Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

На правах рукописи

КАСАНОВА АСИЯ ЖУРСУНОВНА

ПОЛУЧЕНИЕ, СТРУКТУРА И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ ДИАЗОНИЙ ТРИФТОРМЕТАНСУЛЬФОНАТОВ

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель

д.х.н., доцент Краснокутская Е.А.

Томск – 2016

Оглавление

Общая характеристика работы……3
Глава 1. Литературный обзор……..7
1 Диазотирование ароматических и гетероароматических аминов в присутствии сульфокислот…….....7
1.1 Диазотирование анилинов в присутствии сульфокислот…….9
1.1.1 Синтез арендиазоний тозилатов, трифлатов и мезилатов……9
1.1.2 Синтез других арендиазоний сульфонатов……..13
1.2 Диазотирование гетероароматических аминов в присутствии сульфокислот……...15
1.3 Методы синтеза пиридинил и хинолил сульфонатов……..18
Глава 2. Получение, структура и химические свойства ароматических и гетероароматических диазоний трифторметансульфонатов…….....25
2.1 Синтез и исследование арендиазоний трифторметансульфонатов……...25
2.1.1 Синтез арендиазоний трифторметансульфонатов (АДТФ)……25
2.1.2 Экспериментальное и теоретическое исследование структуры и физико-химических свойств арендиазоний трифторметансульфонатов…….26
2.2 Диазотирование гетероароматических аминов в присутствии трифторметансульфокислоты…….....41
2.3 Синтез пиридинил, хинолил трифторметансульфонатов и исследование их некоторых свойств……..55
2.4 Исследование некоторых химических свойств пиридинил трифлатов….66
Глава 3. Экспериментальная часть…….....73
Заключение……100
Список сокращений и условных обозначений……...102
Список литературы…….....103

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, додецилбензолсульфонаты, камфораты). Указанные соли диазония обладают высокой растворимостью, как в воде, так и в органических средах (полярных и неполярных). Они устойчивы при хранении и взрывобезопасны при использовании в сухом виде, обладают высокой реакционной способностью.

В настоящее время известны отдельные представители арендиазоний трифторметансульфонатов (трифлатов). Однако методы их получения недостаточно разработаны, а потому нет 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, РНФ 15-13-10023, Государственного задания «Наука» № 4.1991.2014 К.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез, строение, химические и физико-химические свойства широкого ряда арендиазоний трифторметансульфонатов.

2. Метод получения пиридил трифторметансульфонатов через диазотирование аминопиридинов под действием $NaNO_2$/TfOH в пасте ДМСО.

3. Общий метод получения пиридил, хинолил трифторметансульфонатов и тозилатов через диазотирование аминопиридинов и аминохинолинов под действием $NaNO_2$/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 трифторметансульфонаты демонстрируют высокую реакционную способность в реакциях азосочетания, иодирования, восстановления до аренов, 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 $NaNO_2$/TfOH при 20°С диазотируются с образованием эфиров трифторметансульфокислоты.

4. Впервые показано, что 3-аминопиридин и 3-аминохинолин под действием системы AlkONO/TfOH в ДМСО при (-3)-0°С могут образовывать относительно стабильные в растворе ДМСО соли диазония, способные к тандемной реакции Соногаширы, катализируемой $Pd(OAc)_2$ в отсутствие солей меди.

Практическая значимость

1. Разработан новый метод синтеза пиридил трифторметансульфонатов через диазотирование коммерчески доступных аминопиридинов под действием $NaNO_2$/TfOH в пасте ДМСО.

2. Предложен общий метод получения пиридил и хинолил трифторметансульфонатов и тозилатов через диазотирование аминопиридинов и аминохинолинов под действием $NaNO_2$/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.

5. Показано, что под действием системы AlkONO/TfOH в уксусной кислоте 6-метил-1-оксид-2-аминопиридин диазотируется с образованием устойчивой соли диазония, что открывает широкие перспективы для синтеза и исследования физико-химических свойств мало доступных гетероароматических солей диазония.

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

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 122 страницах, содержит 76 схем, 11 рисунков и 16 таблиц. Состоит из трех глав, заключения, списка литературы из 181 наименования. Глава 1 представляет литературный обзор, посвященный методам диазотирования ароматических аминов в присутствии сульфокислот, а также основным методам синтеза пиридил и хинолил сульфонатов (трифлатов, мезилатов, тозилатов). В последующих главах излагаются и обсуждаются результаты собственных исследований.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Всероссийской научно-практической конференции 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 metalclusters (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 2 статьи, материалы 17 докладов на конференциях различного уровня.

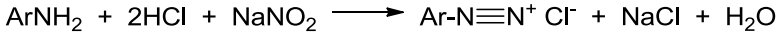
Личный вклад автора состоит в непосредственном творческом участии на всех этапах научно-исследовательского процесса. Автором синтезирован широкий ряд арендиазоний трифторметансульфонатов, разработаны новые методы синтеза пиридил трифторметансульфонатов, исследована реакционная способность арендиазоний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

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.

Глава 1. Литературный обзор

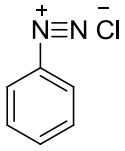
1. Диазотирование ароматических и гетероароматических аминов в присутствии сульфокислот

При взаимодействии первичных ароматических аминов с азотистой кислотой в присутствии избытка неорганической кислоты образуется ароматическое диазосоединение (соль диазония). Реакция носит название – диазотирование и впервые проведена П. Гриссом в 1858 г.:

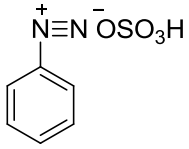


Результат, полученный П. Гриссом, сложно переоценить – ароматические соли диазония являются важными строительными блоками современного органического синтеза (реакция Зандмейера, Шимана, Меервейна, процессы С-С-сочетания), без их участия невозможно представить производство красителей.

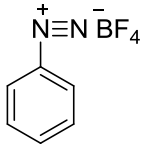
Исторически первыми, а потому более доступными и хорошо изученными, являются арендиазоний галогениды (в первую очередь хлориды), сульфаты и тетрафторбораты:



бензолдиазоний хлорид



бензолдиазоний гидросульфат

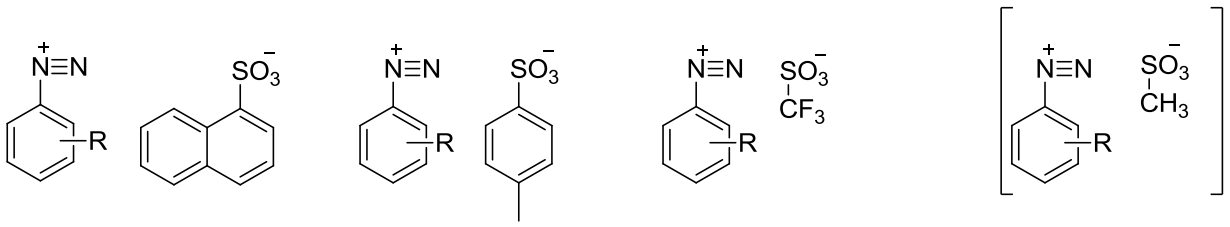


бензолдиазоний тетрафторборат

Однако эти диазосоединения обладают рядом существенных недостатков: взрывоопасность в сухом состоянии, низкая растворимость в воде (арендиазоний тетрафторбораты), нерастворимость в органических растворителях (арендиазоний хлориды, сульфаты).

Давно было отмечено, что добавки арилсульфокислот оказывают значительное влияние на устойчивость ионов диазония [1]. Это влияние было описано во многих патентах [2]. Так, например, показано, что при добавлении α- и β-нафталинсульфокислот к раствору бисдиазотированного бензидина и *п*-нитродиазобензола образуются осадки, которые могут быть отфильтрованы и без всякой опасности высушены. После длительного хранения они по-прежнему легко растворяются в воде и вступают в реакции, характерные для ионов диазония.

Другим ярким примером, демонстрирующим влияние сульфокислот на процесс диазотирования, могут служить более поздние работы [3, 4], где описано одностадийное диазотирование-иодирование широкого ряда ароматических и гетероциклических аминов под действием системы $KI/NaNO_2$, *п*-толуолсульфокислота в ацетонитриле [3] и водной пасте [4]. Указанные методы обеспечили высокие выходы целевых арилиодидов и получили достаточно широкое распространение [5-8]. К началу этих работ были известны отдельные представители арендиазоний сульфонатов: арендиазоний нафталинсульфонаты [9], *п*-толуолсульфонаты (тозилаты) [10, 11], трифторметансульфонаты (трифлаты) [12-14]; позже [15] были получены в растворе, но не выделены в индивидуальном виде арендиазоний метансульфонаты (мезилаты).



арендиазоний нафталинсульфонат | арендиазоний *п*-толуолсульфонат | арендиазоний трифторметансульфонат | арендиазоний метансульфонат

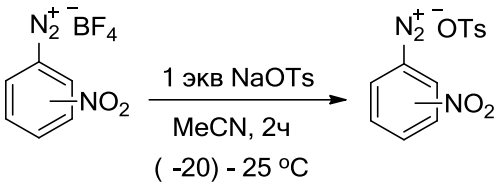
Однако детальное исследование строения и свойств арендиазоний сульфонатов сдерживалось отсутствием надежных методов их получения.

1.1 Диазотирование анилинов в присутствии сульфокислот

1.1.1 Синтез арендиазоний тозилатов, трифлатов и мезилатов

Исторически первым методом получения арендиазоний сульфонатов была реакция разложения арендиазоний хлоридов в присутствии ароматических сульфокислот [2]. При этом в отдельных случаях необходимо было прибегать к растиранию сухих арендиазоний хлоридов, что являлось небезопасным. Так, например, были получены некоторые бензолдиазониевые соли α-, β-нафталин- и α-, β-антрахинонсульфокислот [16].

Позже этот подход использовался для получения некоторых тозилатов (схема 1) [16] и 2-(трифторметокси)бифенил-2’-диазоний трифлата (схема 2) [17].



4-NO_2, 3-NO_2 Схема 1

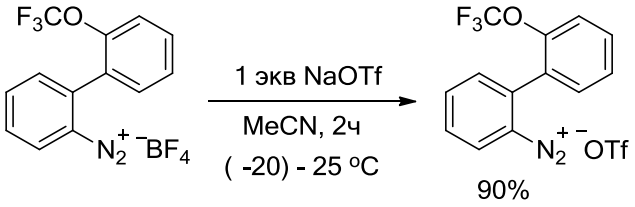
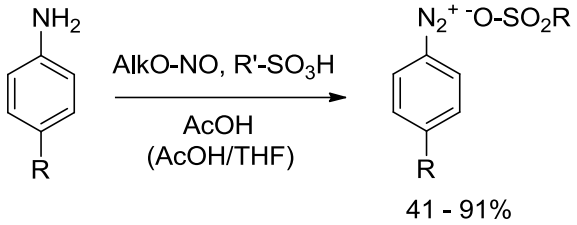


Схема 2

Некоторые арендиазоний тозилаты (АДТ) и трифлаты были получены прямым диазотированием анилинов алкилнитритами в присутствии *n*-толуолсульфокислоты [18-20] и трифторметансульфокислоты [18] в растворе уксусной кислоты или смеси тетрагидрофуран-уксусная кислота соответственно (схема 3).



R = -CF_3, *n*-Tol, 2,4,6-(*изо*-Pr)$_3$Ph; Alk = *изо*-Pr или *трет*-Bu Схема 3

При использовании метансульфокислоты [15] арендиазоний мезилаты получали *in situ* и использовали в виде раствора в дальнейших превращениях (схема 4).

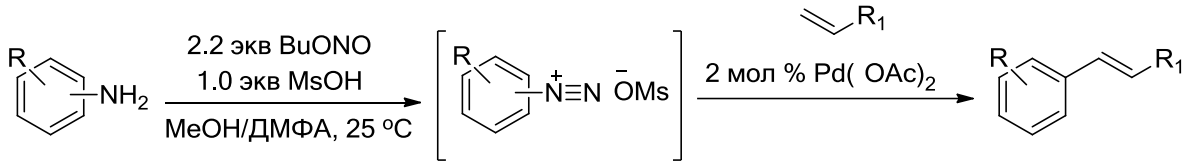
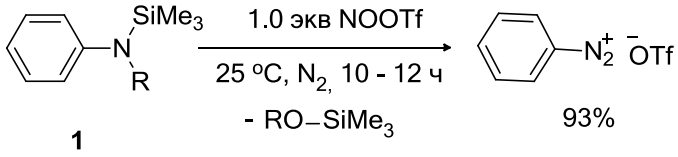


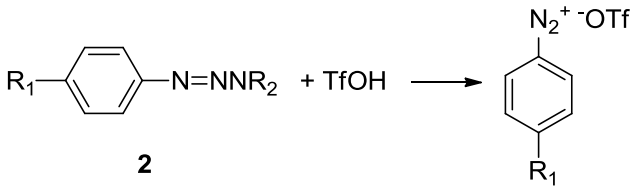
Схема 4

Отдельные представители арендиазоний трифлатов (АДТФ) получали не через прямое диазотирование анилинов, а косвенными методами [12, 13]. Так, азодесилилирование N-замещенного анилина **1** под действием $NO^+CF_3SO_3^-$ приводило к образованию бензолдиазоний трифторметансульфоната с выходом 93% [12] (схема 5).



R = H, Si(Me)$_3$ Схема 5

Пара-замещенные бензолдиазоний трифторметансульфонаты синтезировали обработкой соответствующих триазенов **2** трифторметансульфокислотой [13] (схема 6).



R_1 = H, Me, MeO, NO_2 Схема 6

Важно отметить, что ни в одной из указанных работ [9-20] не ставилась задача детального исследования структуры и физико-химических свойств арендиазоний сульфонатов. Эта задача отчасти была решена в ряде исследований, проводимых Филимоновым В.Д. и сотрудниками [21]. Они разработали эффективный метод получения арендиазоний тозилатов [21] с использованием нового диазотирующего агента полимерной структуры (схема 7). Диазотирование протекало в уксусной кислоте при комнатной температуре, образующаяся соль диазония высаживалась диэтиловым эфиром. Первоначально в качестве диазотирующего агента применялся дешевый нитрит натрия [22], однако, в этом случае целевые продукты были загрязнены примесью натриевой соли *n*-толуолсульфокислоты. Метод обеспечил синтез широкого ряда АДТ, что позволило провести детальное исследование их физико-химических свойств.

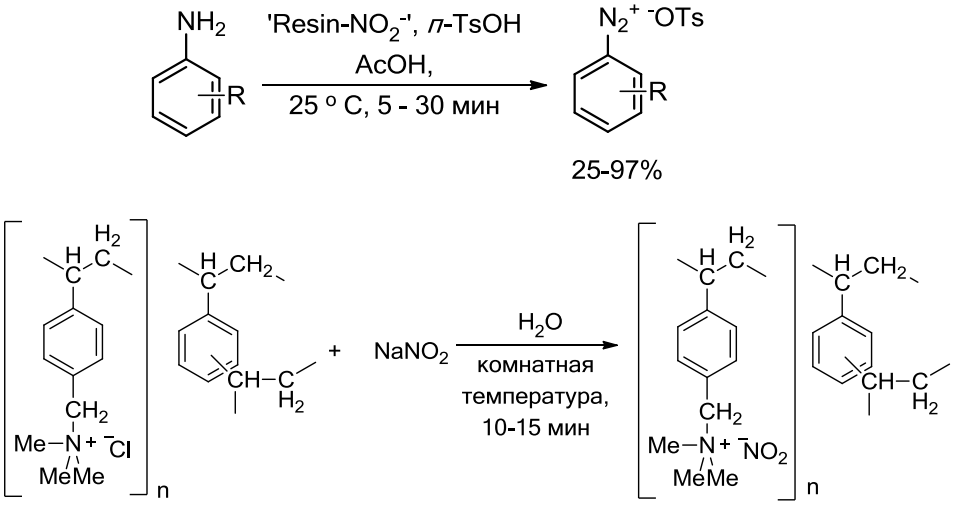


Схема 7

Оказалось, что все синтезированные АДТ взрывобезопасны и обладают уникальной для диазониевых солей стабильностью при хранении (установлено с

помощью ДСК/ДТА/ТГА). В отличие от известных арендиазоний хлоридов, сульфатов и тетрафторборатов АДТ обладают хорошей растворимостью, как в воде, так и в органических растворителях (EtOH, MeOH, AcOH, ДМСО). Структура всех солей была исследована и надежно установлена современными физико-химическими методами (РСА, ИК-, ЯМР-спектроскопия). Таким образом, по сути, были получены новые уникальные представители класса ароматических солей диазония – арендиазоний тозилаты. Указанные соли сразу же нашли широкое применение в органическом синтезе: получение ароматических иодидов [4, 22], аренов, содержащих радиоизотопный фтор [23], арилтриэтилсиланов [19], ароматических азидов [24], в синтезе гетероциклических систем [25], модификации наноповерхностей [26, 27], в реакции Хека [28].

Попытка использовать описанный выше метод для получения гетероароматических солей диазония, в частности, из аминопиридинов, к сожалению, не привела к успеху: диазотирование шло медленно, и единственными продуктами реакции были соответствующие гидроксипиридины [29].

Однако, диазотирование аминопиридинов под действием нитрита натрия в присутствии *п*-толуолсульфокислоты в водной пасте [30] коренным образом изменило результат реакции: в качестве основных продуктов были выделены пиридил тозилаты (схема 8).

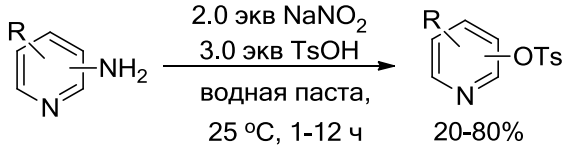


Схема 8

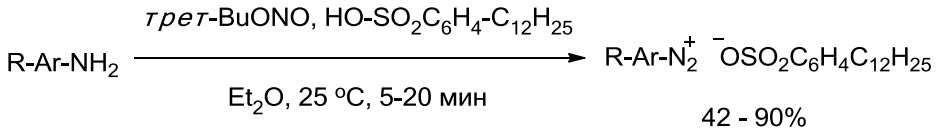
Это был первый пример получения пиридил тозилатов – важных полупродуктов органического синтеза – прямым диазотированием аминопиридинов. Более детально эти результаты будут обсуждаться в гл. 1.2.

Таким образом, можно констатировать, что на сегодняшний день в практике органического синтеза есть надежный и эффективный метод получения

арендиазоний тозилатов – представителей уникального класса ароматических солей диазония, обладающих повышенной стабильностью при хранении, взрывобезопасностью, высокой растворимостью в воде и полярных органических растворителях, проявляющих высокую реакционную способность. При этом до сих пор отсутствуют данные о возможности использования указанного выше подхода для синтеза арендиазоний мезилатов и, особенно, трифлатов, что, в свою очередь, сдерживает исследование их структуры и особенности химического поведения.

1.1.2. Синтез других арендиазоний сульфонатов

Авторы работы [31] впервые синтезировали широкий ряд арендиазоний *n*-додецилбензолсульфонатов действием бутилнитрита на анилины в присутствии *n*-додецилбензолсульфокислоты в эфире (схема 9).



R = H, 2-NO_2, 3-NO_2, 4-NO_2, 4-OMe, 2-Br-4-NO_2, 4-COOMe, 2-Cl, 2-Me, 4-Br Схема 9

Структура синтезированных солей доказана методами ИК-, ЯМР-спектроскопии. Все синтезированные соли оказались взрывобезопасными (ДСК/ДТА/ТГА), устойчивыми при хранении и обладающими «аномально» высокой для солей диазония растворимостью: не только в воде и полярных органических растворителях (EtOH, MeOH, AcOH, ДМСО), но и в малополярных хлороформе и CCl_4. Последнее обстоятельство обеспечило особенность химического поведения этих солей. Наряду с типичными для ароматических диазониевых солей реакциями (взаимодействие с KI, сочетание с 2-нафтолом), наблюдалось ранее не известное восстановление до хлорбензолов в растворе CCl_4 в присутствии основания [32, 33]. Диазотирование проводилось *one-pot* в растворе CCl_4 под действием нитрита натрия (схема 10).

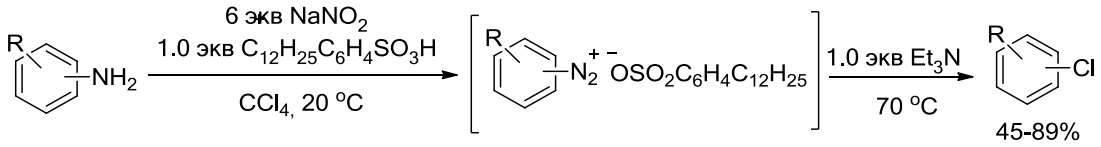
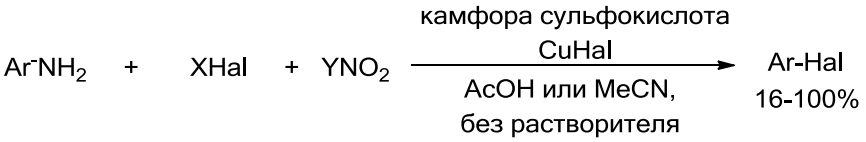


Схема 10

Недавно описано получение широкого ряда арендиазоний камфоросульфонатов через диазотирование анилинов под действием $NaNO_2$ в присутствии камфора сульфокислоты в растворе AcOH при комнатной температуре (схема 11) [34]. Показано, что диазокамфораты могут быть успешно использованы для получения арилгалогенидов (хлоридов, бромидов, иодидов), при этом авторы предлагают одностадийный метод диазотирования-галогенирования как в растворе (уксусная кислота либо ацетонитрил), так и в отсутствии растворителя.



XHal =KI, $Bu_4N^+Br^-$, $BnEt_3N^+Cl^-$
YNO_2=*трет*-BuONO,$NaNO_2$
CuHal = $CuBr_2$, $CuCl_2$

Схема 11

Ряд работ посвящен получению и использованию в органическом синтезе арендиазоний силикосульфатов [35-40]. Показано, что диазотирование анилинов нитритом натрия в присутствии силика сульфокислоты при комнатной температуре дает устойчивые соли диазония (схема 12) [36], которые в дальнейшем могут быть использованы для получения азокрасителей [36] (метод, отвечающий принципам «Зеленой химии»), иодаренов [35], ароматических азидов [37, 38], в реакциях C-C-сочетания Сузуки-Миюара [39], Матсуда-Хека [40].

Схема 12

Устойчивые ароматические соли диазония могут быть получены при использовании биодеградируемой сульфированной целлюлозы (схема 13) [41]. Диазотирование протекает мягко в течение 5-10 минут при комнатной температуре, при этом сульфированную целлюлозу возможно рециклизовать по окончании синтеза и использовать повторно. Полученные соли диазония легко дают соответствующие иодиды и азиды с количественными выходами.

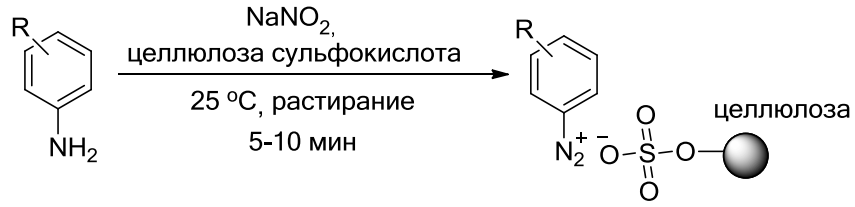


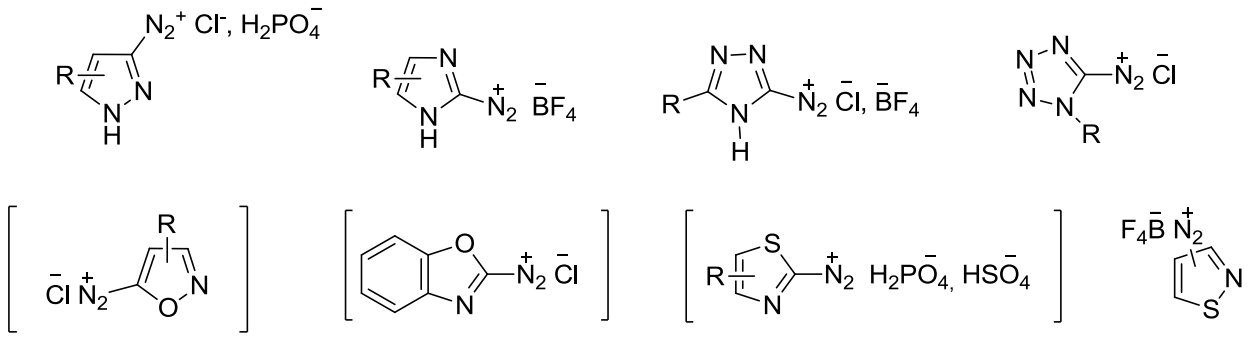
Схема 13

1.2 Диазотирование гетероароматических аминов в присутствии сульфокислот

Прежде всего, необходимо отметить, что гетероароматические соли диазония представляют гораздо бо̀льший интерес как с фундаментальной, так и с практической точки зрения, по сравнению с их ароматическими карбоциклическими аналогами. Несмотря на это, химия гетероароматических диазониевых солей развита слабо: ощущается дефицит надежных методов их получения и, как следствие, мало изучено строение и реакционная способность этих важных синтетических блоков. Нам известна лишь одна работа [42], где была сделана попытка систематизировать имеющийся на тот момент времени (1975 г.) экспериментальный материал о методах получения, строения и реакционной способности гетероароматических солей диазония.

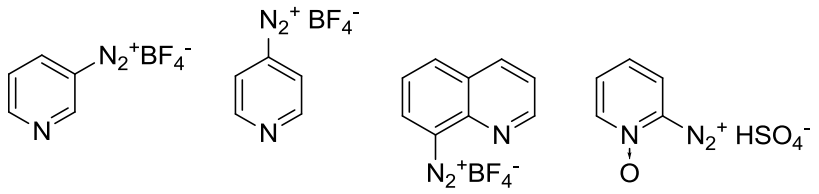
Основным фактором, влияющим на реакционную способность гетероароматического амина в реакции диазотирования и относительную устойчивость образующейся соли диазония, принято считать π-характер гетероцикла. Диазотированию легко подвергаются пятичленные гетероциклические амины [42]. Реакцию проводят с использованием

минеральных кислот (соляной, серной, фосфорной) или HBF_4. В одних случаях удается выделить соль диазония в индивидуальном виде, в других – ее существование доказывается опосредованно, например, через иодирование под действием KI с образованием соответствующего иодгетероцикла. Ниже представлены примеры относительно устойчивых гетероциклических солей диазония, полученных в индивидуальном виде, либо в растворе [42].



не выделялись, образование доказывалось опосредованно

Особый интерес в качестве строительных блоков для органического синтеза представляют пиридин-, хинолин-, пиразинсодержащие соли диазония, т.е π-дефицитные гетероциклические соли диазония, поскольку шестичленные азотсодержащие циклы присутствуют в молекулах многих практически важных веществ (например, биологически активных соединениях, лекарственных препаратах). Однако π-дефицитные аминогетероциклы либо не диазотируются, либо диазотируются с образованием крайне неустойчивых солей диазония. Нам известны лишь несколько примеров таких солей (**3**-**5**) [42, 43], полученных с использованием HBF_4. При этом известно, что снижение электроноакцепторного влияния азота цикла, например, через предварительное N-оксидирование, значительно повышает устойчивость соли диазония. Однако это показано лишь на одном примере при получении соли (**6**) [44]:



(3) **(4)** **(5)** **(6)**

Таким образом, поиск путей стабилизации шестичленных азотсодержащих гетероароматических солей, разработка методов их синтеза является на сегодняшний день крайне актуальной задачей.

Выше было отмечено, что новая диазотирующая система ("Resin-NO_2^-"/*n*-TsOH в AcOH) [21], обеспечившая синтез широкого ряда арендиазоний тозилатов, была использована для диазотирования аминопиридинов [29]. К сожалению, оказалось, что данный подход малопригоден для получения аналогичных пиридинсодержащих диазониевых солей. Как отмечает автор, диазотирование шло крайне медленно, а единственными продуктами, которые удалось зафиксировать, были гидроксипиридины.

Однако интересные результаты были получены при проведении диазотирования широкого ряда аминопиридинов под действием $NaNO_2$ в присутствии эквимолярных количеств *n*-TsOH в водной пасте [30] (схема 14). Основными продуктами этих превращений были пиридил тозилаты, которые, как правило, получались с высокими препаративными выходами.

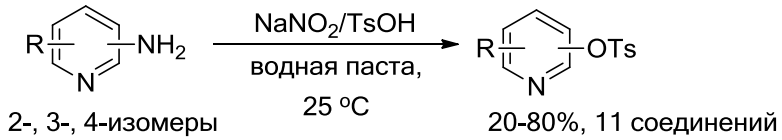


Схема 14

Это был первый пример прямого метода синтеза пиридил тозилатов из аминопиридинов через диазотирование. Реакция имела общий характер, в результате был получен широкий ряд пиридил тозилатов, в том числе, ранее неизвестных.

Таким образом, авторы работы [30] не смогли решить проблему синтеза относительно устойчивых пиридиндиазониевых солей. Оказалось, что в отличие от арендиазоний тозилатов, пиридиндиазоний тозилаты по-прежнему не устойчивы и быстро распадаются, однако в определенных условиях (водная паста) они могут превращаться в эфиры *п*-толуолсульфокислоты (пиридил тозилаты).

Здесь необходимо отметить следующее. Эфиры сульфокислот (*п*-TsOH, TfOH, MsOH), содержащие пиридиновый и хинолиновый фрагмент чрезвычайно интересные объекты для дальнейшей функционализации, благодаря относительно хорошей уходящей способности тозилатной, трифлатной и мезилатной групп [45]. Указанные гетероарил сульфонаты все чаще выступают альтернативой гетероарилгалогенидам [46-66]. Однако, несмотря, на их явную синтетическую ценность, более широкое использование в органическом синтезе сдерживается ощутимым недостатком надежных методов получения. Полагаем, что здесь будет уместным привести краткий обзор основных методов синтеза пиридинил и хинолил тозилатов, трифлатов и мезилатов.

1.3 Методы синтеза пиридинил и хинолил сульфонатов

До работы [30] общим методом синтеза пиридил и хинолил сульфонатов являлось ацилирование соответствующих гидроксигетероциклов хлорангидридами или ангидридами сульфокислот (TsCl, TfCl, Tf_2O, MsCl) в присутствии основания. Анализ литературных данных показал, что гетероарил трифлаты, как правило, получают с использованием ангидрида трифторметансульфокислоты, тозилаты и мезилаты – хлорангидридов соответствующих кислот.

Наиболее общим синтетическим приемом для получения пиридил и хинолил тозилатов и мезилатов является ацилирование соответствующих гидроксигетероциклов под действием TsCl, MsCl с добавками триэтиламина в качестве основания в хлористом метилене [48-51], толуоле [52] или этилацетате

[53] (схема 15). Метод обеспечивает синтез широкого ряда гетероарил тозилатов и мезилатов с выходами от удовлетворительных до высоких. Реакция проходит, как правило, быстро (10 минут – 4ч) при комнатной температуре или охлаждении [50].

Схема 15

Так, например, хинолин-2,4-диол (схема 16) превращается в соответствующий дитозилат **7** в течение 1 ч при комнатной температуре с выходом 64%; в этих же условиях 4-метил-5-нитро-2-пиридинил тозилат (**8**) образуется с выходом 51 % [51] (схема 17).

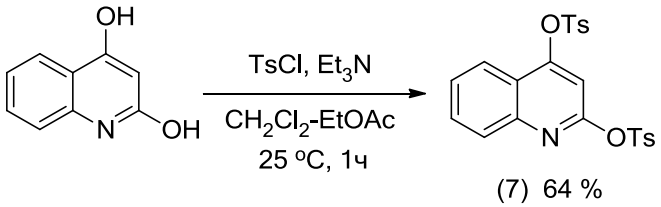


Схема 16

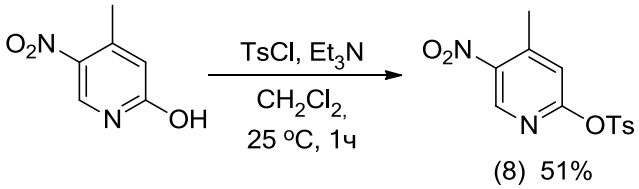


Схема 17

8-Гидроксихинолин под действием системы MsCl, Et_3N в этилацетате в течение 10 мин при 0°С превращается в хинолил-8-мезилат с выходом 85% [53] (схема 18). Под действием этой же системы в дихлорметане был получен 4-мезилоксихинолин с выходом 52 % [54].

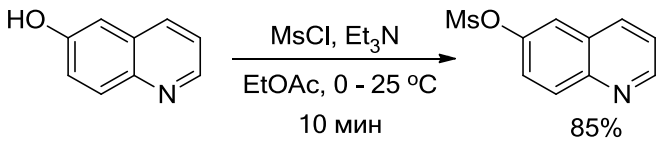
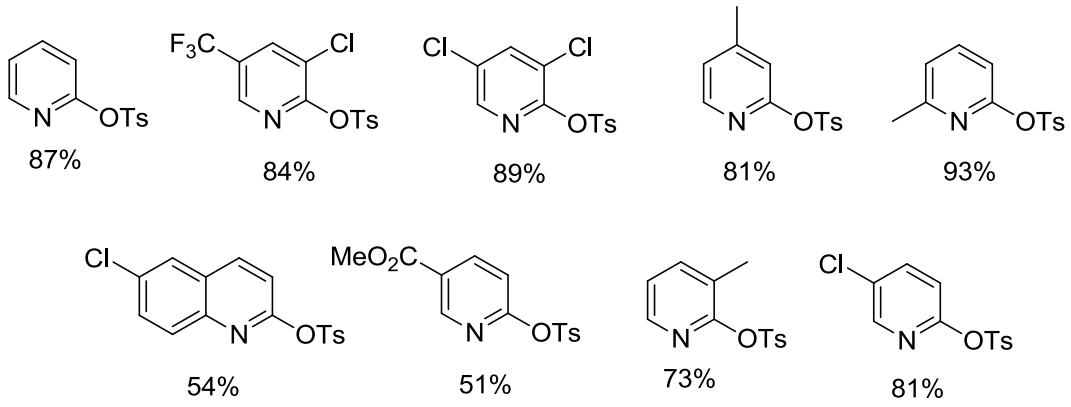


Схема 18

В работе [51, 55] наряду с Et_3N использовался 4-(N,N-диметиламино)пиридин (ДМАП) в качестве сооснования. Так, был получен широкий ряд замещенных пиридил и хинолил тозилатов:



Важно отметить, что успешное ацилирование 3-гидроксипиридина до соответствующего мезилата проходит в присутствии 2,6-диметилпиридина (2,6-лутидина) в качестве основания [50, 56] (схема 19).

