

2. **Иванский В. И.** Химия гетероциклических соединений: Учеб. пособ. / В. И. Иванский. – М., 1978. – С. 245, 269–270.
3. **Нестерова Е. Ю.** Применение перегруппировки курциуса в синтезе β-аминоникотиновой кислоты / Е. Ю. Нестерова, А. С. Пугачева, М. В. Воевудский, О.С. Станкевич // Вісник Дніпропетр. ун-ту, Хімія, –2007. –Вып. 13, № 10/2 –С. 72–75.
4. **Alvero A. B.** Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone) induces Apoptosis in Ovarian Cancer Cells / A. B. Alvero, W. Chen, A. C. Sartorelli, P. Schwartz, Th. Rutherford // Journal of the Society for Gynecologic Investigation. –2006. –V. 13, №. 2. – P. 145–152.
5. **Jiang Z. G.** Neuroprotective activity of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (PAN-811), a cancer therapeutic agent. / Z. G. Jiang, M. S. Lebowitz, H. A. Ghanbari // CNS Drug Rev. –2006. –V. 12, № 1. –P. 77–90.
6. **Ma B.** A multicenter phase II trial of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP, Triapine) and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer with pharmacokinetic evaluation using peripheral blood mononuclear cells / B. Ma, B. C. Goh, E. H. Tan, K. C. Lam, R. Soo, S. S. Leong, L. Z. Wang, F. Mo, A. T. Chan, B. Zee, T. Mok // Invest. New Drugs. –2008. –V. 26, № 2. –P. 169–73.
7. **Shao J.** A Ferrous-triapine complex mediates formation of reactive oxygen species that inactivate human ribonucleotide reductase / J. Shao, B. Zhou, A. J. Di Bilio, L. Zhu, T. Wang, Qi Ch, J. Shih, Y. Yen // Mol. Cancer Ther. –2006. –V. 5. –P. 586–592.

(1H, COOH, c)

Надійшла до редколегії 20.01.09

УДК 547-327

А. С. Пугачева, Е. Ю. Нестерова

Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара

МЕТОДЫ СИНТЕЗА АЦИЛАЗИДОВ

Розглянуто класичні та сучасні методи синтезу ацилазидів на основі карбонових кислот та їх похідних, а також карбонільних сполук.

Ацилазиды являются удобными и доступными интермедиатами в органической химии. Они используются для получения амидов в пептидном синтезе; азотсодержащих гетероциклических соединений, подвергаются легкой термической перегруппировке в изоцианаты, из которых могут быть получены амины, уретаны, тиоуретаны, кетенимины, карбодиимиды и мочевины [1; 2].

Получение ацилазидов из карбоновых кислот и их производных. Обычно ацилазиды получают из производных карбоновых кислот, таких как хлорангидриды и гидразиды [3].

Все способы превращения гидразидов в азиды основаны на реакции гидразидов с азотистой кислотой. Реакцию почти всегда ведут при охлаждении льдом. Для выделения азотистой кислоты из нитрита натрия обычно применяют соляную кислоту, хотя серная и азотная кислоты тоже пригодны для этой цели. Часто применяется уксусная кислота [9;11], особенно, в случае соединений, чувствительных к действию минеральных кислот. Реакция азотистой кислоты с гидразидами протекает быстро и экзотермично, поэтому следует отводить выделяющееся тепло; повышение температуры приводит к снижению выхода вследствие разложения или азотистой кислоты, или азиды, или обоих вместе.

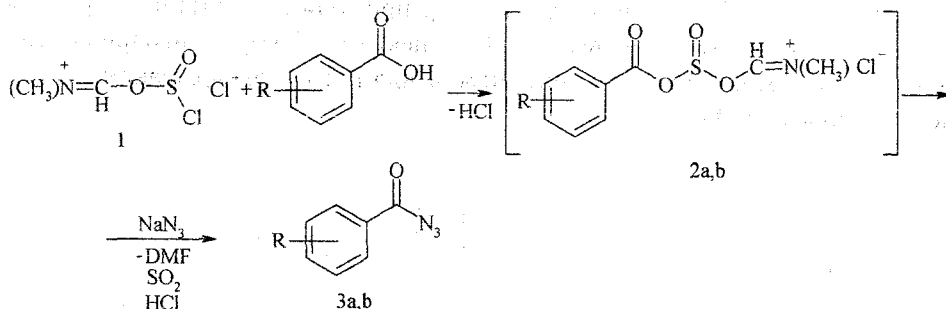
© А. С. Пугачева, Е. Ю. Нестерова, 2009

Реакцию между хлорангидридом кислоты и азидом натрия можно проводить в отсутствие воды по способу описанному Шрётером, Форстером [15] или с водным раствором азидата натрия по Линдеману [3].

