

На правах рукописи



ТРЕТЬЯКОВ АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

**АМИНОПИРИДИНЫ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЭЛЕКТРОФИЛЬНОМУ
ИОДИРОВАНИЮ И НЕКОТОРЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НА
ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ДИАЗОТИРОВАНИЯ**

Специальность
02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Томск 2011

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

Научный руководитель

доктор химических наук, доцент
Краснокутская Елена Александровна

Официальные оппоненты

доктор химических наук, профессор
Филимошкин Анатолий Георгиевич

кандидат химических наук, доцент
Кец Татьяна Станиславовна

Ведущая организация

Институт химии нефти СО РАН
(г. Томск)

Защита состоится «28» декабря 2011 года в 14 ч 30 мин, на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.269.04 при ФГБОУ ВПО «Национальном исследовательском Томском политехническом университете» по адресу: 634050, Томск, пр. Ленина 43а, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФГБОУ ВПО НИ ТПУ по адресу 634050, г. Томск, ул. Белинского 53.

Автореферат разослан « » ноября 2011 года

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций,
кандидат химических наук, доцент

 Гиндуллина Т.М.

Общая характеристика работы

Актуальность исследования определяется тем, что иодсодержащие гетероциклы, в частности, иодпиридины находят широкое применение в качестве полупродуктов при получении биологически активных соединений, полимеров различного назначения, комплексонов и др. В то же время методы синтеза производных иодпиридинов и родственных π -дефицитных гетероциклов достаточно ограничены. Поскольку электрофильное иодирование зачастую затруднено, то наиболее надежными методами остаются металлизирование-иодирование, промотируемое металлами трансгалогенирование и реакции замещения diazonиевой группы на иод. При этом важно отметить, что, несмотря на широкое использование diazотирования-иодирования в органическом синтезе, детального изучения этой реакции в ряду аминопиридинов практически не проводилось, накопленный экспериментальный материал не систематизирован, отсутствуют подходы, позволяющие прогнозировать результаты этих процессов.

На кафедре биотехнологии и органической химии Национального исследовательского Томского политехнического университета ранее разработаны эффективные, отвечающие требованиям «Зеленой химии» методы и реагенты diazотирования-иодирования анилинов, электрофильного иодирования дезактивированных и умеренно активированных аренов под действием нетоксичных и удобных в обращении комплексных солей хлорида иода. Однако практически ничего не известно о поведении в этих реакциях π -дефицитных гетероциклов, в частности, аминопиридинов.

Работа проводилась при поддержке государственных контрактов в рамках ФЦП ГК № П1296, № ГК 16.512.11.2127.

Цели работы

- Разработка эффективных, отвечающих требованиям «Зеленой химии» методов электрофильного иодирования аминопиридинов и родственных π -дефицитных гетероциклов;
- Исследование реакций diazотирования аминопиридинов и направлений химических превращений пиридилдiazониевых солей;
- Моделирование квантово-химическими методами всех стадий diazотирования-дедiazотирования аминопиридинов в сравнении с анилинами, определение профилей потенциальной энергии и выявление причин различного химического поведения аминопиридинов и анилинов в этих реакциях.

Научная новизна

1. Обнаружена новая реакция превращения аминопиридинов в пиридилтозилаты diazотированием в присутствии *n*-толуолсульфокислоты.
2. Разработаны новые подходы к электрофильному иодированию аминопиридинов и некоторых аминосодержащих электронодефицитных

гетероциклов под действием $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в метаноле и в отсутствие растворителя.

3. С использованием методов *ab initio* и DFT B3LYP/6-311G* РСМ впервые дана количественная оценка всех стадий механизмов процессов диазотирования-дедиазотирования ряда аминопиридинов в сравнении с анилинами. Главное отличие от анилинов заключается в том, что замена диазогруппы в солях 2- и 4-пиридилдиазония на нуклеофилы происходит равновероятно по механизмам $\text{S}_{\text{N}}1$ и $\text{S}_{\text{N}}2$, при этом низкие энергетические барьеры этих процессов приводят к малой селективности нуклеофильного замещения, что и наблюдается экспериментально.

Практическая значимость

1. Предлагается доступный, безопасный и отвечающий требованиям «Зеленой химии» метод синтеза пиридилтозилатов как ценных полупродуктов органического синтеза из дешевых аминопиридинов.

2. Предлагается удобный, одностадийный метод диазотирования-иодирования аминопиридинов под действием системы $\text{NaNO}_2/\text{H}_3\text{PO}_4/\text{KI}$ в *трет*-бутаноле, позволяющий, как правило, с высокими выходами получать иодпиридины, представляющие большую практическую ценность для тонкого органического синтеза.

3. Результаты проведенных теоретических исследований реакций диазотирования-дедиазотирования дают возможности прогнозировать ход этих процессов в зависимости от строения аминопроизводных пяти- и шестичленных гетероциклов.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Всероссийских научно-практических конференциях студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011); «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2007), «Наукоемкие химические технологии» (Москва, 2007), «I Российско-казахстанской конференции» (Томск, 2011); молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010); молодежной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2011).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи, материалы 10 докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура работы. Работа изложена на 104 страницах, содержит 14 схем, 7 рисунков и 15 таблиц. Состоит из 6 глав, выводов, списка литературы и приложений. Глава 1 представляет литературный обзор по методам диазотирования-галогенирования гетероциклических аминов. В последующих главах излагаются и обсуждаются результаты собственных исследований. Диссертация завершается выводами, списком литературы из 107 наименований.

Положения, выносимые на защиту.

1. Принципиально новый и «зеленый» метод получения пиридилтозилатов из аминопиридинов диазотированием в присутствии *n*-толуолсульфокислоты.

2. Одностадийный метод неводного диазотирования-иодирования аминопиридинов в условиях низкой кислотности среды в присутствии фосфорной кислоты в *трет*-бутаноле.

3. Новые методы электрофильного иодирования аминопиридинов и некоторых аминосодержащих электронодефицитных гетероциклов под действием $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в метаноле и в отсутствие растворителя.

4. Результаты квантово-химического моделирования реакций диазотирования-дедиазотирования аминопиридинов и анилинов.

