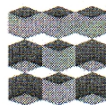


**ТОМСКИЙ
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**



На правах рукописи

САНЖИЕВ АЛДАР НИКОЛАЕВИЧ

Новые подходы к функционализации пиридинового цикла через
диазотирование аминопиридинов

1.4.3 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Томск - 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Научный руководитель:

Краснокутская Елена Александровна

д.х.н., профессор, профессор, заведующий кафедрой - руководитель научно-образовательного центра на правах кафедры НОЦ Н.М.Кижнера НИ ТПУ.

Официальные оппоненты:

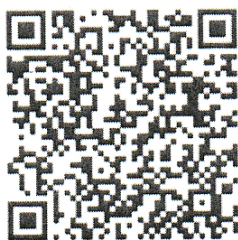
Потапов Андрей Сергеевич

д.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории металлорганических координационных полимеров ФГБУН Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН.

Фисюк Александр Семенович

д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической и аналитической химии Омского государственного университета им. Достоевского.

Защита состоится 26.05.2023 в 14-00 часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.09 ФГАОУ ВО Национального исследовательского Томского политехнического университета по адресу: проспект Ленина 43а, Томск, 634050.



С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Томского политехнического университета и на сайте dis.tpu.ru при помощи QR-кода.

Автореферат разослан: _____

Ученый секретарь
диссертационного совета ДС.ТПУ.09
К.Х.Н.

A handwritten signature in blue ink, located to the right of the text 'Ученый секретарь'. It appears to be the signature of M.L. Belevnikov.

М.Л. Белянин

Общая характеристика работы

Актуальность исследования.

Ароматические соли диазония (АСД) карбоциклического ряда являются одними из важнейших реагентов тонкого органического синтеза и находят широкое применение в различных областях химической и фармацевтической промышленности. В последние десятилетия АСД применяют в химии материалов для модификации разнообразных поверхностей.

Достаточно распространены и изучены АСД на основе пятичленных гетероциклов. В то же время, АСД пиридинового строения известны и изучены в гораздо меньшей степени. Так, по данным БД Reaxys опубликовано 7500 работ по карбоциклическим АДС, 750 работ по диазониевым производным пиррола, фурана, тиюфена, пиразолов, имидазолов, триазолов, тетразолов и всего лишь 175 работ по диазониевым соединениям пиридинового строения. В обзорах по реакциям Pd-катализируемого C-C сочетания с участием огромного количества ароматических диазониевых солей описан лишь один пример такой реакции с пиридин-3-диазоний тетрафторборатом. Таким образом, следует признать, что возможности диазониевой химии в ряду пиридинов используются далеко не в полной мере.

Причина такой диспропорции и столь относительно малого количества полезных для синтеза реакций диазотирования аминопиридинов состоит в известных трудностях протекания традиционных реакций диазотирования аминопиридинов, а также относительно низкой устойчивости пиридиндиазониевых солей в сравнении с карбоциклическими диазониевыми соединениями и диазониевыми соединениями пятичленных ароматических гетероциклов.

Сформировалось два подхода, направленных на расширение возможностей практического использования реакций диазотирования аминопиридинов в синтезах.

Первый из них состоит в подборе условий и реагентов диазотирования, которые бы более или менее эффективно улавливали неустойчивые пиридиндиазониевые интермедиаты и продукты их распада с образованием целевых замещенных пиридинов. Примером такого подхода являются ранние работы Чичибабина по диазотированию-галогенированию аминопиридинов классическими диазотирующими системами NaNO_2/HCl или HI (эти реакции, как правило, не селективны, а выходы невысоки). В последние годы в нашей лаборатории найдено, что диазотирование аминопиридинов в присутствии сульфокислот – $p\text{-TsOH}$, TfOH обеспечивает эффективное образование соответствующих пиридилсульфонатов PyOTs , PyOTf или иодпиридинов в присутствии иодидов. Однако ряд сульфокислот ограничен пока двумя примерами и нельзя с уверенностью утверждать, что эти реакции имеют общий характер. Кроме того, успешное диазотирование аминопиридинов относительно слабой $p\text{-TsOH}$ указывает на то, что и другие слабые кислоты могут выполнять подобные действия с образованием ценных производных пиридина.

Второй подход состоит в поиске вариантов стабилизации пиридиндиазоний катионов PyN_2^+ . В нескольких работах на малом числе примеров показано, что диазониевые соли некоторых пиридин-N-оксидов более устойчивы сравнительно с пиридиндиазониевыми солями. Однако ясных причин такой стабилизации не установлено, равно как почти неизвестны и свойства диазониевых солей пиридин-N-оксидов.

Из сказанного следует, что для прогресса химии диазосоединений и пиридинов следует развивать исследования указанных выше двух подходов, что и легло в основу целей данной диссертации.

Цели диссертационного исследования –

1. Исследование реакций диазотирования-де-диазонирования аминопиридинов и аминохинолинов в присутствии слабых кислот (камфорсульфокислота, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол) для получения новых камфорсульфонатов и эфиров 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола с пиридиновым скелетом.

2. Определение относительной реакционной способности тозилатов, трифлатов и камфорсульфонатов пиридинового строения при взаимодействии с нуклеофилами экспериментальными и теоретическими методами. Разработка нового метода синтеза практически ценных N-диметиламинопиридинов.

3. Получение ранее неизвестных 1-оксидпиридиндиазоний сульфонов, исследование их строения и свойств экспериментальными и теоретическими методами.

Научная новизна:

- Установлено, что в присутствии камфорасульфокислоты аминопиридин диазотируется с образованием не солей диазония, а эфиров камфорасульфокислоты, что подтверждает общий характер поведения аминопиридинов при диазотировании под действием сульфокислот.

- В щелочном алкоголизе пиридилсульфонатов PyOSO_2R установлен следующий порядок повышения активности: $\text{PyOTs} < \text{PyOTf} \ll \text{PyOSO}_2\text{CH}_2\text{Camph}$. Неожиданно повышенная активность последнего объяснена тем, что его алкоголиз протекает по двум маршрутам – нуклеофильная атака по связи $\text{S}=\text{O}$ и депротонирование фрагмента SO_2CH_2 .

- Впервые показано, что 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол может выступать в качестве кислотного компонента реакции диазотирования аминопиридинов с образованием соответствующих эфиров (гексафторизопропилпиридинов).

- Впервые синтезирован широкий ряд 1-оксидпиридиндиазоний сульфонов (тозилатов, трифлатов, камфорасульфонов). Указанные соли диазония относительно устойчивы, хорошо растворимы в воде, полярных и малополярных органических растворителях, безопасны в работе.

- Теоретическими и экспериментальными методами установлены сходство и различия молекулярной структуры и химических свойств 1-оксидпиридиндиазоний сульфонов в сравнении с арендиазоний сульфонатами.

Практическая значимость:

- Разработан новый эффективный метод получения N,N-диметилпиридин-4-амин (DMAP) – катализатора, широко используемого в органическом синтезе. Получен ряд N,N-диметиламинопиридинов из аминопиридинов через образование промежуточных пиридил трифлатов *in situ* и последующее нуклеофильное замещение в присутствии ДМФА.

- Разработан одностадийный метод получения практически важных гексафторизопропилоксипиридинов через диазотирование коммерчески доступных аминопиридинов под действием системы *t*-BuONO/гексафторизопропанол.

- Получен широкий ряд ранее неизвестных 1-оксидпиридиндиазоний сульфонов (трифлатов, тозилатов, камфорасульфонов).

- Предложены полезные синтетические трансформации с участием 1-оксидпиридиндиазоний сульфонов, приводящие к получению ранее малодоступных иодпиридинов, азидопиридинов, пиридилтриазенов.

По результатам работы сформулированы **положения, выносимые на защиту:**

- Синтез, строение и химические свойства ранее неизвестных пиридилкамфорасульфонов.

- Новый одnoreакторный метод получения гексафторизопропилоксипиридинов через диазотирование аминопиридинов под действием н-бутилнитрита в гексафторизопропанол.

- Новый одnoreакторный метод синтеза N,N-диметиламинопиридинов из аминопиридинов под действием системы $\text{NaNO}_2/\text{TfOH}$ в ДМФА.

- Синтез, строение и химические свойства ранее неизвестных 1-оксидпиридиндиазоний сульфонов (тозилатов, трифлатов, камфорасульфонов).

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на 5 специализированных конференциях всероссийского и международного уровней: X международной научно-практической конференции «Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине. Российский и международный опыт подготовки кадров», Томск; Химия и химическая технология в XXI веке: Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, Томск; VII Международном симпозиуме «Химия и химическое образование», Владивосток; XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Санкт-Петербург; Международный симпозиум «Химия диазосоединений и родственных полиазотосодержащих систем (DIAZO–2021)», Санкт-Петербург.

Работа была выполнена при поддержке следующих грантов: Проект РФФИ № 17-03-01097, Проект ГЗ «Наука» № FSWW- 2020-011.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи, 11 материалов докладов на конференциях различного уровня и получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура работы. Работа изложена на 132 страницах, содержит 15 рисунков, 72 схемы, 17 таблиц и 1 приложение. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы из 142 наименований.

Благодарности. Автор выражает благодарность научному руководителю д.х.н. Краснокутской Е.А. за всестороннюю помощь и внимание к работе. Также автор выражает благодарность проф., д.х.н. Филимонову В.Д., к.х.н. Бондареву А.А., к.х.н. Касановой А.Ж. и коллективу НОЦ Кижнера ТПУ за помощь в выполнении экспериментов и интерпретации данных.

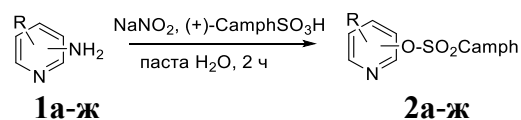
Основное содержание работы

Глава 1. Литературный обзор посвящен анализу опубликованных методов получения некоторых производных пиридинов через реакции диазотирования аминопиридинов

Глава 2. Синтез пиридинил камфорасульфонов и исследование их некоторых свойств

Пиридинилкамфорасульфаты являются почти неизвестными производными пиридина. Опубликован лишь один пример получения 4-((2-метилциклогексил)окси)-6-фенетилпиридин-2-ил камфорасульфата реакцией ацилирования соответствующего гидроксипиридина хлорангидридом камфоросульфокислоты. В то же время, ароматические эфиры камфорасульфокислоты применяются для селекции энантимерно чистых соединений.

