

На правах рукописи



КАСАНОВА АСИЯ ЖУРСУНОВНА

**ПОЛУЧЕНИЕ, СТРУКТУРА И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ ДИАЗОНИЙ
ТРИФТОРМЕТАНСУЛЬФОНАТОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск – 2016

Работа выполнена на кафедре биотехнологии и органической химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент
Краснокутская Елена Александровна

Официальные оппоненты: Горностаев Леонид Михайлович,
доктор химических наук, профессор,
Красноярский государственный педагогический университет им В.П. Астафьева, кафедра химии,
заведующий кафедрой

Аносова Галина Александровна
кандидат химических наук
Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова, кафедра химической технологии, старший преподаватель

Ведущая организация: Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Защита диссертации состоится 14 декабря 2016 г. в 16-30 ч на заседании диссертационного совета Д.212.269.04 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского, 55 и на сайте <http://portal.tpu.ru/council/911/worklist>

Автореферат разослан " __ " _____ 2016 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д.212.269.04

Т.М.Гиндуллина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Высокий синтетический потенциал ароматических солей диазония способствует их широкому использованию в тонком органическом синтезе. В последнее десятилетие разработан и детально исследован уникальный по физико-химическим свойствам класс ароматических солей диазония – арендиазоний сульфонаты (тозилаты (АДТ), додецилбензолсульфонаты, камфораты). Указанные соединения обладают высокой растворимостью, как в воде, так и в органических средах (полярных и неполярных). Они устойчивы при хранении и безопасны при использовании в сухом виде, обладают высокой реакционной способностью.

В настоящее время известны отдельные представители арендиазоний трифторметансульфонатов (трифлатов). Однако методы их получения мало разработаны, а потому нет достаточной информации об особенностях их строения и реакционной способности. Актуальной задачей является разработка надежных методов синтеза гетероароматических солей диазония и исследования их физико-химических свойств.

Работа выполнялась при поддержке грантов РФФИ 14-03-00743а, РФФИ 15-13-10023, Государственного задания «Наука» № 4.1991.2014 К.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез, строение, химические и физико-химические свойства арендиазоний трифторметансульфонатов.
2. Метод получения пиридил трифторметансульфонатов через диазотирование аминопиридинов под действием $\text{NaNO}_2/\text{TfOH}$ в пасте ДМСО.
3. Общий метод получения пиридил, хинолил трифторметансульфонатов и тозилатов через диазотирование аминопиридинов и аминохинолинов под действием $\text{NaNO}_2/\text{TfOH}$ в растворе гексана с добавками ДМСО или ДМФА.

Цель – Синтез, исследование структуры, химических и физико-химических свойств арен- и гетероарендиазоний трифторметансульфонатов

Научная новизна работы

1. Синтезирован широкий ряд арендиазоний трифторметансульфонатов, устойчивых при хранении, взрывобезопасных, хорошо растворимых в воде, полярных и малополярных органических средах.
2. Установлено, что арендиазоний трифлаты демонстрируют высокую реакционную способность в реакциях азосочетания, иодирования, восстановления до арендов, азидирования, палладий-катализируемых реакциях С-С-сочетания, кроме того, способны в растворах CHCl_3 и CCl_4 превращаться в арены и хлорбензолы соответственно.
3. Впервые показано, что аминопиридины и аминохинолины под действием системы $\text{NaNO}_2/\text{TfOH}$ при 20°C диазотируются с образованием эфиров трифторметансульфокислоты.
4. Впервые показано, что 3-аминопиридин и 3-аминохинолин под действием системы $\text{AlkONO}/\text{TfOH}$ в ДМСО при 0°C могут образовывать относительно стабильные в растворе ДМСО соли диазония, способные к

тандемной реакции Соногаширы, катализируемой $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в отсутствие солей меди.

5. Показано, что 6-метил-2-аминопиридин-1-оксид под действием системы $\text{AlkONO}/\text{TfOH}$ в AcOH диазотируется с образованием устойчивой соли диазония, что открывает широкие перспективы для синтеза и исследования физико-химических свойств мало доступных в настоящее время гетероароматических солей диазония.

Практическая значимость

1. Разработан новый метод синтеза пиридил трифторметансульфонатов через диазотирование коммерчески доступных аминопиридинов под действием $\text{NaNO}_2/\text{TfOH}$ в пасте ДМСО.

2. Предложен общий метод получения пиридил и хинолил трифторметансульфонатов и тозилатов через диазотирование аминопиридинов и аминохинолинов под действием $\text{NaNO}_2/\text{TfOH}$ в гексане с добавками ДМСО или ДМФА.

3. Показано, что 2- и 4-замещенные пиридил и хинолил трифлаты могут превращаться в соответствующие хлор- и иодпиридины под действием соляной и иодистоводородной кислот в кипящем ацетонитриле. 3-Замещенные гетероарил трифлаты в указанных условиях инертны.

4. Разработан метод синтеза замещенных хлорпиридинов, включающий последовательное диазотирование с образованием *in situ* пиридил трифлатов и замену трифлатной группы на хлорид-анион под действием HCl в ацетонитриле.

Методы исследования. В работе использовались методы тонкого органического синтеза, спектроскопии ядерно-магнитного резонанса, инфракрасной спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, рентгено-структурного анализа, термические методы исследования.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 122 страницах, содержит 76 схем, 11 рисунков и 16 таблиц. Состоит из 3 глав, выводов, списка литературы из 181 наименования. Глава 1 представляет собой литературный обзор, посвященный методам диазотирования ароматических аминов в присутствии сульфокислот, а также основным методам синтеза пиридил и хинолил сульфонов (трифлатов, мезилатов, тозилатов). Во второй главе излагаются и обсуждаются результаты собственных исследований; в третьей главе приводится описание экспериментальных методик.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Всероссийских научно-практических конференциях студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2013, 2014, 2015, 2016), Международной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Высокие технологии в современной науке и технике» (Томск, 2014, 2015), IVth international workshop on transition metal clusters (Novosibirsk, 2014), Всероссийской молодежной школе-конференции с международным участием «Достижения и проблемы современной химии» (Санкт-Петербург, 2014), Siberian youth conference «Current topics in organic

chemistry» (Sheregesh, 2015), International congress on heterocyclic chemistry «KOST-2015» (Москва, 2015), I Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века» (Казань, 2015), 4th International Conference on Chemical Technology (Mikulov, Czech Republic, 2016).

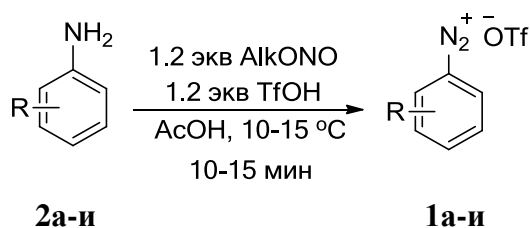
Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи, материалы 18 докладов на конференциях различного уровня.

Личный вклад автора состоит в непосредственном творческом участии на всех этапах научно-исследовательского процесса. Автором синтезирован широкий ряд арендиазоний трифторметансульфонатов, разработаны новые методы синтеза пиридил трифторметансульфонатов, исследована реакционная способность арендиазоний трифторметансульфонатов и пиридил трифторметансульфонатов. Доказана структура всех полученных соединений. Проведена обработка, обобщение всех полученных результатов и формулирование основных выводов по работе.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и исследование химических и физико-химических свойств арендиазоний трифторметансульфонатов (АДТФ)

Впервые синтезирован широкий ряд арендиазоний трифторметансульфонатов **1а-и** реакцией диазотирования анилинов **2а-и** под действием $AlkONO$ в $AcOH$ в присутствии трифторметансульфо кислоты ($TfOH$) (схема 1). Контроль реакции осуществлялся методом ТСХ, качественной реакцией на 2-нафтол. Метод позволяет получить с высокими выходами арендиазоний трифлаты как с донорными, так и акцепторными заместителями в бензольном кольце. При этом синтезированы ранее неизвестные соли диазония **1в, е-и**.



