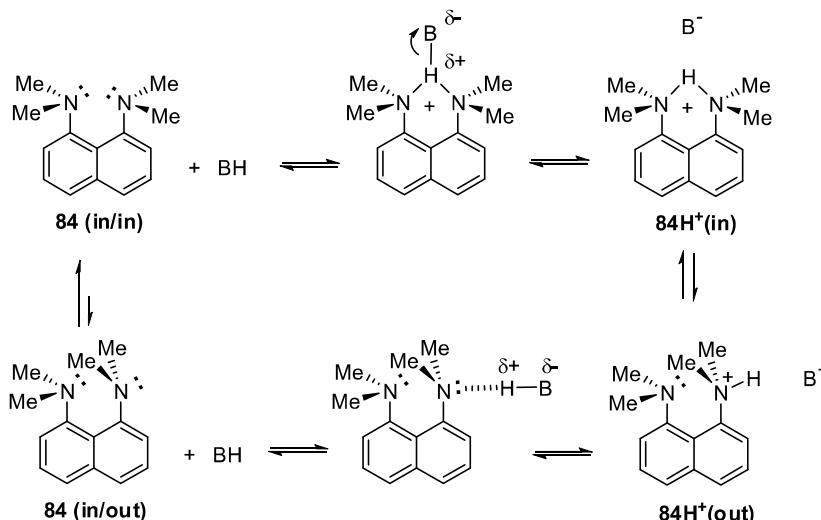


Схема 37

Многие из полученных на кафедре производных ДМАН оказались хиральными соединениями. Два из них, спирт **127c** и двойная губка **130** — аналог известного основания Трегера **131**, были разделены на индивидуальные энантиомеры и исследованы соответственно совместно с профессором Р.Г. Костяновским из Института химфизики РАН [48] и профессорами Б. Майесом и С. Сергеевым из Амстердамского университета [49]. Известно, что классическое основание Трегера **131**, имеющее два асимметрических атома азота, энантиомерно нестабильно в кислой среде и быстро рацемизуется по механизму, стадии которого включают протонирование, разрушение диаминометиленового мостика и рециклизацию (схема 38). Поскольку остатки протонной губки в **130** по меньшей мере на восемь порядков основнее соединения **131**, предполагалось, что протонирование последнего будет протекать преимущественно по *пери*- NMe_2 -группам, что сильно замедлит рацемизацию. Это предположение полностью подтвердилось. В ходе этих исследований оказалось также, что чашеобразная структура соединения **131**

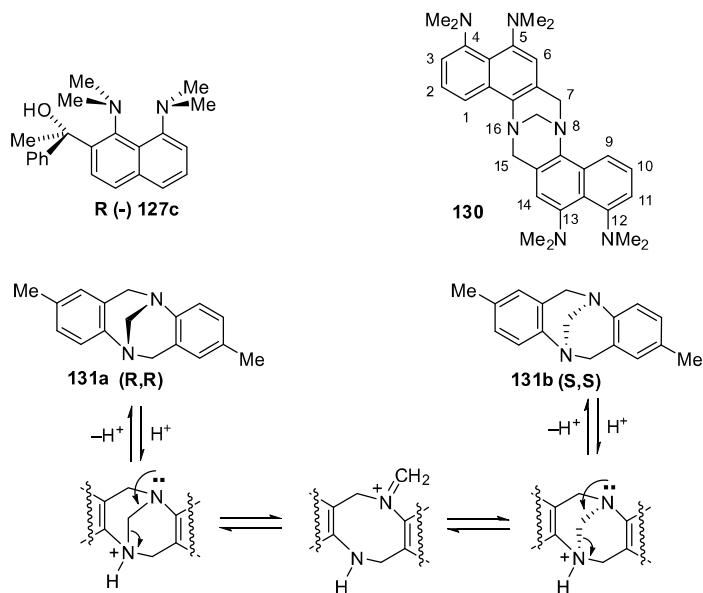


Схема 38

делает его перспективным объектом для получения супрамолекулярных структур типа показанной на рис. 2.