Основное содержание работы

1. Синтез пиридилтозилатов в водной пасте

Было обнаружено, что аминопиридины (**1-12**) при растирании в агатовой ступке с NaNO_2 , *n*-толуолсульфокислотой в присутствии эквимольных количеств воды при комнатной температуре превращаются в соответствующие пиридилтозилаты (**1a-12a**) (схема 1, табл. 1), идентификация которых проводилась методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ГХМС.

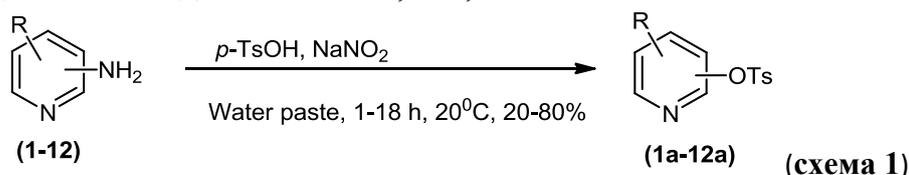
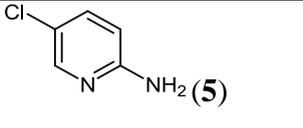
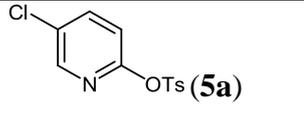
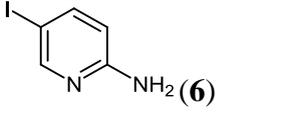
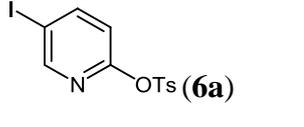
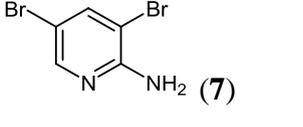
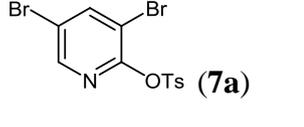
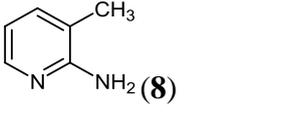
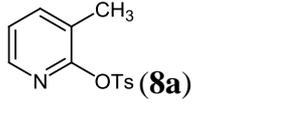
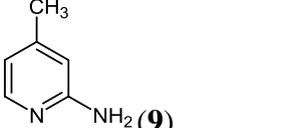
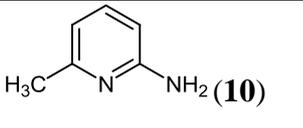
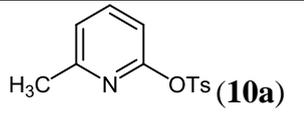
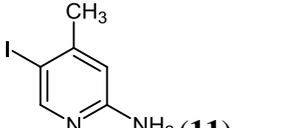
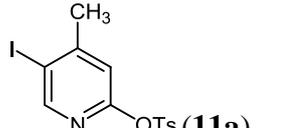
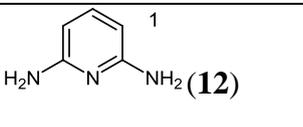
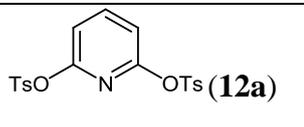


Таблица 1. Тозилирование аминогетероциклов (**1-12**) системой $\text{NaNO}_2/p\text{-TsOH}$ в водной пасте при 20°C (соотношение субстрат: *p*-TsOH/ $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{O}$ 1:3:2:27)

Субстрат	Продукт	Время, ч	Выход, %
		3,5	52
		1,0	50
		1,0	80
		2,5	79

		2	67
		4,5	80
		1,5	66
		1,0	50
		1,0	50
		18	22
		18	70
		2	20

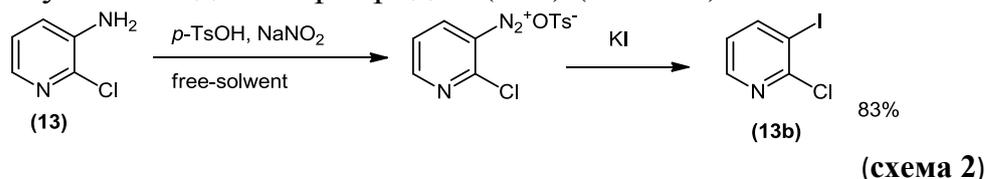
¹ Соотношение аминопиридин: *p*-TsOH/NaNO₂/H₂O 1:6:4:54

Было установлено следующее оптимальное соотношение компонентов реакции: субстрат: *p*-TsOH/NaNO₂/H₂O 1:3:2:27. Уменьшение или, наоборот, увеличение количества *p*-TsOH приводило к понижению выхода целевых пиридилтозилатов (**1a-12a**). Во всех случаях достигалась полная конверсия исходного субстрата. Однако практически всегда наблюдалось образование гидроксипиридинов, выход которых в отдельных случаях становился сопоставимым с выходом целевого тозилата. Качественный и количественный анализ гидроксипиридинов проводился методами ТСХ, ВЭЖХ, ГХ-МС.

Обнаруженная реакция тозилрования представляет собой последовательное диазотирование аминопиридинов с образованием относительно неустойчивой соли диазония, распадающейся с образованием пиридилкатиона, который взаимодействует с *p*-TsOH и водой. Косвенным доказательством такого маршрута является эксперимент, в котором заведомо полученный 5-бром-2-тозилпиридин при длительном нагревании в воде и в

кислой среде, и в присутствии основания не гидролизвался до соответствующего 5-бром-2-гидроксипиридина.

Все попытки синтезировать иодпиридины в описываемых условиях путем добавок к реакционной массе KI не увенчались успехом: основными продуктами были пиридилтозилаты. Единственным исключением оказался 3-амино-2-хлорпиридин (**13**). После растирания субстрата (**13**) с NaNO₂ и *p*-TsOH в водной пасте в течение 8 ч фиксировалась соответствующая соль диазония (реакция с 2-нафтолом), при этом ни гидрокси-, ни тозилпроизводное нами не было обнаружено. После добавления к реакционной массе KI с выходом 83 % был получен 3-иод-2-хлорпиридин (**13b**) (схема 2).



Вопрос об относительной устойчивости солей диазония, их реакционной способности обсуждается нами в разделе 4.

С целью масштабирования и стандартизации процесса диазотирования-тозилирования аминопиридинов в пасте мы провели ряд экспериментов с использованием планетарной шаровой мельницы РМ-100. Реакция проходила за 30 минут при скорости размола 350 об/мин. Предварительные результаты показали, что скорость реакции возросла в 2 раза, а выходы пиридилтозилатов либо сопоставимы с таковыми, полученными при растирании в агатовой ступке, либо несколько снизились за счет побочных процессов смолообразования.