$R=H$ (**1а**, 97%), 4- NO_2 (**1б**, 95%), 2- NO_2 (**1в**, 94%), 4- OMe (**1г**, 87%), 4- Me (**1д**, 75%), 2- Me (**1е**, 74%), 4- $COOH$ (**1ж**, 92%), 4- Bu (**1з**, 58%), 4- I (**1и**, 90%)

Схема 1

Результаты рентгено-структурного анализа показали, что кристаллы *n*-иодбензолдиазоний трифторметансульфоната (**1и**) принадлежат к моноклинной сингонии (рисунок 1), число формульных единиц – 4.

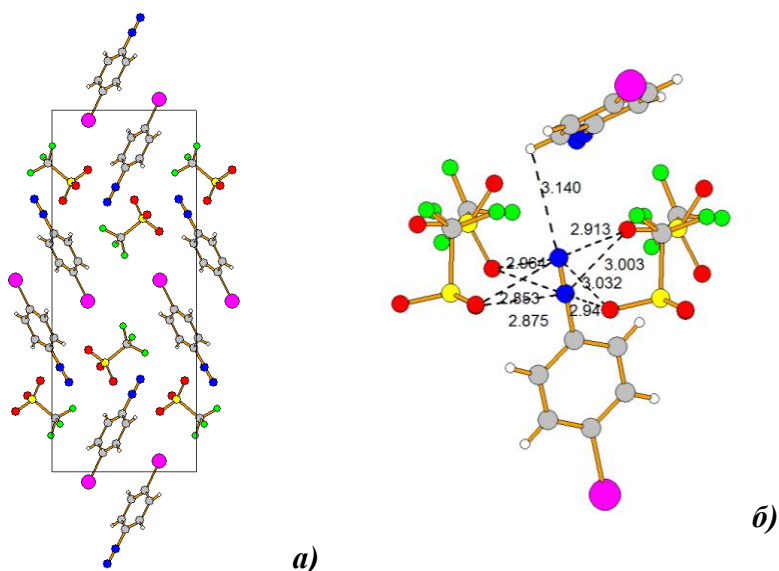


Рисунок 1 – Упаковка молекул в кристалле (а) и взаимное кристаллографическое расположение диазониевой и трифлатной составляющих соли **1и** (б)

Взаимное кристаллографическое расположение диазониевой и трифлатной составляющих соли **1и** (рисунок 1) таково, что катионная составляющая эффективно координирует с четырьмя трифлат-анионами. При этом в ионном связывании от анионной части могут участвовать как атом кислорода, так и атом фтора. Наиболее короткие вычисленные межатомные контакты =O---N –F---N составляют 2.853-2.913 Å, что существенно короче суммы Ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов азота, кислорода и фтора (~2.9 Å).

Результаты, приведенные в таблице 1 свидетельствуют о том, что строение рассматриваемой соли **1и** оказывается типичным для известных солей диазония, что дополнительно подтверждается данными ИК-, ЯМР-спектроскопии.

Диазониевая соль	L, C-N, Å	L, N-N, Å	Угол C _{фенил} -N-N
<i>n</i> -C ₆ H ₄ N ₂ ⁺ OTf ⁻	1.405	1.089	178.99
<i>n</i> -C ₆ H ₄ N ₂ ⁺ OTs ⁻	1.371(9) 1.385(9)	1.104(8) 1.123(9)	177.7(6) 178.0(8)
PhN ₂ ⁺ Cl ⁻	1.385	1.097	~180
PhN ₂ ⁺ BF ₄ ⁻	1.415	1.083	179.5

Таблица 1 - Геометрические параметры диазониевых солей в кристаллическом состоянии

В ИК-спектрах соединений **1а-и** наблюдаются полосы поглощения в области 2274-2361 см⁻¹, обусловленные валентными колебаниями связи N≡N диазо-группы. Никаких «аномалий» не было обнаружено и при анализе спектров ¹³C ЯМР: величина химического сдвига *ипсо*-углерода при диазо-группе составляет 103.3-121.9 м.д.. Методом ДТА/ТГА/ДСК определены энергии разложения солей **1а-и**, величины которых лежат в диапазоне 136.1-753.4 Дж/г, что свидетельствует об их взрывобезопасности.

АДТФ **1а-и** в отличие от традиционных солей диазония (арендиазоний хлоридов, сульфатов, тетрафторборатов) хорошо растворимы в воде и органических растворителях: EtOH, MeOH, AcOH, ДМСО, MeCN, ТГФ; при нагревании в CH₂Cl₂, CHCl₃, CCl₄. При этом они занимают промежуточную

позицию между арендиазоний тозилатами (растворимы в EtOH, MeOH, AcOH, ДМСО, MeCN, ацетоне) и додецилбензолсульфонатами (растворимы в воде, ацетоне, AcOH, спиртах, ДМСО, бензоле, алканах, хлороформе, CCl₄).

Мы провели квантово-химические исследования структуры бензолдиазоний сульфонов PhN₂⁺X⁻ **1-4** (X=HSO₄ **1**, MsO **2**, TfO **3**, TsO **4**) методом B3LYP/6-31G**(d) в сравнении с PhN₂⁺ для теоретической оценки влияния природы противоионов X⁻ на строение и некоторые свойства этих солей (таблица 2). В целом, в солях **1-4** сохраняется типичное для АДС – почти планарное расположение диазониевых групп к бензольному кольцу (углы C-N-N близки к 180°). Вычисленные геометрические параметры катиона PhN₂⁺ очень близки к известным кристаллографическим данным для диазониевых солей, а также РСА данным, полученным для диазоний трифлата 4-IC₆H₄N₂⁺TfO⁻ (таблица 1), что подтверждает корректность проведенных вычислений.

Диазониевый субстрат	L, C-N, Å	L, N-N, Å	∠C-N-N	L, S=O---N, Å	D, Дебай
PhN ₂ ⁺	1.377	1.115	179.9		0.55
PhN ₂ ⁺ HSO ₄ ⁻ 1	1.388	1.111	173.5	2.629, 2.747	11.00
PhN ₂ ⁺ MsO ⁻ 2	1.389	1.111	171.7	2.674, 2.699	8.55
PhN ₂ ⁺ TfO ⁻ 3	1.386	1.111	174.8	2.688, 2.801	13.55
PhN ₂ ⁺ TsO ⁻ 4	1.387	1.121	176.8	2.338, 2.895	8.63

Таблица 2 – Вычисленные методом B3LYP/6-31G**(d) основные характеристики для PhN₂⁺ и бензолдиазоний сульфонов **1-4**

Из таблицы 2 также следует, что природа сульфонатных противоионов X⁻ оказывает малое и нерегулярное влияние на геометрические параметры (межатомные расстояния и валентные углы) в ряду солей **1-4**. Единственным вычисленным фактором, который заметно изменяется от природы сульфонатных противоионов, являются дипольные моменты солей, возрастающие в следующем порядке: MsO⁻ < TsO⁻ < HSO₄⁻ < TfO⁻.