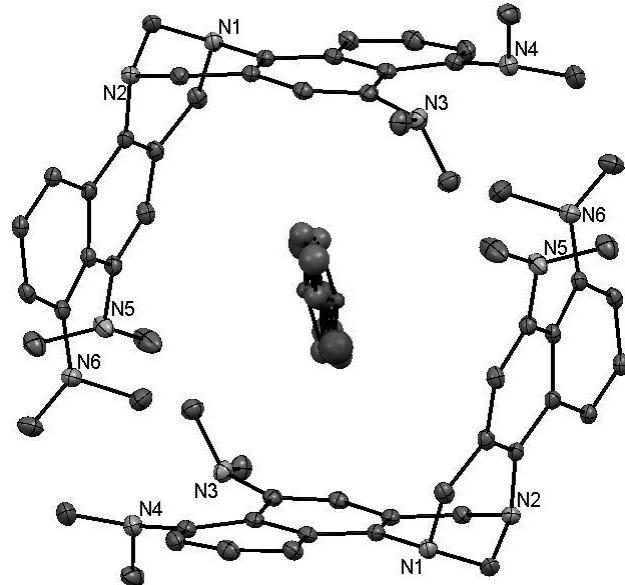


Рис. 2. Рентгеноструктурное изображение клатрата Трегеровского основания протонной губки с этилацетатом

С момента открытия протонных губок в центре внимания была их способность образовывать хелатированные катионы типа 84H^+ . Исследователей, в том числе биологов, интриговали свойства NHN водородного мостика, прежде всего его геометрические, энергетические и динамические характеристики. Дело в том, что необычайная эффективность и многочисленность реакций протонного переноса и кислотного катализа в живых организмах, как полагают, в большой степени обусловлены образованием коротких водородных связей в ферментах. Квантово-химические расчёты показывают, что при длине NHN водородной связи в 1.48 Å протонный перенос между атомами азота становится безбарьерным, что многократно снижает энергию переходных состояний биохимических реакций. Неудивительно, что ввиду близости *peri*-NMe₂-групп в протонных губках они привлекли внимание как удобные модели для изучения работы ферментов, участвующих в протонном переносе. Кафедра выполнила немало исследований, касающихся свойств водородных связей в солях протонных губок и родственных структурах, как самостоятельно, так и плодотворно сотрудничая, особенно в нулевые годы, с польскими химирами. С польской стороны работы возглавлял один из ведущих мировых специалистов в этой области академик Л. Собчик.

В рамках данной тематики автором этих строк и В.А. Озерянским был предложен удобный количественный индекс десимметризации водородного мостика в катионах несимметричных протонных губок, основанный на использовании констант спин-спинового взаимодействия 3J хелатированного протона с неэквивалентными NMe₂-группами [50]. Обнаружено, что в перхлорате 1,8-бис(диметиламино)-2,7-бис(триметилсилил)нафталина водородный мостик является рекордно коротким (1.524 Å) среди всех известных NHN водородных связей с барьером протонного переноса около 0,7 ккал/моль [51]. Предложено использовать 2,7-диметокси-1,8-бис(диметиламино)нафталин **98** для мягкого и селективного депротонирования катионов протонных губок и солей других оснований в неводной среде.

Принципиально важные результаты были получены при изучении моно-протонированных солей *N,N,N'*- trimetil-1,8-диаминонафталина 87H^+ (схема 39) [52]. Оказалось, что в обычных условиях в них происходит быстрый в шкале времени ЯМР-обмен внутреннего и внешнего протонов NH^a и NH^b, которые дают один двухпротонный синглет при $\delta \sim 12,5$ м.д. В этом обмене, как установлено, активно участвует анион. Однако при температуре ниже 185 K обмен замораживается и пики обоих протонов расходятся, резонируя при 18,5 и 6,9 м.д. Масштаб такого магнитного разделения ($\Delta\delta = 11,6$ ppm) изначально эквивалентных геминальных протонов не имеет даже близких литературных аналогий. Кроме того, барьер протонного переноса в системе $\text{87H}^{+(a)} \rightleftharpoons \text{87H}^{+(b)}$, равный ~ 7 ккал моль⁻¹, типичен для ферментативных реакций, а сам процесс близко имитирует работу целого ряда ферментов. Полученные данные можно рассматривать и как наглядную иллюстрацию феномена протонных губок. Они демонстрируют, каким образом отсутствие даже одной N-метильной группы в ДМАН создает достаточное пространство для выскальзывания мостикового протона NH в катионе 87H^+ наружу, в то время как в катионе 84H^+ он остаётся прочно спрятанным в тесном гидро-

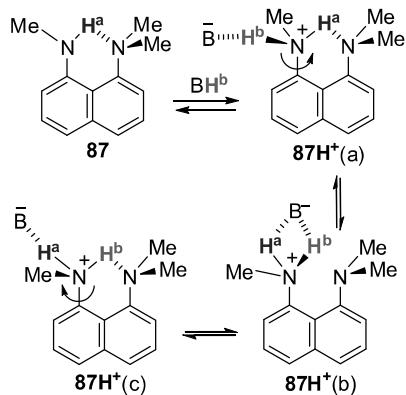


Схема 39

фобном кармане из четырёх NMe₂-групп. Результаты исследований кафедры по протонному переносу отражены в обзоре [53], а по общим вопросам, связанным с протонными губками, — в обзорах [54—56].