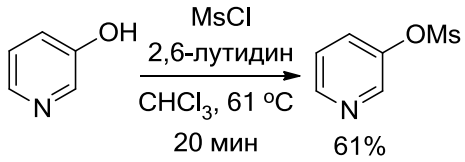


Схема 19

Сам пиридин может быть также использован в качестве основания для ацилирования гидроксипиридинов и хинолинов под действием TsCl [57-60] или MsCl [61]: реакцию ведут либо в растворе CH_2Cl_2 [61], либо в растворе пиридина [57-60]. Так в пиридине был получен ряд хинолил тозилатов [59] (схема 20).

Схема 20

В работе [62] при тозилировании 2-гидроксипиридина в качестве основания вместо пиридина был использован 1,4-диаза-бицикло(2,2',2")октан (DABCO) в хлористом метилене. При этом реакция проводилась в инертной атмосфере (схема 21).

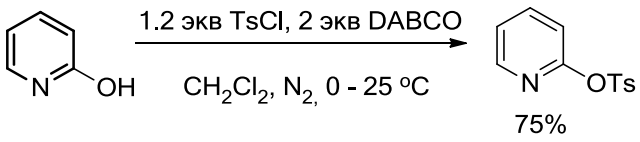


Схема 21

Возрастающие требования к современному органическому синтезу приводят к отказу от токсичных органических реагентов и растворителей. Альтернативой азотистым органическим основаниям выступают неорганические основания: NaOH, KOH, Na_2CO_3 [52], K_2CO_3 [51], Cs_2CO_3 [63], $NaHCO_3$ [60], NaH [64, 65]. Однако их использование ограничено и связано с получением лишь отдельных представителей гетероарил тозилатов и мезилатов. В качестве примера можно привести ацилирование 2,6-дигидроксипиридина под действием TsCl в присутствии K_2CO_3 в бутан-2-оне [51] (схема 22):

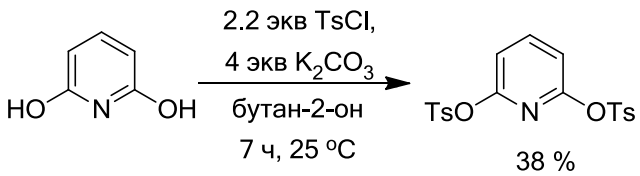
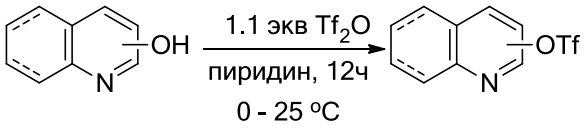


Схема 22

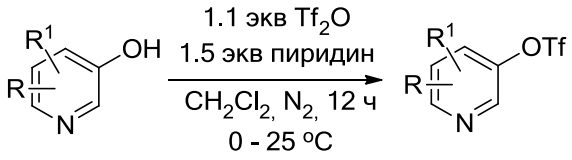
Для получения гетероарил трифлатов в качестве ацилирующего агента, как правило, используют ангидрид трифторметансульфокислоты.

Так, ацилирование 2- и 3-гидроксипиридинов и 2-гидроксихинолина ангидридом трифторметансульфокислоты в среде пиридина [47, 66] позволило получить соответствующие гетероарил трифлаты с высокими выходами (схема 23).



Py: 2-OTf (96%), 3-OTf (87%), Qu: 2-OTf (96%) Схема 23

Использование эквимолярных количеств пиридина в дихлорметане при ацилировании ангидридом трифторметансульфокислоты позволяет получать не только производные пиридин-3-ил трифлата [67-71] (схема 24), но и 4-хинолинил трифлат с выходом 50% [72].



R^1=H, R=H, 54%; R=6-Me, 89%; 2-Cl, 75% ; 5-Cl, 67%;
R=2-NO_2, R^1=6-Me, 98% Схема 24

Совершенствование методов ацилирования гидроксипиридинов связано с использованием неорганических оснований и модифицированных ацилирующих агентов. Так, показано, что 2-гидроксипиридин может быть с успехом превращен в соответствующий трифлат в водно-толуольном растворе под действием ангидрида трифторметансульфокислоты в присутствии K_3PO_4 (схема 25) [73].

Схема 25

В работе [74] для получения пиридин-3-ил трифлата использовали трифторметансульфимид полимерной природы в присутствии диизопропилэтиламина, выход целевого продукта практически количественный (схема 26).

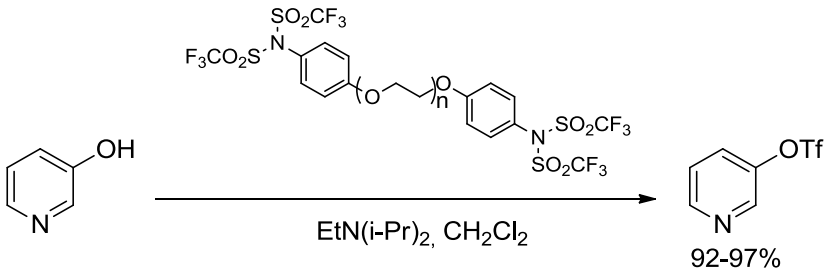


Схема 26

Получение изомерных 2- и 4-пиридил и хинолил трифлатов было проведено с использованием следующих систем: NaH/Tf_2O в ТГФ [75], NaH/TfCl в смеси ТГФ-диоксан [76], NaH/N-фенилтрифторметансульфонимид в ДМФА (схема 27) [77].

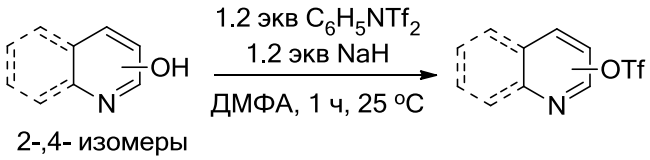


Схема 27

Таким образом, можно констатировать, что общим методом получения гетероарил сульфонатов (тозилатов, трифлатов и мезилатов) является ацилирование гидроксигетроциклов. Однако в этом случае получают преимущественно 2- и 3-гетероарил сульфонаты. Кроме того, ацилирование зачастую проходит не только по гидроксильной группе, но и по атому азота кольца.

Хорошей альтернативой на сегодняшний день может выступать метод получения пиридил тозилатов через диазотирование коммерчески доступных аминопиридинов в присутствии TsOH в водной пасте [31]. Однако вопрос о

пригодности данного подхода для получения других гетероарил сульфонатов пока остается открытым.

Глава 2. Получение, структура и химические свойства ароматических и гетероароматических диазоний трифторметансульфонатов

Высокий синтетический потенциал ароматических солей диазония способствует их широкому использованию в органическом синтезе, например, в реакциях С-С-сочетания [25, 29], в синтезе галоген- и азидоаренов [25, 38, 39] и т.д. Эти соединения рассматриваются как класс «суперэлектрофилов», благодаря высокой реакционной способности диазо-группы, что позволяет проводить превращения в мягких условиях.

В настоящее время в арсенале тонкого органического синтеза имеются надежные методы получения арендиазоний тозилатов [21], додецилбензолсульфонатов [31], камфоросульфонатов [34], благодаря чему указанные соли достаточно хорошо изучены: надежно установлена их структура, определены основные физико-химические свойства. Как указывалось, в главе 1, в настоящее время известны лишь отдельные представители арендиазоний трифлатов, однако методы их получения мало разработаны, а потому нет достаточной информации об особенностях строения и реакционной способности этого типа арендиазоний сульфонатов.

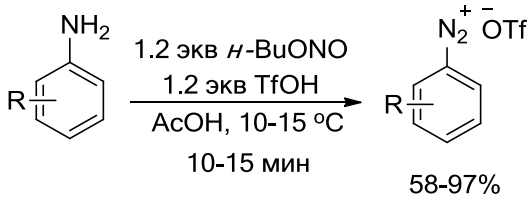
Таким образом, целью данного этапа работы являются синтез широкого ряда арендиазоний трифлатов, исследование их структуры и особенностей химического поведения. Полученные данные планируется использовать для решения одной из актуальных проблем химии диазониевых солей – разработке метода синтеза устойчивых гетероароматических солей диазония.

2.1 Синтез и исследование арендиазоний трифторметансульфонатов

2.1.1 Синтез арендиазоний трифторметансульфонатов (АДТФ)

Мы впервые синтезировали широкий ряд арендиазоний трифторметансульфонатов **9а-и** реакцией диазотирования анилинов **10а-и** под

действием *н*-бутилнитрита в уксусной кислоте в присутствии трифторметансульфокислоты (схема 28). Диазотирование протекает при температуре 10-15°С, в течение 10-15 мин (схема 28). Окончание реакции определяется по отсутствию положительной пробы с реактивом Эрлиха. Целевые продукты **9а-и** получены высаживанием диэтиловым эфиром.



R=H, 4-NO_2, 2-NO_2, 4-OMe, 4-Me, 2-Me, 4-COOH, 4-Bu, 2-I, 4-I Схема 28

Таблица 1 - Синтез арендиазоний трифторметансульфонатов **9а-и** из анилинов **10а-и** под действием системы *н*-BuONO/TfOH/AcOH при 10-15 °С

Продукт		Время, мин	Выход	$T_{пл}$°С
H	**9а**	10	97	88-89
4-NO_2	**9б**	10	95	104
2-NO_2	**9в**	15	94	110
4-OMe	**9г**	15	87	94-97
4-Me	**9д**	10	75	75-77
2-Me	**9е**	10	74	88-89
4-COOH	**9ж**	10	92	118
4-Bu	**9з**	10	58	93
4-I	**9и**	10	90	122

Метод позволяет получить АДТФ как с донорными, так и акцепторными заместителями в бензольном кольце. Выходы целевых продуктов **9а-и**, как правило, высокие. При этом удалось синтезировать ранее неизвестные соли диазония **9в,е-и**.

2.1.2 Экспериментальное и теоретическое исследование структуры и физико-химических свойств АДТФ

Результаты **рентгено-структурного анализа** показали, что кристаллы *п*-иодбензолдиазоний трифторметансульфоната (**9и**) принадлежат к моноклинной

сингонии, при этом известно, что для *n*-иодбензолдиазоний тозилата характерна триклинная сингония [78].

Ниже приведены кристаллографические параметры и условия дифракционного эксперимента для соли **9и**:

P-1 21/c 1 (14),a = 5.860 (2) Å, b = 22.379 (6) Å, c = 8.960 (2) Å, β= 95.443 (1)°, V = 1169.7 (6) $Å^3$, Z = 4, T = 296 K, λ = 0.71073 Å, d_{calc} = 2.398 г/$см^3$, 11559 измеренных отражений, 3579 независимых отражений, R_1 = 0.0233, wR_2 =0.0556, R_1 = 0.0250, wR_2 = 0.0568 (все данные), GOF = 1.080.

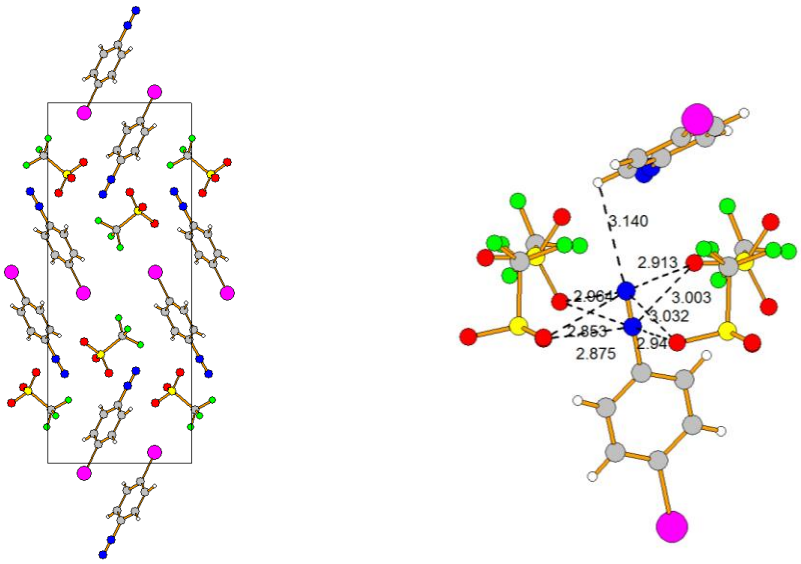
В таблице 2 приведены ключевые геометрические параметры в сопоставлении с кристаллографическими данными известных АДС.

Таблица 2 – Геометрические параметры диазониевых солей в кристаллическом состоянии

Диазониевая соль	L, C-N, Å	L, N-N, Å	Угол $C_{фенил}$-N-N
n-$IC_6H_4N_2^+ \cdot OTf$	1.405	1.089	178.99
n-$IC_6H_4N_2^+ \cdot OTs$[78]	1.371(9) 1.385(9)	1.104(8) 1.123(9)	177.7(6) 178.0(8)
$PhN_2^+Cl^-$ [79]	1.385	1.097	~180
$PhN_2^+Br_3^-$ [80]	1.41	1.11	~ 180
o-$MeOC_6H_4N_2^+FeCl_4^-$ [81]	1.48	1.11	179
$PhN_2^+BF_4^-$[82]	1.415	1.083	179.5
$PhN_2^+PF_6^-$ [83]	1.418	1.091	178.92
o-Бензолдисульфонамид фенилдиазония[81]	1.387	1.088	178.6

Анализ приведенных в таблице 2 данных, прежде всего, приводит к выводу, что строение рассматриваемой соли **9и** оказывается типичным для известных солей диазония. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что при практически равных углах C_{Ar}-N-N трифлатной **9и** и тозилатной солей диазония, значительно различаются длины связей C-N и N-N: у трифлатной соли длина связи C-N больше, а длина связи N-N меньше, что может указывать на большую реакционную способность трифлатных солей диазония по сравнению с тозилатными солями в реакциях дедиазонирования.

На рисунке 1 представлена упаковка диазониевой соли **9и** в кристалле и взаимное кристаллографическое расположение диазониевой и трифлатной составляющих соли.



а ***б***

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

Взаимное кристаллографическое расположение диазониевой и трифлатной составляющих соли **9и** (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. Ниже приведены наиболее короткие вычисленные межатомные контакты =O---N –F---N, которые оказываются существенно короче суммы Ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов азота, кислорода и фтора (~2.9 Å) [84]:

(1) L, S=O-----N_C 2.882 Å

(2) L, S=O-----N≡ 2.853 Å

(3) L, S=O-----N≡ 2.913Å

(4) L, F-----N≡ 2.873 Å

Кроме того, атомы кислорода и фтора анионной части молекулы могут участвовать в образовании водородных связей с *орто*- и *мета*- фенильными протонами катионной части:

L, S=O-----*о*-H 2.308-2.664 Å

L, F-----*м*-H 2.662Å

В ИК-спектрах соединений **9а-и** (таблица 3) наблюдаются полосы поглощения в области 2274-2361 $см^{-1}$, обусловленные валентными колебаниями связи N≡N диазо-группы. Схожая спектральная картина наблюдается и в случае ранее известных АДТ [21, 78] (таблица 3).

Таблица 3 - Спектральные характеристики и данные ДТА/ТГА/ДСК анализа арендиазоний трифторметансульфонатов **9а-и** и арендиазоний тозилатов

№	R	анион	$\nu_{N\equiv N}$, $см^{-1}$	$\delta_{Сипсо}$, м.д. (ДМСО-d_6)	ТГА/ДСК/ДТА	
					$\Delta H_{разл}$, Дж/г	$T_{разл}$С
1	H	OTs	2291	115.6	185.5	299.2
		OTf	2297	115.5	136.1	84.5
2	*n*-NO_2	OTs	2308	121.9	339.9	137.3
		OTf	2304	121.9	219.9	116.4
3	*o*-NO_2	OTs	2303	111.2	323.0	146.6
		OTf	2359	111.1	753.4	143.3
4	*n*-OCH_3	OTs	2243	103.3	543.1	142.6
		OTf	2298	103.3	328.9	136.6
5	*n*-CH_3	OTs	2293	115.4	203.5	278.5
		OTf	2274	111.9	639.1	88.5
6	*n*-COOH	OTs	2303	119.8	412.4	97.2
		OTf	2361	119.7	445	102
7	*n*-But	OTs	2282	112.1	732	99
		OTf	2275	112.1	458	96.5
8	*n*-I	OTs	2290	115.1	98.7	120.9
		OTf	2299	115.1	246.5	104.8

Никаких «аномалий» не было обнаружено и при **анализе спектров ^{13}С ЯМР:** величина химического сдвига *ипсо*-углерода при диазо-группе составляет 103.3-121.9 м.д., что сопоставимо с аналогичными величинами для арендиазоний тозилатов [21, 78], камфоратов [34], додецилбензолсульфонатов [31].

Методом ДТА/ТГА/ДСК определены энергии разложения солей **9а-и**, энергия разложения лежит в диапазоне 136.1-753.4 Дж/г (таблица 3).

Тепловые эффекты характеризируют уровень взрывоопасности исследуемых веществ, и по данным ЮНЕСКО [85] установлено, что соединения, которые имеют тепловые эффекты разложения меньше 800 Дж/г, относятся к безопасным и могут транспортироваться как все обычные соединения. Таким образом, результаты ДТА/ТГА/ДСК говорят о взрывобезопасности полученных солей диазония.

АДТФ **9а-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 CH_2Cl_2, $CHCl_3$, CCl_4. При этом они занимают промежуточную позицию между АДТ (растворимы в EtOH, MeOH, AcOH, ДМСО, MeCN, ацетоне) [21, 78] и додецилбензолсульфонатами (растворимы в воде, ацетоне, AcOH, спиртах, ДМСО, бензоле, алканах, хлороформе, CCl_4) [86].

Мы провели **квантово-химические исследования структуры** бензолдиазоний сульфонатов $PhN_2^+X^-$ **I-IV*** (X=HSO_4 **I**, MsO **II**, TfO **III**, TsO **IV**) методом B3LYP/6-31G**(d) в сравнении с бензолдиазоний-катионом PhN_2^+ для теоретической оценки влияния природы противоионов X^- на строение и некоторые свойства этих солей. В результате вычислений получены оптимизированные структуры, стационарное состояние которых доказано отсутствием мнимых частот поглощения в ИК спектрах. В целом, в солях **I-IV** сохраняется типичное для АДС строение – почти планарное расположение диазониевых групп к бензольному кольцу (углы C-N-N близки к 180^o). На рисунке 2 в качестве примера приведено пространственное строение трифлатной соли **3**, а в таблице 4 даны вычисленные ключевые межатомные расстояния, валентные углы и дипольные моменты катиона PhN_2^+ и солей **I-IV**, в том числе, наиболее короткие межатомные расстояния S=O---N.

*Для удобства восприятия в данном разделе мы вводим дополнительную нумерацию арендиазоний сульфонатов

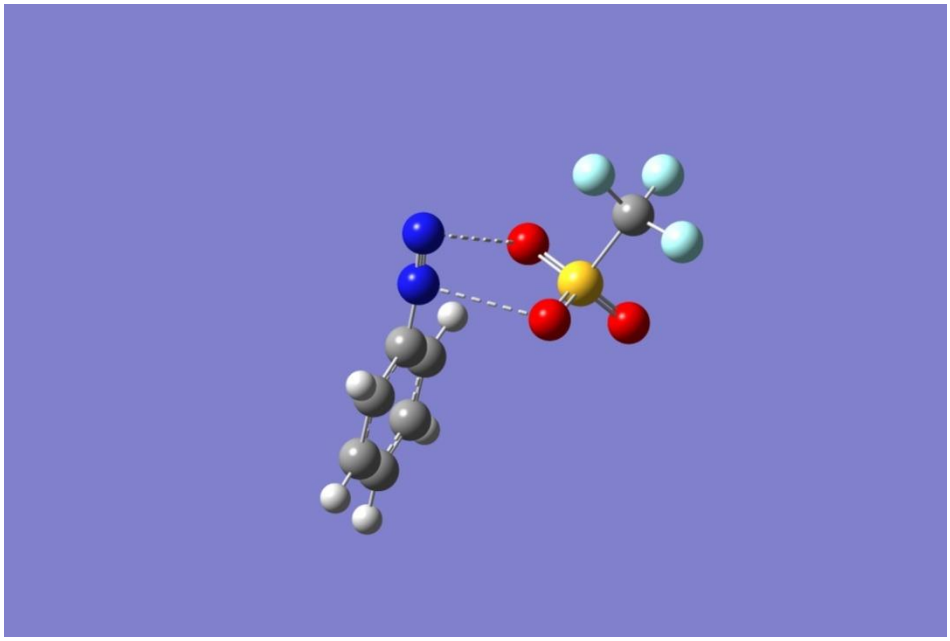


Рисунок 2 – Пространственное строение бензолдиазоний трифторметансульфоната ***III****, вычисленное методом B3LYP/6-31G**(d)*

Таблица 4– Вычисленные методом B3LYP/6-31G**(d) межатомные расстояния (Å), валентный угол ∠C-N-N и дипольный момент (D) в бензолдиазоний-катионе PhN_2^+ и бензолдиазоний сульфонатах **I-IV**

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
$PhN_2^+HSO_4^-$	**I**	1.388	1.111	173.5	2.629, 2.747	11.00
$PhN_2^+MsO^-$	**II**	1.389	1.111	171.7	2.674, 2.699	8.55
$PhN_2^+TfO^-$	**III**	1.386	1.111	174.8	2.688, 2.801	13.55
$PhN_2^+TsO^-$	**IV**	1.387	1.121	176.8	2.338, 2.895	8.63

Вычисленные геометрические параметры катиона PhN_2^+ хорошо совпадают с результатами многочисленных квантово-химических расчетов диазоний катионов различными методами (см., например, [87]). В то же время, расчеты диазониевых солей, насколько нам известно, не опубликованы, однако, приведенные в таблице 4 параметры очень близки к известным кристаллографическим данным для диазониевых солей, а также РСА данным, полученным для диазоний трифлата $4\text{-}IC_6H_4N_2^+TfO^-$ (таблица 2), что подтверждает корректность проведенных вычислений.

Притяжение между катионом бензолдиазония и противоионами обеспечиваются двумя из трех атомов кислорода S=O, как показано на рисунке 2.

При этом в ионном связывании участвуют оба атома азота диазониевой группы. Наиболее короткие вычисленные межатомные контакты =O---N приведены в таблице 4, и они оказываются существенно короче суммы Ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов азота и кислорода (2.9 Å) [84]. Интересно, что согласно расчетам, образование солей приводит к заметному удлинению связей C-N в солях **I-IV** сравнительно с изолированным бензолдиазоний катионом и небольшому искажению валентных углов ∠C-N-N на 3-8^{o}. Из таблицы 4 также следует, что природа сульфонатных противоионов X^- оказывает малое и нерегулярное влияние на геометрические параметры (межатомные расстояния и валентные углы) в ряду солей **I-IV**. Единственным вычисленным фактором, который заметно изменяется от природы сульфонатных противоионов, являются дипольные моменты солей, возрастающие в следующем порядке: $MsO^- < TsO^- < HSO_4^- < TfO^-$.

Термодинамической мерой силы связи между бензолдиазоний-катионом и сульфонатным противоионом может быть константа равновесия диссоциации $К_р$ диазониевых солей **I-IV** (схема 29). Мы вычислили значения свободных энергий и энтальпий диссоциации ΔG, ΔH солей **I-IV** в приближении изолированной молекулы (газовая фаза) и энергии диссоциации $\Delta E_{сольв}$ в наиболее полярной среде (вода) методом IFFPCM (таблица 5).

$$PhN_2^+X^- \rightleftharpoons PhN_2^+ + X^-$$

X= TfO^- (**I**), HSO_4^- (**II**), MsO^- (**III**), TsO^- (**IV**) Схема 29

Таблица 5 – Свободные энергии и энтальпии диссоциации ΔG, ΔH в приближении изолированной молекулы (газовая фаза) и энергии диссоциации $\Delta E_{сольв}$ в воде для бензолдиазоний сульфонатов **I-IV**, вычисленные методом B3LYP/6-31G**(d) и IFFPCM, ккал/мол

X		ΔG, ккал/мол	ΔH, ккал/мол	$\Delta E_{сольв}$, ккал/мол	pK_a для HX
HSO_4^-	**I**	77.04	85.79	-0.187	-3; 1.99
MsO^-	**II**	81.16	90.91	-0.068	1.9
TfO^-	**III**	71.22	80.47	-0.128	-12
TsO^-	**IV**	79.52	88.63	-0.009	-2.8; 8.5

Большие положительные значения величин ΔG и ΔH в газовой фазе связаны с естественной термодинамической невыгодностью существования бензолдиазоний катиона PhN_2^+ и противоионов X^- в изолированных формах в отсутствие стабилизирующих сольватационных эффектов даже с учетом выигрыша энергии диссоциации за счет энтропийного фактора. Другими словами, эти величины отражают чисто электронные взаимодействия катиона с анионами и могут служить мерой относительной силы связывания противоинов X^- с бензолдиазоний катионом. Вычисления показывают, что прочность связи сульфонатных противоионов с бензолдиазоний катионом в газовой фазе падает в ряду: $MsO^- > TsO^- > HSO_4^- > TfO^-$. В общем, данный ряд в какой-то степени можно считать ожидаемым, поскольку он близок к порядку падения нуклеофильности противоионов X^- (возрастание силы соответствующих кислот HX, в таблице 5 приведены известные для них значения pK_a).

Эффекты сильной сольватационной стабилизации ионов при диссоциации солей **I-IV** в воде приводят к тому, что диссоциация становится термодинамически вероятной, что соответствует реальным диазониевым солям (арендиазоний хлориды относят к сильным электролитам [1], хотя систематических исследований по влиянию строения противоионов на степень диссоциации солей диазония, насколько нам известно, не проводилось). Интересно, что порядок изменений вычисленной степени диссоциации солей **I-IV** в воде оказался почти симбатным степени диссоциации в газовой фазе (таблица 5). Исключением является только сульфонатная соль **I.**

Важным фактором, определяющим реакционную способность диазониевых солей в реакциях дедиазонирования, является прочность связи $Ar\text{-}N_2^+$. В таблице 6 приведены вычисленные для солей **I-IV** и бензолдиазоний-катиона PhN_2^+ значения энергий диссоциации по уравнению 2 (схема 30) в газовой фазе и в воде.

$$PhN_2^+X^- \rightleftharpoons Ph^+ + N_2 + X^-$$

X= TfO^- (**I**), HSO_4^- (**II**), MsO^- (**III**), TsO^- (**IV**) Схема 30

Таблица 6 – Вычисленные методом B3LYP/6-31G**(d) по уравнению 2 энергии дедиазонирования солей **I-IV** и PhN_2^+ в газовой фазе (ΔG, ΔH) и в воде ΔE, ккал/мол

X		ΔG, ккал/мол	ΔH, ккал/мол	ΔE, IFFPCM, ккал/мол
PhN_2^+		20.32	31.54	27.31
HSO_4^-	**I**	97.36	117.33	27.12
MsO^-	**II**	101.49	122.45	27.24
TfO^-	**III**	91.55	112.01	27.18
TsO^-	**IV**	99.84	120.17	27.30

Вычисленные значения энергий дедиазонирования PhN_2^+хорошо совпадают с известными для этой реакции экспериментальными и теоретическими значениями (25.4-27.4 ккал/мол) [88, 89]. Ввиду стабилизирующих бензолдиазоний-катион PhN_2^+ эффектов противоионов X^- в солях **I-IV**, связи Ar-N_2^+ в этих солях сильно упрочняются в газовой фазе. Согласно величинам ΔG и ΔH наибольший стабилизирующий эффект обуславливают мезилатная и тозилатные группы (соли **II**, **IV**), а наименьший – трифлатная (соль **III**). В целом, прочности связей Ar-N_2^+ падают в ряду $MsO^- > TsO^- > HSO_4^- > TfO^- >> PhN_2^+$, который аналогичен вычисленной энергии диссоциации солей **I-IV** по уравнению 1 (схема 29). По физической сути, очевидно, что энергии дедиазонирования по уравнению 2 (схема 30) оказываются суммой энергий диссоциации по уравнению 1 и энергией диссоциации бензолдиазоний-катиона PhN_2^+.

В полярной водной среде вычисленные энергии дедиазонирования солей **I-IV** резко снижаются, приближаются по этому показателю к бензолдиазоний-катиону PhN_2^+ и становятся очень близкими по величине (таблица 6). Различия между значениями ΔE в этих случаях определяются малыми различиями в величинах $\Delta E_{сольв}$ (таблица 5).

Таким образом, проведенные расчеты показывают, что взаимодействие между бензолдиазоний-катионом и сульфонатными противоионами RSO_3^- определяется множественными контактами между двумя =O атомами и обоими атомами диазониевой группы, а сила взаимодействия (прочность межионных связей O---N) антибатна кислотности соответствующих сульфокислот RSO_3H.

Расчеты термодинамики реакций диссоциации и дедиазонирования солей **I-IV** показывают, что наименьшей термодинамической устойчивостью, а, следовательно, и повышенной реакционной способностью в исследуемом ряду обладает бензолдиазоний трифлат **III**. Для дополнительной наглядности это заключение можно проиллюстрировать расчетом равновесия реакции ионного обмена между солью **III** и тозилат-анионом в газовой фазе и в водной среде по уравнению 3 (схема 31), из которого с очевидностью следует, что тозилат-анион в обоих случаях вытесняет трифлат-анион из соли **III**:

$$PhN_2^+TfO^- + TsO^- \rightleftharpoons PhN_2^+TsO^- + TfO^-$$

ΔG=-8.29, ΔH= -8.16, $\Delta E_{сольв}$ = -0.12 (ккал/мол) Схема 31

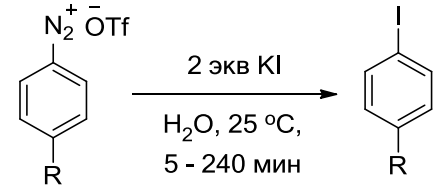
На первый взгляд, это заключение противоречит экспериментально установленной высокой стабильности сухих АДТФ при хранении (раздел 2.1.2). Однако следует иметь в виду, что стабильность этого типа определяется не только и не столько свободной энергией изолированной молекулы, но и энергией кристаллической решетки, которая остается неизвестной не только для арендиазоний сульфонатов, но и других диазониевых солей.

Другим вычисленным фактом, который внешне противоречит эксперименту, являются дипольные моменты солей **I-IV** (таблица 4). Действительно, наиболее высокая полярность предсказывается для трифлатной соли **III**, в то время как АДТФ, в отличие от АДТ, оказываются лучше растворимыми в малополярных растворителях (CCl_4, ТГФ) (раздел 2.1.2). Данное кажущееся противоречие, по-видимому, снимается, если принять во внимание наивысшую степень диссоциации соли **III** в неполярных средах (таблица 5). Другими словами, растворяется не соль **III**, а образующийся при диссоциации бензолдиазоний-катион, обладающий наименьшей полярностью (таблица 4). Естественно, что полное решение этого вопроса могут дать только специальные физико-химические исследования, что выходит за рамки настоящей диссертации.

Таким образом, впервые для ряда бензолдиазоний сульфонатов PhN_2^+ X^- (X=HSO_4, MsO, TfO, TsO) методами функционала плотности проведены квантово-

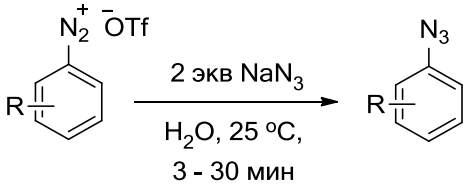
химические расчеты строения и термодинамических характеристик реакций диссоциации и дедиазонирования в приближении изолированной молекулы и в водной среде. Установлены ранее неизвестные закономерности между реакционной способностью бензолдиазоний сульфонатов и строением сульфонатных противоионов, на этой основе даны рациональные объяснения повышенной реакционной способности АДТФ.

Наши эксперименты показали, что арендиазоний трифторметансульфонаты **9б-г,ж** демонстрируют типичное для солей диазония поведение: дают положительную пробу на 2-нафтол (реакция азосочетания), легко вступают в реакции нуклеофильного замещения с образованием важных полупродуктов органического синтеза. Так, АДТФ **9б-г,ж** легко могут быть превращены в арилиодиды **11а-в** и арилазиды **12а-г** (схемы 32-33). Время реакции и выходы целевых продуктов **11а-в** и **12а-г** сопоставимы с таковыми, полученными при использовании АДТ [25].



9б,г,ж **11а-в**

4-NO_2 (**11а**, 98%, 5 мин),
4-COOH (**11б**, 77%, 180 мин),
4-OMe (**11в**, 64%, 240 мин) Схема 32



9б-г,ж **12а-г**

R = 4-NO_2 (**12а**, 97%, 3 мин), 2-NO_2 (**12б**, 74%, 5 мин),
4-COOH (**12в**, 95%, 10 мин),4-OMe (**12г**, 89%, 30 мин) Схема 33

Одной из типичных реакций солей диазония является восстановление до аренов при кипячении в этаноле. Реакция трактуется как радикальный процесс, хотя часто в реакционной смеси присутствует этоксипроизводное – продукт, альтернативного ионного механизма. Так, при кипячении в метаноле

тетрафторборатных и сульфатных солей диазония продукты восстановления обнаруживаются в количестве 85% и 80% соответственно [90].

Мы показали, что АДТФ **9б**, **9г** при кипячении в этаноле преимущественно превращаются в соответствующие арены (ГХМС) (схема 34, таблица 7). Схожее поведение демонстрируют и арендиазоний тозилаты (таблица 7).