Термодинамической мерой силы связи между бензолдиазоний-катионом и сульфонатным противоионом может быть константа равновесия диссоциации K_p диазониевых солей **1-4** (схема 2, таблица 3).

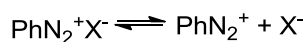


Схема 2

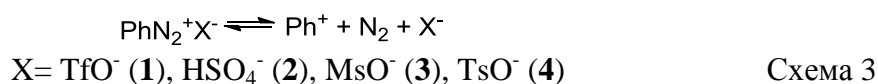
X	ΔG, ккал/мол	ΔH, ккал/мол	ΔE _{сольв} , ккал/мол	pK _a для HX
HSO ₄ ⁻ 1	77.04	85.79	-0.187	-3; 1.99
MsO ⁻ 2	81.16	90.91	-0.068	1.9
TfO ⁻ 3	71.22	80.47	-0.128	-12
TsO ⁻ 4	79.52	88.63	-0.009	-2.8; 8.5

Таблица 3 – Свободные энергии и энтальпии диссоциации ΔG, ΔH в приближении изолированной молекулы (газовая фаза) и энергии диссоциации ΔE_{сольв} в воде для бензолдиазоний сульфонов **1-4**, вычисленные методом B3LYP/6-31G**(d) и IFFPCM, ккал/мол

Вычисления показывают, что прочность связи сульфонатных противоионов с бензолдиазоний катионом в газовой фазе падает в ряду: $\text{MsO}^- > \text{TsO}^- > \text{HSO}_4^- > \text{TfO}^-$, что в общем ожидаемо, поскольку он близок к порядку падения нуклеофильности противоионов X^- .

Эффекты сильной сольватационной стабилизации ионов при диссоциации солей **1-4** в воде приводят к тому, что диссоциация становится термодинамически вероятной, что соответствует реальным диазониевым солям. Интересно, что порядок изменений вычисленной степени диссоциации солей **1-4** в воде оказался почти симбатным степени диссоциации в газовой фазе (таблица 3). Исключением является только сульфонатная соль **1**.

Важным фактором, определяющим реакционную способность диазониевых солей в реакциях дедиазонирования, является прочность связи Ar-N_2^+ (таблица 4, схема 3).



X	ΔG, ккал/мол	ΔH, ккал/мол	ΔE, ккал/мол
PhN ₂ ⁺	20.32	31.54	27.31
HSO ₄ ⁻ 1	97.36	117.33	27.12
MsO ⁻ 2	101.49	122.45	27.24
TfO ⁻ 3	91.55	112.01	27.18
TsO ⁻ 4	99.84	120.17	27.30

Таблица 4 – Вычисленные методом ВЗLYP/6-31G**(d) энергии дедиазонирования солей **1-4** и PhN₂⁺ в газовой фазе (ΔG, ΔH) и в воде ΔE, ккал/мол

Прочности связей Ar-N_2^+ падают в ряду $\text{MsO}^- > \text{TsO}^- > \text{HSO}_4^- > \text{TfO}^- >> \text{PhN}_2^+$, который аналогичен вычисленной энергии диссоциации солей **1-4** (схема 2). По физической сути, очевидно, что энергии дедиазонирования (схема 3) оказываются суммой энергий диссоциации солей **1-4** и энергией диссоциации PhN₂⁺.

Таким образом, расчеты термодинамики реакций диссоциации и дедиазонирования солей **1-4** показывают, что наименьшей термодинамической устойчивостью, а, следовательно, и повышенной реакционной способностью в исследуемом ряду обладает бензолдиазоний трифлат **3**.

Мы провели сравнение реакционной способности АДТФ с известными сульфонатными солями диазония – АДТ и арендиазоний *n*-додецилбензолсульфонатами.

На примере солей **1б-г,ж** показано, что АДТФ вступают в типичные для солей диазония превращения: реакции азосочетания, иодирования,

азидирования (схема 4). Время реакции и выходы целевых продуктов **3а-в** и **4а-г** сопоставимы с таковыми, полученными ранее при использовании АДТ.

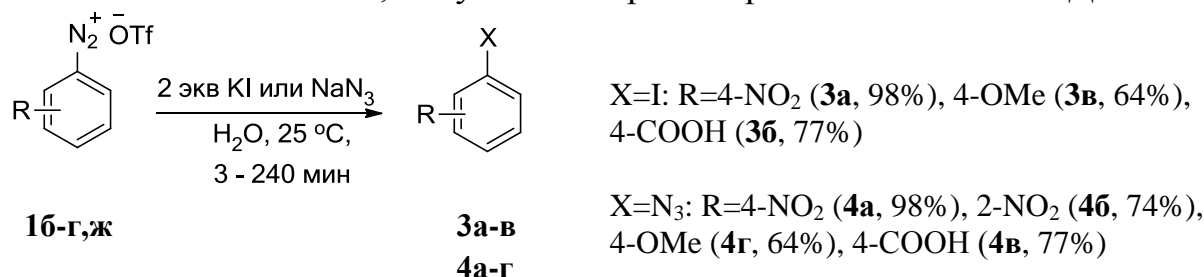


Схема 4

Мы показали, что АДТФ **16,г,ж** в условиях реакции Матсуды – Хека могут быть успешно использованы для получения несимметричных стильбенов (схема 5)*. Реакция протекает быстро, выходы целевых продуктов не уступают таковым, полученным при использовании АДТ.

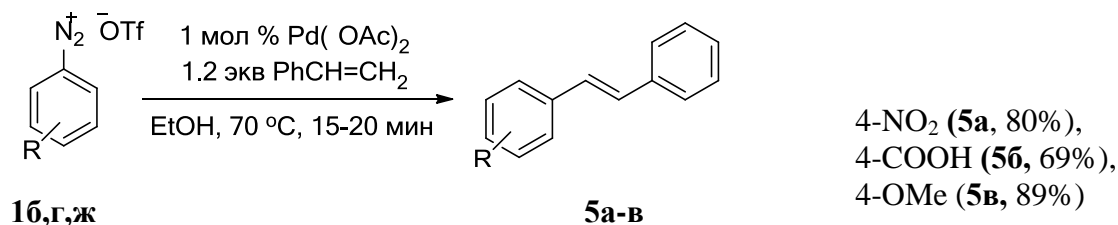


Схема 5

В реакции арилирования соли **16,г** также показали высокую реакционную способность (схема 6) при отсутствии побочных процессов восстановления и метоксилирования, характерных для арендиазоний тетрафторборатов.

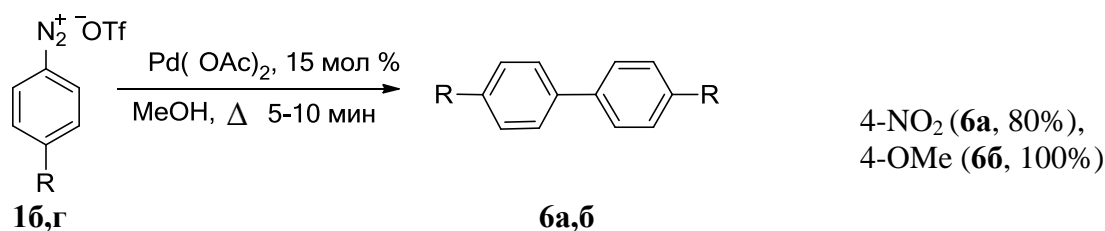


Схема 6

Мы показали, что соль **16** в растворе хлороформа или четыреххлористого углерода в присутствии триэтиламина (схема 7) дediazonируется с образованием хлорбензола **8** и бензола **7**, что ранее было показано только на примере арендиазоний додецилбензолсульфонатов.