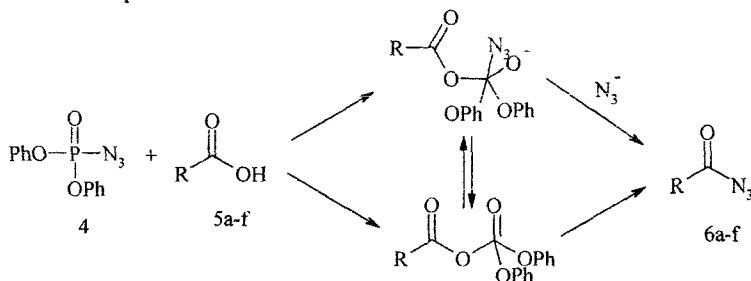
Для проведения реакции по сухому способу хлорангидрид кислоты растворяют в инертном растворителе и перемешивают и (или) нагревают с измельченным азидом натрия (также применяется азид аммония [10]). Тем не менее, для многих хлорангидридов, особенно гетероциклических кислот, не удается провести реакцию с сухим азидом натрия [27]. При проведении реакции по мокрому способу концентрированный водный раствор азидата натрия приливают при перемешивании к раствору хлорангидрида кислоты в органическом растворителе, который смешивается с водой. Иногда применяется двухфазная система, состоящая из эфирного раствора хлорангидрида кислоты и водного раствора азидата натрия [3].

В литературе [4-6; 8; 14; 16-20; 23-26; 28; 30] приведен ряд методов, позволяющих получить ацилазиды из карбоновых кислот с использованием «активаторов» кислоты.

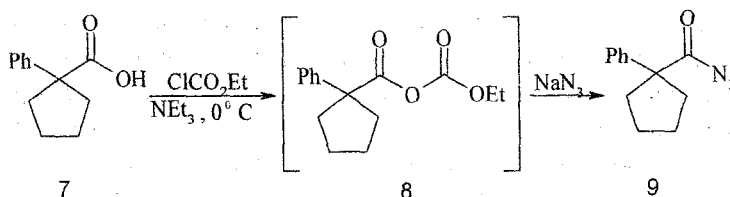
Так в [4] в качестве «активатора» карбоновой кислоты предложен продукт взаимодействия ДМФА с тионилхлоридом – N,N-диметилхлоросульфитметанаминий хлорид **1** [5], который с замещенными бензойными кислотами при комнатной температуре образует производные **2a,b**, легко взаимодействующие с азидом натрия с образованием ацилазидов **3a,b**:



В реакциях с карбоновыми кислотами вместо азидата натрия можно использовать жидкий дифенилфосфорилазид **4**, который может храниться без разложения в безводной среде, без доступа света [30;26]. В [23–25] его используют для превращения ряда карбоновых кислот **5a-f** в соответствующие ацилазиды **6a-f**. Этот метод позволяет получить с хорошими выходами азиды замещенных алифатических, ароматических и гетероциклических кислот.

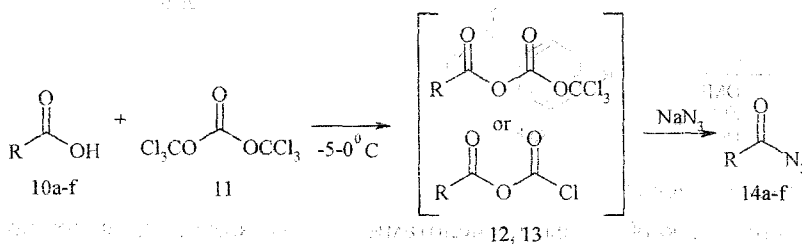


В [17–19] в качестве агента, позволяющего в очень мягких условиях превратить карбоновые кислоты в соответствующие ацилазиды, применяют этилхлороформат. Kaiser и Weinstock [19] использовали этот метод для получения из 1-фенилциклопентанкарбоновой кислоты **7** азида **9**. Реакция проводится при температуре не выше 0 °С. В качестве интермедиата выступает смешанный ангидрид **8**, который реагирует с азидом натрия.