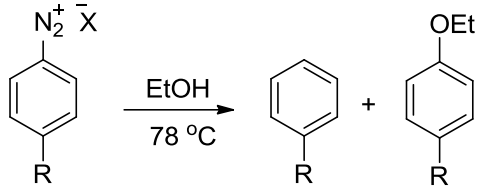
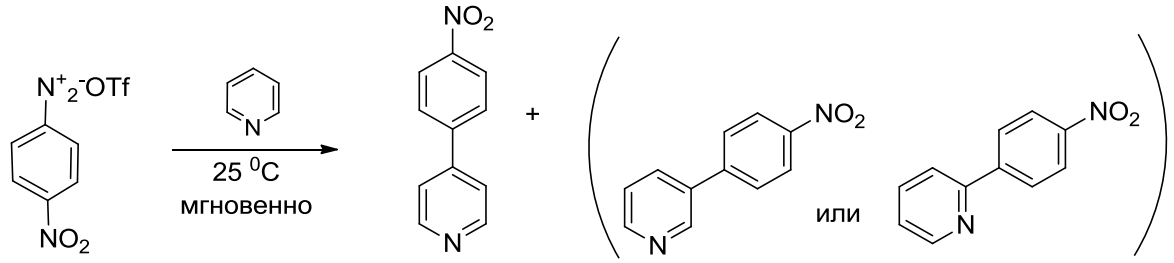


Схема 34

Таблица 7 – Состав продуктов реакции восстановления арендиазоний сульфонатов

R	X		Ar-H, %		Ar-OEt, %
4-NO_2	OTf	**9б**	100	**13а**	
	OTs		100		
4-OMe	OTf	**9г**	91	**13б**	9
	OTs		92		8

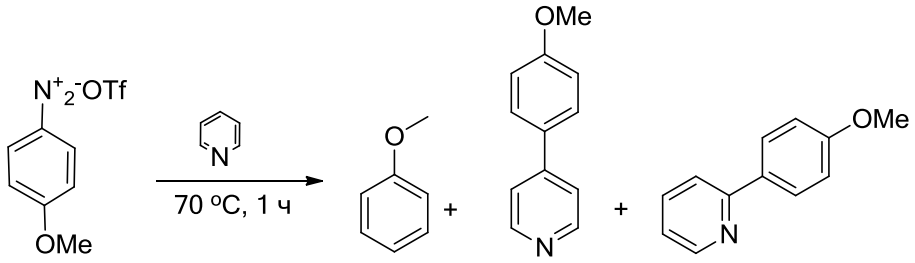
Мы исследовали поведение солей диазония **9б, 9г** в реакции арилирования пиридина в отсутствие солей палладия. Взаимодействие 4-нитробензолдиазоний трифлата (**9б)** с пиридином прошло бурно и практически мгновенно (проба на 2-нафтол, ТСХ). Методом ГХМС было зафиксировано образование двух изомеров (схема 35). Поскольку времена удерживания изомеров имели близкое значение, относительное содержание их установить не удалось.



9б **14а** **14б** Схема 35

При комнатной температуре 4-метоксибензолдиазоний трифлат (**9г**) не реагировал и только нагревание реакционной массы до 70°С в течение 1 ч

привело к полной конверсии исходной соли диазония **9г** с образованием продукта С-С-сочетания в виде двух изомеров **15а** и **15б** (структуры установлены с использованием библиотеки масс-спектральных данных и согласуются с известными экспериментальными данными [91]) и метоксибензола (схема 36).



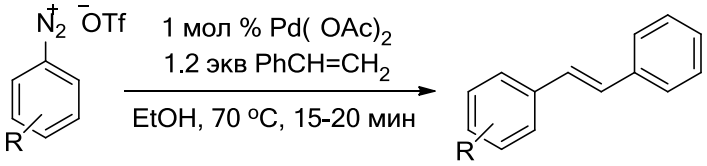
9г **13б** **15а** **15б** Схема 36

Схожие результаты были получены и при использовании АДТ.

Таким образом, арендиазоний трифлаты и арендиазоний тозилаты вновь продемонстрировали схожую реакционную способность. Кроме того, к сожалению, не удалось преодолеть известную проблему низкой селективности арилирования пиридина солями диазония [92, 93].

Как модельные субстраты соли **9б,г,ж** были вовлечены в палладий-катализируемые реакции кросс-сочетания.

Мы показали, что арендиазоний трифлаты **9б,г,ж** в условиях реакции Матсуды-Хека могут быть успешно использованы для получения несимметричных стильбенов (схема 37)*. Реакция протекает быстро, выходы целевых продуктов не уступают таковым, полученным при использовании арендиазонийтозилатов [21].



9б,г,ж **16а** (4-NO_2, 80%), **16б** (4-COOH, 69%), **16в**(4-OMe, 89%) Схема 37

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

В реакции арилирования соли **9б,г** также показали высокую реакционную способность (схема 38) при отсутствии побочных процессов восстановления и метоксилирования, характерных для арендиазоний тетрафторборатов [94]. Необходимо отметить, что и арендиазоний тозилаты демонстрируют подобное поведение [95] (схема 38, таблица 8).

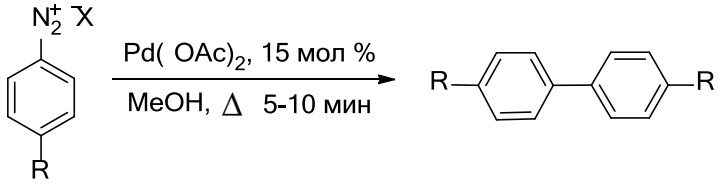


Схема 38

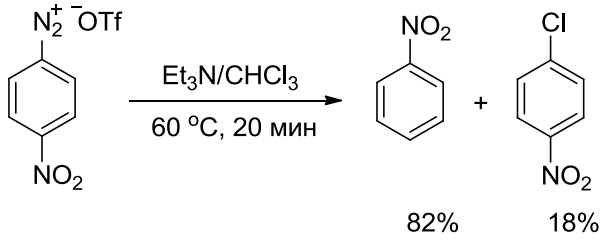
Таблица 8 – Выходы продуктов синтеза симметричных биарилов

R	X		Ar-Ar, %	
4-NO_2	OTf	**9б**	80	**17а**
	OTs		78	
4-OMe	OTf	**9г**	100	**17б**
	OTs		83	

Таким образом, проведенные эксперименты показали, что синтезированные нами АДТФ обладают высокой реакционной способностью в реакциях, протекающих с участием ароматических солей диазония. При этом, однако, заметных отличий от поведения уже известных АДТ обнаружено не было.

Недавно было показано, что арендиазоний додецилбензолсульфонаты при 70°С способны в хлороформе в присутствии Et_3N полностью восстанавливаться до аренов, в CCl_4 реакция проходит с образованием хлорбензолов [22, 33], что, по мнению авторов, объясняется способностью этих солей растворяться в малополярных органических средах.

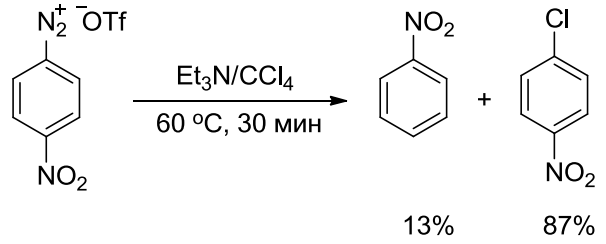
Мы исследовали поведение соли **9б** в растворе хлороформа и четыреххлористого углерода в присутствии триэтиламина (схемы 39, 40). Оказалось, что соль **9б** в обоих случаях реагирует уже при 60°С. В растворе $CHCl_3$ *п*-нитробензолдиазоний трифлат (**9б**) в течение 20 мин восстанавливается до нитробензола (82%), кроме того по данным ГХМС образуется *п*-нитрохлорбензол (схема 39).



9б Схема 39

В аналогичных условиях *п*-нитробензолдиазоний *п*-додецилбензолсульфонат полностью восстанавливается до нитробензола [22].

При нагревании соли **9б** в CCl_4 наряду с ожидаемым *п*-нитрохлорбензолом нами зафиксировано образование (ГХМС) нитробензола (схема 40), чего не наблюдалось в случае арендиазоний *п*-додецилбензолсульфонатов [22, 33].



9б Схема 40

Таким образом, арендиазоний трифлаты, благодаря своей необычной для диазониевых солей растворимости, способны реагировать в малополярных средах, что открывает широкие перспективы для их использования в реакциях, где ранее ароматические соли диазония не применялись. Кроме того, арендиазоний трифлаты выступают здесь хорошей альтернативой арендиазоний *п*-додецилбензолсульфонатам, поскольку при выделении целевых продуктов не возникает известных осложнений, имеющих место при работе с додецилбензолсулфонатами.

В заключение можно констатировать, что в ходе проведенных исследований был синтезирован широкий ряд арендиазоний трифторметансульфонатов. Современными методами анализа однозначно установлен ионный характер всех синтезированных соединений. При этом принципиальных отличий в строении от

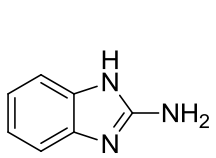
ранее известных ароматических диазониевых солей не обнаружено. Указанные соединения обладают всеми синтетическими достоинствами, характерными для арендиазоний сульфонатов: взрывобезопасны, растворимы в воде, обладают высокой реакционной способностью, как арендиазоний тозилаты и камфораты – устойчивы при хранении, как арендиазоний *n*-додецилбензолсульфонаты – растворимы в органических полярных и малополярных средах. Все перечисленное открывает широкие возможности для использования арендиазоний трифторметансульфонатов в современном органическом синтезе.

2.2. Диазотирование гетероароматических аминов в присутствии трифторметансульфокислоты

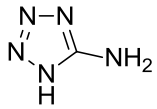
Выше было отмечено, что соли диазония гетероциклического строения имеют бо̀льшую препаративную ценность, чем их ароматические карбоциклические аналоги.

Целью данного этапа работы явилось исследование поведения ряда ароматических гетероциклических аминов под действием системы *трет*-BuONO/TfOH/AcOH.

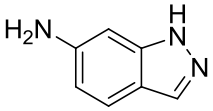
В реакцию диазотирования были вовлечены как π-избыточные (**18а-г, 19а-в**), так и π-дефицитные аминогетероциклы (**20а-в, 21а-в**):



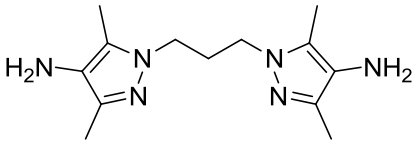
18а



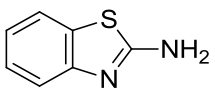
18б



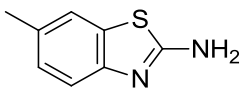
18в



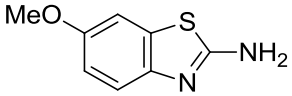
18г



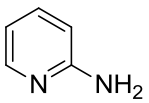
19а



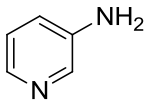
19б



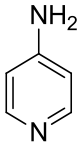
19в



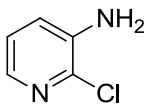
20а



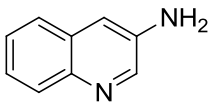
20б



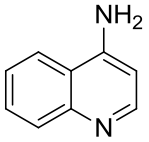
20в



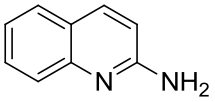
20г



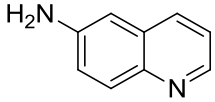
21а



21б

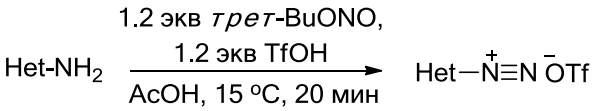


21в



21г

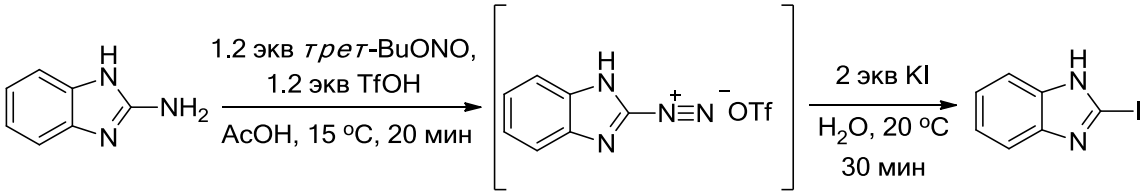
Мы впервые показали, что π-избыточные аминогетероциклы **18а-г, 19а-в** под действием системы *трет*-BuONO/TfOH/AcOH диазотируются в течение 20 мин при 15°С с образованием солей диазония, о чем свидетельствовала положительная реакция на 2-нафтол (схема 41).



Het-NH_2 = **18а-г, 19а-в 22а-г, 23а-в** Схема 41

Для извлечения целевых продуктов **22а-г, 23а-в** реакционная масса обрабатывалась эфиром. При этом соединения **22а-в** быстро разлагались с выделением азота и образованием соединений смолоподобного характера. Поэтому структура гетероарендиазоний трифторметансульфонатов **22а-в** доказывалась опосредованно через соответствующие иод-, азидо- и триазенпроизводные.

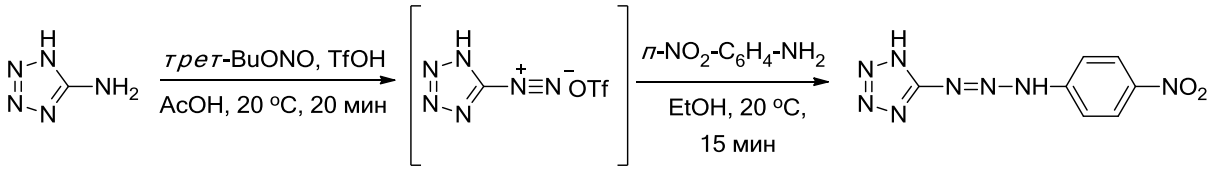
Так, 1Н-бензо[d]имидазол-2-диазоний трифторметасульфонат (**22а**), полученный *in situ* (схема 42), обрабатывался водным раствором KI и при комнатной температуре в течение 30 минут превращался, по данным ГХМС, в единственный продукт – соответствующий иодид **24а**, препаративный выход которого составил 65%.



18а **22а** **24а** (65%)

Схема 42

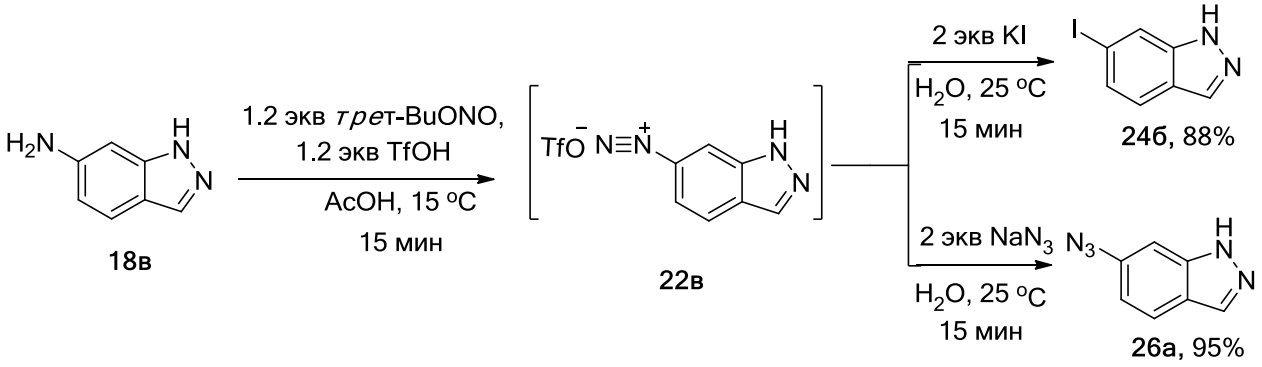
Соль диазония **22б**, полученная в аналогичных условиях (схема 43), обрабатывалась раствором *п*-нитроанилина в этаноле и в течение 15 минут превращалась в 5-(3-(4-нитрофенил)триаз-1-ен-1-ил)-1Н-тетразол (**25**) с препаративным выходом 75%.



18б **22б** **25**(75%)

Схема 43

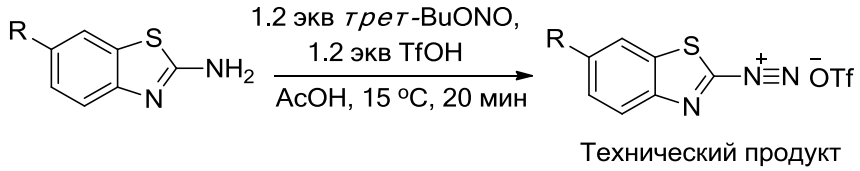
Структура индазолил-5-диазоний трифторметансульфоната (**22в**) была доказана через получение таких ценных полупродуктов органического синтеза как 5-иодиндазол (**24б**) и 5-азидоиндазол (**26а**). Стоит отметить, что иодирование и азидирование протекало быстро, в течение 15 минут, практически с количественным выходом соответствующих иод- (**24б**) и азидопроизводных (**26а**) (схема 44).



18в 22в

Схема 44

После обработки эфиром диазотатных растворов аминобензтиазолов **27а-в** во всех случаях выпадал осадок соответствующей соли диазония (положительная проба на 2-нафтол) (схема 45).



Технический продукт

R = H(**27а**), Me (**27б**), OMe(**27в**)

Схема 45

Однако, по данным ЯМР ^{1}H (рисунок 3) все три соли **27а-в** содержали примеси неустановленной структуры, от которых не удалось избавиться даже после дополнительной очистки (переосаждение).

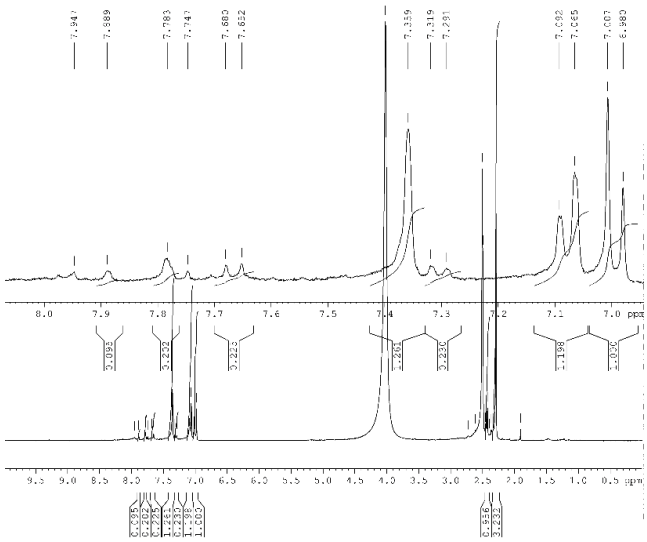
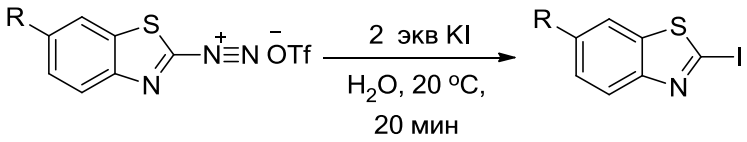
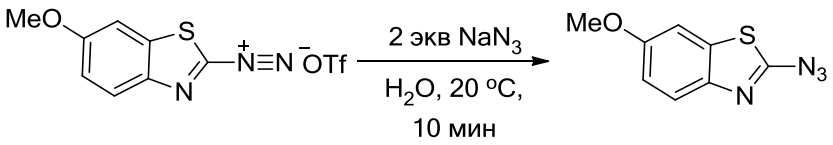


*Рисунок3– Спектр ЯМР ^{1}H технического продукта, полученного при диазотировании 2-амино-5-метоксибензтиазола (**19в**) под действием системы трет-BuONO/TfOH/AcOH*

Таким образом, и в случае диазотирования аминобензтиазолов **19а-в** соли диазония не удалось получить в индивидуальном виде; их образование доказывалось через получение иодпроизводных (схема 46), а из соли диазония **27в** дополнительно был синтезирован соответствующий азид **26б** (схема 47).



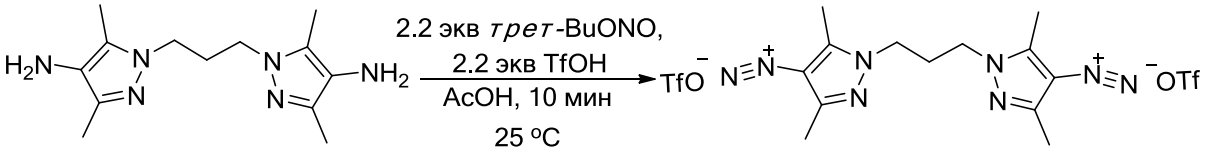
R= H(**24в**, 85%), Me (**24г**, 84%), OMe (**24д**, 88%) Схема 46



27в **26б (87%)** Схема 47

Интересный результат был получен при дазотировании аминопиразола **18г**. Соль диазония **22г** была выделена в индивидуальном виде (схема 48), ее структура доказана адекватными методами: по данным ЯМР ^{13}C сдвиг

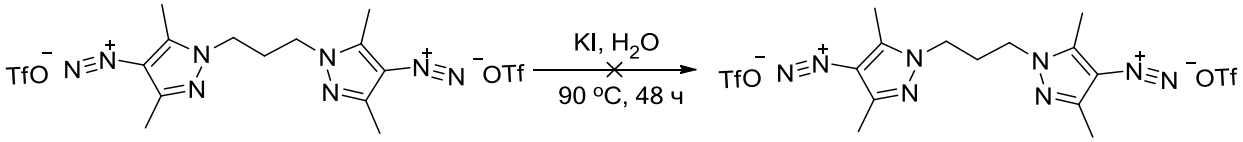
четвертичного атома углерода, связанного с диазо-группой, обнаруживается в области 90 м.д., полоса поглощения, соответствующая валентным колебаниям N≡N-связи в ИК-спектре, обнаруживалась без аномалий в области 2330 $см^{-1}$. Методами совмещенного термического анализа показана взрывобезопасность полученной соли, тепловой эффект разложения составил 409.6 Дж/г.



18 **22г**(95%)

Схема 48

Однако все попытки превратить соль **22г** в дииодид не привели к успеху: даже при длительном кипячении в водном растворе KI, соль диазония **22г** оказалась инертна и была выделена в неизменном виде (схема 49).



22г

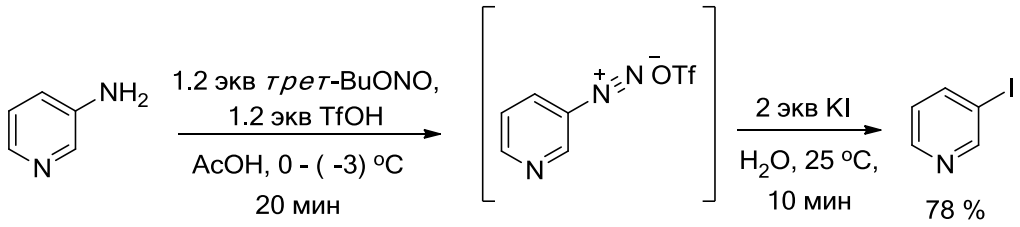
Схема 49

Таким образом, мы впервые показали, что под действием системы *трет*-BuONO/TfOH/AcOH π-избыточные аминогетероциклы диазотируются с образованием стабильных в растворе уксусной кислоты гетероарендиазоний трифторметансульфонатов. К сожалению, за исключением соли **22г**, выделить их в индивидуальном виде не удалось. Тем не менее, все полученные соли **22а-в, 27а-в** в виде растворов могут быть использованы для дальнейших синтетических процедур.

На сегодняшний день известно лишь два примера получения пиридиндиазониевых солей – это 3-пиридиндиазоний тетрафторборат [42] и 4-пиридиндиазоний тетрафторборат [43]. Неустойчивость пиридиндиазониевых солей объясняют дестабилизирующим влиянием азота цикла, электроноакцепторный характер которого особенно сильно проявляется во 2-ом и

4-ом положениях гетероцикла, что также сказывается и на основности (нуклеофильности) аминогрупп в этих положениях [96]. 3-Аминопиридин подобен дезактивированным нитроанилинам, и в случае, когда соль диазония получается *in situ*, она способна к некоторым дальнейшим трансформациям [3].

Мы впервые показали, что 3-аминопиридин (**20б**) под действием системы *трет*-BuONO/TfOH/AcOH при 0-(-3)°C в течение 20 мин диазотируется с образованием соли диазония **28б** (положительная проба на 2-нафтол), обработка диазотатного раствора водным KI при 20°C приводит к образованию единственного продукта (ГХМС) – 3-иодпиридина (**29б**) с препаративным выходом 78% (схема 50, рисунок 4).



20б **28б** **29б** Схема 50

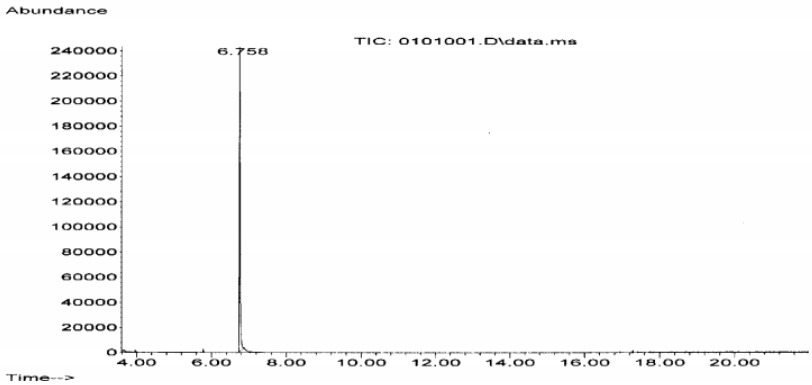
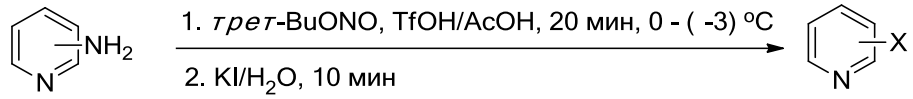


Рисунок 4 – Хроматограмма реакционной массы диазотирования-иодирования 3-аминопиридина, полученная методом ГХМС

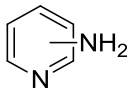
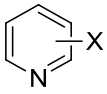
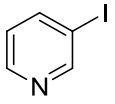
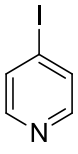
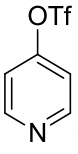
В описанных выше условиях диазотирования-иодирования было исследовано поведение 2- и 4-аминопиридинов (**20а,в**). Оказалось, что в случае 2-аминопиридина (**20а**) диазотатный раствор не дает положительной пробы на 2-нафтол, в то время, как диазотирование 4-аминопиридина (**20в**) – показывает положительную пробу на образование соли диазония в первые 20 мин реакции

диазотирования. Обе реакционные массы были обработаны водным раствором KI и исследованы методом ГХМС. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Исследование поведение аминопиридинов **20а-в** под действием системы *трет*-BuONO/TfOH/AcOH



2-, 3-, 4-изомеры

	Реакция на 2-нафтол	Продукт диазотирования-иодирования  **, %** (данные ГХМС**)**	
3-аминопиридин (**20б**)	Положительная	 100%	
4-аминопиридин (**20в**)	Положительная	 10%	 90%
2-аминопиридин (**20а**)	Отрицательная	95%	5%

На основании данных, представленных в таблице 9, можно констатировать следующее. Под действием системы *трет*-BuONO/TfOH/AcOH при (-3)-0°С в течение 20 мин 3-аминопиридин образует соответствующую соль диазония **28б**; 4-аминопиридин образует преимущественно пиридин-4-ил трифлат **(30в)**, соль диазония **28в** фиксируется в следовых количествах. Диазотирование 2-аминопиридина (**20а**) приводит практически к количественному выходу пиридин-2-ил трифлата (**30а**).

Далее мы предприняли попытку получить в индивидуальном виде пиридин-3-диазоний трифлат (**28б**). Диазотирование проводилось в условиях, описанных выше (схема 50), далее реакционная масса обрабатывалась диэтиловым эфиром. В результате был получен маслянистый продукт, который при комнатной температуре кристаллизовался. Исследование методом ЯМР ^{1}H показало, что мы имеем смесь, по-видимому, двух веществ (рисунок 5). Сигналы в области слабых

полей (9.8-9.0 м.д.) косвенно могут свидетельствовать о том, что одним из продуктов является соль дизония **28б**.

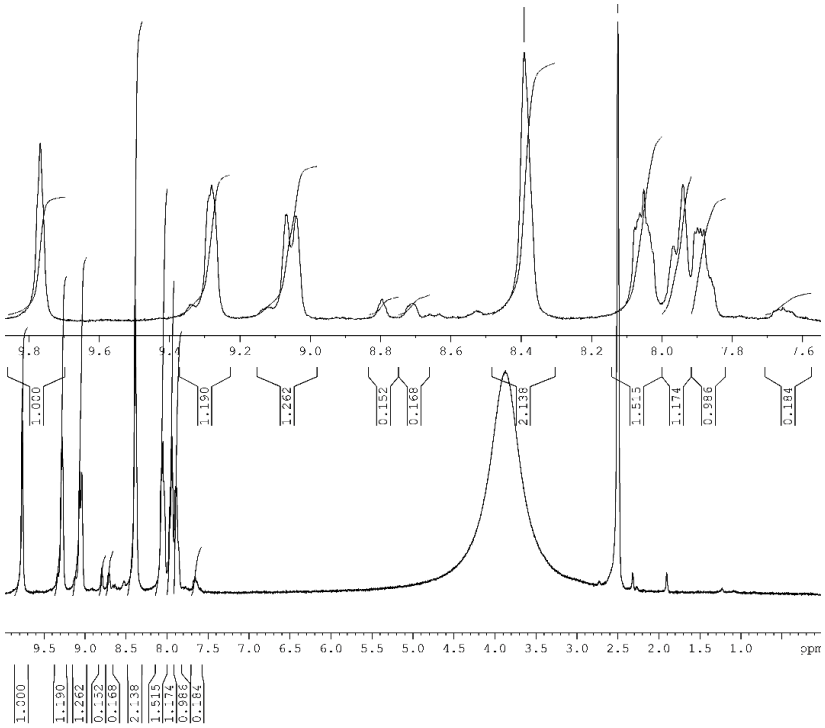
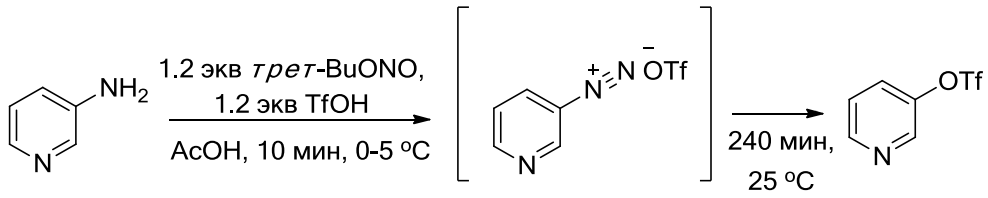


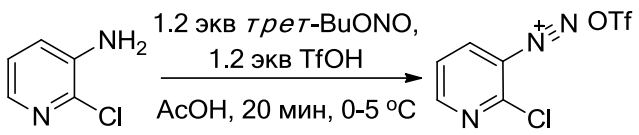
Рисунок 5 – Спектр ЯМР ^{1}H продукта диазотирования 3-аминопиридина

Принимая во внимание результаты, полученные при диазотировании 2- и 4-аминопиридинов, мы предположили, что соль диазония **28б** при комнатной температуре может спонтанно превращаться в пиридин-3-ил трифторметансульфонат (трифлат). Для подтверждения этой гипотезы, вновь была получена соль диазония **28б**, которая была выдержана при комнатной температуре в течение 4 часов. Далее реакционную массу обработали водным раствором KI. Методом ГХМС было установлено, что единственным продуктом является не 3-иодпиридин, а, 3-пиридил трифлат, который был выделен препаративно и исследован методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C. Таким образом, проведенный эксперимент подтвердил, что 3-аминопиридин диазотируется с образованием соли диазония, которая затем при комнатной температуре в отсутствии нуклеофилов, альтернативных $^{-}$OTf, в течение 4 часов превращается в 3-пиридил трифлат **(28б)** (схема 51).

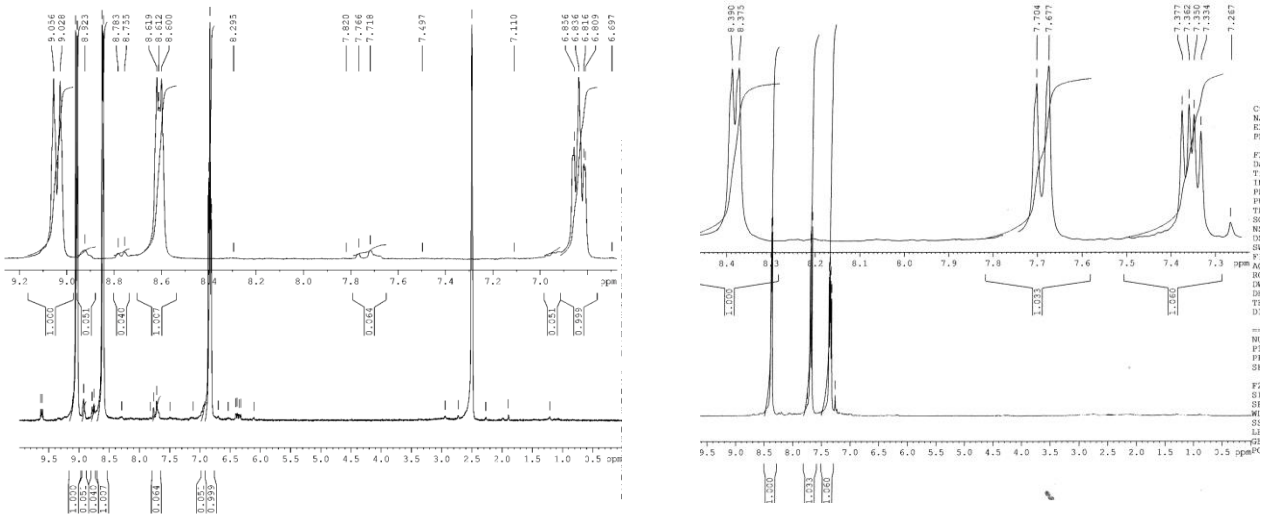


20б **28б** **30б** Схема 51

Диазотирование 3-амино-2-хлорпиридина (**20г)** приводит к образованию более стабильной соли диазония **28г**, которая может быть выделена с незначительным количеством примесей (схема 52). На рисунке *6а* представлен спектр ЯМР ^{1}H соли диазония **28г**, и для сравнения на рисунке *6б* – спектр ЯМР ^{1}H 2-хлор-3-пиридил трифлата (**30г**).



18г **28г** (90%) Схема 52

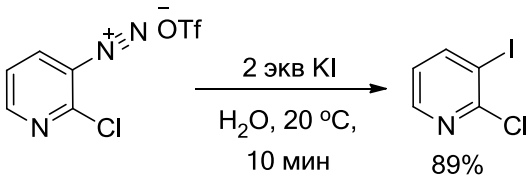


а) *б)*

*Рисунок 6 – а) спектр ЯМР ^{1}H 2-хлор-пиридин-3-ил диазоний трифлата (**28г**); б) спектр ЯМР ^{1}H 2-хлор-пиридин-3-ил трифлата (**30г**)*

В ИК-спектре соединения **28г** наблюдается полоса поглощения 2294 см$^{-1}$, обусловленная валентными колебаниями связи N≡N диазо-группы.