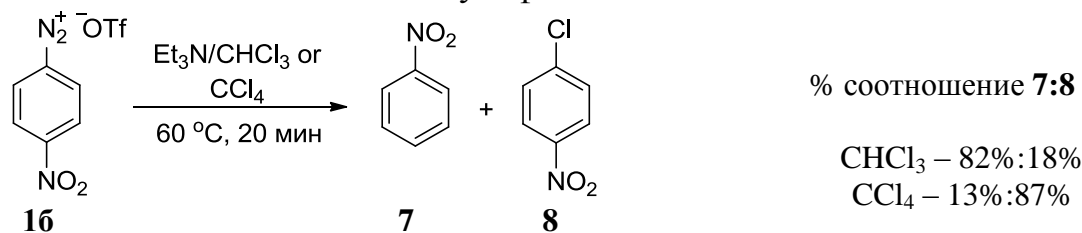


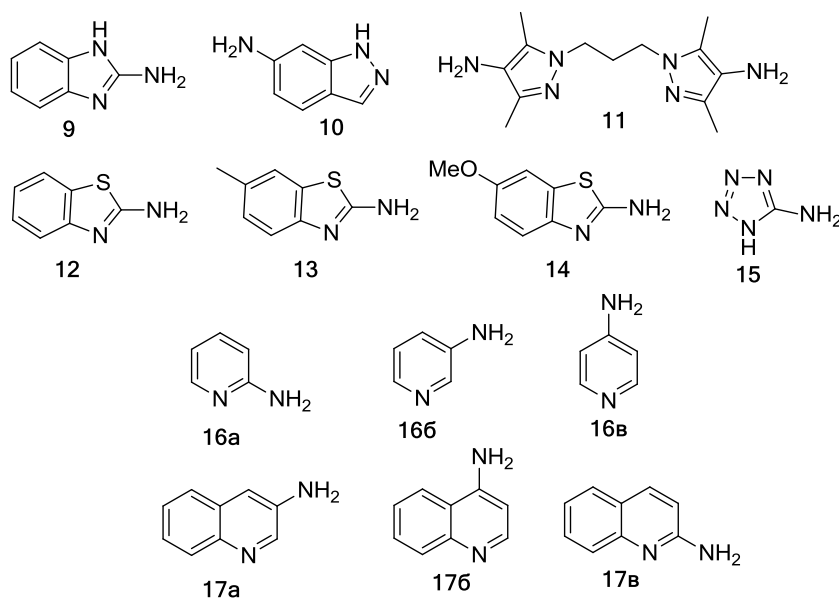
Схема 7

*Работа выполнена совместно с аспирантом кафедры БИОХ НИ ТПУ Феловой А. Г.

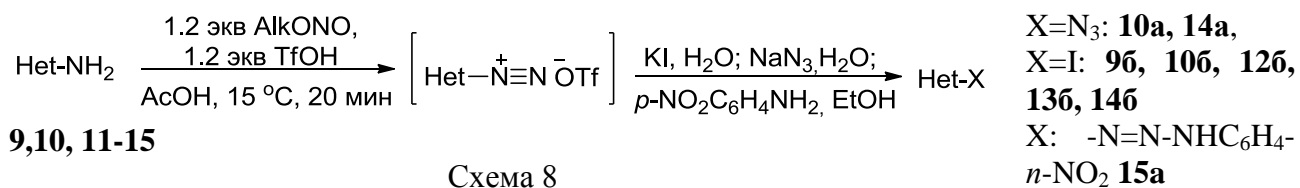
Таким образом, был синтезирован широкий ряд арендиазоний трифторметансульфонатов, структура и взрывобезопасность которых доказана современными методами (ИК-, ЯМР-спектроскопии, ДТА/ДСК/ТГА, РСА). Указанные соединения обладают всеми синтетическими достоинствами, характерными для арендиазоний сульфонов: устойчивы при хранении, взрывобезопасны, хорошо растворимы в воде, в органических полярных и неполярных средах, обладают высокой реакционной способностью.

2. Диазотирование гетероароматических аминов в присутствии трифторметансульфокислоты

В реакцию диазотирования под действием системы AlkONO/TfOH/AcOH. были вовлечены как π -избыточные (**9-15**), так и π -дефицитные аминогетероциклы (**16-17а-в**):



Аминогетероциклы **9, 10, 11-15** в указанных условиях диазотируются при 15°C в течение 20 мин с образованием солей диазония (положительная реакция на 2-нафтол), выделить которые в индивидуальном виде не удалось вследствие их нестабильности на воздухе. Однако в растворе AcOH соли диазония относительно стабильны и способны к дальнейшей функционализации. Так, были получены иод-, азидо- и триазенпроизводные **9б, 10б, 12-14б, 10а, 14а, 15а** – ценные полупродукты органического синтеза (схема 8).



Принципиально иные результаты получены при диазотировании аминопиразола **11**. Соль диазония **11a** была получена в индивидуальном виде, структура которой доказана методами ИК-, ЯМР-спектроскопии. Методами совмещенного термического анализа показана взрывобезопасность полученной соли, тепловой эффект разложения составил 409.6 Дж/г. При этом все попытки превратить ее в иодпроизводное (типичная для солей диазония реакция) оказались безуспешными (схема 9).

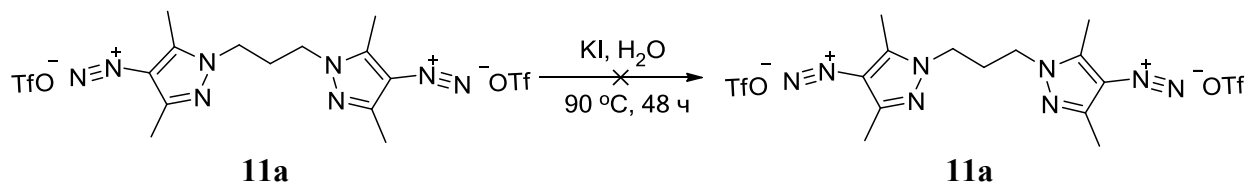


Схема 9

Аминопиридины **16a-в** и аминохинолины **17a-в** под действием системы AlkONO/TfOH/AcOH при 20°C превращаются в эфиры трифторметансульфокислоты – пиридил и хинолил трифлаты. При этом положительная проба на 2-нафтол обнаруживалась только в случае 3-аминопиридина (**16б**) и 3-аминохинолина (**17a**) в первые минуты диазотирования. Проведение диазотирования при пониженной температуре 0 – (-3)°C и дальнейшая обработка диазотатных растворов водным KI показало, что только 3-аминогетероциклы **16б**, **17a** превращаются в соответствующие иодпроизводные, что свидетельствует об относительной стабильности солей диазония в растворе AcOH (схема 10).