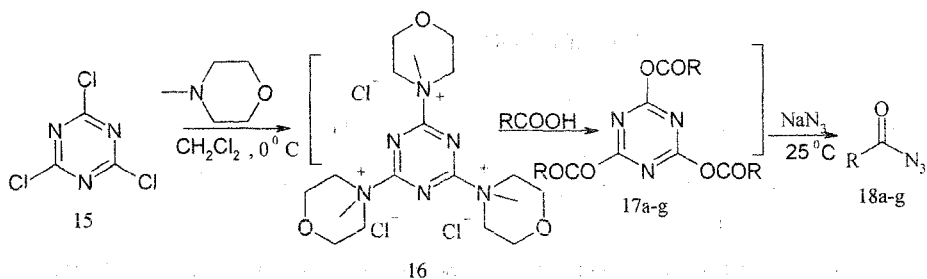
Возможным ограничением данной реакции является близкая реакционная способность карбонильных групп в ангидриде **8**, который реагирует с азид-ионом по более электрофильной карбонильной группе. Стерические эффекты не оказывают существенного влияния на направление реакции.


Недавние разработки [16], направленные на получение ацилазидов из арил- и алкилкарбоновых кислот **10a-f**, позволили осуществить данное превращение с помощью трифосгена **11** [8]. Как известно [20], при взаимодействии с карбоновыми кислотами, при температуре не выше 0 °С, трифосген образует ангидриды или хлорангидриды **12**, **13**, которые под действием азида натрия превращаются в соответствующие ацилазиды **14a-f**.



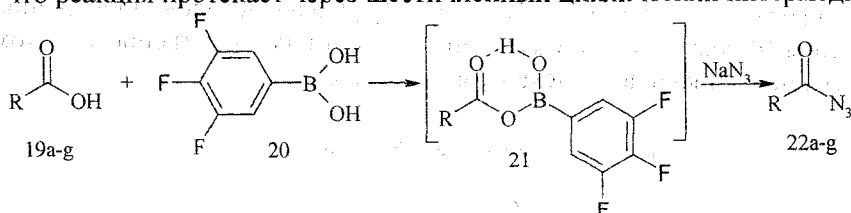
R = a. Ph b. p-CH₃-C₆H₄ c. p-O₂N-C₆H₄ d. PhOCH₂ e. C₆H₁₃ f. C₈H₁₇

Цианурхлорид **15** часто используется в органическом синтезе [14] и находит применение как активирующий агент в синтезе ацилазидов из карбоновых кислот, поскольку отличается стабильностью и меньшей токсичностью по сравнению с трифосгеном. Bandgar и Pandit [6] применили его для превращения арил-, гетероарил-, алкиларил- и алкилкарбоновых кислот в соответствующие ацилазиды **18a-g** в присутствии N-метилморфолина и азида натрия. Авторы предполагают, что реакция протекает с образованием промежуточной четвертичной соли **16**, из которой под действием карбоновых кислот получают сложные эфиры **17a-g**, легко реагирующие с азидом натрия при комнатной температуре. Преимуществом данного метода является то, что промежуточные соединения **16**, **17a-g** не выделяются в ходе синтеза и не выпадают в осадок.



R= a. Ph b. p-HO-C₆H₄ c. p-Cl-C₆H₄ d. p-O₂N-C₆H₄ e.  f. C₆H₁₃ g. C₈H₁₇

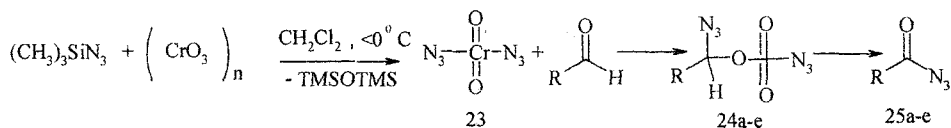
Производные борной кислоты могут выступать в качестве катализатора реакции карбоновых кислот с азид-ионом. В [28] азид натрия реагирует с рядом карбоновых кислот **19a-g** в присутствии 3,4,5-трифторфенилборной кислоты **20** с образованием соответствующих ацилазидов **22a-g** с высокими выходами. Авторы предполагают, что реакция протекает через шестичленный циклический интермедиат **21**.