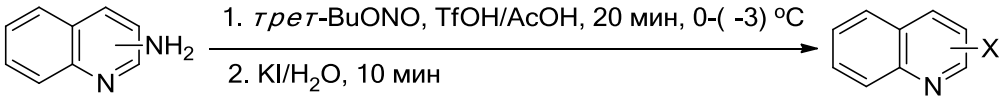
Соединение **28г** вступает в типичные для солей диазония реакции азосочетания, иодирования (схема 53).



28г **29б** Схема 53

Хинолины, являясь бензоилированными аналогами пиридина, при взаимодействии с электрофилами демонстрируют схожую реакционную способность. По-видимому, и поведение аминохинолинов не должно принципиальным образом отличаться от их пиридиновых аналогов.

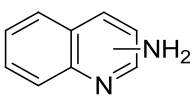
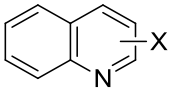
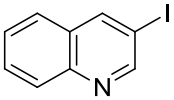
Мы исследовали поведение аминохинолинов **21а-в** под действием системы *трет*-BuONO/TfOH/AcOH (схема 54).



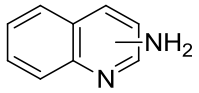
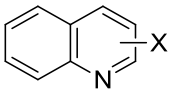
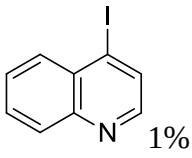
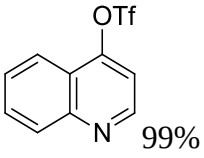
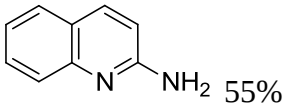
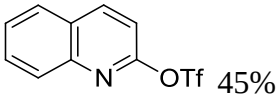
2-NH_2 (**21в**), 3-NH_2(**21а**), 4-NH_2(**21б**) Схема 54

Как и следовало ожидать, 2-аминохинолин (**21в**) в указанных условиях диазотируется с образованием 2-хинолилтрифлата (**31в**), однако медленнее, чем 2-аминопиридин (**20а**) (таблица 10). 4-Аминохинолин (**21б**) образует смесь эфира трифторметансульфокислоты **31б** (основной продукт) и соли диазония, которая была доказана через реакцию иодирования под действием водного KI (схема 52, таблица 10). 3-Аминохинолин образует соль диазония, обработка которой KI, приводит к образованию исключительно 3-иодхинолина (**32**) (схема 54, таблица 10).

Таблица 10 – Диазотирование-иодирование аминохинолинов **21а-в** под действием системы *трет*-BuONO/TfOH/AcOH

	Реакция на 2-нафтол	Продукт диазотирования-иодирования  , % (данные ГХМС)
3-аминохинолин	Положительная	 100%

Продолжение таблицы 10

	Реакция на 2-нафтол	Продукт диазотирования-иодирования  , % (данные ГХМС)	
4-аминохинолин	Положительная	 1%	 99%
2-аминохинолин	Отрицательная	 55%	 45%

Попытка получения соли диазония из 3-аминохинолина (**21a**) в индивидуальном виде, к сожалению, не привела к успеху: продукт реакции содержал значительное количество примеси не установленной структуры (рисунок 7).

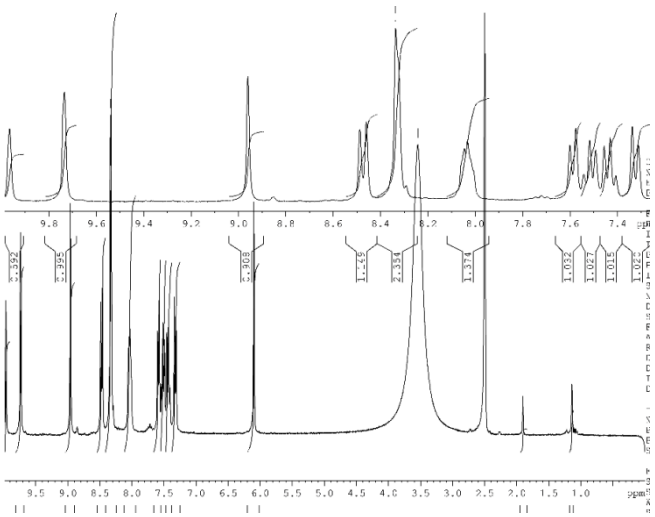


Рисунок 7 – Спектр ЯМР ^{1}H продукта диазотирования 3-аминохинолина

3-Аминохинолин (**19a**) был введен в реакции диазотирования-иодирования и диазотирования-азидирования. В результате с хорошими выходами были получены 3-иодхинолин (**32**) и 3-азидохинолин (**33**) (схема 55) – важные полупродукты для органического синтеза [97-101].

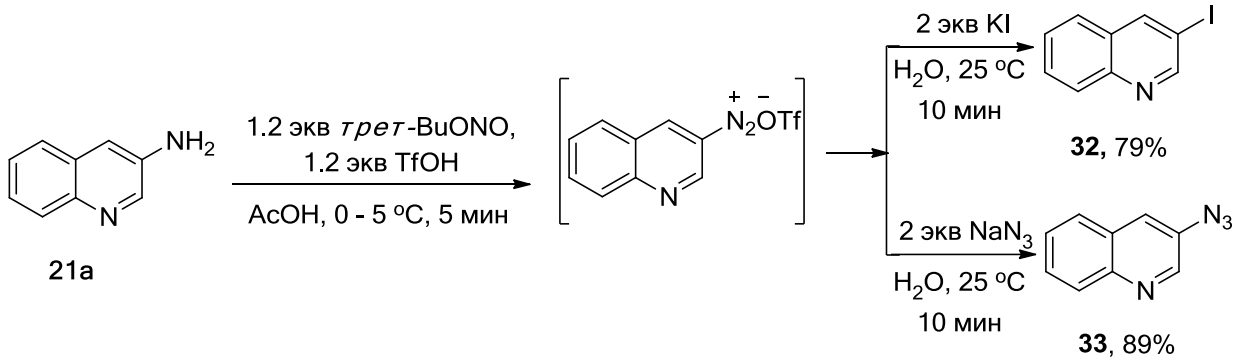


Схема 55

Поведение 6-аминохинолина (**21г**) в реакции диазотирования под действием *трет*-BuONO/TfOH/AcOH принципиальным образом не отличалось от его изомера **21а**: соль диазония была высажена диэтиловым эфиром, однако после удаления эфира осмолилась на воздухе, и ее образование доказывалось опосредованно (схема 56).

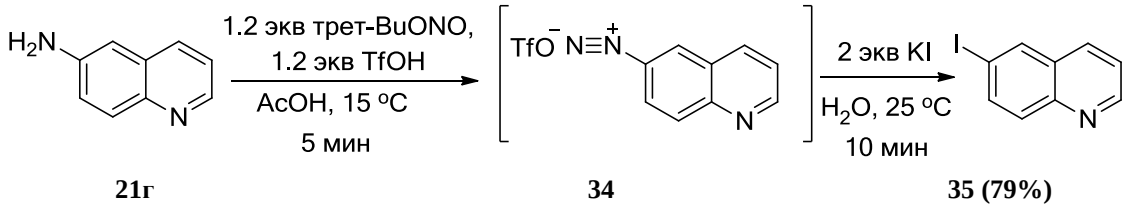
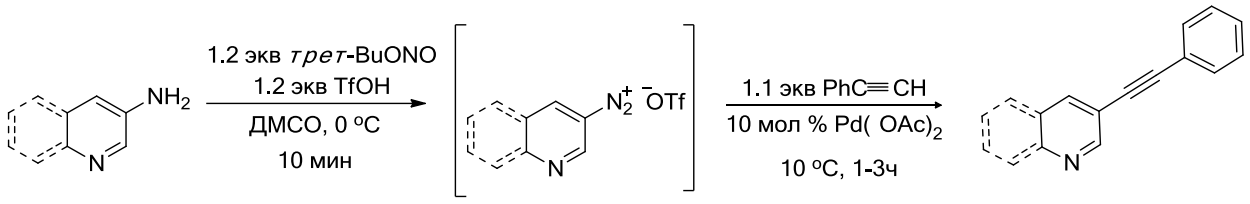


Схема 56

Таким образом, аминохинолины в реакции диазотирования под действием *трет*-BuONO/TfOH/AcOH продемонстрировали поведение, схожее с аминопиридинами: 2- и 4-аминохинолины диазотируются с образованием соответствующих эфиров трифторметансульфокислоты, 3-аминохинолин – образует относительно стабильную в уксуснокислом растворе соль диазония, которая способна к дальнейшей функционализации.

С учетом полученных результатов мы впервые осуществили последовательное диазотирование и С-С-сочетание по типу Соногаширы 3-аминопиридина (**20б**) и 3-аминохинолина (**21а**). Диазотирование проводили в ДМСО под действием *трет*-BuONO/TfOH, к образующейся *in situ* соли диазония прибавлялся фенилацетилен и $Pd(OAc)_2$ (схема 57). Важно отметить, что С-С-сочетание протекало в отсутствие солей меди, без использования инертной

атмосферы и при низкой температуре с высоким выходом продуктов коплинга (3-(фенилиэтинил)пиридин (**36**) 75%, 3-(фенилиэтинил)хинолин (**37**) 87%) (схема 57).



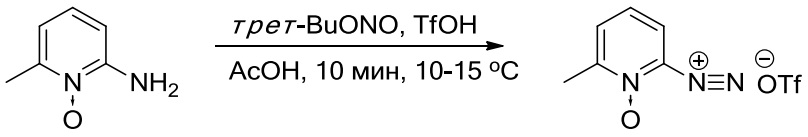
20б, 21а **36**(1ч, 75%); **37**(3ч, 87%)

Схема 57

Важно отметить, что проводимые ранее исследования [30] поведения аминопиридинов при диазотировании в уксусной кислоте в присутствии *п*-толуолсульфокислоты не привели к получению солей диазония из 3-аминопиридина даже при пониженной температуре. Это косвенно может указывать на бо̀льшую 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.

Еще одним фактором, приводящим к увеличению стабильности гетероароматических солей диазония является известное снижение электроноакцепторного характера атома азота, входящего в гетероцикл, через предварительное N-оксидирование аминопиридинов [44]. В рамках данного исследования мы показали принципиальную возможность получения устойчивой соли диазония из 2-аминопиридина. Так, было проведено N-оксидирование 2-амино-6-метилпиридина. Полученный 6-метил-1-оксид-2-аминопиридин (**38**) был обработан системой *трет*-BuONO/TfOH в уксусной кислоте*. Диазотирование протекало в течение 10 мин при температуре 10-15°С, т.е. в условиях диазотирования анилинов (схема 58). После обработки реакционной массы диэтиловым эфиром был получен кристаллический продукт, дающий положительную пробу на 2-нафтол.

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



38 **39** Схема 58

ИК-спектр полученного соединения **39** характеризуется наличием полосы поглощения, отвечающей валентным колебаниям связи N≡N и расположенной в области, характерной для ароматических солей диазония (2280 $см^{-1}$), на рисунке 8 представлен спектр ЯМР ^{1}H. Дифференциальным методом ДТА/ДСК/ТГА доказана взрывобезопасность соли **39 (**тепловой эффект при разложении составляет $H_{разл}$ 519.2 Дж/г).

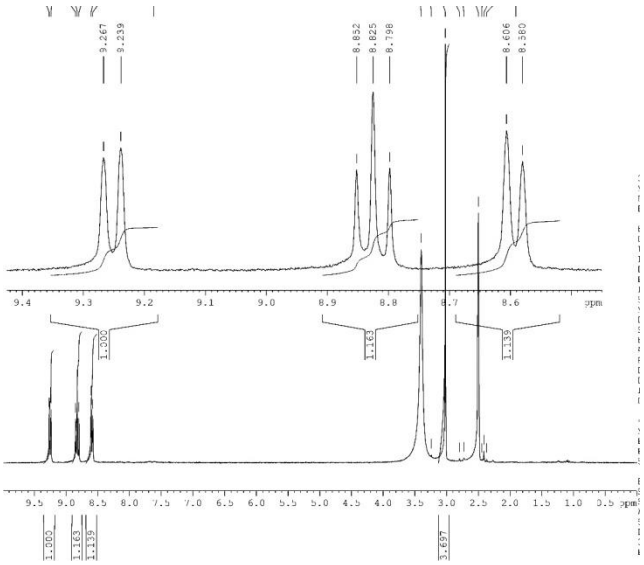


Рисунок 8 – Спектр ЯМР ^{1}H 6-метил-1-оксид-пиридин-2-диазоний трифторметансульфоната

Подводя итоги, можно сделать следующие обобщения. Пятичленные гетероароматические амины диазотируются в присутствии трифторметансульфокислоты подобно анилинам при комнатной температуре с образованием солей диазония, устойчивых в уксуснокислых растворах. Несмотря на их относительную устойчивость, все полученные *in situ* соли диазония способны к типичным для этого класса органических соединений превращениям: С-С-сочетание с 2-нафтолом, сочетание с *п*-нитроанилином, приводящее к триазену, замена диазогруппы на иодид- и азид-анионы.

По-иному себя ведут аминопиридины и аминохинолины. В указанных условиях π-дефицитные аминогетероциклы диазотируются с образованием эфиров трифторметансульфокислоты (пиридил и хинолил трифлатов). Причиной является дезактивирующее влияние атома азота гетероцикла, приводящее к крайней неустойчивости образующихся солей диазония, особенно в случае 2- и 4-аминогетероциклов. 3-Аминопиридин и 3-аминохинолин, в структуре которых влияние атома азота не столь критично, при пониженных температурах образуют соли диазония со временем жизни достаточным для дальнейших синтетических процедур (иодирование, азидирование, C-C-сочетание с 2-нафтолом, палладий катализируемое сочетание с фенилацетиленом).

Повышение устойчивости гетероароматических солей диазония, по-видимому, можно достичь путем подбора подходящего аниона, способного стабилизировать диазокатион, либо, проведя предварительное N-оксидирование исходных аминогетероциклов.

2.3. Синтез пиридинил, хинолил трифторметансульфонатови исследование их некоторых свойств

В предыдущем разделе мы показали, что диазотирование π-дефицитных аминопиридинов и аминохинолинов под действием системы *трет*-BuONO/TfOH в уксусной кислоте приводит к образованию нестабильных солей диазония, которые быстро в условиях реакции превращаются в эфиры трифторметансульфокислоты – пиридил и соответственно хинолил трифторметансульфонаты (трифлаты). Указанные соединения являются ценными полупродуктами и используются, в частности, для получения иодпиридинов и иодхинолинов [45, 47, 102-104]. Наряду с галогенпроизводными (хлоридами, бромидами, иодидами) они все чаще применяются в различных реакциях кросс-сочетания [66, 68, 77, 104-137]. Однако на начало наших исследований единственным методом получения этих важных полупродуктов было взаимодействие дорогих гидроксипиридинов и гидроксихинолинов с токсичными

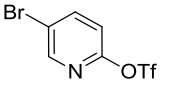
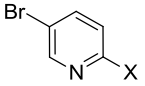
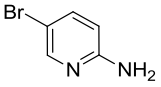
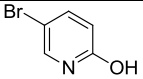
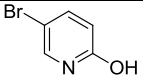
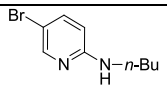
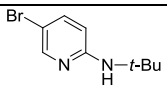
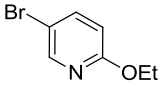
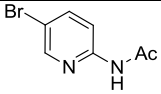
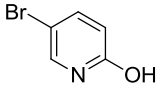
и неудобными в работе хлорангидридом и ангидридом трифторметансульфокислоты (см. гл. 1.3)

Таким образом, целью данного раздела диссертационной работы стала разработка удобного и эффективного метода синтеза пиридинил и хинолил трифтометансульфонатов из аминопиридинов и аминохинолинов через реакцию диазотирования.

Ранее было показано, что аминопиридины могут быть успешно использованы для синтеза пиридил тозилатов в водных пастах [31]. Реакция протекает через последовательное диазотирование и замену диазогруппы на тозилатную под действием *п*-толуолсульфокислоты. Метод обеспечивал высокие выходы целевых продуктов при полной конверсии исходного амина в течение 1-12 часов.

Мы использовали данный подход и для синтеза пиридил трифлатов. Готовился водный раствор трифторметансульфокислоты необходимой концентрации, к которому добавлялся 2-амино-5-бромпиридин **(20д)** (модельный субстрат). К полученной пасте небольшими порциями прибавляли $NaNO_2$. При этом наблюдалось бурное выделение окислов азота. Образование целевого пиридил трифлата было зафиксировано (ТСХ) в первый час реакции, однако полной конверсии исходного субстрата **20д** не было достигнуто, по-видимому, вследствие расхода $NaNO_2$ в побочном процессе образования оксидов азота. Кроме того, методом ГХМС в реакционной массе обнаруживался соответствующий гидроксипиридин **40**. Состав продуктов диазотирования представлен в таблице 11 (метод А). Столь низкую селективность реакции диазотирования-трифлирования в сравнении с диазотированием-тозилированием мы связываем с более низкой нуклеофильностью трифлат-аниона.

Таблица 11 – Синтез 5-бромпиридин-2-ил трифлата через диазотирование 2-амино-5-бромпиридина в присутствии TfOH в различных растворителях

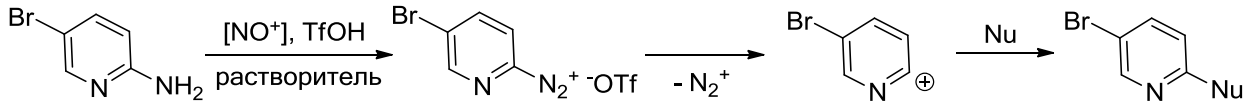
Метод	Растворитель	Диазотирующий агент	Состав реакционной массы (ГХМС), %		
		 **30д**	 %		 **20д**
А	Водная паста	$NaNO_2$	21		27	52
Б	нет	$NaNO_2$	93		4	0
В	нет	*н*-BuONO	35		20	30
Г	*трет*-BuOH	*н*-BuONO	34		12	54
Д	EtOH	*н*-BuONO	18		22	60
Е	MeCN	*н*-BuONO	30		35	13
Ж	ДМСО	*н*-BuONO	83		7	10
З	ДМСО-паста	$NaNO_2$	93	–	–	

Диазотирование аминопиридина **20д** при полном отсутствии растворителя позволило снизить образование побочного гидроксипиридина **40**, однако полная конверсия исходного субстрата достигалась в течение длительного времени (36 ч) (таблица 11, метод Б)

Замена нитрита натрия на *н*-BuONO не обеспечила полной конверсии исходного амина **20д**. Кроме того, наблюдалось образование продуктов смолоподобного характера, и методом ГХМС был зафиксирован продукт N-алкилирования аминопиридина **41**, образующийся, по-видимому, под действием *н*-BuOTf, в результате взаимодействия *н*-BuONO с TfOH (таблица 11, метода В). Таким образом, мы показали, что под действием $NaNO_2$ или *н*-BuONO в отсутствие растворителя реакция идет, однако полной конверсии исходного продукта достичь не удается. Перед нами встала задача подбора подходящего растворителя. С этой целью были протестированы *трет*-BuOH, этанол,

ацетонитрил, ДМСО (растворители, наиболее часто используемые для диазотирования). От уксусной кислоты мы отказались, поскольку при ее использовании осложняется процесс извлечения целевых продуктов.

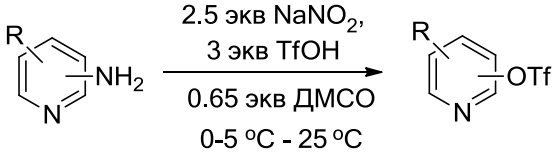
Нами показано, что диазотирование аминопиридина **20д** в *трет*-BuOH проходит не полностью и наряду с целевым трифлатом **30д** образуется побочный продукт – N-(трет-бутил)-аминопиридин (**42**) (метод Г, таблица 11). Замена *трет*-BuOH на EtOH приводит к образованию побочного продукта этоксилирования **43** (метод Д, таблица 11). Использование ацетонитрила принципиально не изменило результат реакции – наряду с целевым пиридил трифлатом **30д** по-прежнему наблюдался продукт побочного взаимодействия с растворителем. Таким образом, полученные результаты еще раз продемонстрировали известные трудности, возникающие при диазотировании π-дефицитных аминогетероциклов – образующаяся соль диазония не стабильна, быстро распадается и взаимодействует со всеми нуклеофилами, присутствующими в реакционной среде (схема 59).



Nu = TfOH или TfO^-, *трет*-BuOH, EtOH, MeCN

Схема 59

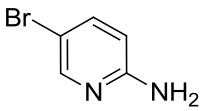
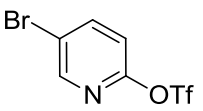
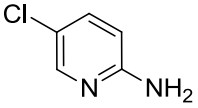
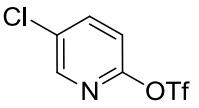
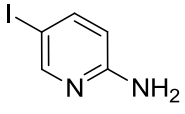
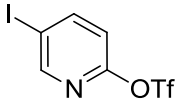
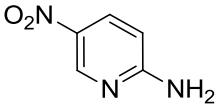
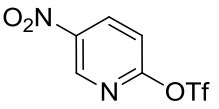
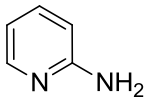
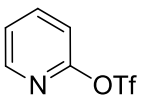
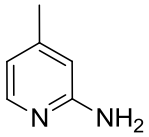
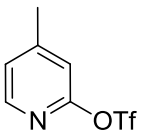
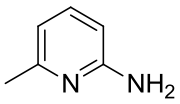
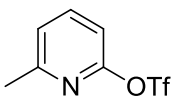
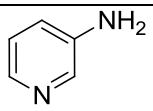
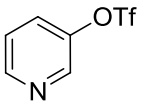
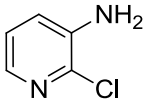
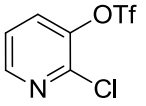
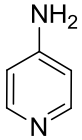
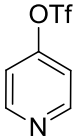
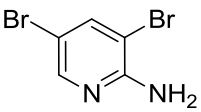
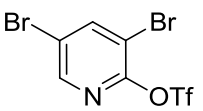
Только использование ДМСО в качестве растворителя приблизило нас к решению поставленной задачи (метод Ж, таблица 11). Более того, проведение диазотирования в пасте ДМСО под действием дешевого и удобного в работе $NaNO_2$ обеспечило полную конверсию 2-амино-5-бромпиридина (**20д)** без образования продуктов побочного взаимодействия (метод И, таблица 11). Найденные реакционные условия мы распространили на ряд аминопиридинов **20а-л** (схема 60, таблица 12).



18а-л **28а-л** (56-90%)

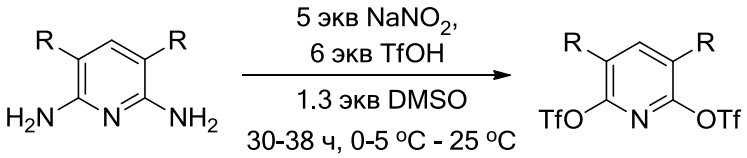
Схема 60

Таблица 12 – Синтез пиридилтрифлатов при комнатной температуре под действием $NaNO_2$, TfOH в присутствии стехиометрических количеств ДМСО (мольное соотношение субстрат :TfOH :$NaNO_2$:ДМСО – 1:3:2:0.65)

Субстрат	Продукт	Продолжительность, ч	Выход, %
 **20д**	 **30д**	5.5	70
 **20е**	 **30е**	2.5	89
 **20ж**	 **30ж**	6.5	78
 **20з**	 **30з**	2.5	86
 **20а**	 **30а**	7.0	65
 **20и**	 **30и**	6.5	90
 **20к**	 **30к**	6.0	80
 **20б**	 **30б**	4.0	70
 **20г**	 **30г**	5.0	75
 **20в**	 **30в**	6.0	60
 **20л**	 **30л**	18.0	56

ДМСО при охлаждении смешивался с трифторметансульфокислотой. К полученной смеси медленно небольшими порциями добавлялась смесь из предварительно растертых аминопиридина и $NaNO_2$. Полученная паста оставалась при охлаждении в течение 15 минут, а затем при комнатной температуре до полного превращения исходного амина. Реакция контролировалась методами ТСХ и ГХМС. Разработанный метод позволил получить широкий ряд 2-, 3- и 4-пиридинилтрифторметансульфонатов **30а-л** с хорошими выходами (таблица 12).

Кроме того, данный метод оказался пригодным для получения пиридинилдитрифлатов **30м-н** (схема 61).



R= H (**30м**), 30 ч, 30% (ГХМС); 3,5-I,I (**30н**), 38 ч, 35% Схема 61

Таким образом, мы предлагаем новый метод превращения аминопиридинов в пиридил трифторметансульфонаты через реакцию диазотирования под действием системы $NaNO_2$/TfOH в пасте ДМСО.

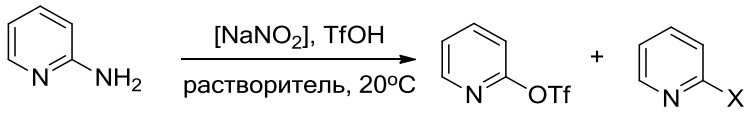
Данный метод удобен и прост в использовании, однако, к сожалению, малопригоден для полупромышленных и промышленных масштабов, поскольку большинство технологических процессов выполняются в жидкофазном варианте. Таким образом, мы поставили задачу разработки метода синтеза пиридинилтрифлатов из аминопиридинов через реакцию диазотирования в растворе.

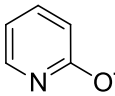
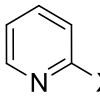
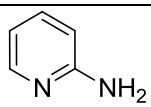
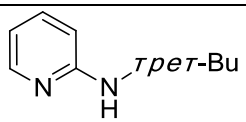
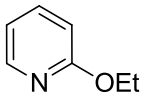
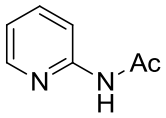
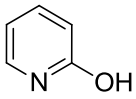
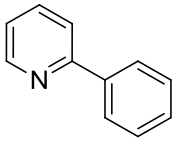
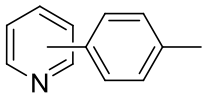
В качестве модельного субстрата был выбран 2-аминопиридин (**20а**).

Диазотирование проводилось нитритом натрия в присутствии стехиометрических количеств трифторметансульфокислоты при следующем соотношении реагентов: субстрат:$NaNO_2$:TfOH 1:2.5:3. Были протестированы следующие растворители: ацетонитрил, *трет*-бутанол, этанол, толуол, бензол, ДМСО, ДМФА, гексан (таблица 13). Как и в экспериментах с 5-бром-2-

аминопиридином (**20д**), описанных выше (таблица 11), 2-аминопиридин (**20а**) при диазотировании в различных растворителях, наряду с целевым пиридил-2-трифлатом (**30а**) в большинстве случаев образовывал побочные продукты взаимодействия с растворителем (таблица 13, методы А-Е).

Таблица 13 – Синтез 2-пиридилтрифлата через диазотирование 2-аминопиридина под действием $NaNO_2$/TfOH в различных растворителях



Метод	Растворитель	Состав реакционной массы (ГХМС), %		
		 **30а**	 %	 **20а**
А	*трет*-BuOH	5	 55	40
Б	EtOH	5	 5	90
В	MeCN	40	 45	2.5
Г	ДМСО	90	 10	следы
Д	бензол	52	 20	28
Е	толуол	55	 17	28
Ж	ДМФА	100	-	-
З	гексан	100	-	-

Хорошие результаты были достигнуты при использовании ДМСО, несмотря на побочное образование гидроксипиридина (таблица 13, метод Г), и особенно диметилформамида (таблица 13, метод Ж). В этих случаях реакция протекала быстро (20-30 мин) при полной конверсии исходногоаминопиридина **20а**. Однако возникли затруднения при извлечении целевого продукта **30а** из реакционной массы: продукт реакции содержал примесь растворителя даже при многократном переосаждении.Учитывая все обстоятельства, для получения 2-пиридилтрифлата

(**30a**) через диазотирование аминопиридина **20a** мы предприняли попытку использовать в качестве растворителя гексан с небольшими добавками ДМСО.

Мы впервые показали, что 2-аминопиридин (**20a**) может быть с успехом превращен в 2-пиридилтрифлат (**30a**) под действием $NaNO_2$ в присутствии TfOH в смеси гексан:ДМСО 10:1. К охлажденной до 5°С смеси гексан:ДМСО прибавлялась трифторметансульфокислота, а затем (также при охлаждении) медленно, небольшими порциями предварительно растертая смесь аминопиридина **20a** и нитрита натрия. После загрузки всех реагентов реакционная масса перемешивалась при 5°С в течение 10 мин, далее при комнатной температуре еще 50 мин (схема 60). Контроль за ходом реакции осуществлялся методами ТСХ и ГХМС. В результате желаемый 2-пиридил трифлат **(30a)** был получен с выходом 96%. При этом не наблюдалось образование побочных продуктов и остаточных количеств растворителя (ГХМС). Более того, полученный трифлат **30a** не нуждался в дополнительной очистке.

Разработанную методику мы распространили на ряд аминопиридинов **18а-л** (схема 62). Результаты эксперимента представлены в таблице 14.

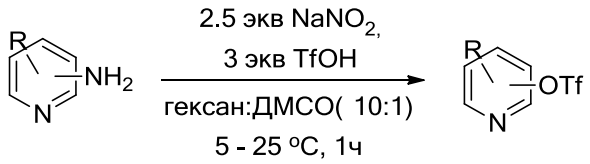
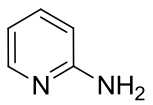
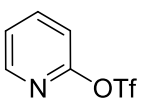
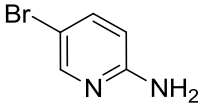
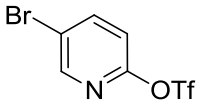
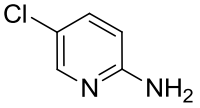
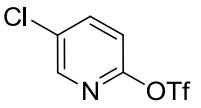
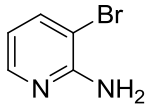
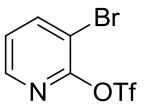
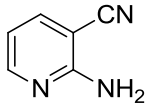
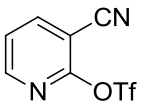
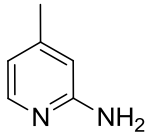
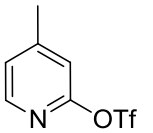
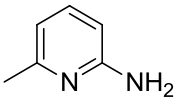
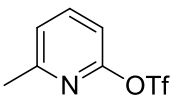
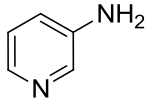
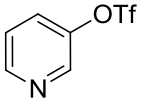
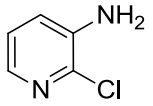
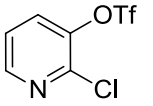
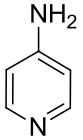
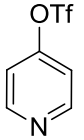
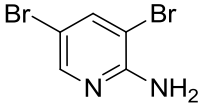
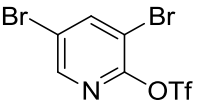


Схема 62

Таблица 14 – Синтез пиридил трифлатов через реакцию диазотирование аминопиридинов под действием $NaNO_2$ в присутствии TfOH в смеси гексан:ДМСО 10:1 (мольное соотношение субстрат :TfOH :$NaNO_2$ – 1:3:2.5)

Субстрат	Продукт	Выход, %
 **20a**	 **30a**	96
 **18д**	 **30д**	92

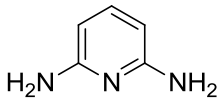
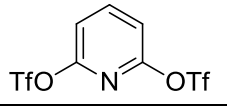
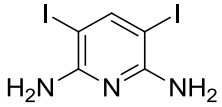
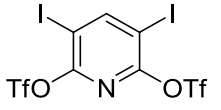
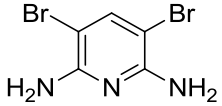
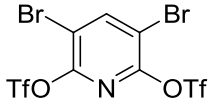
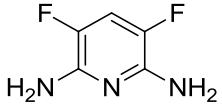
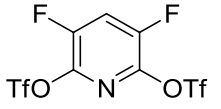
Продолжение таблицы 14

Субстрат	Продукт	Выход, %
 **20е**	 **30е**	86
 **20о**	 **30о**	60
 **20п**	 **30п**	56
 **20и**	 **30и**	75
 **20к**	 **30к**	78
 **20б**	 **30б**	98
 **20г**	 **30г**	90
 **20в**	 **30в**	73
 **20л**	 **30л**	75

Анализ таблицы 14 показывает, что во всех случаях наблюдается полная конверсия исходных субстратов **20а-д, и-л, о-п**. Реакция протекает быстрее, чем в пасте ДМСО, при этом выходы пиридил трифлатов **30а-д, и-л** либо сопоставимы, либо превышают таковые, полученные в пасте ДМСО.

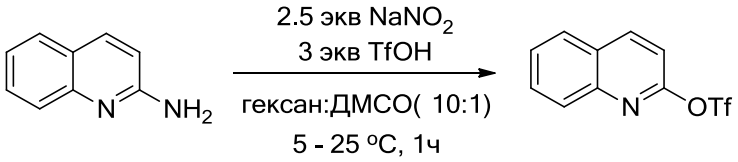
Данный метод позволил нам впервые получить ряд дигалогенпроизводных пиридинил дитрифлатов **30м-н, р-с** с умеренными выходами (таблица 15).

Таблица 15 – Синтез пиридил дитрифлатов **30м-н, р-с** через реакцию диазотирование аминопиридинов **20м-н, р-с**под действием $NaNO_2$ в присутствии TfOH в смеси гексан:ДМСО 10:1. (мольное соотношение субстрат:TfOH:$NaNO_2$ – 1:6:5)

Субстрат	Продукт	Выход, %
 **20м**	 **30м**	61
 **20н**	 **30н**	56
 **20р**	 **30р**	43
 **20с**	 **30с**	50

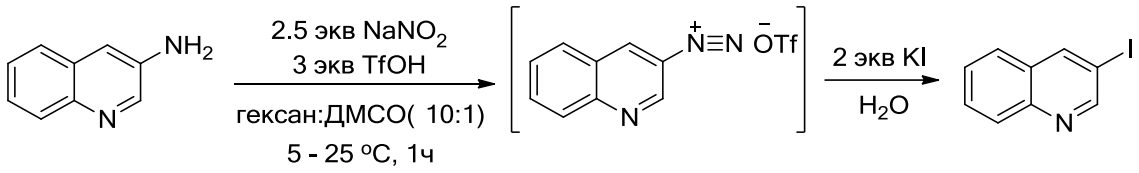
Кроме того, на примере 2-аминопиридина (**20а**) мы провели эксперимент по масштабированию процесса, увеличив загрузки компонентов реакции в 5 раз, и получили желаемый 2-пиридилтрифлат (**30а**) с выходом 90%, показав тем самым, что предлагаемая нами методика синтеза пиридил трифлатов может быть использована в полупромышленном масштабе.