Мы впервые показали, что диазотирование аминопиридинов (**1а-ж**) под действием NaNO_2 в присутствии рацемической камфорасульфокислоты приводит к соответствующим пиридинилкамфорасульфатам (**2а-ж**). Лучшие препаративные результаты получены при диазотировании в водной пасте (схема 1). При этом «+»- и «-»-энантимеры камфорасульфокислоты дают почти те же выходы продуктов, что и рацемат.



соотношение субстрат– NaNO_2 – $\text{CamphSO}_3\text{H}$ 1:2.5:3

(а) $\text{R} = \text{H}$; 2- NH_2 (45%), (б) $\text{R} = \text{H}$; 3- NH_2 (70%), (в) $\text{R} = \text{H}$; 4- NH_2 (55%), (г) $\text{R} = 5\text{-Cl}$; 2- NH_2 (50%), (д) $\text{R} = 6\text{-Me}$; 2- NH_2 (63%), (е) $\text{R} = 5\text{-Br}$; 2- NH_2 (53%), (ж) $\text{R} = 5\text{-NO}_2$; 2- NH_2 (40%)

Схема 1. Диазотирование аминопиридинов **1а-ж** в системе $\text{NaNO}_2/\text{CamphSO}_3\text{H}$ в водной пасте с образованием пиридинилкамфорасульфатов **2а-ж**

Таким образом, установлено, что диазотирование аминопиридинов **1а-ж** в присутствии CamphSO₃H обеспечивает качественно тот же результат, что и с p-TsOH и TfOH, т.е. образование пиридинилсульфонатов в этих условиях носит общий характер. При этом следует отметить, что выходы соединений **2а-ж** оказываются более низкими, чем при диазотировании в присутствии p-TsOH (52-80%) и TfOH (60-96%). Одной из причин снижения выходов соединений **2а-ж** является побочное образование гидроксипиридинов.

Исследование реакционной способности пиридинилкамфорсульфонатов и сопоставление с таковой для родственных пиридинилсульфонатов PyOTs и PyOTf представляет интерес, так как химические свойства первых почти не изучены.

Оказалось, что 5-хлорпиридин-2-илкамфорсульфонат **2г** (модельный субстрат) при нагревании в этаноле в присутствии K₂CO₃ в течение 2 ч превращается по данным ГХ-МС в смесь 2-этоксипиридина (**3а**), 1-этил-5-хлорпиридина-2(1H)-она (**3б**) и этилового эфира камфорсульфокислоты (**4**) (схема 2).

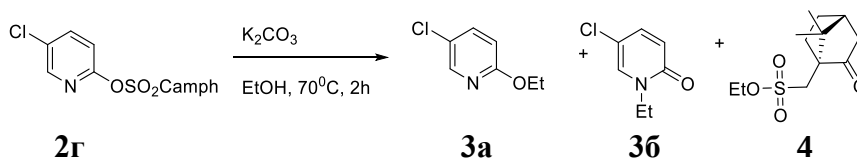


Схема 2. Этаноллиз 5-хлорпиридин-2-илкамфорсульфоната **2г**

В тех же условиях 5-хлорпиридин-2-илтрифлат (**5г**) и 5-хлорпиридин-2-илтозилат (**6г**) превращаются в продукты **3а** и **3б** за более длительное время – 3 и 6 ч соответственно. Активность в реакциях этанолиза продемонстрировали все изомерные пиридинилкамфорсульфонаты **2а-ж** (ГХ-МС). При этом 2- и 4-изомеры всегда образуют смесь О- и N-этильных производных и реагируют быстрее, чем пиридин-3-ил камфорсульфонат (**2б**), единственным продуктом которого является 3-этоксипиридин. Эти результаты представляются неожиданным, поскольку хорошо известно, что тозилат TsO- и особенно трифлат TfO- являются лучшими уходящими группами, чем алкилсульфонатные AlkOSO₂-.

Мы использовали установленную высокую активность пиридинилсульфоната **2г** в этанолизе для синтеза эфиров камфорсульфокислоты.

На примере соединения **2а** показано, что его нагревание с гексафторизопропанолом или 2-нафтолом в MeCN обеспечивает простое получение соответствующих эфиров CamphSO₂OR (**7**, **8**) (схема 3), препаративно выделенных с выходами 60-84%.

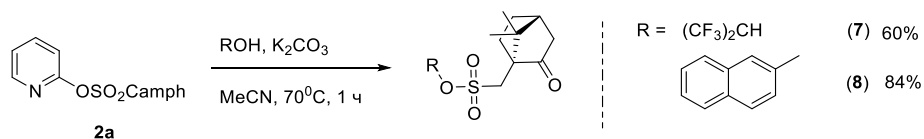


Схема 3. Перезэтерификация 2-нафтола и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола с пиридин-2-ил камфорсульфонатом **2а**.

Поскольку трифторметансульфонатная группа – лучшая уходящая группа, чем камфорсульфонатная, большая реакционная способность сульфоната **2а** по сравнению с трифлатом **5а** не может объясняться реакциями замещения остатков RSO₂O⁻ (R = CF₃, Camph) в соединениях **2а** и **5а**. Это подтверждают и вычисленные методом b3lyp в базисе aug-cc-pvdz в газовой фазе и воде (метод CPCM) энергии гетеролитического разрыва связей углерод-сульфонатная группа в 2-положении пиридина, составляющие 153.2 и 139.3 ккал/моль для CamphSO₂O⁻ и TfO⁻ соответственно. Расчеты в полярной водной среде также предсказывают большую энергию отрыва CamphSO₂O⁻ нежели TfO⁻ – 53.85 и 38.84 ккал/моль соответственно.

Мы провели моделирование этой реакции для пиридинилсульфонатов **2a**, **5a**, это привело к синхронному процессу атаки HO^- на атом серы с образованием интермедиатов **9a,б** (схема 3).

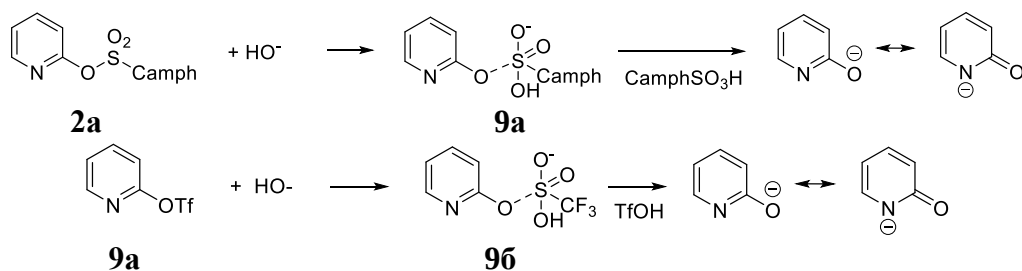


Схема 3. Нуклеофильная атака на атом серы при гидролизе сульфонатов

Согласно полученным расчетам, процессы гидролиза (схема 3) экзотермичны и протекают без энергетических барьеров. Показано, что в полярной водной среде ($\Delta G_{\text{H}_2\text{O}}$) и в метаноле (ΔG_{MeOH}), термодинамика образования интермедиата **9б** за счет большей энергии его сольватации становится несколько более выгодной (для **9б** $\Delta G_{\text{H}_2\text{O}} = -22.1$ ккал/моль, $\Delta G_{\text{MeOH}} = -22.4$ ккал/моль, для **9a** $\Delta G_{\text{H}_2\text{O}} = -19.4$ ккал/моль, $\Delta G_{\text{MeOH}} = -19.7$ ккал/моль). Таким образом, и данный механизм не объясняет повышенную активность камфорсульфоната **2a** при щелочном алкоголизе.

Важное структурное различие сульфонатов **2a** и **5a** – наличие сульфометиленовой группы SO_2CH_2 в первом из них. Для некоторых арилалкансульфонатов $\text{RCH}_2\text{SO}_3\text{Ar}$ показано, что в основных средах может проходить депротонирование фрагмента SO_2CH_2 с отщеплением ArOH в последующих превращениях. Мы провели расчет термодинамики стадии депротонирования камфорсульфоната **2a** по схеме 4.

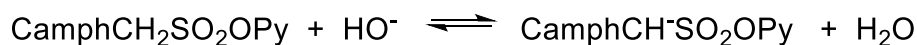


Схема 4. Депротонирование камфорасульффоната в основных средах

Действительно оказалось, что ионизация камфорсульфоната **2a** действием HO^- – термодинамически выгодный процесс. Свободная энергия депротонирования (ΔG) составляет -48.6 ккал/моль, т.е. эта реакция даже несколько более экзотермична, чем нуклеофильная атака HO^- . Отсюда следует, что щелочной алкоголиз пиридинилкамфорсульфоната **2a**, в отличие от пиридинил трифлата **5a**, термодинамически почти равновероятно может протекать по двум, что и может быть причиной обнаруженной повышенной активности пиридинил камфорсульфонатов в алкоголизе (схема 5).

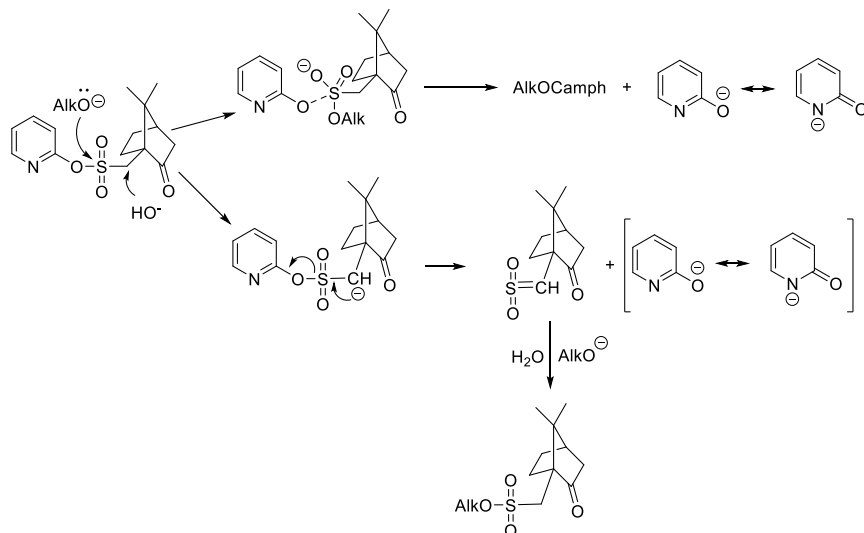


Схема 5. Два пути протекания омыления камфорасульфонов

Дополнительным подтверждением возможности протекания реакции по второму пути и соответственно более высокой реакционной способности пиридинил камфоратов по сравнению с трифлатами и тозилатами явилась обнаруженная нами реакция пиридин-2-ил камфорасульфоната **2a** с бромистым изопропилом при нагреве в условиях микроволнового облучения. В результате препаративно были выделены О- и N-изопропильные производные **10a** и **10b** с суммарным выходом 65% (схема 6). Пиридин-2-ил трифлат и пиридин-2-ил тозилат оказались в данной реакции инертными. Важно отметить, что при замене K₂CO₃ на HCl продукты **29a** и **29b** не образуются.