R= a. Ph b. p-HO-C₆H₄ c. p-Cl-C₆H₄ d. p-O₂N-C₆H₄ e. PhOCH₂ f. C₆H₁₃ g. C₈H₁₇

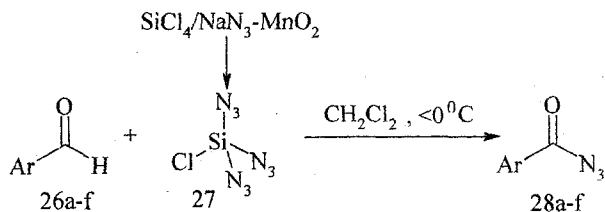
Синтез ацилазидов из карбонильных соединений. Окисление карбонильных соединений в соответствующие ацилазиды [7; 12; 13; 21; 22; 29] является важным синтетическим процессом, в качестве существенного аспекта которого выступает селективность реагентов, способствующих данным превращениям, особенно, в присутствии чувствительных к окислению функциональных групп.

Первым успешным превращением альдегидов в ацилазиды можно считать реакцию замещенных бензальдегидов со смесью азидотриметилсилана и хромового ангидрида [21]. Реакция проходит в очень мягких условиях и позволяет получить некоторые неустойчивые ацилазиды. Предполагается, что в ходе реакции к карбонильной группе присоединяется полученный *in situ* хромилазид **23** с образованием эфиров **24a-e**, из которых далее, благодаря окислительному распаду, формируются ацилазиды **25a-e**.



R= a. Ph b. p-Cl-C₆H₄ c. m-O₂N-C₆H₄ d. CH₃(CH₂)₂ e. C₇H₁₅

В [13] для превращения ряда ароматических альдегидов **26a-f** в ацилазиды **28a-f** исследовали окислительную способность активного диоксида марганца в смеси с тетрахлорсиланом и азидом натрия, которые образуют реакционноспособное соединение триазидохлорсилан **27**.

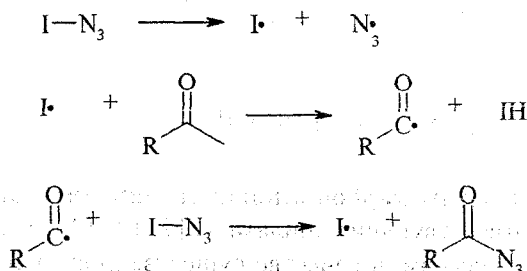


R= a. Ph b. p-CH₃-C₆H₄ c. p-O₂N-C₆H₄ d. p-HO-C₆H₄ e. p-Cl-C₆H₄ f. p-CH₃OC₆H₄

В реакции участвуют альдегиды, содержащие как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители, а также двойные связи.

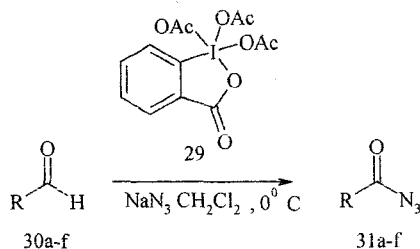
В вопросе селективного окисления карбонильной группы иод-содержащие реагенты представляют значительный интерес.


Азид йода хорошо известен своей способностью к гомолитическому разрыву связи с образованием радикалов, которые могут замещать водород в соединениях с низкой энергией диссоциации C—H связи [29]. Для альдегидов эта величина достигает значения 90 ккал/моль и замещение проходит количественно при комнатной температуре по радикальному механизму [22] по схеме



К недостаткам данного метода следует отнести склонность азида йода к взрывчатым превращениям.

Серьезный сдвиг в химии иодсодержащих реагентов произошел после открытия полезных свойств 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1H)-она **29** [12], позволяющего в мягких условиях в смеси с азидом натрия провести окисление ароматических и гетероциклических альдегидов **30a-f** в соответствующие ацилазиды **31a-f** [7].



R= a. Ph b. p-CH₃OC₆H₄ c. p-CH₃-C₆H₄ d. p-O₂N-C₆H₄ e.  f. PhCH₂

По данной методике из никотинового альдегида с высоким выходом получен азид никотиновой кислоты.