Диазотирование изомерных аминохинолинов в описываемых условиях протекает по-разному. Так, 2-аминохинолин (**21в)** образует хинолин-2-ил трифлат **(31в)** с выходом 83 % в течение 1 часа.



21в **31в** (83%) Схема 63

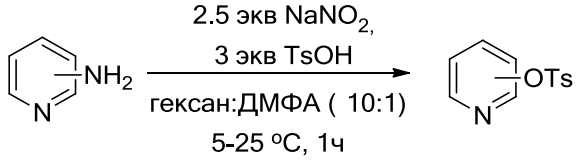
Диазотирование 3-аминохинолина в описываемых условиях приводит к образованию соли диазония, которая может быть количественно переведена в соответствующий иодхинолин обработкой водным раствором KI (схема 64).



19а **32** (79%)

Схема 64

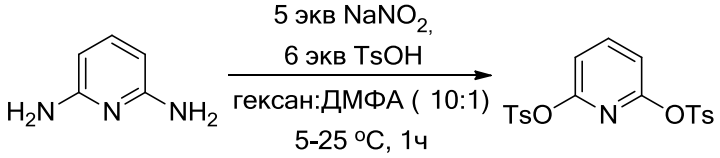
Мы применили найденный подход для получения пиридинил тозилатов. В виду плохой растворимости *п*-толуолсульфокислоты в ДМСО была использована смесь гексан:ДМФА. В найденных условиях изомерные аминопиридины **20а-в** мягко превращались в соответствующие пиридил тозилаты **44а-в** с хорошими выходами (схема 65).



2- OTs (**44а**), 53%; 3-OTs (**44б**), 50 %; 4-OTs (**44в**) 70%

Схема 65

Важно отметить, что в случае 2,6-диаминопиридина (**20м**) в растворе удалось значительно повысить выход целевого дитозилата **44г** (схема 66) по сравнению с экспериментом в водной пасте (38%) [31].



20м **44г** (68%)

Схема 66

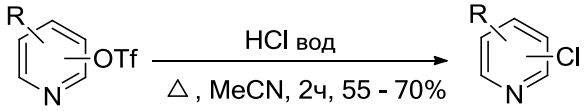
В заключении хотелось бы отметить следующее. Проведенные нами исследования еще раз подтвердили, что диазотирование π-дефицитных шестичленных аминогетероциклов приводит к образованию неустойчивых солей диазония, которые, однако, в присутствии трифторметансульфокислоты или *п*-толуолсульфокислоты могут превращаться в ценные полупродукты органического синтеза пиридил и хинолил трифлаты или тозилаты, соответственно. Эта особенность позволила нам разработать принципиально новый метод синтеза пиридил и хинолил трифлатов через прямое диазотирование

коммерчески доступных аминогетероциклов. Процесс может быть осуществлен как в пасте ДМСО, так и в смеси гексан:ДМСО или гексан:ДМФА. Второй вариант реакции может быть рекомендован для полупромышленного использования пиридил и хинолил трифлатов и тозилатов.

2.4 Исследование некоторых химических свойств пиридинил трифлатов

Лучшая уходящая способность трифлатной группы в ряду других сульфонатных групп (-OTs, -OMs) [45] позволяет относительно легко проводить дальнейшую функционализацию пиридинил трифлатов: нуклеофильное замещение и палладий-катализируемые реакции С-С-сочетания. Одним из важнейших превращений пиридил трифлатов является нуклеофильное замещение трифлатной группы на иодид-ион [45, 47, 102-104]. При этом было показано, что данные реакции легко протекают при кватернизации атома азота пиридинового цикла сильными кислотами, такими как HCl, TfOH [45], либо ацетилхлоридом [47]. Однако кватернизация под действием HCl сопровождается образованием побочных хлорпиридинов [45].

Мы показали, что пиридинил трифлаты в смеси соляной кислоты и ацетонитрила при кипении легко превращаются в хлорпиридины (схема 67).

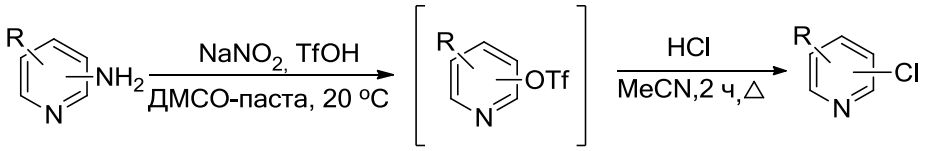


R=H, 2-Cl (**45а**), 55%;R=4-Me, 2-Cl (**45б**), 70%;
R=5-Cl, 2-Cl (**45в**), 68%; R=H, 4-Cl (**45г**), 60%

Схема 67

Этот результат позволил нам разработать новый удобный метод синтеза хлорпиридинов из аминопиридинов через диазотирование с промежуточным образованием пиридил трифлатов, которые далее превращались в хлорпиридины в условиях, описанных выше (схема 68). Конверсия исходных аминопиридинов

20а,в,е,и-к была полной и образование побочных гидроксипиридинов не наблюдалось.



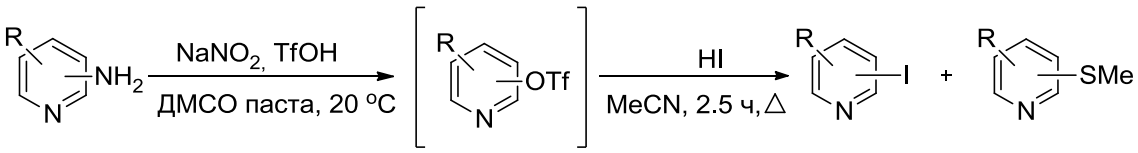
R = H, 2-Cl (**45а**), 60%; R = 4-Me, 2-Cl (**45б**), 70%;
R = 5-Cl, 2-Cl (**45в**), 68%; R = H, 4-Cl (**45г**), 68%;
R=6-Me, 2-Cl (**45д**), 60%

Схема 68

Важно отметить, что хлорпиридины, как правило, не получают через диазотирование аминопиридинов в HCl [97], поскольку диазотирование в этих условиях приводит к побочному образованию гидроксипиридинов, которые, зачастую, становятся основными продуктами.

Иодпиридины в ряду галогенпиридинов представляют наибольшую синтетическую ценность. Однако широкое использование этих соединений сдерживается дефицитом надежных и удобных методов синтеза [137-141]. В частности диазотирование-иодирование эффективно лишь для 3-аминопиридинов [3].

Мы предприняли попытку синтезировать иодпиридины по схеме, описанной выше для хлорпиридинов, заменив на последней стадии HCl на иодистоводородную кислоту (схема 69). Однако оказалось, что наряду с целевыми иодпиридинами **46а-в** наблюдается образование метилтиопиридинов **47а-в** в практически равном соотношении (1:1).

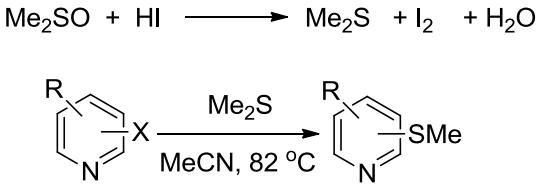


20б,в,д

46а (2-I) **47а** (2-SMe)
46б (4-I) **47б** (4-SMe)
46в (2-I,5-Br) **47в** (2-SMe, 5-Br)

Схема 69

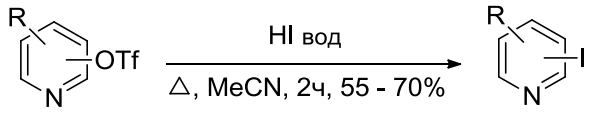
Образование метилтиопиридинов, по-видимому, происходит в результате замещения иодид-иона тиометильными субстратами [142], образование которых ожидаемо в условиях реакции [78] (схема 70).



X=2-, 4-I Схема 70

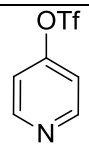
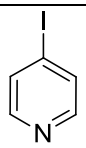
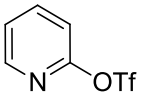
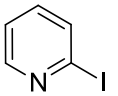
Метилтиопиридины представляют самостоятельный интерес [143, 144], и разработка метода их синтеза через диазотирование коммерчески доступных аминопиридинов видится перспективной, однако детальные исследования в этом направлении не входили в задачи данной диссертационной работы.

Таким образом, попытка синтеза иодпиридинов через последовательное диазотирование-иодирование не привела к желаемому результату. Тем не менее, нам удалось разработать удобную синтетическую процедуру, позволяющую превратить пиридил трифлаты **30а,в,д-е,з-л** в иодпиридины **46а-з** под действием иодистоводородной кислоты в ацетонитриле (схема 71, таблица 16). Важно отметить, что образование гидроксипиридинов в данном процессе не было зафиксировано.

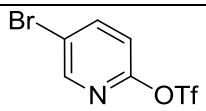
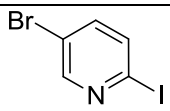
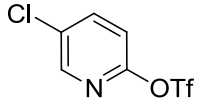
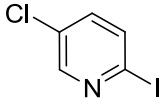
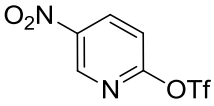
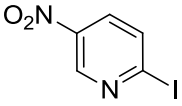
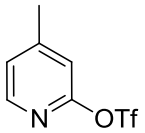
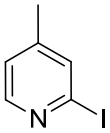
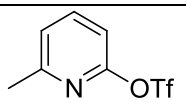
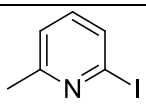
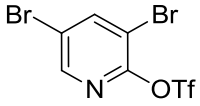
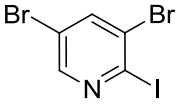


R=H, 4-Me, 6-Me, 5-Cl, 5-Br, 5-NO_2, 3,5-Br Схема 71

Таблица 16 – Синтез иодпиридинов из пиридил трифлатов

Субстрат	Продукт	Выход,%
 **30в**	 **46б**	67
 **30а**	 **46а**	74

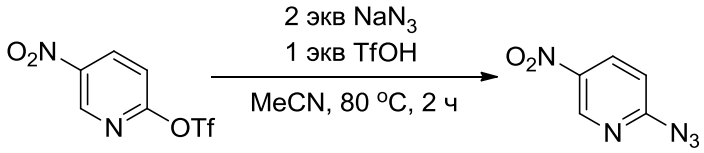
Продолжение таблицы 16

Субстрат	Продукт	Выход,%
 **30д**	 **46в**	89
 **30е**	 **46г**	74
 **30з**	 **46д**	73
 **30и**	 **46е**	50
 **30к**	 **46ж**	55
 **30л**	 **46з**	75

3-Пиридинил трифлат (**30б**) в описываемых условиях оказался инертен даже в условиях микроволнового нагрева. Стоит отметить, что ранее в работах [45, 47] также не удавалось провести замещение трифлатной группы в 3-положении пиридинового и хинолинового циклов.

Азидопиридины являются важными полупродуктами органического синтеза [145-148]. Их получают взаимодействием бром- или хлорпиридинов с NaN_3 в этаноле [149], метаноле [150], ДМФА [151], ДМСО [156]. Реакция, как правило, протекает при высоких температурах, в присутствии солей меди [151, 152], хелатирующих лигандов [152, 154], высоких выходов целевых азидопиридинов удается достичь не во всех случаях. Использование пиридил трифлатов в качестве исходных продуктов для получения азидопиридинов не известно.

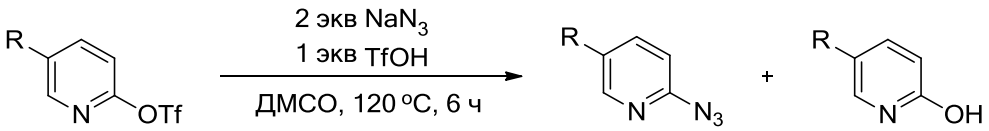
Мы впервые показали, что 5-нитро-2-пиридил трифлат (**30з**) под действием NaN_3 при кипячении в ацетонитриле в течение 2 часов превращается в соответствующий азид с выходом 80% (схема 72).



30з **48а** (80%)

Схема 72

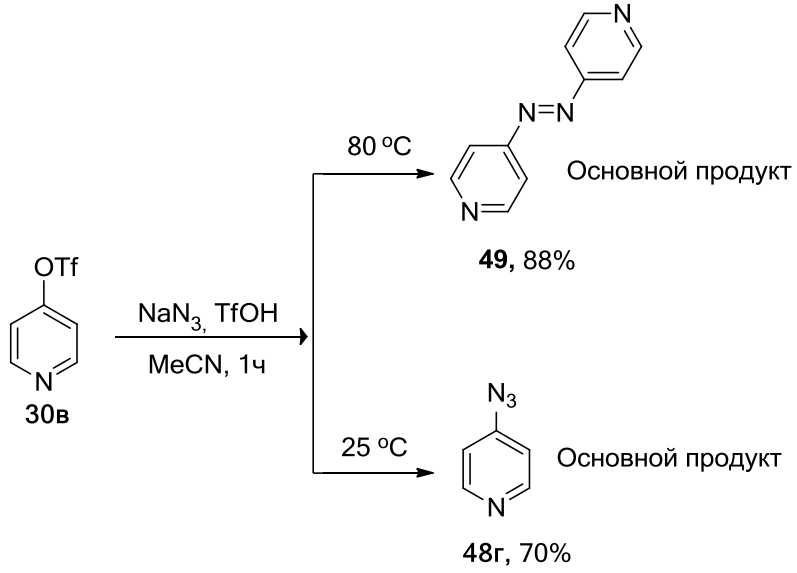
Превращение 5-хлор- и 5-бром-2-пиридил трифлатов (**30д,е**) до соответствующих азидов потребовало более жестких условий реакции (120°С, растворитель ДМСО) и более длительного времени (6 часов), при этом в качестве побочного продукта наблюдалось образование 5-хлор- и 5-бром-2-гидроксипиридинов соответственно.



30д-е **48б** (Br)
48в (Cl)

Схема 73

2-Пиридил трифлат (**30а**) оказался инертным в рассматриваемых превращениях, а 4-пиридил трифлат (**30в**) при 80°С (ацетонитрил) превращался в 1,2-ди(пиридин-4-ил)диазен (**49**), желаемый 4-азидопиридин (**48г**) был зафиксирован в качестве минорного продукта (схема 74). Однако проведение реакции в более мягких условиях (комнатная температура) привело к преимущественному образованию азида **48г** (схема 74) .



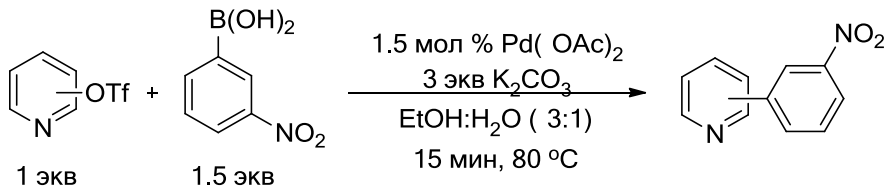
30в **49,** 88%
48г, 70%

Схема 74

Таким образом, показано, что пиридил трифлаты с сильными электроноакцепторами в гетероцикле способны под действием NaN_3 в отсутствие солей меди, хелатирующих агентов превращаться в азидопиридины.

Пиридинил трифлаты все чаще выступают альтернативой галогенпиридинам в реакциях С-С-сочетания, катализируемых переходными металлами [47]. Так, в литературе известно использование 2-пиридинил трифлатов в реакции Сузуки-Миюара [107-112].

Мы исследовали поведение 2-, 3- и 4-пиридинил трифлатов (**30а-в**) в реакции сочетания с *м*-нитрофенилбороновой кислотой (**50**) в условиях, описанных в работе [157], где в качестве исходного продукта использовался 2-бромпиридин (схема 75).



30а-в **50** **51а-в** Схема 75

Показано, что все три изомера **30а-в** прореагировали в течение 15 мин (за такое же время достигалась полная конверсия 2-бромпиридина). Наряду с целевым арилпиридином во всех случаях методом ГХМС фиксировалось образование побочного бифенила и нитробензола – продуктов взаимодействия избытка арилбороновой кислоты **50**. К сожалению, в работе [157] о протекании побочных процессов не указано.

При уменьшении количества арилбороновой кислоты **50** (1.0 экв.) наблюдается неполная конверсия пиридинил трифлатов **30а-в.**

Мы нашли, что оптимальным соотношением для успешного проведения реакции является соотношение пиридинил трифлат: арилбороновая кислота 1:1.2, время реакции для всех трех изомерных пиридил трифлатов - 15 минут. В найденных условиях препаративные выходы целевых арилпиридинов **51а-в** высокие (85-90%), в качестве побочного продукта фиксируется 3,3'-динитробифенил (схема 76, рисунок 11).

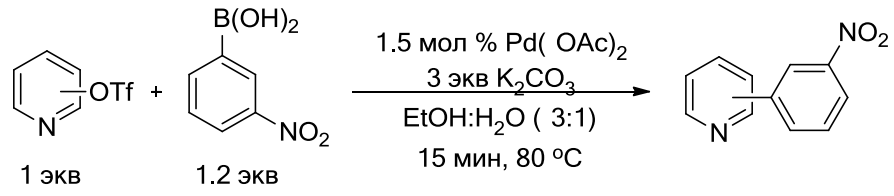


Схема 76

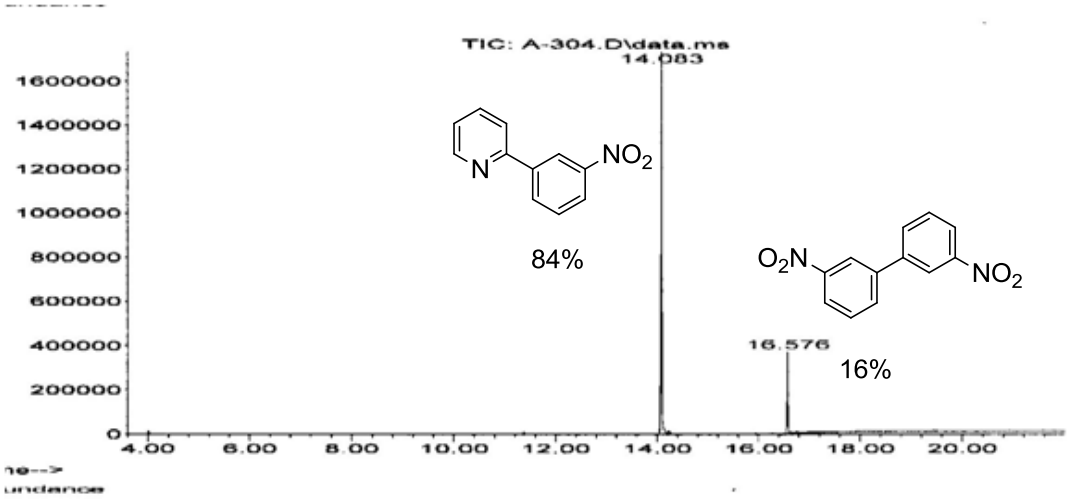


Рисунок 11 – Хроматограмма реакции сочетания Сузуки-Миюара

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 однореакторный метод синтеза хлорпиридинов через последовательное диазотирование коммерчески доступных аминопиридонов с промежуточным образованием пиридил трифлатов и замену трифлатной группы на хлор.

Глава 3. Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Merk, silicagel 60, F254, детектирование проводили УФ-светом при длине волны 254 нм, элюент указан в тексте.

Температуру плавления определяли на приборе для определения температуры плавления MP50 (Mettler Toledo). Регистрация хромато-масс-спектров проводилась на газовом хроматографе Agilent 7890A с масс-селективным детектором Agilent 5975C (электронный удар, 70 эВ, газ-носитель – гелий). ИК-спектры сняты на ИК-Фурье спектрометрах Perkin Elmer Spectrum BXII (KBr), Bruker ALPHA-IR (на приставке НПВО на кристалле алмаза). Спектры ^{1}H ЯМР и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker AC-300, Avante III 400 внутренний стандарт – ТМС, растворитель указан в тексте.

Термическая стабильность определена с помощью комбинированного ТГА/ДСК/ДТА анализатора SDT Q600 в открытом бюксе в атмосфере аргона, скорость нагрева 10^{o}C/мин.

CHNS-анализ выполнялся на элементном анализаторе фирмы EuroEA, модель EA3000, программа обработки результатов – Calidus 2E3.

Идентификацию полученных соединений проводили сопоставлением аналитических и физико-химических характеристик с аутентичными образцами, синтезированными известными методами. Пробы смешения полученных соединений с известными образцами депрессии температуры плавления не дают.

Характеристика использованных веществ

Ледяную уксусную кислоту, диэтиловый эфир, этилацетат, гексан, бензол, толуол, ацетонитрил, этанол, тетрахлорметан, хлоформ, дихлорметан, тетрагидрофуран, метанол, *трет*-бутанол, диметилсульфоксид, диметилформамид, пиридин, соляную кислоту, иодистоводородную кислоту

использовали марки «хч» без предварительной очистки.Ароматические амины – марки «хч», при необходимости перекристаллизовывали из подходящего растворителя [158]. Аминопиридины, аминохинолины, аминобензотиазолы, 5-амино-1Н-тетразол, 5-аминоиндазол, 1Н-2-аминобензо[d]имидазол,азид натрия – продукты компании Aldrich, триэтиламин чистота 99.5 % – продукт компании Fluka, трифторметансульфокислота чистота 99%, *трет*-бутилнитрит чистота 96% –Aldrich. 2-нафтол, нитрит натрия, калия иодид марки «хч», стирол, фенилацетилен очищали по методу [158]. $Pd(OAc)_2$, арилбороновые кислоты – Aldrich, AlfaAesar. Аминопиридин **20м** – продукт компании Aldrich, перекристаллизовывали из бензола. Аминопиридины **20н,р** получали из диаминопиридина по методикам [159, 160].

Общая методика получения арендиазоний трифторметансульфонатов 9а-и

К охлажденному уксуснокислому раствору (10-15^{o}C) трифторметансульфокислоты (1.2 ммоль в 4 мл) прибавляли охлажденный раствор *н*-бутилнитрита (1.2 ммоль) и ароматического амина (1 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл). Реакционную массу перемешивали при 10-15^{o}C в течение 10-20 мин. Окончание реакции фиксировали методом ТСХ (элюент гексан:EtOAc 3:2), отрицательной пробой на реактив Эрлиха. По окончании реакции в реакционную массу добавляли диэтиловый эфир (100-150 мл), выпавший осадок отфильтровывали и сушили. При необходимости проводили дополнительную очистку через переосаждение из раствора уксусной кислоты.

бензолдиазоний трифторметансульфонат (9а). Выход 246 мг, 97%; $T_{пл}$ 88-89 ^{o}C (лит. 88^{o}C [12]), $T_{разл}$ 84.5 ^{o}C, $H_{разл}$ 136.1 Дж/г.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 7.93-7.98 (м, 2Н), 8.20-8.25 (м, 1Н), 8.66 (д, J 8.1 Гц, 2Н). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО d_6) δ: 120.9 (J_{CF3} 319.6 Гц), 141.2, 132.9, 131.5, 120.5, 116.1. ИК (KBr): 2297 см $^{-1}$ (лит. 2260 см$^{-1}$ [12]).

2-нитробензолдиазоний трифторметансульфонат (9в). Выход: 281 мг, 94 %; $T_{пл}$ 110^{o}C, $T_{разл}$ 143.3 ^{o}C, $H_{разл}$ 753.4 Дж/г.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 8.39-8.44 (м, 1H, J 15.9 Гц), 8.51-8.56 (м, 1H, J 15.9 Гц), 8.79 (д, 1H, J 8.1 Гц), 9.12 (д, 1H, J 8.1 Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО d_6) δ: 120.6 (J_{CF3} 320 Гц), 111.1, 118.5, 122.8, 128.1, 136.6, 142.3, 144.5. ИК (KBr): 2359 см $^{-1}$. CHNS-анализ: Рассчитано для $C_7H_4F_3N_3O_5S$: C, 28.10; H, 1.35; N, 14.04; S, 10.72; F, 19.05. Найдено: C, 28.09; H, 1.32; N, 13.89; S, 10.85; F, 19.40.

4-нитробензолдиазоний трифторметансульфонат (9б). Выход: 284 мг, 95 %; $T_{пл}$ 104°C (лит. 99°C [14]), $T_{разл}$ 116.4 °C, $H_{разл}$ 219.9 Дж/г.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 8.72 (д, 2H, J 8.7 Гц), 8.93 (д, 2H, J 8.4 Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО d_6) δ: 120 (J_{CF3} 320 Гц), 121.8, 126.0, 134.5, 153.2. ИК: 2359 см $^{-1}$.

4-метоксибензолдиазоний трифторметансульфонат (9г). Выход: 247 мг, 87 %; $T_{пл}$ 94-97 °C (лит. 55°C [14]), $T_{разл}$ 136.6 °C, $H_{разл}$ 328.9 Дж/г.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 8.62 (д, 2H, J 9 Гц), 7.47 (д, 2H, J 9 Гц), 4.04 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО d_6) δ: 57.5, 103.3, 117.3, 118.6, 120.7 (J_{CF3} 320 Гц), 122.8, 136.2, 168.9. ИК: 2298 см $^{-1}$.

4-метилбензолдиазоний трифторметансульфонат (9д). Выход: 201 мг, 75 %; $T_{пл}$ 83-84°C (лит. 82-83°C [18]), $T_{разл}$ 88.5°C, $H_{разл}$ 639.1 Дж/г.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 8.55 (д, 2H, J 8.4 Гц), 7.79 (д, 2H, J 7.8 Гц), 2.57 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО d_6) δ: 22.4, 120.6 (J_{CF3} 320 Гц), 131.8, 132.7, 153.9. ИК: 2274 см $^{-1}$.

4-карбоксибензолдиазоний трифторметансульфонат (9ж). Выход: 274 мг, 92 %; $T_{пл}$ 118 °C, $T_{разл}$ 102 °C, $H_{разл}$ 445 Дж/г.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 8.77 (д, 2H, J 8.7 Гц), 8.41 (д, 2H, J 8.4 Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО d_6) δ: 119.7, 120.7 (J_{CF3} 320 Гц), 131.4, 133.2, 140.8, 164.9. ИК: 2361 см $^{-1}$.

4-бутилбензолдиазоний трифторметансульфонат (9з). Выход: 180 мг, 58 %; $T_{пл}$ 93 °C, $T_{разл}$ 96.5 °C, $H_{разл}$ 458 Дж/г.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 0.91 (м, 3H), 1.30 (м, 2H), 1.60 (м, 2H), 2.84 (м, 2H), 7.83 (д, 2H, J 7.5 Гц), 8.57 (д, 2H, J 7.8 Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО d_6) δ: 13.6, 21.6, 32.1, 35.5, 116.7 (J_{CF3} 266.4 Гц), 131.1, 132.8, 112.1, 158.1. ИК: 2275 см $^{-1}$.

4-иодбензолдиазоний трифторметансульфонат (9и). Выход: 342 мг, 90%; $T_{пл}$ 122°C, $T_{разл}$ 104.8°C, $H_{разл}$ 246.5 Дж/г.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 8.43 (д, 2H, J 8.4 Гц), 8.35 (д, 2H, J 8.1 Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО d_6) δ: 120.6 (J_{CF3} 320 Гц), 122.8, 115.1, 113.7, 132.9, 140.3. ИК: 2299 см$^{-1}$. CHNS-анализ: Рассчитано для $C_7H_4F_3IN_2O_3S$: C, 22.12; H, 1.06; N, 7.37; S, 8.44;F, 15.00; I, 33.39. Найдено: C, 21.44; H, 1.09; N, 6.82; S, 8.75; F, 15.44; I, 31.00.

Общая методика иодирования арендиазоний трифторметансульфонатов 9б, г, ж

К водному раствору арендиазоний трифторметансульфоната (1 ммоль в 6 мл H_2O) при перемешивании прибавляли иодид калия (2 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре, конец реакции определяли по отрицательной пробе на 2-нафтол. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали.

1-иод-4-нитробензол (11а). Выход: 244 мг, 98%; $T_{пл}$ 171-172°C (лит. 172-173°C [3]). МС (ЭУ): m/z 249 (100, M^+), 220 (26), 203 (43), 176 (4), 152 (4), 127 (9), 93 (2), 76 (21), 50 (30).

4-иодбензойная кислота (11б). Выход: 191 мг, 77%; $T_{пл}$ 269°C (лит. 269-270°C [3]). МС (ЭУ): m/z 248 (100, M^+), 231 (33), 203 (17), 176 (3), 152 (4), 127 (13), 121 (12), 104 (3), 75 (17), 65 (25), 39 (3).

4-иоданизол (11в). Выход: 150 мг, 64%; $T_{пл}$ 51-52°C (лит. 51-52°C [3]).

Общая методика получения азидов 12а-г

К водному раствору арендиазоний трифлата (1 ммоль в 10 мл H_2O) при перемешивании при комнатной температуре добавляли NaN_3 (2 ммоль). При этом наблюдается бурное выделение азота. Реакцию вели до отрицательной пробы на 2-нафтол. Выпавший осадок ароматического азида отфильтровывали и промывали водой (50 мл), высушивали, перекристаллизовывали из этанола.

1-азидо-4-нитробензол (12а). Выход: 159 мг, 97 %;$T_{пл}$ 72 °C (лит. 71-72 °C [161]).

1-азидо-2-нитробензол (12б). Выход: 121 мг, 74 %; $T_{пл}$ 51-52 °С (лит. 51-52 °С [162]).

4-азидоанизол (12г). Выход: 133 мг, 89 %; масло.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 7.05 (д, J 9.0 Гц, 2Н), 6.98 (д, J 9.0 Гц, 2Н), 3.39 (с, 3Н). ^{13}С ЯМР (75 МГц, ДМСО d_6) δ: 55.4, 115.3, 120.9, 131.4, 156.8.

4-азидобензойная кислота (12в). Выход: 155 мг, 95 %; $T_{пл}$ 180°С (лит. 180°С [163]).

Восстановление солей диазония 9б,г в этаноле

В этаноле (5 мл) растворяли соль диазония (1 ммоль) и нагревали до 70 ^{o}С на водяной бане до отрицательной пробы на 2-нафтол. Далее реакционную массу выливали в воду (50 мл), доводили pH до 7-8 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и исследовали методом ГХМС.

Восстановление 4-нитробензолдиазоний трифлата, состав смеси:

Нитробензол (13а). сод. 100 %, МС (ЭУ): m/z 123 (58, M^+), 107 (4), 93 (15), 77 (100), 64 (14), 51 (46), 38 (6).

Восстановление 4-метоксибензолдиазоний трифлата, состав смеси:

Анизол (13б). сод. 91%, МС (ЭУ): m/z 108 (100, M^+), 93 (16), 78 (60), 65 (56), 51 (12), 39 (20)

4-этоксианизол. сод. 9 %, МС (ЭУ): m/z 152 (70, M^+), 137 (3), 124 (70), 109 (100), 95 (17), 81 (17), 65 (9), 53 (9), 41 (5).

Арилирование пиридина *п*-нитробензолдиазоний трифторметансульфонатом (9б)

К пиридину (2 мл) постепенно при перемешивании прибавляли арендиазоний трифторметансульфонат **9б** (1 ммоль). Реакция протекает быстро с бурным выделением азота. Контроль за ходом реакции проводили методом ТСХ (элюент гексан:EtOAc 3:1), а также качественной реакцией с 2-нафтолом. Реакционную массу выливали в воду (50 мл), обрабатывали 10 % раствором $NaHCO_3$ до pH 8-9, экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органический слой

сушили над Na_2SO_4, растворитель отгоняли под вакуумом. Выход технического продукта – 100 %. Реакционную массу анализировали методом ГХМС.

4-(4-нитрофенил)пиридин (14а). сод. 95 %, МС (ЭУ): m/z 200 (100, M^+), 170 (31), 152 (29), 142 (20), 127 (46), 118 (7), 101 (7), 77 (12), 63 (8), 51 (10).

2(3?)-(4-нитрофенил)пиридин (14б). сод. 5 %, МС (ЭУ): m/z 200 (29, M^+), 184 (7), 170 (100), 152 (21), 142 (14), 127 (25), 118 (9), 107 (3), 89 (7), 64 (7), 45 (5).

Арилирование пиридина *п*-метоксибензолдиазоний трифторметансульфонатом (9г)

К пиридину (2 мл) при перемешивании прибавляли арендиазоний трифторметансульфонат **9г** (1 ммоль). Реакционную массу нагревали при 70 ^oC в течение 1 часа. Контроль за ходом реакции проводили методом ТСХ (элюент гексан:EtOAc 3:1), а также качественной реакцией с 2-нафтолом. Обработку реакционной массы проводили аналогично методике, описанной выше. Выход технического продукта – 96 %. Реакционную массу анализировали методом ГХМС.

Анизол (13б). сод. 4 %, МС (ЭУ): m/z 108 (100, M^+), 93 (16), 78 (60), 65 (56), 51 (12), 39 (20)

4-(4-метоксифенил)-пиридин (15а). сод. 88 %, МС (ЭУ): m/z185 (100, M^+), 170 (39), 154 (5), 142 (43), 127 (4), 115 (19), 89 (9), 75 (4), 63 (9), 51 (7), 39 (5).

2-(4-метоксифенил)-пиридин (15б). сод. 8 %, МС (ЭУ): m/z 185 (100, M^+), 170 (18), 154 (3), 142 (36), 115 (22), 89 (9), 63 (9), 51 (5), 39 (5).

Арилирование стирола арендиазоний трифторметансульфонатами 9б,г,ж

К раствору арендиазоний трифторметансульфоната (1 ммоль) в этаноле (10 мл) при перемешивании добавляли стирол (1.2 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (1 мол %, 0.01 ммоль, 2.4 мг). Реакционную массу нагревали при 70 ^oC в течение 15-20 минут до полной конверсии соли диазония (отрицательная проба на 2-нафтол). По

достижении полной конверсии проводили горячее фильтрование через слой силикагеля и охлаждали. Полученный осадок отфильтровывали.

(E)-4-нитростильбен (**16а**). Выход: 180 мг, 80%, $T_{пл}$ 155-156 ^{o}C (лит. 154-157^{o}C [21])

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.13 (д, J 16.5 Гц, 1H), 7.26 (д, J 16.5 Гц, 1H), 7.35-7.45 (м, 3H), 7.56 (д, J 7.5 Гц, 2H), 7.64 (д, J 8.7 Гц, 2H), 8.22 (д, J 8.4 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 124.2, 126.4, 126.9, 127.1, 128.9, 133.4, 136.2, 143.9, 146.8.