В целом следует отметить, что пиридилтозилаты – ценные полупродукты органического синтеза, традиционно их получают ацилированием гидроксипиридинов тозилхлоридом в среде органического растворителя.

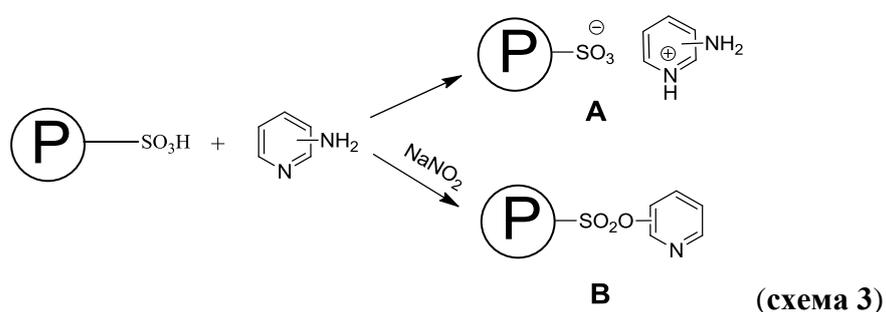
Мы предлагаем дешевый, простой в аппаратном оформлении, одностадийный метод синтеза пиридилтозилатов в водной пасте, отвечающий требованиям «Зеленой химии». При этом реакция протекает при комнатной температуре, а получающиеся целевые продукты выделяются простой обработкой водой и не нуждаются в дополнительной очистке с использованием органических растворителей. Выходы пиридилтозилатов сопоставимы с таковыми, полученными известным ранее методом, а соединения (**4a-7a**, **11a**) синтезированы впервые.

2. Исследование возможности диазотирования-иодирования аминопиридинов системой NaNO₂/KI/сульфокатионит КУ-2-8

Ранее показано [Filimonov V.D. et. al., *Synthesis*, 2008, 2, 185], что для диазотирования-иодирования анилинов в воде *p*-TsOH может быть с успехом заменена на сульфокатионит КУ-2-8. Мы исследовали возможность синтеза иодпиридинов реакцией диазотирования аминопиридинов в воде под действием

NaNO₂, KI и сульфокатионита КУ-2-8 в качестве кислотной компоненты. Оказалось, что в ряду аминопиридинов (**1-4**) в качестве основных продуктов с невысокими выходами получались гидроксипиридины, а желаемые иодпиридины фиксировались только в следовых количествах методом ГХ-МС.

При этом после экстракции водной реакционной массы органическим растворителем большая часть веществ не переходила в экстракты, а, по-видимому, захватывалась сульфокатионитом. Попытки дополнительно извлечь вещества из катионита отмывкой ацетоном или соляной кислотой не изменили ситуацию. Полученные результаты можно объяснить либо солеобразованием придиновых компонентов на поверхности катионита, либо образованием ковалентной связи между пиридином и сульфогруппами катионита (схема 3), подобно образованию пиридилтозилатов с *p*-TsOH (раздел 1).



Таким образом, диазотирование-иодирование аминопиридинов под действием сульфокатионита в отличие от анилинов, к сожалению, не приводит к практически значимым выходам иодпиридинов.

3. Диазотирование-иодирование гетероциклических аминов в слабокислотных средах

Ранее было показано [Krasnokutskaya E.A. et. al., *Synthesis*, 2007, 1, 81] что 2- и 4-аминопиридины под действием NaNO₂/KI/*p*-TsOH в ацетонитриле превращаются в смесь продуктов, главными компонентами которой являются *N*-ацил- и тозилные производные. В то же время 3-аминопиридин в этих условиях успешно превращался до соответствующего иодпроизводного.

Мы обнаружили, что диазотирование-иодирование ряда аминопиридинов и замещенных бензтиазолов успешно проходит в *трет*-бутиловом спирте под действием NaNO₂, KI и стехиометрических количеств фосфорной кислоты (схема 4) (таблица 2).

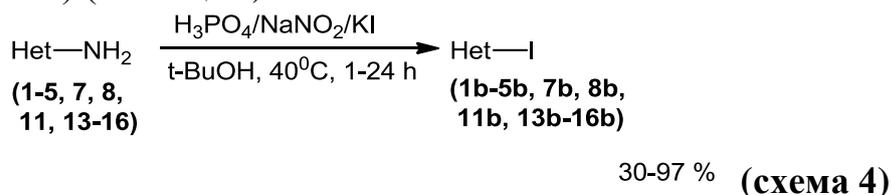
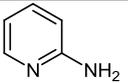
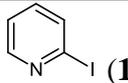
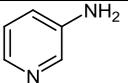
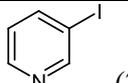
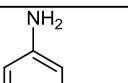
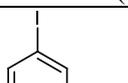
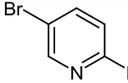
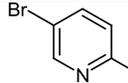
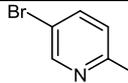
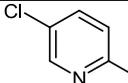
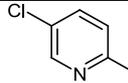
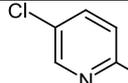
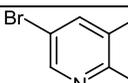
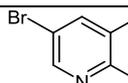
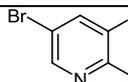
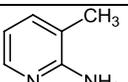
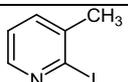
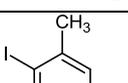
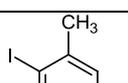
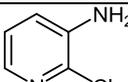
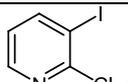
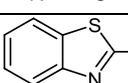
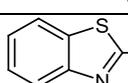
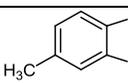
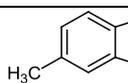
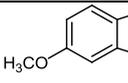
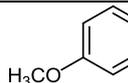


Таблица 2. Диазотирование-иодирование гетероциклических аминов системой $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NaNO}_2/\text{KI}$ в *трет*-бутаноле (соотношением $\text{Het-NH}_2:\text{NaNO}_2:\text{KI}:\text{H}_3\text{PO}_4$ 1:2,5:3:5)