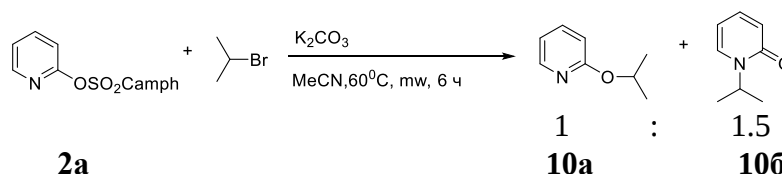


Схема 6. Взаимодействие пиридин-2-ил камфорасульфоната **2a** с бромистым изопропилом.

Новые подходы к получению 2- и 4-*N,N*-диметиламинопиридинов с использованием пиридинилсульфонатов и реакций диазотирования аминопиридинов

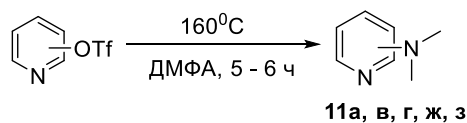
N,N-Диметиламинопиридины являются важными полупродуктами в синтезе биологически активных соединений пиридинового ряда, а также имеют практическую значимость. Особую важность представляет *N,N*-диметилпиридин-4-амин, известный по аббревиатуре DMAP, являющийся катализатором многих органических реакций.

Целью данного этапа работы было исследование реакционной способности пиридинилсульфонатов (камфорасульфонов, тозилатов и трифлатов) в реакции с диметилформамидом для получения *N,N*-диметиламинопиридинов.

В качестве модельных субстратов были взяты пиридин-2-ил камфорасульфонат **2a**, пиридин-2-ил трифлат **5a** и пиридин-2-ил тозилат **6a**. Нагревание в растворе ДМФА проводили в интервале температур от 70°C до 160°C, состав реакционной смеси определяли методом ГХ-МС.

Было обнаружено, только нагревание пиридин-2-ил трифлата **5a** в ДМФА при 160°C в течение 5,5 привело к образованию желаемого *N,N*-диметилпиридин-2-амин (**11a**), с выходом 90% (схема 7). Далее мы показали, что некоторые замещенные 2-пиридилтрифлаты (**5a, г, ж, з**) и пиридин-4-ил трифлат **5b** также успешно превращаются в соответствующие *N,N*-диметилпиридины (**11a, в, г, ж, з**) (схема 7). При этом пиридин-3-ил трифлат (**5б**) в данные превращения не вступал.

Важно отметить, что рассматриваемая реакция протекает быстрее, чем известные реакции хлор- и бромпиридинов с ДМФА. Так, например, 4-хлорпиридин при кипячении в ДМФА превращается в соответствующий *N,N*-диметиламин **11в** в течение 34 ч с выходом 69%, в то время как 4-пиридилтрифлат **5b** за 5 ч с выходом 89%.

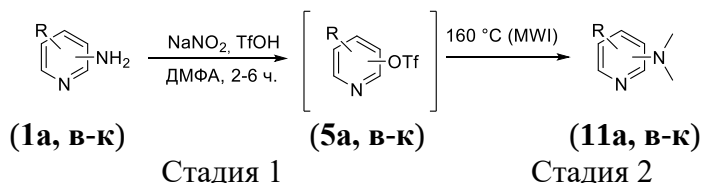


(**а**) R = H, 2-N(CH₃)₂ (90%); (**в**) R = H, 4-N(CH₃)₂ (89%); (**г**) R = 5-Cl, 2-N(CH₃)₂ (90%);

(**ж**) R = 5-NO₂, 2-N(CH₃)₂ (58%); (**з**) R = 3-CN, 2-N(CH₃)₂ 90%.

Схема 7. Реакция с ДМФА трифлатов

Далее мы показали, что диазотирование в ДМФА ряда 2- и 4-аминопиридинов **1a**, **в-к** действием NaNO_2 и TfOH в ДМФА протекает с полной конверсией субстратов при 20°C . Дальнейшее нагревание получающихся реакционных масс без выделения промежуточных пиридилтрифлатов ведет к образованию *N,N*-диметиламинопиридинов **11a**, **в-к**. Использование микроволнового облучения на стадии превращения пиридилтрифлатов **5a**, **в-к** в *N,N*-диметиламинопиридины **11a**, **в-к** под действием ДМФА значительно снижает время реакции, (схема 8).



(a) R = H, 2- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (90%); (в) R = H, 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (92%); (г) R = 5-Cl, 2- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (91%); (д) R = 6- CH_3 , 2- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (81%); (е) R = 5-Br, 2- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (87%); (ж) R = 5- NO_2 , 2- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (98%); (з) R = 3-CN, 2- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (94%); (и) R = 3,5-Br, 2- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (78%); (к) R = 4- CH_3 , 2- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (92%).

Схема 8. Получение *N,N*-диметиламинопиридинов из аминопиридинов

Так, например, превращение 2-пиридилтрифлата **1a** без микроволнового облучения, проходит за 5.5 ч., в условиях микроволнового облучения эта реакция проходит в течение 50 мин. (схема 8). Выходы целевых *N,N*-диметиламинопиридинов **11a**, **в-к** по этим методам, как правило, превышают таковые, полученные при использовании галогенпиридинов в качестве исходных продуктов. На примере *N,N*-диметилпиридин-4-амина (DMAP) **11в** показано, что выход продукта не снижается с увеличенными количествами исходного субстрата до 10 ммоль. Однако замещение NH_2 -группы в 3-аминопиридине на *N,N*-диметильный радикал, как при простом нагревании, так и в условиях микроволнового облучения не происходит. В этом случае образующийся в результате диазотирования пиридин-3-ил трифторметансульфонат **5б** остается неизменным даже после 10 ч нагревания в ДМФА. Известно, что и у 3-галогенпиридинов также не удастся осуществить замещение галогена на диметиламиногруппу действием ДМФА в отсутствие катализаторов.

Диазотирование аминопиридинов в растворе гексафторизопропанола - общий метод синтеза гексафторизопропилоксипиридинов

Гексафторизопропанол (ГФИП), вследствие электроноакцепторных свойств групп CF_3 , обладает относительно кислотным характером ($\text{pK}_a = 9.3$). Можно предположить, что диазотирование аминопиридинов в растворе ГФИП (слабая Бренстедовская кислота) будет обеспечивать образование гексафторизопропилоксипиридинов, аналогично пиридилсульфонатам.

Ароматические эфиры ГФИП находят широкое применение, в частности, в качестве контрастных агентов для ^{19}F МРТ. При этом, эфиры ГФИП пиридинового скелета являются малоизвестными соединениями и все методы их получения базируются на нуклеофильном замещении пиридингалогенов действием ГФИП в условиях длительного нагревания и основного катализа. По понятным причинам замещение проходит только по 2-му и 4-му положениям гетероцикла.

Мы впервые показали, что 2-, 3-, и 4-аминопиридины **1a-д**, **ж**, **з**, **л-п** в растворах ГФИП легко подвергаются диазотированию действием *t*-BuONO и *in situ* последующему замещению диазониевой группы на остаток ГФИП с образованием эфиров **12a-д**, **ж**, **з**, **л-п** (Схема 9, таблица 1).

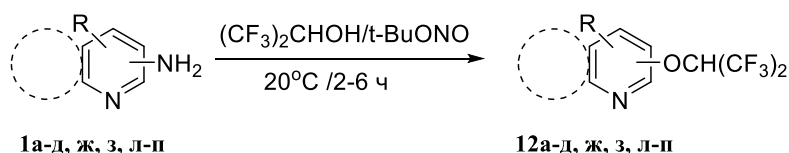


Схема 9. Синтез эфиров ГФИП **12а-д, ж, з, л-п** через диазотирование аминопиридинов **1а-д, ж, з, л-п**

Таблица 1. Результаты диазотирования аминопиридинов **1а-д, ж, з, л-п** под действием 1.2 экв. *t*-BuONO в ГФИП.

Исходный амин	Эфир	Время, ч	Выход, %	Исходный амин	Эфир	Время, ч	Выход, %
1а	12а	2	0 (95 ^а)	1з	12з	2	63
1б	12б	2	83	1л	12л	2	98
1в	12в	2	62	1м	12м	3	25 ^с
1г	12г	2	80	1н	12н	2	0 (40 ^а) ^б
1д	12д	2	0 (93 ^а)	1о	12о	3	75
1ж	12ж	2	65	1п	12п	6	65 ^с

^а выход по ГХ; ^б смесь продуктов; ^с 3.6 экв. *t*-BuONO.

В отличие от нуклеофильного замещения галогенов предлагаемый метод позволил впервые получить пиридины и хинолины с остатком ГФИП в положении 3 (соединения **12б, о**). Кроме того, образование эфиров **12а-д, ж, з, л-п** протекает в более мягких температурных условиях и за более короткое время.

Скорости реакций образования и аналитические выходы эфиров **12а-д, ж, з, л-п** мало зависят от строения исходных аминопиридинов. При этом оказалось, что 2-гексафторизопропилоксипиридины обладают повышенной летучестью и отгоняются вместе с растворителями в ходе выделения, что снижает их препаративные выходы. Особенно высокой летучестью обладают эфиры **12а** и **12д**, которые дистиллируются совместно с ГФИП и гексаном. Таким образом, идентификацию эфиров **12а** и **12д** проводили методами ГХ-МС, ВЭЖХ-МС и ЯМР в растворах ГФИП.

Не удалось также препаративно получить 4-((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)никотиновую кислоту **12н** из 4-аминоникотиновой кислоты **1н**. В этом случае образуется смесь продуктов, в составе которой методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС удалось идентифицировать, помимо ожидаемого эфира **12н**, ряд других производных ГФИП пиридинового строения **12б, в** и **12н'** (схема 10). Образование 4- и 3-изомеров эфиров ГФИП **12б, в** указывает на промежуточное генерирование 3,4-дидегидропиридина **13** и последующие его превращения по схеме 10.