Важным достижением кафедры последних лет стал синтез хинолиновых протонных губок **132**, осуществлённый доцентом Ольгой Валерьевной Дябло (фото 16.19). Интересная особенность этих соединений заключается в том, что при их протонировании образуется смесь хинолиниевого **132 (Q)** и анилиниевого катионов **132 (A)**, причём их соотношение меняется в широких пределах в зависимости от заместителей R¹—R³ в хинолиновом ядре (схема 40) [57].

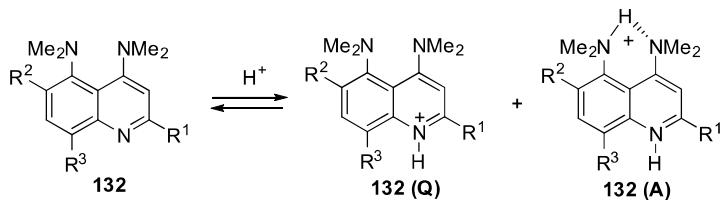


Схема 40



Фото 16.19. Доцент кафедры О.В. Дябло

16.7. Ацетиленовые соединения

Следуя такой заметной тенденции в современном органическом синтезе, как широкое использование ацетиленовых строительных блоков в связке с металлокомплексным катализом, кафедра начиная с начала нулевых годов также проводит исследования в данном направлении. По этой тематике, возглавляемой проф. А.В. Гулевской и направленной на синтез конденсированных азотистых гетероциклов и гелиценов, защищено четыре кандидатских диссертации. В дополнение к неожиданному синтезу бензо[g]индолов (схема 31) три дополнительных примера приведены на схеме 41 [58–60].

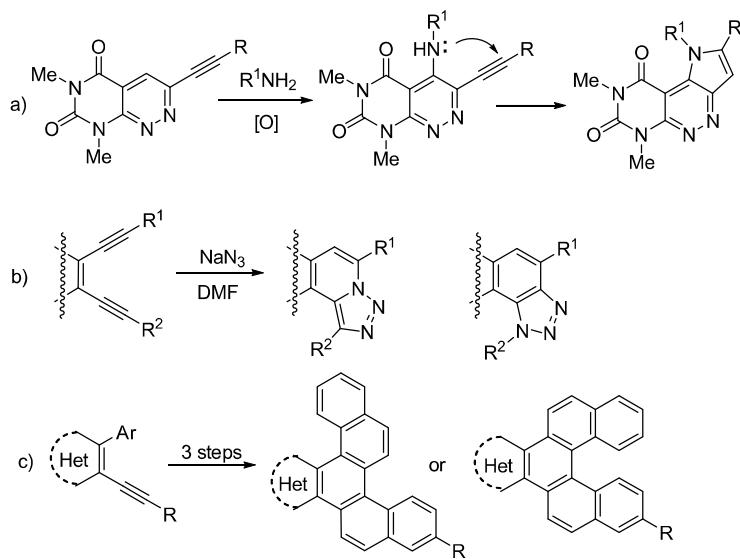


Схема 41

16.8. Теоретические и физико-химические исследования

Работы по органическому синтезу на кафедре традиционно старались вести, следуя концептуальным канонам. Поэтому значительное внимание в них уделялось теоретическим и физико-химическим исследованиям, что в какой-то мере уже прозвучало в данном очерке. Дополнительно следует сказать о развитии автором этих строк концепции π -избыточности и π -дефицитности [61], в общих чертах сформулированной А. Альбертом в его знаменитой книге (A.Albert, Heterocyclic Chemistry. An Introduction, University of London. The Athlone Press, 1958, 2nd ed., 1968). Был также предложен структурный индекс ароматичности, особенно ценный для гетероциклических соединений. Его неоднократно использовали в своих работах другие учёные (см., напри-

мер, Т.М. Krygowskiet. et al., Chem. Rev., 2014, 114, 6383—6422). Целый ряд работ был посвящен таутомерии гетероциклических соединений. В частности, в одной из них сообщалось об обнаружении нами, вероятно, первого случая заторможенной при обычных условиях аннулярной таутомерии [62].