Субстрат	Время, ч	Продукт	Выход, %
 (1)	24	 (1b)	35
 (2)	2	 (2b)	71
 (3)	24	 (3b)	30
 (4)	5	 (4b)	48
		 (4c)	23
 (5)	1,5	 (5b)	34
		 (5c)	15
 (7)	6	 (7b)	36
		 (7c)	54
 (8)	23	 (8b)	34
 (11)	24	 (11b)	55
 (13)	1	 (13b)	77
 (14)	3	 (14b)	96
 (15)	1	 (15b)	97
 (16)	1	 (16b)	78

Было показано, что диазотирование-иодирование аминогетероциклов (**1-5**, **7, 8, 11, 13-16** (табл. 2)) в данных условиях протекает относительно быстро. При этом выходы 3-иодпиридинов (**2b, 13b**) и иодбензотриазолов (**14b-16b**) варьируются от высоких до количественных. В то же время 2- и 4-иодпиридины

(1b, 3b, 4b, 5b, 7b, 8b, 11b) получаются с более низкими выходами (30-55%), а реакция протекает медленно. Однако, насколько нам известно, это наилучшие результаты, которые были достигнуты при диазотировании-иодировании указанных субстратов под действием NaNO_2 . Мы установили, что снижение выходов иодпиридинов (1b, 3b, 4b, 5b, 7b, 8b, 11b,) связано с побочным образованием соответствующих гидроксипиридинов, качественный и количественный анализ которых проводился методами ТСХ, ВЭЖХ, ГХ-МС.

Таким образом, можно констатировать, что на сегодняшний день для диазотирования-иодирования аминопиридинов и некоторых бензтиазолов под действием NaNO_2 наиболее эффективным является использование *трет*-бутанола в качестве растворителя и H_3PO_4 как кислотной компоненты. При этом известные ранее различия в поведении 2- и 4-аминопиридинов от 3-аминопиридинов в реакции диазотирования-иодирования сохраняются и в этом случае.

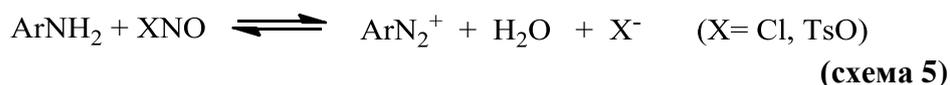
4. Сравнительный квантово-химический анализ реакций диазотирования и дediaзотирования анилинов и аминогетероциклов

При диазотировании-иодировании аминопиридинов в присутствии *p*-TsOH образуются не иодпиридины, но тозил- и гидроксипиридины, что принципиально отличается от результатов тех же реакций с ароматическими аминами. Для понимания обнаруженного различия мы провели квантово-химическое моделирование процессов диазотирования и последующего распада diaзониевых солей 2-, 3- и 4-аминопиридинов (1-3), а также 2-амино-5-бромпиридина (4) в сравнении с анилином и 4-нитроанилином. Расчеты проводились методами функционала плотности (DFT) $b3lyp$ в базисе 6-311*, как в приближении изолированных молекул (газовая фаза), так и в растворах с применением метода РСМ.

Анализ параметров, характеризующих геометрическое и электронное строение исходных указанных аминопиридинов и анилинов, не обнаружил явных различий.

Расчет электронной и пространственной структуры соответствующих diaзоний-катионов показал, что пиридиновый цикл слабо связан с diaзониевой группой в сравнении с ароматическими производными. Так, катионы с diaзониевыми группами во 2- и 4-м положениях пиридинового кольца имеют заметно большие межатомные расстояния C-N^1 и соответственно более слабые связи, чем пиридил-3-diazоний, фенил- и 4-нитрофенил-diazоний. Кроме того, для 2- и 4-diazоний пиридинов порядки связей C-N^1 имеют наименьшие значения, а порядки $\text{N}^1\equiv\text{N}^2$ связей, напротив, наибольшие.

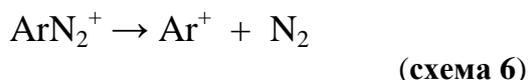
Нами проведены расчеты термодинамики процессов диазотирования аминопиридинов в сравнении с анилинами, и распада соответствующих diaзоний-катионов. В качестве модельной системы диазотирования рассмотрены реакции соответствующих аминов с нитрозилхлоридом (ClNO) и нитрозилтозилатом (TsONO) (схема 5).



Показано, что реакции диазотирования аминов становятся термодинамически возможными в водных растворах за счет больших величин сольватации ионных продуктов реакции ArN_2^+ и X^- , хотя наблюдаются симбатные изменения значений ΔG и ΔG_{solv} . При сравнении величин ΔG_{solv} оказалось, что термодинамическая вероятность диазотирования падает в ряду анилин > 3- > 2- > 4-аминопиридины > 2-амино-5-бромпиридин > 4-нитроанилин. При этом значения ΔG_{solv} для всех изученных аминов оказываются отрицательными. Полученные данные объясняют известные затруднения при диазотировании аминопиридинов, связанные с конкурирующим протонированием пиридинового атома азота: снижается концентрация нейтральных субстратов, которые, собственно, и подвергаются диазотированию.

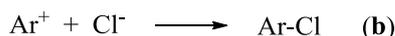
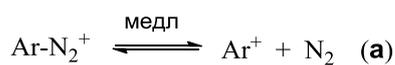
Кроме того, для всех изученных аминов диазотирование в присутствии *p*-TsOH показывает большую термодинамическую предпочтительность сравнительно с HCl, что может вносить вклад в объяснение преимущества использования *p*-TsOH в качестве кислотной составляющей диазотирования.

Стабильность диазониевых солей может быть охарактеризована энергиями их распада до молекулярного азота и ароматического катиона (схема 6).

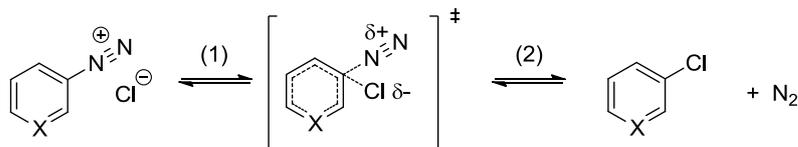


Вычисленные значения энтальпий и свободных энергий такого распада в газовой фазе и в водных растворах показывают, что термодинамическая стабильность всех катионов с диазониевыми группами во 2- и 4-положениях пиридинового цикла существенно ниже, чем арендиазоний и пиридил-3-диазоний катионов. Этот вывод согласуется с данными электронного и пространственного строения пиридилдиазоний катионов и известными экспериментальными данными о низкой устойчивости пиридилдиазониевых солей.