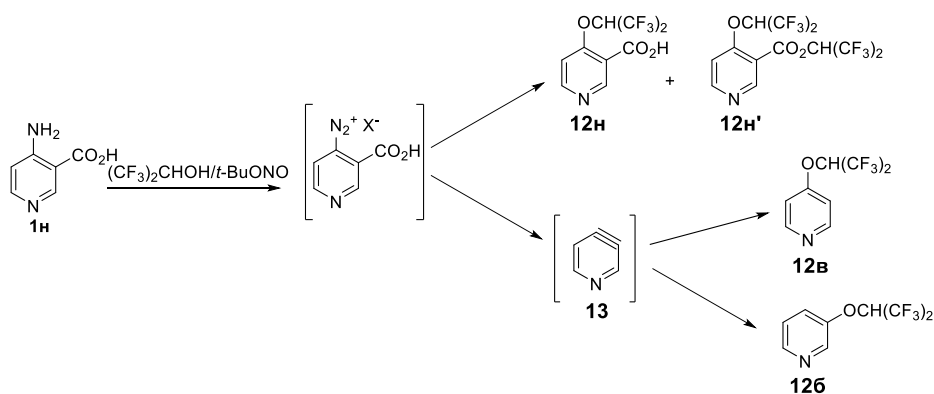


Схема 10. Вероятные пути образования эфиров ГФИП **в** при диазотировании аминоникотиновой кислоты **1н**

В аналогичных условиях анилины **14a, б** диазотируются подобно аминопиридинам **12a-д, ж, з, л-п**, но образующиеся интермедиаты диазониевой природы подвергаются превращению только при 60°C в течение 4-7 часов. При этом образуются неразделяемые смеси продуктов, в которых методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС зафиксированы эфиры **15a, б**, диарилдiazены (**16a, б**) 4-RC₆H₄N=NC₆H₄-4-R и ряд не идентифицированных продуктов (схема 11)

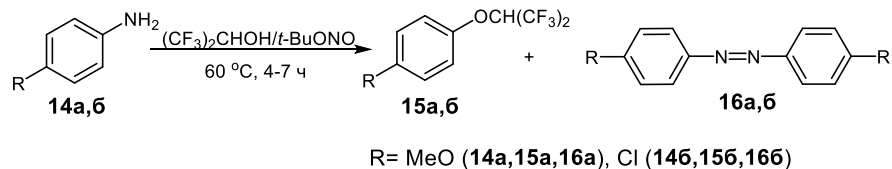


Схема 11. Диазотирование анилинов **14a, б** в ГФИП

Низкая селективность не позволяет пока считать данный подход препаративным методом синтеза ароматических эфиров ГФИП.

Таким образом, впервые показано, что гексафторизопропанол может быть использован в качестве кислотной компоненты в реакции диазотирования ароматических и гетероароматических аминов. В случае аминопиридинов и аминохинолинов диазотирование в растворах ГФИП является первым общим методом синтеза 2-, 3- и 4-эфиров пиридинов и ГФИП. Ароматические амины также дают эфиры фенолов и ГФИП, но эта реакция оказывается не селективной.

Глава 3. Синтез и исследование 1-оксидопиридиндiazоний сульфонатов

Недавно в нашей лаборатории показано, что аминопиридин-1-оксиды и аминохинолин-1-оксиды при диазотировании действием смеси NaNO₂/p-TsOH/KI образуют соответствующие иодированные производные пиридин-1-оксидов и хинолин-1-оксидов (*Synthesis*, **2018**, 1368). Относительная устойчивость N-оксидированных пиридиндiazониевых солей в диазотатных растворах отмечалась и ранее. Однако в индивидуальном виде были выделены и исследованы только 1-оксидо-4-пиридиндiazоний тетрафторборат, 1-оксидо-2-пиридиндiazоний тетрафторборат, 1-оксидо-2-хинолиндiazоний тетрафторборат.

Мы впервые показали, что аминопиридин-1-оксиды (**17a-с, р**) в растворе уксусной кислоты в присутствии TsOH, TfOH и CampSO₂OH диазотируются действием t-BuONO в течение часа при 5-12 °C. Однако оказалось, что природа образующихся продуктов и их свойства сильно зависят от строения исходных аминов и сульфокислот.

При диазотировании 4-аминопиридин-N-оксида (**17в**) в присутствии TsOH и TfOH выделены устойчивые кристаллические соединения, идентифицированные методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, ВЭЖХ-МС и ESI MS как ранее неизвестные 4-пиридин-N-оксиддiazоний трифлат (**18в**) и тозилат (**19в**) Схема 12.

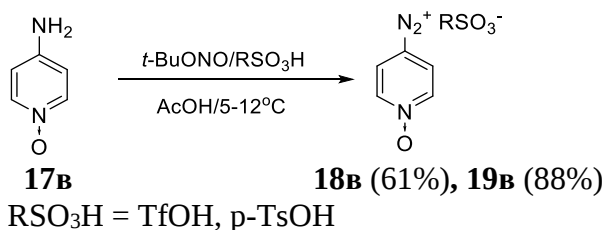


Схема 12. Диазотирование 4-аминопиридин-1-оксида в присутствии п-толуолсульфокислоты и трифторметансульфокислоты

В ИК спектрах соединений **18в, 19в** имеются полосы поглощения при 2292 и 2264 см⁻¹ соответственно, т.е. в области типичной для N≡N-связи диазониевых солей. В

условиях ионизации электроспреем (ESI) зарегистрировано существование 1-оксо-4-пиридиндиазоний сульфонов (**18в-19в**) и показано, что основным путем их фрагментации является отщепление молекулярного азота с образованием $[C_5H_4NO]^+$ катиона (например, рисунок. 1), аналогично арендиазоний сульфонатам и тетрафторборатам.

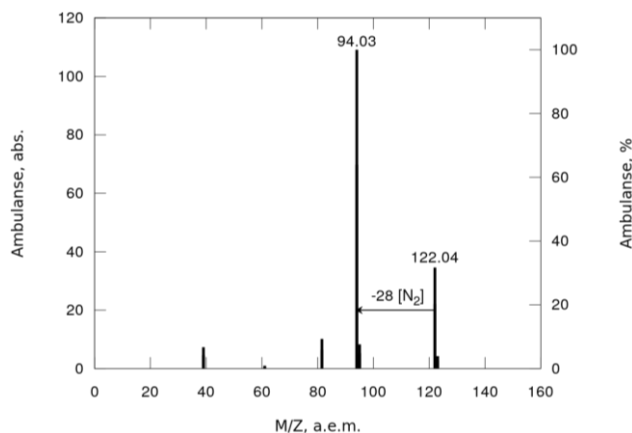


Рисунок 1. MS2 спектр фрагментации катиона $C_5H_4NO-4-N_2^+$.

Дополнительным подтверждением строения диазоний трифлата **18в** является положительная «диазониевая» проба с 2-нафтолом, а также его полное превращение в 4-иодпиридин-N-оксид при действии водного раствора KI и в 4-азидопиридин-N-оксид в реакции с NaN_3 .

Диазотирование 3-аминопиридин-1-оксида (**17б**) в присутствии TsOH и TfOH протекает сходным образом и с полной конверсией исходного амина (схема 13). Однако при этом образуются маслообразные вещества (**18б**, **19б**), быстро разлагающиеся на воздухе. Из-за нестабильности мы не смогли провести их полный спектральный анализ и идентификацию. Тем не менее, диазониевая природа данных соединений подтверждена положительной пробой с 2-нафтолом, ИК полосами поглощения при 2316 (**19б**, TsO^-) и 2302 cm^{-1} (**18б**, TfO^-), а также превращениями в 3-иодпиридин-N-оксид и в 4-азидопиридин-N-оксид (Схема 13). В приведены выходы и некоторые характеристики полученных соединений **18б,в** и **19б,в**.

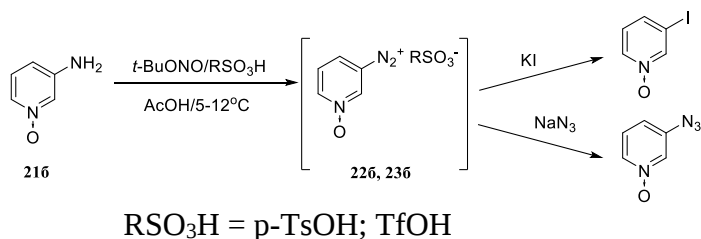


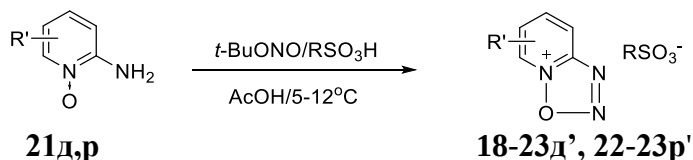
Схема 13. Диазотирование 3-аминопиридин-1-оксида в присутствии п-толуолсульфокислоты и трифторметансульфокислоты

Таким образом, впервые установлено, что 3- и 4-аминопиридин-1-оксиды при диазотировании $t\text{-BuONO}$ в присутствии TsOH и TfOH образуют диазониевые соли. При этом 4-пиридиндиазоний-1-оксиды оказались намного более устойчивыми соединениями в сравнении с 3-пиридиндиазоний-1-оксидами. Это обстоятельство диаметрально противоположно порядку стабильности диазониевых солей пиридина, у которых 3-диазонийпиридин более устойчив, чем 4-изомер.

В случае диазотирования 2-аминопиридин-1-оксида (**17а**) в присутствии TsOH и TfOH в указанных выше условиях, наблюдалось иное направление реакции. Получались устойчивые кристаллические продукты (**18а**, **19а**), дающие положительную диазониевую пробу с 2-нафтолом и полностью превращающиеся в 2-иодпиридин-1-оксид (**20а**) и 2-

азидопиридин-N-оксид (**21a**) в реакциях с KI и NaN₃. В то же время, соединения (**18a**, **19a**) не имели ИК-поглощения в характерной для солей дизония области - 2200-2300 см⁻¹, хотя по элементному составу отвечали соответствующим диазоний тозилату и трифлату.

Это дало основание приписать данным веществам структуру [1,2,3,5]оксотриазол[5,4-*a*]пиридиный-4 тозилата (**19a'**) и трифлата (**18a'**). Сходные по спектральным характеристикам и свойствам продукты оксотриазол-пиридинового строения (**18д'**, **19д'**, **18p'**, **19p'**) получены при диазотировании 6-метил- и 3-бром-2-аминопиридин-1-оксидов (схема 14).