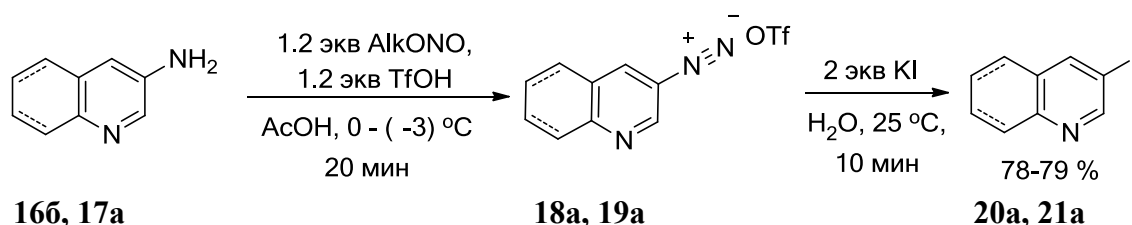


Схема 10

4-Аминогетероциклы **16в**, **17б** в описанных условиях дают смесь трифлатов и иодгетероциклов (схема 11), а 2-аминогетероциклы даже при пониженной температуре образуют только соответствующие трифлаты **22б**, **23б**.

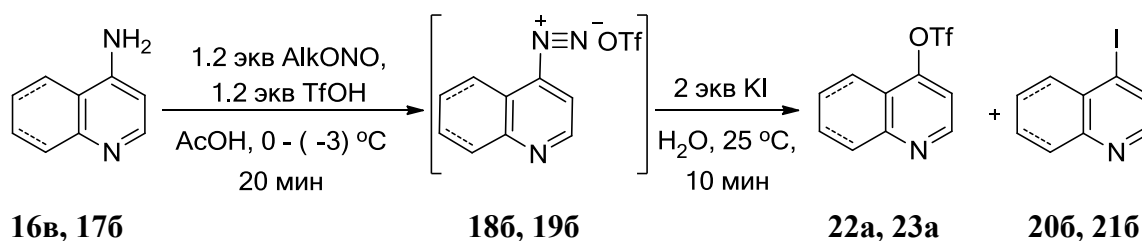
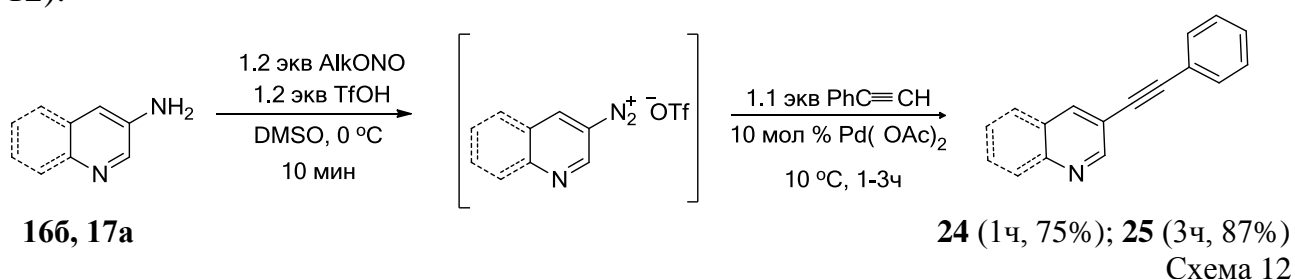


Схема 11

Полученные результаты подтверждают известную проблему диазотирования аминопиридинов: только 3-аминопиридин способен образовывать относительно устойчивую, как правило, только в растворах, соль диазония. Соли диазония из 2- и 4-аминопиридинов крайне не устойчивы и быстро распадаются, а образующийся пиридиновый-катион взаимодействует со всеми нуклеофилами, находящимися в реакционной смеси.

С учетом описанных выше экспериментов об относительной стабильности пиридиновых солей диазония, мы впервые осуществили последовательное диазотирование и С-С-сочетание по типу Соногаширы 3-аминопиридина (**16б**) и 3-аминохинолина (**17а**). Важно отметить, что реакция протекала в отсутствие солей меди, без использования инертной атмосферы и при низкой температуре с высоким выходом продуктов С-С-сочетания (схема 12).



Важно отметить, что проводимые ранее исследования поведения аминопиридинов при диазотировании в уксусной кислоте в присутствии *n*-толуолсульфокислоты не привели к получению солей диазония из 3-аминопиридина даже при пониженной температуре. Это косвенно может указывать на большую устойчивость трифлатных солей диазония в сравнении с их тозилатными аналогами. Более того, это может указывать на перспективность поиска такого аниона, который обеспечит устойчивость гетероароматических солей диазония.

Стабилизация солей диазония пиридинового ряда, по-видимому, возможна при уменьшении электроноакцепторного влияния азота цикла, например, вследствие N-оксидирования. Мы показали, что 6-метил-1-оксид-2-аминопиридин (**26**) диазотируется под действием системы AlkONO/TfOH в уксусной кислоте (схема 13) с образованием соли диазония **23**, которая была выделена в индивидуальном виде и охарактеризована методами ИК-, ЯМР-спектроскопии*. Взрывобезопасность соли **27** (тепловой эффект $\Delta H_{\text{разл}}$ 519.2 Дж/г) доказана методом ДТА-ДСК-ТГА.

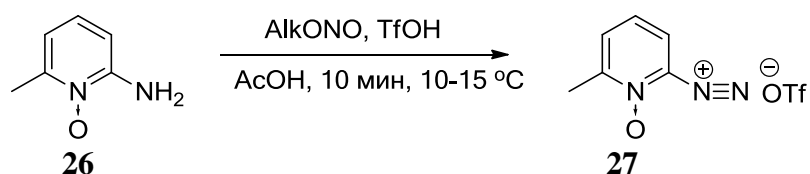


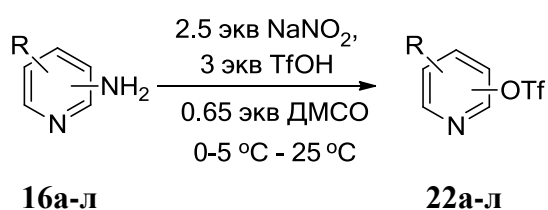
Схема 13

Подводя итоги, можно сделать следующие обобщения. Пятичленные гетероароматические амины диазотируются в присутствии трифторметансульфокислоты с образованием относительно стабильных в уксуснокислых растворах солей диазония, способных к типичным для этого класса органических соединений превращениям. В указанных условиях π -дефицитные аминогетероциклы диазотируются с образованием эфиров трифторметансульфокислоты. 3-Аминопиридин и 3-аминохинолин при пониженных температурах образуют соли диазония с временем жизни достаточным для дальнейших синтетических. Повышение устойчивости гетероароматических солей диазония, по-видимому, можно достичь путем подбора подходящего аниона, способного стабилизировать диазокатион, либо, проведя предварительное N-окисливание исходных аминогетероциклов.

3. Синтез пиридил-, хинолил трифторметансульфонатов и исследование их некоторых свойств

Трифлатная группа является хорошо уходящей группой, а потому пиридил- и хинолил трифлаты широко используются для функционализации пиридинового и хинолинового циклов. На начало наших исследований основным методом получения пиридил и хинолил трифлатов являлось ацилирование гидроксипроизводных токсичными и неудобными в работе ангидридом или хлорангидридом трифторметансульфокислоты. Выше было показано, что при диазотировании аминопиридинов и аминохинолинов в присутствии TfOH приводит к образованию соответствующих эфиров. Однако проведение этой реакции в растворе ДМСО осложняет выделение целевых трифлатов.

Мы впервые показали, что диазотирование аминопиридинов **16а-л** под действием системы $\text{NaNO}_2/\text{TfOH}$ может успешно проходить и в пасте ДМСО (схема 14).