Библиографические ссылки

1. А. с. СССР, С 07 d 31/24, С 07с 101/02 Способ получения никотиноил-dl-метионина / Я. Б. Максимович, И. Б. Чекмарева, Ф. Г. Шепель, Н. Г. Антипов. –№ 388554. Заявл. 28.05.71., Оpubл. 25.06.76
2. А. с. СССР, С 07 d 31/34 Способ получения N-никотиноил-γ-аминоасляной кислоты или ее эфиров / В. М. Копелевич, Л. М. Шмуйлович, В. И. Трубников, Ф. М. Шемякин, Э. А. Бендииков, Н. В. Каверина, В. В. Петров –№ 325232. Заявл. 6.08.70., Оpubл. 23.02.72
3. **Смит П. А. С.** Реакция Курциуса / П. А. С. Смит // Органические реакции. – М., 1951. – Т. 3. –С. 322–370
4. **Arrieta A.** N,N-Dimethylchlorosulfitemethaniminium chloride (SOCl₂-DMF) a versatile dehydrating reagent / A. Arrieta, J. M. Aizpurua, C. Palomo // Tetrahedron Letters –1984. – V. 25, № 31. –P. 3365–3368
5. **Ballester M.** Inert carbon free radicals. 4. Spin labeling of amino acids and peptides / M. Ballester, J. Riera, J. Castaner, C. Rovira, J. Veciana, C. Onrubia // J. Org. Chem. –1983. – V. 48, № 21. –P. 3716–3720
6. **Bandgar B.P.** Synthesis of acyl azides from carboxylic acids using cyanuric chloride / B. P. Bandgar, S. S. Pandit // Tetrahedron Letters –2002. –V. 43, № 18. –P. 3413–3414
7. **Bose D. S.** Iodine(V) reagents in organic synthesis. Dess–Martin periodinane mediated efficient one-pot oxidation of aldehydes to acyl azides / D. S. Bose, A. V. N. Reddy // Tetrahedron Letters –2003. –V. 44, № 17. –P. 3543–3545
8. **Cotarca L.** Bis(trichloromethyl) Carbonate in Organic Synthesis / L. Cotarca, P. Delogu, A. Nardelli, V. Šunjić // Synthesis –1996. –P. 553–576
9. **Curtius Th.** Verkettung von amidosäuren. VI. Abhandlung. Über die bildung von asparaginsäureketten mit hippurazid / Th. Curtius, H. Curtius // J. Prak. Chem. –1904. –V. 70, № 1.– P. 158–194
10. **Curtius Th.** Hydrazide und Azide organischer Säuren. XXXIII. Abhandlung. Über die Einwirkung von Hydrazin und salpetriger Säure auf Di- und Triglykolamidssäureester / Th. Curtius, O. Hofmann // J. Prak. Chem. –1918. –V. 96, № 1. –P. 202–235
11. **Curtius Th.** Hydrazide und azide organischer säuren. XXVI. Abhandlung. 11. Das hydrazid der brenzschleimsäure / Th. Curtius, R. Leimbach // J. Prak. Chem. –1902. –V. 65, № 1. – P. 20–41
12. **Dess D. B.** A useful 12-I-5 triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin periodinane) for the selective oxidation of primary or secondary alcohols and a variety of related 12-I-5 species / D. B. Dess, J. C. Martin // J. Am. Chem. Soc. –1991. –V. 113, № 19. –P. 7277–7287
13. **Elmorsy S. S.** Oxidation of aldehydes to acyl azides using triazidochlorosilane (TACS)-active manganese dioxide reagent // Tetrahedron Letters –1995. –V. 36, № 8. –P. 1341–1342.
14. **Falorni M.** Mild reduction of carboxylic acids to alcohols using cyanuric chloride and sodium borohydride // M. Falorni, A. Porcheddua, M. Taddeia // Tetrahedron Letters –1999. –V. 40, № 23. –P. 4395–4396
15. **Forster M. O.** LII.—The triazo-group. Part IX. Transformation of cinnamoylazoimide into cinnamylcarbimide (cinnamyl isocyanate)// J. Chem. Soc. –1909. –V. 95. –P. 433–439
16. **Gumastea V. K.** A mild and efficient method for the preparation of acyl azides from carboxylic acids using triphosgene / V. K. Gumastea, B.M. Bhawala, A.R.A.S. Deshmukh // Tetrahedron Letters –2002. –V. 43, № 7. –P. 1345–1346
17. **Jessup P. J.** 1-N-Acylamino-1,3-dienes from 2,4-pentadienoic acids by the Curtius rearrangement: benzyl *trans*-1,3-butadiene-1-carbamate / P. J. Jessup, C. B. Petty, J. Roos, L. E. Overman // Organic Syntheses –1988. Coll. –V. 6. –P. 95
18. **Jiaoa Y.** Unexpected thermal rearrangement of N-alkoxycarbonyl imidazole acryl azides to imidazo[1,5-c]pyrimidinone or imidazo[4,5-c]pyridinone / Y. Jiaoa, E. Valenteb, S. T. Garnera, X. Wanga, H. Yu // Tetrahedron Letters –2002. –V. 43, № 33. –P. 5879–5881
19. **Kaiser C.** Amines from mixed carboxylic-carbonic anhydrides: 1-phenylcyclopentylamine / C. Kaiser, J. Weinstock // Organic Syntheses –1988. Coll. –V. 6. –P. 910