(E)-4-стиролбензойная кислота (**16б**). Выход: 154 мг, 69%; $T_{пл}$ 252 ^{o}C (лит. 250-253 ^{o}C [21])

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.30 (д, J 7.5 Гц, 1H), 7.35 (д, J 7.5 Гц, 1H), 7.39-7.44 (м, 1H), 7.63 (д, J 7.5 Гц, 2H), 7.70 (д, J 7.8 Гц, 2H), 7.93 (д, J 7.8 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 126.5, 126.8, 127.4, 128.2, 128.8, 129.4, 129.7, 131.0, 136.5, 141.3, 167.0.

(E)-4-метоксистильбен (**16в**). Выход: 187 мг, 89%; $T_{пл}$ 135 ^{o}C (лит 135-138 ^{o}C [164])

Общая методика синтеза симметричных биарилов 17а,б из арендиазоний трифторметнсульфонатов 9б,г

Раствор арендиазоний трифторметансульфоната (0.5 ммоль) в метаноле (1 мл) с $Pd(OAc)_2$ (15 мол %, 0.075 ммоль, 18 мг) нагревали при перемешивании до 65 ^{o}C. Время реакции – 5-10 минут (отрицательная проба на 2-нафтол). Смесь охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 30 мл этилацетата, отфильтровывали через слой целлюлозы. Органический слой промывали 10 % раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4. Растворитель вакууимировали, полученные продукты не нуждались в дальнейшей очистке.

4,4΄-динитробифенил (**17а**). Выход: 195 мг, 80%. $T_{пл}$ 235 ^{o}C (лит. 234-236^{o}C [165]). МС (ЭУ): m\z 244 (100), 228 (7), 214 (19), 198 (5), 181 (9), 152 (70), 139 (25), 126 (10), 102 (5), 87 (4), 63 (9), 44 (21).

4,4΄-диметоксибифенил (**17б**). Выход: 213 мг, 100%. $T_{пл}$ 178-179^{o}C (лит. 178-180 ^{o}C [166]).

МС (ЭУ): m\z 214 (M^+,100), 199 (92), 171 (30), 156 (12), 128 (20), 102 (8), 78 (1), 63 (4), 39 (16).

Хлор-дедиазонирование в хлороформе *п*-нитробензолдиазоний трифторметансульфоната (9б)

К нагретому до 70 ^oC раствору соли диазония (2 ммоль) в $CHCl_3$ (10 мл) добавляли триэтиламин (0.14 мл). Реакция протекает с бурным выделением азота, проба на 2-нафтол отрицательная. Реакционную массу выдерживали 30 мин. Затем добавляли безводный Al_2O_3 (0.9 г) и перемешивали в течение 15 мин и отфильтровывали. Отфильтрованный Al_2O_3 промывали 20 мл растворителя. Объединенные растворы пропускали через колонку с Al_2O_3 и исследовали методом ГХМС.

Состав реакционной массы:

Нитробензол (13а). сод. 82 %, МС (ЭУ): m/z 123 (58, M^+), 107 (4), 93 (15), 77 (100), 64 (14), 51 (46), 38 (6).

4-хлорнитробензол. сод. 18%, МС (ЭУ): m/z 157 (70,M^+), 141 (4), 127 (52), 111 (91), 99 (39), 87 (13), 75 (100), 63 (10), 50 (35), 38 (10).

Хлор-дедиазонирование в четыреххлористом углероде *п*-нитробензолдиазоний трифторметансульфоната (9б)

Реакция проводилась аналогично методике, описанной выше. Реакционная масса проанализирована методом ГХМС.

Состав реакционной массы:

Нитробензол (13а). сод. 13 %, МС (ЭУ): m/z 123 (58, M^+), 107 (4), 93 (15), 77 (100), 64 (14), 51 (46), 38 (6).

4-хлорнитробензол. сод. 87%, МС (ЭУ): m/z 157 (70, M^+), 141 (4), 127 (52), 111 (91), 99 (39), 87 (13), 75 (100), 63 (10), 50 (35), 38 (10).

Общая методика синтеза гетероарендиазоний трифторметансульфонатов 22г, 39

К охлажденному уксуснокислому раствору (10-15 ^{o}C) трифторметансульфокислоты (1.2 ммоль в 4 мл) прибавляли охлажденный раствор *трет*-бутилнитрита (1.2 ммоль) и аминогетероцикла (1 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл). Реакционную массу перемешивали при 10-15^{o}C в течение 10-20 мин. Окончание реакции фиксировали методом ТСХ (элюент гексан:EtOAc 3:2), отрицательной пробой на реактив Эрлиха. По окончании реакции в реакционную массу добавляли диэтиловый эфир (100-150 мл), выпавший осадок отфильтровывали и сушили. При необходимости проводили дополнительную очистку через переосаждение из раствора уксусной кислоты.

1,1'-(пропан-1,3-диил)бис(3,5-диметил-1H-пиразол-4-диазоний) бис(трифторметансульфонат) (22г). Выход: 555 мг, 95%. $T_{пл}$ 210 ^{o}C, $T_{разл}$ 217 ^{o}C, $H_{разл}$ 409.6 Дж/моль

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 2.51 (м, 2H), 2.68 (с, 6H), 2.89 (с, 6H), 4.34 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО d_6) δ: 10.9, 13.8, 28.5, 47.8, 90.6, 120.7 (к, J_{CF3} 315 Гц), 153.5, 154.4.

6-метил-1-оксид-пиридин-2-диазоний трифторметансульфонат (39). Выход: 275 мг, 96%., $T_{пл}$ 120^{o}C, $T_{разл}$ 127.1^{o}C, $H_{разл}$ 519.2 Дж/г

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 3.09 (с, 3H), 8.59 (д, J 7.8 Гц, 1H), 8.80-8.85 (м, 1H), 9.25 (д, J 8.4 Гц, 1H). ИК (KBr): 2280 см$^{-1}$. CHNS-анализ: Рассчитано для $C_7H_6F_3N_3O_4S$: C, 29.48; H, 2.12; N, 14.73; S, 11.24; F, 19.98. Найдено: C, 30.23; H, 2.18; N, 14.83; S, 11.99; F, 19.84.

Последовательное диазотирование-иодирование аминогетероциклов 19а-в, 20г под действием системы *трет*-BuONO/TfOH/AcOH и KI в воде

Диазотирование аминогетероциклов проводили согласно методике, описанной выше. Реакционную массу перемешивали при 10-15^{o}C в течение 10-20 мин. Окончание реакции фиксировали методом ТСХ (элюент гексан:EtOAc 3:2), отрицательной пробой на реактив Эрлиха. По окончании реакции в реакционную

массу добавляли охлажденный до 0 °С диэтиловый эфир (100-150 мл), выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Полученный технический продукт растворяли в 5 мл воды. Затем постепенно при перемешивании прибавляли водный раствор иодида калия (2 ммоль, 332 мг в 1 мл воды). Реакция протекала с бурным выделением азота. Контроль за ходом реакции – проба на 2-нафтол, ТСХ (элюент гексан:EtOAc 3:1). Выпавший осадок отфильтровывали, сушили. Продукт очищали флеш-хроматографией (элюент пентан).

2-иодбензотиазол (24в). Выход: 222 мг, 85%. $T_{пл}$ 80 °С (лит. 79-80 °С [3]).

6-метил-2-иодбензотиазол (24г). Выход: 231 мг, 84%. $T_{пл.}$108 °С (лит. 107 - 108 °С [167]). МС (ЭУ): m\z 275 (M^+, 100), 148 (52), 127 (13), 121 (15), 103 (13), 77 (14), 45 (13).

6-метокси-2-иодбензотиазол (24д). Выход: 256 мг, 88%. $T_{пл}$ 116 °С (лит. 115-116 °С [3]). МС (ЭУ): m/z291 (M^+, 100), 276 (48), 249 (15), 171 (3), 149 (5), 121 (15), 94 (5), 69 (7), 45 (2).

3-иод-2-хлорпиридин (29б). Выход: 214 мг, 89 %. $T_{пл}$ 93° С (лит. 93.5-95°С [3])

Синтез 2-азидо-6-метоксибензотиазола (26б)

К охлажденному уксуснокислому раствору (10-15°С) трифторметансульфокислоты (1.2 ммоль в 4 мл) прибавляли охлажденный раствор *трет*-бутилнитрита (1.2 ммоль) и аминогетероцикла **27в** (1 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл). Реакционную массу перемешивали при 10-15°С в течение 10-20 мин. Окончание реакции фиксировали методом ТСХ (элюент гексан:EtOAc 3:2), отрицательной пробой на реактив Эрлиха. По окончании реакции в реакционную массу добавляли диэтиловый эфир (100-150 мл), выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Технический продукт растворяли в 10 мл воды, постепенно при перемешивании добавляли азид натрия (2 ммоль, 130 мг). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии исходной соли диазония. Полученный продукт отфильтровывали, сушили, при необходимости перекристаллизовывали из

этанола. Выход: 179 мг, 87%. $T_{пл}$ 123°С. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 7.25-7.29 (дд, J 2.4 Гц, J 8.7 Гц, 1Н), 7.87-7.88 (д, J 2.4 Гц, 1 Н), 8.16-8.18 (д, J 8.7 Гц, 1Н).

Общая методика диазотирования-иодирования аминогетероциклов 18а,в, 20б, 21а,г под действием системы *трет*-BuONO/TfOH/KI в уксусной кислоте

К охлажденному уксуснокислому раствору (10-15°С) трифторметансульфокислоты (1.2 ммоль в 4 мл) прибавляли охлажденный раствор *трет*-бутилнитрита (1.2 ммоль) и аминогетероцикла (1 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл). Реакционную массу перемешивали при 10-15°С в течение 10-20 мин. Окончание реакции фиксировали методом ТСХ (элюент гексан:EtOAc 3:2), отрицательной пробой на реактив Эрлиха. К диазотатному раствору соли диазония (1 ммоль) при перемешивании добавляли водный раствор иодида калия (2 ммоль, 332 мг в 6 мл). Реакцию вели при комнатной температуре в течение 15-30 мин (проба на 2-нафтол, ТСХ (элюент гексан:EtOAc 1:3)). Реакционную массу выливали в воду, нейтрализовывали 10% K_2CO_3, обрабатывали 10% Na_2SO_3. . В случае иодидов **24б**, **32** выпавший осадок отфильтровывали, сушили, продукты не нуждались в дальнейшей очистке. Иодгетероциклы **24а, 35, 29б** экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4, растворитель вакуумировали. Продукты очищали методом флеш-хроматографии, элюент пентан.

2-иодбензимидазол (24а): Выход: 159 мг, 65 %;$T_{пл}$ 186 °С (лит. 185-188°С [168]).

5-иодиндазол (24б).Выход: 213 мг, 88%. $T_{пл}$ 156 °С (лит. 156-157°С [169])

6-иодхинолин (35). Выход: 201 мг, 79%; $T_{пл}$ 91-92 °С (лит. 91°С [170]).

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.39 (дд, J 7.8 Гц, 4.2 Гц, 1Н), 7.81 (д, J 8.7 Гц, 1Н), 7.92 (дд, J 9 Гц, 0.9 Гц, 1Н), 8.01 (д, J 7.8 Гц, 1Н), 8.18 (с, 1Н), 8.89 (д, J 4.2 Гц, 1Н). МС (ЭУ): m/z 255 (100) $[M]^+$, 128 (54), 101 (25), 75 (13), 51 (7).

3-иодхинолин (32). Выход: 201 мг, 79%; $T_{пл}$ 58-59 °С (лит. 56-58°С [170]).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.53-7.58 (м, 1H), 7.68-7.75 (м, 2H), 8.06 (д, J 8.4 Гц, 1H), 8.53 (с, 1H), 9.03 (с, 1H). МС (ЭУ): m/z 255 (100) $[M]^+$, 128 (80), 101 (36), 75 (21), 51 (9).

3-иодпиридин (29б). Выход: 158 мг, 77%; $T_{пл}$ 51 ^{o}C (лит. 52-53^{o}C [3]).

МС (ЭУ): m/z 205 (100, M^+), 177 (1), 152 (4), 127 (19), 103 (2), 78 (48), 63 (3), 51 (38), 38 (4).

Общая методика диазотирования-азидирования аминогетероциклов 18в, 20б под действием системы *трет*-BuONO/TfOH/NaN_3 в уксусной кислоте

К охлажденному уксуснокислому раствору (10-15 ^{o}C) трифторметансульфокислоты (1.2 ммоль в 4 мл) прибавляли охлажденный раствор *трет*-бутилнитрита (1.2 ммоль) и аминогетероцикла (1 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл). Реакционную массу перемешивали при 10-15^{o}C в течение 10-20 мин. Окончание реакции фиксировали методом ТСХ (элюент гексан:EtOAc 3:2), отрицательной пробой на реактив Эрлиха. К диазотатному раствору соли диазония (1 ммоль), полученной по методике, описанной выше, постепенно при перемешивании добавляли водный раствор азида натрия (2 ммоль, 130 мг в 6 мл воды). Реакцию вели при комнатной температуре в течение 30 мин (проба на 2-нафтол, ТСХ (элюент гексан:этилацетат 1:3)). Реакционную массу выливали в 50 мл воды, выпавшие в осадок коричневые кристаллы отфильтровывали, промывали водой. Перекристаллизовывали из этанола.

5-азидоиндазол (26а). Выход: 153 мг, 95 %. $T_{пл}$ 147 ^{0}C (этанол) (лит. 147-149 ^{0}C [171]).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 8.04 (с, 1H), 7.59 (д, J 8.7 МГц, 1H), 7.51 (д, J 1.2 МГц, 1H), 7.09 (дд, J 8.9 МГц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО d_6) δ: 137.8, 133.2, 131.8, 123.4, 118.7, 111.8, 109.5.

3-азидохинолин (33) Выход: 151 мг, 89%. $T_{пл}$ 81-82 ^{o}C (лит. 80-82 ^{o}C [172]).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 7.63 (м, 1H), 7.71 (м, 1H), 7.99 (м, 2H), 8.19 (с, 1H), 8.66 (с, 1H).

Синтез N-(4-нитрофенил)-N-(1H-тетразол-5-ил)триазена (25)

К охлажденному уксуснокислому раствору (10-15 ^{o}C) трифторметансульфокислоты (1.2 ммоль в 4 мл) прибавляли охлажденный раствор *трет*-бутилнитрита (1.2 ммоль) и аминогетероцикла (1 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл). Реакционную массу перемешивали при 10-15^{o}C в течение 10-20 мин. Окончание реакции фиксировали методом ТСХ (элюент гексан:EtOAc 3:2), отрицательной пробой на реактив Эрлиха. К диазотатному раствору соли диазониядобавляли водно-спиртовой (1:1) раствор *п*-нитроанилина (1.2 ммоль в 10 мл). Реакцию вели при комнатной температуре в течение 20 мин (ТСХ, элюент гексан:этилацетат 1:3).Реакционную массу выливали в 50 мл H_2O. Выпавшие желтые кристаллы триазена **25** отфильтровывали, сушили. Перекристаллизовывали из этанола. Выход: 182 мг, 75 %; плавится со взрывом при 169 ^{o}C (лит. 169 ^{o}C [173]). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО d_6) δ: 7.65 (д, J 8.7 Гц, 2H), 8.33 (д, J 8.7 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО d_6) δ: 115.94, 125.73, 143.58, 146.11, 161.19.

Общая методика арилирования фенилацетилена диазотатными растворами гетероарендиазоний трифлатов

К охлажденной до 0 ^{o}C смеси аминогетероцикла (1 ммоль) и TfOH (1.2 ммоль, 0.1 мл) в ДМСО (2 мл) постепенно при перемешивании добавляли *трет*-BuONO (1.2 ммоль, 0.18 мл). Реакционную массу перемешивали при 0 ^{o}C в течение 10 минут (до полной конверсии исходного аминогетероцикла), затем, вносили $Pd(OAc)_2$ (10 мол %, 22.4 мг) и постепенно прикапывали раствор фенилацетилена в ДМСО (1.1 моль, 0.1 мл в 0.5 мл). Реакционную массу выдерживали при 10 ^{o}C до полной конверсии соли диазония (отрицательная проба на 2-нафтол). Реакционную массу выливали в воду (50 мл), доводили pH до 8-9 10% раствором K_2CO_3. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили. Очистку проводили методом колоночной хроматографии (элюент гексан:Et_2O 9:1).

3-(фенилиэтинил)пиридин (36). Выход: 134 мг, 75%; $T_{пл}$ 47-48^{o}C (лит. 48-49^{o}C [174]).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.26-7.31 (м, 1H), 7.36-7.38 (м, 3H), 7.53-7.57 (м, 2H), 7.81 (дд, J 8.1 Гц, J 1.8 Гц, 1H), 8.5 (д, J 3.6 Гц, 1H), 8.77 (с, 1H).

3-(фенилиэтинил)хинолин (37). Выход: 200 мг, 87%; $T_{пл}$ 47 ^oC (лит. 47-48 ^oC [175])

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.38-7.40 (м, 3H), 7.50-7.62 (м, 3H), 7.70-7.75 (м, 1H), 7.80 (д, J 8.4 Гц, 1H), 8.11 (д, J 8.4 Гц, 1H), 8.31 (д, J 1.8 Гц, 1H), 9.01 (д, J 1.8 Гц, 1H).

Общая методика синтеза пиридинил трифторметансульфонатов 28а-л, 30м-н в пасте ДМСО

К охлажденной до 5^{o}C смеси трифторметансульфоксилоты (0.54 мл, 6 ммоль) и ДМСО (0.10 мл, 1.3 ммоль) постепенно при перемешивании прибавляли растертую смесь аминопиридина (2 ммоль) и нитрита натрия (0.35 г, 5 ммоль). Для диаминопиридинов использовалась двухкратная загрузка трифторметансульфокислоты и нитрита натрия. Реакционную массу тщательно перемешивали и оставляли при комнатной температуре до полной конверсии исходного аминопиридина (время представлено в таблице 12). Контроль за ходом реакции вели методом ТСХ (элюент – гексан:EtOAc 1:3). Реакционную массу выливали в воду (50 мл), обрабатывали 10 % раствором Na_2CO_3 до pH 8-9. Экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл), органический слой промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4. Растворитель вакуумировали, технический продукт очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CH_2Cl_2).

пиридин-2-ил трифторметансульфонат (**30а**). Выход: 295 мг, 65%, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.2 (д, J 8.1 Гц, 1H), 7.4 (м, 1H), 7.9 (м, 1H), 8.4 (д, J 5.7 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 115.3, 118.6 (к, J 300 Гц), 124.3, 141.1, 148.8, 155.9. МС (ЭУ): m/z (%) 227 (38) $[M]^+$, 199 (2), 163 (4), 135 (100), 116 (9), 96 (13), 69 (60), 39 (45).

5-бромпиридин-2-ил трифторметансульфонат (**30д**). Выход: 430 мг, 70%, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.1 (д, J 8.7 Гц, 1H), 7.99 (дд, J 8.6 Гц, 2.4 Гц, 1H), 8.5 (д, J 2.1 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 116.8 , 118.5 (к, J 300 Гц), 120.5, 143.6, 149.7, 154.5. МС (ЭУ): m/z (%) 307 (15) [^{81}Br, M]$^+$, 243 (4), 213 (62), 174 (4), 144 (29), 117 (46), 96 (10), 69 (100), 38 (46).

5-хлорпиридин-2-ил трифторметансульфонат (30е). Выход: 465 мг, 89%, $T_{пл}$ 67°C.

^{1}H ЯМР (300 МГЦ, $CDCl_3$) δ: 7.1 (д, J 8.7 Гц, 1H), 7.85 (дд, J 8.7 Гц, 2.4 Гц, 1H), 8.3 (д, J 2.1 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 116.3 , 118.4 (к, J 317 Гц), 132.3, 140.6, 147.2, 153.7. МС (ЭУ): m/z (%) 261(30) [^{35}Cl, M]$^+$, 233 (2), 197 (4), 169 (100), 134 (9), 100 (30), 69 (53), 38 (9).

5-иодпиридин-2-ил трифторметансульфонат (30ж): Выход: 551 мг, 78 %, масло.

^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц) δ: 7.0 (д, J 8.4 Гц, 1H), 8.2 (дд, J 8.4 Гц , J 2.1 Гц, 1H), 8.6 (д, J 1.5 Гц, 1H). ^{13}C ($CDCl_3$, 75 МГц) δ: 92, 117, 118 (к, J_{CF3} 319 Гц), 149, 154.7, 155.3. МС (ЭУ): m\z 353 (M^+, 100), 289 (11), 261 (48), 220 (10), 192 (44), 165 (54), 127 (10), 93 (16), 69 (70), 38 (46). CHNS-анализ. Рассчитано: C, 20.41; H, 0.86; N, 3.97; S, 9.08. Найдено: C, 20.66; H, 0.61; N, 4.19; S, 8.74.

5-нитропиридин-2-ил трифторметансульфонат (30з): Выход: 468 мг, 86%; $T_{пл}$ 82^{o}C.

^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц) δ: 7.4 (д, J 8.7 Гц, 1H), 8.7 (дд, J 8.7 Гц, J 2.7 Гц, 1H), 9.3 (д, J 2.4 Гц, 1H). ^{13}C ($CDCl_3$, 75 МГц) δ: 116, 118 (к, J_{CF3} 319 Гц), 137, 144, 145, 158. МС (ЭУ): m\z 272 (M^+, 13), 256 (1.4), 203 (1.4), 178 (1.4), 162 (64), 150 (16), 135 (6), 122 (16), 107 (12), 96 (13), 80 (3), 69 (100), 64 (12), 38 (32). CHNS-анализ: Рассчитано для $C_6H_3N_2O_5SF_3$: C, 26.48; H, 1.11; N, 10.29; S, 11.78; Найдено: C, 29.2; H, 1.41; N, 11.5; S, 10.4

4-метилпиридин-2-ил трифторметансульфонат (30и). Выход: 434 мг, 90%; масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 2.4 (с, 3H), 6.9 (с, 1H), 7.2 (д, J 4.8 Гц, 1H), 8.2 (д, J 4.5 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 20.9, 115.5, 118.6 (к, J 318 Гц), 125.3,

148.0, 153.4, 156.2. МС (ЭУ): m/z (%) 241 (45) $[M]^+$, 213 (9), 177 (6), 148 (100), 128 (3), 108 (9), 96 (1), 92 (20), 80 (30), 69 (38), 65 (15), 53 (52), 39 (13).

6-метилпиридин-2-ил трифторметансульфонат (30к). Выход: 386 мг, 80%, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 2.5 (с, 3H), 6.9 (д, J 7.8 Гц, 1H), 7.2 (д, J 7.5 Гц, 1H), 7.7 (м, 1H).^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 23.7, 111.7, 118.6 (к, J 319 Гц), 123.7, 140.9, 155.1, 159.0. МС (ЭУ): m/z (%) 241 (65) $[M]^+$, 213 (13), 177 (6), 158 (1), 148 (55), 142 (1), 128 (1), 108 (6), 91 (100), 80 (35), 69 (41), 65 (20), 53 (33), 39 (68).

пиридин-3-ил трифторметансульфонат (30б). Выход: 318 мг, 70%, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.40-7.43 (м, 1H), 7.62 (дд, J 7.2Гц, J 1.5Гц, 1H), 8.59 (д, J 2.7 Гц, 2H), 8.63 (д, J 4.8 Гц, 1H).^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 118.5 (к, J 319 Гц), 124.6, 128.9, 142.7, 146.6, 149.4. МС (ЭУ): m/z (%) 227 (100) $[M]^+$, 163 (36), 135 (5), 116 (4), 94 (25), 78 (20), 69 (69), 39 (64).

2-хлорпиридин-3-ил трифторметансульфонат (30г). Выход: 392 мг, 75%, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.4 (дд, J 8.3 Гц, J 4.5 Гц, 1H), 7.7 (д, J 8.1 Гц, 1H), 8.4 (д, J 4.5 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 118.4 (к, J 319 Гц), 123.8, 131.4, 142.7, 144.1, 148.7. МС (ЭУ): m/z (%) 261 (50) [^{35}Cl, M^+], 197 (23), 169 (4), 150 (2), 128 (11), 100 (100), 69 (68), 39 (48).

пиридин-4-ил трифторметансульфонат (30в). Выход: 272 мг, 60%, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.2 (д, J 5.7 Гц, 2H), 8.7 (д, J 5.7 Гц, 2 H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 116.1, 118.3 (к, J 334 Гц), 152.3, 155.9. МС (ЭУ): m/z (%) 227 (100) $[M]^+$, 163 (18), 136 (5), 109(2), 94 (17), 77 (13), 69 (87), 39 (25). CHNS-анализ: Рассчитано для $C_6H_4NO_3SF_3$: C, 31.72; H, 1.77; N, 6.17; S, 14.12.Найдено:C, 31.1; H, 2.01; N, 5.91; S, 13.69.

3,5-дибромпиридин-2-ил трифторметансульфонат (30л). Выход: 431 мг, 56 %, $T_{пл}$ 100 - 101°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 8.2 (д, J 2.1 Гц, 1H), 8.4 (д, J 2.1 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 111.7, 118.3 (к, J 319 Гц), 120.1, 145.9, 147.6, 151.7. МС (ЭУ): m/z (%) 385 (35) [^{81}Br, $M]^+$, 321 (8), 293 (75), 252 (10), 224 (67), 197 (25), 172 (12), 144

(10), 118 (35), 69 (100), 37 (25). CHNS –анализ: Рассчитано для $C_6H_2NO_3Br_2F_3$: C, 18.72; H, 0.52; N, 3.64; S, 8.33, Найдено: C, 19.2; H, 0.56; N, 3.9; S, 7.0.

3,5-дииодпиридин-2,6-диил бис(трифторметансульфонат (30н). Выход: 439 мг, 35%, $T_{пл}$ 128°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 8.8 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 83.5, 118.5 (кв, J 319 Гц), 154.5, 162.2. МС (ЭУ): m\z (%) 627 (52) $[M]^+$, 494 (7), 466 (2), 430 (4), 402 (31), 374 (9), 345 (27), 325 (2), 303 (18), 275 (21), 254 (2), 234 (17), 206 (45), 178 (27), 163 (16), 148 (11), 127 (32), 69 (100), 39 (5). CHNS-анализ: Рассчитано для $C_7HF_6I_2NO_6S_2$: C, 13.41; H, 0.16; N, 2.23; S, 10.23; Найдено: C, 13.80; H, 0.46; N, 2.04; S, 10.33.

пиридин-2,6-диил бис(трифторметансульфонат) (30м). Продукт проанализирован только методом ГХ-МС.

МС (ЭУ) : m/z (%) 375 (11) $[M]^+$, 283 (2), 247 (2), 219 (10), 180 (7), 150 (82), 122 (8), 93 (54), 69 (100), 39 (12).

Общая методика синтеза пиридинил и хинолил трифторметансульфонатов в растворе гексан:ДМСО

К охлажденной до 5°C смеси гексана (5 мл), ДМСО (0.5 мл) и трифторметансульфокислоты (0.54 мл, 6 ммоль) постепенно при перемешивании в течение 10 минут прибавляли растертую смесь аминопиридина или аминохинолина (2 ммоль) и нитрита натрия (0.35 г, 5 ммоль). Для диаминопиридинов использовалась двухкратная загрузка трифторметансульфокислоты и нитрита натрия. Наблюдается выделение азота. Реакционная масса перемешивалась в течение 50 минут при комнатной температуре до полной конверсии исходного амина. Контроль методом ТСХ (элюент гексан:EtOAc 1:3). Реакционную массу выливали в воду, нейтрализовывали 10 % раствором K_2CO_3, экстрагировали CH_2Cl_2 (2×25мл), промывали насыщенным раствором NaCl. Органический слой сушили над Na_2SO_4, растворитель упаривали в вакууме. Технический продукт очищали флеш-хроматографией на силикагеле, элюент CH_2Cl_2.

пиридин-2-ил трифторметансульфонат (**30а**). Выход: 436 мг, 96 %, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.2 (д, J 8.1 Гц, 1H), 7.4 (м, 1H), 7.9 (м, 1H), 8.4 (д, J 5.7 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 115.3, 118.6 (к, J 300 Гц), 124.3, 141.1, 148.8, 155.9. МС (ЭУ): m/z (%) 227 (38) $[M]^+$, 199 (2), 163 (4), 135 (100), 116 (9), 96 (13), 69 (60), 39 (45).

5-бромпиридин-2-ил трифторметансульфонат (**30д**). Выход: 565 мг, 92%, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.1 (д, J 8.7 Гц, 1H), 7.99 (дд, J 8.6 Гц, 2.4 Гц, 1H), 8.5 (д, J 2.1 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 116.8, 118.5 (к, J 300 Гц), 120.5, 143.6, 149.7, 154.5. МС (ЭУ): m/z (%) 307 (15) $[^{81}Br, M]^+$, 243 (4), 213 (62), 174 (4), 144 (29), 117 (46), 96 (10), 69 (100), 38 (46).

5-хлорпиридин-2-ил трифторметансульфонат (30е). Выход: 449 мг, 86 %, $T_{пл}$ 67°C.

^{1}H ЯМР (300 МГЦ, $CDCl_3$) δ: 7.1 (д, J 8.7 Гц, 1H), 7.85 (дд, J 8.7 Гц, 2.4 Гц, 1H), 8.3 (д, J 2.1 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 116.3 , 118.4 (к, J 317 Гц), 132.3, 140.6, 147.2, 153.7. МС (ЭУ): m/z (%) 261 (30) $[^{35}Cl, M]^+$, 233 (2), 197 (4), 169 (100), 134 (9), 100 (30), 69 (53), 38 (9).

4-метилпиридин-2-ил трифторметансульфонат (30и). Выход: 362 мг, 75%, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 2.4 (с, 3H), 6.9 (с, 1H), 7.2 (д, J 4.8 Гц, 1H), 8.2 (д, J 4.5 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 20.9, 115.5, 118.6 (к, J 318 Гц), 125.3, 148.0, 153.4, 156.2. МС (ЭУ): m/z (%) 241 (45) $[M]^+$, 213 (9), 177 (6), 148 (100), 128 (3), 108 (9), 96 (1), 92 (20), 80 (30), 69 (38), 65 (15), 53 (52), 39 (13).

6-метилпиридин-2-ил трифторметансульфонат (30к). Выход: 376 мг, 78%, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 2.5 (с, 3H), 6.9 (д, J 7.8 Гц, 1H), 7.2 (д, J 7.5 Гц, 1H), 7.7 (м, 1H).^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 23.7, 111.7, 118.6 (к, J 319 Гц), 123.7, 140.9, 155.1, 159.0. МС (ЭУ): m/z (%) 241 (65) $[M]^+$, 213 (13), 177 (6), 158 (1), 148 (55), 142 (1), 128 (1), 108 (6), 91 (100), 80 (35), 69 (41), 65 (20), 53 (33), 39 (68).

пиридин-3-ил трифторметансульфонат (30б). Выход: 445 мг, 98%, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.40-7.43 (м, 1H), 7.62 (дд, J 7.2Гц, J 1.5Гц, 1H), 8.59 (д, J 2.7 Гц, 2H), 8.63 (д, J 4.8 Гц, 1H).^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 118.5 (к, J 319 Гц), 124.6, 128.9, 142.7, 146.6, 149.4. МС (ЭУ): m/z (%) 227 (100) $[M]^+$, 163 (36), 135 (5), 116 (4), 94 (25), 78 (20), 69 (69), 39 (64).

2-хлорпиридин-3-ил трифторметансульфонат (30г). Выход: 470 мг, 90%, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.4 (дд, J 8.3 Гц, 4.5 Гц, 1H), 7.7 (д, J 8.1 Гц, 1H), 8.4 (д, J 4.5 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 118.4 (к, J 319 Гц), 123.8, 131.4, 142.7, 144.1, 148.7. МС (ЭУ): m/z (%) 261 (50) [^{35}Cl, $M]^+$, 197 (23), 169 (4), 150 (2), 128 (11), 100 (100), 69 (68), 39 (48).

пиридин-4-ил трифторметансульфонат (30в). Выход: 331 мг, 73 %, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.2 (д, J 5.7 Гц, 2H), 8.7 (д, J 5.7 Гц, 2 H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 116.1, 118.3 (к, J 334 Гц), 152.3, 155.9. МС (ЭУ): m/z (%) 227 (100) $[M]^+$, 163 (18), 136 (5), 109 (2), 94 (17), 77 (13), 69 (87), 39 (25).

3,5-дибромпиридин-2-ил трифторметансульфонат (30л). Выход: 577 мг, 75%, $T_{пл}$ 100-101°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 8.2 (д, J 2.1 Гц, 1H), 8.4 (д, J 2.1 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 111.7, 118.3 (к, J 319 Гц), 120.1, 145.9, 147.6, 151.7. МС (ЭУ): m/z (%) 385 (35) [^{81}Br, $M]^+$, 321 (8), 293 (75), 252 (10), 224 (67), 197 (25), 172 (12), 144 (10), 118 (35), 69 (100), 37 (25).

3-бромпиридин-2-ил трифторметансульфонат (30о). Выход: 368 мг, 60%, масло.

^{1}H ЯМR ($CDCl_3$, 300 Мгц) δ: 7.25-7.29 (м, 1H), 8.06-8.09 (дд, $J_{3,2}$ 7.95 Гц, $J_{3,1}$ 1.5 Гц, 1H), 8.31-8.33 (дд, $J_{1,2}$ 4.8 Гц, $J_{1,3}$ 1.5 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 75 МГц) δ: 112.1, 120.6 (к, J 318.0 Гц), 125.3, 144.3, 146.5, 152.9. МС (ЭУ): m/z (%) 307 (66) [^{81}Br, M^+], 241 (10), 213 (100), 193 (3), 162 (64), 144 (60), 117 (26), 93 (21), 69 (91), 38 (29). Элемент. анализ для $C_6H_3BrF_3NO_3S$ рассчитано: C, 23.55; H, 0.99; N, 4.58; S, 10.48. Найдено: C, 23.55; H, 1.07; N, 5.08; S, 10.48.

3-цианопиридин-2-ил трифторметансульфонат (30п). Выход: 282 мг, 56%, $T_{пл}$ 15 °C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 Мгц): δ 7.53-7.58 (дд, J 4.8 Гц, J 7.6 Гц), 8.18-8.21 (дд, J 1.8 Гц, J 7.8 Гц), 8.59-8.62 (дд, J 1.8 Гц, J 4.8 Гц). МС (ЭУ): m/z (%) 252 (M^+, 17), 188 (9), 160 (100), 141 (3), 109 (2), 104 (12), 91 (12), 69 (71), 53 (1), 37 (7).