16а-л

22а-л

Схема 14

2-OTf (**22б**, 65%); 3-OTf (**22в**, 70%);
 4-OTf (**22а**, 60%); 5-Br, 2-OTf (**22д**, 70%);
 5-Cl, 2-OTf (**22е**, 89%); 5-I, 2-OTf (**22ж**, 78%);
 5-NO₂, 2-OTf (**22з**, 86%);
 4-Me, 2-OTf (**22и**, 90%);
 6-Me, 2-OTf (**22к**, 80%); 2-Cl, 3-OTf (**22г**, 75%);
 3,5-Br, Br, 2-OTf (**22л**, 56%).

Разработанный метод обеспечил высокие выходы широкого ряда пиридинил трифторметансульфонатов (**22а-л**), а также оказался пригодным для получения дитрифлатов (**22м-н**) (схема 12).

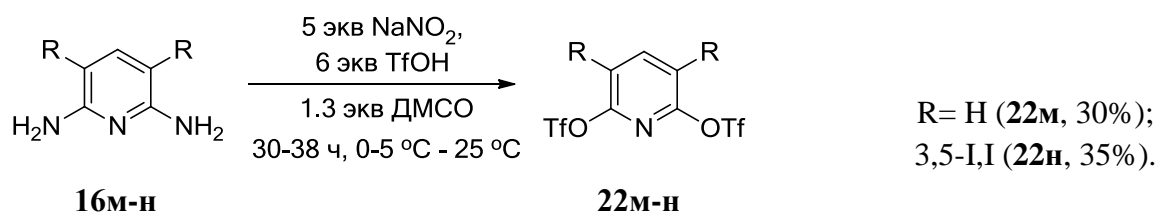
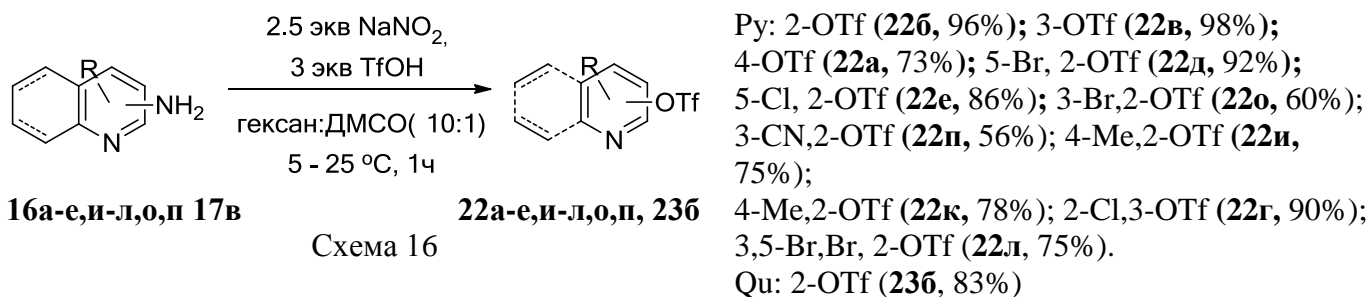


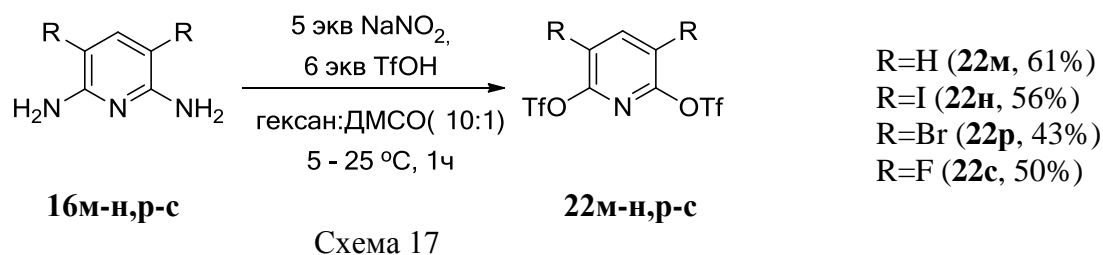
Схема 15

К сожалению, проведение реакции в пасте не позволило нам масштабировать процесс. Потому встала задача поиска подходящего растворителя для синтеза трифлатов **22а-е,и-л,о,п**, **23б** через диазотирование соответствующих аминопиридинов и аминохинолинов в присутствии TfOH. Были протестированы растворители, наиболее часто используемые для диазотирования: MeOH, EtOH, MeCN, *трет*-BuOH, ДМФА. Наилучшие результаты получены при использовании ДМФА, однако возникли проблемы с выделением целевых трифлатов. В случае других растворителей наблюдалось образование побочных продуктов – результат взаимодействия растворителя и катиона пиридиния, образующегося в результате быстрого распада соли диазония.

Мы впервые показали, что аминогетероциклы **16а-е,и-л,о,п**, **17в** легко превращаются в соответствующие трифлаты **22а-е,и-л,о,п**, **23б** под действием NaNO₂ в присутствии TfOH в смеси гексан:ДМСО 10:1. При этом не наблюдалось образование побочных продуктов (схема 16).



Метод позволил впервые получить ряд дигалогенпроизводных пиридил дитрифлатов **22м, н, р-с** с умеренными выходами (схема 17).



Во всех случаях наблюдается полная конверсия исходных субстратов **16а-д, и-л, о-п**. Реакция протекает быстрее, чем в пасте ДМСО, при этом выходы пиридил трифлатов **22 а-д, и-л** либо сопоставимы, либо превышают

таковые, полученные в пасте ДМСО. Процесс легко масштабируется и позволяет получать гетероарил трифлаты в полупромышленных количествах.

Найденный подход мы применили для получения пиридил тозилатов. В виду плохой растворимости *n*-TsOH в ДМСО была использована смесь гексан:ДМФА. В найденных условиях аминопиридины **16а-в** мягко превращались в соответствующие пиридил тозилаты **24а-в** с хорошими выходами (схема 18).

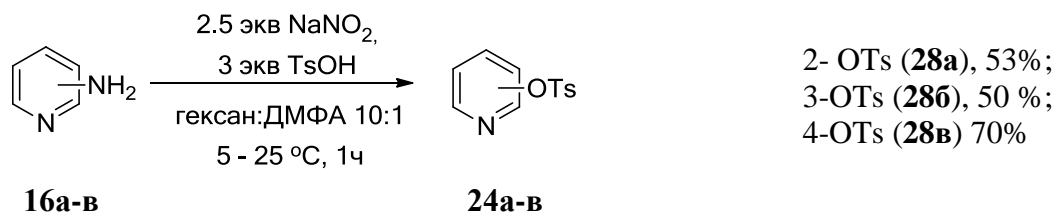


Схема 18

Важно отметить, что в случае 2,6-диаминопиридина (**9м**) в растворе удалось значительно повысить выход целевого дитозилата **28г** по сравнению с экспериментом в водной пасте (68% и 38% соответственно).

Как и следовало ожидать, пиридил трифлаты **22а,б,д,е,и-л** относительно легко вступают в реакцию нуклеофильного замещения. Так, в смеси ацетонитрил-иодистоводородная кислота происходит замещение трифлатной группы на иодид-анион (схема 19). Однако 3-пиридинилтрифлат (**22в**) в этих условиях оказался инертен.