RSO₃H = *p*-TsOH; TfOH. R' = 6-Me (**д**); 3-Br (**р**)

Схема 14. Диазотирование 1-аминопиридин-1-оксида и его производных в присутствии *n*-толуолсульфокислоты и трифторметансульфокислоты

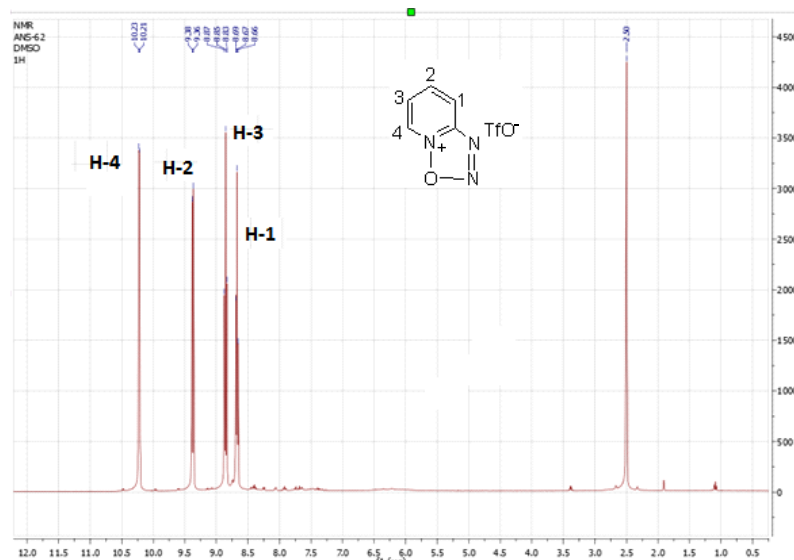
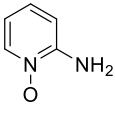
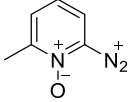


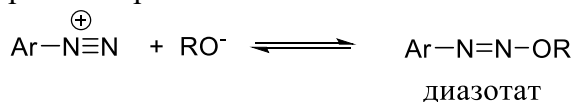
Рисунок 2. ¹H ЯМР- 1-оксидопиридин-2-диазоний трифлата (**18a**).

Судя по спектрам ЯМР (например, рисунок 2), все полученные соединения представляют собой индивидуальные продукты. Результаты суммированы в таблице 2.

Таблица 2. Результаты диазотирования 2-аминопиридин-N-оксидов

Субстрат	Кислота	Продукт	Выход, %	Т.пл., °C
 17a	TsOH	19a	94	117-119
	TfOH	18a	78	86-88
 17д	TsOH	19д	79	121-122
	TfOH	18д	80	91-92

Соединения **18-19a', д', р'** можно рассматривать как особый тип, так называемых, «диазотатов», образующихся из диазониевых солей и находящихся с ними в равновесиях, которые зависят главным образом от pH.



Известно, что диазотаты проявляют химические свойства, сходные со свойствами диазониевых солей (реагируют с KI, давая арилиодиды, вступают в реакции азо-сочетания и др).

Важно отметить, что при диазотировании 5-хлор- и 5-бром-2-аминопиридин-1-оксидов (**17г,е**) образуются смеси продуктов оксотриазол-пиридиниевого строения (**18-19г', 18-19е'**) и диазониевые соли (**18-19г, 18-19е**) (схема 15)

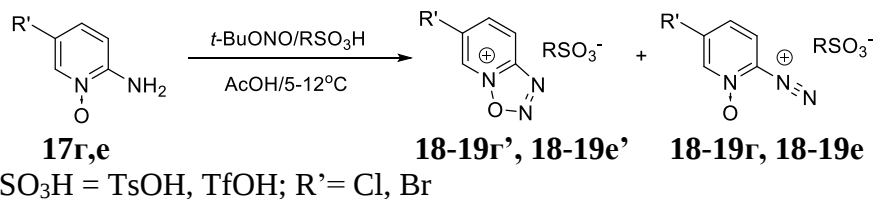


Схема 15. Диазотирование 5-хлор- и 5-бром-2-аминопиридин-1-оксидов в присутствии п-толуолсульфокислоты и трифторметансульфокислоты

Присутствие в продуктах реакции солей диазония подтверждается полосами поглощения N≡N-связи в ИК-спектрах в области 2275 и 2272 см⁻¹ для R' =Cl и Br соответственно.

Спектры ЯМР также указывают на наличие двух продуктов (рисунок 3). Согласно спектру ЯМР ¹H для 5-хлорпроизводного (**18г**) соотношение диазониевой формы (**18г**) к циклической оксотриазольной (**18г'**) составляет 1 к 2. В случае 5-бром-производного это соотношение составляет 1 к 2,5.

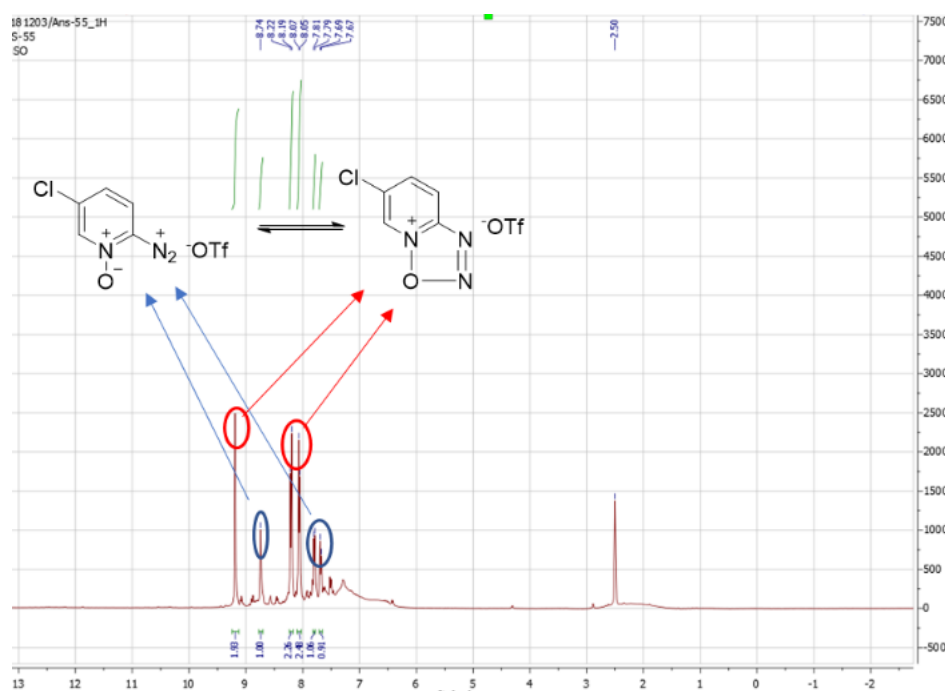


Рисунок 3. ¹H ЯМР-спектры продуктов диазотирования 2-амино-5-хлор-пиридин-1-оксида

Большее содержание во всех случаях циклических оксотриазольных изомеров по сравнению с диазониевыми может указывать на их большую термодинамическую стабильность. Для подтверждения этого мы впервые вычислили относительную термодинамическую стабильность обеих изомерных форм (Схема 16) методом b3lyp/aug-cc-pvdz в газовой фазе и воде.

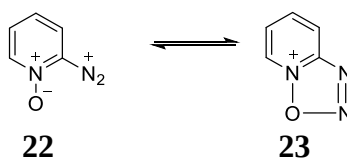


Схема 16. Изомерные формы 1-оксопиридин-2-дiazоний катиона

Согласно расчетам, оксотриазол **23** в сравнении с diaзоний-катионом оказался термодинамически более устойчивым, его свободная энергия ΔG на 3.50 ккал\моль ниже в газовой фазе, а в полярной водной среде эта разница снижается и составляет 2.31 ккал\моль.

Как и в случае ароматических diaзоний сульфонатов все полученные в ходе исследований гетероароматические diaзоний тозилаты и трифлаты (**18-19a-c, p**) продемонстрировали отличную растворимость как в воде, так и в органических полярных и умеренно полярных растворителях (AcOH, DMSO, DMF, MeCN, EtOH, CH₂Cl₂, CHCl₃, THF).

Использование рацемата камфорасульфокислоты для diaзотирования изомерных аминопиридин-1-оксидов не обнаружило принципиальных особенностей, однако в индивидуальном виде удалось выделить лишь продукт diaзотирования 2-амино-1-оксида, которому была приписана оксотриазол-пиридиновая структура (нет полосы поглощения diaзо-группы в ИК-спектре).

N-оксидо-4-пиридинdiaзоний камфорасульфонат (**24в**) всегда был загрязнен остатками камфорасульфокислоты. N-оксидо-3-пиридинdiaзоний камфорасульфонат (**24б**) оказался устойчив только в diaзотатном растворе, все попытки получить его в индивидуальном виде оказались безуспешными. Идентификацию солей diaзония **24б-с** проводили опосредованно через реакцию иододезаминирования.

Таким образом, мы впервые установили влияние строения аминопиридин-1-оксидов и кислотного компонента (TsOH, TfOH, CampSO₂OH) на направления реакций diaзотирования и стабильность образующихся продуктов.

Показано, что diaзотирование 3- и 4-аминопиридин-1-оксидов действием *t*-BuONO и TsOH, TfOH, CampSO₃H обеспечивает образование diaзониевых солей. При этом показано, что стабильность N-оксидо-4-пиридинdiaзоний сульфонатов намного выше, чем у 3-изомеров, что диаметрально противоположно порядку стабильности diaзониевых солей пиридина, у которых 3-изомер устойчивее 4-изомера.

Diazотирование 2-аминопиридин-1-оксидов в присутствии сульфокислот приводит к преимущественному образованию оксотриазол-пиридиный тозилатов, трифлатов, камфорасульфонатов. Полученные данные, с учетом единственных ранних результатов по diaзотированию под действием HBF₄, (H.G.Becker, 1970) позволяют считать, что это направление имеет общий характер и не зависит от природы кислотного компонента реакций diaзотирования. В то же время впервые показано, что строение 2-аминопиридин-1-оксидов влияет на соотношение образующихся циклических и линейных diaзониевых продуктов.

Квантово-химическое исследование строения и реакционной способности diaзониевых солей пиридинов и пиридин-N-оксидов

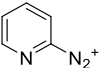
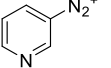
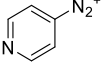
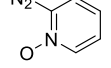
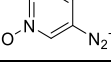
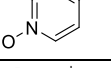
Известно достаточно много работ по исследованию строения ароматических diaзониевых соединений квантово-химическими методами. В то же время, опубликовано лишь одно квантово-химическое исследование 2-, 3- и 4-пиридинdiaзоний-катионов (G.W.Breton, 2018).

Мы провели квантово-химические исследования ряда diaзониевых производных пиридина и N-оксипиридина в сравнении с некоторыми ароматическими diaзоний-

катионами методом b3lyp/aug-cc-pvdz, для расчетов в растворителе использовали подход CPCM.