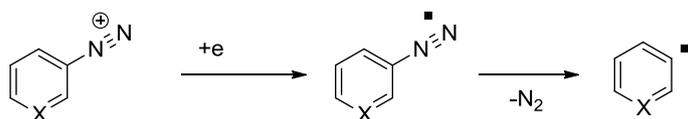
Реакции дediaзотирования ароматических диазониевых солей могут проходить по пути моно- или бимолекулярного замещения диазониевой группы нуклеофилами (S_N1 и S_N2 механизмы) (схемы 7а, б и 8), либо через предварительное одноэлектронное восстановление диазониевой группы до диазенильных радикалов, которые распадаются с выбросом азота и образованием арильных радикалов (схема 9).



(схема 7)



(схема 8)



(схема 9)

X = N, CH

Мы провели анализ всех указанных механизмов замещения диазониевых групп нуклеофилом в производных пиридинов в сравнении с бензол- и 4-нитрофенилдиазониевыми соединениями по схемам 7-9. В качестве нуклеофила выбран хлорид-ион.

В механизме S_N1 лимитирующей стадией является отщепление диазониевой группы. Оказалось, что энергетические барьеры для распада 2- и 4-пиридилдиазониевых катионов существенно ниже, чем для производных бензола, а 3-пиридилдиазоний катион по этим характеристикам приближается к последним. Таким образом, в реакциях дediaзотирования по механизму S_N1 диазоний-пиридины (особенно 2- и 4-замещенные) должны обладать существенно большей реакционной способностью сравнительно с фенилдиазониевыми катионами.

Для моделирования механизма S_N2 были определены структуры переходных состояний (ПС) реакции хлоро-дediaзотирования (рис. 1) (схема 8).

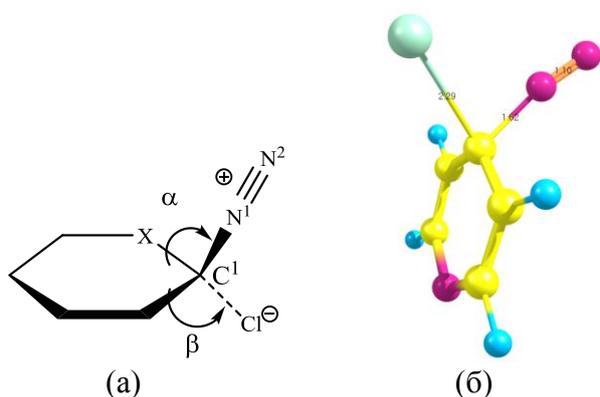


Рис. 1. Структура переходного состояния реакции замещения диазониевой группы хлорид-ионом по механизму S_N2 , вычисленная методом b3lyp/6-311G*: (а) схематическое строение; (б) молекулярная модель на примере 4-пиридилдиазоний катиона

Оптимизированные структуры и ключевые параметры пиридилдиазоний хлоридов, а также фенил- и 4-нитрофенилдиазоний хлоридов удалось получить ab initio методом (RHF) в базисе 6-311G* (рис 2).

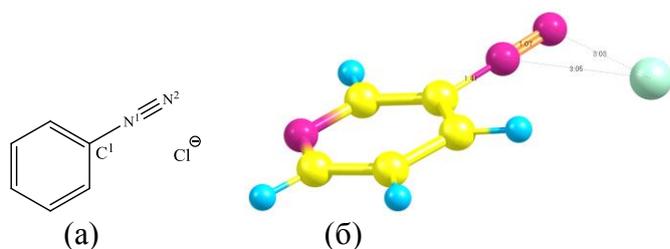


Рис. 2. Схематическая структура фенилдиазоний хлоридов (а) и молекулярная модель 3-пиридилдиазоний хлорида (б), вычисленные методом RHF/6-311G*

Диазониевые группы аренидиазоний хлоридов имеют линейное строение сходное с диазоний-катионами, и хлорид-ион лежит в плоскости ароматического кольца, что находится в хорошем соответствии с известными рентгенокристаллографическими данными для некоторых солей диазония. При этом в диазоний хлоридах имеет место удлинение связей C^1-N^1 и укорочение связей N^1-N^2 сравнительно с соответствующими диазоний-катионами.

Процессы распада переходных состояний до арил-, (гетарил) хлоридов во всех случаях сильно экзотермичны и не показывают заметных различий между производными пиридина и бензола. Напротив, энергетические барьеры в лимитирующей стадии (образование ПС) для пиридилдиазоний хлоридов и фенилдиазоний хлорида сильно различаются. 2- и 4- $PyN_2^+Cl^-$ показывают более чем двукратное снижение энергетических барьеров сравнительно с $PhN_2^+Cl^-$, а значения ΔG_1 и $\Delta G_{1\text{ solv}}$ для 3- $PyN_2^+Cl^-$ приближаются к $PhN_2^+Cl^-$ (рис. 3).