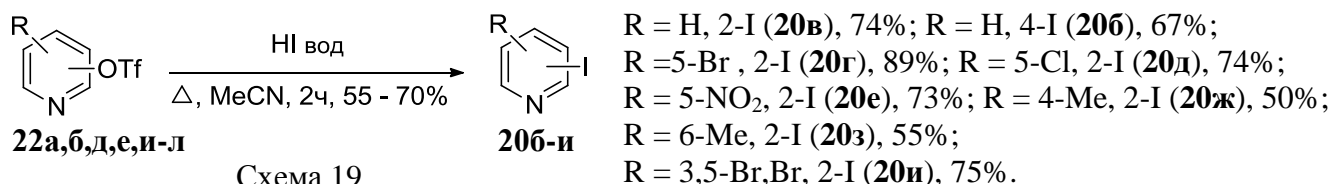


Схема 19

Замена HI на HCl привела к образованию соответствующих хлорпиридинов **29а-д**. Полученный результат позволил разработать новый удобный метод синтеза хлорпиридинов из аминопиридинов через последовательное диазотирование с промежуточным образованием пиридил трифлатов, и замену OTf на Cl⁻ (схема 20). Конверсия исходных аминопиридинов **16а,в,е,и-к** была полной и образование побочных гидроксипиридинов не наблюдалось.

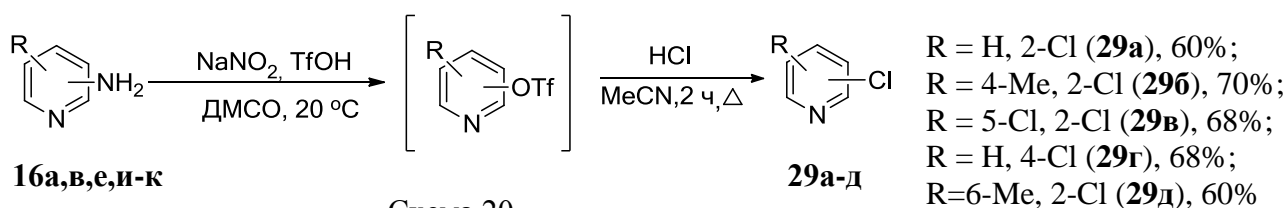
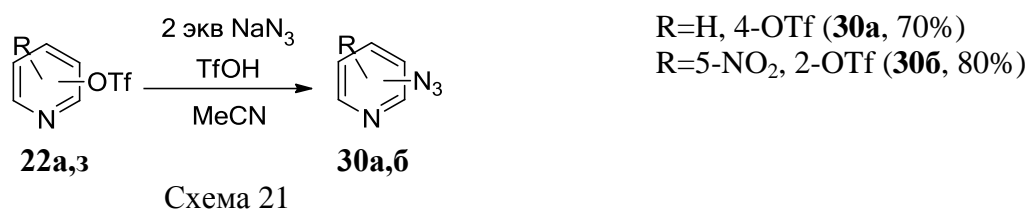


Схема 20

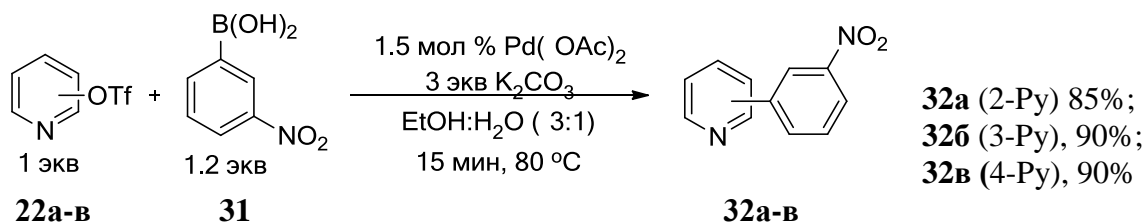
Важно отметить, что хлорпиридины, как правило, не получают через диазотирование аминопиридинов в HCl, поскольку диазотирование в этих условиях приводит к побочному образованию гидроксипиридинов, которые, зачастую становятся основными продуктами.

Мы впервые показали, что пиридил трифлаты могут быть использованы для получения азидопиридинов – важных продуктов органического синтеза. Однако реакция протекает только с субстратами, активированными электроноакцепторами (схема 21). Так, 4-пиридил трифлат (**22а**) реагирует с NaN₃ в MeCN при 25°C с образованием 4-азидопиридина (**30а**) (70%) в течение 1 часа. 5-Нитро-2-пиридил трифлат (**22з**) реагирует при 80°C в течение 2 ч. с 80%-ым выходом азида (**30б**).



Превращение 5-хлор- и 5-бром-2-пиридил трифлатов (**22д,е**) до соответствующих азидов потребовало более жестких условий реакции (120°C, растворитель ДМСО) и более длительного времени (6 часов), при этом в качестве побочного продукта наблюдалось образование 5-хлор- и 5-бром-2-гидроксипиридинов соответственно. 2-Пиридил трифлат (**22б**) в оказался инертным.

Пиридинил трифлаты все чаще выступают альтернативой галогенпиридинам в реакциях C-C-сочетания, катализируемых переходными металлами. Мы впервые исследовали поведение 2-, 3- и 4-пиридинил трифлатов (**22а-в**) в реакции сочетания с *m*-нитрофенилбороновой кислотой (**31**). Было найдено оптимальное соотношение пиридил трифлат: арилбороновая кислота (1:1.2), которое позволило свести к минимуму образование побочных продуктов, характерных для этой реакции. Оказалось, что полная конверсия всех изомерных пиридил трифлатов наступает в течение 15 мин., практически с количественным выходом целевых продуктов C-C-сочетания (схема 22).



Таким образом, в результате проведенных исследований впервые показано, что пиридил трифлаты могут быть успешно использованы в синтезе азидопиридинов, арилпиридинов. Разработана удобная синтетическая

процедура превращения пиридил трифлатов в иодпиридины при нагревании в смеси HI/MeCN. Предложен удобный одnoreакторный метод синтеза хлорпиридинов через последовательное диазотирование коммерчески доступных аминопиридинов с промежуточным образованием пиридил трифлатов и замену трифлатной группы на хлор.

Благодарности. Автор выражает искреннюю признательность научному руководителю – д.х.н. Е.А. Краснокутской и научной группе за помощь и всестороннюю поддержку при выполнении диссертационной работы. Автор благодарит д.х.н., профессора В.Д. Филимонова за помощь в обсуждении результатов исследований и ценные советы.

Выводы:

1. Впервые синтезирован широкий ряд арендиазоний трифторметансульфонатов реакцией диазотирования анилинов под действием системы AlkONO/TfOH/AcOH. Структура и взрывобезопасность синтезированных солей доказана современными методами анализа (ЯМР-, ИК-спектроскопия, РСА, ТГА/ДСК/ДТА).

2. Показано, что все синтезированные соли обладают высокой растворимостью (EtOH, MeOH, AcOH, ДМСО, MeCN, а также в ТГФ, CH₂Cl₂, CHCl₃, CCl₄), вступают в реакции, характерные для этого класса органических соединений (азосочетание, иодирование, восстановление до аренов), могут успешно использоваться в реакциях азидирования, палладий-катализируемых реакциях С-С-сочетания, а также способны участвовать в процессах, не характерных для ароматических солей диазония в растворах CHCl₃ и CCl₄ с образованием бензолов и хлорбензолов соответственно.

3. Показано, что π-избыточные аминогетероциклы под действием системы AlkONO/TfOH/AcOH при 10-15°C диазотируются с образованием стабильных в растворе уксусной кислоты гетероарендиазоний трифторметансульфонатов, способных к дальнейшим превращениям (иодирование, азидирование, получение триазенов).