В таблице 3 даны вычисленные геометрические параметры пиридин-2-дiazоний катиона **25** и N-оксипиридин-2-дiazония **26** в сравнении с бензодiazоний катионом **27a** и его замещенными **27б,в**.

Таблица 3. Длины связей (Å) и частоты колебаний связей N≡N в ИК-спектрах diaзоний-катионов

Соединение	C-N	N≡N	N N≡N, cm ⁻¹
 25a	1.425	1.109	2370.6
 25б	1.379	1.114	2334.0
 25в	1.396	1.111	2365.6
 26a	1.363	1.116	2320.7
 26б	1.387	1.113	2348.0
 26в	1.363	1.119	2297.9
PhN ₂ ⁺ 27a	1.382	1.114	2337.2
4-NO ₂ C ₆ H ₄ N ₂ ⁺ 27б	1.389	1.113	2348.7
4-MeOC ₆ H ₄ N ₂ ⁺ 27в	1.364	1.119	2297.3

Согласно расчетам, строение diaзониевых катионов пиридинового ряда оказалось качественно сходным со строением ароматических арендiazоний-катионов. Diaзониевые группы в соединениях пиридинового ряда **25a-в**, **26a-в** также как и в ароматических diaзоний-катионах **27a-в** расположены в плоскости кольца с углом N-N-C близким к 180°.

Вычисленные длины связей C-N в пиридиндiazоний-катионах **25a-в** возрастают в следующем ряду **25б** < **25в** < **25a**. Данное обстоятельство указывает на ослабление связи группы N₂⁺ с пиридиновым ядром в положениях-2 и 4, что согласуется с нашими результатами и известными фактами о неустойчивости 2- и 4-пиридиндiazониевых солей. В то же время связь C-N в 3-пиридиндiazоний катионе **25б** оказывается даже несколько короче, чем у бензодiazоний катиона **27a**.

Сопоставление длин связей C-N в diaзониевых производных пиридинов **25a-в** и пиридин-N-оксидах **26a-в** показывает, что NO группа в последних приводит к сильному укорочению контактов (упрочнению связей) между diaзониевой группой N₂⁺ и пиридиновым ядром. Связи C-N₂ в пиридин-N-оксидах **26a-в** оказываются даже короче связей C-N арендiazоний-катионов **27a-в**. При этом, в противоположность пиридиндiazоний-катионам **25a-в** наиболее короткой оказывается связь C-N у N-оксипиридина с diaзониевой группой в положениях 2 и 4 (соединения **26a,в**).

Помимо структурных характеристик основных состояний (прежде всего – длины связей R-N₂⁺), стабильность diaзониевых соединений зависит от разницы их свободных энергий и энергий продуктов распада R⁺ и N₂, т.е. термодинамических факторов. В химии diaзониевых солей давно установлена закономерность, согласно которой соли, дающие при распаде относительно устойчивые катионные интермедиаты R⁺, являются нестабильными.

Мы вычислили энергии разрыва связи C-N (прочность связи) ряда диазониевых катионов пиридинового ряда **25a-в**, **26a-в** в сопоставлении с арендиазоний катионами **27a-в** (таблица 4) по следующему уравнению:



Получающиеся катионы Het(Ar)^+ рассматривались в синглетном состоянии как наиболее устойчивом.

Таблица 4. Свободные энергии разрыва связей C-N диазоний-катионов **25a-в**, **26a-в**, **27a-в** вычисленные методом b3lyp/aug-cc-pvdz в газовой фазе (ΔG) и воде ($\Delta G \text{ H}_2\text{O}$), ккал/мол

Соединение	ΔG	$\Delta G \text{ H}_2\text{O}$
Py-2-N ₂ 25a	-0.33	-1.85
Py-3-N ₂ 25б	13.99	15.12
Py-4-N ₂ 25в	10.85	11.66
NO-Py-2-N ₂ 26a	15.10	15.98
NO-Py-3-N ₂ 26б	19.96	21.99
NO-Py-4-N ₂ 26в	35.95	31.36
PhN ₂ ⁺ 27a	19.74	17.95
4-NO ₂ C ₆ H ₄ N ₂ ⁺ 27б	22.80	21.46
4-MeOC ₆ H ₄ N ₂ ⁺ 27в	27.55	24.49

В целом, для трех типов изученных диазоний-катионов наблюдается соответствие энергий, требуемых для дедиазонирования, с вычисленными длинами связей C-N (таблица 4). Наименьшие энергии гетеролиза пиридиндиазоний-катионов **25a-в**, соответствуют наиболее длинным связям C-N, а наибольшая энергия гетеролиза диазоний пиридин-N-оксидов сопутствует наиболее коротким связям C-N (кроме соединения **26a**).

Таким образом, закономерности влияния строения исследуемых диазоний-катионов на термодинамику реакций дедиазонирования оказываются близкими к вычисленным структурным эффектам. Во всех случаях свободные энергии дедиазонирования пиридиндиазоний-катионов оказываются наименьшими сравнительно с аналогами в ряду пиридин-N-оксидов и арендов. В целом, полученные теоретические данные дают рациональные объяснения экспериментальных результатов реакций диазотирования пиридинов и пиридин-N-оксидов (глава 3.1).

Квантово-химические расчеты ароматических диазониевых солей в отличие от диазоний-катионов ранее почти не проводились, хотя для этих соединений имеется немало данных рентгеноструктурного анализа.

Мы впервые провели квантово-химические расчеты ряда пиридин- и N-оксипиридиндиазониевых солей с разнообразными анионами – BF₄, TfO, TsO. В таблице 5 даны ключевые структурные параметры данных солей – длины связей C-N и N≡N, валентные углы C-N-N, наиболее близкие контакты диазониевых групп с анионами, а также частоты колебаний $\nu \text{ N}\equiv\text{N}$

Таблица 5. Структурные параметры диазониевых солей согласно методу b3lyp/aug-cc-pvdz

Соединение	C-N, Å	N-N, Å	Angle X-N-N	Наименьшие расстояния атомов N ₂ ⁺ и	$\nu \text{ N}\equiv\text{N}$, cm ⁻¹
------------	--------	--------	-------------	--	--

				групп X-, Å	
Py-2-N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻ 25a-BF₄	1.429	1.107	173.3	2.542, 2.650	2394.1
Py-2-N ₂ ⁺ TsO ⁻ 25a-TsO-	1.420	1.116	176.0	2.342, 2.890	2302.8
Py-2-N ₂ ⁺ TfO ⁻ 25a-TfO	1.435	1.106	169.9	2.596, 2.793	2398.6
Py-3-N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻ 25b-BF₄	1.391	1.111	172.3	2.540, 2.652	2362.8
Py-3-N ₂ ⁺ TsO ⁻ 25b-TsO	1.388	1.120	177.6	2.340, 2.854	2281.6
Py-3-N ₂ ⁺ TfO ⁻ 25b-TfO	1.390	1.110	170.7	2.701, 2.721	2369.3
Py-4-N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻ 25b-BF₄	1.405	1.109	173.1	2.507, 2.623	2385.3
Py-4-N ₂ ⁺ TsO ⁻ 25b-TsO	1.400	1.121	174.2	2.259, 2.889	2272.2
Py-4-N ₂ ⁺ TfO ⁻ 25b-TfO	1.409	1.109	168.0	2.491, 2.975	2375.1
NO-Py-2-N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻ 26a-BF₄	1.374	1.112	173.1	2.507, 2.665	2351.8
NO-Py-2-N ₂ ⁺ TfO ⁻ 26a-TfO	1.374	1.110	170.5	2.721, 2.727	2362.8
NO-Py-3-N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻ 26b-BF₄	1.398	1.110	174.2	2.492, 2.633	2371.0
NO-Py-3-N ₂ ⁺ TfO ⁻ 26b-TfO	1.398	1.109	172.1	2.603, 2.745	2381.3
NO-Py-4-N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻ 26b-BF₄	1.376	1.115	175.4	2.534, 2.673	2331.8
NO-Py-4-N ₂ ⁺ TfO ⁻ 26b-TfO	1.372	1.113	175.9	2.765, 2.779	2344.2
PhN ₂ ⁺ BF ₄ ⁻ 27a-BF₄	1.394	1.111	174.2	2.551, 2.675	2364.9
PhN ₂ ⁺ TsO ⁻ 27a-TsO	1.392	1.119	176.5	2.344, 2.900	2282.2
PhN ₂ ⁺ TfO ⁻ 27a-TfO	1.391	1.109	175.2	2.724, 2.790	2377.8

Вычисленные параметры строения пиридин- и N-оксипиридиндiazоний трифлатов и тозилатов оказываются близкими к опубликованным значениям РСА некоторых ароматических diaзониевых солей с теми же анионами.

Проведенные расчеты для diaзоний тетрафторборатов, тозилатов и трифлатов показывают малые изменения пространственного строения при переходе от газовой фазы в полярные водные растворы, поэтому дальнейшее обсуждение diaзониевых солей с данными анионами будет проводиться на основании результатов расчетов в газовой фазе. Важно понять, каковы же главные структурные изменения diaзоний-катионов **25-27** при образовании солей?

Из сравнения данных таблицах 4 и 5 видно, что несмотря на возмущения, вносимые анионами, порядок изменений длин C-N связей в ряду изученных diaзониевых солей остается тем же, что и в свободных diaзоний-катионах и возрастает в следующем ряду: **26b-X** ≤ **26a-X** < **25b-X** < **26b-X** < **25b-X** < **25a-X**. Т.е. и в diaзониевых солях пиридин-N-оксиды (особенно 2- и 4-diazоний) имеют наиболее короткие (прочные) связи с diaзониевой группой.

Мы также вычислили энергии диссоциации ряда diaзониевых солей с различными анионами (таблица 6).



Таблица 6. Свободные энергии диссоциации diaзониевых солей Het(Ar)N₂⁺X⁻, вычисленные методом b3lyp/aug-cc-pvdz в газовой фазе (ΔG) и воде (ΔG H₂O), ккал/мол.

Het (Ar)	X	ΔG	ΔG H ₂ O
Pyridine-2 25a-BF₄	BF ₄	116.91	-4.40
Pyridine-2 25a-TfO	TfO	75.90	-5.05
Pyridine-2 25a-TsO	TsO	83.62	-3.42
Pyridine-3 25b-BF₄	BF ₄	118.27	-4.63
Pyridine-3 25b-TfO	TfO	77.04	-5.49
Pyridine-3 25b-TsO	TsO	85.18	-4.80
Pyridine-4 25b-BF₄	BF ₄	119.03	-4.09
Pyridine-4 25b-TsO	TsO	86.94	-4.42

NO-Pyridine-2-N ₂ ⁺ 26a-BF₄	BF ₄	117.92	-4.34
NO-Pyridine-2-N ₂ ⁺ 26a-TfO	TfO	76.61	-5.57
NO-Pyridine-3-N ₂ ⁺ 26b-TfO	TfO	79.35	-6.72
PhN ₂ ⁺ 27a-BF₄	BF ₄	113.84	-2.72
PhN ₂ ⁺ 27a-TfO	TfO	72.11	-4.99
PhN ₂ ⁺ 27a-TsO	TsO	79.61	-3.60

Вычисления показывают, что во всех случаях значения ΔG в газовой фазе имеют большие положительные величины, однако в водной среде диссоциация становится термодинамически выгодной за счет ожидаемо сильной сольватации заряженных частиц $\text{Ar}(\text{Het})\text{N}_2^+$ и X^- .