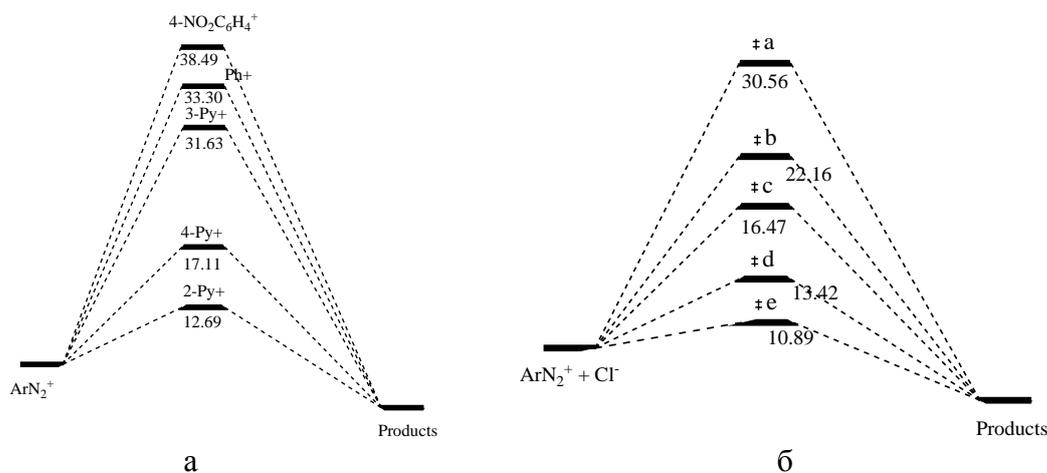


Рис. 3. (а) Профили изменений свободных энергий реакций нуклеофильного замещения диазониевых групп хлорид-ионом по механизму S_N1 в водных растворах, вычисленных методом b3lyp/6-311G* PCM; (б) Профили изменений свободных энергий реакций нуклеофильного замещения диазониевых групп на хлорид-ион по механизму S_N2 в водных растворах, вычисленных методом b3lyp/6-311G* PCM (\neq - переходные состояния: \neq а $PhN_2^{\delta+} \cdots Cl^{\delta-}$, \neq б $3-PyN_2^{\delta+} \cdots Cl^{\delta-}$, \neq в $4-PyN_2^{\delta+} \cdots Cl^{\delta-}$, \neq д $2-PyN_2^{\delta+} \cdots Cl^{\delta-}$, \neq е $4-NO_2C_6H_4N_2^{\delta+} \cdots Cl^{\delta-}$)

Однако полученные расчетные данные не позволяют сделать выбор между S_N1 или S_N2 пути для нуклеофильного замещения солей пиридилдиазония: вычисленные значения энергий Гиббса распада

соответствующих солей пиридилдиазония различаются не на много, что указывает на равновероятность протекания этих реакций по обоим маршрутам.

В целом, установленная легкость замещения диазониевой группы в 2- и 4-пиридиновых производных на хлорид-ион совпадает с известной склонностью пиридина вступать в реакции нуклеофильного замещения по положениям 2 и 4. Кроме того, расчеты предсказывают для всех типов диазониевых солей значительное повышение энергетических барьеров процессов дediaзотирования с повышением полярности среды. Это приводит к важному заключению, что неполярные среды должны резко повышать реакционную способность диазониевых соединений.

Распад диазониевых солей по радикальному механизму происходит, как известно, под действием Cu^+ (реакция Зандмейера), металлической меди в присутствии HCl , HBr (реакция Гаттермана) или иных восстановителей (схема 10).



(схема 10)

Поскольку галоидарены из арильных радикалов могут получаться не только в реакции с CuX_2 (схема 10б), но и иными путями, мы провели расчет лишь ключевого процесса образования арильных радикалов из диазоний-катионов.

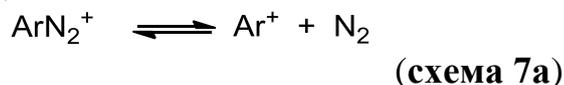
Расчеты показали, что восстановление всех изученных арендиазоний катионов и их последующий распад до арильных радикалов являются сильно экзотермичными процессами, протекающими без энергетических барьеров. Следовательно, в случае возможности переноса электрона (присутствие солей меди Cu^+ или иных восстановителей) распад арендиазониевых солей происходит исключительно по радикальному механизму (схема 9) без заметного вклада реакций 7 и 8.

Таким образом, расчеты показали, что диазониевая группа слабо связана с пиридиновым циклом особенно в положениях 2- и 4- сравнительно с бензольным кольцом, что обуславливает легкость ее замещения нуклеофилами по механизмам $\text{S}_{\text{N}}1$ и $\text{S}_{\text{N}}2$. Низкие энергетические барьеры S_{N} реакций 2- и 4-диазонийпиридинов приводят к малой селективности нуклеофильного замещения. По этой причине при диазотировании 2- и 4-аминопиридинов нитритом натрия в присутствии иодида калия и *n*-толуолсульфокислоты наблюдаются низкие выходы желаемых иодпиридинов. Малая скорость диазотирования этих соединений приводит к возрастанию доли конкурирующего процесса окисления KI (схема 11), что в итоге снижает действующие концентрации диазотирующего агента и иодид-аниона.



(схема 11)

Методом b3lyp/6-311G* мы определили пространственную и электронную структуру широкого ряда пяти- и шестичленных гетероциклических diaзониевых катионов $\text{Het-N}\equiv\text{N}^+$, и вычислили термодинамические параметры их распада до соответствующих гетероциклических катионов Het^+ в газовой фазе и в водных растворах по реакции (7a):



Результаты показывают, что diaзоний-катионы всех пятичленных π -избыточных гетероциклов должны быть относительно стабильными подобно аренидиазоний катионам. Энергия отрыва diaзониевой группы шестичленных diaзоний катионов резко снижается до величин, характерных для пиридил-2-diazоний катиона. Это согласуется с немногочисленными экспериментальными данными о выделении diaзоний катионов при diaзотировании 2-аминопиррола и некоторых аминопиразолов.

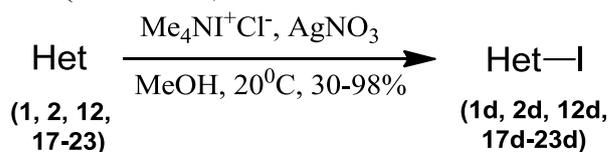
5 Иодирование аминопроизводных азотсодержащих гетероциклов под действием $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в метаноле и в отсутствие растворителя

Иодаминогетероциклы – соединения с большими потенциальными возможностями к дальнейшей функционализации (по аминогруппе и по связи C-I). Ранее было показано, что $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в серной кислоте способен иодировать умеренно дезактивированные арены, а в присутствии добавок Ag_2SO_4 проявляет суперэлектрофильные свойства [Filimonov V.D et. al., *Synthesis*, 2008, 3, 401].

Поскольку использование сильноокислотных сред для реакций с сильноосновными гетероциклами выглядит малоперспективно, для электрофильного иодирования ряда аминогетероциклов (**1**, **2**, **12**, **17-23** (табл. 3)) мы использовали $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в растворе метанола.