пиридин-2,6-диил бис(трифторметансульфонат) (30м). Выход: 457 мг, 61%, $T_{пл}$ 32-33°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ: 7.32 (д., J 8.1 Гц, 2H), 8.11-8.15 (м, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 100.6 МГц) δ: 116.1, 118.7 (к, J 319.0 Гц), 145.4, 153.4. МС (ЭУ): m/z (%) 375 (11) $[M]^+$, 283 (2), 247 (2), 219 (10), 180 (7), 150 (82), 122 (8), 93 (54), 69 (100), 39 (12). Элемент.анализ для $C_7H_3F_6NO_6S_2$ рассчитано: C, 22.41; H, 0.81; N, 3.73; S, 17.09. Найдено: C, 22.9; H, 0.79; N, 4.06; S, 17.90.

3,5-дииодпиридин-2,6-диил бис(трифторметансульфонат) (**30н**). Выход: 702 мг, 56 %, $T_{пл}$ 128°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 8.8 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 83.5, 118.5 (кв, J 319 Гц), 154.5, 162.2. МС (ЭУ): m\z (%) 627 (52) $[M]^+$, 494 (7), 466 (2), 430 (4), 402 (31), 374 (9), 345 (27), 325 (2), 303 (18), 275 (21), 254 (2), 234 (17), 206 (45), 178 (27), 163 (16), 148 (11), 127 (32), 69 (100), 39 (5).

3,5-дибромпиридин-2,6-диил бис(трифторметансульфонат) (30р). Выход: 410 мг, 45%, $T_{пл}$ 64-65°C.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 8.44 (с, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 100.6 МГц) δ: 112.2, 118.5 (кв, J 321.1 Гц), 149.3, 150.4 МС (ЭУ): m/z (%) 533 (24) [^{81}Br, $M]^+$, 455 (2), 405 (4), 368 (2), 324 (14), 308 (41), 280 (22), 251 (31), 213 (17), 160 (18), 144 (12), 130 (14), 116 (8), 69 (100), 51 (8), 37 (92). Элемент.анализ для $C_7HBr_2F_6NO_6S_2$ Рассчитано: C, 15.77; H, 0.19; N, 2.63; S, 12.03. Найдено: C, 16.03; H, 0.33; N, 2.63; S, 12.20.

3,5-дифторпиридин-2,6-ил бис(трифторметансульфонат) (30с). Выход: 411 мг, 50%, масло.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 7.77 - 7.80 (м, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 100.6 МГц) δ: 118.6 (кв, J 321 Гц), 119.18-119.61 (м), 135.68-135.89 (м),149.4 (дд, $J_{1,2}$ 272.6 Гц, $J_{1,3}$ 5.2 Гц). МС (ЭУ): m/z (%) 411 (7) $[M]^+$, 379 (1), 342 (1), 326 (1), 300 (1), 283 (3),

262 (3), 236 (1), 214 (1), 198 (5), 198 (43), 167 (5), 154 (10, 141 (2), 129 (24), 117 (7), 101 (17), 89 (9), 69 (100), 48 (2), 31 (2).

хинолин-2-ил трифторметансульфонат (31в). Выход: 460 мг, 83 %, масло ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ: 7.18 (д, J 8.7 Гц,1H), 7.54-7.59 (м, 1H), 7.71-7.76 (м, 1H), 7.81 (д, J 8.1 Гц, 1H), 7.98 (д, J 8.4 Гц, 1H), 8.25 (д, J 8.7 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 75 МГц) δ: 112.9, 120.8 (к, J 318 Гц), 127.5, 128.5, 131.1, 141.9, 145.6, 153.5. МС (ЭУ): m/z (%) 277 (26) $[M]^+$, 249 (1), 213 (14), 185 (32), 166 (4), 144 (16), 128 (20), 116 (100), 101 (5), 89 (23), 75 (5), 69 (27), 64 (18), 51 (5), 39 (7).

Диазотирование – иодирование аминохинолинов 19а, г

В охлажденную до 5 ^{o}C смесь гексана (5 мл), ДМСО (0.5 мл) и трифторметансульфокислоты (0.54 мл, 6 ммоль) прибавляли при перемешивании растертую смесь аминохинолина (2ммоль) и нитрита натрия (350 мг, 5 ммоль). Реакционную массу выдерживали 10 минут при 5 ^{o}C, затем в течение 50 минут при комнатной температуре. Контроль за ходом реакции вели методом ТСХ (элюент гексан:EtOAc 3:1), пробой на 2-нафтол. К реакционной массе добавляли водный раствор KI (2.4 ммоль в 0.5 мл воды) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Выпавший 3-иодхинолин (**32**) отфильтровывали, промывали водой и высушивали. 6-Иодхинолин (**35**) экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над Na_2SO_4. Растворитель отгоняли под вакуумом, технический продукт очищали флеш-хроматографией на силикагеле, элюент CH_2Cl_2.

3-иодхинолин (32). Выход 79%, $T_{пл}$ 58-59 ºС (лит 56-58^{o}C [170]).

6-иодхинолин (35). Выход 79%, $T_{пл}$ 91-92 ºС (лит 91^{o}C [171]).

Общая методика получения пиридил тозилатов 44а-г в растворе гесан:ДМФА

К охлажденной до 5^{o}C смеси гексана (5 мл), ДМФА (0.5 мл) и *п*-толуолсульфокислоты (1.14 г, 6 ммоль) постепенно при перемешивании в течение 10 минут прибавляли растертую смесь аминопиридина (2 ммоль) и нитрита

натрия (0.35 г, 5 ммоль). Для диаминопиридина использовалась двухкратная загрузка *n*-толуолсульфокислоты и нитрита натрия. Наблюдается выделение азота. Реакционная масса перемешивалась в течение 50 минут при комнатной температуре до полной конверсии исходного амина. Контроль методом ТСХ (элюент гексан:EtOAc 1:3). Реакционную массу выливали в воду, нейтрализовывали 10 % раствором K_2CO_3, экстрагировали EtOAc (2×25 мл), промывали насыщенным раствором NaCl. Органический слой сушили над Na_2SO_4, растворитель упаривали в вакууме. Полученные продукты перекристаллизовывали из гексана.

пиридин-2-ил тозилат (44а): Выход: 264 мг, 53%, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 2.45 (с, 3H), 7.1 (д, J 8.1 Гц, 1H), 7.19-7.23 (м, 1H), 7.33 (д, J 7.8 Гц, 2H), 7.74-7.79 (м, 1H), 7.89 (д, J 7.8 Гц, 2H), 8.26 (д, J 4.8 Гц, 1H).^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 21.6, 115.8, 122.5, 128.4, 129.5, 133.4, 140.0, 145.1, 148.2, 156.7. МС (ЭУ): m/z (%) 249 (2) $[M]^+$, 184 (78), 166 (2), 157 (31), 139 (3), 129 (3), 115 (3), 102 (1.5), 91 (100), 78 (9), 65 (25), 57 (2), 51 (3), 39 (13).

пиридин-3-ил тозилат (44б). Выход: 250 мг, 50%, $T_{пл}$ 79-80°C (лит. 80 ^{o}C [31]), ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 2.43 (с, 3H), 7.25-7.32 (м, 3H), 7.42-7.46 (м, 1H), 7.68 (д, J 7.8 Гц, 2H), 8.1 (д, J 1.8 Гц, 1H), 8.47 (д, J 4.8 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 21.7, 124.2, 128.4, 130.0, 130.2, 131.4, 143.9, 145.9, 146.3, 148.2. МС (ЭУ): m/z (%) 249 (34) $[M]^+$, 182 (2), 167 (2), 155 (78), 149 (2), 139 (2), 102 (2), 91 (100), 83 (2), 77 (3), 65 (25), 57 (2), 51 (3), 39 (17).

пиридин-4-ил тозилат (44в). Выход: 349 мг, 70%, $T_{пл}$ 152-153^{o}C (лит. 150-154 ^{o}C [31]).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 2.44 (с, 3H), 7.0 (д, J 4.9 Гц, 2H), 7.3 (д, J 8.1 Гц, 2H), 7.72 (д, J 8.1 Гц, 2H), 8.55 (д, J 3 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 21.6, 116.9, 128.2, 129.9, 131.7, 145.9, 151.6, 156.2. МС (ЭУ): m/z (%) 249 (44) $[M]^+$, 185 (13), 169 (2), 155 (75), 149 (2), 139 (2), 129 (2), 115 (2), 107 (2), 91 (100), 82 (2), 77 (3), 65 (25), 57 (2), 51 (3), 39 (9).

пиридин-2,6-диил бис(тозилат) (44г). Выход: 570 мг, 68%, $T_{пл}$ 80-81°C (лит. 80 ^{o}C [31]).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 2.45 (с, 6H), 7.01 (д, J 7.8 Гц, 2H), 7.32 (д, J 8.1 Гц, 4H), 7.79-7.84 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 21.7, 114.2, 128.7, 129.8, 133.1, 143.4, 145.6, 154.8. МС (ЭУ): m/z (%) 355 (6), [M^+-SO_2], 327 (2), 291 (3), 274 (2), 263 (2), 200 (25), 184 (3), 165 (2), 155 (59), 139 (5), 129 (1), 107 (2), 91 (100), 77 (2), 65 (16), 39 (5).

Общая методика получения хлорпиридинов 45а-г из пиридил трифторметансульфонатов 30а,в,е,и в растворе ацетонитрила в присутствии соляной кислоты

К раствору пиридил трифлатов **30а,в,е,и** (2 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли соляную кислоту (38 %, 4 мл). Реакционную массу выдерживали при 80°С в течение 2 часов, охлаждали, выливали в 40 мл H_2O, добавляли водный раствор Na_2CO_3 (10 %, 4 мл) до pH=9-10 и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×15 мл). Органический слой промывали водой (3×15 мл) водой, сушили над Na_2SO_4, растворитель вакуумировали. Очистку продуктов **45а-г** осуществляли методом колоночной хроматографии (элюент CH_2Cl_2).

2-хлорпиридин(45а): Выход: 124 мг, 55%, масло.

МС (ЭУ): m/z (%) 113 (M^+, 70), 78 (100), 60 (5), 51 (25), 38 (7), 26 (10).

2-хлор-4-метилпиридин(45б): Выход: 178 мг, 70%, масло

МС (ЭУ):m/z (%) 127 (M^+, 100), 91 (90), 65 (38), 51 (10), 43 (20), 39 (17).

2,5-дихлорпиридин(45в):Выход: 200 мг, 68%, $T_{пл}$ 58-60°С (лит. 60°С [176])

МС (ЭУ): m/z (%)147 (M^+, 100), 112 (75), 87 (10), 76 (50), 62 (15), 50 (42), 36 (5).

4-хлорпиридин(45г):Выход: 136 мг, 60%, масло

МС (ЭУ): m/z (%): 113 (M^+, 100), 86 (7), 78 (60), 60 (5), 51 (23), 43 (7), 36 (5).

Общая методика получения хлорпиридинов 45а-д через последовательное диазотирование аминопиридинов с образованием пиридил трифлатов и замену трифлатной группы на хлорид-ион

При охлаждении (5-7°С) готовили раствор трифторметансульфокислоты (6 ммоль, 0.54 мл) и диметилсульфоксида (1.3 ммоль, 0.1 мл). К полученному

раствору медленно в течение 10 мин добавляли предварительно растертые субстрат (2 ммоль) и $NaNO_2$ (5 ммоль, 0,35 г). Полученную смесь выдерживали при 5-7°С в течение 5 мин и далее при комнатной температуре в течение 30 мин. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ (элюент гексан:EtOAc 1:3). Затем к реакционной массе прибавляли ацетонитрил (1 мл), соляную кислоту (38 %, 4 мл) и нагревали при 80°С в течение 2 часов до полного окончания реакции. Реакционную массу охлаждали, выливали в воду (40 мл), добавляли водный раствор Na_2CO_3 (10 %, 4 мл) до pH 9-10 и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Органический слой промывали водой (3×15 мл), сушили над Na_2SO_4, растворитель вакуумировали. Очистку продуктов **45а-д** осуществляли методом колоночной хроматографии (элюент CH_2Cl_2).

2-хлорпиридин (45а). Выход: 136 мг, 60%, масло.

МС (ЭУ): m/z (%) 113 (M^+, 70), 78 (100), 60 (5), 51 (25), 38 (7), 26 (10).

2-хлор-4-метилпиридин (45б). Выход: 177 мг, 70%, масло.

МС (ЭУ): m/z (%) 127 (M^+, 100), 91 (90), 65 (38), 51 (10), 43 (20), 39 (17).

2,5-дихлорпиридин (45в). Выход: 200 мг, 68%, $T_{пл}$ 58-60°С (лит 60°С [176]).

МС (ЭУ): m/z (%) 147 (M^+, 100), 112 (75), 87 (10), 76 (50), 62 (15), 50 (42), 36 (5).

4-хлорпиридин(45г). Выход: 154 мг, 68%, масло.

МС (ЭУ): m/z (%): 113 (M^+, 100), 86 (7), 78 (60), 60 (5), 51 (23), 43 (7), 36 (5).

2-хлор-6-метилпиридин(45д). Выход: 153 мг, 60%, масло.

МС (ЭУ): m/z (%) 127 (M^+, 68), 91 (100), 65 (38), 51 (10), 43 (20), 39 (17).

Общая методика получения иодпиридинов 46а-з из пиридил трифторметансульфонатов 30а,в,д-е,з-л в растворе ацетонитрила в присутствии иодистоводородной кислоты

К раствору пиридил трифлатов (2 ммоль) **30а,в,д-е,з-л** в MeCN (1 мл) добавляли иодистоводородную кислоту (56 %, 4 мл). Реакционную массу выдерживали при 80°С в течение 2 часов, охлаждали, выливали в 40 мл H_2O, добавляли водный раствор Na_2CO_3 (10 %, 4 мл) до pH=9-10 и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Органический слой промывали водой (3×15 мл) водой, сушили

над Na_2SO_4, растворитель вакуумировали. Очистку продуктов **46а-з** осуществляли методом колоночной хроматографии (элюент CH_2Cl_2).

2-иодпиридин (46а). Выход: 303 мг, 74%, масло.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.2-7.3 (м, 2H), 7.7 (д, J 7.5 Гц, 1H), 8.4 (д, J 3 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ: 118; 123; 135; 138; 151. МС (ЭУ): m/z (%) 205 (M^+, 90), 177 (1), 152 (2), 139 (1), 127 (16), 102 (2), 78 (100), 51 (31), 39 (4)

4-иодпиридин (46б). Выход: 275 мг, 67%, $T_{пл}$ 98-100^{o}C (лит. 98-100^{o}C [47])

МС (ЭУ): m/z (%) 205 (M^+, 100), 177 (4), 152 (3), 127 (12), 102 (5), 78 (46), 51 (27), 37 (2).

5-бром-2-иодпиридин (46в). Выход: 504 мг, 89%, $T_{пл}$ 112 ^{o}C (лит. 112 ^{o}C [141])

МС (ЭУ): m/z (%) 283 (M^+, 71), 256 (2), 208 (1), 176 (2), 156 (100), 127 (20), 106 (5), 76 (54), 50 (32).

5-хлор-2-иодпиридин (46г). Выход: 354 мг, 74%, $T_{пл}$ 83-84 ^{o}C (лит. 82-84 ^{o}C [141])

МС (ЭУ): m/z (%)239 (M^+, 88), 211 (1), 208 (1), 176 (2), 152 (2), 127 (15), 112 (100), 86 (8), 76 (46), 62 (3), 50 (13), 38 (2).

5-нитро-2-иодпиридин (46д). Выход: 365 мг, 73%, $T_{пл}$ 161-163 ^{o}C (лит. 162-163 ^{o}C [141])

4-метил-2-иодпиридин (46е). Выход: 219 мг, 50%, масло.

МС (ЭУ): m/z (%) 219 (M^+, 86), 177 (1), 153 (2), 127 (21), 92 (100), 65 (50), 39 (12).

6-метил-2-иодпиридин (46ж). Выход: 241 мг, 55%, $T_{пл}$ 10-13 ^{o}C (лит. 10-13 ^{o}C [141])

МС (ЭУ): m/z (%) 219 (M^+, 75), 177 (1), 153 (7), 127 (45), 92 (100), 65 (56), 39 (30).

3,5-дибром-2-иодпиридин (46з). Выход: 544 мг, 75%, $T_{пл}$ 72-73 ^{o}C (лит. 72-74 ^{o}C [141])

МС (ЭУ): m/z (%) 363 (M^+, 88), 256 (1), 235 (100), 208 (3), 176 (5), 156 (31), 127 (27), 106 (6), 76 (47), 49 (12).

Синтез 2-азидо-5-нитропиридина (48а) через азидирование пиридинил трифлата 30з

К раствору 5-нитропиридин-2-ил трифлата (2 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) прибавляли трифторметансульфокислоту (2 ммоль, 0.216 мл), азид натрия (4 ммоль, 260 мг). Реакционную массу перемешивали при 80 ^{o}C в течение 2 часов. Выливали в воду, обрабатывали 10 % раствором $NaHCO_3$, экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4. Растворитель вакуумировали. Выход: 264 мг, 80%, $T_{пл}$ 139-141^{o}C (лит 139-141 ^{o}C [177]). МС (ЭУ): m/z (%) 165 (M^+, 68), 139 (16), 109 (10), 91 (22), 79 (20), 64 (56), 53 (50), 39 (100).

Синтез 4-азидопиридина (48г)

Подготовку реакционной массы проводили согласно методике, описанной выше. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Выливали в воду, обрабатывали 10 % раствором $NaHCO_3$, экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4. Растворитель вакуумировали. Выход: 168 мг, 70%. МС (ЭУ): m/z (%) 120 (35, M^+), 92 (100), 65 (81), 52 (35), 38 (56)

Синтез 1,2-ди(пиридин-4-ил)диазена (49)

Подготовку реакционной массы проводили согласно методике, описанной выше. Реакционную массу перемешивали при 80 ^{o}C в течение 1 часа. Выливали в воду, обрабатывали 10 % раствором $NaHCO_3$, экстрагировали Et_2O (3×15 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4. Растворитель вакуумировали. Выход: 162 мг, 88%, $T_{пл}$ 108^{o}C (лит. 107-108^{o}C [178]). МС (ЭУ): m/z (%) 184 (37, M^+), 155 (15), 106 (43), 78 (100), 51 (91), 37 (40).

Общая методика синтеза арилпиридинов 51а-в из пиридинил трифлатов 30а-в по реакции Сузуки-Миюары.

Смесь пиридинил трифлата (0.5 ммоль), м-нитрофенилбороновой кислоты **(50)** (0.6 ммоль, 100 мг), K_2CO_3 (1 ммоль, 130 мг), $Pd(OAc)_2$(1.5 мол %) в системе растворителей этанол:вода (3:1, 4 мл) нагревали при 80 ^oC в течение 15 минут. Далее реакционную массу выливали в воду (15 мл), экстрагировали EtOAc (4×15 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, вакууимировали. Технический продукт очищали на колонке с силикагелем, элюент – гексан.

2-(3-нитрофенил)пиридин (51а). Выход: 85 мг, 85 %, $T_{пл}$ 71-72 ^oC (лит. 71-73^oC [179]).

МС (ЭУ): m/z (%) 200 (50, M^+), 170 (3), 154 (100), 141 (3), 127 (30), 101 (6), 77 (6), 64 (3), 51 (6).

4-(3-нитрофенил)-пиридин (51в). Выход: 90 мг, 90%, $T_{пл}$ 110 ^oC (лит. 109-110^oC [180]).

МС (ЭУ): m/z (%) 200 (100, M^+), 184 (1), 170 (8), 154 (63), 141 (6), 127 (68), 114 (3), 101 (8), 77 (12), 64 (3), 51 (8), 38 (1)

3-(3-нитрофенил)-пиридин (51б). Выход: 90 мг, 90%, $T_{пл}$ 94 ^oC (лит. 93-95^oC [181]).

МС (ЭУ): m/z (%) 200 (100, M^+), 184 (4), 170 (2), 154 (61), 142 (8), 127 (53), 115 (3), 101 (10), 89 (3), 77 (13), 63 (10), 51 (10).

Заключение

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, CH_2Cl_2, $CHCl_3$, CCl_4), вступают в реакции, характерные для этого класса органических соединений (азосочетание, иодирование, восстановление до аренов), могут успешно использоваться в реакциях азидирования, палладий-катализируемых реакциях C-C-сочетания, а также способны участвовать в процессах, не характерных для ароматических солей диазония в растворах $CHCl_3$ и CCl_4 с образованием бензолов и хлорбензолов соответственно.

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

4. Показано, что при (-3)-0^oC 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, C-C-сочетание по типу Соногаширы).

5. Разработан новый метод синтеза пиридил трифлатов через диазотирование аминопиридинов под действием $NaNO_2$/TfOH в пасте ДМСО.

6. Разработан общий метод синтеза пиридил, хинолил трифлатов и тозилатов через диазотирование аминопридинов, аминохинолинов под действием $NaNO_2$/TfOH в растворе гексана с добавками ДМСО или ДМФА.

7. Предложен удобный однореакторный метод синтеза хлорпиридинов через последовательное диазотирование коммерчески доступных аминопиридинов с промежуточным образованием пиридил трифлатов и замену трифлатной группы на хлор.

Список сокращений и условных обозначений

АДС	ароматические диазониевые соли
АДТ	арендиазоний тозилаты
АДТФ	арендиазоний трифторметансульфонаты
ГХМС	газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектором
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамид
ДСК/ДТА/ТГА	дифференциальная сканирующая калориметрия/дифференциальный термический анализ/термогравиметрический анализ
ИК-спектроскопия	инфракрасная спектроскопия
РСА	рентгеноструктурный анализ
ТСХ	тонкослойная хроматография
ТГФ	тетрагидрофуран
ЯМР	ядерно-магнитный резонанс

Список литературы

1. Zollinger H. Diazo Chemistry. / Zollinger H. // Weinheim. New York. Basel. Cambridge. Tokyo. – 1994. – 445 p.

2. Saunders K. H. The aromatic diaso-compounds and their technical applications / Saunders K. H. // London. – 1936. – 224 p.

3. Krasnokutskaya E. A. A new, one-step, effective protocol for the iodination of aromatic and heterocyclic compounds via aprotic diazotization of amines / Krasnokutskaya E. A., Semenischeva N. I., Filimonov V. D., Knochel P. // Synthesis – 2007. – № 1. – P. 81-84.

4. Gorlushko D. A. Iodination of arylamines in a water-paste form via stable aryl diazonium tosylates / Gorlushko D. A., Filimonov V. D., Krasnokutskaya E. A., Semenischeva N. I., Go B. S., Hwang H. Y., Chi K.-W. // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49. – № 6. – P. 1080-1082.

5. Gregor R. W. Solvent-free synthesis of 2,2′ - dinitrobiphenyl: an Ullmann coupling in the introductory organic laboratory / Gregor R. W., Goj L. A. // J. Chem. Education. – 2011. – № 88. – P. 331-333.

6. Park J. Y. Synthesis and antioxidant effect of caffeic acid analogues bearing a carboxy and hydroxymethyl group / Park J. Y., Park H. J., Im W. B., Yoon S. H., Kim S. W., Lee J. K. // Bulletin of the Korean Chemical Society. – 2012. – № 12. – P. 3860-3863.

7. Puterová Z. A facile synthesis of α-substituted thiophenes from a functionalized 2-aminothiophene by homo- and cross-coupling reactions / Puterová Z., Andicsová A., Moncol J., Rabong C., Végh D. // Tetrahedron Lett. – 2009. – № 50. – P. 4670-4673.

8. Heinrich P. Stabilisierte Diazoniumsalze als Reagenzien zur Bestimmung von Dioxybenzolderivaten. I. Darstellung und Eigenschaften einiger naphthalinsulfosaurer Diazoniumsalze / Heinrich P., Schuler W. // Helv. Chim. Acta. – 1947. – № 30. – P. 886-891.

9. Козлов В. В. // Сообщение о научных работах ВХО им. Д. И. Менделеева. Изд. АН СССР. – 1950. – № 3. – С. 17.

10. Hodgson H. H. The reaction of hydroxylamine with cytosine and related compounds / Hodgson H. H., Marsden E. // J. Chem. Soc. – 1940. – № 64. – P. 208.

11. Weiss R. Azodesilylierung – eine neue aprotische Diazotierungstechnik / Weiss R., Wagner K.-G., Hertel M. // Chem. Ber. – 1984. – № 117. – P. 1965-1972.

12. Sigeeva A.S. Cu(I)/Cu(II)/TMEDA, New Effective Available Catalyst of Sandmeyer Reaction / Sigeeva A.S., Beletskaya I. P, Petrovskii P. V., Peregudov A. S. // Russian J. Org. Chem. – 2012 – № 8. – P. 1059-1062.

13. Picherit C. The sequel to a carbocyclic nucleoside synthesis: a divergent access to both arenediazonium ions and aryl triflates / Picherit C., Wagner F., Uguen D. // Tetrahedron Lett. – 2004. – № 45. – P. 2579-2583.

14. Nalivela K. S. Multicomponent, flow diazotion Muzoroki-Heck coupling protocol: dispellingmyths about working with diazonium salz / Nalivela K. S., Tilley M., McGuire M. A., Organ M. G. // Chem. Eur. J. – 2014. – № 20. – P. 1-6.

15. Кикоть Б. С. О диазониевых солях арилсульфокислот / Кикоть Б. С., Колесник Ю. А. // ЖОХ – 1963. – Т. 33. – № 3. – С. 997-1001

16. Umemoto T. CF_3 oxonium salts, O-(trifluoromethyl)dibenzofuranium salts: in situ synthesis, properties, and application as a real CF_3^+ species reagent / Umemoto T., Adachi K., Ishihara S. J. // Org. Chem. – 2007. – № 72. – P. 6905.

17. Knöchel A. O. Development of a NO-carrier added method for ^{18}F – labeling of aromatic compounds by fluorodediazonation / Knöchel A., Zwernemann O. // J. Label. Comp. Radioparm. – 1986. – № 38. – P. 325-335.

18. Nazaretyan V. P. Benzothiazol-2-yl(difluoro)methanesulfonic acid: Synthesis and reactions / Nazaretyan V. P.; Volkov N. D.; Liptuga N. I. // Rus. J. Org. Chem. – 2006. – № 42. – P. 1188.

19. Tang Z. Y. Rhodium (I)-catalyzed synthesis of aryltriethoxysilanes from arendiazonium tosylate with triethoxysilane. / Tang Z. Y., Zhang Yu., Wang T., Wang W. // Synlett. – 2010. – № 5. – P. 804-808.

20. Filimonov V. D. Unusually stable, versatile, and pure arenediazonium tosylates: their preparation, structures, and synthetic applicability / Filimonov V. D., Trusova M., Postnikov P., Krasnokutskaya E. A., Lee Y. M., Hwang H. Y., Kim H., Chi K.-W. // Org. Lett. – 2008. –Vol. 10. – № 18. – P. 3961-3964.

21. Трусова М. Е. Иодирование и диазотирование-иодирование ароматических соединений. Синтез, строение и свойства стабильных арендиазоний тозилатов / Трусова Марина Евгеньевна // Дисс. … кан. хим. наук 02.00.03. – Томск – 2009. – 163 с.

22. Trusova M. A Green Procedure for the Diazotization-Iodination of Aromatic Amines under Aqueous, Strong-Acid-Free Conditions / Trusova M., Krasnokutskaya E. A., Postnikov P., Choi Y., Chi K.-W., Filimonov V. D. // Synthesis. – 2011. – № 13. – P. 2154-2158.

23. Riss P. J. No carrier-added nucleophilic aromatic radio fluorination using solid phase supported arendiazonium sulfonates and 1-(aryldiazenyl)pipeazines / Riss P. J., Kuschel S., Aigbirhio F. // Tert. Lett. – 2012. – № 53. – P. 1717-1719.

24. Kutonova K. V. A Simple and Effective Synthesis of Aryl Azides via Arenediazonium Tosylates / Kutonova K. V., Trusova M. E., Postnikov P. S., Filimonov V. D., Parello J. // Synthesis. – 2013. – № 45. – P. 2706-2710.

25. Velikorodov A. V. Somechemical transfomations of alkyl (4-aminophenyl)carbamates / Velikorodov A. V., Ionova V. A., Temirbulatova S. I., Suvorova M. A. // Russ. J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 49. – № 7. – P. 1007-1008.

26. Постников П. С. Арендиазоний тозилаты как новые эффективные агенты ковалентной прививки ароматических групп к углеродным оболочкам металлических наночастиц / Постников П. С., Трусова М. Е., Федущак Т. А., Уймин М. А., Ермаков А. Е., Филимонов В. Д. // Российские нанотехнологии. – 2010. – 5. – № 78. – С. 15-16.

27. Min M. Changes in major charge transport by moleculars patial orientation in grapheme channel field effect transistors / Min M., Seo S., Lee Ju., Lee S. M., Hwang E., Lee H. //Chem. Commun. – 2013. – № 49. – P. 6289-6291.

28. Kutonova K. V. Matsuda–Heck reaction with arenediazonium tosylates in

water / Kutonova K. V,. Trusova M. E., Stankevich A. V., Postnikov P. S., Filimonov V. D. // Beilstein J. Org. Chem. – 2015. – № 11. – P. 358-362

29. Третьяков А. Н. Аминопиридины: новые подходы к электрофильному иодированию и некоторые химические превращения на основе реакции диазотирования / Третьяков Алексей Николаевич // Дисс. … кан. хим. наук 02.00.03. – Томск – 2011. – 104 с.

30. Tretyakov A. N. A new one-pot solvent-free synthesis of pyridinyl tosylates via diazotization of aminopyridines / Tretyakov A. N., Krasnokutskaya E. A., Gorlushko D. A., Ogorodnikov V. D., Filimonov V. D. // Tetrahedron Lett. – 2011. – № 52. – P. 85-87.

31. Гусельникова О. А. Синтез и характеристика первых представителей додецилбензолсульфонатов арендиазония / Гусельникова О. А., Кутонова К. В., Трусова М. Е., Постников П. С.,. Филимонов В. Д. // Изв. АН. Серия химическая. – 2014. – № 1. – С. 289-230.

32. Кутонова К. В. Первый пример реакций хлоро- и гидродедиазонирования ароматических аминов действием нитрита натрия, CCl_4, $CHCl_3$ в отсутствие меди / Кутонова К. В., Трусова М. Е.,. Постников П. С, Филимонов В. Д. // Изв. АН. Серия химическая. – 2012. – № 1. – С. 203-205.

33. . Kutonova K. V. The first example of the copper-free chloro- and hydrodediazoniation of aromatic amines using sodium nitrite, CCl_4, and $CHCl_3$ / Kutonova K. V, Trusova M. E., Postnikov P. S, Filimonov V. D. // Russ. Chem. Bull. – 2012. – № 61. – P. 206-208.

34. Vajpayee V. Halogenation and DNA cleavage via thermally stable arenediazonium camphorsulfonate salts / Vajpayee V., Moon M. E., Lee S., Ravikumar S., Kim H., Ahn B., Choi S., Hong S. H., Chi K.-W. // Tetrahedron. – 2013. – № 69. – P. 3511-3517.

35. Zarei A. A one-pot method for the iodination of aryl amines via stable aryl diazonium silica sulfates under solvent-free conditions / Zarei A., Hajipour A. R., Khazdoozd L. //Synthesis. – 2009. – P. 941–944.

36. Zarei A. Rapid and efficient diazotization and diazo coupling reactions on silica sulfuric acid under solvent-free conditions / Zarei A., Hajipour A. R., Khazdooz L., Mirjalili B. F., Najafi C. A. // Dye. Pigment. – 2009. – № 81. – P. 240-244.

37. Zarei A. A fast and efficient method for the preparation of aryl azides using stable aryl diazonium silica sulfates under mild conditions / Zarei A., Hajipour A. R., Khazdooz L., Aghaei H. // Tetrahedron Lett.– 2009. – № 50. – P. 4443-4445.

38. Zarei A. Microwave-assisted click chemistry synthesis of 1,2,3-triazoles from aryldiazonium silica sulfates in water/ Zarei A., Khazdooz L., Hajipour A. R., Aghaei H., Azizi G. // Synthesis. – 2012. – Vol. 44. – № 21. – P. 3353-3360.

39. Zarei A. Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryldiazonium silica sulfates under mild and heterogeneous conditions / Zarei A., Khazdooz L., Hajipour A. R., Rafiee F., Azizi G., Abrishami F. // Tetrahedron Lett. – 2012. – № 53. – P. 406-408.

40. Zarei A. Aryldiazonium silica sulfates as efficient reagents for Heck-type arylation reactions under mild conditions / Zarei A., Khazdooz L., Pirisedigh A., Hajipour A. R., Seyedjamali H., Aghaei H/ // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52. – № 35. – P. 4554-4557.

41. Nemati F. Green and efficient diazotization-iodination of aryl amines using cellulose sulfuric acid as a biodegradable and recyclable proton source under solvent-free condition / Nemati F., Elhampour A. // Sci. Iran. – 2012. – Vol. 19. – № 6. – P. 1594-1596.

42. Butler R. N. The Diazotization of Heterocyclic Amines / Butler R. N. // Chem. Rev. – 1975. – № 75. – P. 241-256.

43. Naidek K. P. Ruthenium Acetate Cluster Amphiphiles and Their Langmuir-Blodgett Films for Electrochromic Switching Devices / Naidek K. P., Hoffmeister D. M., Pazinato J., Westphal E., Gallardo H., Nakamura M., Araki K., Toma H. E., Winnischofer H. // Eur. J. Inorg. Chem. – 2014. – № 2014. – P. 1150-1157.

44. Abramovitch R. A. Pyridine and its derivates / Abramovitch R. A. // John Wiley&Sons, New York, London, Sydney, Toronto. – 1978. – № 2. – P. 221-227.

45. Maloney K. M. One-pot iodination of hydroxypyridines / Maloney K. M., Nwakpuda E., Kuethe J. T., Yin J. // J. Org. Chem. – 2009. – № 74. – P. 5111-5114.

46. Kuroda J. I. N-heterocyclic carbene derived Nickel-Pincer complexes: Efficient and applicable catalysts for Suzuki-Miyaura coupling reactions of aryl/alkenyl tosylates and mesylates / Kuroda J. I., Inamoto K., Hiroya K., Doi T. // European J. Org. Chem. – 2009. – P. 2251-2261.

47. Bissember A. C. Microwave-assisted trans-halogenation reactions of various chloro-, bromo-, trifluoromethanesulfonyloxy- and nonafluorobutanesulfonyloxy-substituted quinolines, isoquinolines, and pyridines leading to the corresponding iodinated heterocycles / Bissember A. C., Banwell M. G. // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74. – № 13. – P. 4893-4895.

48. Munday R. H. Palladium-catalyzed carbonylation of aryl tosylates and mesylates / Munday R. H., Martinelli J. R., Buchwald S. L. // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – Vol. 130. – № 9. – P. 2754-2755.