Можно обоснованно полагать, что энергии диссоциации в газовой фазе отражают силу связывания диазоний-катиона и аниона. Ранее эти величины в химии диазониевых солей были неизвестны. Согласно расчетам, для всех диазониевых солей сила связывания диазоний-катионов с анионами возрастает в следующем порядке: $\text{TfO} < \text{TsO} < \text{BF}_4$, который соответствует возрастанию нуклеофильности. В рядах диазониевых катионов наиболее слабые взаимодействия катион-анион имеют место для солей **27a**, а наиболее сильные для пиридин-4-диазония **25в**.

Наиболее важно отметить, что энергии диссоциации изученных диазониевых солей в неполярной среде намного превышают энергии разрыва связей C-N в диазоний-катионах (табл. 5 и 6). Данное обстоятельство заставляет предполагать, что в неполярных средах исследованные диазониевые соли могут вступать в реакции замещения диазониевой группы без предварительной диссоциации.

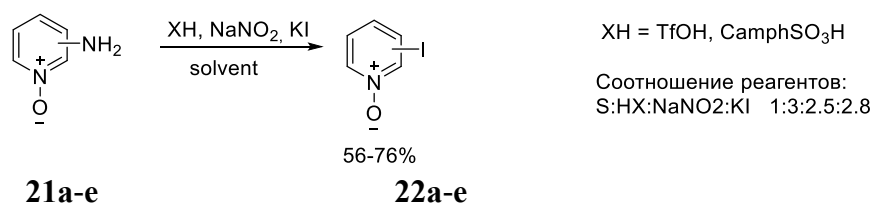
Таким образом, впервые для ряда ароматических и гетероциклических диазониевых солей $\text{Het}(\text{Ar})\text{N}_2^+ \text{X}^-$ ($\text{X}=\text{TfO}$, TsO , BF_4) методами функционала плотности проведены квантово-химические расчеты строения и термодинамических характеристик реакций диссоциации и дediaзонирования в приближении изолированной молекулы и в водной среде. Установлены ранее неизвестные зависимости между реакционной способностью диазониевых солей, строением ароматического (гетероароматического) ядра и природой противоионов.

Исследование химических свойств 1-оксопиридиндиазоний сульфонов

Результаты теоретических исследований, представленных в предыдущем разделе, позволяют сделать вывод о том, что 1-оксопиридиндиазоний сульфонаты должны демонстрировать химическое поведение, типичное для ароматических солей диазония. Об этом свидетельствуют и известные экспериментальные данные.

Так, ранее в нашей лаборатории было показано, что аминопиридин-1-оксиды и некоторые аминохинолин-1-оксиды легко вступают в реакцию диазотирования-иод-ediaзонирования в воде в присутствии *p*-толуолсульфокислоты, обеспечивая хорошие выходы соответствующих иодиопродуктов.

В продолжении этих исследований мы показали, что диазотирование-иодирование аминопиридин-1-оксидов **21a-e** гладко проходит и в присутствии других сульфокислот (TfOH , $\text{CamphSO}_3\text{H}$) (схема 17). При этом в качестве растворителя может быть использована как вода, так и органические среды (MeCN , DMCO , DMFA , AcOH).



(а) R = H; 2-NH₂ (84%), (б) R = H; 3-NH₂ (70%), (в) R = H; 4-NH₂ (65%), (г) R = 5-Cl; 2-NH₂ (63%), (д) R = 6-Me; 2-NH₂ (60%), (е) R=5-Br; 2-NH₂ (56%).

Схема 17. Диазотирование-иодирование аминопиридин-1-оксидов в присутствии TfOH и CamphSO₃H.

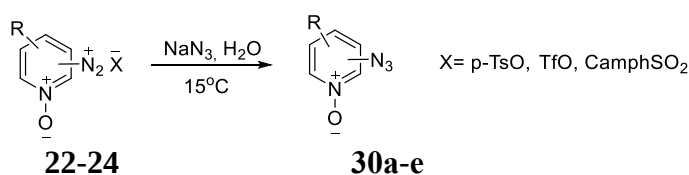
Выходы иодированных пиридин-1-оксидов (**29a-e**) сопоставимы с полученными ранее при использовании *n*-толуолсульфокислоты. Таким образом, можно констатировать, что диазотирование-иодирование N-оксидов аминопиридинов в присутствии сульфокислот является эффективным методом синтеза иодопиридинов

Мы показали, что 1-оксопиридин-2-амин **21a** в воде в присутствии стехиометрических количеств трифторметансульфокислоты и азидата натрия в результате последовательного диазотирования-азидодезаминирования превращается в советующий пиридиназид **30a** практически с количественным выходом.

В этих же условиях 1-оксопиридин-4-амин **21в** давал трудно разделимую смесь 1-оксопиридин-4-азидата **30в** и 4,4'-азо-бис(пиридин-1-оксида), **31** с суммарным выходом 78%.

1-Оксопиридин-3-амин **21б** давал соответствующий азид, диазен и 1-оксопиридил-3-трифлат (ГХ-МС).

Далее мы показали, что выходы всех изомерных пиридиназидов можно повысить, если в качестве исходного продукта использовать соль диазония в индивидуальном виде (схема 18). При этом мы не обнаружили принципиального различия в поведении между диазоний трифлатом, тозилатом и камфорасульфонатом.



(а) R = H; 2-NH₂ (72%), (б) R = H; 3-NH₂ (61%), (в) R = H; 4-NH₂ (40%), (г) R = 5-Cl; 2-NH₂ (80%), (д) R = 6-Me; 2-NH₂ (69%), (е) R=5-Br; 2-NH₂ (77%), (п) R=3-Br; 2-NH₂ (81%).

Схема 18. Азидодезаминирование 1-оксопиридиндиазоний сульфонатов

На примере модельного 1-оксопиридин-4-диазоний тозилата (**23в**) мы показали, что в присутствии Pd(OAc)₂ в этаноле происходит успешное арилирование стирола (схема 19), как и при использовании арендиазоний сульфонатов.

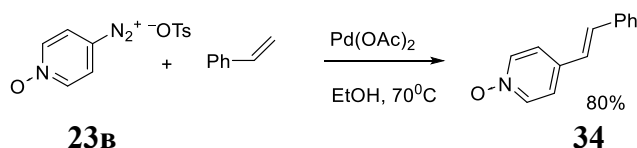


Схема 19. Реакция Хека-Матсуды 1-оксопиридин-4-диазоний тозилата

Однако далее было установлено, что 1-оксопиридин-2-диазоний сульфонаты (**22-24a, г, д**) в описываемых условиях ведут себя иначе: преимущественно происходит восстановление до пиридин-1-оксида (схема 20). Продукт C-C-сочетания фиксировался в количествах, не превышающих 15% (ГХ-МС).

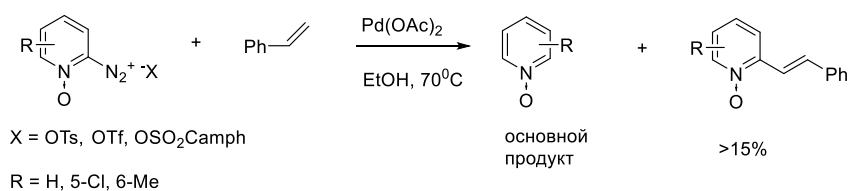


Схема 20. Реакция Хека-Матсуды 1-оксопиридин-2-диазоний сульфонатов

В настоящее время интенсивно ведутся исследования в области использования соединений кобальта как альтернативы комплексам палладия. В частности, хлорид кобальта был успешно использован в реакции кросс-сочетания арил-и гетероарилгалогенидов с реагентами Гриньяра.

Учитывая особенности поведения 1-оксипиридин-2-дiazоний сульфонов в Pd-катализируемой реакции Хека, описанной выше, мы исследовали поведение 1-оксо-6-метилпиридин-2-дiazоний трифлата (**22д**) в реакции сочетания с реагентом Гриньяра в присутствии CoCl_2 .

Необходимо отметить, что C-C-сочетание ароматических карбоциклических солей диазония с реагентами Гриньяра проходят исключительно в присутствии комплексов палладия; в отсутствие таковых наблюдается образование диазенов.

Мы впервые показали, что 1-оксо-6-метилпиридин-2-дiazоний трифлат **22д** может взаимодействовать с (3-фенилпропил)цинк(II)бромидом в ТГФ в присутствии CoCl_2 с образованием продукта C-C-сочетания: 6-метил-2-(3-фенилпропил)пиридин – 1-оксида (**35**) с выходом 81% (ГХ-МС, внутренний стандарт бифенил) (схема 21)

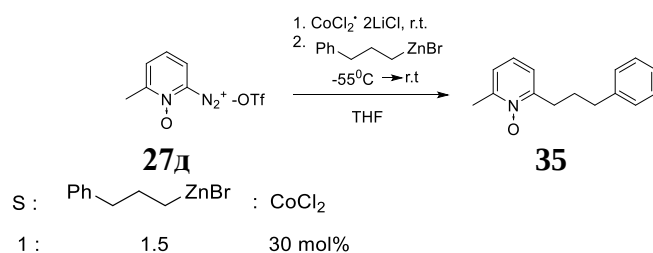


Схема 21. Реакция C-C-сочетания 1-оксо-6-метилпиридин-2-дiazоний трифлата в присутствии CoCl_2

Ароматические карбоциклические соли диазония в описываемых условиях частично восстанавливались, основным же продуктом реакции являлось диазосоединение. Так, 3,5-дихлорфенилдiazоний трифлат **36** при взаимодействии с (4-метоксифенил)бромидом цинка **33** превращался в 1-(3,5-дихлорфенил)-2-(4-метоксифенил)дiazен (**34**).

Далее мы показали, что 1-оксо-пиридин-2-дiazоний трифлаты **22д, е** могут вступать в описываемое C-C-сочетание и без солей кобальта. Выделение азота начинается сразу при добавлении металлорганического соединения при $T = -55^\circ\text{C}$ (схема 22).