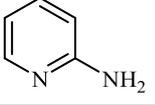
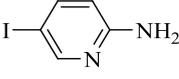
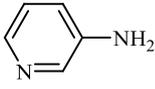
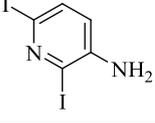
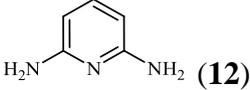
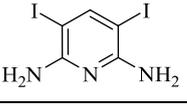
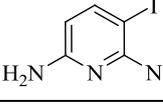
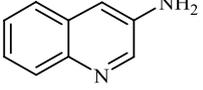
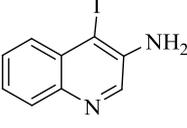
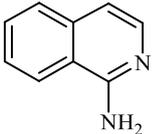
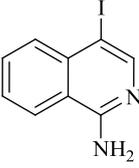
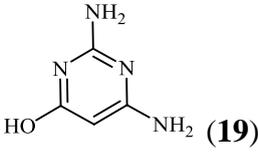
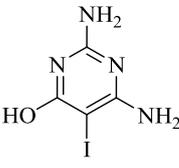
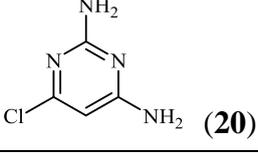
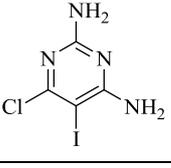
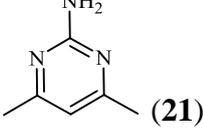
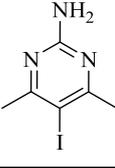
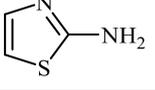
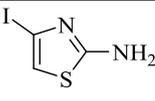
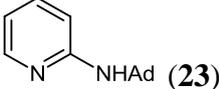
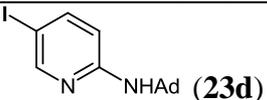
Однако оказалось, что в данных условиях только 2,6-диаминопиридин (**12**) способен иодироваться с высоким выходом. Остальные аминопроизводные (**1**, **2**, **17-23**) не иодируются действием $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в метаноле или иодируются очень медленно.

Мы нашли, что активность иодирующего агента может быть повышена добавками нитрата серебра. Это позволило провести электрофильное иодирование ряда электронодефицитных аминогетероциклов (**1**, **2**, **12**, **17-23**) при 20°C (схема 12).



(схема 12)

Таблица 3. Иодирование ароматических гетероциклических аминов (**1, 2, 12, 17-23**) под действием $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{AgNO}_3$ в метаноле при 20°C (мольное соотношение органический субстрат: $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-:\text{AgNO}_3$ 1:1,2:1,2)

Субстрат	Время, мин	Продукт	Выход, %
 (1)	30	 (1d)	60
 (2)	180	 (2d) ³	50
 (12)	5	 (12d) ¹	85
	120	 (12e) ²	50
 (17)	20	 (17d)	93
 (18)	60	 (18d)	23
 (19)	30	 (19d)	95
 (20)	20	 (20d)	63
 (21)	30	 (21d)	65
 (22)	30	 (22d)	30
 (23)	30	 (23d)	77

¹Соотношение $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-:\text{AgNO}_3$ 1:2.4:2.4.

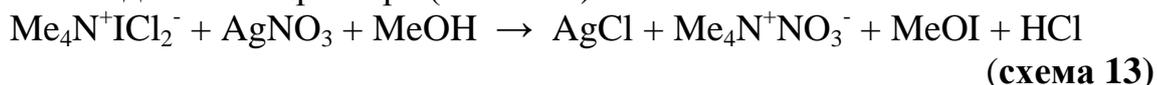
²Температура реакции 0 °С, реагент $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в MeOH .

³Температура реакции 70 °С.

Так, в течение 30 мин была достигнута полная конверсия субстратов (**1**, **23**), а 2,6-диаминопиридин (**12**) в описываемых условиях иодировался практически мгновенно с количественным выходом. Однако 2-амино-5-бромпиридин (**4**) оказался инертным по отношению к системе $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{AgNO}_3$. Необходимо отметить, что в целом, наблюдалась ожидаемая для электрофильного замещения чувствительность к электронному влиянию заместителей. Так, например, 2,4-диамино-6-гидроксиимидин (**19**) иодировался практически с количественным выходом (таблица 3), а 2-амино-4,6-диметилпиридин (**21**) реагировал медленнее с 65%-ым выходом иодпроизводного (**21d**).

Таким образом, показано, что $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в присутствии нитрата серебра в метаноле является удобным и эффективным иодирующим реагентом, позволяющим получать иодсодержащие аминогетероциклы с выходами, превышающие таковые с использованием других иодирующих реагентов, а 2,4-диамино-6-хлор-5-иодпиримидин (**20**) синтезирован впервые.

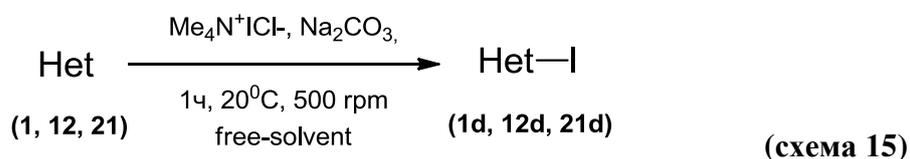
Вопрос об активирующем влиянии AgNO_3 в данной работе детально не изучался. Однако на основе известных теоретических и экспериментальных данных мы предполагаем образование электрофильных интермедиатов гипоиодитного характера (схема 13):



В то же время, не исключено, что в качестве электрофильного агента может выступать и хлорид иода, образование которого возможно в результате следующей реакции (схема 14):



В данной работе мы впервые показали принципиальную возможность иодирования аминогетероциклов на примере соединений (**1**, **12**, **21**) под действием $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ с добавками основания (Na_2CO_3) в отсутствие растворителя в планетарной шаровой мельнице РМ-100 при 500 об/мин (схема 14).



Het-I= 2-амино-5-иодпиридин (**1d**) 91%; 2-амино-4,6-диметил-5-иодпиримидин (**21d**) 81%; 2,6-диамино-3,5-дииодпиридин (**12d**) 65%.

Оказалось, что выходы иодированных продуктов (**1d**, **12d**, **21d**) сопоставимы или даже превышают таковые, полученные при использовании метанольного раствора $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ с добавками AgNO_3 (таблица 3). Такой

способ проведения реакции весьма перспективен, поскольку отвечает требованиям «Зеленой химии», в настоящий момент исследования в этой области продолжаются.

Выводы

1. Обнаружена новая реакция превращения аминопиридинов в пиридилтозилаты через диазотирование под действием NaNO_2 и *p*-TsOH в водных пастах.

2. Показано, что сульфокатиониты не могут быть использованы в качестве кислотной компоненты реакций диазотирования-иодирования аминопиридинов в отличие от подобных процессов в ряду анилинов.