20. **Kocz R.** A Convenient Triphosgene- Mediated Synthesis of Symmetric Carboxylic Acid Anhydrides / R. Kocz, J. Roestamadji, Sh. Mobashery // *J. Org. Chem.* –1994. –V. 59, № 10. –P. 2913–2914
21. **Lee J. G.** Oxidation of aldehydes to acyl azides by chromic anhydride-azidotrimethylsilane / J. G. Lee, K. H. Kwaka // *Tetrahedron Letters* –1992. –V. 33, № 22. –P. 3165–3166
22. **Marinescu L.** Radical Azidonation of Aldehydes / L. Marinescu, J. Thinggaard, I. B. Thomsen, M. Bols // *J. Org. Chem.* –2003. –V. 68, № 24. –P. 9453–9455
23. **Ninomiya K.** Phosphorus in organic synthesis—VII : Diphenyl phosphorazidate (DPPA). A new convenient reagent for a modified curtius reaction / K. Ninomiya, T. Shioiri, S. Yamada // *Tetrahedron* –1974. V. 30. № 14. –P. 2151-2157
24. **Shao H.** A practical solid phase synthesis of quinazoline-2,4-diones / H. Shao, M. Colucci, Sh. Tong, H. Zhang, A. L. Castelhana // *Tetrahedron Letters* –1998. –V. 39, № 40 –P. 7235–7238
25. **Shioiri T.** Diphenylphosphoryl azide. New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis / T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada // *J. Am. Chem. Soc.* –1972. –V. 94, № 17. –P. 6203–6205
26. **Shioiri T.** Diphenyl phosphorazidate / T. Shioiri, S. Yamada // *Organic Syntheses* –1990. Coll. Vol. 7. –P. 206
27. **Spoerri P. E.** Syntheses in the Pyrazine Series. I. The Curtius and Hofmann Degradation of Pyrazine-2,5-dicarboxylic Acid / P. E. Spoerri, A. Erickson // *J. Am. Chem. Soc.* –1938. –V. 60, № 2 –P. 400–402
28. **Tale R. H.** 3,4,5-Trifluorobenzeneboronic acid: a mild and versatile catalyst for the one-pot synthesis of acyl azides from carboxylic acids / R. H. Tale, K. M. Patila // *Tetrahedron Letters* –2002. –V. 43, № 52. –P. 9715–9716
29. **Viuf Ch.** Radical Azidonation of Benzylic Positions with Iodonium Azide / Ch. Viuf, M. Bols // *Angew. Chem. Int. Ed.* –2001. –V. 40, № 3. –P. 623–625
30. **Wolff O.** Reliable Protocol for the Large Scale Synthesis of Diphenylphosphoryl Azide (DPPA) / O. Wolff, S. R. Waldvogel // *Synthesis* –2004. –P. 1303–1305

Надійшла до редколегії 20.01.09

УДК 662.3: 621.455 (088.8)

К. Є. Варлан, О. Ю. Нестерова

Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара

ХІМІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ ФЕРОЦЕНУ

Проаналізовані літературні і патентні джерела стосовно хімічної модифікації фероцену для отримання похідних, придатних для використання у високоенергетичних сумішевих композиціях зі стабільними експлуатаційними характеристиками. Показано зв'язок особливостей хімічної будови похідних фероцену з їхніми основними технологічними властивостями.

1. Фероцен і основні методи його одержання

Фероцен останнім часом є об'єктом прискіпливої уваги дослідників і технологів. Це обумовлено не тільки унікальністю хімічної будови, але й наявністю практично значущих специфічних властивостей. Зокрема, фероцен широко застосовується у високоенергетичних сумішевих системах. Він є відомою присадкою до палив [1], що підвищує швидкість їхнього горіння, а також – регулятором швидкості горіння твердих ракетних палив [2]