49. Chung S. Aminocarbonylation of aryl tosylates to carboxamides / Chung S., Sach N., Choi Ch., Yang X., Drozda S. E., Singer R. A., Wright S. W. // Org. Lett. – 2015. – № 11. – P. 2848-2851.

50. Leowanawat P. $Ni(COD)_2/PCy_3$ catalyzed cross-coupling of aryl and heteroaryl neopentylglycolboronates with aryl and heteroaryl mesylates and sulfamates in THF at room temrerature / Leowanawat P., Zhang N., Resmerita A.-M., Rosen B. M., Percec V. // J. Org. Chem. – 2011. – № 76. – P. 9946-9955.

51. Gøgsig T.M. Heteroaromatic tosylates as electrophiles in regioselective Mizoroki-Heck-coupling reactions with electron-rich olefins / Gøgsig T. M., Lindhardt A. T., Dekhane M., Grouleff J., Skrydstrup T. // Chem. - A Eur. J. – 2009. – Vol. 15. – № 14. – P. 5950-5955.

52. Hamer M. Synthesis and nematocidal activity of 2-pyridyl alkanesulfonates / Hamer M., Huffman C. W., Ristich S. S.// J. of Agricultural and Food Chem. – 1970. – № 18. – P. 57-59.

53. Lei X. Chromatography-free and Eco-friendly synthesis of aryl tosylates and mesylates / Lei X., Jalla A., Abou Shama M. A. Stafford J. M., Cao B. // Synthesis. – 2015. – № 47. – P. 2578-2585.

54. Ritter T., Stanek K., Larrosa I., Carreira E. M. // Org. Lett. – 2004. – Vol. 6. – № 9. – P. 1513-1514.

55. Fan Sh. Pd-catalyzed direct cross-coupling of electron-deficient polyfluoroarenes with heteroaromatic tosylates / Fan Sh., Yang J., Zhang X. // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13. – № 16. – P. 4374-4377.

56. Ginsburg S. Methanesulfonates of tertiary and quaternary amino alcohols / Ginsburg S. // Notes. – 1962. – № 5. – P. 1364-1367.

57. Ogata T. Palladium-catalyzed amination of aryl and heteroaryl tosylates at room temperature / Ogata T., Hartwig J. F. // J. Am. Chem. – 2008. – № 130. – P. 13848-13849.

58. Agrawai T. Iron-catalyzed cross-coupling reactions of alkyl grignards with aryl sulfamates and tosylates / Agrawai T., Cook S. P. // Org. Lett. – 2013. – № 15. – P. 96-99.

59. Cavallito Ch. J. Catalytic hydrogenation of pyridinyl and quinolinyl esters of sulfonic acids / Cavallito Ch. J.; Haskell T. H. // J. Am. Chem. Soc. – 1944. – № 66. – P. 1927-1929.

60. Del Giudice M. R., Settimj G. Proton and carbon nuclear magnetic resonance study some N- and O-acyl derivates of monohydroxypyridines / Del Giudice M. R., Settimj G. // Tetrahedron. – 1984. – № 40. – P. 4067-4080.

61. Kuroda J.-I. N-heterocyclic carbene derived Nickel-pincer complexes: efficient and applicable catalysts for Suzuki-Miyaura coupling reactions of Aryl/Alkenyl tosylates and mesylates / Kuroda J.-I., Inamato K., Hiroya K., Doi T. // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – P. 2251-2261.

62. Gooßen L. J. Low-temperature Ag/Pd-catalyzed decarboxylative cross-coupling of aryl triflates with aromatic carboxylate salts. // Gooßen L. J., Lange P. P., Rodríguez N., Linder C. // Chem. - A Eur. J. – 2010. – № 16. – P. 3906-3909.

63. Sergeev M. E. Titania-Catalyzed Radiofluorination of Tosylated Precursors in Highly Aqueous Media / Sergeev M. E., Morgia F., Lazari M., Jr C. W., Van R. M. // J. Am. Chem. Soc. – 2015. – Vol. 137. – № 17. – P. 5686-5694.

64. Kobayashi Y. Scope and limitation of the nickel-catalyzed coupling reaction between lithium borates and mesylates / Kobayashi Y., William A. D., Mizojiri R. // J. Organomet. Chem. – 2002. – Vol. 65. – № 3. – P. 91-97.

65. Abramovitch R. A. Thermal decomposition of o- and p-benzenedisulfonyl azides in benzene, cyclohexane, cyclohexene and tetracyclone / Abramovitch R. A., Knaus G. N. // J. Org. Chem. – 1975. – Vol. 40. – № 7. – P. 883-889.

66. Seganish M. W. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Triethylammonium Bis(catechol)Silicates with Aryl Bromides Using Microwave Irradiation / Seganish M. W., Deshong P. // Org. Lett. – 2004. – № 69. – P. 7449-7455.

67. Echavarren A. M. Palladium-catalyzed coupling aryl triflates with organostannanes / Echavarren A. M., Stille J. K. // J. Am. Chem. Soc. – 1987. – № 109. – P. 5478.

68. Xu X. H. Regioselective synthesis of heteroaryl triflones by LDA (lithium diisopropylamide)-mediated anionic thia-Fries rearrangement / Xu X. H., Wang X., Liu G. K., Tokunaga E., Shibata N. // Org. Lett. – 2012. – № 14. – P. 2544-2547.

69. Rahman O. Organic bases as additives to improve the radiochemical yields of [^{11}C]ketones prepared by the Suzuki coupling reaction / Rahman O., Llop J., Långström B. // European J. Org. Chem. – 2004. – № 68. – P. 3558-3562.

70. Kwong F. Y. A novel synthesis of functionalised tertiary phosphines by palladium catalysed phosphination with triarylphosphines / Kwong F. Y., Lai C. W., Tian Y., Chan K. S. // Tetrahedron Lett. – 2000. – № 41. – P. 10285-10289.

71. Draper T. L. Synthesis of 3-pyridylpropenoic acid esters via Heck coupling of substituted 3-pyridyl triflates / Draper T. L., Beiley T. R. // Synlett. – 1995. – № 2. – P. 157-158.

72. Yang D. Further studies on bis-charged tetraazacyclophanes as potent inhibitors of small conductance Ca^{2+}-activated K^{+} channels / Yang D., Arifhodzic L., Ganellin C. R., Jenkinson D. H. // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – № 63. – P. 907-923.

73. Frantz D. E. Practical synthesis of aryl triflates under aqueous conditions / Frantz D. E., Weaver D. G., Carey J. P., Kress M. H., Dolling U. H. // Org. Lett. – 2002. – Vol. 4. – № 26. – P. 4717-4718.

74. Wentworth A. D. A soluble polymer-supported triflating reagent: a high – throughput synthetic approach to aryl and enol triflates / Wentworth A. D., Wentwonth P., Mansoor F. U., Janda K. D. // Org. Lett. – 2000. – Vol. 2. – № 4. – P. 477-480.

75. Keumi T. 2-Pyridinyl triflate was used as a “triflating” agent for carboxylic acids in Friedel-Crafts acylation reactions / Keumi T., Saga H., Taniguchi R., Kitajima H. // Chem. Lett. – 1977. – P. 1099.

76. Keumi T. 2-(Trifluoromethylsulfonyloxy)pyridine as a reagent fot the ketone synthesis from carboxylic acids and aromatic hydrocarbons / Keumi T., Yoshimura K., Shimada M., Kitajima H. // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1988. – № 61. – P. 455-459.

77. Cacchi S. A convenient synthesis of nitrogen-containing heterocycles bearing amino substituents from heteroaryl triflates / Cacchi S., Carangio A., Fabrizi G., Moro L., Pace P. // Synlett. – 1997. – P. 1400-1402.

78. Краснокутская Е. А. Окисление и галогенирование действием галогенов и галогенидов: экспериментальное и теоретическое исследование реакций, новые методы синтеза вицинальных ди-, поликарбонильных соединений и арилгалогенидов / Краснокутская Елена Александровна // Дисс. … д. хим. наук 02.00.03. – Томск – 2007. – 280 с.

79. Romming C. Structure of Benzene Diazonium Chloride / Romming C. // Acta Chem. Scand. – 1963. – Vol. 17. – № 5. – P. 1444-1445.

80. Andersen O. The crystal structure of benzenediazonium tribromide / Andersen O., Romming C. // Acta Chem. Scand. – 1962. – Vol. 16 – № 8. – P. 1882-1889.

81. Romming C. Structural Studies on the Sulfur-Nitrogen Bond. II. The Crystal Structure of Tris(morpholino)sulfonium Tetraphenylborate. A Comparison with the Structure of Tris(morpholino)phosphine / Romming C., Nevstad G. O., Songstad J. // Acta Chem. Scand. – 1982. – № 36. – P. 407-415.

82. Sy W.-W. Iodination of methoxyamphetamines with iodine and silver sulfate / Sy W.-W. // Tetrahedron Lett. – 1993. – Vol. 34. – № 39. – P. 6223-6224.

83. Colas C. An efficient procedure for the synthesis of crystalline aryldiazonium trifluoroacetates synthetic applications / Colas C., Goeldner M. // Eur. J. Org. Chem. - 1999. – № 6. – P. 1357-1366.

84. Pauling L. The Nature of the Chemical Bond / Pauling, L. // Ithaca: Cornell Univ. – 1960. – P. 3.

85. http://www.unece.org/trans/danger/danger.html

86. Кутонова К. В. Синтез реакционная способность и новые области применения арендиазоний тозилатов и арендиазоний додецилбензолсульфонатов в органическом синтезе / Кутонова Ксения Валентиновна // Дисс. … кан. хим. наук 02.00.03. – Томск – 2015. – 153 с.

87. Minaev B. F. DFT study of electronic properties, structure and spectra of aryl diazonium cations / Minaev B. F., Bondarchuk S. V., Girtu M. A. // J. Mol. Sruct. – 2009. – № 904. – P. 14.

88. Zollinger R., Glaser C. J., Horan E. D., Nelson M. K. Hall. // J. Org. Chem. – 1992. – № 57. – P. 215-228.

89. Glaser R. Average ionization energies of fragments in molekules from fragment transfer energies / Glaser R., Choy G. S.-C., Horan C. J. // J. Org. Chem. – 1992. – № 57. – P. 995-999.

90. Bunnet J. F. Thermolysis of arendiasonium salts in acidic methanol / Bunnet J. F., Yijima C. // J. Org. Chem. – 1977. – Vol. 42. – № 2. – P. 639-643.

91. Haworthi J. W. Arylpyridines. Part III. Anisyl- and Nitroanisyl pyridines / Haworthi J. W., Hey D. H., Heilborn M. // Journal Homepage. – 1940. – P. 358-361

92. Xue D. Direct Arylation of N-Heteroarenes with Aryldiazonium Salts by Photoredox Catalysis in Water / Xue D., Jia Zh., Zhao C., Zhang Y., Wang Ch., Xiao J. // Chem. Eur. J. – 2014. – № 20. – P. 2960-2965.

93. Leclerc G. Cardiotonic agents: Synthesis and structure-activity relationships in a new class of 3-, 4- and 5-pyridyl-2(1H)-quinolone derivatives / Leclerc G., Marciniak G., Decker N., Schwartz J. // J. Med. Chem. – 1986. – Vol. 29. – № 12. – P. 2427-2432.

94. Robinson M. K. Palladium-catalyzed homocoupling of arenediazonium salts: an operationally simple synthesis of symmetrical biaryls / Robinson M. K., Kochurina V. S., Hanna J. M. // Tetrahedron Lett. – 2007. – № 48. – P. 7687-7690.

95. Firstova O. A. Biphenyles symetriques: les approaches de la synthese et l'application / O. A. Firstova, A. G. Fefelova, V. E. Belyaeva // Коммуникативные аспекты языка и культуры. Томск : Изд-во ТПУ. – 2014. – № 3. – 141-145 с.

96. Джоуль Д. Химия гетероциклических соединений / Джоуль Д., Миллс К. – М.: Мир. – 2004. – 728 с.

97. Boateng C.A. Optimization of 3-(phenylthio)quinolinium compounds against opportunistic fungal pathogens / Boateng C. A., Zhu X. Y., Jacob M. R., Khan S. I., Walker L. A., Ablordeppey S. Y. // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – № 46. – P. 1789-1797.

98. Qureshi Z. A Simple, Efficient, and Recyclable Phosphine-Free Catalytic System for Carbonylative Suzuki Coupling Reaction of Aryl and Heteroaryl Iodides / Qureshi Z., Deshmukh K., Tambade P., Bhanage B. // Synthesis. – 2011. – № 2011. – P. 243-250.

99. Shen Q. Synthesis of Fluorinated 1,4,5-Substituted 1,2,3-Triazoles by RuAAC-Reaction / Shen Q., Han E., Huang Y., Chen Q-Y., Guo Y. // Synthesis. – 2015. – № 47. – P. 3936-3946.

100. Li J. Rapid Synthesis, Screening, and Identification of Xanthone- and Xanthene-Based Fluorophores Using Click Chemistry / Li J., Hu M., Yao S.Q. // Org. Lett. – 2009. – № 11. – P. 3008-3011.

101. C.-P. Lin, P. Florio, C. Zhang, D. P. Fredericks, K. Saito, W. R Jackson, M. T. W Hearn. // Tetrahedron. – 2014. – № 70. – P. 8520.

102. Di Fabio R., St-Denis Y., Sabbatini F. M., Andreotti D., Arban R., Bernasconi G., Braggio S., Blaney F. E., Capelli A. M., Castiglioni E., Di Modugno E., Donati D., Fazzolari E., Ratti E., Feriani A., Contini S., Gentile G., Ghirlanda D., Provera S., Marchioro C., Riberts K. L., Mingardi A., Mattioli M., Nalin A., Pavone F., Spada S., Trist D. G., Worby A. // J. Med. Chem. – 2008. – № 51. – P. 7370.

103. Ribecai A., Bacchi S., Delpogetto M., Guelfi S., Manzo M., Perboni A., Stabile P., Westerduin P., Hourdin M., Rossi S., Provera S., Turco L. // Org. Proc. Res. Develop. – 2010. – № 14. – P. 895.

104. Ueda S. Completely N^1-selective palladium-catalyzed arylation of unsymmetric imidazoles: application to the synthesis of nilotinib / Ueda S., Su M., Buchwald S. L. // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – № 134. – P. 700-706.

105. Arterburn J. B. Catalytic amination of 2-substituted pyridines with hydrazine derivatives / Arterburn J. B., Rao K. V., Ramdas R., Dible B. R. // Org. Lett. – 2001. – № 9. – P. 1351-1354.

106. Hammound H. Direct guanidinylation of aryl and heteroaryl halides via copper-catalyzed cross-coupling reaction / Hammound H., Schmitt M., Bihel F., Antheaume C., Bourguignon J.-J. // J. Org. Chem. – 2012. – № 77. – P. 417-423.

107. Yao M. L. A practical approach to stereodefined cyclopropyl-substituted heteroarenes using a Suzuki-type reaction / Yao M. L., Deng M. Z. // New J. Chem. – 2000. – № 24. – P. 425-428.

108. Vyvyan J. R. Suzuki-Miyuara cross-coupling of 3-pyridyl triflates with alk-1-enyl-2-pinacol boronates / Vyvyan J. R., Dell J. A., Ligon T. J., Motanic K. K., Wall H. S. // Synthesis. – 2010. – № 21. – P. 3637-3644.

109. Jana N. Development of a Suzuki cross-coupling reaction between 2-azidoarylboronic pinacolate esters and vinyl triflates to enable the synthesis of [2,3]-fused indole heterocycles / Jana N., Nguyen Q., Driver T. G. // J. Org. Chem. – 2014. – № 79. – P. 2781-2791.

110. Molander G. A. Development of the Suzuki-Miyuara cross-coupling reaction: use of air-stable potassium alkynyltrifluoroborates in aryl alkynylations / Molander G. A., Katona B. W., Machrouhi F. // J. Org. Chem. – 2002. – № 67. – P. 8416-8423.

111. Molander G. A. Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of potassium alkenyltrifluoroborates / Molander G. A., Bernardi C. R. // J. Org. Chem. – 2002. – № 67. – P. 8424-8429.

112. Oh-e T. Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of organoboron compounds with organic triflates / Oh-e T., Miyaura N., Suzuki A. // J. Org. Chem. – 1993. – № 58. – P. 2201-2208.

113. Bleicher L. S. A practical and efficient synthesis of the selective neuronal acetylcholine-gated ion channel agonist (S)-(–)-5-ethynyl-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)pyridine maleate (SIB-1508Y) / Bleicher L. S., Cosford N. D. P., Herbaut A., McCallum J. S., McDonald J. A. // J. Org. Chem. – 1998. – № 63. – P. 1109-1118.

114. Okita T. Palladium-catalyzed coupling of heteroaromatic triflates with acetylene and its application for a dynemicin a intermediate / Okita T., Isobe M. // Tetrahedron. – 1995. – № 51. – P. 3737-3744.

115. Nishihara Y. Coupling reactions of alkynylsilanes mediated by a Cu(I) salt: novel syntheses of conjugate diynes and disubstituted ethynes / Nishihara Y., Ikegashira K., Hirabayashi K., Ando J.-I., Mori A., Hiyama T. // J. Org. Chem. – 2000. – № 65. – P. 1780-1787.

116. Kim H. An efficient preparation of indozolizines through a tandem palladium-catalyzed cross-coupling reaction and cycloisomerization / Kim H., Lee K., Kim S., Lee P. H. // Chem. Commun. – 2012. – № 46. – P. 6341-6343.

117. Kanagaraj K. The aminocyclodextrin/$Pd(OAc)_2$ complex as an efficient catalyst for the Mizoroki-Heck cross-coupling reaction / Kanagaraj K., Pitchumani K. // Chem. Eur. J. – 2013. – № 5. – P. 365-373.

118. Gros Ph. Efficient and regioselective access to bis-heterocycles via palladium-catalysed coupling of organostannanes and organozincates derived from C-6 lithiated 2-methoxypyridine / Gros Ph., Fort Y. // Synthesis. – 1999. – № 5. – P. 754-756.

119. Ren R. X. F. Total synthesis of the ocular age pigment A2-E: a convergent pathway / Ren R. X. F., Sakai N., Nakanishi K. // J. Am. Chem. Soc. – 1997. – № 119. – P. 3619-3620.

120. Ben-Shabat S. Fluorescent pigments of the retinal pigment epithelium and age-related macular degeneration / Ben-Shabat S., Parich C.A., Hashimato M., Liu J.,

Nakanishi K.,. Sparrow J.R. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – № 11. – P. 1533-1540.

121. Godard A. Convergent synthesis of the streptonigrin alkaloid skeleton. Directed orthometalation connection to aryl-aryl cross-coupling / Godard A., Rovera J.-C., Marsais F., Ple N., Queguiner G. // Tetrahedron. – 1992. – № 48. – P. 4123-4134.

122. Hitchcock S. A. Selectivity in palladium(0)-catalyzed cross-coupling reactions: application to a tandem Stille reaction / S. A. Hitchcock, D. R. Mayhugh, G. S. Gregory. // Tetrahedron Lett. – 1995. – № 50. – P. 9085-9088.

123. Shimada M. Preparation and reactions of quinolinyl (or pyridinyl)phosphonium salts with base and pivalaldehyde / Shimada M., Sugimoto O., Sato A., Tanji K.-I. // Heterocycles. – 2011. – № 83. – P. 837-847.

124. Kwong F. Y. A novel synthesis of functionalized tertiary phosphines by palladium catalysed phosphination with triarylphosphines / Kwong F. Y., Lai C. W., Tian Y., Chan K. S. // Tetrahedron Lett. – 2000. – № 41. – P. 10285-10289.

125. Savage S. A. Efficient synthesis of 4-, 5- and 6-methyl-2,2'-bipyridine by Negishi cross-coupling strategy followed by high-yield conversion to bromo- and chloromethyl-2,2'-bipyridines / Savage S. A., Smith A. P., Fraser C. L. // J. Org. Chem. – 1998. – № 63. – P. 10048-10051.

126. Just-Baringo X. From 2,6-dichloronicotinic acid to thiopeptide cores / Just-Baringo X., Albericio F., Alvarez M. //Eur. J. Org. Chem. – 2013. – P. 6404-6419.

127. Vachhani D. D. Pd/Cu-catalyzed C-H arylation of 1,3,4-thiadiazoles with (hetero)aryl iodides, bromides, and triflates / Vachhani D. D., Sharma A., Van der Eycken E. // J. Org. Chem. – 2012. – № 77. – P. 8768-8774.

128. Duric S. Synthesis of unsymmetrically substituted bipyridines by palladium-catalyzed direct C-H arylation of pyridine N-oxides / Duric S., Tzschucke C. C. // Org. Lett. – 2011. – № 13. – P. 2310-2313.

129. Riguet E. Versatile palladium-catalyzed arylation of organomanganese chlorides by aryl bromides / Riguet E., Alami M., Cahiez G. // J. Organomet. Chem. – 2001. – № 624. – P. 376-379.

130. Tsuchimoto T. Indium-catalyzed heteroaryl-heteroaryl bond formation through nucleophilic aromatic substitution / Tsuchimoto T., Iwabuchi M., Nagase Y., Oki K., Takahashi H. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – № 50. – P. 1375-1379.

131. Font-Sanchis E. Indium-mediated synthesis of heterobiaryls / Font-Sanchis E., Cespedes-Guirao F. J., Sastre-Santos A., Fernandez-Lazaro F. // J. Org. Chem. – 2007. – № 72. – P. 3589-3591.

132. Ackerman L. Well-defined air-stable palladium HASPO complexes for efficient Kumada-Corriu cross-couplings of (hetero)aryl or alkenyl tosylates / Ackerman L., Lovell M. M., Weix D. J. // Nature. – 2015. – № 524. – P. 454-459.

133. . Dolle R. E. Palladium catalyzed alkoxycarbonylation of phenols to benzoate esters / Dolle R. E., Schmidt S. J., Kruse L. I. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1987. – № 5. – P. 904-905.

134. Rahman O. Organic bases as additives to improve the radiochemical yields of [11C]ketones prepared by the Suzuki coupling reaction / Rahman O., Llop J., Langstrom B. // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – P. 2674-2678.

135. Wakchaure P. B. Synthesis of vinyl- and aryl-acyl sulfonimidamides through Pd-catalyzed carbonylation using $Mo(CO)_6$ as ex situ CO source / Wakchaure P. B., Borhade S. R., Sandstrom A., Arvidsson P. I. // Eur. J. Org. Chem. – 2015. – P. 213-219.

136. Aoki S. Synthesis of 1,4-dicarbonyl coumpounds and 4-keto pimelates by palladium-catalyzed carbonylation of siloxycyclopropanes / Aoki S., Nakamura E. / Tetrahedron. – 1991. – № 24. – P. 3935-3946.

137. Trécourt F. New Syntheses of Substituted Pyridines via Bromine–Magnesium Exchange / Trécourt F., Breton G., Bonnet V., Mongin F., Marsais F., Quéguiner G. // Tetrahedron. – 2000. – № 56. – P. 1349-1360.

138. Meyer-Eppler G. Cheap and Easy Synthesis of Highly Functionalized (Het)aryl Iodides via the Aromatic Finkelstein Reaction / Meyer-Eppler G., Küchler L., Tenten C., Benkhäuser C., Brück S., Lützen A. // Synthesis. – 2014. – № 46. – P. 1085-1090.

139. Daab J. C. Total Syntheses of the Alkaloids Ipalbidinium and Clathryimine B / Daab J. C., Bracher F. // Monatshefte four Chemie. – 2003. – № 134. – P. 573-583.

140. Kondo Y. TMP−Zincate as Highly Chemoselective Base for Directed Ortho Metalation / Kondo Y., Shilai M., Uchiyama M., Sakamoto T. // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – № 121. – P. 3539-3540.

141. Третьяков А. Н. Диазотирование-иодирование аминопирдинов в неводных слабокислотных средах / Третьяков А. Н., Краснокутская Е. А., Лесина Ю. А., Огородников В. Д. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 8. – P. 741-744.

142. Jones-Mensah E. Dimethyl Sulfoxide as a Synthon in Organic Chemistry / Jones-Mensah E., Karki M., Magolan J. // Synthesis – 2016.

143. Chernzstry D. A Simple Preparation of Aromatic or Heteroaromatic Sulphides / Chernzstry D., Unzverszty T. A., Statzon C. A. – 1980. – P. 28-29.

144. Hendriks C. M. M. Sulfoxide-to-Sulfilimine Conversions: Use of Modified Burgess-Type Reagents / Hendriks C. M. M., Lamers P., Engel J., Bolm C. // Adv. Synth. Catal. – 2013. – № 355. – P. 3363-3368.

145. Colombano G. A novel potent nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitor synthesized via click chemistry / Colombano G. // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53. – № 2. – P. 616-623.

146. Gu S. Triazole-Functionalized N-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium and Platinum and Efficient Aqueous Suzuki-Miyaura Coupling Reaction / Gu S. // Chem. - An Asian J. – 2010. – Vol. 5. – № 7. – P. 1677-1686.

147. Jindabot S. Palladium(II) complexes featuring bidentate pyridine–triazole ligands: Synthesis, structures, and catalytic activities for Suzuki–Miyaura coupling reactions / Jindabot S., Teerachanan K., Thongkam P., Kiatisevi S., Khamnaen T., Phiriyawirut P., Charoenchaidet S., Sooksimuang T., Kongsaeree P., Sangtrirutnugul P. // J. Organomet. Chem. – 2014. – № 750. – P. 35-40

148. Lowe-Ma C. Tetrazolo pyridines and Furazano pyridine 1-Oxides / Lowe-Ma C., Nissan R. A., Wilson W. S. // J. Org. Chem. – 1990. – Vol. 55. – № 12. – P. 3755-3761.

149. Ni M. Synthesis and characterization of three new 1-D polymeric / Ni M. // Polyhedron. – 2015. – № 85. – P. 329-336.

150. Liu Y. Biological evaluation of new mimetics of annonaceous acetogenins: Alteration of right scaffold by click linkage with aromatic functionalities / Liu Y., Xiao Q., Liu Y., Li Z., Qiu Y., Zhou G. B., Yao Z. J., Jiang S. // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – № 78. – P. 248-258.

151. Lanke S. R. Copper bis(2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptanedionate)–Catalyzed Coupling of Sodium Azide with Aryl Iodides/Boronic Acids to Aryl Azides or Aryl Amines / Lanke S. R., Bhanage B. M // Synth. Commun. – 2014. – Vol. 44. – № 3. – P. 399-407.

152. Stengel I. «Click-chemistry» approach in the design of 1,2,3-triazolyl-pyridine ligands and their Ru(II)-complexes for dye-sensitized solar cells / Stengel I., Mishra A., Pootrakulchote N., Moon S. J., Zakeeruddin S. M., Grätzel M., Bäuerle P. // J. Mater. Chem. – 2011. – № 21. – P. 3726.

153. Anna F. D. Ionic Liquids /[bmim][N_3] Mixtures: Promising Media for the Synthesis of Aryl Azides by S_NAr / Anna F. D., Marullo S., Noto R., Organica C. // Physics (College. Park. Md). – 2008. – P. 6224-6228.

154. Cho Y. A. Preparation of Potassium Azidoaryltrifluoroborates and Their Cross-Coupling with Aryl Halides / Cho Y. A, Kim D-S., Ahn H. R., Canturk B., Molander G. A., Ham J. // Org. Lett. – 2009. – № 11. – P. 4330-4333.

155. Abu-Eittah R. H. The electronic absorption spectra of pyridine azides, solvent–solute interaction Spectrochim / Abu-Eittah R. H., Khedr M. K.// Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. – 2009. – № 71. – P. 1688-1694.

156. Mautner F. A. Two new azido bridging Mn(II) 1D systems: Synthesis and characterization of trans-[Mn(N_3)2(2-aminopyridine)2]n and trans-[Mn(N_3)2(4-azidopyridine)2]n / Mautner F. A., Egger A., Sodin B., Goher M. A. S., Abu-Youssef M. A. M., Massoud A., Escuer A., Vicente R.// J. Mol. Struct. – 2010. – № 969. – P. 192-196.

157. Rao X. A highly efficient and aerobic protocol for the synthesis of N-hetroaryl substituted 9-arylcarbazolyl derivates via a palladium-catalyzed ligand-free

Suzuki reaction / Rao X., Liu C., Jin Z. // Org. Biomol. Chem. – 2012. – № 10. – P. 7875-7883.

158. Armarego W. L. F. Purification of laboratory chemicals. / Armarego W. L. F., Chai C. L. L. // Elsevier Science. – 2003. – № 5. – P. 609.

159. Hung T. Q. Synthesis and Properties of 5,7-Dihydropyrido[3,2-b:5,6-b′]diindoles / Hung T. Q., Thang N. N., Hoang D. H., Dang T. T., Ayub K., Villinger A., Lochbrunner S., Flechsig G-U., Langer P. // European J. Org. Chem. – 2015. – № 2015. – P. 1007-1019.

160. Koradin C. Synthesis of polyfunctional indoles and related heterocycles mediated by cesium and potassium bases / Koradin C., Dohle W., Rodriguez A. L., Schmid B., Knochel P. // Tetrahedron. – 2003. – № 59. – P. 1571-1587.

161. Maddani M. R. Chemoselective reduction of azides catalyzed by molybdenum xanthate by using phenylsilane as the hydride source / Maddani M. R., Saravana M. K., Kandikere P. R. // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – № 1. – P. 329-333.

162. Kauer C. Aromatic azapentalenes.III. 1,3a,6,6a – Tetraazapentalenes/ Kauer C., Carboni R. A // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – № 89. – P. 2633-2637.

163. Leffler J. E. Staudinger reaction between triarylphosphines and azides. Mechanism. / Leffler J. E., Temple R. D. // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – № 89. – P. 5235-5246.

164. Lei Yu. Heck Reactions catalyzed by ultrasmall and uniform Pd-nanoparticles supported on polyaniline / Lei Yu., Huang Y., Wei Zh., Ding Y., Su Ch., Xu Q. // J. Org. Chem. – 2015. – № 80. – P. 8677-8683.

165. Zhou J. Fe(II)-catalyzed homocoupling of arenediazonium tetrafluoroborates / Zhou J., Yu Sh., Cheng K., Qi Ch.// J. Chem. Research. – 2012. – № 11. – P. 672-674.

166. Sanavur H. M. $Pd(OAc)_2$ catalyzed homocoupling of arenediazonium salts in ionic liquids: synthesis of symmetrical biaryls / Sanavur H. M., Kalkhambkar R. G., Laali K. K. // Tetrahedron Lett. – 2016. – № 57. – P. 663-667.

167. Ricci //Gazzetta Chimica Italiana. – 1965. – № 95. – P. 465-474.

168. O’Connell J. M. Access to Aromatic Ring-Fused Benzimidazoles Using Photochemical Substitutions of the Benzimidazol-2-yl Radical / O’Connell J. M., Moriarty E., Aldabbagh F. // Synthesis. – 2012. – № 44. – P. 3371-3377.

169. Crestey F. Synthesis of new dehydro 2-azatryptophans and derivates via Heck cross-coupling reactions of 3-iodindazoles with methyl 2-(acetylamino)acrylate / Crestey F., Collot V., Stiebing S., Rault S. // Synthesis. – 2006. – № 20 – P. 3506-3514.

170. Bogányi B. A concise synthesis of indoloquinoline skeletons applying two consecutive Pd-catalyzed reactions / Bogányi B., Kámán J. // Tetrahedron. – 2013. – № 69. – P. 9512-9519.

171. Grubb A. M. Convenient Preparation of Halo-1,3-thiazoles: Important Building Blocks for Materials and Pharmaceutical Synthesis / Grubb A. M., Schmidt M. J., Seed A. J., Sampson P. // Synthesis. – 2012. – № 44. – P. 1026-1029.

172. Kvaskoff D. Interconversion of Nitrenes, Carbenes, and Nitrile Ylides by Ring Expansion, Ring Opening, Ring Contraction, and Ring Closure: 3-Quinolylnitrene, 2-Quinoxalylcarbene, and 3-Quinolylcarbene / Kvaskoff D., Mitschke U., Addicott C., Finnerty J., Bednarek P., Wentrup C. // Aust. J. Chem. – 2009. – № 62. – P. 275-286.

173. Butler R. N. Synthesis, Structure, andAmbidentAlkylationReactions of 3-Aryl-1-(tetrazol-5-yl)triazenes) / Butler R. N., Shelly D. P., Garvin V. C. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1984. – № I. – P. 1589-1592.

174. Tsai W-T. Ligand-Free Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkynes with Aryl Iodides and Vinyl Halides / Tsai W-T., Lin Y-Y., Chen Y-A., Lee C-F. // Synlett. – 2013. – № 25. – P. 443-447.

175. Elangovan A. Synthesis and electrogenerated chemiluminescence of donor-substituted phenylquinolinylethynes and phenylisoquinolinylethynes: effect of positional isomerism. Electronic supplementary information (ESI) available: synthetic procedures, measurement details / Elangovan A., Yang S-W., Lin J-H., Kao K-M., Ho T-I. // Biomol. Chem. – 2004. – № 2. – P. 1597.

176. Den Hertog H. J. The chloropyridines / Den Hertog H. J., Schogt J. C. M., de Bruyn J., de Klerk A. // Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas. – 2010. – № 69. – P. 673-699.

177. Cmoch P. The tetrazole–azide tautomerism of some nitrotetrazolo [1,5-a]pyridines studied by NMR, IR spectroscopy and molecular orbital calculations / Cmoch P., Wiench J. W., Stefaniak L., Webb G. A. // J. Mol. Struct. – 1999. – № 510. – P. 165-178.

178. Wentrup C. 4-Pyridylnitrene and 2-pyrazinylcarbene / Wentrup C., Reisinger A., Kvaskoff D. //Beilstein J. Org. Chem. – 2004. – № 9. – P. 754-760.

179. Zhang E. Chemoselective Synthesis of Polysubstituted Pyridines from Heteroaryl Fluorosulfates / Zhang E., Tang J., Li S., Wu P., Moses J. E., Sharpless K. B. // Chem. - A Eur. J. – 2016. – № 22. – P. 5692-5697.

180. Fu X-L. Efficient Diphosphane-Based Catalyst for the Palladium-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling Reaction of 3-Pyridylboronic Acids European / Fu X-L., Wu L-L., Fu H-Y., Chen H., Li R-X. // J. Org. Chem. – 2009. – № 2009. – P. 2051-2054.

181. De Sarlo F. Inductive and field effects in aromatic substitution. Part I. Kinetics of nitration of 4-phenylpyridine and 4-benzylpyridine / De Sarlo F., Ridd J. H. // J. Chem. Soc. B Phys. Org. – 1979. – P. 712.