3. Разработан удобный, одностадийный метод диазотирования-иодирования аминопиридинов и аминобензотиазолов под действием системы $\text{NaNO}_2/\text{H}_3\text{PO}_4/\text{KI}$ в *трет*-бутаноле, позволяющий с высокими выходами получать соответствующие иодгетероциклы, представляющие практическую ценность для органического синтеза.

4. Впервые квантово-химическими методами *ab initio* и DFT определены поверхности потенциальной энергии реакций диазотирования-дедиазотирования аминопиридинов и анилинов. Вследствие более низких энергетических барьеров дедиазотирования аминопиридинов эти реакции протекают по механизмам нуклеофильного замещения. Напротив, для анилина реакции S_N маловероятны вследствие высокого энергетического барьера, и дедиазотирование проходит только через стадию одноэлектронного переноса.

5. Методами DFT проведены расчеты широкого ряда пяти- и шестичленных гетероциклических диазониевых катионов. Установлено, что диазониевые катионы шестичленных π -дефицитных гетероциклов малостабильны в сравнении с диазониевыми катионами пятичленных гетероциклов, последние по своей устойчивости подобны ароматическим карбоциклическим диазониевым катионам.

6. Разработан удобный препаративный метод электрофильного иодирования аминопроизводных пиридинов и пиримидинов, а также аминохинолина и аминоизохинолина под действием комплексной соли хлорида иода $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-$ в метаноле и в отсутствие растворителя.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Filimonov V.D., Semenischeva N.I., Krasnokutskaya E.A., Tretyakov A.N., Hwang H.Y., Chi K. Sulfonic Acid Based Cation-Exchange Resin: A Novel Proton Source for One-Pot Diazotization-Iodination of Aromatic Amines in Water. //Synthesis, 2008. – № 2. - p. 185-187;

2. Tretyakov A.N., Krasnokutskaya E.A., Gorlushko D.A., Ogorodnikov V.D., Filimonov V.D. A new one-pot solvent-free synthesis of pyridinyl tosylates via

diazotization of aminopyridines. //Tetrahedron Letters, 2011. -V. 52 - №. 1. -p. 85-87;

3. Горлушко Д.А.,Филимонов В.Д.,Семенищева Н.И., Краснокутская Е.А., Третьяков А.Н., Bong Seong Go, HoYun Hwang, Eun Hye Cha,Ki-Whan Chi Простой и эффективный метод диазотирования-иодирования ароматических аминов в водных пастах под действием систем: NaNO_2/n -толуолсульфокислота и $\text{NaNO}_2/\text{NaHSO}_4$. // Известия Томского политехнического университета, 2008. - т.312 - № 3. - с. 79-82;

4. Лесина Ю.А., Третьяков А.Н., Краснокутская Е.А. Иодирование аминокпроизводных азотсодержащих гетероциклов под действием $\text{Me}_4\text{N}^+\text{Cl}^-/\text{AgNO}_3$ в метаноле. // Известия Томского политехнического университета, 2009. - т.315 - № 3. - с. 65-68;

5. Третьяков А.Н., Семенищева Н.И., Филимонов В.Д. Исследование реакций иододезаминирования аминопиридинов под действием новых диазотирующих агентов. //Химия и химическая технология в XXI веке: Тезисы VIII Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов - Томск, 14-15 мая 2007 г. - Томск: Изд. ТПУ, 2007. - с. 174

6. Семенищева Н.И., Трусова М.Е., Третьяков А.Н., Краснокутская Е.А. Стабильные арилсульфонатные соли диазония мономерного и полимерного строения: новые подходы к получению, структура и использование в органическом синтезе. // Студент и научно-технический прогресс: Материалы XLV международной научно-студенческой конференции - Новосибирск, 10-12 апреля 2007 г. - Новосибирск: НГУ, 2007. - с. 52

7. Семенищева Н.И., Трусова М.Е., Третьяков А.Н. Мономерные и полимерные арилдиазоний тозилаты: получение, исследование строения и применение в органическом синтезе. // Научное химические технологии: Тезисы докладов II молодежной научно-технической конференции - Москва, 16-18 октября 2007 г. - Москва: МГАТХТ им. М.В. Ломоносова, 2007. - с. 56

8. Третьяков А.Н., Краснокутская Е.А. Разработка нового эффективного метода получения тозилпиридинов через реакции диазотирования в водной пасте. // Химия и химическая технология в XXI веке: Тезисы IX Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов – Томск, 16-17 мая 2008 г.;

9. Третьяков А.Н., Погадаева Ю.Г. Исследование препаративных возможностей реагента $\text{Me}_4\text{N}^+\text{ICl}_2^-/\text{AgNO}_3$ в синтезе иодсодержащих ароматических гетероциклов. // Химия и химическая технология в XXI веке: Материалы X Юбилейной всероссийской научно-практической конференции

студентов и аспирантов - Томск, ТПУ, 13-15 мая 2009. - Томск: ТомПУ, 2009. - с. 138;

10. Третьяков А.Н. Исследование реакции диазотирования-иодирования 2-амино-5-бромпиридина в *трет*-бутиловом спирте. // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов - Томск, ТПУ, 12-14 мая 2010. - Томск: Изд. ТПУ, 2010. - с. 239-241;

11. Третьяков А.Н., Погребняк Ю.В. Экспериментальное и теоретическое исследование реакций диазотирования аминопиридинов в присутствии *n*-толуолсульфокислоты. // Актуальные проблемы органической химии: XIII молодежная школа-конференция - Новосибирск, 12-19 сентября 2010. - Новосибирск: НИОХ СО РАН, 2010. - с. 172;

12. Третьяков А.Н., Погребняк Ю.В., Краснокутская Е.А. Исследование новых диазотирующих систем в ряду аминопиридинов в воде и водной пасте. // Химия и химическая технология. Материалы I международной российско-казахстанской конференции, Томск, ТПУ 25-27 апреля 2011. – Томск, ТПУ, 2011 – с 392-393;

13. Третьяков А.Н. Диазотирование-иодирование гетероциклических аминов в неводных слабокислых средах. // XIV молодежная конференция по органической химии, Екатеринбург, 10-14 мая 2011. с. 237-239;

14. Третьяков А.Н. Диазотирование-иодирование гетероциклических аминов в *трет*-бутиловом спирте. // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы X II Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов - Томск, ТПУ, 11-13 мая 2011. - Томск: Изд. ТПУ, 2011. - с. 208-210.