4. Показано, что при (-3)-0°C 3-аминопиридин и 3-аминохинолин под действием системы AlkONO/TfOH в AcOH или ДМСО диазотируются с образованием относительно стабильных в растворе солей диазония, способных к дальнейшим превращениям (иодирование, азидирование, С-С-сочетание по типу Соногаширы).

5. Разработан новый метод синтеза пиридил трифлатов через диазотирование аминопиридинов под действием NaNO₂/TfOH в пасте ДМСО.

6. Разработан общий метод синтеза пиридил, хинолил трифлатов и тозилатов через диазотирование аминопиридинов, аминохинолинов под действием NaNO₂/TfOH в растворе гексана с добавками ДМСО или ДМФА.

7. Предложен удобный одnoreакторный метод синтеза хлорпиридинов через последовательное диазотирование коммерчески доступных

аминопиридинов с промежуточным образованием пиридил трифлатов и замену трифлатной группы на хлор.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Krasnokutskaya, E. A. A new synthesis of pyridinyl trifluoromethanesulfonates via one-pot diazotization of aminopyridines in the presence of trifluoromethanesulfonic acid / E. A. Krasnokutskaya, A. Zh. Kassanova, M. T. Estaeva, V.D. Filimonov // *Tetr. Lett.* – 2014. – № 55 – P. 3771-3773.

2. Kassanova, A. Zh. A novel convenient synthesis of pyridinyl and quinolinyltriflates and tosylates via one-pot diazotization of aminopyridines and aminoquinolines in solutions / A. Zh. Kassanova, E. A. Krasnokutskaya, P. S. Beisembai, V. D. Filimonov // *Synthesis*. – 2016. – № 48. – P. 256-262.

3. Lesina, Yu. A. One-pot synthesis of chloropyridines from aminopyridines via diazotization / Yu. A. Lesina, P. S. Beysembay, A. Zh. Kassanova // *Key Engineering Materials*. – 2016. – Vol. 712. – P. 273-276.

4. Касанова, А. Ж. Синтез пиридил трифторметансульфонатов через диазотирование аминопиридинов в пасте ДМСО / А. Ж. Касанова, Е. А. Краснокутская // XIV всероссийская научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых с международным участием «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск – 2013. – С. 131-133.

5. Касанова, А. Ж. Синтез и исследование арендиазоний трифторметансульфонатов / А. Ж. Касанова, М. Т. Естаева, А. Г. Фефелова // III Международная научно-техническая конференция молодых ученых, аспирантов и студентов «Высокие технологии в современной науке и технике». – Томск: Изд-во ТПУ. – 2014. – С. 250-252.

6. Касанова, А. Ж. Диазотирование ароматических аминов в присутствии трифторметансульфонокислоты / А. Ж. Касанова, М. Т. Естаева, А. В. Фефелова, Е. А. Краснокутская // II Всероссийская научная интернет-конференция с международным участием «Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива». Казань. – 2014. – С. 40-43.

7. Касанова, А. Ж. Синтез и исследование свойств арил- и гетероарилдиазоний трифторметансульфонатов / А. Ж. Касанова, М. Т. Естаева // XV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 2014. – С. 131-133.

8. Krasnokutskaya, E. A. Preparation and properties of polyfunctional pyridines as versatile scaffolds / E. A. Krasnokutskaya, A. Zh. Kassanova, Yu. A. Lesina, V. D. Filimonov // *IVth international workshop on transition metal clusters*. – Novosibirsk. – 2014. – P. 75.

9. Касанова, А. Ж. «Новый подход к синтезу пиридил трифторметансульфонатов и исследование их свойств» / А. Ж. Касанова, Е. А. Краснокутская // Всероссийская молодежная школа-конференция с

международным участием «Достижения и проблемы современной химии». – СПбГУ, Санкт-Петербург. – 2014. – С. 123-124.

10. Kassanova, A. Zh. Diazotization of aminoheterocycles in trifluoromethanesulfonic acid presense / A. Zh. Kassanova, O. A. Firstova, E. A. Krasnokutskaya // Siberian youth conference «Current topics in organic chemistry». Sheregesh. – 2015. – P. 136.

11. Kassanova, A. Zh. Synthesis of functionalized heterocycles trough diazotization aminogeterocycles / A. Zh. Kassanova, P. S. Beisembai, M. I. Potapova, E. A. Krasnokutskaya, Yu. A. Lesina // International congress on heterocyclic chemistry «KOST-2015». – Moskow. – 2015. – P. 206.

12. П. С. Бейсембай. Разработка метода синтеза пиридилтозилатов в растворе / П. С. Бейсембай, Е. Г. Квашина, А. Ж. Касанова // XVI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, посвященной 115-летию со дня рождения профессора Л.П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 2015. – С. 123-124.

13. Довбня, Р. С. Тестирование систем на основе Oxone® для N-оксидирования аминопиридинов / Р. С. Довбня, А. Ж. Касанова // XVI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, посвященной 115-летию со дня рождения профессора Л.П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 2015. – С. 128-130.

14. Потапова, М. И. Синтез N,N-диметилпроизводных аминопиридинов из пиридилтрифлатов в диметилформамиде / М. И. Потапова, А. Ж. Касанова // XVI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, посвященной 115-летию со дня рождения профессора Л.П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 2015. – С. 161-162.

15. Федорова, В. А. Сравнительный квантово-химический анализ реакций диазотирования анилинов и гетероциклических первичных аминов / В. А. Федорова, А. Ж. Касанова // XVI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, посвященной 115-летию со дня рождения профессора Л.П. Кулёва «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 2015. – С. 252-253.

16. Санжиев, А. Н. Превращение пиридилтрифлатов под действием галогенводородных кислот / А. Н. Санжиев, А. Ж. Касанова, П. С. Бейсембай, Е. А. Краснокутская // I Международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века» – Казань: КФУ. – 2015. – С. 540.

17. Чудинов, А. А. Новые подходы к синтезу гетероциклических солей диазония из π -дефицитных аминогетероциклов / А. А. Чудинов, А. Ж. Касанова, Р. С. Довбня, Е. А. Краснокутская // XVII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва, посвященной 120-летию Томского политехнического университета «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск: Изд-во ТПУ. – 2016. – С. 200-201.

18. Федорова, В. А. Эффективный синтез арилбороновых кислот из арендиазоний трифлатов / В. А. Федорова, А. Ж. Касанова, В. Д. Филимонов XVII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва, посвященной 120-летию Томского политехнического университета «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск: Изд-во ТПУ. – 2016. – С. 198-199.

19. Потапова, М. И. Синтез иодпиридинов из пиридилтрифлатов под действием иодистоводородной кислоты / М. И. Потапова, А. Н. Санжиев, А. Ж. Касанова // XVII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва, посвященной 120-летию Томского политехнического университета «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск: Изд-во ТПУ. – 2016. – С. 183-184.

20. Касанова, А. Ж. Синтез иодгетероциклов через последовательное диазотирование-иодирование аминокетероциклов / А. Ж. Касанова, А. Н. Санжиев, А. А. Чудинов // XVII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва, посвященной 120-летию Томского политехнического университета «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск: Изд-во ТПУ. – 2016. – С. 169.

21. Chudinov, A. A. Relatively stable pyridine diazonium sulfonates: preparation and properties[Electronic resource] / A. A. Chudinov, A. Zh. Kassanova, R. S. Dovbnya, E. A. Krasnokutskaya, V. D. Filimonov // 4th International Conference on Chemical Technology, Mikulov, Czech Republic. –2016. –1 USB-флеш-накопитель.