16.9. Монографии

За многолетнюю историю кафедры её сотрудниками издано в отечественных и зарубежных издательствах десять монографий и учебных пособий. Наиболее известные из них показаны на фото 19 (см. также ссылки [2, 6, 61, 63, 64]). Следует отметить, что книга [63] автора этих строк, написанная совместно с профессорами А.Т. Солдатенковым и А.Р. Катрицким, выпущена издательством J. Wiley & Sons двумя изданиями и, кроме того, переведена в 2004 г. в Греции в качестве учебника для студентов медико-биологических специальностей.

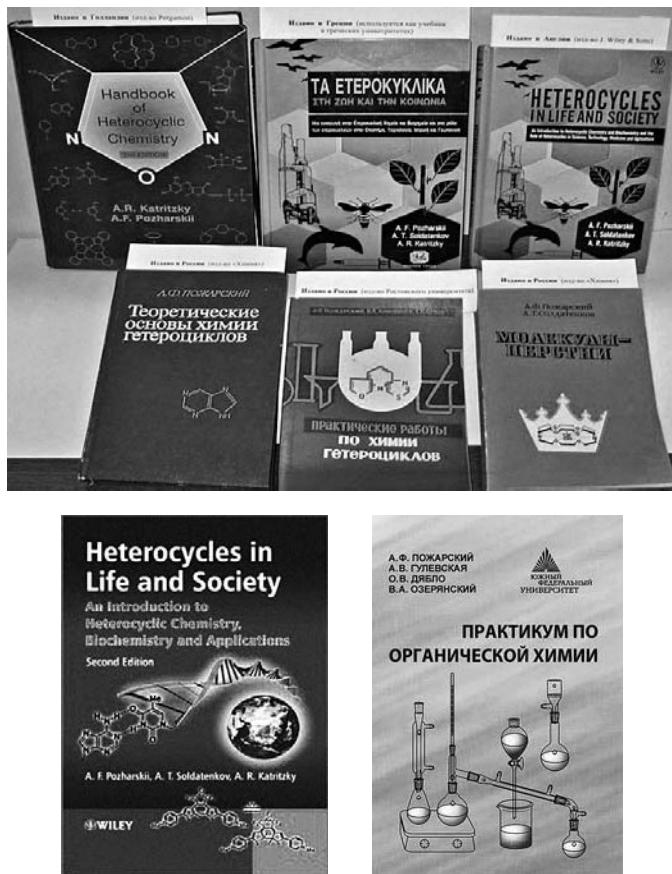


Фото 16.20. Некоторые книги, выпущенные с участием сотрудников кафедры

16.10. Выпускники кафедры

Начиная с начала 1950-х гг. более ста выпускников кафедры защитили кандидатские диссертации, двенадцать из них стали докторами химических наук, три удостоены звания «Заслуженный деятель науки РФ», а один (В.И. Минкин) стал академиком РАН. Некоторые выпускники проявили себя в других областях. Так, выпускник 1964 г. Анатолий Васильев стал известным театральным режиссером (фото 16.21), а выпускник 1988 г. И.А. Гуськов — первым заместителем губернатора Ростовской области, курирующим образование и культуру. Два выпускника и преподаватели кафедры Н.К. Чуб и Е.Б. Цупак (фото 16.22) на протяжении соответственно 1970—1983 и 1991—2011 гг. были деканами химического факультета.



Фото 16.21. Вручение выпускнику кафедры А.А. Васильеву награды президентом РФ В.В. Путиным

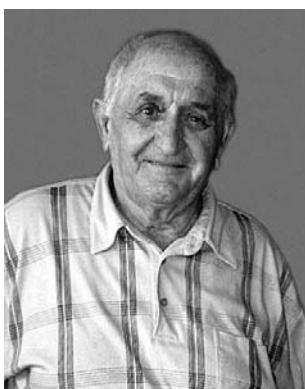


Фото 16.22. Преподаватели кафедры — деканы химического факультета.
Слева: доцент Николай Кондратьевич Чуб (1930—2008),
справа — профессор Евгений Борисович Цупак (1938—2018)