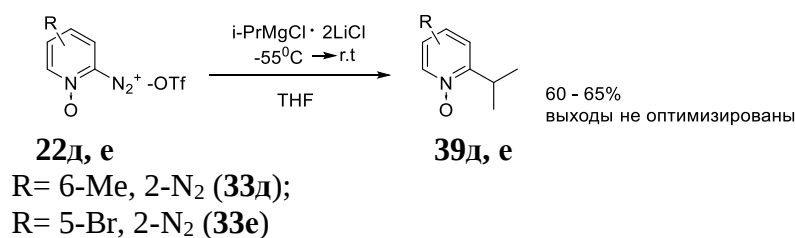


Схема 22. Реакция C-C-сочетания 1-оксопиридин-2-дiazоний трифлатов **22д, е** в отсутствие катализатора

Таким образом, установлено, что N-оксиды пиридиндiazоний трифлатов в отличие от арендiazоний трифлатов при взаимодействии с реагентами Гриньяра могут вступать в некатализируемую реакцию C-C сочетания.

Продолжая исследование свойств синтезированных солей диазония пиридинового строения, мы впервые показали, что соли диазония **27-29а** и **27-29в** при взаимодействии с диэтиламино образуют ранее неизвестные триазены **34а** и **34в** с хорошими выходами (схема 23).

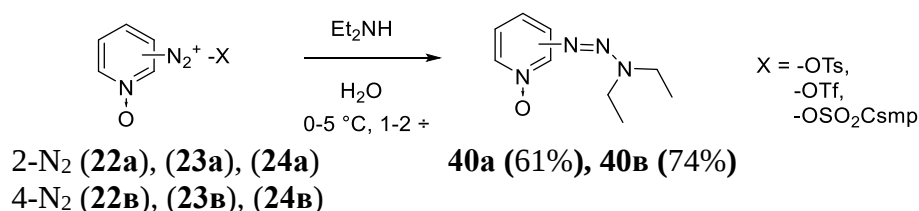


Схема 23. Синтез триазенов из 1-оксопиридиндiazоний сульфоноватов

Далее мы предприняли попытку провести последовательное диазотирование 2-аминопиридин 1-оксида (**21a**), и взаимодействие образующейся *in situ* солью диазония (**28a**) с диэтиламино (схема 24). В результате был получен триазен (**40a**) с выходом 44 %.

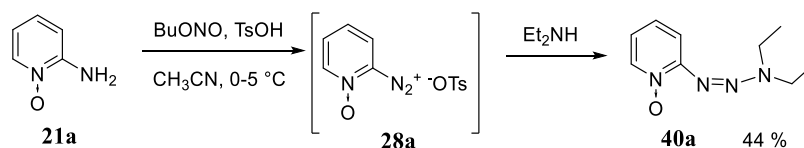


Схема 24. Синтез триазена из 2-аминопиридин 1-оксида

На основании проведенных экспериментов, можно констатировать, что 1-оксопиридиндiazоний сульфонаты (**22-24**) в типичных для солей диазония реакциях (иододезаминирование, азидодезаминирование, взаимодействие с аминами) ведут себя подобно ароматическим диазоний сульфонатам.

Выводы

1. Установлено, что диазотирование аминопиридинов в присутствии камфорасульфокислоты, как и в случае использования других сульфокислот (п-толуолсульфокислоты, трифторметансульфокислоты) приводит к образованию не пиридиновых солей диазония, а к пиридиновым эфирам камфорасульфокислоты. Другими словами, образование пиридинилсульфонатов в этих условиях носит общий характер.

2. Впервые синтезирован и охарактеризован ряд ранее неизвестных пиридинилкамфорасульфоноватов. Показано, что пиридинилкамфорасульфоноваты в реакции этанолиза проявляют большую активность, чем пиридинилтозилаты и пиридинилтрифлаты. При этом в зависимости от строения исходного субстрата могут образоваться этоксипиридины или смесь О- и N-этильных производных пиридинов.

3. Установлено, что направления реакций пиридинилсульфонатов с ДМФА сильно зависят от природы сульфоната: Пиридинилкамфорасульфоноваты образуют гидроксипиридины, пиридинилтозилаты - преимущественно смолообразные продукты. Пиридинилтрифлаты вступают в нуклеофильное замещение, давая N,N-диметиламинопроизводные пиридина – ценные продукты органического синтеза.

4. Впервые показано, что 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол может быть использован в качестве кислотной компоненты в реакции диазотирования ароматических и гетероароматических аминов. В случае аминопиридинов и аминохинолинов диазотирование в растворах ГФИП является первым общим методом синтеза 2-, 3- и 4-эфиров пиридинов и ГФИП.

5. Впервые исследована реакция диазотирования аминопиридин-1-оксидов в присутствии сульфокислот (p-TsOH, TfOH, камфорасульфоукислоты). Установлено, что диазотирование 3- и 4-аминопиридин-1-оксидов действием t-BuONO и TsOH, TfOH, CampSO₃H обеспечивает образование диазониновых солей, при этом показано, что стабильность N-оксидо-4-пиридиндiazоний сульфоноватов намного выше, чем у 3-изомеров. Диазотирование 2-аминопиридин-1-оксидов в присутствии сульфокислот приводит к преимущественному образованию оксотриазол-пиридиний сульфоноватов.

6. Впервые для ряда ароматических и гетероциклических диазониевых солей $\text{Het}(\text{Ar})\text{N}_2^+ \text{X}^-$ ($\text{X}=\text{TfO}$, TsO , BF_4) методами функционала плотности проведены квантово-химические расчеты строения и термодинамических характеристик реакций диссоциации и дediaзонирования в приближении изолированной молекулы и в водной среде. Установлены ранее неизвестные зависимости между реакционной способностью диазониевых солей, строением ароматического (гетероароматического) ядра и природой противоионов.

7. Показано, что 1-оксопиридиндиазоний сульфонаты в реакциях дediaзонирования (иодирования, азидирования), а также при взаимодействии с 2-нафтолом и аминами ведут себя подобно ароматическим карбоциклическим солям диазония, образуя соответствующие иод- и азидопроизводные, продукты фенольного азосочетания и триазены.

8. Показано, что в отличие от арендиазоний трифлатов 1-оксопиридиндиазоний трифлаты при взаимодействии с реагентами Гриньяра могут вступать в некатализируемую реакцию C-C сочетания.

Основное содержание диссертации представлено в работах

1. **Sanzhiev A. N.** A Novel One-Pot Synthesis of N,N-Dimethylaminopyridines by Diazotization of Aminopyridines in Dimethylformamide in the Presence of Trifluoromethanesulfonic Acid/ A. N. Sanzhiev, M. I. Potapova, E. A. Krasnokutskaya, V. D. Filimonov// *Rus. J. Org. Chem.* – 2020. Vol. 56. – P. 1023–1028.

2. **Sanzhiev A.N.** Diazotization of Aminopyridines in the Presence of Camphorsulfonic Acid. Synthesis and Some Properties of Pyridinyl Camphorsulfonates/ A.N. Sanzhiev, E.A. Krasnokutskaya, K.D. Erin, V.D. Filimonov.// *Rus. J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 57 – P. 922–929.

3. Filimonov V.D. A novel and simple synthesis of ethers of hydroxypyridines with hexafluoropropan - 2 - ol via diazotization of aminopyridines and aminoquinolines under acid - free conditions / V. D. Filimonov, **A. N. Sanzhiev**, R. O. Gulyaev, E. A. Krasnokutskaya, A. A. Bondarev // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2022. – Т. 58 – 721–726с.

4. Патент РФ RU2733717C1 “Способ получения 4-N,N-диметиламинопиридина”.

5. **Санжиев А.Н.** Синтез и исследование физико-химических свойств пиридилкамфоросульфонов/ А.Н. Санжиев// XIX Международная научно- практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 2018. – С. 229-230

6. **Санжиев А.Н.** Синтез и исследование физикохимических свойств гетероарилдиазоний камфоросульфонов и гетероарилдиазоний п-толуолсульфонов/ А.Н. Санжиев// XX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 2019. – С. 203-204

7. Filimonov V. D. New methods, reagents and opportunities of diazonium chemistry/ V. D. Filimonov, E.A. Krasnokutskaya, **A.N. Sanzhiev**, V.A. Fedorova, K.S. Stankevich, N.S. Antonkin, A.K. Lavrinenko, A.A. Bondarev// XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry. – Saint Petersburg. – 2019. – P. 63

8. **Sanzhiev A.N.** Synthesis and physicochemical properties study of the pyridyl camphorsulfonates - new reagents for organic synthesis/ A.N. Sanzhiev, E.A. Krasnokutskaya// XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry. – Saint Petersburg. – 2019. – P. 258

9. **Sanzhiev A.N.** Diazotization of aminopyridine-1-oxides in the presence of sulfonic acids / Sanzhiev A.N., Krasnokutskaya E.A., Filimonov V.D. // VI International

symposium "the chemistry of diazo compounds and related systems". – Saint Petersburg. – 2021. – P. 85

10. Filimonov V.D. Arene (heteroarene) diazonium sulfonates: synthesis, stability, structure, reactivity / Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Bondarev A.A., **Sanzhiev A.N.**, Kassanova A.Zh. // VI International symposium "the chemistry of diazo compounds and related systems". – Saint Petersburg. – 2021. – P.48

11. **Санжиев А.Н.** 1-Оксипиридиндиазоний сульфонаты: синтез и химические превращения/ А.Ж. Касанова, А.Н. Санжиев, Е.А. Краснокутская// X международная научно-практическая конференция «Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине. Российский и международный опыт подготовки кадров». – Томск. 2020. – С. 27.

12. **Санжиев А.Н.** Новые подходы к синтезу триазенов пиридинового скелета/ А.Н. Санжиев, Ю.Н. Никитина, Е.А. Краснокутская// X международная научно-практическая конференция «Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине. Российский и международный опыт подготовки кадров». – Томск. 2020. – С. 43.

13. **Санжиев А.Н.** Синтез пирильдиазоний камфорасульфонов и исследование физико-химических свойств/ Д.С. Медиев, А.Н. Санжиев// XXI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 2020. – С. 203-204

14. **Санжиев А.Н.** Синтез и исследование физико-химических свойств гетероароматических триазенов/ Ю.Н. Никитина, А.Н. Санжиев// XXI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 2020. – С. 210-211

15. **Санжиев А.Н.** Синтез и исследование физико-химических свойств гетероароматических эфиров камфоросульфокислоты/ А.Н. Санжиев// XXI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 2020. – С. 226-227