Литература

- Симонов А.М., Углов П.А. О применении реакции аминирования с помощью амида натрия к соединениям ряда бензимидазола // Журнал общей химии, **1951**. Т. 21. 884–888.
- Пожарский А.Ф., Симонов А.М. Аминирование гетероциклов по Чичибабину. Изд-во Ростовского ун-та, Ростов-на-Дону, **1971**. 133 с.
- Пожарский А.Ф., Доронькин В.Н., Симонов А.М. Успехи в изучении реакции Чичибабина // Успехи химии, **1978**. Т. 47. № 11. 1933–1969.
- Кашпаров И.С., Пожарский А.Ф. Прямое гидроксилирование имидазолов. Новый метод синтеза имидазолонов-2, аримидазолонов и перимидонов // Химия гетероциклических соединений, **1971**. № 1. 124–28.
- Симонов А.М., Анисимова В.А. Синтез и превращения 2-амиробензимидазолов // Химия гетероциклических соединений, **1979**. № 7. С. 867–887.
- Katritzky A.R., Pozharskii A.F. Handbook of Heterocyclic Chemistry. 2-nd edition, Pergamon, Amsterdam, **2000**, p. 452–453.
- Pozharskii A.F., Zvezdina E.A., Simonov A.M. Unexpected Formation of 2-Nitro- and 2,2'-Azo-benzimidazoles // Tetrahedron Letters, **1967**. № 23. P. 2219–2222.
- Пожарский А.Ф., Звездина Э.А. Кислотные свойства аминогруппы // Успехи химии, **1973**. Т. 42. № 1. С. 65–101.
- Симонов А.М., Кочергин П.М. Синтез производных имидазо[1,2-*a*]бензимидазола и имидазолино[1,2-*a*]бензимидазола // Химия гетероциклических соединений, **1965**. № 2. С. 316–317.
- Пожарский А.Ф., Марюха Б.К., Симонов А.М. Прямое N-арилирование пятичленных азотистых гетероциклов // Журнал общей химии, **1963**. Т. 33. № 3. С. 1005–1007.
- Пожарский А.Ф., Симонов А.М., «Дипольные моменты N-замещенных имидазола и бензимидазола // Журнал общей химии, **1964**. Т. 34. № 1. С. 224–227.
- Simonov A.M., Sitkina L.M., Pozharskiy A.F. Unusual Azo-coupling Reaction in the Imidazole Series // Chemistry & Industry, **1967**. P. 1454.
- Тертов Б.А., Кощенко Ю.В. Литий-, натрий- и магнийорганические соединения азолов // Химия гетероциклических соединений, **1988**. № 2. С. 147–162.
- а) Симонов А.М., Пожарский А.Ф., Гарновский А.Д. Итоги конференции по химии пятичленных азотистых гетероциклов // Журнал ВХО им. Д.И. Менделеева, **1963**, т. 8, с. 219–221.
б) Симонов А.М., Пожарский А.Ф. Вторая Всесоюзная конференция по химии пятичленных азотистых гетероциклов // Журнал ВХО им. Д.М. Менделеева, **1967**, т. 12, с. 225–227.
- Pozharskii A.F., Nanavyan I.M., Kuzmenko V.V. Formation of 3-amino-1,2,4-triazines by Thermolysis of Condensed N-Ammo-*azidoimidazoles* // Mendeleev Commun., **1992**. № 1. P. 33–34.
- Пожарский А.Ф., Антоненко А.А., Чернышев А.И., Александров Г.Г., Кузьменко В.В., Озерянский В.А. 3-Галогено-1-аминоимидазолы: необычная реакция окисления в растворе хлороформа // Химия гетероциклических соединений, **1994**, № 10. С. 1355–1363.
- Kuzmenko V.V., Pozharskii A.F. N-Aminoazoles. Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, San-Diego, **1992**. V. 53. P. 85–231.
- Шоршнев С.В., Есипов С.Е., Чернышев А.И., Пожарский А.Ф., Кузьменко В.В., Гулевская А.В. // Химия гетероциклических соединений, **1990**. № 2. Р. 224–233.
- Шоршнев С.В., Есипов С.Е., Кузьменко В.В., Гулевская А.В., Пожарский А.Ф., Чернышев А.И., Александров Г.Г., Доронькин В.Н. // Химия гетероциклических соединений, **1990**. № 11. 1545–1558.
- Пожарский А.Ф., Гулевская А.В., Кузьменко В.В. Синтез 3-амино- и 3-алкиламиноизофервернульной кислоты. Первый случай прямого аминирования 1,2,4-триазинового кольца по положению 3 // Химия гетероциклических соединений, **1988**. № 12. С. 1696–1697.
- Besedin D.V., Gulevskaya A.V., Pozharskii A.F. «Reaction of 6,8-dimethylpyrimido[4,5-*c*]pyridazine-5,7(6H,8H)-dione with α -diamines as the first example of tandem nucleophilic substitution in neutral azines // Mendeleev Commun., **2000**. V. 10. № 4. P. 150–151.
- Gulevskaya A.V., Besedin D.V., Pozharskii A.F., Starikova Z.A. 6,8-Dimethylpyrimido[4,5-*c*]pyridazine-5,7(6H,8H)-dione: a novel method of pyrrole-ring annulation to azine nucleus based on tandem SNH-SNH –process // Tetrahedron Letters, **2001**. V. 42. № 34. P. 5981–5983.
- Gulevskaya A.V., Maes B.U.W., Meyers C. Synlett, **2007**. 71.
- Verbeeck S., Herrebout W.A., Gulevskaya A., van der Veken B.J., Maes B.U.W. J. Org. Chem., **2010**. 75. P. 5126–5133.
- Gulevskaya A.V., Pozharskii A.F. Advances in Heterocyclic Chemistry, **2007**. V. 93. P. 57–115.

26. Гулевская А.В., Пожарский А.Ф. Окислительное алкиламинирование ароматических и гетероароматических субстратов и сопутствующие гетероциклизации // Изв. АН. Сер. хим., **2008**. № 5. С. 899–913.
27. Gulevskaya A.V., Pozharskii A.F. The SNH-Amination of Heteroaromatic Compounds. In Metal Free C-H Functionalization of Aromatics. Nucleophilic Displacement of Hydrogen, eds. V.N. Charushin and O.N. Chupakhin, Springer, **2014**, 179–240. DOI: 10.1007/7081_2013_114.
28. Пожарский А.Ф., Кашпаров И.С., Холлс П.Дж., Залетов В.Г. Электронные свойства перимидина // Химия гетероциклических соединений, **1971**, № 4, с. 543–552.
29. Шейнкман А.К., Пожарский А.Ф., Соколов В.И., Ступникова Т.В. Новая реакция рециклизации: простой синтез 2-замещенных перимидина // Доклады АН СССР, **1976**. Т. 226. № 5. С. 1094–1096.
30. Пожарский А.Ф., Смирнова Л.П., Клюев Н.А., Старшиков Н.М. «Новая реакция перимидинов и бензимидазолов: димеризация при действии иодилитийбензофенона с последующей ароматизацией одного и раскрытием другого гетерокольца» // Журнал органической химии, **1984**. Т. 20. № 7. С. 1567–1575.
31. Пожарский А.Ф., Суслов А.Н., Катаев В.А. «Образование анионного гидридного π -комплекса при действии 1,3,5-тринитробензола на кофермент NAD-H, его модели и дигидропроизводные других азотистых гетероциклов» // Доклады АН СССР, **1977**. Т. 234. № 4. С. 841–844.
32. Пожарский А.Ф., Дальниковская В.В. Перимидины // Успехи химии, **1981**. Т. 50. № 9. С. 1559–1600.
33. Пожарский А.Ф., Суслов А.Н., Старшиков Н.М., Попова Л.Л., Клюев Н.А., Аданин В.А. π -Донорные свойства 1,8-нафтилендиаминов, и 2,3-дигидроперимидинов // Журнал органической химии, **1980**. Т. 16. № 10. С. 2216–2228.
34. Vistorobskii N.V., Pozharskii A.F., Shorshnev S.V., Chernyshev A.I. Unexpected Formation of Diels-Alder Adducts from 4-Hydroxymethyl Derivatives of Proton Sponge // Mendeleev Commun., **1991**. № 1. 10–12.
35. Пожарский А.Ф., Трегуб Н.Г., Романова Е.Ю., Висторобский Н.В., Старицова З.А., Яновский А.И. Неожиданное образование производных нафто[1,8-с,д]пирана при взаимодействии 1,8-бис(диметиламино)нафтилина с трифтторуксусным ангидрилом. Новый тип двойной нафтилиновой «протонной губки» // Известия АН. Сер. хим., **1999**. № 7. С. 1311–1321.
36. Pozharskii A.F., Ryabtsova O.V., Ozeryanskii V. A., Degtyarev A.V., Kazheva O.N., Alexandrov G.G., Dyachenko O.A. Organometallic Synthesis, Molecular Structure, and Coloration of 2,7-Di-substituted 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalenes. How Significant Is the Influence of «Butressing Effect» on Their Basicity? // J. Org. Chem., **2003**. 68. № 26. P. 10109–10122.
37. Ozeryanskii V.A., Milov A.V., Minkin V.I., Pozharskii A.F. 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalene 2,7-Diolate: a simple arylamine nitrogen base with hydride-ion-comparable proton affinity // Angew. Chem. Internat Ed. (English), **2006**. V. 45. № 9. 1453–1456.
38. Povalyakhina M.A., Antonov A.S., Dyablo O.V., Ozeryanskii V.A., Pozharskii A.F. H-Bond-Assisted Intramolecular Nucleophilic Displacement of the 1-NMe₂ Group in 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalenes as a Route to Multinuclear Heterocyclic Compounds and Strained Naphthalene Derivatives // J. Org. Chem., **2011**. 76. 7157–7166.
39. Mikshiev V.I., Antonov A.S., Pozharskii A.F. Tandem Synthesis of 10-Dimethylaminobenzo[h]quinazolines from 2-Ketimino-1,8-bis(dimethylamino)naphthalenes via Nucleophilic Replacement of the Unactivated Aromatic NMe₂ Group // Organic Letters, **2016**. V. 18. 4134–4137.
40. Ozeryanskii V.A., Pozharskii A.F., Koroleva M.G., Shevchuk D.A., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Shilov G.V., Dyachenko O.A. *N,N,N'-Trialkyl-1,8-diaminonaphthalenes*: convenient method of preparation from protonated proton sponges and the first X-ray information // Tetrahedron, **2005**. 61. 4221–4232.
41. Filatova E.A., Pozharskii A.F., Gulevskaya A.V., Ozeryanskii V.A. Multiple Transformations of 2-Alkynyl-1,8-bis(dimethylamino)naphthalenes into Benzo[g]indoles. Pd/Cu-Dependent Switching of the Electrophilic and Nucleophilic Sites in Acetylenic Bond and a Puzzle of Porcelain Catalysis // J. Org. Chem., **2015**. V. 80. № 2. P. 872–881.
42. Pozharskii A.F., Povalyakhina M.A., Degtyarev A.V., Ryabtsova O.V., Ozeryanskii V.A., Dyablo O.V., Tkachuk A.V., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Dyachenko O.A. NaphthaleneProton Sponges as Hydride Donors: Diverse appearances of the *tert*-amino-effect // Org. Biomolecular Chem., **2011**. 9. P. 1887–1900.
43. Kachalkina S.G., Borodkin G.S., Pozharskii A.F., Antonov A.S., Borodkina I.G., Maltsev Y.F., Filatova E.A., Filarowskii A., Ozeryanskii V.A. Base-promoted transformation of 2-C(O)R-1,8-bis(dimethylamino)naphthalenes into benzo[g]indole derivatives // Mendeleev Comm., **2015**. V. 25. № 3. P. 182–184.

44. Pozharskii A.F., Degtyarev A.V., Ryabtsova O.V., Ozeryanskii V.A., Starikova Z.A., Kletzkii M.E., Sobczyk L., Filarowskii. A. 2-*-*Hydroxyalkyl- and 2,7-Di(*-*hydroxyalkyl)-1,8-bis(dimethylamino) naphthalenes: Stabilization of Non-Conventional *In/Out*-Conformers of «Proton Sponges» via N...H—O Intramolecular Hydrogen Bonding. A Remarkable Kind of Tandem Nitrogen Inversion // J. Org. Chem., **2007**. 72. № 8. P. 3006–3019.
45. Pozharskii A.F., Degtyarev A.V., Ozeryanskii V.A., Ryabtsova O.V., Starikova Z.A., Borodkin G.S. 1,8,1',8'-Tetrakis(dimethylamino)-2,2'-dinaphthylmethanols: Double *In/Out*Proton Sponges with Low-Barrier Hydrogen Bond Switching // J. Org. Chem., **2010**. 75. № 14. P. 4706–4715.
46. Antonov A.S., Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Filarowskii A., Suponitsky K.Yu., Tolstoy P.M., Vovk M.K. Ring Lithiation of 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalene: Another Side of the ‘Proton Sponge Coin’ // Dalton Transactions, **2015**. 44. P. 17756–17766.
47. Ozeryanskii V.A., Pozharskii A.F., Antonov A.S., Filarowskii A., «Out-Basicity of 1,8-bis(dimethylamino) naphthalene: The experimental and theoretical challenge // Org. Biomol. Chem., **2014**. 12. № 15. P. 2360–2369.
48. Kostyanovskii R.G., Pozharskii A.F., Nelyubina Y.V., Lyssenko K.A., Kadorkina G.K., Degtyarev A.V., Nabiev O.G., Chervin I.I. «The absolute configuration of a chiral proton sponge // Mendeleev Commun., **2008**. 18. № 2. P. 86–87.
49. Ozeryanskii V.A., Vlasenko M.P., Pozharskii A.F., Sergeyev S., Maes B.U.W., Franck P., Herrebut W.A. Proton Sponge Analogue of the Troger’s Base: A Compound with Remarkable Enantiomeric Stability // Chemistry Select, **2017**. 2. P. 9882–9887.
50. Пожарский А.Ф., Озерянский В.А., «Исследование внутримолекулярной водородной связи в протонированных 1,8-бис(диметиламино)нафтилинах методом ЯМР 1Н // Известия АН, сер. хим., **1998**. № 1. С. 68–75.
51. Degtyarev A.V., Ryabtsova O.V., Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Starikova Z.A., Sobczyk L., Filarowski A. 2,7-Disubstituted proton sponges as borderline systems for investigating barrier-free intramolecular hydrogen bonds. Protonated 2,7-bis(trimethylsilyl)- and 2,7-di(hydroxymethyl)-1,8-bis(dimethylamino)naphthalenes // Tetrahedron, **2008**. 64. № 27. P. 6209–6214.
52. Ozeryanskii V.A., Pozharskii A.F., Borodkin G.S., Filarowskii A. Extreme Magnetic Separation of Gemini Protons in Protonated N,N,N'-Trimethyl-1,8-diaminonaphthalene. A Puzzle of the Fourth Methyl Group //Organic Letters, **2013**. V. 15. № 9. P. 2194–2197.
53. Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A. Proton sponges and hydrogen transfer phenomena // Mendeleev Commun., **2012**. V. 22. P. 117–124.
54. Пожарский А.Ф. Нафтиловые протонные губки // Успехи химии, **1998**. Т. 67. № 1. С. 3–26.
55. Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A. «Proton sponges // The Chemistry of Anilines, ed. by Z. Rappoport, J. Wiley & Sons, Chichester, **2007**. Part 2. Chapter 17. P. 931–1026.
56. Пожарский А.Ф., Озерянский В.А., Филатова Е.А. Гетероциклические супероснования: перспектива и текущие тенденции // Химия гетероциклик. соедин., **2012**. № 1. С. 208–228. Chem. Heter. Comp., **2012**. V. 48. № 1. P. 200–219.
57. Dyablo O.V., Shmoilova E. A., Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Burov O.N., Starikova Z.A., 4,5-Bis(dimethylamino)quinolines: Proton Sponge versus Azine Behavior // Organic Letters, **2012**, V. 14. № 16. P. 4134–4137.
58. Gulevskaia A.V., Tyaglyiv A.S., Pozharskii A.F., Nelina-Nemtseva J.I., Steglenko D.V. Heterocyclization of Enediynes Promoted by Sodium Azide: A Case of Ambiguity of X- ray Data and Structure Revision // Organic Letters, **2014**. V. 16. 1582–1585.
59. Горюненко В.А., Гулевская А.В., Пожарский А.Ф. Использование SN Н-методологии в синтезе новой гетероциклической системы пирроло[2',3': 5,6]пиридиназино[3,4-d]пиридин-7,9(6Н,8Н)-диона // Известия АН, сер.хим., **2003**. № 2. С. 422–427.
60. Gulevskaia A.V., Shvydkova E.A., Tonkoglazova D.I. Eur. J. Org. Chem., **2018**. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800613/>
61. Пожарский А.Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. М.: изд-во «Химия», **1985**.
62. Filatova E.A., Borovlev I.V., Pozharskii A.F., Starikova Z.A., Vistorobskii N.V. 2-Trifluoromethyl-perimidines with electron-withdrawing groups at the 6(7)-position: a case of extremely hindered annular prototropy // Mendeleev Commun., **2000**. V. 10. № 5. P. 178–180.
63. Пожарский А.Ф., Солдатенков А.Т. Молекулы-перстни. М.: изд-во «Химия», **1993**.
64. Pozharskii A.F., Soldatenkov A.T., Katritzky A.R. Heterocycles in Life and Society. J. Wiley & Sons, Chichester, 1st edition: **1997**. 301 pp; 2nd edition: **2011**. 382 pp.